Clinical Importance of Electroretinographic Oscillatory Potentials in Adult-Onset Diabetes Mellitus

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7927

正　誤　表

金沢大学十全医学会雑誌　第96巻　第1号　172－209　(1987)

成人型糖尿病における網膜電図律動様小波の臨床的意義に関する研究

金沢大学医学部眼科学講座（主任：米村大蔵教授）
奥　村　　忠

(昭和62年1月17日受付)

誤	正
p. 173　右41行目 ……と定義した．以上同様にして	……と定義した．以下同様にして
p. 174　Fig. 1 の4行目 of O_1, O_2, O_3, and O_4	of O_1, O_2, O_3 and O_4
p. 182　右10行目 Scott　0期　112名　221眼	Scott　0期　112名　211眼
p. 196　Fig. 23 の中段左 1.2mg/dl	＜1.2mg/dl
p. 197　Fig. 24 の9行目 ***, P＜0001.	***, P＜0.001.
p. 201　右3行目 早期発見のための見下最も	早期発見のための目下最も
p. 205　文献 **3)** の2行目 1566-1584 (1972)	1566-1584 (1962)
p. 206　文献 **25)** の4行目 Acta Ophthalmal.,	Acta Ophthalmol.,
p. 209　14行目 kanazawa 920－J. Juzen Med. Soc.	Kanazawa 920－J. Juzen Med. Soc.

金沢大学十全医学会雑誌　第96号　第1号　172－209　(1987)

成人型糖尿病における網膜電図律動様小波の臨床的意義に関する研究

金沢大学医学部眼科学講座（主任：米村大蔵教授）
奥　村　　忠

(昭和62年1月17日受付)

成人型糖尿病患者（303名572眼）において網膜電図の律動様小波を研究した．律動様小波の振幅に加えて時間的因子（頂点潜時・頂点間隔）をも定量的に調べた．網膜症を有しない眼における律動様小波の O_1 頂点潜時は振幅や頂点間隔に比してより高頻度に異常を呈した．O_1 頂点潜時は糖尿病患者における早期の網膜異常を探知するのに鋭敏である．網膜症の進行とともに頂点潜時の延長は高度になり，振幅は次第に減弱した．すなわち減弱した振幅と延長した頂点潜時を共に呈する眼の検出頻度は増加した．従って振幅減弱は糖尿病性網膜症の重篤度を反映する．26カ月以上の経過観察期間中に，糖尿病性網膜症はOPs振幅和ΣO高度低下（85.8 μV未満）群では，振幅和ΣO正常（149.5 μV以上）群や振幅和ΣO軽度低下（85.8 μV以上149.5 μV未満）群に比してより高頻度に進行した．尿蛋白陽性と振幅和ΣO低下（149.5 μV未満）の合併症例における網膜症（Scott Ⅰ～Ⅲ期）検出頻度は97.4%であった．また重症網膜症（Scott Ⅲ期）と振幅和ΣO低下（149.5 μV未満）の合併症例における尿蛋白陽性頻度は79.3%に達した．以上より糖尿病における網膜障害の早期症状として頂点潜時の延長がみられ，振幅の減弱は網膜症の重篤度や網膜症の進行予知に有用であるとともに腎症の存在を示唆することが明らかにされた．

Key words electroretinogram, oscillatory potentials, diabetic retinopathy, diabetic mellitus, proteinuria, nephropathy

糖尿病性網膜症（網膜症）は成人における失明の主因を占め，その早期診断，病態把握および予後の予知は極めて重要な課題である．網膜電図（electroretinogram, ERG）は網膜機能の数少ない他覚的検査法としての優れた特性を有し，ERGを糖尿病患者の網膜障害の検索に活用しようとする努力が多くの先人によってなされた．

1961年以前のERGに関しては光刺激強度が低くしかも記録系の性能の限界ゆえに，観察波形はa波とb波に限られていた．網膜症におけるa波やb波の異常は進行した病期に至ってはじめて検出された[1]．しかしこの病期ではすでに検眼鏡的に網膜症が検出されるので，ERGは網膜症の重篤度を知る一指標とはなりえても，網膜症の早期診断には価値が低いと思われていた．Cobbら[2]は強い閃光刺激によってb波に重畳する一連の小波群wavelets を報告した．しかしこの小波群はその後数年以上にわたってもなお注目されず，完全に等閑視され，ましてその意義は全く不明のままであった．米村らはこの小波群を系統的に研究し，その臨床的重要性を見出し，律動様小波（oscillatory potentials, OPs）と命名した[3)~5)]．とくに糖尿病患者において網膜症が検出されない時期（前網膜症期 pre-retinopathic stage, Scott 0期）でもOPsの振幅が低下しうることが米村ら[3)~5)]によって初めて指摘され，糖尿病における網膜障害を眼底所見に先立ちOPs所見によって検出する新法が拓かれた．この知見は内外で広く追試確認され[6)~16)]，ここにOPsは糖尿病における網膜障害の早期発見に重要な意義を有することが認識されるに至った[17)~21)]．OPsの臨床応用に関する従来の報告のほとんどがOPsの振幅のみの定性的な分

Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; EOG, electroocurogram; ERG, electroretinogram; FFA, fluorescein fundus angiography; GFR, glomerular filtration rate; HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; L/D, light peak-dark trough ratio; OPs, oscillatory potentials.

析に終始していた．OPsの振幅にくらべて頂点潜時や頂点間隔は体積伝導体などの影響を受けにくいから，正常人においてばらつきの程度（変異係数）は振幅では比較的大きく，頂点潜時や頂点間隔ではるかに小さいという特徴を有する[22]．米村ら[3)22)23)]はOPsの振幅のみならず頂点潜時および頂点間隔を糖尿病において分析し，OPsの時間的因子の有用性を指摘した．

上記の如く糖尿病における網膜障害の早期発見にOPsが有用であるが，成人型糖尿病に焦点を合わせて網膜障害を病期別に，電気生理学的立場から詳細に検討した報告はみあたらず，また腎症および罹病期間とOPsとの対応については検討されていない．また，OPsを指標として網膜症の進行を予知できるか否かについてはBresnickら[24)]や若年型糖尿病におけるSimonsen[25)]の業績があるのみである．本研究では成人型糖尿病において網膜症の病期別のOPs所見，糖尿病の罹病期間とOPs所見，OPsと網膜症の進行との関係などをOPsの振幅のみならず時間的因子（頂点潜時，頂点間隔）についても調べ，糖尿病における網膜障害の早期発見および網膜症の予後の予知へのOPsの応用の途を求め，併せて糖尿病の三大合併症の一つである腎症とOPsとの関係をも調べた．

対象および方法

Ⅰ．対象患者

昭和50年11月1日から55年10月31日までの5年間に当科を受診した成人型糖尿病患者303名（30～69才，男184名，女119名）572眼を対象とした．糖尿病の病型は主としてII型に属し，一時的にインスリン治療を要したものは45名であった．

本報では眼底所見をScott分類（1953）[26)]に基づいて分類した．OPsはScott IV期の増殖型網膜症では記録不能なまでに減弱し，その定量的分析が困難であるので，成人型糖尿病の前網膜症期と単純型網膜症のScott Ⅰa，IIおよびIIIa期に限定して検討した．前網膜症期を以下便宜上Scott 0期と呼称し，Scott Ⅰa期をScott Ⅰ期，Scott II期をScott II期，Scott IIIa期をScott III期と本報では記載することにした．Scott分類（1953）[26)]によるⅠa，II，IIIa期は福田の分類[27)]のＡⅠ，ＡIIおよびＡII期に相当するとみなしてよい．眼底所見の病期別にみた人数（眼数）はScott 0期174名（326眼），Scott Ⅰ期58名（92眼），Scott II期55名（94眼），Scott III期37名（60眼）であった．そのうち左右眼で異なった病期の眼所見を呈したものは21名（Scott 0期とⅠ期が10名，Scott Ⅰ期とII期が7名，Scott II期とScott III期が4名）であった．したがって網膜症発症頻度は45.9%（303名中139名）であった．

網膜症以外の眼底疾患をもつもの，白内障などのため詳細な眼底所見が困難であったもの，±3Dを越える屈折異常を有するもの，Scott 0期（前網膜症期）でScheie分類[28)]のS_2またはH_2以上の網膜血管硬化症を有するものは除外された．

血糖のコントロールに関しては，内科的な総合判定に従い，またERG記録時の空腹時血糖値を測定し，以下の如く区分した．すなわち中尾ら[29)]，坂本ら[30)]の分類法を参考にし，空腹時血糖値120 mg/dl以下（Glucose Oxidase法）のものを優，120 mg/dlを越え170 mg/dl未満のものを良，170 mg/dl以上のものを不可とした．血糖のコントロールの優群が93名，良群が71名，不可群が44名であり，残りの95名は血糖のコントロール状態が不明であった．

II．律動様小波の記録方法および計測方法

OPsの記録および計測方法は米村ら[31)~34)]の方法に準じた．すなわち被検眼をミドリンP®（0.5%トロピカミド，0.5%塩酸フェニレフリン）で径約7 mmに散瞳した．被検眼角膜から25 cmの距離に刺激装置（日本光電MSP-20）の発光部を置いた．関電極を金大式コンタクトレンズ[35)]を介して角膜上に，不関電極を前額部正中に置いた．5分間の暗順応後に20ジュールのERG刺激によって誘起されるERG電位を陰極線オッシロスコープ（日本光電VC-7）管面上に描出し，これを写真撮影し記録した[31)~34)]．OPsの計測を容易にするために増幅器（日本光電AVB-2）の時定数を3 msecとした．1 kHzで3 db減衰するように高域周波数特性を設定した．掃引速度を水晶発振器（1 kHz，洪和精機，誤差10^{-3}%以下の矩形波）によってERG記録時に毎回校正した．

OPs振幅の計測法はSimonsen[6)]，Algvereら[36)]の方法に準じ，米村と蓮井の方法[31)~34)]と同一である（図1）．すなわち基線とO_1の上行脚との交点と，O_1とO_2との間（N_1）とを直線で結び，次にこの直線がO_1の頂点から基線に下した垂線と交わる点を求め，この交点とO_1の頂点間の距離をもってO_1の振幅と定義した．O_1とO_2の間の谷（N_1）とO_2とO_3との間の谷（N_2）とを直線で結び，この直線とO_2の頂点から下した垂線と交わる点を求め，この交点とO_2の頂点間の距離をもってO_2の振幅と定義した．以上同様にしてO_3，O_4の振幅を測定し，O_1～O_4の振幅の総和をΣO（振幅和と称する）と記した．N_1を通る垂線がO_1とO_2の頂点を結ぶ線と交わる点を求め，この交点とO_1とO_2の間の谷との距離をもってN_1の振幅とし，O_2とO_3との間の谷（N_2），O_3とO_4との間の谷（N_3）についても，同様にしてN_2，N_3の振幅を求め，その振幅の総和

をΣN（振幅和と称する）と記した．O_1とO_2，O_2とO_3，O_3とO_4，N_1とN_2およびN_2とN_3との頂点潜時の差をそれぞれ頂点間隔T_1，T_2，T_3，t_1およびt_2と記した（図1）．

シロネズミ[37]，ウサギ[38]，サル[39]，ヒト[40]において強力な閃光ではa波はa_1波とa_2波に分峰し，両者間に小さい陽性方向のhump（頂点潜時7.0～8.5 msec，36～37°C）がみられることがある．このhumpは次の理由からOPsとは異なるものと推論される．(1)低温（20～25°C）と高温（39～45°C）ではウサギのO_1～O_4は消失するのに対し，このhumpは残存すること（ウサギ in vitro）[38]，(2)頂点潜時に関して，このhumpの温度係数Q_{10}（2.25，ウサギ in vitro）[38]はO_1，O_2（3.75，3.51）に比べて小さいこと，(3)アスパラギン酸ナトリウム（10～20 mM）処理でO_1～O_4（ウサギ in vitro）[38]は消失するが，上記humpは残存すること（ウサギ in vitro[38]，ヒト in vitro）[40]．(4)細胞外誘導で記録された視細胞電位（late recepter potential）に上記humpに相当すると思われる“振れ”が存在する（サル in vivo）[39]．これに対しOPsは視細胞起源ではなく，postsynapticな神経細胞（neurones）と密接に関係するといわれている[41～46]．以上から，上記humpはO_1～O_4とは発生機序を異にすると考えられるので，本報ではOPs計測対象から上記humpを除外した．なお，仮にこのhumpをOPsに加味して計測したとしても，通常このhumpの振幅はO_1～O_4のそれらに比べて小であるから，計測結果に大差が生ずるとは考えられない．

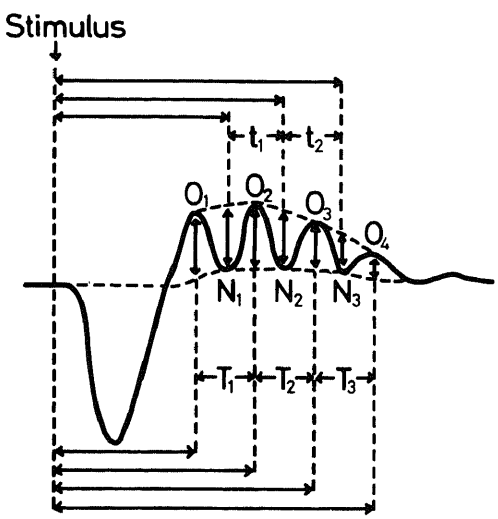


Fig. 1. Schematic illustration of the amplitudes, peak latencies and peak intervals of the oscillatory potentials. The amplifier time constant was 3 msec. The summed amplitude of O_1, O_2, O_3, and O_4 in each individual is expressed by symbol ΣO; the summed amplitude of N_1, N_2 and N_3 by ΣN.

正常対照群におけるOPsの各振幅和（ΣO, ΣN），各頂点潜時（O_1～O_4，N_1～N_3），各頂点間隔（T_1～T_3，t_1, t_2）の母集団はほぼ正規分布に従うようにみえるから，それらの正常範囲を正常対照群における$M \pm 2\sigma$（Mは平均値，σは標準偏差）とみなすことができる[31～34]．したがってOPs計測値のうち，上記の定義による正常範囲を逸脱するものを異常と判定した．χ^2検定またはFisherの直接確率計算法を用い，2群間の平均値の差の検定にはt検定を用い，3群以上では分散分析後多重比較（Scheffe法）を行い，危険率5％以下をもって有意とした．

腎機能とOPsとの関連性を調べるためにOPs記録と同一日に採血し，血清クレアチニンをJaffé反応で，血中尿素窒素（BUN）濃度をDiacetylmonoxime法で測定した．

成　　績

Ⅰ．網膜症の発症頻度

口渇，多飲，多食，多尿，体重減少および全身倦怠感の発現時期を問診し，糖尿病の罹病期間が推定可能であった症例はScott 0期150名，Scott Ⅰ期45名，Scott Ⅱ期48名およびScott Ⅲ期34名の計277名であった．但し，左右眼が異なる病期を呈した場合は重症度が高い方の病期に含めた．

表1は各罹病期間群における前網膜症期（Scott 0期）の頻度および網膜症（Scott Ⅰ～Ⅲ期）の発症頻度を示す．罹病期間5年以上10年未満の群の網膜症（Scott Ⅰ～Ⅲ期）発症頻度（45.0%，80名中36名）は罹病期間5年未満の群のそれ（30.1%，103名中31名）より高く（$p<0.05$），罹病期間10年以上の群の網膜症（Scott Ⅰ～Ⅲ期）発症頻度（63.8%，94名中60名）は罹病期間5年以上10年未満の群のそれ（45.0%，80名中36名）より高かった（$p<0.05$）．罹病期間10年以上の群の重症網膜症（Scott Ⅲ期）発症頻度（25.5%）は罹病期間10年未満の群のそれ（5.5%）より高かった（$p<0.001$）（表1）．

Ⅱ．網膜症の病期と律動様小波

1．異常検出頻度

振幅和ΣOとΣNの異常検出頻度（M-2σ未満に低下）は網膜症の重症度が高いほど上昇し，Scott Ⅱ期にくらべScott Ⅲ期では振幅和ΣOとΣNの異常検出頻

度は高かった（おのおの $p<0.001$）（表2）．上向きの振れ（O_1～O_4）の頂点潜時の異常検出頻度（$M+2\sigma$ を越えて延長）は網膜症の重症度が高いほど上昇し，いずれの病期においても O_1 頂点潜時の異常検出頻度は他の頂点潜時（O_2～O_4）のそれより高かった（表3）．下向きの振れ（N_1～N_3）の頂点潜時の異常検出頻度（$M+2\sigma$ を越えて延長）は網膜症の重症度が高いほど上昇し，いずれの病期においても N_1 頂点潜時の異常検出頻度は他の頂点潜時（N_2, N_3）のそれより高かった（表4）．異常検出頻度はいずれの病期において

Table 1. Prevalence of diabetic retinopathy by Scott's classification in patients divided into three groups depending on duration of diabetes

Duration of diabetes (years)	Number of patients	Stage of retinopathy							
		0		I		II		III	
		Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%
0～4	103	72	69.9	14	13.6	11	10.7	6	5.5 ***
5～9	80	44	55.0 *	15	18.8	17	21.3	4	
≥10	94	34	36.2 *	16	17.0	20	21.3	24	25.5

Stage 0 signifies the pre-retinopathic stage (no ophthalmoscopically visible retinopathy). Scott's classification was used throughout the study. *, $p<0.05$; ***, $p<0.001$.

Table 2. Prevalence of amplitude suppression of the oscillatory potentials by stage of diabetic retinopathy

Stage	Amplitude					
	ΣO			ΣN		
	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%
0	326	51	15.6	326	42	12.9
I	92	20	21.7	92	13	14.1
II	94	27	28.7	94	22	23.4
III	60	40	66.7 ***	59	37	62.7 ***

The prevalence of amplitude suppression increased as the retinopathy progressed. ***, $p<0.001$.

Table 3. Prevalence of prolonged peak latencies of the oscillatory potentials by stage of diabetic retinopathy

Stage	Peak latency											
	O_1			O_2			O_3			O_4		
	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%
0	326	188	57.7	324	140	43.2	318	48	15.1	252	45	17.6
I	92	72	78.3 ***	92	52	56.5 *	90	18	20.0	62	15	24.2
II	94	78	83.0	94	65	69.1	91	32	35.2 *	54	14	25.9
III	60	53	88.3	59	45	76.3	50	26	52.0	23	8	34.8

The positive deflections (O_1～O_4) were studied. The prevalence of prolongation increased as the retinopathy progressed. The peak latency of the first positive deflection (O_1) was more frequently prolonged than the succeeding deflections (O_2～O_4). *, $p<0.05$; ***, $p<0.001$.

も N_1 頂点潜時にくらべ O_1 頂点潜時で高く，N_2 頂点潜時にくらべ O_2 頂点潜時で高かった（表3，4）．頂点間隔（T_1〜T_3，t_1，t_2）の異常検出頻度（$M+2\sigma$ を越えて延長）はどの病期でも29%以下であった（表5）．

Scott 0 期において，O_1 頂点潜時の異常検出頻度（57.7%）は振幅和 ΣO のそれ（15.6%）や頂点間隔 T_1 のそれ（21.5%）より高かった（おのおの $p<0.001$）（表2，3，5）．

OPs の異常を3型（振幅型異常，潜時型異常，混合型異常）に区分し，この型別にみた ERG 異常検出頻度を図2に示す．「振幅型異常」とは振幅和 ΣO が（$M-2\sigma$）未満に低下しているが，O_1 頂点潜時は正常範囲内にあるもの，「潜時型異常」とは O_1 頂点潜時が（$M+2\sigma$）を越えて延長しているが，振幅和 ΣO が正常範囲内にあるもの，「混合型異常」とは振幅和 ΣO と O_1 頂点潜時の両者ともに正常範囲を逸脱するものを意味する．図3に OPs の実例を示す．振幅型異常頻度はいずれの病期でも3.2〜5.0%であり，振幅型異常を呈した症例は稀であった．潜時型異常頻度は Scott 0〜II期で高い（46.0〜60.9%）が，Scott III期ではより低下（26.7%）した（$p<0.001$）．混合型異常頻度は網膜症の重症度が高いほど上昇し，Scott III期に到ると著しく上昇（61.7%）した（$p<0.001$）．OPs 正常（振幅和 ΣO と O_1 頂点潜時の両者とも正常範囲内にある）頻度は網膜症の重症度が高いほど低下しており，Scott III期の OPs 正常頻度は6.7%であった（図2）．

2．平均値

図4は，網膜症の各病期における OPs の振幅和（ΣO，ΣN）および頂点潜時（O_1〜O_4，N_1〜N_3）の平均値を，Scott 0 期の平均値に対する百分率で示す．本論文では，Scott 0 期における OPs の振幅和の平均値に対する Scott I 期，II期および III期の振幅和の平均値の百分率を振幅保存率と称し，Scott 0 期における OPs の頂点潜時の平均値に対する Scott I 期，II期および III期の頂点潜時の平均値の百分率を延長率と称

Table 4. Prevalence of prolonged peak latencies of the oscillatory potentials by stage of diabetic retinopathy

Stage	Peak latency								
	N_1			N_2			N_3		
	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%
0	326	145	44.5	323	99	30.7 ┐	310	45	14.5 ┐
I	92	46	50.0	91	43	47.3 ┘**	86	24	27.9 ┘**
II	94	57	60.6 ┐	94	53	56.4	90	30	33.3
III	59	49	83.1 ┘**	56	41	73.2	43	20	46.5

The negative deflections (N_1〜N_3) were studied. The prevalence of prolongation increased as the retinopathy progressed. The peak latency of the first negative deflection (N_1) was more frequently prolonged than the succeeding deflections (N_2, N_3). **, $p<0.01$.

