

糖尿病網膜症早期における自覚的視機能異常の検出

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/2297/9225

糖尿病網膜症早期における自覚的視機能異常の検出

金沢大学医学部医学科眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

松 村 孝 司

側方抑制の失調を原因とするような自覚的視機能異常を検出するために、従来の静的コントラスト感度測定法に「動き」の要素を加味した新しい装置 [動体検知コントラスト閾値 (contrast threshold for motion perception, CTMP) 測定装置] を試作し、本装置 (試作機) を使用して糖尿病群と対照群とで矩形波空間変調格子模様の動きを検出できるコントラストの最低値 (CTMP) を測定した。さらにこの試作機を小型軽量化した小型動体検知コントラスト閾値測定装置 (小型機) を使用して糖尿病群、境界型群および対照群で CTMP を測定した。また糖尿病群では静的コントラスト閾値および律動様小波を併せて測定し、これらと CTMP との相関を検討した。CTMP の平均値は試作機・小型機ともに対照群に比して糖尿病群で有意に高かった。糖尿病群の CTMP は、試作機では100眼中45眼で、小型機では194眼中166眼で、さらに糖尿病網膜症を呈しない時期においても試作機では86眼中31眼で、小型機では162眼中135眼で対照群での CTMP の最大値を越えていた。CTMP と静的コントラスト閾値の間には相関は認められなかったが、CTMP は律動様小波 ($O_1 \sim O_4$) 振幅の総和、 O_1 頂点潜時および O_2 頂点潜時と相関した。本研究の結果より網膜には微小血管症に先行あるいは共存して神経回路の異常の発症が強く示唆され、ここに糖尿病性網膜内神経症 (diabetic intraretinal neuropathy) の概念を提唱したい。CTMP の上昇は早期糖尿病網膜症患者における新しい自覚的視機能異常であり、CTMP を指標とすれば、網膜電図のみでしか従来検出され得なかった網膜神経細胞失調が検出される可能性が高く、糖尿病における網膜機能失調を早期より非侵襲的かつ簡便に検出できる。

Key words diabetes, diabetic retinopathy, oscillatory potential, contrast, neuropathy

近年では成人中途失明の原因として、重症の糖尿病網膜症、老人性円板状黄斑変性症、黄斑部に及んだ網膜静脈閉塞症などが挙げられる。なかんずく糖尿病網膜症 (以下では網膜症と略記) は糖尿病罹患人口の増加と糖尿病患者の生命予後の改善に伴い増加の一途をたどっており、今や欧米¹⁾のみならず我国²⁾においても成人中途失明の主因の一つであり、それゆえその早期発見・早期治療は極めて肝要である。しかしその初期において糖尿病患者には明らかな自覚的視機能異常はほとんど認められず、視力・視野は網膜症が黄斑部の浮腫・出血、硝子体出血、牽引性網膜剝離などに至るまでは良好に保たれる。したがってこのような視機能を指標とする自覚的検査は網膜症の早期診断には無力である。一方、Yonemura ら³⁾は他覚的網膜機能検査法である網膜電図 (electroretinogram, ERG) のうちの律動様小波が網膜症の初期においてすらしばしば異常を呈することを発見し、この所見が網膜症の早期診断に有用であることを明らかにした。さらに中川ら⁴⁾は検眼鏡の眼底検査 (以下では眼底検査と略記) のみでなく蛍光眼底血管造影でも網脈絡膜血流に全く異常が検出されないような糖尿病症例 (以下では前網膜症期と略記) においても律動様小波の頂点潜時が選択的に遅延することを報告した。

網膜内に起源を有する律動様小波の異常は網膜機能に何らかの異常が存することを意味する。しかし前網膜症期ないし初期網膜症における律動様小波異常に対応させ得る自覚的視機能異

常を検出されず、この点が長年にわたり謎であった。律動様小波の発生源がアマクリン細胞を含む網膜内回帰性神経回路網にあることが示唆されているから⁵⁾、初期網膜症における律動様小波の異常は初期網膜症においてはアマクリン細胞を含む網膜内回帰性神経回路網が障害されていることを示唆する。一方アマクリン細胞は網膜の内網状層において側方に樹状突起を伸延し、側方抑制 (lateral inhibition) に関与していると推測されている⁶⁾。したがって初期網膜症患者には側方抑制の失調を原因とするような視機能異常が潜在している可能性がある。この仮説に基づき、Kawasaki ら⁷⁾は、網膜症患者において Arden grating test⁸⁾ で計測した自覚的静的コントラスト感度と律動様小波振幅との関連を調べ、律動様小波振幅が小さい糖尿病患者眼ほど自覚的静的コントラスト感度が低いことを見出し、律動様小波異常に対応する自覚的視機能異常を報告した。

側方抑制の失調を自覚的視機能異常として検出するための検査のパラメータに Kawasaki ら⁷⁾は自覚的「静的」コントラスト感度を用いたが、本研究では側方抑制の失調は「動き」の検出を低下させるといふ仮説に基づき、検査の感度を上げるため自覚的「動的」コントラストを計測することとした。そのために本研究では側方抑制に対応する視機能を鋭敏に検査する新しい装置 [動体検知コントラスト閾値 (contrast threshold for motion perception, CTMP) 測定装置] を試作し、この装置を糖尿病患者および非糖尿病患者に用いて、その有用性を検討し

平成8年4月22日受付, 平成8年6月6日受理

Abbreviations: CTMP, contrast threshold for motion perception; ERG, electroretinogram; OP, oscillatory potential; SCT, static contrast threshold; VCTS, vision contrast test system

た。さらに、この装置を小型軽量化しスクリーニング検査機械としての実用性を検討し、あわせて従来の自覚的および他覚的検査の結果と比較した。

対象および方法

I. 対象

1. 動体検知コントラスト閾値測定装置試作機（以下試作機と略記、詳細については方法の項を参照）による検討

糖尿病群として、平成元年9月1日から平成2年11月29日までに当科を受診した糖尿病患者の眼のうち、球面換算で±3D以上の屈折異常および網膜症以外の眼科的疾患を有さず、矯正視力が遠見および近見ともに0.8以上の眼（50名、100眼）を無作為に抽出した。本報では眼底所見を福田分類^{10)~12)}に基づいて分類し、網膜症が眼底検査では検出されない場合を0期とした。網膜症の病期別の眼数は、0期86眼、AⅠ期8眼およびAⅡ期6眼であった。対照群として、糖尿病を有さず、球面換算で±3D以上の屈折異常および軽度の網膜動脈硬化症（Scheie H₁S₁以下）以外には眼科的疾患を有さず、矯正視力が遠見および近見ともに0.8以上の眼（32名、63眼）を無作為に抽出した。年齢の平均値±標準偏差は糖尿病群で46.6±14.3歳、対照群で42.6±12.2歳であり、両群間には有意差はなかった。また近見矯正視力の対数の平均値±標準偏差は糖尿病群で0.031±0.074、対照群で0.052±0.071であり、両群間には有意差はなかった。