Table 5. Prevalence of prolonged peak intervals of the oscillatory potentials by stage of diabetic retinopathy

Stage	Peak interval														
	T_1			T_2			T_3			t_1			t_2		
	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%	Number of eyes	Eyes affected	%
0	326	70	21.5	307	17	5.5	254	47	18.5	325	14	4.3	297	10	3.4
I	92	24	26.1	92	6	6.5	64	14	21.9	92	9	9.8	89	7	7.9
II	93	23	24.7	91	6	6.6 ┐	54	2	3.7	94	3	3.2 ┐	91	5	5.5
III	58	14	24.1	50	9	18.0 ┘*	23	3	13.0	56	16	28.6 ┘***	43	7	16.3

The peak interval T_1, T_2, T_3, t_1 and t_2 are shown schematically in Figure 1. *, $p<0.05$; ***, $p<0.001$.

し，Scott 0 期における OPs の頂点間隔の平均値に対する Scott I 期，II期およびIII期の頂点間隔の平均値の百分率を延長率と称した．振幅和 ΣO と ΣN の振幅保存率は網膜症の重症度が高いほど悪化していた．OPs 頂点潜時の延長率は O_1～O_4，N_1～N_3 のいずれも網膜症の重症度が高いほど増大していた（図4）．OPs 頂点間隔の延長率は T_1 を除いて T_2，T_3，t_1 および t_2 では網膜症の重症度が高いほど増大するという一定の規則性を認めなかった．

図5は Scott 0～III期の OPs の振幅和および頂点潜時の平均値を示す．網膜症の重症度が高いほど振幅和 ΣO の平均値および振幅和 ΣN の平均値は低下していた．Scott II期の振幅和 ΣO の平均値（190.8 μV）は Scott I 期の振幅和 ΣO のそれ（223.0 μV）より低下しており（$p<0.01$），Scott III期の振幅和 ΣO の平均値（138.6 μV）は Scott II 期の振幅和 ΣO のそれ（190.8 μV）より低下していた（$p<0.01$）．Scott II期の振幅和 ΣN の平均値（137.8 μV）は Scott I 期の振幅和 ΣN のそれ（164.6 μV）より低下しており（$p<0.01$），Scott III期の振幅和 ΣN の平均値（92.8 μV）は Scott II期の振幅和 ΣN のそれ（137.8 μV）より低下していた（$p<0.01$）(図5)．

OPs の頂点潜時（O_1～O_4，N_1～N_3）の平均値は網膜症の重症度が高いほど延長していた．Scott I 期の O_1 頂点潜時の平均値（15.4 msec）は Scott 0 期の O_1 頂点潜時のそれ（15.2 msec）より延長しており（$p<0.05$），Scott II 期の O_1 頂点潜時の平均値（15.7 msec）は Scott I 期の O_1 頂点潜時のそれ（15.4 msec）より延長していた（$p<0.01$）．また Scott III期の O_1 頂点潜時の平均値（16.4 msec）は Scott II期の O_1 頂点潜時のそれ（15.7 msec）より延長していた（$p<0.01$）．Scott I 期の O_2 頂点潜時の平均値（22.3 msec）は Scott 0 期の O_2 頂点潜時のそれ（22.0 msec）より延長しており（$p<0.05$），Scott II期の O_2 頂点潜時の平均値（22.7 msec）は Scott I 期の O_2 頂点潜時のそれ（22.3 msec）より延長していた（$p<0.05$）．また Scott III期の O_2 頂点潜時の平均値（23.5 msec）は Scott II 期の O_2 頂点潜時のそれ（22.7 msec）より延長していた（$p<0.01$）．Scott I 期の O_3 頂点潜時の平均値（28.5 msec）は Scott 0 期の O_3 頂点潜時のそれ（28.2 msec）より延長しており（$p<0.05$），Scott II 期の O_3 頂点潜時の平均値（29.0 msec）は Scott I 期の O_3 頂点潜時のそれ（28.5 msec）より延長していた（$p<0.01$）．また Scott III期

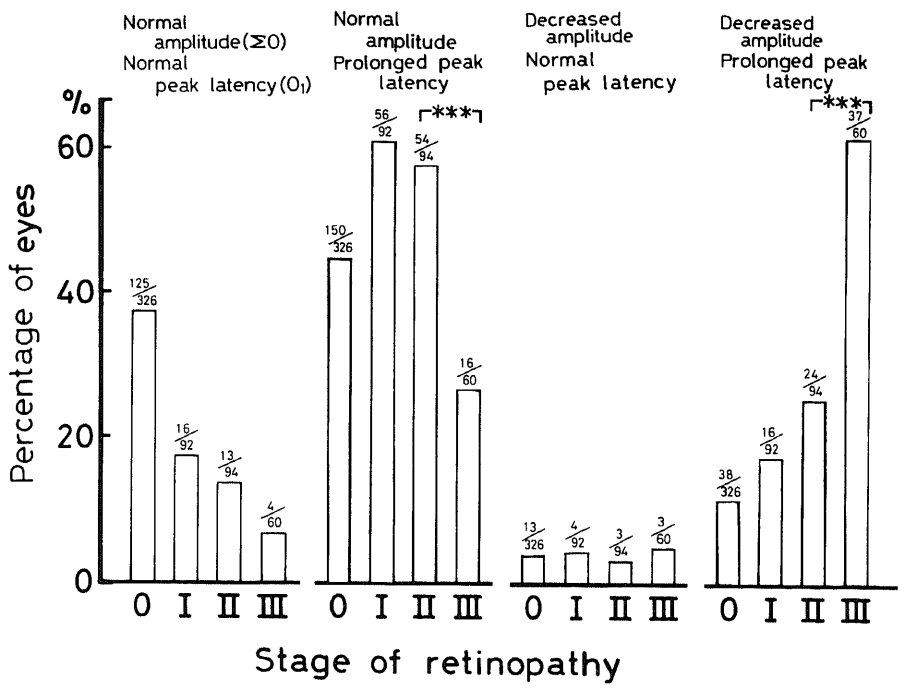


Fig. 2. Prevalence of normal and abnormal oscillatory potentials by stage of diabetic retinopathy (Scott's criteria). The left graph indicates the percentage of eyes with normal oscillatory potentials. The other graphs show the percentage of eyes having the abnormalities of the oscillatory potentials as specified at the top of graph. ***, $p<0.001$.

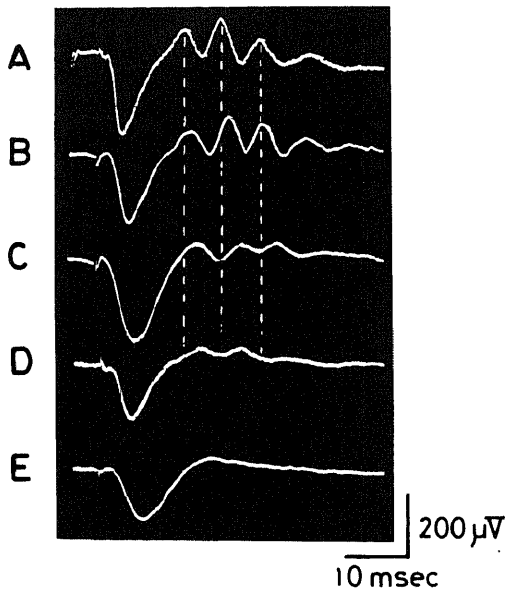
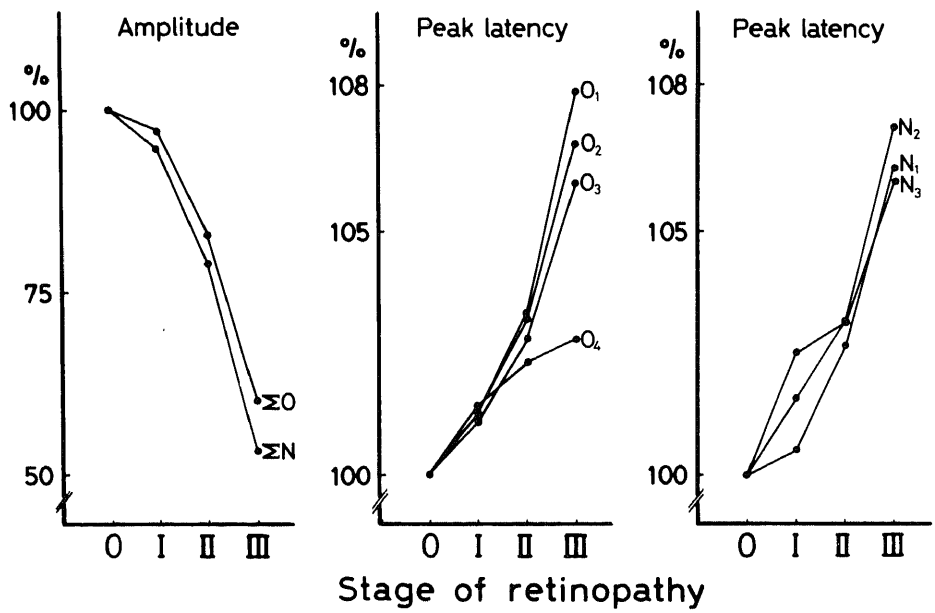


Fig. 3. Sample recordings of the oscillatory potentials in patients with adult-onset diabetes mellitus. A: The peak latencies and amplitudes of the oscillatory potentials are within normal limits. B: The peak latencies are prolonged, while the amplitudes are within normal limits. C: The peak latencies are prolonged and the amplitudes are mildly reduced ($M-3\sigma \leq \Sigma O < M-2\sigma$). D: The peak latencies are prolonged and the amplitudes are severely reduced ($\Sigma O < M-3\sigma$). E: The oscillatory potentials are non-recordable.

の O_3 頂点潜時の平均値（29.9 msec）は Scott II期の O_3 頂点潜時のそれ（29.0 msec）より延長していた（$p<0.01$）．O_4 頂点潜時の平均値はどの病期間でも有意差を示さなかった．Scott II期の N_1 頂点潜時の平均値（19.4 msec）は Scott I 期の N_1 頂点潜時のそれ（19.0 msec）より延長しており（$p<0.01$），Scott III期の N_1 頂点潜時の平均値（20.1 msec）は Scott II期の N_1 頂点潜時のそれ（19.4 msec）より延長していた（$p<0.01$）．Scott I 期の N_2 頂点潜時の平均値（25.7 msec）は Scott 0 期の N_2 頂点潜時のそれ（25.3 msec）より延長しており（$p<0.01$），Scott II期の N_2 頂点潜時の平均値（26.1 msec）は Scott I 期の N_2 頂点潜時のそれ（25.7 msec）より延長していた（$p<0.05$）．また Scott III 期の N_2 頂点潜時の平均値（27.1 msec）は Scott II 期の N_2 頂点潜時のそれ（26.1 msec）より延長していた（$p<0.01$）．Scott I 期の N_3 頂点潜時の平均値（32.7 msec）は Scott 0 期の N_3 頂点潜時のそれ（31.9 msec）より延長しており（$p<0.01$），Scott III 期の N_3 頂点潜時の平均値（33.8 msec）は Scott II 期の N_3 頂点潜時のそれ（32.9 msec）より延長していた（$p<0.05$）（図 5）．

上記の如く，(1)いずれの病期においても OPs の振幅和 ΣO の異常検出頻度は振幅和 ΣN のそれにくらべて常に高く（表 2），振幅和 ΣO および ΣN の平均値と振幅保存率はいずれの病期においても互いに近似した動



Fgi. 4. Means of the amplitudes and peak latencies of the oscillatory potentials at different stages of diabetic retinopathy (Scott's criteria) expressed as a percentage to the mean at Scott 0. The mean at Scott 0 corresponds to 100% on the ordinate.

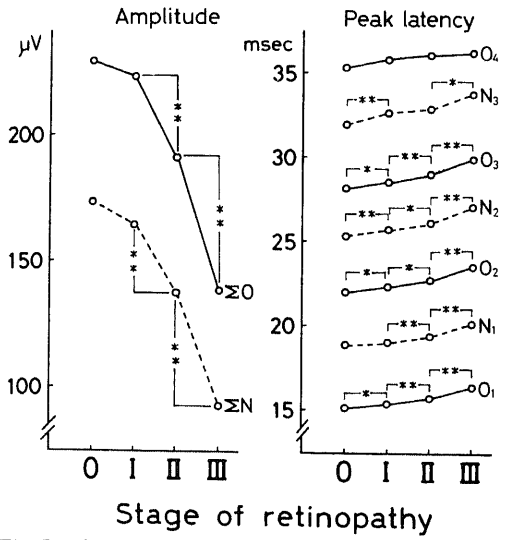


Fig. 5. Amplitudes and peak latencies of the oscillatory potentials at different stages of diabetic retinopathy (Scott's criteria). As the diabetic retinopathy progressed, the means of the summed amplitudes (ΣO, ΣN) decreased and the means of the peak latencies (O_1～O_4, N_1～N_3) were prolonged. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

きを示していた（図4，5）．(2)いずれの病期においても OPs の O_1 頂点潜時の異常検出頻度は他の頂点潜時（O_2～O_4, N_1～N_3）のそれにくらべて常に高く（表3，4），O_1 頂点潜時の平均値および延長率は他の頂点潜時（O_2～O_4, N_1～N_3）の平均値および延長率といずれの病期においても互いに近似した動きを示していた（図4，5）．(3) OPs の頂点間隔 T_1 の異常検出頻度は他の頂点間隔（T_2, T_3, t_1, t_2）の異常検出頻度にくらべていずれの病期においても高く（表5），頂点間隔 T_1 の平均値は網膜症の重症度が高いほど延長していた（図6）．上記(1)，(2)および(3)から，OPs の振幅和，頂点潜時および頂点間隔を検討する際に以下ではそれぞれ振幅和 ΣO，O_1 頂点潜時および頂点間隔 T_1 を用いることにする．

振幅和 ΣO，O_1 頂点潜時および頂点間隔 T_1 の平均値をそれぞれの病期においてさらに詳細に調べた（図6）．振幅和 ΣO の平均値は正常対照群の平均値（276.9 μV）[32]にくらべて Scott 0 期ですでに低下（229.4 μV）しており（$p<0.001$），網膜症の重症度が高いほどさらに低下していた．Scott II期の振幅和 ΣO の平均値（190.8 μV）は Scott I 期の振幅和 ΣO のそれ（223.0 μV）より低下しており（$p<0.01$），Scott

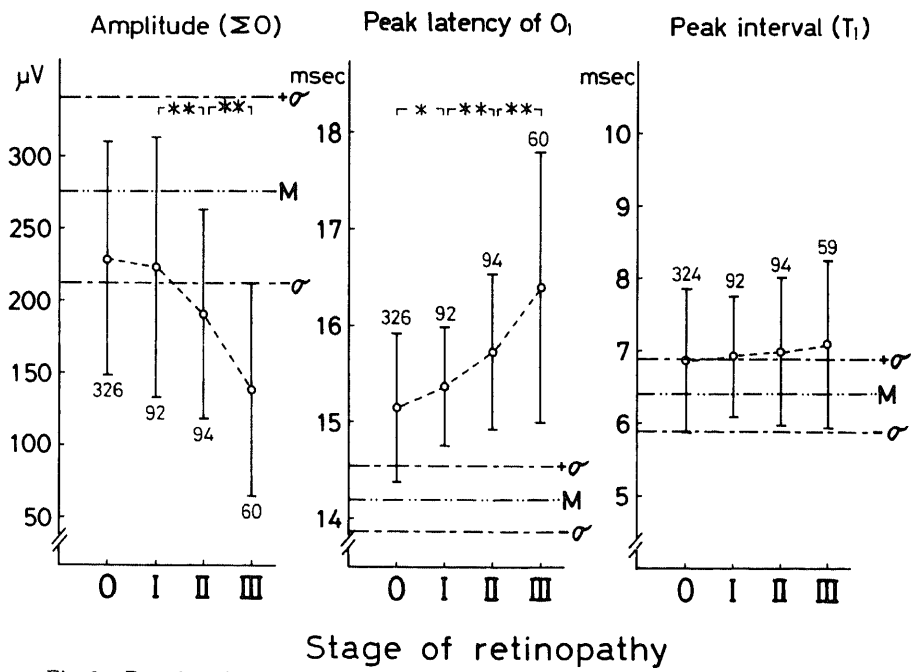


Fig. 6. Deterioration of the oscillatory potentials in 572 eyes in 303 patients with diabetes mellitus. The means and standard deviations are given. M and σ indicate the mean and standard deviation in normal control eyes. The numerals above or below the vertical lines indicate the total number of eyes examined at each stage of retinopathy. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

III期の振幅和ΣOの平均値（138.6 μV）はScott II期の振幅和ΣOのそれ（190.8 μV）より低下していた（$p<0.01$）（図6）.

O_1頂点潜時の平均値はScott 0期ですでに正常対照群の平均値（14.2 msec）[34]にくらべて延長し（15.2 msec）（$p<0.001$），しかも正常範囲の上限（14.9 msec）[34]を越えていた．さらに網膜症の重症度が高いほどO_1頂点潜時の延長の程度が著しかった．Scott I期のO_1頂点潜時の平均値（15.4 msec）はScott 0期のO_1頂点潜時のそれ（15.2 msec）より延長しており（$p<0.05$），Scott II期のO_1頂点潜時の平均値（15.7 msec）はScott I期のO_1頂点潜時のそれ（15.4 msec）より延長していた（$p<0.01$）．またScott III期のO_1頂点潜時の平均値（16.4 msec）はScott II期のO_1頂点潜時のそれ（15.7 msec）より延長していた（$p<0.01$）（図6）.

頂点間隔T_1の平均値はScott 0期ですでに正常対照群の平均値（6.4 msec）[34]にくらべて延長（6.9 msec）していた（$p<0.001$）．しかし頂点間隔T_1の平均値はどの病期でも正常範囲内にあり，それぞれの病期間に有意差を示さなかったが，Scott III期ではわずかに頂点間隔T_1の平均値が延長する傾向がみられた（図6）.

左右眼が異なる病期を呈した21症例について調べた．一眼がScott 0期，他眼がScott I期を呈した10症例において，Scott I期を呈した眼の振幅和ΣOの平均値（212.8 μV）はScott 0期を呈した方の眼の振幅和ΣOの平均値（238.5 μV）の89.2%であったが，両者間に推計学的な有意差はなかった．Scott I期を呈した眼のO_1頂点潜時の平均値（15.2 msec）はScott 0期を呈した他眼のO_1頂点潜時の平均値（15.2 msec）と差を示さなかった．一眼がScott I期，他眼がScott II期を呈した7症例において，Scott II期を呈した眼の振幅和ΣOの平均値（211.7 μV）はScott I期を呈した方の眼の振幅和ΣOの平均値（233.7 μV）の90.6%であったが，両者間に推計学的な有意差はなかった．Scott II期を呈した眼のO_1頂点潜時の平均値（15.4 msec）はScott I期を呈した方の眼のO_1頂点潜時の平均値（15.0 msec）より延長しているかにみえるが，両者間に推計学的な有意差はなかった．一眼がScott II期，他眼がScott III期を呈した4症例において，Scott III期を呈した眼の振幅和ΣOの平均値（133.5 μV）はScott II期を呈した方の眼の振幅和ΣOの平均値（164.9 μV）の80.9%であったが，両者間に推計学的な有意差はなかった．Scott III期を呈した眼のO_1頂点潜時の平均値（17.5 msec）はScott II期を呈した方の眼のO_1頂点潜時の平均値（16.4 msec）より延長しているかにみえるが，両者間に推計学的な有意差はなかった（表6）.

III．性別と律動様小波

1．異常検出頻度

振幅和ΣOの異常検出頻度は男女とも網膜症の重症度が高いほど高いかにみえたが，推計学的に有意なものではなかった．O_1頂点潜時の異常検出頻度は男女とも網膜症の重症度が高いほど高いかにみえたが，推計学的に有意なものではなかった（表7）．頂点間隔T_1の異常検出頻度は男女ともどの病期でも18～35%であった．

同一病期における振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の異常検出頻度はどの病期でも男女間に有意差を示さなかった（表7）．また同一病期における頂点間隔T_1の異常検出頻度はどの病期でも男女間に有意差を示さなかった．

2．平均値

男女とも振幅和ΣOの平均値は網膜症の重症度が高いほど低下するかのようにみえ，とくに男性において，Scott III期の振幅和ΣOの平均値（137.2 μV）はScott II期の振幅和ΣOのそれ（199.5 μV）より低下していた（$p<0.01$）（表8）．男女ともO_1頂点潜時の平均値はScott 0期ですでに正常範囲の上限（14.9

Table 6. Summed amplitude (ΣO) and peak latency of O_1 of the oscillatory potentials in patients having retinopathies at different stages in the left and right eyes

Stage	Number of patients	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1	
		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD
0	10	238.5	48.1	15.2	0.4
I		212.8	62.1	15.2	0.5
I	7	233.7	68.2	15.0	0.5
II		211.7	69.1	15.4	0.7
II	4	164.9	87.1	16.4	0.9
III		133.5	75.9	17.5	1.9

msec)[34]を越えて延長しており，網膜症の重症度が高いほど延長の程度が著しくなっていた．男性において，Scott III期の O_1 頂点潜時の平均値（16.1 msec）は Scott II期の O_1 頂点潜時のそれ（15.6 msec）より延長していた（$p<0.05$）．女性において，Scott II期の O_1 頂点潜時の平均値（15.8 msec）は Scott I期の O_1 頂点潜時のそれ（15.3 msec）より延長しており（$p<0.05$），Scott III期の O_1 頂点潜時の平均値（17.0 msec）は Scott II期の O_1 頂点潜時のそれ（15.8 msec）より延長していた（$p<0.01$）（表8）．男女とも頂点間隔 T_1 の平均値は網膜症の重症度が高いほど延長の程度が著しくなるという傾向を示さなかった．

同一病期における振幅和 ΣO，O_1 頂点潜時および頂点間隔 T_1 の平均値を男女間で調べた．どの病期においても男女の振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時の平均値は有意差を示さなかった（表8）．またどの病期においても男女の頂点間隔 T_1 の平均値は有意差を示さなかった．

同一病期における男女の平均年齢を調べた．どの病期においても平均年齢は男女間で有意差を示さなかった．さらに病期間（Scott 0期と Scott I期，I期とII期およびII期とIII期）の平均年齢も男女とも有意差を示さなかった．

IV．年齢と律動様小波

1．糖尿病性網膜症と病期との関係

Scott 0期と I期，I期とII期，II期とIII期間の平均年齢には有意差が検出されなかった（表9）．

2．異常検出頻度

Scott 0期の群において，60～69才の群の振幅和 ΣO の異常検出頻度（25.0%）は 30～59才の群の振幅和 ΣO のそれ（12.6%）より高く（$p<0.01$），60～69才の群の O_1 頂点潜時の異常検出頻度（71.9%）は 30～59才の群の O_1 頂点潜時のそれ（52.6%）より高かった（$p<0.01$）（表10）．頂点間隔 T_1 の異常検出頻度は 30～59才の群と 60～69才の群との間に有意差を示さなかった．

網膜症（Scott I～III期）を呈する群において，振幅和 ΣO，O_1 頂点潜時および頂点間隔 T_1 の異常検出頻度は 30～59才の群と 60～69才の群との間に有意差を示さなかった．

3．平均値

30～49才の群（比較的若年群）と 50～69才の群

Table 7. Prevalence of ERG abnormalities at different stages of retinopathy in male and female patients

Stage	Male					Female				
	Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1		Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1	
		Eyes affected	%	Eyes affected	%		Eyes affected	%	Eyes affected	%
0	203	34	16.7	116	57.1	123	17	13.8	72	58.5
I	54	10	18.5	45	83.3 (***)	38	10	26.3	27	71.1
II	50	11	22.0	39	78.0	44	16	36.4	39	88.6
III	40	28	70.0 (***)	33	82.5	20	12	60.0	20	100.0

***, $p<0.001$.

Table 8. Summed amplitude (ΣO) and peak latency of O_1 of the oscillatory potentials at different stages of retinopathy in male and female patients

Stage	Male					Female				
	Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1		Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1	
		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD
0	203	229.4	80.1	15.2	0.8	123	229.5	82.5	15.2	0.8
I	54	227.4	88.4	15.4	0.6	38	216.7	93.1	15.3	0.6
II	50	199.5	72.3	15.6	0.8	44	180.9	71.3	15.8 (*)	0.9
III	40	137.2 (**)	60.7	16.1 (*)	1.1	20	141.4	95.6	17.0 (**)	1.8

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

(比較的高年群)の振幅和 ΣO の平均値は網膜症の重症度が高いほど低下していた（表 11)．比較的高年群において，Scott III期の振幅和 ΣO の平均値（137.6 μV）は Scott II期の振幅和 ΣO のそれ（189.5 μV）より低下していた（$p<0.01$)．比較的若年群と比較的高年群とにおける O_1 頂点潜時の平均値は網膜症の重症度が高いほど延長していた．比較的若年群において，Scott I期の O_1 頂点潜時の平均値（15.3 msec）は Scott 0 期の O_1 頂点潜時のそれ（14.9 msec）より延長していた（$p<0.05$)．比較的高年群において，Scott III期の O_1 頂点潜時の平均値（16.5 msec）は Scott II期の O_1 頂点潜時のそれ（15.7 msec）より延長していた（$p<0.01$)(表 11)．比較的若年群と比較的高年群とにおける頂点間隔 T_1 の平均値は網膜症の重症度が高いほど延長するという傾向を示さなかった．

同一病期における振幅和 ΣO，O_1 頂点潜時および頂点間隔 T_1 の平均値を比較的若年群と比較的高年群との間で調べた．Scott 0 期において，比較的高年群の振幅和 ΣO の平均値（221.8 μV）は比較的若年群の振幅和 ΣO のそれ（243.1 μV）より低下し（$p<0.05$)，比較的高年群の O_1 頂点潜時の平均値（15.3 msec）は比較的若年群の O_1 頂点潜時のそれ（14.9 msec）より延長していた（$p<0.001$)．Scott I期，II期および III期の振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時の平均値はいずれの病期でも比較的若年群と比較的高年群との間に有意差を示さなかった（表 11)．いずれの病期においても頂点間隔 T_1 の平均値は比較的若年群と比較的高年群との間に有意差を示さなかった．

V．罹病期間と律動様小波

1．糖尿病性網膜症の病期との関係

糖尿病の罹病期間が問診により推定可能であった症例について調べた．平均罹病期間は Scott 0 期と I 期，II期と III期との間に有意差を示した（おのおの $p<0.01$)(表 9)．

2．異常検出頻度

糖尿病の罹病期間と血糖のコントロール状態がともに明らかであった Scott 0 期 112 名 221 眼（血糖のコントロール状態は問わず）において OPs の異常検出頻度を罹病期間別に調べた．罹病期間 2 年未満の群の O_1 頂点潜時の異常検出頻度は 57.5%に達し，これと同じ罹病期間の網膜症発症頻度（19.1%)，振幅和 ΣO の異常検出頻度（17.0%）および頂点間隔 T_1 の異常検出頻度（23.4%）より高かった（おのおの $p<0.001$)(図 7)．罹病期間 5 年以上の群の O_1 頂点潜時の異常検出頻度（69.1%）は 5 年未満の群の O_1 頂点潜時のそれ(55.5%)より高かった（$p<0.05$)．振幅和 ΣO および頂点間隔 T_1 の異常検出頻度は罹病期間 5 年未満の群と 5 年以上 10 年未満の群，5 年以上 10 年未満の群と 10 年以上の群との間に有意差を示さなかった（表 12)．血糖のコントロール状態が不可なものを除いたもの，すなわち血糖のコントロール状態が優または良であった Scott 0 期 94 名 176 眼における OPs の異常検出頻度と罹病期間との関係は血糖のコントロール状態を問わなかった群（上記）におけるそれらの関係と類

Table 9. Age at first examination and duration of diabetes

Stage	Number of patients	Age(years)		Number of patients	Duration of diabetes(years)	
		Mean	SD		Mean	SD
0	174	53.2	9.1	159	5.6 ┐	4.6
I	58	52.5	8.9	52	7.9 ┘**	5.1
II	55	56.3	8.9	52	8.5 ┐	4.9
III	37	54.1	7.1	34	12.0 ┘**	6.1

**, $p<0.01$.

Table 10. Prevalence of ERG abnormalities by age at the pre-retinopathic stage (Scott 0)

Age (years)	Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1	
		Eyes affected	%	Eyes affected	%
30～59	230	29	12.6 ┐	121	52.6 ┐
60～69	96	24	25.0 ┘**	69	71.9 ┘**

**, $p<0.01$.

似していた.

糖尿病の罹病期間と血糖のコントロール状態がともに明らかであったScott Ⅰ～Ⅲ期79名142眼（血糖のコントロール状態は問わず）においてOPsの異常検出頻度を罹病期間別に調べた．振幅和ΣOの異常検出頻度は罹病期間5年未満の群で30.0%，5年以上10年未満の群で37.8%，10年以上の群で41.5%と罹病期間が長いほど高い傾向を示したが，それぞれの罹病期間群の間に有意差を示さなかった．O_1頂点潜時の異常検出頻度は罹病期間5年未満の群で80.0%，5年以上10年未満の群で81.1%，10年以上の群で89.2%であり，それぞれの罹病期間群の間に有意差を示さなかった．頂点間隔T_1の異常検出頻度は罹病期間5年未満の群で25.0%，5年以上10年未満の群で21.6%，10年以上の群で23.1%であり，それぞれの罹病期間群の間に有意差を示さなかった．血糖のコントロール状態が不可なものを除いたもの，すなわち血糖のコントロール状態が優または良であったScott Ⅰ～Ⅲ期53名96眼におけるOPsの異常検出頻度と罹病期間との関係は血糖のコントロール状態を問わなかった群（上記）におけるそれらの関係と類似していた．

3．平均値

Scott 0期112名211眼（血糖のコントロール状態は問わず）の振幅和ΣO，O_1頂点潜時および頂点間隔T_1の平均値を糖尿病の罹病期間別に調べた．罹病期間2年未満の群の振幅和ΣOの平均値（241.2 μV）は正常対照群の平均値（276.9 μV）[32]より低下していた

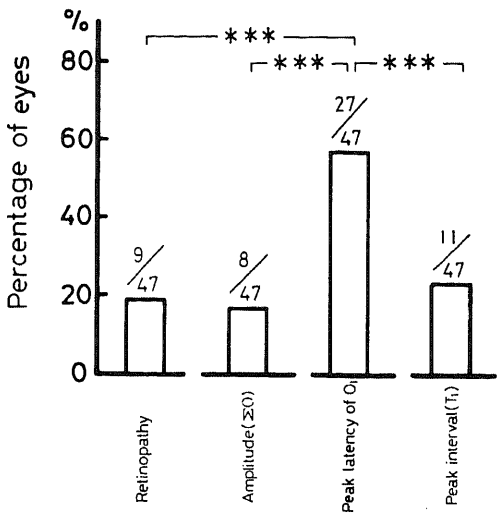


Fig. 7. Prevalence of visible retinopathy and abnormalities of the oscillatory potentials. Patients suffering from diabetes less than 2 years were studied. ***, $p<0.001$.

Table 11. Summed amplitude (ΣO) and peak latency of O_1 of the oscillatory potentials in patients aged 30～49 years and in those aged 50～69 years

Stage	30～49 yrs. Number of eyes	Amplitude(ΣO) Mean (μV)	SD	Peak latency of O_1 Mean (msec)	SD	50～69 yrs. Number of eyes	Amplitude(ΣO) Mean (μV)	SD	Peak latency of O_1 Mean (msec)	SD
0	110	243.1	88.2	14.9	0.7	216	221.8	75.8	15.3	0.8
Ⅰ	35	245.1	112.4	15.3	0.6	57	209.4	68.6	15.4	0.6
Ⅱ	24	198.7	76.7	15.8	0.9	70	189.5	72.7	15.7	0.8
Ⅲ	18	140.4	47.4	16.1	1.2	42	137.6	81.4	16.5	1.4

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

Table 12. Incidence of abnormality of the summed amplitude (ΣO), peak latency of O_1 and peak interval (T_1) of the oscillatory potentials in patients at Scott 0

Duration of diabetes (years)	Number of eyes	Amplitude(ΣO) Eyes affected	%	Peak latency of O_1 Eyes affected	%	Peak interval (T_1) Eyes affected	%
0～4	101	15	14.9	56	55.5	23	22.8
5～9	64	11	17.2	42	69.1	13	20.3
≥10	46	10	21.7	34		12	26.1

*, $p<0.05$.

($p<0.05$)が，なお正常範囲内にあった．振幅和 ΣO の平均値は罹病期間が長いほど低下の程度が著しい傾向がみられた（表 13）．罹病期間 2 年未満の群の O_1 頂点潜時の平均値（15.1 msec）は正常対照群の平均値（14.2 msec）[34]より有意に延長し（$p<0.001$），しかも正常範囲の上限（14.9 msec）[34]を越えていた．O_1 頂点潜時の平均値は罹病期間が長いほど延長の程度が著しい傾向がみられた．しかし振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時の平均値は罹病期間 2 年未満の群と 2 年以上 5 年未満の群，2 年以上 5 年未満の群と 5 年以上 10 年未満の群および 5 年以上 10 年未満の群と 10 年以上の群との間に有意差を示さなかった（表 13）．罹病期間 2 年未満の群の頂点間隔 T_1 の平均値（6.8 msec）は正常対照群の平均値（6.4 msec）[34]より延長していた（$p<0.01$）が，なお正常範囲内にあった．罹病期間 2 年未満の群，2 年以上 5 年未満の群，5 年以上 10 年未満の群および 10 年以上の群の頂点間隔 T_1 の平均値はそれぞれ 6.8 msec，6.8 msec，6.8 msec および 7.1 msec であった．頂点間隔 T_1 の平均値はそれぞれの罹病期間群の間に有意差を示さなかった．血糖のコントロール状態が不可のものを除いたもの，すなわち血糖のコントロール状態が優または良であった Scott 0 期 94 名 176 眼における OPs の平均値と罹病期間との関係は血糖のコントロール状態を問わなかった群（上記）におけるそれらの関係と類似していた（表 13）．

Scott Ⅰ～Ⅲ期 79 名 142 眼（血糖のコントロール状態は問わず）の振幅和 ΣO，O_1 頂点潜時および頂点間隔 T_1 の平均値を糖尿病の罹病期間別に調べた．罹病期間 5 年未満の群の振幅和 ΣO の平均値（207.8 μV）は正常対照群の平均値（276.9 μV）[32]より低下していた（$p<0.001$）が，なお正常範囲内にあった．振幅和 ΣO の平均値は罹病期間が長いほど低下の程度が著しいかのようにみえるが，推計学的な有意差はなかった（罹病期間 5 年以上 10 年未満の群で 180.6 μV，10 年以上の群 169.7 μV）．罹病期間 5 年未満の群の O_1 頂点潜時の平均値（15.6 msec）は正常対照群の平均値（14.2 msec）[34]より有意に延長し（$p<0.001$），しかも正常範囲の上限（14.9 msec）[34]を越えていた．O_1 頂点潜時は罹病期間 5 年以上 10 年未満の群（15.6 msec）と 10 年以上の群（16.0 msec）との間に有意差を示した（$p<0.02$）．罹病期間 5 年未満の群の頂点間隔 T_1 の平均値（7.2 msec）は正常対照群の平均値（6.4 msec）[34]より延長していた（$p<0.001$）が，なお正常範囲内にあった．罹病期間 5 年未満の群，5 年以上 10 年未満の群および 10 年以上の群の頂点間隔 T_1 の平均値はそれぞれ 6.9 msec，6.9 msec および 7.2 msec であった．頂点間隔 T_1 の平均値はそれぞれの罹病期間の間に有意差を示さなかった．血糖のコントロール状態が不可のものを除いたもの，すなわち血糖のコントロール状態が優または良であった Scott Ⅰ～Ⅲ期 53 名 96 眼における OPs の平均値と罹病期間との関係は血糖のコントロール状態を問わなかった群（上記）におけるそれらの関係と類似していた．

血糖のコントロール状態を考慮せずに，糖尿病の罹病期間が推定可能であった症例（Scott 0 期 150 名 279 眼，Scott Ⅰ～Ⅲ期 127 名 228 眼）について OPs と罹病期間との相関を調べた．網膜症（Scott Ⅰ～Ⅲ期）を呈する症例では，罹病期間と振幅和 ΣO との間に負の相関があり（$p<0.05$）（図 8），罹病期間と O_1 頂点潜時との間に正の相関があった（$p<0.01$）（図 9）．しかし Scott 0 期の症例では罹病期間と振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時との間に有意な相関はみられなかった．図 8 と 9 の結果における加令の影響の有無を調べた．罹病期間 10 年未満の群，10 年以上 15 年未満の群および 10 年以上の群の 3 群での平均年齢±標準偏差はそれぞれ 54.3±8.8 才，54.4±9.2 才および 55.1±7.5 才であり，それぞれの群の間に有意差を示さなかった．

Ⅵ. 糖尿病性網膜症の進行予知

網膜症の経過観察を行い，網膜症の病期の推移と

Table 13. Summed amplitude (ΣO) and peak latency of O_1 of the oscillatory potentials by duration of diabetes in patients at the pre-retinopathic stage (Scott 0)

Duration of diabetes (years)	Good, fair and poor control group					Good and fair control group				
	Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1		Number of eyes	Amplitude(ΣO)		Peak latency of O_1	
		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD
0～1	47	241.2	79.8	15.1	1.0	40	249.7	78.7	15.1	1.0
2～4	54	240.3	86.2	15.2	0.7	47	232.8	72.8	15.2	0.7
5～9	64	220.6	88.1	15.3	0.6	52	219.1	100.3	15.3	0.7
≥10	46	217.1	86.5	15.3	0.8	37	215.2	87.4	15.3	0.8

OPsとの関係を調べた．振幅和ΣOが正常対照群の(M−3σ, 85.8 μV)[32]未満に低下した場合を振幅高度低下，(M−3σ, 85.8 μV)以上 (M−2σ, 149.5 μV)[32]未満に低下した場合を振幅軽度低下，(M−2σ, 149.5 μV)[32]以上であった場合を振幅正常と以後称する（図3）．また振幅和ΣOが正常範囲内にあるがO_1頂点潜時が正常対照群の (M+3σ, 15.3 msec)[34]を越えて延長した場合を頂点潜時高度延長，(M+2σ, 14.9 msec)を越え (M+3σ, 15.3 msec)[34]以下に延長した場合を頂点潜時軽度延長と称し，振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の両者ともに正常範囲内にあるものをOPs正常と以後称することにする．

経過観察可能であった症例はOPsの振幅高度低下群22名38眼，振幅軽度低下群35名47眼，振幅正常群141名198眼（頂点潜時高度延長群77眼，頂点潜時軽度延長群50眼，頂点潜時正常群71眼）であった．

初回のERG記録時の平均年齢±標準偏差はOPsの振幅高度低下群で56.5±10.4才（30～69才，罹病期間10年未満群で53.6±14.0才，10年以上群で56.7±8.9才），振幅軽度低下群で54.0±10.4才（35～69才，罹病期間10年未満群で52.7±10.6才，10年以上群で56.8±9.7年），振幅正常群で53.8±9.8才（31～69才，罹病期間10年未満群で54.3±9.0才，10年以上群で52.5±7.6才）であった（表14）．罹病期間がほぼ一定に揃った状態でOPsの振幅高度低下群，振幅軽度低下群および振幅正常群の平均年齢を検討しても，それぞれの群の平均年齢の間に有意差は検出されなかった．

初回のERG記録までの平均罹病期間±標準偏差はOPsの振幅高度低下群で13.6±6.2年（2～24年，罹病期間10年未満群で4.6±2.1年，10年以上群で16.2±4.3年），振幅軽度低下群で8.3±6.2年（4カ

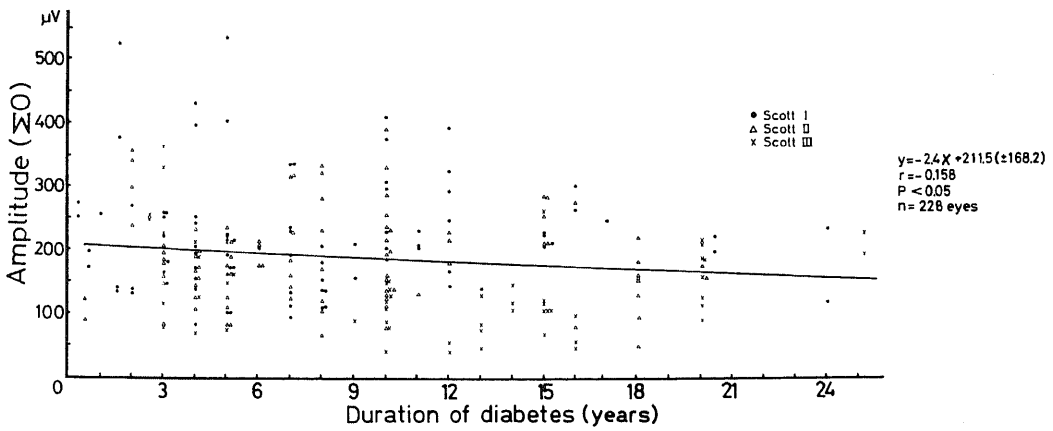


Fig. 8. Relationship between the summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials and duration of diabetes. The regression line is expressed by an equation Y = −2.4X+211.5, where X and Y represent duration of diabetes and summed amplitude (ΣO), respectively.

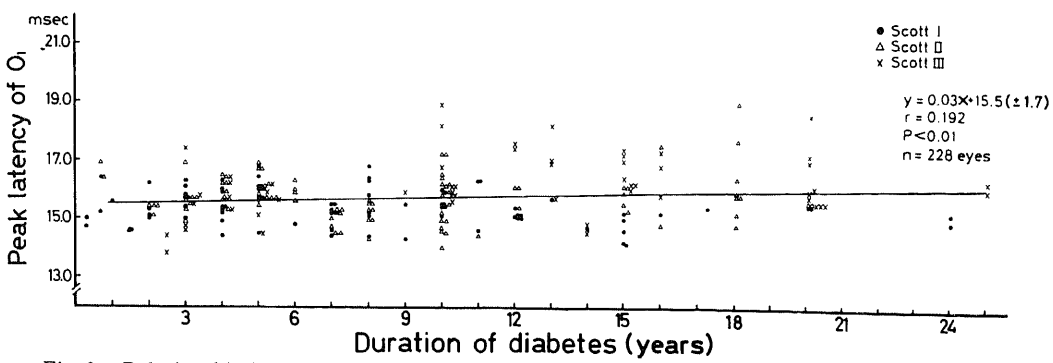


Fig. 9. Relationship between the peak latency of the first oscillatory potential (O_1) and duration of diabetes. The regression line is expressed by an equation Y = +0.03X+15.5, where X and Y represent duration of diabetes and peak latency of O_1, respectively.