2. 小型動体検知コントラスト閾値測定装置（以下では小型機と略記、詳細については方法の項を参照）による検討

糖尿病群として、平成3年5月13日から平成6年11月2日までに当科を受診した糖尿病患者の眼のうち、球面換算で±3D以上の屈折異常および網膜症以外の眼科的疾患を有さず、矯正視力が遠見および近見ともに0.8以上の眼（98名、194眼）を無作為に抽出した。福田分類^{10)~12)}に基づく網膜症の病期別の眼数は0期162眼、AⅠ期11眼およびAⅡ期21眼であった。糖尿病患

者全例に静的コントラスト閾値（後記）、色覚検査（後記）、Goldmann型周辺視野計MT-325UD（高木製作所、長野）による動的量的視野計測を行なった。また68眼にはERG（後記）を記録した。静脈血血漿で測定した血糖値において、空腹時110mg/dl以下、75gブドウ糖負荷後1時間160mg/dl以下および2時間120mg/dl以下の3項目すべてを満足する人を正常型（非糖尿病）、空腹時140mg/dl以上または75gブドウ糖負荷後2時間200mg/dl以上のいずれか一方あるいは両者を満足する人を糖尿病型、正常型あるいは糖尿病型のいずれにも属さない人を境界型とした。境界型群として、平成4年1月14日から平成6年10月19日までに当科を受診した境界型患者の眼のうち、球面換算で±3D以上の屈折異常および軽度の網膜動脈硬化症（Scheie H₁S₁以下）以外には眼科的疾患を有さず、矯正視力が遠見および近見ともに0.8以上の眼（13名、25眼）を無作為に抽出した。

対照群として、糖尿病を有さず、球面換算で±3D以上の屈折異常および軽度の網膜動脈硬化症（Scheie H₁S₁以下）以外には眼科的疾患を有さず、矯正視力が遠見および近見ともに0.8以上の眼（22名、44眼）を無作為に抽出した。年齢の平均値±標準偏差は糖尿病群で52.0±16.7歳、境界型群で47.4±11.6歳、対照群で48.3±15.8歳であり、3群間には有意差はなかった。また近見矯正視力の対数の平均値±標準偏差は糖尿病群で-0.033±0.069、境界型群で-0.010±0.070、対照群で-0.029±0.067であり、3群間には有意差はなかった。

II. 方法

試作機は、内面が均一拡散面となるように白色に塗装された視角約180°の積分半球内面に背景光を照射するための光源（40W、白熱電球2個）、ドーム内面に動く模様を投影するための模様投影機および制御電源部で構成された（図1）。模様投影機は模様の投影光量を調整する中性フィルターおよび模様駆動装置を内蔵した。背景光強度、模様投影光強度および模様の動き（下記参照）は可変であった。背景光輝度は820cd/m²に設定

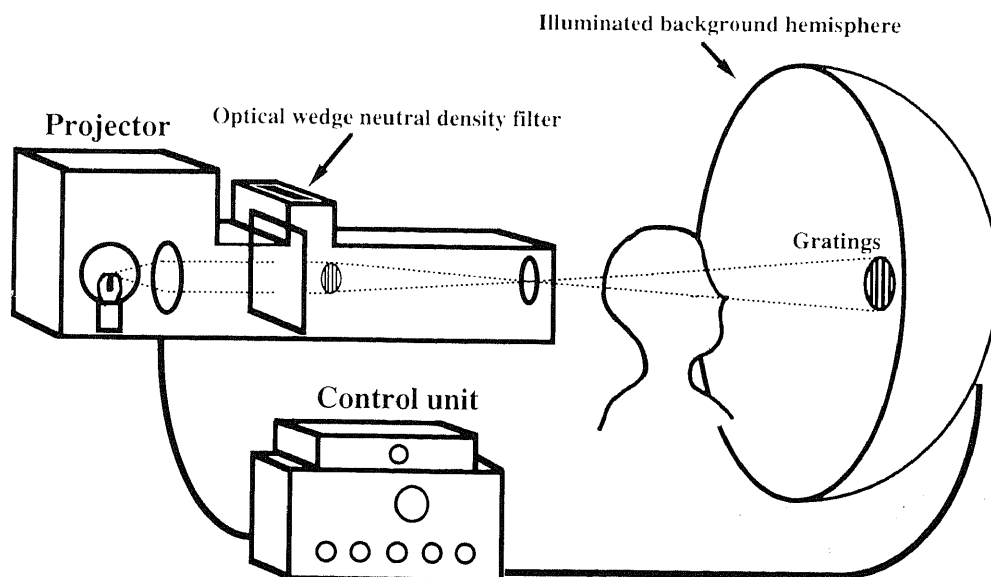


Fig. 1. Schematic illustration of the author's original device (prototype). The prototype consisted of an illuminated background hemisphere, a projector to form a moving grating pattern onto the center of the hemisphere and a control unit.

された。模様は空間周波数1.8サイクル/度の矩形波に空間変調された白黒の縦縞で、半球状ドームの中央の視角 5.7° の大きさの円の中に背景光に重ねて投影された。したがって模様の黒の部分は背景光輝度に等しい輝度を、模様の白の部分は背景光に投影機からの光が加えられて生じる輝度を有し、すなわち模様の平均輝度とコントラストは模様投影機の光量に依存して変化した。模様は水平方向に時間周波数4Hz、振幅 0.57° で正弦様に断続的に動かされ、被検者には模様が明視できるような矯正眼鏡を装着させたいうで模様の動きが見えるときには押ボタンを押し続け、見えないときには押ボタンを離すように指示した。最初に検者は高いコントラストを有する模様の動きを提示し、被検者に押ボタンを押させ、被検者が検査手法を理解していることをまず確認した。ついで、模様投影機の中性フィルターの透過率を徐々に減らすことによって模様の平均輝度とコントラストを徐々に減じ、被検者が模様の動きを弁別出来なくなり押ボタンを離れた瞬間の中性フィルターの目盛を求め、あらかじめ計測して求めた校正曲線に基づいてその時のコントラストを算出した。1人の被検者につき3回測定し、得られた3回のコントラスト値の平均値をその被検者の試作機による動体検知コントラスト閾値 (CTMP) と定義した。

上記の如く試作機はそれぞれ別体の積分半球、模様投影機および制御電源部からなり、したがって可搬性に欠けていたので、携帯に便な小型機を作成した (図2)。小型機は大きさ約 $25 \times 30 \times 35 \text{cm}$ で重量約7kgの本体、被検者が返答するための応答スイッチおよび検者が模様の運動を断続し模様のコントラストを変換するためのリモートコントローラーで構成された。試作機では大きな体積を占めていた積分半球のかわりに、小型機本体内部には視角約 20° の明順応野および本体注視窓の両側に明順応用照明板を配置した。背景光輝度は 820cd/m^2 に設定された。模様は空間周波数1.0サイクル/度の矩形波に空間変調された白黒の縦縞で、本体内部明順応野中央に視角 5.0° の大きさで投影され、模様駆動用パルスモーター (ステップモーター) により時間周波数4Hz、振幅 0.5° で水平方向に三角波 (偽正弦波) 様の動きをした。模様駆動の制御は、模様の1周期 (250msec) を76分割し、それぞれのポイントでパルスモーターの停止位置をコントロールした。本装置には自動的にコントラ