月～24年，罹病期間10年未満群で4.4±2.3年，10年以上群で14.0±4.3年），振幅正常群で6.9±4.8年（6カ月～24年，罹病期間10年未満群で4.6±2.5年，10年以上群で13.5±3.8年）であった．OPsの振幅高度低下群の平均罹病期間（13.6年）は振幅軽度低下群のそれ（8.3年）および振幅正常群のそれ（6.9年）より長かった（おのおの$p<0.001$）．他方，OPsの振幅軽度低下群と振幅正常群の平均罹病期間には有意差が検出されなかった．

平均観察期間±標準偏差はOPsの振幅高度低下群で26±18カ月（3カ月～6年，罹病期間10年未満群で29±25カ月，10年以上群で24±14カ月），振幅軽度低下群で32±22カ月（6カ月～6年6カ月，罹病期間10年未満群で34±24カ月，10年以上群で30±18カ月），振幅正常群で36±23カ月（2カ月～7年，罹病期間10年未満で36±23カ月，10年以上群で37±20カ月）であった（表14）．

経過観察期間中に眼底所見がScott分類で一段階以上進行した頻度（網膜症進行頻度）を調べた．OPsの振幅高度低下群の網膜症進行頻度（65.8%）は振幅軽度低下群のそれ（23.4%）および振幅正常群のそれ（25.8%）より高かった（おのおの$p<0.001$）（表15）．網膜症進行頻度はOPsの振幅軽度低下群と振幅正常群との間に有意差を示さなかった．OPs振幅正常群をさらにO_1頂点潜時の所見に基づいて網膜症進行頻度を算出し，振幅高度低下群の網膜症進行頻度と比較した．OPsの振幅高度低下群の網膜症進行頻度（65.8%）は頂点潜時高度延長群のそれ（28.6%，77眼中22眼），頂点潜時軽度延長率のそれ（24.0%，50眼中12眼）および頂点潜時正常群のそれ（23.9%，71眼中17眼）にくらべて高かった（おのおの$p<0.001$）（表15）．OPsの振幅軽度低下群および振幅正常群中の頂点潜時高度延長群，頂点潜時軽度延長群および頂点潜時正常群の相互間では網膜症進行頻度に有意差は検出されなかった．

OPsの振幅高度低下群，振幅軽度低下群および振幅正常群における網膜症進行頻度を罹病期間10年未満および10年以上の2群に分けて調べた．罹病期間10年未満の群において，OPsの振幅高度低下群の網膜症進行頻度（60.0%）は振幅軽度低下群のそれ（23.3%）および振幅正常群のそれ（23.3%）より高かった（おのおの$p<0.05$）．また罹病期間10年以上の群において，OPsの振幅高度低下群の網膜症進行頻度（67.9%）は振幅軽度低下群のそれ（23.5%）および振幅正常群のそれ（32.7%）より高かった（おのおの$p<0.01$）（表16）．

同一症例の左右眼で振幅和ΣOの所見が異なった症例を表17に示す．平均36.2カ月（12～52カ月）の経過観察を行い，5例中4例で振幅和ΣOが高度に低下した眼の網膜症が進行したのに対し，振幅和ΣOが軽度に低下した眼の網膜症は進行しなかった．とくに症例1，2，3において，網膜症が進行した眼の振幅和

Table 14. Age and follow-up period in three groups of patients categorized according to the severity of the suppression in the summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials

Amplitude (ΣO)	Patient's age (years)						Follow-up period (months)					
	Duration of diabetes (years)						Duration of diabetes (years)					
	<10			≥10			<10			≥10		
	Number of eyes	Mean age (years)	SD	Number of eyes	Mean age (years)	SD	Number of eyes	Mean follw-up period (months)	SD	Number of eyes	Mean follw-up period (months)	SD
Severely decreased ΣO<(M-3σ)	10	53.6	14.0	28	56.7	8.9	10	29	25	28	24	14
Mildly decreased (M-3σ)≤ΣO<(M-2σ)	30	52.7	10.6	17	56.8	9.7	30	34	24	17	30	18
Normal ΣO≥(M-2σ)	146	54.3	9.0	52	52.5	7.6	146	36	23	52	37	20

M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. SD indicates respectively the standard deviation of age (left) and of follow-up period (right) in diabetic patients.

ΣO は計測不能にまで低下していた（表 17）.

VII. 腎機能と律動様小波

糖尿病の経過中，スルホサリチル酸法にて持続的あるいは間歇的に尿蛋白が検出されたものを糖尿病の合併症として尿蛋白陽性と判定した．糖尿病以外の原因で尿蛋白をきたした症例を除外した[47].

尿蛋白の有無と OPs 関係を Scott 0 期 118 名（226 眼），Scott I 期 33 名（53 眼），Scott II 期 36 名（60 眼）および Scott III期 25 名（41 眼）の計 212 名（380 眼）で調べた.

血清クレアチニン値と OPs の関係を Scott 0 期 163 名（309 眼），Scott I 期 49 名（81 眼），Scott II期 47

Table 15. Progression of diabetic retinopathy during a follow-up period of 26 months or longer

Amplitude (ΣO)	Peak latency of O_I	Number of eyes	Progression of retinopathic stage	
			Number of eyes	%
Severely decreased $\Sigma O < (M_A - 3\sigma_A)$	Normal or prolonged $> (M_L + 2\sigma_L)$	38	25	65.8
Mildly decreased $(M_A - 3\sigma_A) \leq \Sigma O < (M_A - 2\sigma_A)$	Normal or prolonged $> (M_L + 2\sigma_L)$	47	11	*** 23.4
Normal $\Sigma O \geq (M_A - 2\sigma_A)$	Prolonged $> (M_L + 3\sigma_L)$	77	*** 22	*** 25.8
	Prolonged $(M_L + 2\sigma_L) < \leq (M_L + 3\sigma_L)$	50	*** 12	
	Normal	71	*** 17	

Progression indicates here that the stage of retinopathy advanced to next stage by Scott's classification. M_A and σ_A indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. M_L and σ_L indicate respectively the mean and standard deviation of the peak latency of O_I in normal control subjects. ***, $p<0.001$.

Table 16. Progression of diabetic retinopathy during a follow-up period of 26 months or longer

Amplitude (ΣO)	Duration of diabetes (years)					
	<10			≥10		
	Number of eyes	Progression of retinopathic stage		Number of eyes	Progression of retinopathic stage	
		Number of eyes	%		Number of eyes	%
Severely decreased $\Sigma O < (M - 3\sigma)$	10	6	60.0	28	19	67.9
Mildly decreased $(M - 3\sigma) \leq \Sigma O < (M - 2\sigma)$	30	7	* 23.3	17	4	** 23.5
Normal $\Sigma O \geq (M - 2\sigma)$	146	34	* 23.3	52	17	** 32.7

Progression indicates here that the stage of retinopathy advanced to next stage by Scott's classification. Progression was more frequent in eyes with severely decreased amplitude ($\Sigma O < M - 3\sigma$) than in eyes with normal amplitude ($\Sigma O > M - 2\sigma$) or mildly decreased amplitude ($M - 3\sigma \leq \Sigma O < M - 2\sigma$), regardless of the duration of diabetes. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

名（80眼）およびScott III期29名（47眼）の計288名（517眼）で調べた．

BUN値とOPsの関係をScott 0期163名（309眼），Scott I期51名（82眼），Scott II期51名（87眼）およびScott III期34名（55眼）の計299名（533眼）で調べた．

OPs所見の分類は糖尿病性網膜症の進行予知の項（VI）での分類と同様である．

1．律動様小波の所見および腎障害の有無からみた網膜症発症頻度

尿蛋白検査群において，OPsの振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の所見に基づいた網膜症（Scott I～III期）発症頻度を調べた．OPs正常（振幅和ΣOとO_1頂点潜時の両者とも正常範囲内にある）群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度は19.6%であり，重症網膜症（Scott III期）発症頻度は1.8%であった．OPs頂点潜時延長群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（40.6%）はOPs正常群のそれ（19.6%）より高く（$p<0.001$），OPs振幅軽度低下群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（61.8%））は頂点潜時延長群のそれ（40.6%）より高かった（$p<0.005$）．OPs振幅高度低下群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度は82.4%であり，重症網膜症（Scott III期）発症頻度は47.1%であった（図10）．血清クレアチニンおよびBUN検査群でのOPs所見に基づいた網膜症（Scott I～III期）発症頻度および重症網膜症（Scott III期）発症頻度は図10（尿蛋白検査群）の結果とほぼ近似していた．

網膜症（Scott I～III期）発症頻度を尿蛋白陽性群と尿蛋白陰性群とで調べた．またScott III期に限った重症網膜症発症頻度を尿蛋白陽性群と尿蛋白陰性群とで調べた．尿蛋白陽性群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（77.9%）は尿蛋白陰性群のそれ（29.5%）より高かった（$p<0.001$）．尿蛋白陽性群の重症網膜症（Scott III）発症頻度（32.6%）は尿蛋白陰性群のそれ（4.4%）より高かった（$p<0.001$）（図11）．

網膜症（Scott I～III期）発症頻度を血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える群と1.2 mg/dl以下の群とで調べた．またScott III期に限った重症網膜症発

Table 17. Summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials in five diabetic patients having the different ERG findings in the left and right eyes

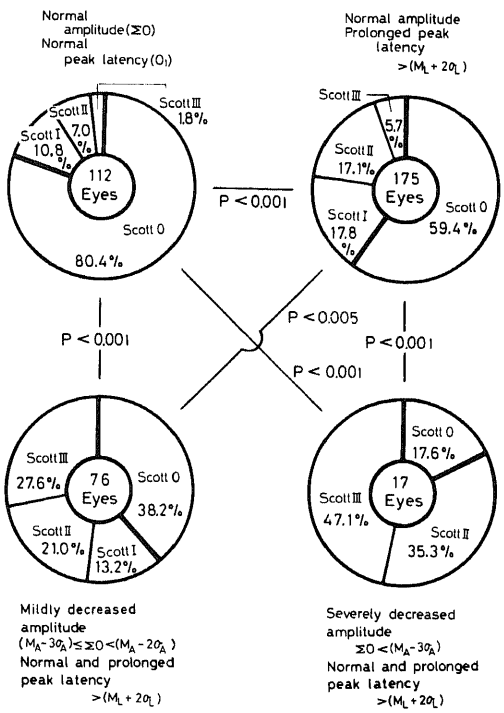
Case	Sex	Age (years)	Duration of diabetes (years)	Progression of Retinopathic stage			Oscillatory Potentials	Months of follow-up
					Initial stage	Later stage		
1	F	63	18	R	III →	IV	non-recordable	52
				L	III →	III	mildly decreased (96.2 μV)	
2	M	62	10	R	III →	IV	non-recordable	12
				L	III →	III	mildly decreased (127.8 μV)	
3	F	41	11	R	III →	III	mildly decreased (147.2 μV)	42
				L	III →	V	non-recordable	
4	M	45	7	R	II →	II	severely decreased (67.5 μV)	42
				L	II →	II	mildly decreased (105.2 μV)	
5	F	68	20	R	II →	II	mildly decreased (113.0 μV)	33
				L	II →	IV	severely decreased (79.1 μV)	

The stage of retinopathy advanced in 4 out of 5 eyes showing a severely decreased amplitude ($\Sigma O < M-3\sigma$).

症頻度を血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える群と1.2 mg/dl以下の群とで調べた．血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（58.5%）は1.2 mg/dl以下の群のそれ（38.7%）より高かった（$p<0.02$）．血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える群の重症網膜症（Scott III期）発症頻度（19.5%）は1.2 mg/dl以下の群のそれ（8.3%）より高かった（$p<0.05$）(図11)．

網膜症（Scott I～III期）発症頻度をBUN値が21 mg/dlを越える群と21 mg/dl以下の群とで調べた．またScott III期に限った重症網膜症発症頻度をBUN値が21 mg/dlを越える群と21 mg/dl以下の群とで調べた．BUN値が21 mg/dlを越える群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（72.5%）は21 mg/dl以下の群のそれ（38.8%）より高かった（$p<0.001$）．BUN値が21 mg/dlを越える群の重症網膜症（Scott III期）発症頻度（27.4%）は21 mg/dl以下の群のそれ（8.5%）より高かった（$p<0.001$）(図11)．

腎障害の有無を勘案してOPs振幅低下群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度およびScott III期に限った重症網膜症発症頻度を調べた．尿蛋白陽性でしかも振幅和ΣOが低下（正常下限149.5 $\mu V^{32)}$未満）した症例の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（97.4%）は尿蛋白陽性のみの群のそれ（77.9%）より高く（$p<0.01$），またOPs振幅低下のみの群のそれ（65.6%）より高かった（$p<0.001$）(図12)．尿蛋白陽性でしかも振幅和ΣOが低下（正常下限149.5 $\mu V^{32)}$未満）した症例の重症網膜症（Scott III期）発症頻度（60.5%）は尿蛋白陽性のみの群のそれ（32.6%）より高く（$p<0.01$），またOPs振幅低下のみの群のそれ（31.2%）より高かった（$p<0.01$）(図12)．一方，尿蛋白陰性でし



Fgi. 10. Prevalence of diabetic retinopathy in patients divided into four groups on the basis of ERG findings. The ERG findings in these four groups were: (1) normal oscillatory potentials, (2) prolonged peak latency and normal amplitude, (3) mildly decreased amplitude ($M-3\sigma \leq \Sigma O < M-2\sigma$) and (4) severely decreased amplitude ($\Sigma O < M-3\sigma$). M_A and σ_A indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitede (ΣO) in normal control subjects. M_L and σ_L indicate respectively the mean and standard deviation of the peak latency of O_1 in normal control subjects. Statistical difference in prevalence of visible retinopathy is indicated by <0.005 or 0.001.

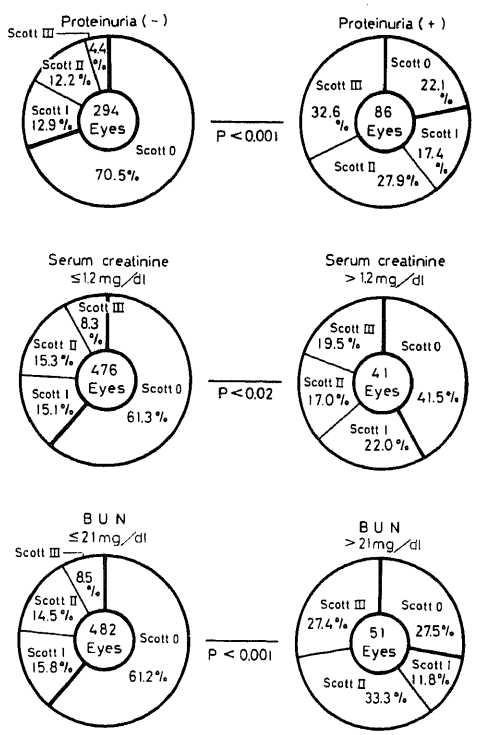


Fig. 11 Prevalence of diabetic retinopathy in patients with proteinuria, increased serum creatinine level or increased BUN level. Statistical difference in prevalence of visible retinopathy between patients with normal renal function and those with disturbed renal function is indicated by $p<0.02$ or 0.001.

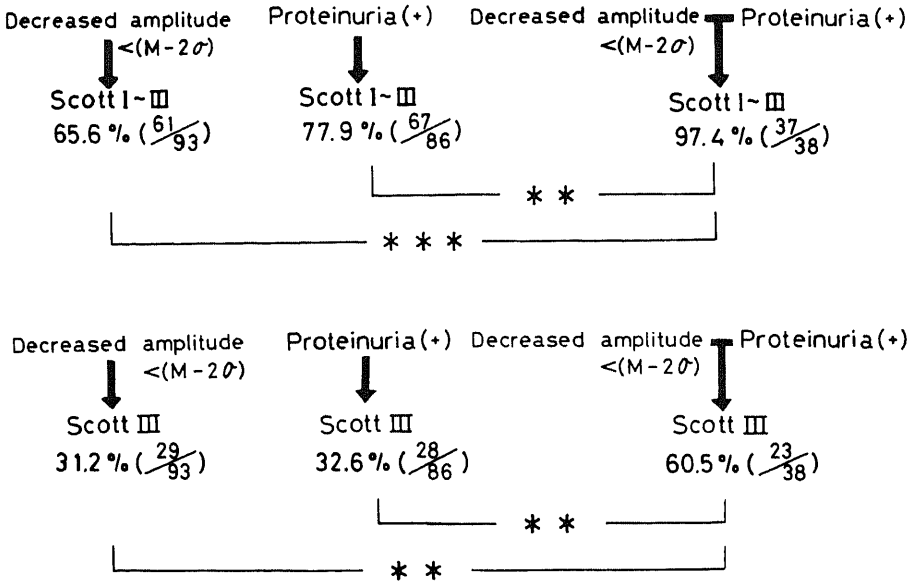


Fig. 12. Prevalence of diabetic retinopathy in patients showing amplitude suppression of the oscillatory potentials and/ or proteinuria. The ratios indicate the number of eyes with the indicated retinopathy over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

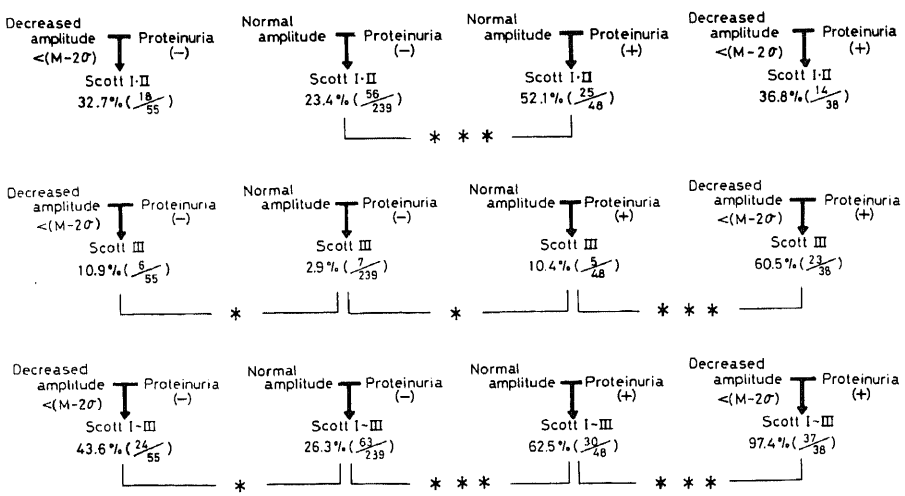


Fig. 13. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with proteinuria and/or amplitude suppression of the oscillatory potentials. The ratios indicate the number of eyes with the indicated retinopathy over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$; ***, $p<0.001$.

かも振幅和 ΣO が正常範囲内にあった症例の重症網膜症（Scott III期）発症頻度は 2.9%にすぎなかった（図13）．尿蛋白陽性でしかも振幅和 ΣO が高度に低下（85.8 $\mu V^{32)}$未満）した症例における網膜症（Scott I～III期）発症頻度は 100%（13眼中13眼）に達し，このうち重症網膜症（Scott III期）発症頻度は 76.9%（13眼中10眼）であった．血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl を越えしかも振幅和 ΣO が低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）した症例での網膜症（Scott I～III期）発症頻度は 78.6%であり，このうち重症網膜症（Scott III期）発症頻度は 57.1%であった（図14）．また BUN 値が 21 mg/dl を越えしかも振幅和 ΣO が低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）した症例での網膜症（Scott I～III期）は発症頻度は 87.5%であり，このうち重症網膜症（Scott III期）発症頻度は 58.3%であった（図15）．

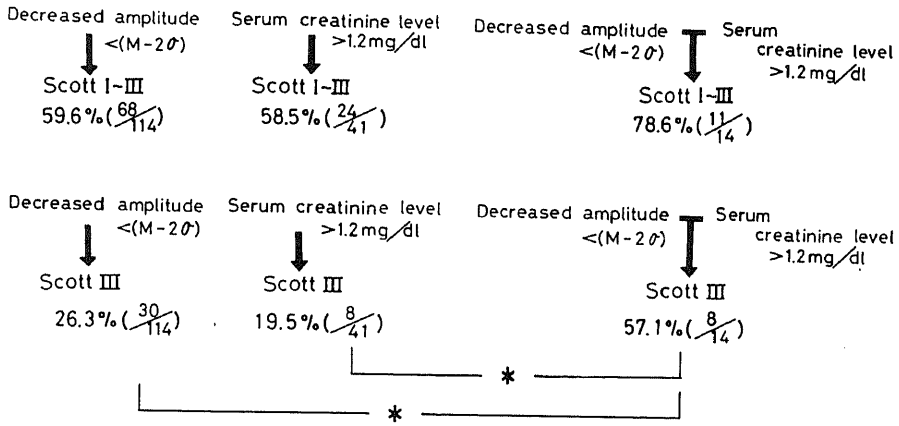


Fig. 14. Prevalence of diabetic retinopathy in patients showing amplitude suppression of the oscillatory potentials and/or an increase in serum creatinine level. The ratios indicate the number of eyes with the indicated retinopathy over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$.

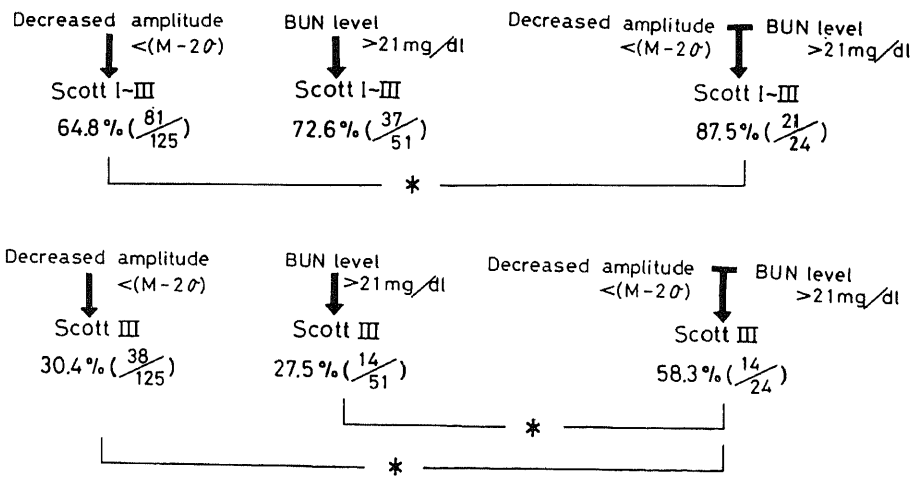


Fig. 15. Prevalence of diabetic retinopathy in patients showing amplitude suppression of the oscillatory potentials and/or an increase in BUN level. The ratios indicate the number of eyes with the indicated retinopathy over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$.

2．網膜症の病期および腎障害の有無からみた律動様小波の異常検出頻度

尿蛋白検査群における網膜症の病期別のOPsの振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の異常検出頻度を図16に示す．OPs正常（振幅和ΣOとO_1頂点潜時の両者とも正常範囲内にある）頻度は網膜症の病期が進行した群では低下し，Scott III期では4.9%にすぎなかった．一方，OPs振幅低下（正常下限149.5 $\mu V^{32)}$未満）頻度はScott III期で70.7%にまで上昇していた．網膜症（Scott I～III期）群のOPs振幅低下頻度（39.6%）はScott 0期群のそれ（14.1%）より高かった（$p<0.001$）．網膜症（Scott I～III期）群のOPs異常（振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の少なくともいずれか一方が異常）検出頻度（85.7%）はScott 0期群のそれ（59.7%）より高かった（$p<0.001$）（図16）．血清クレアチニンやBUN検査群においてもOPs異常検出頻度やOPs振幅低下頻度は尿蛋白検査群のそれ（図16）と類似した結果を示した．

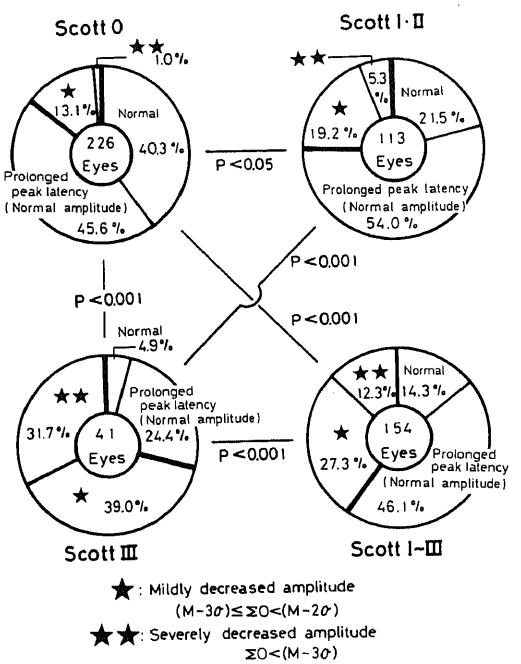


Fig. 16. ERG abnormalities in patients divided into three groups on the basis of their stage of diabetic retinopathy. Ophthalmoscopic examination in these groups revealed either (1) no visible retinopathy (Scott 0), (2) mild retinopathy (Scott I and II), or (3) severe retinopathy (Scott III). ERG abnormalities in patients having any visible retinopathy (Scott I～III) is summarized in the lower right graph. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude(ΣO) in normal control subjects. Statistical difference in prevalence of amplitude suppression among eyes without visible retinopathy or with different stages of retinopathy is indicated by $p<0.05$ or 0.001.

尿蛋白陽性群のOPs振幅低下（正常下限149.5 $\mu V^{32)}$未満）頻度と陰性群のOPs振幅低下（正常下限149.5 $\mu V^{32)}$未満）頻度を調べた．尿蛋白陽性群のOPs振幅低下頻度（44.2%）は陰性群のそれ（18.7%）より高かった（$p<0.001$）（図17）．

腎障害の有無を勘案して網膜症（Scott I～III期）を呈する症例のOPs振幅低下（正常下限149.5 $\mu V^{32)}$未満）頻度を調べた．OPs振幅低下頻度は，尿蛋白陽性でしかも網膜症（Scott I～III期）を呈した症例において55.2%であり（図17，18），尿蛋白陰性であってしかも網膜症（Scott I～III期）を呈した症例（27.6%）に比して高かった（$p<0.001$）（図17）．またOPs振幅低下頻度は，尿蛋白陽性でしかも重症網膜症（Scott III期）を呈した症例において82.1%であり（図17,18），尿蛋白陰性であってしかも重症網膜症（Scott III期）を呈した症例（46.2%）に比して高かった（$p<0.05$）（図17）．OPs振幅低下頻度は，血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越えてしかも網膜症（Scott I～III期）を呈した症例において50.0%であり（図19），一方，血清クレアチニン値が1.2 mg/dl以下にとどまり網膜症（Scott I～III期）を呈した症例において29.9%（184眼中55眼）であった（$0.1<p<0.2$）．またOPs振幅低下頻度は，血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越えてしかも重症網膜症（Scott III期）を呈した症例において100%であり（図19），血清クレアチニン値が1.2 mg/dl以下にとどまり重症網膜症（Scott III期）を呈した症例（54.1%，37眼中20眼）に比して高かった（$p<0.02$）．OPs振幅低下頻度は，BUN値が21 mg/dlを越えてしかも網膜症Scott I～III期）を呈した症例において56.8%であり（図20），BUN値が21 mg/dl以下にとどまり網膜症（Scott I～III期）を呈した症例（31.9%，185眼中59眼）に比して高かった（$p<0.01$）．またOPs振幅低下頻度は，BUN値が21 mg/dlを越えてしかも重症網膜症（Scott III期）を呈した症例において100%であり（図20），BUN値が21 mg/dl以下にとどまり重症網膜症（Scott III期）を呈した症例（58.5%，41眼中24眼）に比べて高かった（$p<0.01$）．

3．網膜症の病期および律動様小波の所見からみた腎障害の発生頻度

Scott 0期および網膜症の各病期（Scott I期，II期，III期）における腎障害（尿蛋白陽性，血清クレアチニン値>1.2 mg/dl, BUN値>21 mg/dl）の発生頻

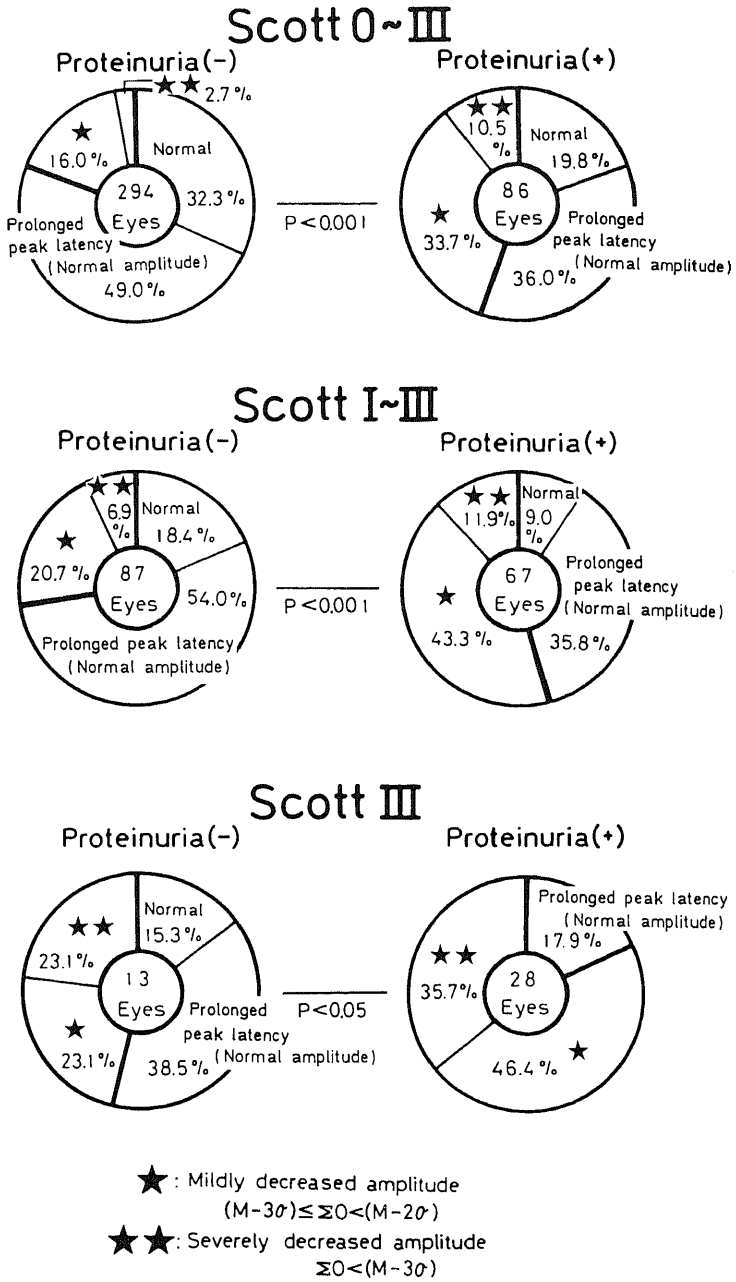


Fig. 17. ERG abnormalities in patients with and without proteinuria. Scott 0~III indicates all patients with adult-onset diabetes mellitus either with or without visible retinopathy. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects, Statistical difference in prevalence of amplitude suppression between patients with proteinuria and those without proteinuria is indicated by $p<0.05$ or 0.001

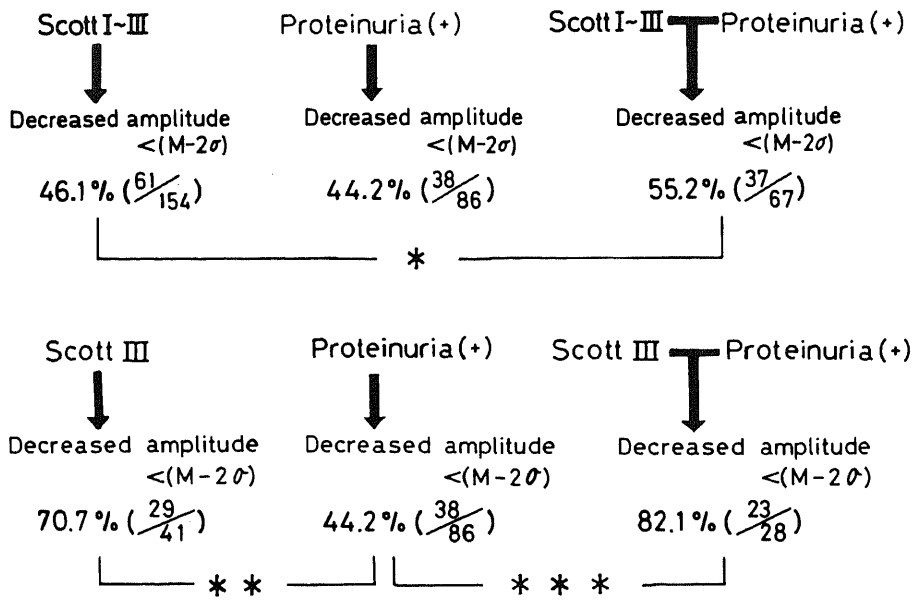


Fig. 18. Prevalence of amplitude suppression of the oscillatory potentials in patients having diabetic retinopathy and /or proteinuria. The ratios indicate the number of eyes with amplitude suppression of the oscillatory potentials over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

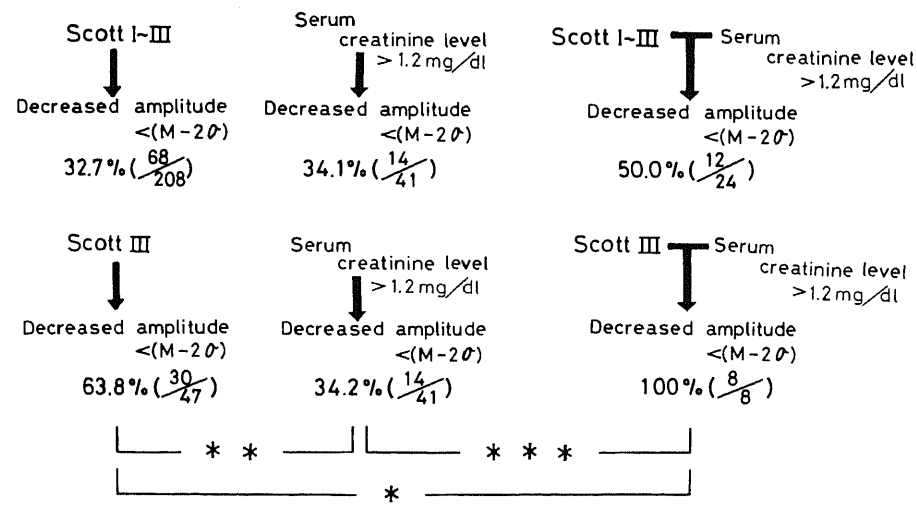


Fig. 19. Prevalence of amplitude suppression of the oscillatory potentials in patients having diabetic retinopathy and/or an increased serum creatinine level. The retios indicate the number of eyes with amplitude suppression of the oscillatory potentials over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

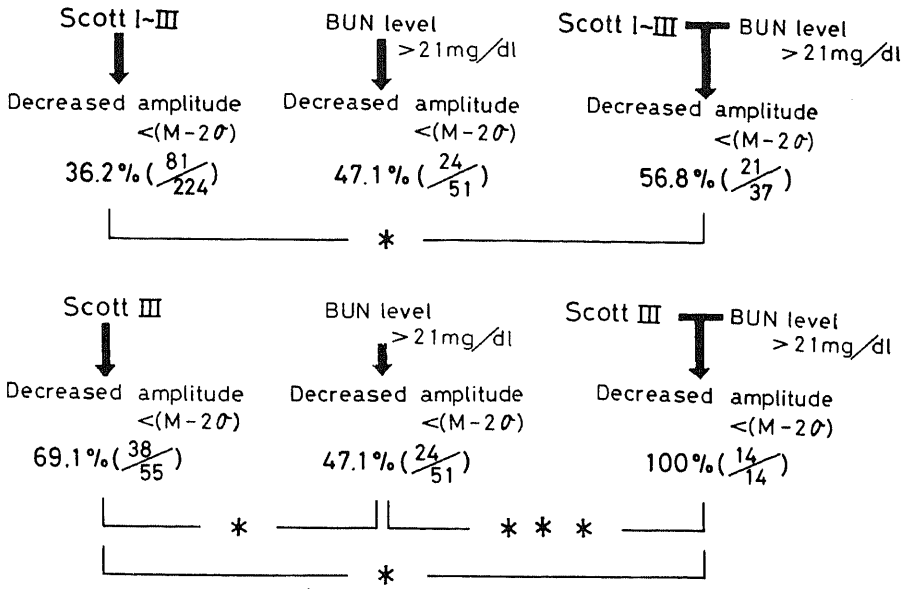


Fig. 20. Prevalence of amplitude suppression of the oscillatory potentials in patients having diabetic retinopathy and/or an increased BUN level. The ratios indicate the number of eyes with amplitude suppression of the oscillatory potentials over the number of eyes studied within the specified group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$; ***, $p<0.001$.

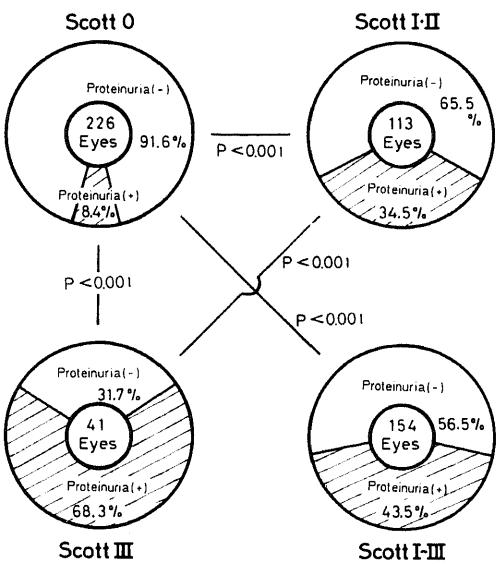


Fig. 21. Prevalence of proteinuria in patients with and without visible retinopathy.

度を調べた．尿蛋白陽性頻度は進行した網膜症の病期にある群において高かった（図21）．また血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える頻度およびBUN値が21 mg/dlを越える頻度はいずれも網膜症の病期が進行した群で高い傾向にあった．

OPs振幅和の所見に基づいた腎障害の発生頻度を調べた．OPs振幅低下群の尿蛋白陽性頻度（40.8%）は振幅正常群のそれ（16.7%）より高く（$p<0.001$）（図22），OPs振幅高度低下群の尿蛋白陽性頻度（61.9%）は振幅軽度低下群のそれ（34.7%）より高かった（$p<0.05$）（図23）．OPs振幅低下群の血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える頻度（12.3%）は振幅正常群のそれ（6.7%）より高い傾向があり（$0.05<p<0.1$）（図22），OPs振幅高度低下群の血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える頻度（29.2%）は振幅軽度低下群のそれ（7.8%）より高かった（$p<0.01$）（図23）．OPs振幅低下群のBUN値が21 mg/dlを越える頻度（19.2%）は振幅正常群のそれ（6.6%）より高く（$p<0.001$）（図22），OPs振幅高度低下群のBUN値が21 mg/dlを越える頻度（41.7%）は振幅軽度低下群のそれ（13.9%）より高かった（$p<0.01$）（図23）．

網膜症（Scott I～III期）とOPs振幅低下の合併症例および重症網膜症（Scott III期）とOPs振幅低下の

合併症例での腎障害発生頻度を調べた．尿蛋白陽性頻度は，網膜症（Scott I～III期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例（60.7%）では網膜症（Scott I～III期）を呈するが振幅和 ΣO が正常範囲内にあった症例（32.3%）より高かった（$p<0.001$）．また尿蛋白陽性頻度は，重症網膜症（Scott III期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例（79.3%）では重症網膜症（Scott III）を呈するが振幅和 ΣO が正常範囲内にあった症例（41.7%）にくらべて高かった（$p<0.05$）（図 24）．尿蛋白陽性頻度は，網膜症（Scott I～III期）と振幅和 ΣO 高度低下（85.8 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例で 68.4%（19 眼中 13 眼）であり，重症網膜症（Scott III期）と振幅和 ΣO 高度低下（85.8 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例で 76.9%（19 眼中 10 眼）であった．尿蛋白陽性頻度は，重症網膜症（Scott III 期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例（79.3%）と重症網膜症（Scott III期）と振幅和 ΣO 高度低下（85.8 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例（76.9%）との間に有意差を示さなかった．

血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl を越える頻度は，網膜症（Scott I～III期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例で 17.7%であり，重症網膜症（Scott III 期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例で 26.7%であった．また BUN 値が 21 mg/dl を越える頻度は，網膜症（Scott I～III期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例で 24.7%であり，重症網膜症（Scott III 期）と振幅和 ΣO 低下（正常下限 149.5 $\mu V^{32)}$未満）の合併症例で 36.8%であった（図 24）．

4．腎機能と律動様小波の平均値

腎障害（尿蛋白陽性，血清クレアチニン値>1.2 mg/dl, BUN 値>21 mg/dl）の有無と OPs（振幅和，頂点潜時）の平均値との関係を網膜症（Scott I～III期）を呈する症例について調べた．尿蛋白陽性群の振

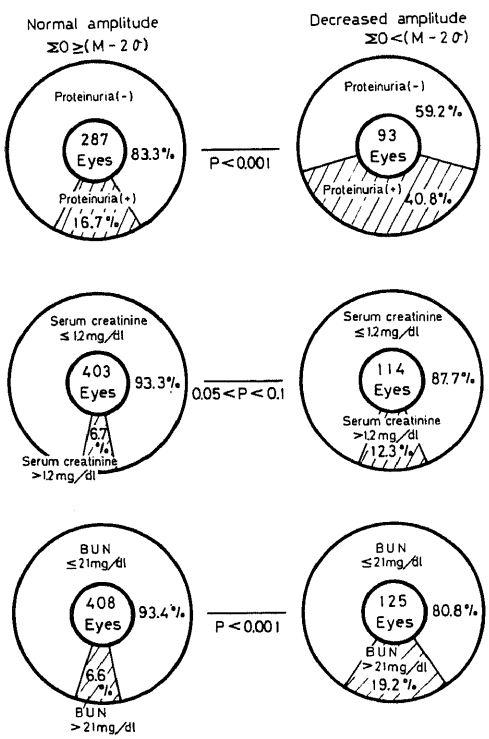


Fig. 22. Prevalence of proteinuria, increased serum creatinine level and increased BUN level in patients classified into two groups. Normal amplitudes of the oscillatory potentials (left) and amplitude suppression (right). M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects.

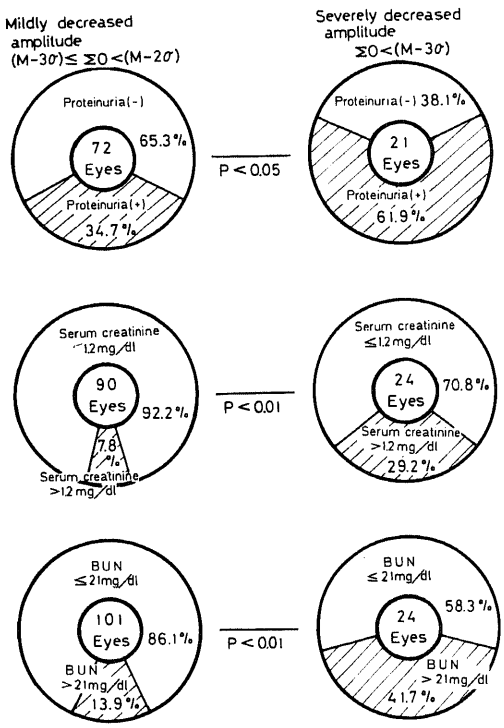


Fig. 23. Prevalence of proteinuria, increased serum creatinine level and increased BUN level in patients with amplitude suppression of the oscillatory potentials. The patients were classified into two groups: those with mildly decreased amplitude ($M\text{-}3\sigma \leq \Sigma O < M\text{-}2\sigma$) (left) and those with severely decreased amplitude ($\Sigma O < M\text{-}3\sigma$) (right). M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects.