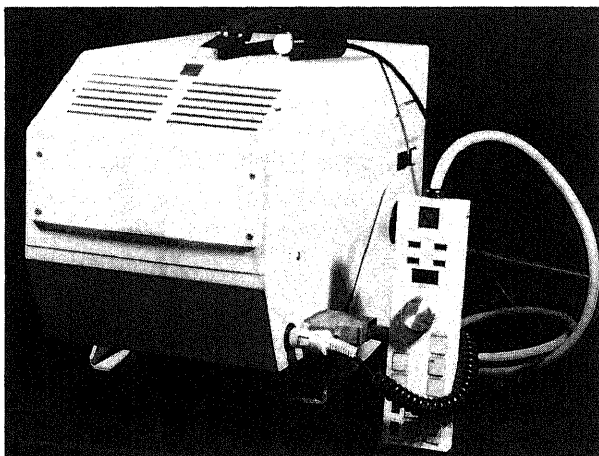


Fig. 2. Photograph of the portable device to measure the contrast threshold for motion perception (CTMP).

ストの校正を行なう機能を組み込んだ。すなわち電源投入時に模様を水平方向に移動させ本体内部明順応野中央に設けた直径約1mmの光量測定窓に模様の明部および暗部を投影し、投影光を受光素子で受ける。受光素子の出力信号は増幅後A/D変換されコンピューターに取り込まれる。コンピューターは模様の明部および暗部のデータよりコントラストを算出し規定値と比較する。すなわちコントラストが小さい場合は投影用照明を明るく、大きい場合は暗くするように投影用ランプに印加する電圧を制御し規定値になるまで投影光の測定、コントラスト算出、投影光照明の制御を繰り返しコントラスト10%を校正する。約10秒の校正の後にブザーが鳴り、検査が開始される。検者はリモートコントローラーで模様の運動を断続しながら模様のコントラストを徐々に減じた。被検者には模様が明視できるような矯正眼鏡を装着させたいうで片眼で注視窓から小型機本体内の模様を凝視させ、模様が動いていると見える間は手持ちスイッチを押し続け、模様が静止したと判断した時にスイッチを離すように指示した。被検者の応答、模様の動静および模様のコントラストは、検者の持つリモートコントローラーに表示された。このようにして、被検者が模様の動静を弁別しなくなった時のコントラスト値を求めた。1人の被検者につき3回の測定値の平均値を求め、これをその被検者の小型機による動体検知コントラスト閾値と定義した。

静的コントラスト閾値 (static contrast threshold, SCT) 測定には vision contrast test system (VCTS)-6000™ (Vistech, デ

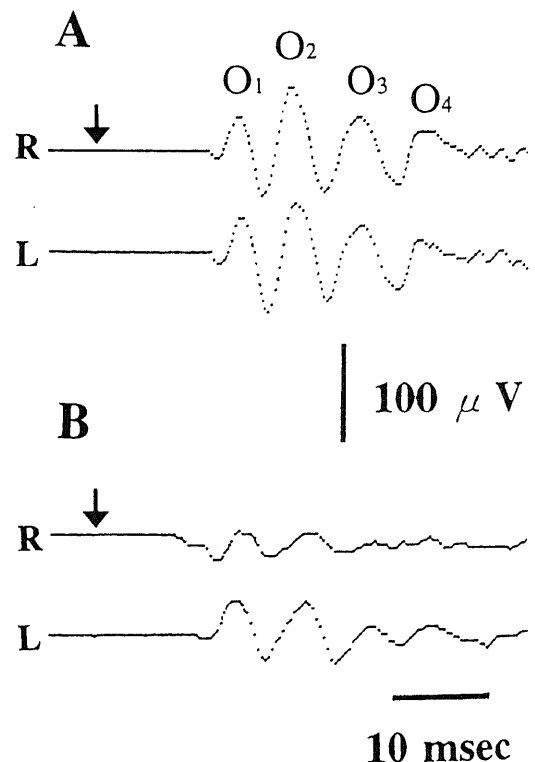


Fig. 3. Typical examples of the oscillatory potentials (OPs) in a non-diabetic subject (A) and a diabetic (B) recorded with the ERG-recording device (PE-400). Stimulus light was a 20-joule xenon flash. Arrows indicate the stimulus onset. R: right eye. L: left eye. Upward deflection indicates positivity of the corneal electrode.

イトン, アメリカ合衆国)を使用した。この検査の概略を以下に記す。空間的に正弦変調 (30cm 離れて見た空間周波数で 1.5, 3, 6, 12 および 18 サイクル/度) され種々のコントラストを持つ 3 方向 (垂直, 右 10° 傾斜, 左 10° 傾斜) の白黒縞模様を, 1 枚の検査板に空間周波数毎に各行 (A から E の 5 行) に描画し, 検査板を眼前 30cm に対して屈折矯正を行った患者の片眼で凝視させ, 向きを判別し得た縞模様のコントラストのうち最低の値をその空間周波数におけるコントラスト閾値と定義した。この検査を 300~600ルクスの照明下に片眼ずつ両眼に施行した。

色覚検査には標準色覚検査表・第 2 部・後天異常用¹⁹⁾を用いた。矯正眼鏡を装着させ検査距離 30cm を明視できるようにした後, 模擬用の表 (No.1, No.2) を見せ被検者に検査表の形式を示し, 次に検出表の No.3 から No.12 までの全表を 1 枚ずつ提示し, 記載の数字を答えさせた。その結果を, 標準色覚検査表に添付された判定基準に照合して色覚異常の型を分類した。この検査を片眼ずつ両眼に施行した。

ERG 検査には市販の ERG 記録装置 PE-400 (トーマー, 名古屋) を使用した。被検者はあらかじめ 0.5% トロピカミドと 0.5% フェレプリンの混合点眼液 (ミドリン[®]P, 参天製薬, 大阪) の点眼で散瞳され, 電磁シールドマットを敷いたベット上で仰臥位をとった。エタノール綿で前額中央および耳朶の皮脂を清拭し, 前額中央に不関電極, 耳朶に接地電極 (ともに脳波用円板電極, 日本光電, 東京) を電極糊 (エレフィックス[®], 日本光電) を用いて固定した。0.4% 塩酸オキシプロカイン点眼液 (パノキシール[®]0.4% 液, 参天製薬) 点眼で眼球表面を麻

酔し, PE-400 に付属したコンタクトレンズ電極を角膜上に置いて関電極とした。ERG 用刺激光源として PE-400 に内蔵の 20ジュールのキセノン放電を用い, 導出された信号は時定数 0.2秒で増幅された。さらに律動様小波分離アルゴリズム¹⁰⁾により律動様小波が抽出された。すなわち b 波に重畳する律動様小波を除去した波形を原波形から減算することにより律動様小波を分離した。得られた律動様小波の頂点潜時および振幅は自動的に計測され, 波形とともに印刷された。律動様小波の計測法を略記すれば, 律動様小波の各波出現以前の基線の終点と各波出現以降の基線の始点とを直線で結び, この直線より上方の各波を出現順に O₁, O₂, O₃, O₄ と名付け, 次にこの直線が O₁ の頂点から下した垂線と交わる点を求め, この交点と O₁ の頂点間の距離をもって O₁ の振幅と定義した。以下同様にして O₂, O₃ および O₄ の振幅を測定し, O₁ から O₄ の振幅の総和を ΣO と記した (図 3)。