幅和 ΣO の平均値（154.5 μV）は尿蛋白陰性群の振幅和 ΣO のそれ（201.1 μV）より低下しており（$p<0.001$），尿蛋白陽性群の O_1 頂点潜時の平均値（16.1 msec）は尿蛋白陰性群の O_1 頂点潜時のそれ（15.6 msec）より延長していた（$p<0.01$）（表 18）．血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl を越える群の振幅和 ΣO の平均値（152.2 μV）は 1.2 mg/dl 以下の群の振幅和 ΣO のそれ（201.8 μV）より低下しており（$p<0.01$），血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl を越える群の O_1 頂点潜時の平均値（16.1 msec）は 1.2 mg/dl 以下の群の O_1 頂点潜時のそれ（15.7 msec）より延長していた（$p<0.05$）（表 19）．BUN 値が 21 mg/dl を越

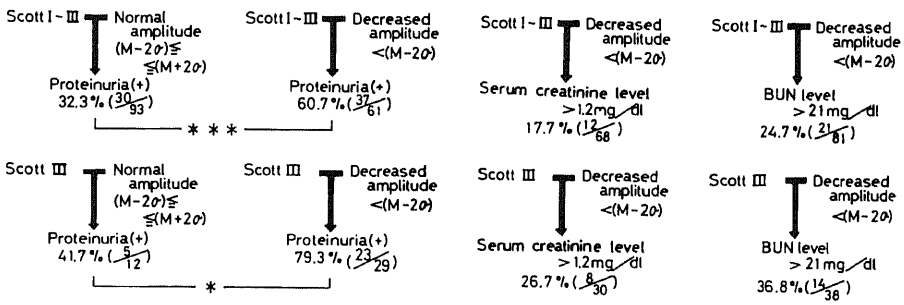


Fig. 24. Prevalence of proteinuria, increased serum creatinine level and increased BUN level in retinopathic patients having amplitude suppression of the oscillatory potentials. Proteinuria was detected in approximately 60 percent of the cases which showed retinopathy combined with amplitude suppression, and in approximately 80 percent of eyes having Scott III retinopathy combined with amplitude suppression. The ratios indicate the number of eyes in affected patients over the number of eyes studied within each group. M and σ indicate respectively the mean and standard deviation of the summed amplitude (ΣO) in normal control subjects. *, $p<0.05$; ***, $p<0001$.

Table 18. Electrographic values for the summed amplitude (ΣO) and peak latency of the first oscillatory potential (O_1) in diabetic patients with and without proteinuria

Proteinuria	Number of eyes	Scott I～III			
		Amplitude (ΣO)		Peak latency of O_1	
		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD
Absent	87	201.1	90.4	15.6	0.8
Present	67	154.5***	73.9	16.1**	1.2

**, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

Table 19. Electrographic values for the summed amplitude (ΣO) and peak latency of the first oscillatory potential (O_1) in diabetic patients with and without an increased serum creatinine level

Serum creatinine level	Number of eyes	Scott I～III			
		Amplitude (ΣO)		Peak latency of O_1	
		Mean (μV)	SD	Mean (msec)	SD
≦1.2 mg/dl	184	201.8	88.0	15.7	0.9
>1.2 mg/dl	24	152.2**	78.0	16.1*	0.9

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

える群の振幅和 ΣO の平均値（154.5 μV）は 21 mg/dl 以下の群の振幅和 ΣO のそれ（198.5 μV）より低下しており（$p<0.01$），BUN 値が 21 mg/dl を越える群の O_1 頂点潜時の平均値（16.1 msec）は 21 mg/dl 以下の群の O_1 頂点潜時のそれ（15.7 msec）より延長していた（$p<0.05$）（表 20）．

腎障害（尿蛋白陽性，血清クレアチニン値＞1.2 mg/dl, BUN 値＞21 mg/dl）の有無と OPs（振幅和，頂点潜時）の平均値との関係を Scott 0 期の症例について調べた．振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時の平均値は，尿蛋白陽性群と陰性群との間，血清クレアチニア値が 1.2 mg/dl を越える群と 1.2 mg/dl 以下の群との間，BUN 値が 21 mg/dl を越える群と 21 mg/dl 以下の群との間のいずれにおいても有意差を示さなかった．

血清クレアチニン値および BUN 値と振幅和 ΣO と O_1 頂点潜時との関係を調べた．網膜症（Scott Ⅰ～Ⅲ期）を呈する症例群において，血清クレアチニン値と振幅和 ΣO との間，BUN 値と振幅和 ΣO との間のいずれにおいても有意な負の相関がみられ（図 25, 27），また血清クレアチニン値と O_1 頂点潜時との間，BUN 値と O_1 頂点潜時との間のいずれにおいても有意な正の相関がみられた（図 26, 28）．Scott 0 期の症例群において，血清クレアチニン値と OPs（振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時）所見との間，BUN 値と OPs（振幅和 ΣO および O_1 頂点潜時）所見との間には有意な相関は

Table 20. Electrographic values for the summed amplitude (ΣO) and peak latency of the first oscillatory potential (O_1) in diabetic patients with and without an increased BUN level

BUN level	Number of eyes	Scott Ⅰ～Ⅲ Amplitude (ΣO) Mean (μV)	SD	Peak latency of O_1 Mean (msec)	SD
≤21 mg/dl	187	198.5	87.4	15.7	0.9
>21 mg/dl	37	154.5**	73.9	16.1*	1.3

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$.

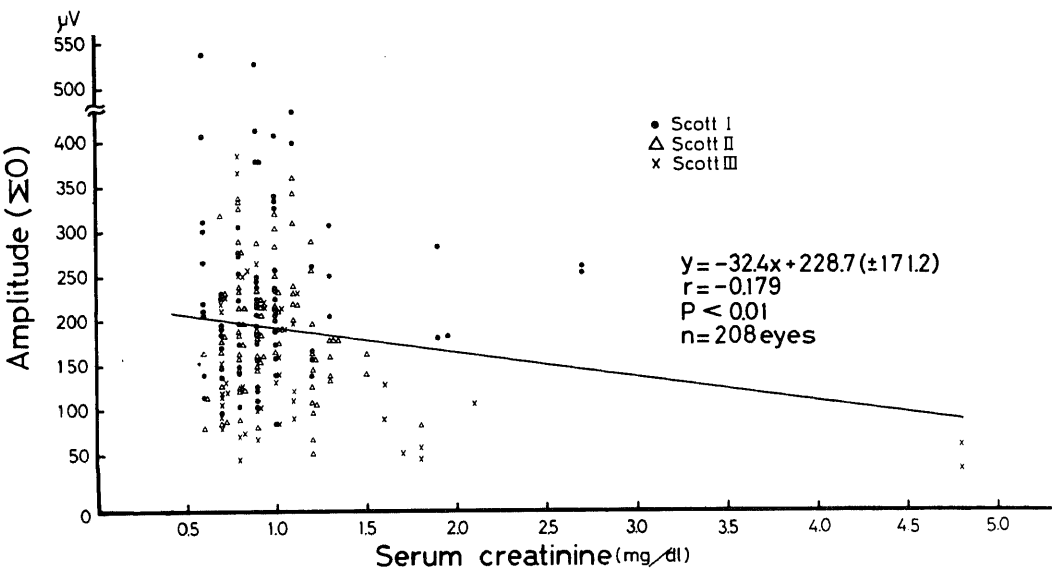


Fig. 25. Relationship between the summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials and serum creatinine level in cases with visible retinopathy. The summed amplitude (ΣO) tended to decrease with an increase in serum creatinine level. The regression line is expressed by an equation $Y=-32.4X+228.7$, where X and Y represent serum creatinine levels and summed amplitudes (ΣO), respectively.

みられなかった．

考　　察

Ⅰ．糖尿病性網膜症の発症頻度

一般に網膜症の発症頻度は糖尿病の罹病期間が長いほど高いといわれる[48)~55)]．罹病期間が10年以上の症例においては，網膜症の発症頻度は58.1～68.9%であり，すなわち半数以上の症例に網膜症がみられる[48)~55)]．本報においても罹病期間10年以上の症例での網膜症の発症頻度は63.8%であり（表1），石川が報告した値（68.9%）[53)]にほぼ近い値を示した．以上のように，本報での検眼鏡による網膜症の検出頻度は先人の諸報告にみられるものと同程度である[48)~55)]．したがって本報の対象群はこれらの諸家の成人型糖尿病の対象群とほぼ似た母集団に属するとみて大過ないといえよう．さらに検眼鏡による網膜症の検出頻度を成人型糖尿病と二次性糖尿病とで比較する．Tiengo ら[56)]によれば10年以上の罹病期間を有する二次性糖尿病の症例での網膜症発症頻度は55.6%であるという．この値は本報での成人型糖尿病の罹病期間10年以上の症

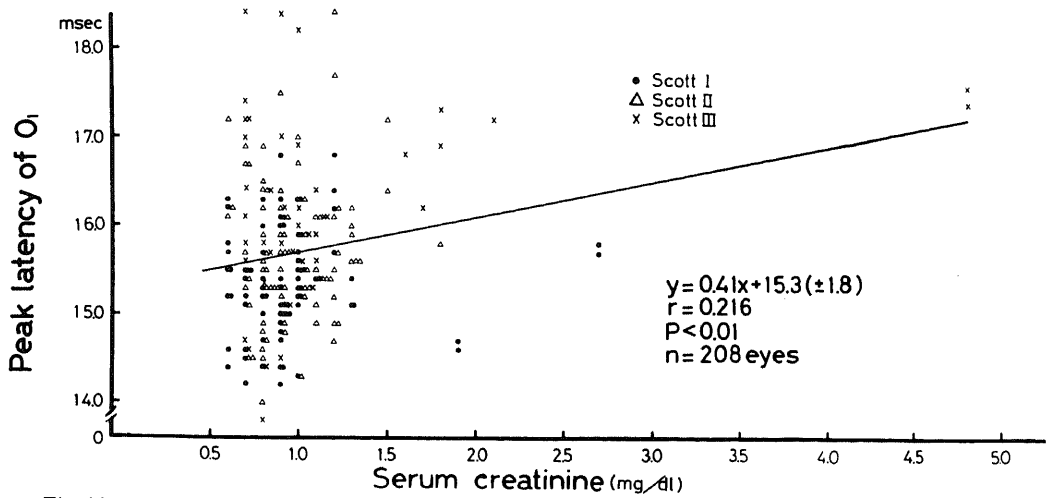


Fig. 26. Relationship between peak latency of the first oscillatory potentil (O_1) and serum creatinine level in cases with visible retinopathy. The peak latency of O_1 tended to be prolonged with an increase in serum creatinine level. The regression line is expressed by an equation $Y=+0.41X+15.3$, where X and Y represent serum creatinine levels and peak latenties of O_1, respectively.

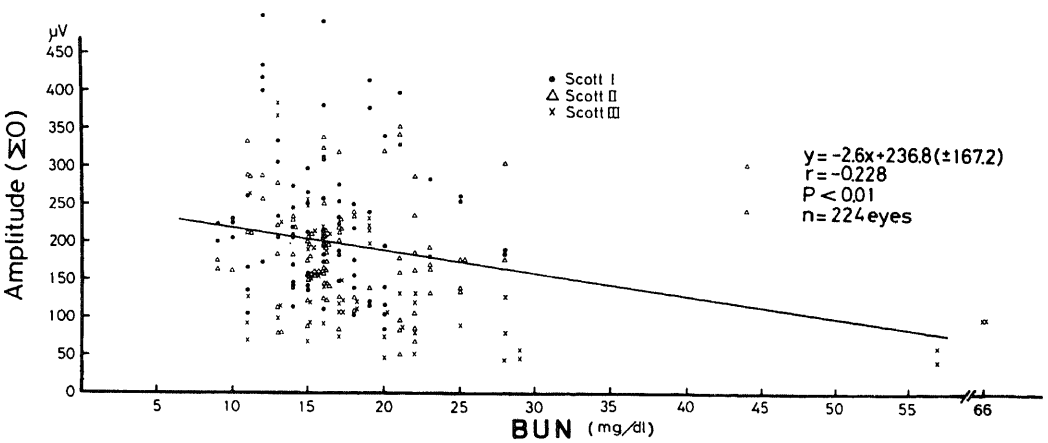


Fig. 27. Relationship between the summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials and BUN level in cases with visible retinopathy. The summed amplitude (ΣO) tended to decrease with an increase in BUN level. The regression line is expressed by an equation $Y=-2.6X+236.8$, where X and Y represent BUN levels and summed amplitudes (ΣO), respectively.

例の網膜症発症頻度（63.8%，表1）と大差ないことを示している．

II．前網膜症期（Scott 0 期）

糖尿病患者における OPs の異常検出頻度について考察する．OPs の異常検出頻度を調べる前に，今回使用した米村らによる OPs の正常範囲[31)~34)]について言及する．彼らは OPs の正常範囲の決定にあたり，40才未満の群と40才以上の群の2群に分けて検討した．その結果，上記の両群間では振幅和，頂点潜時および頂点間隔の平均値に有意差は証明されなかった．したがって本研究でも米村らの決定した正常範囲を利用して差し支えないと考えられる．

成人型糖尿病の Scott 0 期における O_1 頂点潜時の異常検出頻度（57.7%）は振幅和 ΣO の異常検出頻度（15.6%）や頂点間隔 T_1 の異常検出頻度（21.5%）より高い（表2，3，5）．Scott 0 期において，60才未満の症例にくらべて60才以上の症例では OPs 異常（振幅和 ΣO の低下，O_1 頂点潜時の延長）を生じ易いが，年齢別にみても Scott 0 期における O_1 頂点潜時の異常検出頻度は同じ病期における振幅和 ΣO のそれより高い（表10）．また OPs の振幅和 ΣO と O_1 頂点潜時の異常検出頻度は性差なく，男女共に O_1 頂点潜時の異常検出頻度は同じ病期における振幅和 ΣO のそれより高い（表7）．このように Scott 0 期（罹病期間2ケ月～15年）において，O_1 頂点潜時の異常検出頻度が振幅和 ΣO や頂点間隔 T_1 の異常検出頻度より高いという所見は罹病期間2年未満にかぎってもすでにみられる（図7）．しかも Scott 0 期の罹病期間2年未満における O_1 頂点潜時の異常検出頻度（57.5%）はこれと同じ罹病期間における検眼鏡的網膜症発症頻度（19.1%）よりはるかに高い（図7）．以上の結果は糖尿病の極く初期であっても，網膜の検眼鏡的異常所見（microangiopathy）に先行して OPs 異常（頂点潜時延長）が検出されることを意味する．また Scott 0 期の約半数で OPs 異常を呈した（表3）から，Scott 0 期の網膜は検眼鏡的に同一病期にあっても ERG 的見地からは決して同一病期であるとはいえない．

奥村ら[57)]は二次性糖尿病の Scott 0 期においても O_1 頂点潜時の異常検出頻度（74.1%）は振幅和 ΣO や頂点間隔 T_1 の異常検出頻度（11.1%および7.4%）よりはるかに高いことを見出した．Scott 0 期における O_1 頂点潜時の異常検出頻度は一次性糖尿病（成人型糖尿病で57.7%，表3；若年型糖尿病で72.7%[58)]）のみでなく二次性糖尿病においても高い（74.1%）[57)]．このことは二次性糖尿病においても検眼鏡的異常所見に先行して OPs 異常（頂点潜時延長）が発生していることを物語っている．

成人型糖尿病における OPs の平均値について述べる．O_1 頂点潜時の平均値（15.2 msec）は Scott 0 期においてもすでに正常範囲の上限（14.9 msec）[34)]を越えて延長しており（図6），この所見は罹病期間2年未満においてすでに指摘された（表13）．また二次性糖尿病の Scott 0 期における O_1 頂点潜時の平均値は 15.2 msec であり[57)]，一次性糖尿病（成人型糖尿病）のそれ（15.2 msec，図6）と同じである．成人型糖尿病の Scott 0 期における振幅和 ΣO の平均値（229.4 μV，図6）は正常対照群の平均値（276.9 μV）[32)]より低下していた（$p<0.001$）が，なお正常範囲内にあった．二次性糖尿病の Scott 0 期における振幅和 ΣO の平均値（263.3 μV）には正常対照群のそれ（276.9 μV）[32)]

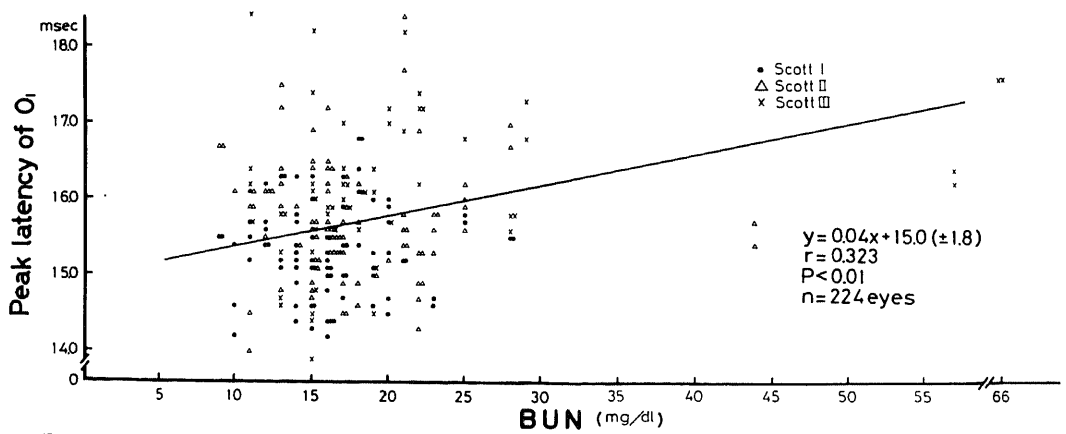


Fig. 28. Relatiohship between the peak latency of the first oscillatory potential (O_1) and BUN level in cases with visible retinopathy. The peak latency of O_1 tended to be prolonged with an increase in BUN level. The regression line is expressed by an equation $Y = +0.04X + 15.0$, where X and Y represent BUN levels and peak latencies of O_1, respectively.

にくらべて有意差が検出されない[57]. 以上から, 一次性糖尿病あるいは二次性糖尿病を問わず, Scott 0 期でのOPs 異常の特徴は潜時型異常であることが明らかとなり, 後述するように, Scott 0 期における OPs 潜時型異常の発生機序は, 一次性および二次性糖尿病ともに, angiopathy 以外の病的変化により直接に関係すると考えられる. ここでは糖尿病 (一次性, 二次性を問わず) における網膜障害の早期発見のための OPs 活用の要点は振幅和や頂点間隔ではなく頂点潜時に着目すべきことを強調したい.

糖尿病における網膜障害を早期に検出する方法として眼底検査法, 螢光血管造影法 (fluorescein fundus angiography, FFA), 電気生理学的検査およびフルオレセイン静注後の硝子体螢光測定法 (vitreous fluorophotometry) があげられる. Scott 0 期でも FFA によって網膜異常を検出しうることがあり, その検出頻度は一般に 25%以下という報告が多い[59)~64)]. 糖尿病における異常検出頻度を OPs と FFA とで比較してみる. Scott 0 期の同一被検者群での OPs 所見と FFA 所見との対比は知るかぎり, 勝瀬[60)]と中川ら[64)]の報告以外にみられない. 勝瀬[60)]は FFA で異常が検出される以前にすでに OPs の振幅和が低下しうることを指摘した. 中川ら[64)]は Scott 0 期における FFA による網膜異常 (毛細血管瘤, 螢光漏出) の検出頻度は 21.1%であり, 一方, これと同一の被検者群における OPs の異常 (振幅和 ΣO, O_1, O_2 頂点潜時, 頂点間隔 T_1 のうち少なくともいずれかの異常) の異常検出頻度は 44.2%であり, OPs の異常検出頻度は FFA 異常検出頻度に比して圧倒的に高いと述べている. Cunha-Vaz ら[65)]は硝子体螢光測定法は糖尿病における網膜障害の早期発見に有用であると報告したが, 硝子体螢光測定法の意義に関して未だ定見に達していない[66)]. 吉田ら[67)]によれば, FFA で網膜症を呈しない糖尿病患者 18 名 (40~58 才) 34 眼においては同一年齢群の正常者 18 名 32 眼に比して硝子体螢光測定法によって求めた血液網膜柵の内方透過性係数には有意差はなかったが, OPs の振幅和 ΣO の低下, O_1 頂点潜時の延長および頂点間隔 T_1 の延長がみられ, OPs 検査が硝子体螢光測定法より高感度に糖尿病における初期の網膜異常を検出できたという. 眼底検査法, FFA および硝子体螢光測定法はいずれも眼透光体混濁が高度であれば実施できない. FFA や硝子体螢光測定法ではフルオレセインの静注を不可欠とし, 特に無視しえない副作用が発生することがあり[68)~71)], またアレルギーや腎機能不全を有する症例では FFA や硝子体螢光測定法の施行は禁忌である. 一方, 眼透光体混濁を有する症例においても, 充分に強い刺激光を用いれば OPs 検査は実施可能であり, また OPs 検査には特記すべき副作用の恐れはない. OPs のとくに頂点潜時の定量的分析は糖尿病における網膜障害の早期発見のための見下最も鋭敏かつ安全で有効な検査法であろう.

最近, Yonemura ら[45)], Kawasaki ら[72)]および真舘[73)]は, 彼らが発見した高浸透圧応答 (網膜色素上皮由来の薬物誘発応答) が糖尿病患者において Scott 0 期で早くもしばしば減弱し, したがって Scott 0 期ですでに網膜色素上皮が失調を来しうることを発見した. Linsenmeier ら[74)]によると明上昇 (網膜色素上皮の主に basal membrane の脱分極に由来[75)]) は低酸素状態によって影響されやすい (ネコ). Yanoff ら[76)]は糖尿病で網膜色素上皮の basal membrane の肥厚と脈絡膜毛細血管の狭細化を見出し, さらに Grimes ら[77)]は streptozotocin 糖尿病ラットの初期において, Blair ら[78)]は自然発症糖尿病ラットにおいて網膜色素上皮の basal infolding の乱れを指摘し, Grimes ら[79)]は streptozotocin または alloxan 糖尿病ラットにおいて網膜色素上皮の basal membrane の面積が増大することを見た. このように網膜色素上皮は糖尿病において従来考えられていたよりはるかに容易に失調を来たすようであり, このような失調の早期検出には高浸透圧応答が, 網膜色素上皮の検査法として従来用いられていた眼球電図 EOG の Light peak-dark trough ratio (L/D) より, はるかに鋭敏である[45)72)73)]. かくして網膜の極く初期の病態は angiopathy に先行した網膜内層のニューロンの失調 (neuropathy) および網膜色素上皮の障害 (pigement epitheliopathy) であると云うことができる. 前者の早期発見は OPs によって, 後者の早期発見は高浸透圧応答によって可能になったことをここに認識すべきであり, この知見は糖尿病における網膜障害の病態生理学を考察する上にも重要である.

律動様小波の早期異常の病因について考察する. 前述のように糖尿病初期における ERG の特徴は OPs の頂点潜時の選択的延長すなわち潜時型異常である. 中川ら[64)]は Scott 0 期における FFA 異常検出頻度が同一被検者群の OPs 異常検出頻度より低く, また Scott 0 期では FFA 異常を呈する症例とこれを呈しない症例との間には OPs の振幅和, 頂点潜時および頂点間隔の異常検出頻度の有意差は検出されないことを指摘した. この所見は Scott 0 期では FFA 異常 (毛細血管瘤, 螢光漏出) として検出される血管病変は OPs 異常には反映し難いことを示唆している. したがって糖尿病初期の OPs 異常は網膜血管病変そのものに基因するとは考え難いようであり, 別の何らかの異常に依存するものと考えられる. 事実, 西村[80)]は strepto-

zotocin糖尿病ラットの網膜においては，検眼鏡的に網膜症が証明される以前にドーパミン含量が減少するとともに反復光刺激に対応するドーパミン放出能も低下していると述べ，Frank[81]は網膜症が検眼鏡的に検出される以前にaldose reductaseなどの生化学的異常が網膜に影響をおよぼしていると述べている．糖尿病ではHbA_{1c}が上昇しやすく，これが組織の低酸素状態を生ずる一因といわれている[82)83)]．したがってHbA_{1c}が高値を示す糖尿病患者では網膜においても低酸素状態が存在していると考えられる．OPsとHbA_{1c}の関係について，米村ら[84]は成人型糖尿病（網膜症の有無を問わず）において，HbA_{1c}分画が6％未満の群にくらべ6％以上の群で，振幅和ΣOの平均値は有意に小さく，O_1頂点潜時の平均値は有意に延長し，O_1頂点潜時の異常検出頻度は有意に高いことをすでに指摘した．実際に，低酸素呼吸（8～11%）[85]やキナルジン酸（ラット肝ミトコンドリアでピルビン酸の酸化を障害する[86]）中毒[87]によって糖尿病での初期ERG変化（OPsの頂点潜時の選択的延長）を模することができる．OPsはアマクリン細胞ないしこれと回帰性シナプス（neural feedback circuits）をつくる双極細胞などを含むニューロンに密接な関係を有することが論じられている[41)~46)]．本報で述べたように糖尿病の初期には検眼鏡的異常に先立ちOPsの選択的異常をきたすという事実（表3，図6）は網膜内層のニューロンの障害（neuropathy）が検眼鏡的異常に先行して発生するという一つのモデルの可能性を示唆する．そしてこのneuropathyはOPsの頂点潜時の延長すなわち潜時型異常として表現されると考えられる．

Ⅲ．網膜症期（Scott Ⅰ～Ⅲ期）

次に網膜症を呈する場合におけるOPsの異常検出頻度および平均値について言及する．振幅和ΣOとO_1頂点潜時の両者ともに異常を呈するすなわち混合型異常の頻度は網膜症の重症度が高いほど高くなり，とくにScott Ⅲ期で著しく高かった（図2）．一方，潜時型異常（O_1頂点潜時は異常を呈するが，振幅和ΣOには異常を呈しないもの）の頻度はScott 0～Ⅱ期では高いが，Scott Ⅲ期に到ると著しく低下した（図2）．O_1頂点潜時（振幅和ΣOの状態は問わず）の異常検出頻度はすでに記したようにScott 0期ですでに高く，網膜症期ではさらに高い（表3）．振幅和ΣO（O_1頂点潜時の状態は問わず）の異常検出頻度はScott 0～Ⅱ期では低く，Scott Ⅲ期では高い（表2）．したがってOPsの混合型異常がScott Ⅲ期において急増するのはこの病期での振幅異常検出頻度が著しく高くなることによると考えられる．網膜症が進行した病期では振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の異常検出頻度が高いのみならず，振幅和ΣOの平均値の低下およびO_1頂点潜時の平均値の延長の程度も著しい（図6）．この傾向は男女ともにみられ，OPsの動きに性差はみられなかった（表8）．網膜症が進行した場合，振幅和ΣOおよびO_1頂点潜時の異常程度が著しいという現象は30～49才の群および50～69才の群でもみられる（表11）が，この事実に対する年齢因子の加味は従であって主でない（表9）ようにみえる．罹病期間が長いほど網膜症の重症度が高い（表9）こと，および網膜症を呈する症例では罹病期間が長いほど振幅和ΣOは低下し，O_1頂点潜時は延長する（図8，9）ことから，網膜症の重症度が高いほど振幅和ΣOは低下し，O_1頂点潜時が延長するという所見（図6）は，罹病期間の長さの影響を深く受けていると考えられる．網膜症が進行した病期では頂点間隔T_1は延長する傾向がみられるが，頂点間隔T_1は振幅和ΣOとO_1頂点潜時の動きと異なりScott Ⅲ期でもなお正常範囲内にある（図6）がゆえにOPs頂点間隔は網膜病変がかなり進行しても正常範囲内にとどまると考えられる．したがってOPs頂点間隔の延長があれば，極めて高度な網膜障害の存在が示唆される．

前述のように振幅和ΣOは網膜症の進行した病期では低下する（図6）．本報の結果の如く，左右眼が異なる病期の網膜症を有した症例（21例）において，より進行した病期の眼では他眼に比してOPs振幅和ΣOの低下の程度は大きいという傾向に接する（表6）．以上からOPs振幅和は網膜症の重篤度におおむね平行的に変化するといえる．すなわちOPs振幅和は網膜症の重篤度の指標とみなせる．網膜障害の程度を定量的に測定する方法としてOPs検査の他に硝子体螢光測定法があげられるが，測定に関しては種々の問題点を解決する必要がある[88]．かくしてOPs振幅和所見は糖尿病における網膜障害の程度を知るための貴重な情報を提供するものであり，とくに眼底検査が眼透光体混濁などによって妨げられる症例においてOPs所見は極めて有用である．

糖尿病における律動様小波異常の実験的モデルについて述べる．網膜症が進行した病期では，前述の如く混合型異常の検出頻度が高い（図2）．この混合型異常は糖尿病性網膜症のみならず網膜中心動脈閉塞症[89]や高安病（脈なし病）[90]にみられ，実験的には1）著しい低酸素呼吸（3％O_2）（ウサギ）[91]，2）シアンカリ（4.8×10^{-3} M）の硝子体注入（ウサギ）[91]，3）ペントバルビタール（ネンブタール1.0×10^{-3} M）の硝子体注入（ウサギ）[91]によって得られる．シアンイオンは脳組織切片の酸素の摂取を阻害し，生体内では中枢神経系に対し酸素欠乏と類似の作用を持つといわれる[92]．

またネンブタールは低酸素では脳組織切片の燐酸代謝を障害し，高濃度ではその呼吸を抑圧するという[93)94)]．したがって上記の混合型異常をきたす3種の実験的モデルにおける共通因子として網膜の高度な低酸素状態が描出される．以上から，糖尿病患者の網膜症においてOPs振幅和の低下をきたす主因子は毛細血管閉塞ないし網膜の低酸素状態あるいはこれによる代謝障害である可能性が高い．ここに糖尿病におけるOPs活用の原則は次のようにまとめられる．網膜異常の早期発見にはOPs頂点潜時を，進行度や重篤度の判定にはOPs振幅和を，高度の網膜障害の有無の判定にはOPsの振幅和と頂点間隔を指標とすべきであり，それぞれの計測は異なる臨床的価値を担うことがここに立証された．

IV．糖尿病性網膜症の進行予知における律動様小波の意義

糖尿病性網膜症は成人における失明の主因をなすものであり，近年増加の傾向を示している[95)96)]．したがって網膜症の進行予知を可能にすることは重要課題であろう．血糖のコントロール不良，脂質代謝異常，血液凝固能亢進および腎機能障害は網膜症増悪因子であると雨宮ら[97)98)]は述べている．

本報において平均26カ月後にOPs振幅高度低下群における眼底所見がScott分類で一段階以上進行した頻度（網膜症進行頻度）は65.8%であり，この値はOPs振幅軽度低下群の網膜症進行頻度（23.4%）ないし振幅正常群のそれ（25.8%）より有意に高いことが判明した（表15）．表15において，OPs振幅高度低下群では他の2群にくらべて罹病期間が長いのではないか，したがって網膜症が増悪しやすいのではないかとあるいは考えられるかもしれない．罹病期間10年未満および10年以上の2群にわけて検討しても，各群とも表15と同じく，網膜症進行頻度はOPs振幅軽度低下群ないし振幅正常群にくらべて振幅高度低下群では有意に高かった（表16）．また経過観察期間はOPsの振幅高度低下群が最も短く，振幅軽度低下群，振幅正常群の順に長い傾向にあった（表14）．したがって今回検討した限りにおいては，OPs振幅高度低下群において平均26カ月後に網膜症がScott分類で一段階以上進行しやすいという所見（表15）は罹病期間や経過観察期間の違いに起因するものではないといえる．また左右眼の振幅和ΣOの程度が異なった5症例中4例では，振幅和ΣOが高度に低下した眼において振幅和ΣOが正常ないし軽度に低下した眼にくらべて網膜症が進行した（表17）．これらの所見はOPs振幅和が網膜症の進行をまさしく予告するという特筆すべき価値を有することを意味するものである．Simonsen[25)]は罹病期間5年以上のインスリン依存型糖尿病患者において，眼底所見とOPs振幅和との関係を初診時と初診から6～8年および13～15年後で検討した．すなわち若年型糖尿病において，初診時にOPsが減弱ないし消失していた単純型網膜症の症例の半数以上に13～15年後に増殖型網膜症への移行がみられたが，一方，初診時にOPsが正常であった単純型網膜症の症例では13～15年後に増殖型網膜症に移行したのは26%にすぎず，したがってOPs振幅和の所見によって若年型糖尿病における網膜症の進行の長期予報（網膜症の予後推定）が可能であることを指摘した．しかしSimonsen[25)]の報告は成人型糖尿病における網膜症を対象としたものではない．さらにBresnickら[24)]はOPs振幅和異常（75.0 μV未満）では振幅和正常（75.0 μV以上）群にくらべて23.5カ月後に網膜症が悪化する頻度が高いことを指摘し，OPs振幅和が網膜症の進行予知に有用であると述べている．網膜症の進行予知に関する著者の今回の結果での振幅和ΣOの（M-3σ）は85.8 μV[32)]に相当するが，実際に（M-3σ）未満であった症例での振幅和ΣOの値はすべて75.0 μV未満であり，Bresnickら[24)]が報告で用いた75.0 μVと同程度の基準であるといえる．また観察期間は著者の今回の結果で26カ月であり，Bresnickら[24)]の報告で23.5カ月であり，互いに近似していた．以上著者の今回の結果とBresnickら[24)]の報告が期せずしてほぼ同じ観察期間とOPsの同一基準（75.0 μV）を用いて，互いに独立に同じ結論に到達したことが注目される．Bresnickら[24)]は85眼を対象としたのに比し，著者の今回の結果は283眼を対象としてOPs振幅所見が成人型糖尿病における網膜症の予後推定に有用であることを明らかにした．

V．律動様小波と腎症

OPs所見は糖尿病の合併症のうち特に腎症と如何ような関係を示すのであろうか．糖尿病性網膜症の発症頻度について述べる．倉知ら[99)]は成人型糖尿病において尿蛋白陰性例にくらべて陽性例では平均2.5年後にOPsが減弱する頻度が高い（$p<0.01$）と報告し，尿蛋白の有無とOPs所見の関連性を初めて指摘した．網膜症の発症頻度は腎症を有する群で37.0～78.5%であり，腎症を有しない群の網膜症の発症頻度（6.3～36.1%）にくらべて高いといわれている[100)～104)]．本報においても網膜症（Scott I～III期）発症頻度は尿蛋白陽性群において77.9%であり，この値は尿蛋白陰性群の網膜症（Scott I～III期）発症頻度（29.5%）より高かった（$p<0.001$）（図11）．さらに尿蛋白が陽性でありしかも振幅和ΣOが低下した群の97.4%（38眼中37眼）すなわちほぼ全例が網膜症を呈し，ま

た上記38眼中23眼（60.5%）が重症網膜症（Scott III期）を呈した（図12,13）．血清クレアチニンやBUN検討群でも尿蛋白検討群と類似の結果が得られた（図14，15）．一方，尿蛋白が陰性でありしかも振幅和ΣOが正常範囲内にあった群において重症網膜症（Scott III期）を呈するのはわずかに2.9%にすぎなかった（図13）．すなわち尿蛋白が陽性でありしかも振幅和ΣOが低下しておればほぼ全例が網膜症を呈し，一方，尿蛋白が陰性でありしかも振幅和ΣOが正常範囲内にあれば重症網膜症（Scott III期）はほとんど発症しないことが判明した（図13）．この所見は眼透光体の混濁などによって眼底検査不能の際に，網膜症の合併について貴重な情報をもたらすものである．

腎障害と網膜症の合併症例でのOPsの異常検出頻度について述べる．OPs正常頻度はScott 0期ではScott III期にくらべて高く（図16），一方，OPs振幅低下頻度はScott III期ではScott 0期に比べて高い（図16）．尿蛋白が陽性でありしかも網膜症を呈した症例におけるOPs振幅低下頻度は55.2%であった（図18）が，尿蛋白が陰性であるが網膜症を呈した症例のOPsの振幅低下頻度は27.6%にとどまった（図17）．血清クレアチニンやBUN検討群の結果（図19，20）も勘案すると腎障害を併発し，しかも網膜症を呈した症例の少なくとも50%に振幅和ΣOの低下を認め，腎障害を併発し，しかも重症網膜症（Scott III期）を呈した症例の少なくとも80%に振幅和ΣOの低下を認めた（図18，19，20）．著者の今回の結果に記載の如く，網膜症を呈した症例群において，腎障害を有する症例では腎障害のないと考えられる症例にくらべて振幅和ΣOの平均値は有意に低下し，O_1頂点潜時の平均値は有意に延長した（表18，19，20）．さらに網膜症を呈した症例群において，血清クレアチニン値およびBUN値が高値を示すほど振幅和ΣOは低下の傾向を示し，またO_1頂点潜時は延長の傾向を示した（図25，26，27，28）．これらの所見は腎障害を併発した症例において，網膜症を合併すればOPsの振幅和を低下させるほどの高度な網膜障害が存在することが示唆される．しかしここで問題になるのはOPsに対する動脈硬化症，高血圧の影響の有無である．網膜血管硬化症あるいは高血圧性網膜症が高度で，しかも広範囲におよばない限り，OPsは正常範囲内にとどまることが米村[3]や都筑[105]によってすでに報告されている．また本報においてScott 0期の症例ではScheie分類のS_2またはH_2以上の変化を呈する症例は除外されている．よって本報のOPs所見に関しては網膜血管硬化症および高血圧性網膜症の影響を考慮しなくてもよいと考えられる．

網膜症とOPs振幅和低下の合併症例での腎障害発生頻度について述べる．尿蛋白陽性頻度は，網膜症の重症度が高いほど高く（図21），またOPs振幅和の低下の程度が著しいほど高かった（図22，23）．さらに網膜症を有ししかもOPs振幅和が低下した症例での尿蛋白陽性頻度を調べた．尿蛋白陽性頻度は，重症網膜症（Scott III期）を呈ししかも振幅和ΣOが低下した症例（79.3%）では重症網膜症（Scott III期）を呈するが振幅和ΣOが正常範囲内にあった症例（41.7%）にくらべて高かった（図24）．このように重症網膜症（Scott III期）を呈し，しかもOPsの振幅和ΣOが低下した症例の大多数において尿蛋白が陽性を呈することは注目に値する．しかし重症網膜症（Scott III期）を呈し，しかも振幅和ΣOが低下しても，血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える頻度およびBUN値が21 mg/dlを越える頻度は30%前後にすぎない（図24）．腎血漿流量（RPF）や糸球体濾過値（GFR）が正常の1/3程度に低下して，はじめて血清クレアチニン値やBUN値が上昇しはじめ，以後は腎機能の低下にしたがって指数関数的に上昇するといわれている[106]．したがって早期の腎障害を血清クレアチニンやBUNが反映しないなどのために，重症網膜症（Scott III期）を呈ししかも振幅和ΣOが低下しても血清クレアチニン値が1.2 mg/dlを越える頻度およびBUN値が21 mg/dlを越える頻度がそれぞれ30%前後にとどまったものと思われる（図24）．以上から網膜症を呈する症例においてOPs振幅和と腎症の有無との間に密接な関係があり，OPs振幅和の著明な減弱は腎症の併発の警告である．したがって眼底所見の異常とともにOPs振幅和の減弱した症例に遭遇したときには特に全身管理上の適切な処置を講ずる必要がある．進行した網膜症ではFFAにて無血管野が広い症例でOPs振幅低下が著明であるから[107]，広範囲な網膜血管障害がOPsの振幅低下の主因の一つであると考えられるのであり，高度な網膜症におけるOPs異常の特徴は振幅低下である．糖尿病性腎症が腎における糖尿病性細小血管症の顕れであり[108]，またOPs振幅低下も網膜症における細小血管症を反映するものとすれば，糖尿病における細小血管症が腎症とOPs振幅低下の消長をともにさせると考える余地がある．OPsの多元的・定量的分析によって振幅和が腎症の存在を示唆する指標になりうることがここに明らかにされた．

結　論

成人型糖尿病（主にII型）患者303名572眼の網膜電図ERGの律動様小波（oscillatory potentials, OPs）を検討し，下記の結果を得た．

1．前網膜症（Scott 0期）において，O_1頂点潜時の

異常検出頻度（57.7%）は振幅和ΣOのそれ（15.6%）や頂点間隔T_1のそれ（21.5%）より高かった（おのおの$p<0.001$）.

2．Scott 0期における罹病期間2年未満の群のO_1頂点潜時の異常検出頻度（57.5%）はこれと同じ罹病期間の網膜症発症頻度（19.1%）より高かった（$p<0.001$）。OPsの頂点潜時検査は眼底検査に比してはるかに鋭敏に早期の網膜障害を検出する.

3．進行した病期では，混合型異常（振幅和ΣOとO_1頂点潜時の両者ともに異常）の頻度は高く，Scott III期では61.7%に達した.

4．網膜症の重症度が高いほど，振幅和ΣOの平均値は低下し，O_1頂点潜時の平均値は延長した．O_1頂点潜時の平均値はScott 0期であっても罹病期間2年未満ですでに正常範囲の上限（14.9 mesc）を越えて延長した.

5．経過観察期間（平均26カ月）中の網膜症進行頻度は，OPsの振幅軽度低下群（23.4%）および振幅正常群（25.8%）にくらべて振幅高度低下群（65.8%）では高かった（おのおの$p<0.001$）。以上より網膜症の予後の推測にOPs振幅和が有用である.

6．網膜症の発症は，糖尿病による尿蛋白が陽性となりしかも振幅和ΣOが低下（149.5 μV未満）した症例の97.4%（38眼中37眼）にみられた．重症網膜症（Scott III期）の発症は尿蛋白が陰性でありしかも振幅和ΣOが正常範囲内にあった症例の2.9%（239眼中7眼）にみられるにすぎなかった．これらの所見は眼底透見不能の症例において網膜症の有無および程度の推測に役立つ.

7．尿蛋白陽性頻度は，網膜症を呈ししかも振幅和ΣOが低下（149.5 μV未満）した群において60.7%（61眼中37眼）であり，重症網膜症（Scott III期）を呈ししかも振幅和ΣOが低下（149.5 μV未満）した群において79.3%（29眼中23眼）であった．この所見は眼科的所見によって尿蛋白の有無の推測に役立つ.

OPsのO_1頂点潜時の定量的分析は糖尿病における網膜の早期異常を検出するための目下最も鋭敏な検査法であり，また振幅和ΣOの定量的分析は網膜症の重篤度の判定に有効である．またOPsの振幅和ΣOは網膜症の進行予知に有用であり，併せて腎症の存在を示唆する重要な指針になりうることを明らかにした.