Ⅲ. 統計学的検討

統計処理に際しては 3 群のいずれにおいても 1 眼を 1 標本として扱った。各群間の平均値の比較に際しては最初に F 検定を行い, 対象とする 2 群間が等分散とみなされた場合には Student の t 検定を, 不等分散とみなされた場合には Welch の t 検定を用いた。各計測値間の相関関係は, Pearson の相関係数を求めて検討した。SCT および CTMP は感覚量で Weber-Fechner の法則に従うと考えられるので, 対数で統計的に検討した。

成 績

Ⅰ. 試作機による CTMP 測定結果ならびに CTMP と年齢および視力との相関

試作機による CTMP の対数は対照群および糖尿病群の両群で等分散とみなされた (F=1.02)。試作機による CTMP の対

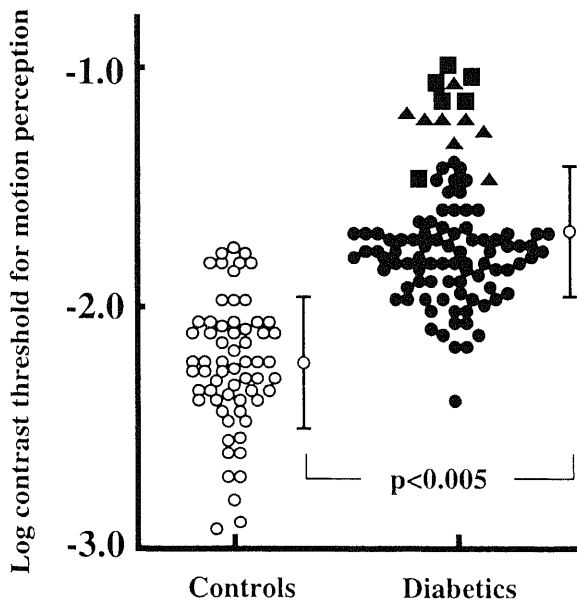


Fig. 4. Log contrast threshold for motion perception in non-diabetic control subjects (○) and diabetics (●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII). Circles with vertical lines indicate mean±standard deviation throughout the present paper. P-value indicates the level of difference in the means between two groups or between two parameters throughout the present paper. The thresholds illustrated in Figures 4~9 were measured with the apparatus originally designed by the author (prototype).

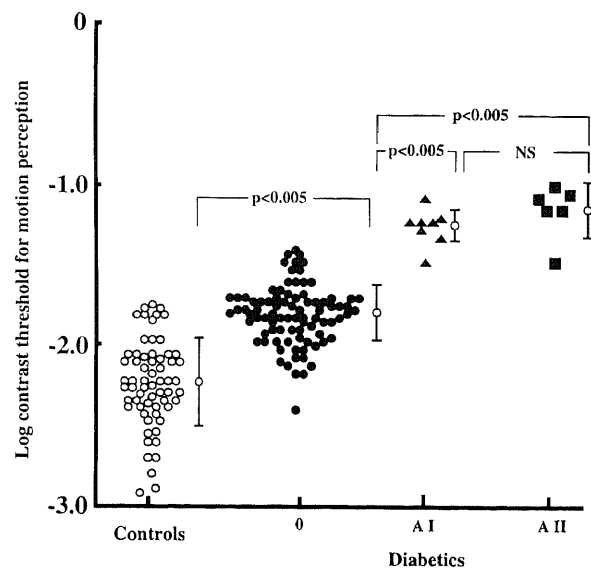


Fig. 5. Log contrast threshold for motion perception in non-diabetic control subjects (○) and diabetics. Diabetics were divided into three groups, i.e., those with no visible retinopathy (●), those with retinopathy of stage AI (▲) and those with retinopathy of stage AII (■). NS indicate no significant difference in the means between two groups. These hold throughout the present paper.

数の平均値±標準偏差は、対照群で -2.23 ± 0.27 、糖尿病群で -1.71 ± 0.27 であり、試作機による CTMP の対数の平均値は後者において前者に比して有意に高かった ($p < 0.005$, Student *t* 検定) (図 4). CTMP は糖尿病群 100 眼中 45 眼において対照群での最大値を凌駕し、調べた限りの A I 期と A II 期の全例で対照群での最大値を越えていた。さらに 0 期群の眼でも 86 眼中 31

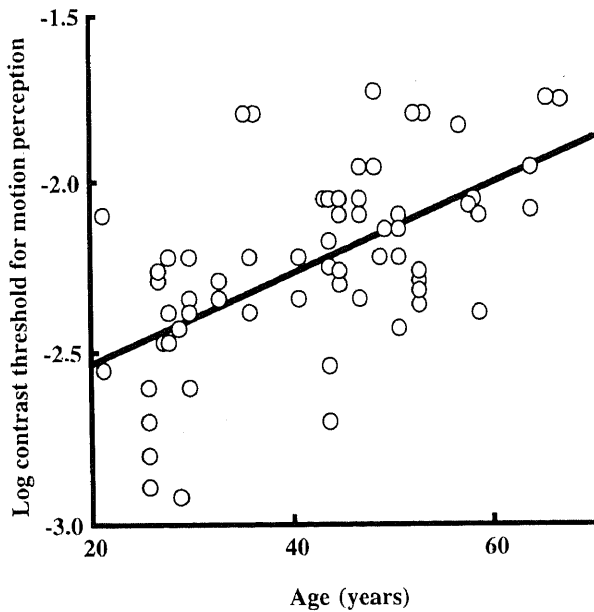


Fig. 6. Log contrast threshold for motion perception versus the age in non-diabetic control subjects. A slant straight line is a regression line in Figures 6, 7, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21 and 24. The regression line is expressed by an equation $Y = 0.013X - 2.79$ ($r = 0.58$, $p < 0.001$), where X and Y represent the age and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

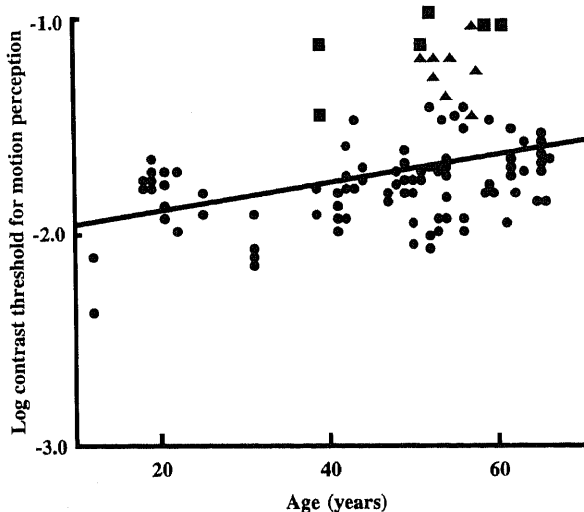


Fig. 7. Log contrast threshold for motion perception versus the age in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y = 0.0066X - 2.02$ ($r = 0.35$, $p < 0.001$), where X and Y represent the age and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