謝　辞

稿を終えるに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師米村大蔵教授に深甚の謝意を捧げます．御助言・御教示を賜りました河崎一夫助教授に深謝いたします.

本研究に関し，貴重な症例を御紹介頂きました服部　信教授，竹田亮祐教授および服部絢一名誉教授に深甚の謝意を表します．また眼科学教室各位の御協力に謝意を表します.

文　献

1) **Karpe, G.**: The basis of clinical electroretinography. Acta Ophthalmol., **24** (Suppl.), 1-45 (1945).

2) **Cobb, W. A. & Morton. H. B.**: A new component of the human electroretinogram. J. Physiol., **123**, 36-37 P (1954).

3) **米村大蔵**：ERGに現れる律動様小波．日眼，**66**, 1566-1584 (1972).

4) **Yonemura, D., Aoki, T. & Tsuzuki, K.**: Electroretinogram in diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., **68**, 19-24 (1962).

5) **Yonemura, D., Tsuzuki, K. & Aoki, T.**: Clinical impotrtance of the oscillatory potential in the human ERG. Acta Ophthalmol., **70**(Suppl.), 115-123 (1962).

6) **Simonsen, S. E.**: Electroretinographic study of diabetics. Preliminary report. Acta Ophthalmol., **43**, 841-843 (1965).

7) **武田浩芳**：糖尿病前症 PrediabetesのERG．主として律動様小波について．眼臨，**56**, 754-757 (1966).

8) **倉知与志，米村大蔵，八田正幸，土田　豊，山田芳明**：糖尿病性網膜症におけるERGの統計的観察－特にその律動様小波について．眼紀，**17**, 375-378 (1966).

9) **石川　清**：糖尿病と眼の2，3の問題．眼臨，**56**, 757-764 (1962).

10) **樋渡正五，早川輝夫，山之内守，宇多重二**：老年者のERGに就いて－特に老年者の良性高血圧症並びに糖尿病性網膜症に於けるERG－．日眼，**70**, 1558-1568 (1968).

11) **Jacobson, J. H., Hirose, T. & Popkin, A. B.**: Oscillatory potential of the electroretinogram: Relationships to the photopic b-wave in humans. Arch. Ophthalmol., **78**, 58-67 (1967).

12) **木村芳子**：糖尿病性網膜症のElectroretinogram. 日眼，**72**, 2556-2560 (1968).

13) **Brunette, J. R. & Desrochers, R.**: Oscillatory potentials. A clinical study in diabetics. Canad. J. Ophthalmol., **5**, 373-380 (1970).

14) **Gliem, H., Möller, D. E. & Kietzmann, G.**: Die bioelektrische Aktivität der Netzhaut bei der diabetishen Retinopathie. Acta Ophthalmol., **49**, 353-363 (1971).

15) **Galloway, N. R., Wells, M. & Barber, C.**:

Changes in the oscillatory potential in relation to different features of diabetic retinopathy. Adv. Exp. Med. Biol., **24**, 295-300 (1972).

16) Gjötterberg, M.: The electroretinogram in diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol., **52**, 521-533 (1974).

17) Duke-Elder, S.: System of Ophthalmolgy, X. Diseases of the Retina, lst ed., p.408-448, Henry Kimpton, London, 1967.

18) Ballantyne, A. J. & Michaelson, I. C.: Textbook of the Fundus of the Eye, 2 nd ed., p.530, Churchill Livingstone, Edinburgh and Londen, 1973.

19) Armington, J. C.: The Electroretinogram, lst ed., p.423, Academic Press, New York, 1974.

20) Speros, P. & Price, J.: Oscillatory potentials. History, techniques and potential use in the evaluation of disturbances of retinal circulation. Surv. Ophthalmol., **25**, 237-252 (1981).

21) Berson, E. L.: Electrical phenomena in the retina. *In* Moses, R. A. (ed.), Adler's Physiology of the Eye, 7 th ed. p.516-167, The C. V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1981.

22) 米村大蔵，河崎一夫：糖尿病患者の網膜電図．糖尿病性網膜症（後藤由夫・福田雅俊編），第1版，238-252頁，科学評論社，東京，1978.

23) 米村大蔵，河崎一夫，国田正矩，論 孝一：糖尿病患者におけるERGの統計的観察．眼紀，**23**，93-96 (1972).

24) Bresnick, G. H., Korth, K., Groo, A. & Palta, M.: Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. Arch. Ophthalmol., **102**, 1307-1311 (1984).

25) Simonsen, S. E.: The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. Acta Ophthalmal., **58**, 865-878 (1980).

26) Scott, G. I.: Ocular complications of diabetes mellitus. Brit. J. Ophthalmol., **37**, 705-715 (1953).

27) 福田雅俊：糖尿病性網膜症の病期分類．Diabetes Journal, **5**,11-15 (1977).

28) Scheie, H. G.: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertention and arteriosclerosis. Arch. Ophthalmol., **49**, 117-138 (1953).

29) 中尾喜久，小坂樹徳，金東昭雄，三木英司，尾形安三，井出健彦，田坂仁正，赤沼安夫，梶沼 宏，金沢康徳：糖尿病性網膜症と代謝異常－ならびにコントロールの良否との関係－．糖尿病，**7**，20-25 (1964).

30) 坂本信夫，仁木 厚：糖尿病コントロールと血管合併症．糖尿病，**10**，87-91 (1967).

31) 米村大蔵，蓮井 勲：人眼ERGの律動性の電位．眼紀，**22**，6-8 (1971).

32) 米村大蔵，蓮井 勲：正常人眼ERGの律動様小波の統計的観察（その1）．眼紀，**22**，260-265 (1971).

33) 米村大蔵，河崎一夫，蓮井 勲，森井 潔：正常人眼ERGの律動様小波の陰性方向の振れの統計的観察．眼紀，**23**，161-165 (1972).

34) 米村大蔵，蓮井 勲，河崎一夫：正常人眼ERGの統計的観察（その2）．眼紀，**23**，390-395 (1972).

35) 四日剛太郎，川崎千鈴，河崎一夫，米村大蔵：ERG用電極の比較検討．眼紀，**24**，313-321 (1973).

36) Algvere, P. & Westbeck, S: Human ERG in reponse to double flashes of light during the course of dark adaptation. A fourier analysis of the oscillatory potentials. Vision Res., **12**, 195-214 (1973).

37) 米村大蔵，河崎一夫，蓮井 勲：シロネズミの網膜電図．1. 正常シロネズミのERG波形及び早期電位とa波の間に現われる新電位について．日眼，**71**，287-291 (1967).

38) 森田嘉樹：摘出家兎網膜ERGに対する温度およびアスパラギン酸ナトリウムの影響．特にa波の早期成分について．日眼，**75**，1071-1075, (1971).

39) Brown, K. T., Watanabe, K. & Murakami, M.: The early and late receptor potentials of monkey cones and rods. Cold Spring Harbar Symp. Quant. Biol., **30**, 457-482 (1965).

40) Yonemura, D., Kawasaki, K., Shibata, N. & Tanabe, J.: The electroretinographic P III component of the human excised retina. Jpn. J. Ophthalmol., **18**, 322-333 (1974).

41) Wachtmeister, L. & Dowling, J. E.: Laminar profile study of the oscillatory potentials of the vertebrate electroretinogram (ERG). Proc. 16 th Symp. Internat. Soc. Clin. Electrophysiol. Vision, Jpn. J. Ophthalmol., **23** (Suppl.), 355-360 (1979).

42) Wachtmeister, L.: Further studies of the chemical sensitivity of the oscillatory potentials of the electroretinogram (ERG). Acta Ophthalmol., **59**, 247-258 (1981).

43) 米村大蔵：人眼網膜電図の研究．日眼，**81**，1632-1665 (1977).

44) Yonemura, D.: Study of the human electroretinogram. New approaches to opthalmic electro-

diagnosis. Proc. 16 th Symp. Internat. Soc. Clin. Electrophysiol. Vision, Jpn. J. Ophthalmol., **23** (Suppl.), 1-13 (1979).

45) Yonemura, D. & Kawasaki, K.: New approaches to ophthalmic electrodiagnosis by retinal oscillatory potential, drug-induced responses from retinal pigment epithelium and cone potential. Doc. Ophthalmol., **48**, 163-222 (1979).

46) Yonemura, D., Kawasaki, K., Yanagida, T., Tanabe, J., Kawaguchi, H. & Nakata, Y.: Effects of Ω-amino acids on oscillatory activities of the light-evoked potentials in the retina and visual pathways. Proc. 16 th Symp. Internat. Soc. Clin. Electrophysiol. Vision, Jpn. J. Ophthalmol., **23** (Suppl.), 339-353 (1979).

47) 竹田亮祐, 宮元 進, 馬淵 宏：糖尿病の合併症. 腎症の診断と治療. 治療, **63**, 61-66 (1981).

48) 徳田久弥, 岡村良一, 村田忠彦, 右田 寛：糖尿病の眼障害調査. 網膜症の発生に関する諸因子の解析. 日眼, **67**, 1626-1633 (1963).

49) 勝瀬敏臣：糖尿病性網膜症に関する研究. 第1報 統計的観察. 日眼, **70**, 742-755 (1966).

50) 鈴木亮助：糖尿病性網膜症に関する研究. 第3報 罹病期間との関係. 日眼, **70**, 119-123 (1966).

51) 福田雅俊, 武尾喜久代, 工村裕子：糖尿病性眼合併症の実態II－網膜症について－. 臨眼, **24**, 429-434 (1970).

52) 三原俊彦：糖尿病性網膜症の病理. 1. 網膜症の疫学. 糖尿病と眼. 眼科Mook 8（福田雅俊編）, **25-30**頁, 金原出版社, 東京, **1979.**

53) 石川 清：糖尿病性網膜症の病態と治療. 日眼, **84**, 1787-1825 (1980).

54) Klein, R., Klein, B. E. K., Moss, S. E., Davis, M. D. & DeMest, D. L.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch. Ophthalmol., **102**, 520-526 (1984).

55) Klein, R., Klein, B. E. K., Moss, S. E., Davis, M. D. & DeMets, D. L.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch. Ophthalmol., **102**, 527-532 (1984).

56) Tiengo, A., Segato, T., Briani, G., Setti, A., Prato, S. D., Devide, A., Padovan, D., Virgili, F. & Crepaldi, G.: The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis. Diabetes Care, **6**, 570-574 (1983).

57) 奥村 忠, 木戸美奈子, 仲里博彦, 麻田祐子, 早川浩之, 森田宣人：続発性糖尿病患者の網膜病像. 眼臨, **74**,284 (1980).

58) 奥村 忠, 米村大蔵, 中川寛忠, 木戸美奈子, 石田ひとみ, 川口博治：若年型糖尿病患者の網膜電図. 日眼, **85**, 2016-2022 (1981).

59) 谷 道之：螢光眼底撮影法による糖尿病性網膜症の臨床的研究. 臨眼, **20**, 353-363 (1966).

60) 勝瀬敏臣：1. 糖尿病性網膜症に関する研究. 第IV報 ERG及び螢光眼底写真法による検討. 日眼, **71**, 1-14 (1967).

61) 茂木 劼, 山上 磐, 葛谷信貞, 尾形安三, 平塚任, 儀間糀昇：螢光眼底撮影法による糖尿病性網膜症の観察（第2報）. 臨眼, **23**, 523-528 (1969).

62) 藤永 豊：糖尿病性網膜症の螢光眼底像 I －糖尿病性網膜症を認めない症例について－. 臨眼, **24**, 40-42 (1970).

63) 岡野 正：糖尿病性網膜症. 螢光眼底造影による検索. 日眼, **81**, 69-134 (1977).

64) 中川寛忠, 奥村 忠, 田辺譲二：糖尿病における螢光眼底造影所見とERG. 日眼, **82**, 810-817 (1978).

65) Cunha-Vaz, J., de Abreu, J. R. F., Campos, A. J. & Figo, G. M.: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Brit. J. Ophthalmol., **59**, 649-656 (1975).

66) Prager, T. C., Chu, H. H., Garcia, C. A., Anderson, R. E., Field, J. B., Orzeck, E. A. & Comstock, J. P.: The use of vitreous fluorophotometry to distinguish between diabetics with and without observable retinopathy. Effect of vitreous abnormalities on the measurement. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **24**, 57-65 (1983).

67) 吉田晃敏, 中村恵子, 小島 満：初期糖尿病患者の網膜機能の研究. 1. 同一被検者群におけるERG律動様小波の異常と血液網膜柵の機能異常の比較検討. 日眼, **90**,（臨時増刊号）114 (1986).

68) 大田黒栞：螢光眼底撮影法による副作用について. 眼臨, **64**, 58 (1970).

69) 松井瑞夫, 高 慶二：螢光眼底撮影に際しての診断用フルオレスチン溶液使用経験. 眼臨, **61**, 330-331 (1967).

70) 三木徳彦, 砂田 勲, 吉田 愿, 桧垣忠尚, 豊田公子：診断用フルオレスセインによる皮内反応と副作用について. 臨眼, **26**, 693-696 (1972).

71) 米村大蔵，奥村 忠，柳田 隆，白尾 裕，中川寛忠：螢光眼底検査実施の問題点．眼臨，74, 445-446 (1980).

72) **Kawasaki, K., Yonemura, D. and Madachi-Yamamoto, S.**: Hyperosmolarity response of ocular standing potential as a clinical test for retinal pigment epithelium activity. Diabetic retinopathy. Doc. Ophthalmol., 58, 375-384 (1984).

73) 真舘幸子：眼球常存電位におよぼす高浸透圧負荷の効果とその臨床応用（III）数種の眼底疾患における検討．日眼，86, 396-413 (1982).

74) **Linsenmeier, R. A., Mines, A. H. & Steinberg, R. H.**: Effects of hypoxia and hypercapnia on the light peak and electroretinogram of the cat. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24, 37-46 (1983).

75) **Steinberg, R. H., Linsenmeier, R. A. & Griff, E. R.**: Three light-evoked responses of the retinal pigment epithelium. Vision Res., 23, 1315-1323 (1983).

76) **Yanoff, M. & Fine, B. S.**: Ocular Pathology, 2 nd ed., p.715, Harper & Row, Philadelphia, 1982.

77) **Grimes, P. A. & Laties, A. M.**: Early morphological alteration of the pigment epithelium in streptozotocin-induced diabetes. Increased surface area of the basal cell membrane. Exp. Eye Res., 30, 631-639 (1980).

78) **Blair, N. P., Tso, M. O. M. & Dodge, J. T.**: Pathologic studies of the blood-retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 25, 302-311 (1984).

79) **Grimes, P. A., McGlinn, A., Laties, A. M.& Naji, A.**.: Increase of basal cell membrane area of the retinal pigement epithelium in experimental diabetes. Exp. Eye Res., 38, 569-577 (1984).

80) 西村千尋：糖尿病性網膜病変に関する薬理学的・神経化学的研究－実験的糖尿病動物による解析－．京府医大誌，93, 649-971 (1984).

81) **Frank, R. N.**: On the pathogenesis of diabetic retinopathy. Ophthalmology 91, 626-634 (1984).

82) **Ditzel, J. & Standl, E.**: The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. Acta Med. Scand., 78 (Suppl), 49-83 (1975).

83) 早川浩之，能登 裕，浅山邦夫，宮腰久嗣，打田諭，山本哲郎，服部 信，河合昻三：糖尿病患者における2，3 DPGについて．診断と治療．69, 829-833 (1981).

84) 米村大蔵，河崎一夫，奥村 忠，石田ひとみ，早川浩之，能登 裕：糖尿病患者における律動様小波とヘモグロビン A_{1c}．眼紀，33, 1002-1006 (1982).

85) 米村大蔵，河崎一夫，柳田 隆：生体眼ERGにおよぼす低酸素呼吸の影響．眼紀，28, 779-785 (1977).

86) 岡本 宏：ミトコンドリア膜におけるキヌレニン代謝の調節機構の発見とその生理的意義．生化学，46, 758-770 (1974).

87) 米村大蔵，河崎一夫，川口博治，中田芳夫，岡本宏：家兎 in vivo ERGの律動様小波におよぼすキナルジン酸（トリプトファン代謝産物）の影響．眼紀，28, 703-705 (1977).

88) 吉田晃敏：Vitreous fluorophotometryの誤差論．眼科，26, 839-847 (1984).

89) 米村大蔵，河崎一夫，奥村 忠：網膜中心動脈閉塞症患者のERG所見．臨眼，26, 345-350 (1972).

90) **Kurachi, Y., Hirose, T. & Yonemura, D.**: ERG in pulseless (Takayasu's) disease. Jpn. J. Ophthalmol., 10 (Suppl.). 106-112 (1966).

91) 米村大蔵，河崎一夫，土田 豊，藤村和昌：麻酔薬その他の硝子体内注入およびhypoxiaの家兎ERGにおよぼす影響．眼紀，17, 207-212 (1966).

92) **Heald, J. P., Mcllwain, H. & Sloane-Stanley, G. H.**: Central nervous system metabolism in vitro, p.1827-1842. *In* Field, J. (ed.), Handbook of Physiology.III Neurophysiology, lst ed., Amer. Physiol. Soc., Washington, 1960.

93) 本川弘一：大脳生理学．71頁，中山書店，東京，1964.

94) **Quastel, J. C.**: Effects of drugs on metabolism of the brain in vitro. Brit. Med. Bull, 21, 49-56 (1965).

95) 石川 清：失明とその予防．日本医師会雑誌，88, 1111-1115 (1982).

96) 中島 章，赤松恒彦：視覚障害．Medicina，19, 472-474 (1982-3).

97) 雨宮次生，斎藤 昇，口羽章子：糖尿病性網膜症発症・進行と各種臨床検査値との相関について．眼臨，78, 950-955 (1984).

98) 雨宮次生，斎藤 昇，口羽章子：糖尿病の管理と糖尿病性網膜症の進行について．眼臨，78, 956-961 (1984).

99) 倉知与志，米村大蔵，小坂輝彦，吉村卓也，蓮井勲，山田芳明，藤村和昌，武内重五郎，高松弘明，真田一郎：糖尿病患者の眼底およびERG所見の経過観察．臨眼，24, 489-495 (1970).

100) 仁木 豊：糖尿病における腎障害の研究．日内会誌，47, 1163-1177 (1958).

101) 東條静夫，広瀬賢次，山口庚児，羽鳥　実，桧垣有徳，窪谷静子：尿蛋白と糖尿病．日本臨牀，**21**, 45-54 (1963).
102) 武内重五郎，篠田　晤：糖尿病における腎障害．内科，**13**, 667-677 (1964).
103) 高桜英輔，中本　安，早川浩之，河合昴三，村本信吾，吉田康二郎，清水正彦，篠田　晤，武内重五郎：糖尿病性血管病変の病態と治療．腎症の臨床症状と生検組織．総合臨牀，**22**, 841-852 (1973).
104) 大井一輝：糖尿病剖検107例における腎病変とその臨床．東女医大誌，**47**, 860-876 (1977).
105) 都筑幸哉：ERGに現れる律動様小波の臨床的観察．第1報，一般的観察並びに糖尿病性網膜症を中心とせる考察．日眼，**65**, 1494-1509 (1961).
106) 浦壁重治，折田義正，白井大録，安東明夫，上田尚彦：NPN（BUN）－その数値をどう読むか－．日本臨牀，**31**, 1272-1283 (1973).
107) 中川寛忠：糖尿病と網膜病像（その6）－主として螢光眼底所見との対比－．眼臨，**72**, 112 (1978).
108) 中本　安，高桜英輔，早川浩之：糖尿病性腎症．発症と進展の形態学．糖尿病学　1980（小坂樹徳編），375-400頁，診断と治療社，東京，1980.

Clinical Importance of Electroretinographic Oscillatory Potentials in Adult-Onset Diabetes Mellitus

Tadashi Okumura, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, kanazawa 920－J. Juzen Med. Soc., **96**, 172－209 (1987)

Key words : electroretinogram, oscillatory potentials, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, proteinuria, nephropathy

Abstract

The oscillatory potentials of the electroretinogram were studied in 572 eyes in 303 patients with adult-onset diabetes. In addition to the amplitudes, the time parameters (the peak latencies and peak intervals) of the oscillatory potentials were quantitatively investigated. In eyes without diabetic retinopathy, the peak latency of the first oscillatory potential (O_1) was more frequently abnormal than either the amplitude or the peak interval of the oscillatory potentials. The peak latency of O_1 is sensitive in detecting early retinal disorders in diabetes. As the diabetic retinopathy progressed, the peak latencies became prolonged and the amplitudes became progressively reduced; the percentage of eyes having both a suppressed amplitude and a prolonged peak latency increased. Therefore, the amplitude suppression is indicative of the severity of diabetic retinopathy. During a follow-up period of 26 months or longer, diabetic retinopathy was found to progress more frequently in eyes with a severely suppressed amplitude ($\Sigma O < 85.8\mu V$) than in eyes with normal amplitudes ($\Sigma O \geqq 149.5\mu V$) or mildly suppressed amplitude ($85.8\mu V \leqq \Sigma O < 149.5\mu V$). Diabetic retinopathy was present in 97.4 percent of eyes having amplitude suppression ($\Sigma O < 149.5\mu V$) in patients with proteinuria. Proteinuria was detected in 79.3 percent of cases having Scott III retinopathy combined with amplitude suppression. The clinical importance of the oscillatory potentials in diabetes is summarized as follows: Retinal disorders in the pre-retinopathic stage can often be detected by prolongation of the peak latency, which is frequently one of the earliest symptoms of diabetic retinopathy. The severity of the diabetic retinopathy can be estimated by the amplitude suppression. The amplitude suppression is a useful clinical tool in predicting the likelihood of the progression of the diabetic retinopathy. The amplitude suppression, combined with visible retinopathy, is proposed as an indication of the high incidence of diabetic nephropathy.