眼で対照群での最大値を越えていた (図 4). 試作機による CTMP の対数は対照群および 0 期の糖尿病群の両群で不等分散とみなされた ($F = 2.31$). 試作機による CTMP の対数の平均値±標準偏差は、対照群で -2.23 ± 0.27 、0 期の糖尿病群で -1.80 ± 0.18 であり、試作機による CTMP の対数の平均値は 0 期の糖尿病群において対照群に比して有意に高かった ($p < 0.005$, Welch *t* 検定) (図 5). また糖尿病群において CTMP の対数は 0 期、A I 期および A II 期で等分散とみなされた (0 期と A I 期において $F = 2.81$, A I 期と A II 期において $F = 2.61$, 0 期と A II 期において $F = 1.08$). 糖尿病群において CTMP の対数の平均値±標準偏差は、0 期で -1.80 ± 0.18 , A I 期で -1.25 ± 0.11 , A II 期で -1.15 ± 0.17 であり、試作機による CTMP の対数の平均値は A I 期および A II 期では 0 期に比して有意に高かったが (ともに $p < 0.005$, Student *t* 検定), A I 期と A II 期との間では有意には相違しなかった (図 5).

CTMP の対数と年齢との相関を、図 6 には対照群について、

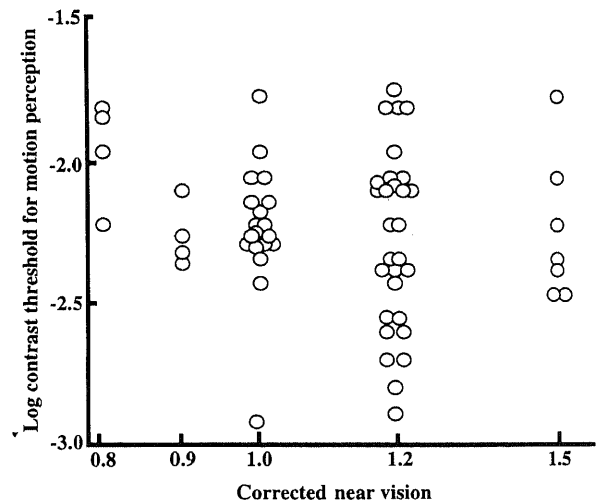


Fig. 8. Log contrast threshold for motion perception versus corrected near vision in non-diabetic control subjects.

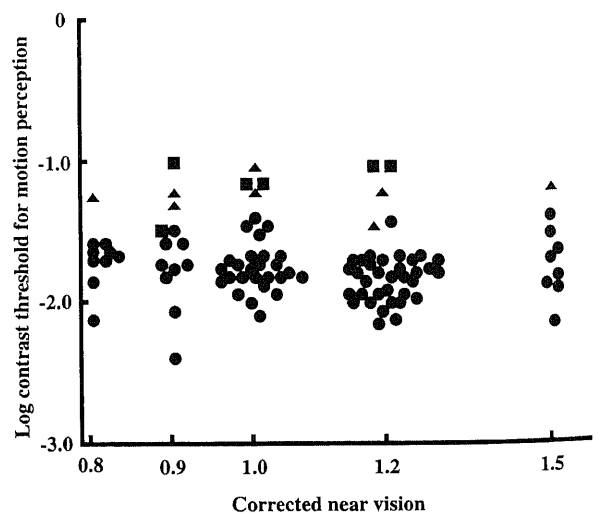


Fig. 9. Log contrast threshold for motion perception versus corrected near vision in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII.

図7には糖尿病群について示す。対照群では相関係数 $r = 0.58$, 糖尿病群では相関係数 $r = 0.35$ であり, ともに正の相関が認められた ($p < 0.001$)。

CTMP の対数と視力との相関を, 図8には対照群について, 図9には糖尿病群について示す。対照群では相関係数 $r = -0.16$, 糖尿病群では相関係数 $r = -0.12$ であり, いずれの群

においても CTMP の対数と視力との間には相関はなかった。

II. 小型機による CTMP 測定結果ならびに CTMP と年齢および視力との相関

小型機による CTMP の対数は対照群, 境界型群および糖尿病群で不等分散であるとみなされた (対照群と境界型群において $F = 2.47$, 境界型群と糖尿病群において $F = 9.03$, 対照群と

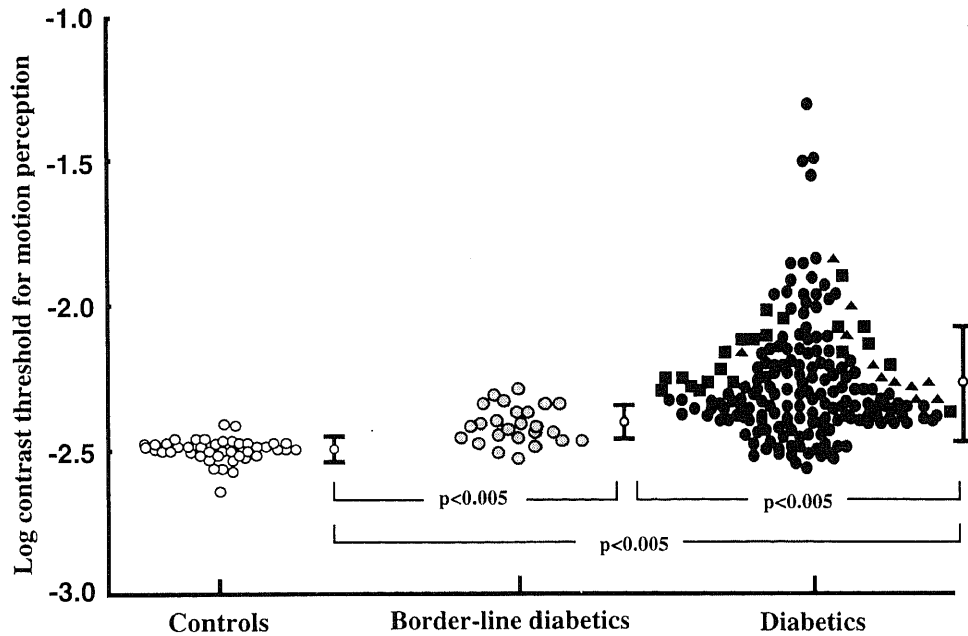


Fig. 10. Log contrast threshold for motion perception in non-diabetic control subjects (○), those with border-line diabetes (◐) and those with overt diabetes (●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII). The thresholds illustrated in Figures 10~19 were measured with the modified portable apparatus.

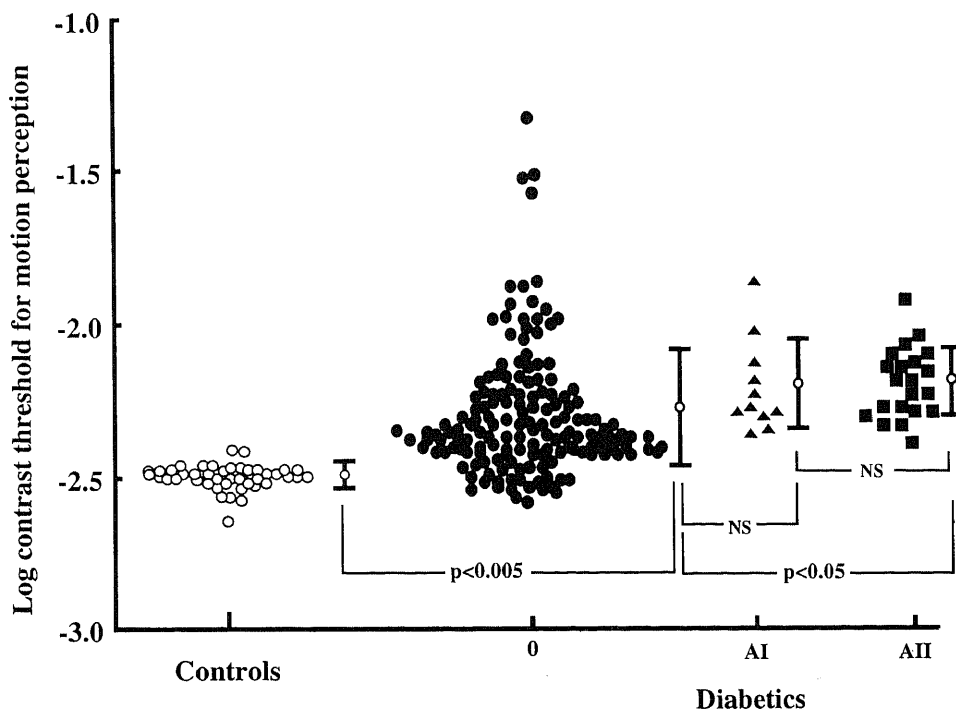


Fig. 11. Log contrast threshold for motion perception in non-diabetic control subjects (○) and diabetics. Diabetics were divided into three groups, i.e., those with no visible retinopathy (●), those with retinopathy of stage AI (▲) and those with retinopathy of stage AII (■).

糖尿病群において $F=22.3$). 小型機による CTMP の対数の平均値 ± 標準偏差は, 対照群で -2.50 ± 0.04 , 境界型群で -2.41 ± 0.06 , 糖尿病群では -2.26 ± 0.19 であり, 小型機による CTMP の対数の平均値は糖尿病群では境界型群に比して, 境界型群では対照群に比して, さらに糖尿病群では対照群に比して有意に高かった (すべて $p < 0.005$, Welch 検定) (図10). 小型機では対照群における CTMP の変動が小さく, CTMP は糖尿病群194眼中166眼, 境界型群25眼中11眼において対照群での最大値を越えていた. さらに調べた限りの A I 期と A II 期の全

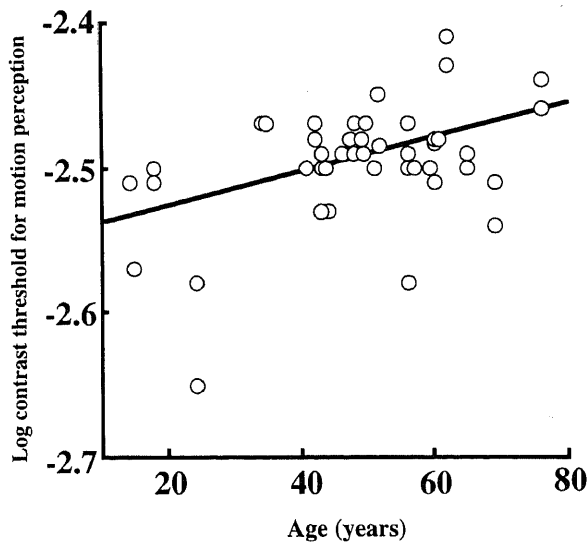


Fig. 12. Log contrast threshold for motion perception versus the age in non-diabetic control subjects. The regression line is expressed by an equation $Y=0.0012X-2.55$ ($r=0.44$, $p < 0.005$), where X and Y represent the age and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

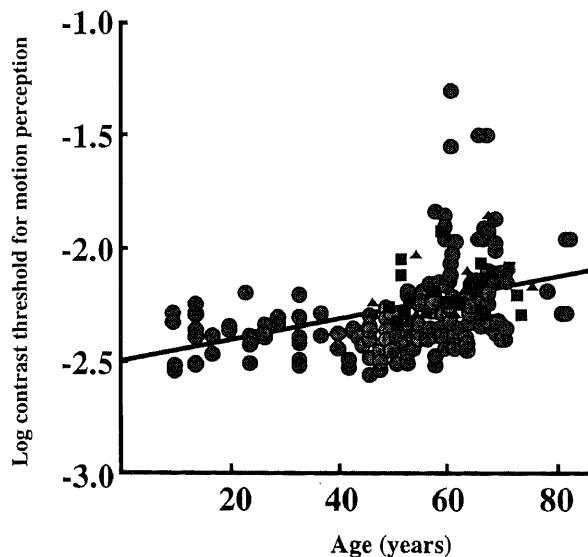


Fig. 13. Log contrast threshold for motion perception versus the age in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y=0.0049X-2.50$ ($r=0.42$, $p < 0.001$), where X and Y represent the age and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

例で, 0 期群の眼でも162眼中135眼で対照群での最大値を越えていた (図10). 小型機による CTMP の対数は対照群および0期の糖尿病群で不等分散であるとみなされた ($F=24.4$). 小型機による CTMP の対数の平均値 ± 標準偏差は, 対照群で -2.50 ± 0.04 , 0期の糖尿病群では -2.27 ± 0.20 であり, 小型機による CTMP の対数の平均値は0期の糖尿病群において対照群に比して有意に高かった ($p < 0.005$, Welch 検定). 糖尿病

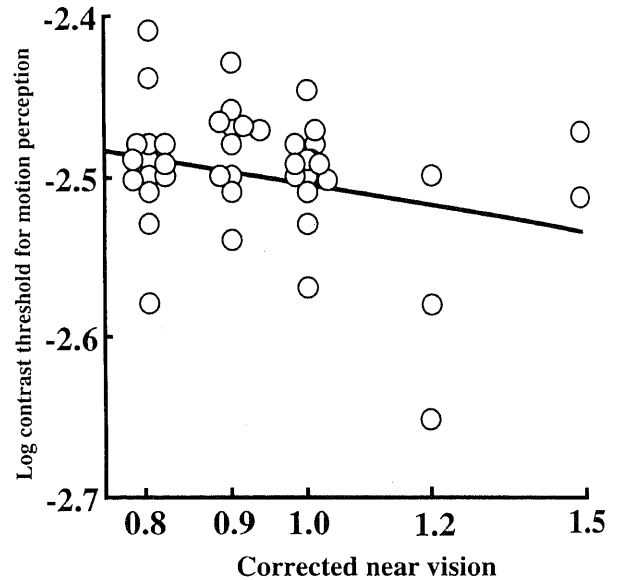


Fig. 14. Log contrast threshold for motion perception versus corrected near vision in non-diabetic control subjects. The regression line is expressed by an equation $Y=-0.19 \log X-2.50$ ($r=-0.30$, $p < 0.05$), where X and Y represent the corrected near vision and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

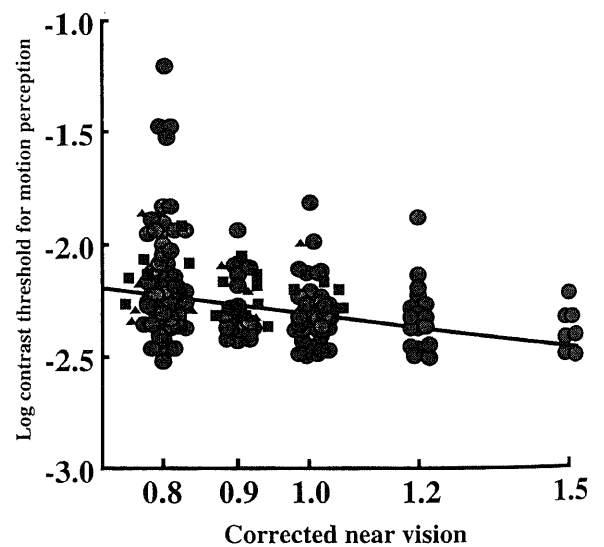


Fig. 15. Log contrast threshold for motion perception versus corrected near vision in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y=-0.95 \log X-2.30$ ($r=-0.34$, $p < 0.001$), where X and Y represent the corrected near vision and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

群における CTMP の対数は 0 期と A I 期 ($F=1.77$) および A I 期と A II 期 ($F=1.82$) において等分散とみなされたが, 0 期と A II 期 ($F=3.24$) では不等分散とみなされた. CTMP の対数の平均値±標準偏差は, 0 期で -2.27 ± 0.20 , A I 期で -2.20 ± 0.15 , A II 期で -2.19 ± 0.11 であり, CTMP の対数の平均値は A II 期では 0 期に比して有意に高かったが ($p < 0.05$, Welch t 検定), 0 期と A I 期および A I 期と A II 期との間には有意差はなかった (図11).

小型機による CTMP の対数と年齢との相関を, 図12には対照群について, 図13には糖尿病群について示す. 対照群では相関係数 $r=0.44$ で正の相関 ($p < 0.005$) が, 糖尿病群では相関係数 $r=0.42$ で正の相関 ($p < 0.001$) が認められた.

小型機による CTMP の対数と視力との相関を, 図14には対照群について, 図15には糖尿病群について示す. 対照群では相関係数 $r=-0.30$ で負の相関 ($p < 0.05$) が, 糖尿病群では相関係数 $r=-0.34$ で負の相関 ($p < 0.001$) が認められた.

Ⅲ. 小型機による CTMP と静的コントラスト閾値との相関 (糖尿病群)

小型機による CTMP の対数と静的コントラスト閾値 (空間周波数 1.5, 3, 6, 12, 18 サイクル/度) との関係を図16に糖尿病群について示す. 相関係数はそれぞれ $r=0.10$, $r=0.09$, $r=0.13$, $r=0.13$, $r=0.12$ であり, CTMP の対数と静的コントラスト閾値の間には相関関係はなかった.

Ⅳ. 小型機による CTMP と律動様小波 (O_1 頂点潜時, O_2 頂点潜時および ΣO) との相関 (糖尿病群)

小型機による CTMP の対数と律動様小波の O_1 頂点潜時, O_2 頂点潜時, 律動様小波の O_1 から O_4 の振幅の総和 ΣO との関係をそれぞれ図17, 18, 19に糖尿病群について示す. 相関係数はそれぞれ $r=0.53$, $r=0.72$, $r=-0.36$ であり, 小型機による CTMP の対数と律動様小波の O_1 頂点潜時および O_2 頂点潜時との間にはそれぞれ正の相関が認められた ($p < 0.001$). 小型機による CTMP の対数と律動様小波の O_1 から O_4 の振幅の総和 ΣO との間には負の相関が認められた ($p < 0.005$).

Ⅴ. 静的コントラスト閾値と年齢との相関 (糖尿病群)

静的コントラスト閾値 (空間周波数 1.5, 3, 6, 12, 18 サイクル/度) と年齢との関係を図20に糖尿病群について示す. 相関係数はそれぞれ $r=0.31$, $r=0.25$, $r=0.38$, $r=0.27$, $r=0.29$ であり正の相関が認められた (1.5, 18 サイクル/度では $p < 0.005$, 3 サイクル/度では $p < 0.02$, 6 サイクル/度では $p < 0.001$, 12 サイクル/度では $p < 0.01$).

Ⅵ. 静的コントラスト閾値と視力との相関 (糖尿病群)

静的コントラスト閾値 (空間周波数 1.5, 3, 6, 12, 18 サイクル/度) と視力との関係を図21に糖尿病群について示す. 相関係数はそれぞれ $r=-0.27$, $r=-0.16$, $r=-0.23$, $r=-0.26$, $r=-0.20$ であり, 3 サイクル/度以外では負の相関が認められた (1.5, 12 サイクル/度では $p < 0.01$, 6 サイクル/度では $p < 0.02$, 18 サイクル/度では $p < 0.05$).

Ⅶ. 静的コントラスト閾値と律動様小波の O_1 頂点潜時との相関 (糖尿病群)

静的コントラスト閾値 (空間周波数 1.5, 3, 6, 12, 18 サイクル/度) と律動様小波の O_1 頂点潜時との関係を図22に糖尿病群について示す. 相関係数はそれぞれ $r=-0.06$, $r=-0.14$, $r=-0.04$, $r=0.00$, $r=-0.08$ であり, 静的コントラスト閾値と O_1 頂点潜時との間には相関関係はなかった.

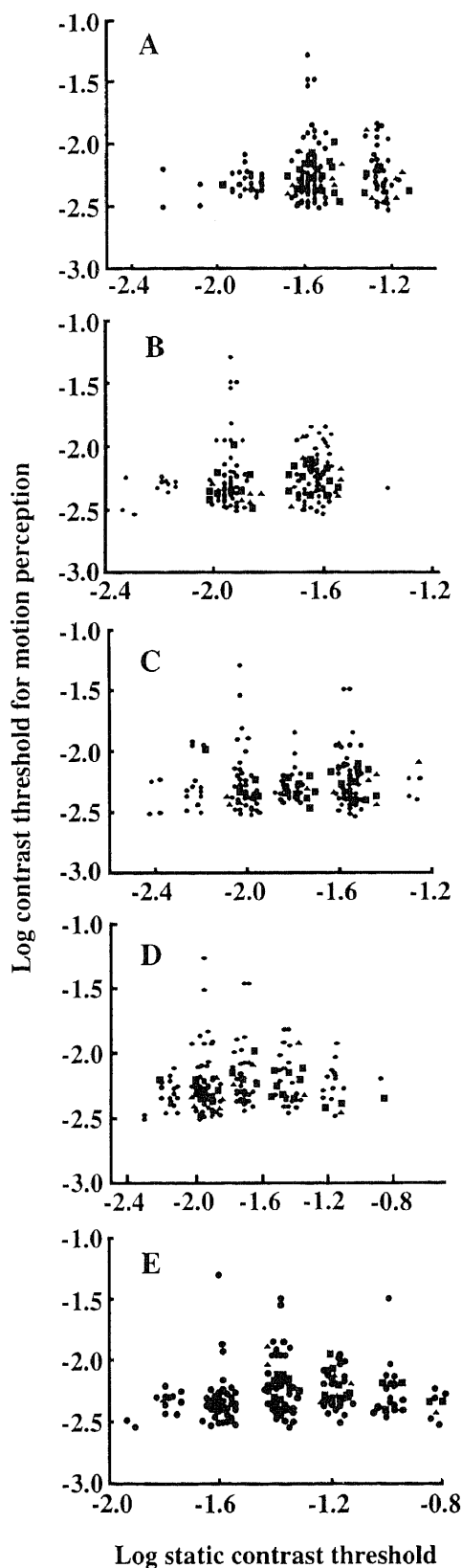


Fig. 16. Log contrast threshold for motion perception versus log static contrast threshold measured by the VCTS-6000™ in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. Spatial frequency (cycles/deg) of the sinusoidal grating in the VCTS-6000™ was 1.5 in A, 3 in B, 6 in C, 12 in D and 18 in E.

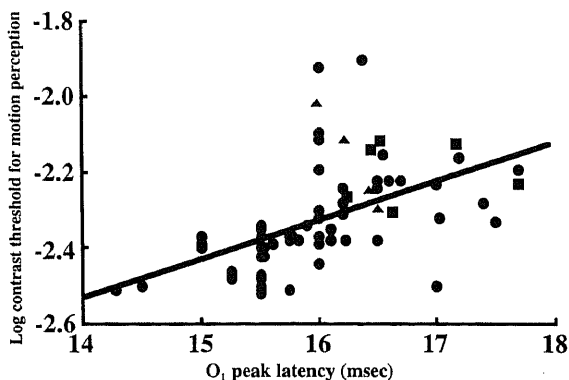


Fig. 17. Log contrast threshold for motion perception versus the O_1 peak latency in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y=0.104X-3.98$ ($r=0.53$, $p<0.001$), where X and Y represent the O_1 peak latency and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

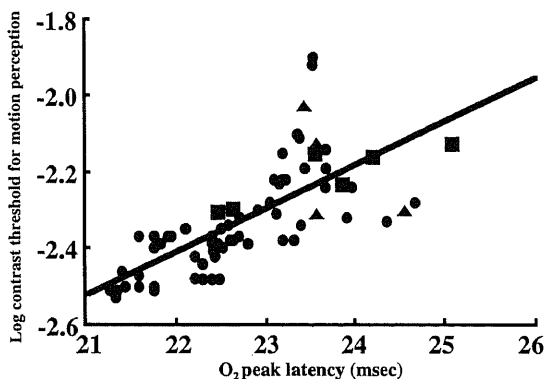


Fig. 18. Log contrast threshold for motion perception versus the O_2 peak latency in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y=0.115X-4.94$ ($r=0.72$, $p<0.001$), where X and Y represent the O_2 peak latency and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

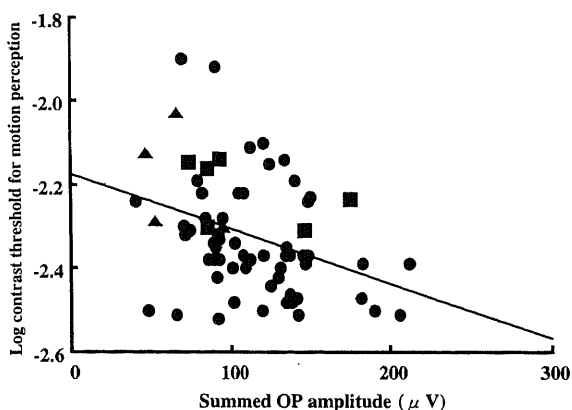


Fig. 19. Log contrast threshold for motion perception versus the summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials (OPs) in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y=-0.0013X-2.17$ ($r=-0.36$, $p<0.005$), where X and Y represent the ΣO of the OPs and the log contrast threshold for motion perception, respectively.

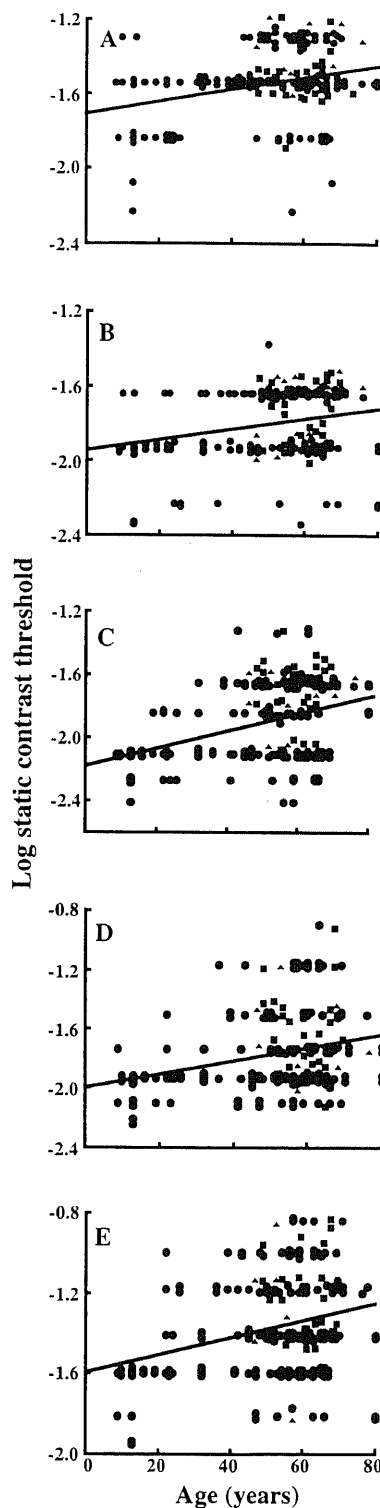


Fig. 20. Log static contrast threshold measured by the VCTS-6000™ versus the age in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y=0.003X-1.70$ ($r=0.31$, $p<0.005$) in A, $Y=0.003X-1.95$ ($r=0.25$, $p<0.02$) in B, $Y=0.006X-2.19$ ($r=0.38$, $p<0.001$) in C, $Y=0.005X-2.00$ ($r=0.27$, $p<0.01$) in D and $Y=0.004X-1.60$ ($r=0.29$, $p<0.005$) in E, where X and Y represent the age and the log static contrast threshold, respectively. Spatial frequency (cycles/deg) of the sinusoidal grating in the VCTS-6000™ was 1.5 in A, 3 in B, 6 in C, 12 in D and 18 in E.

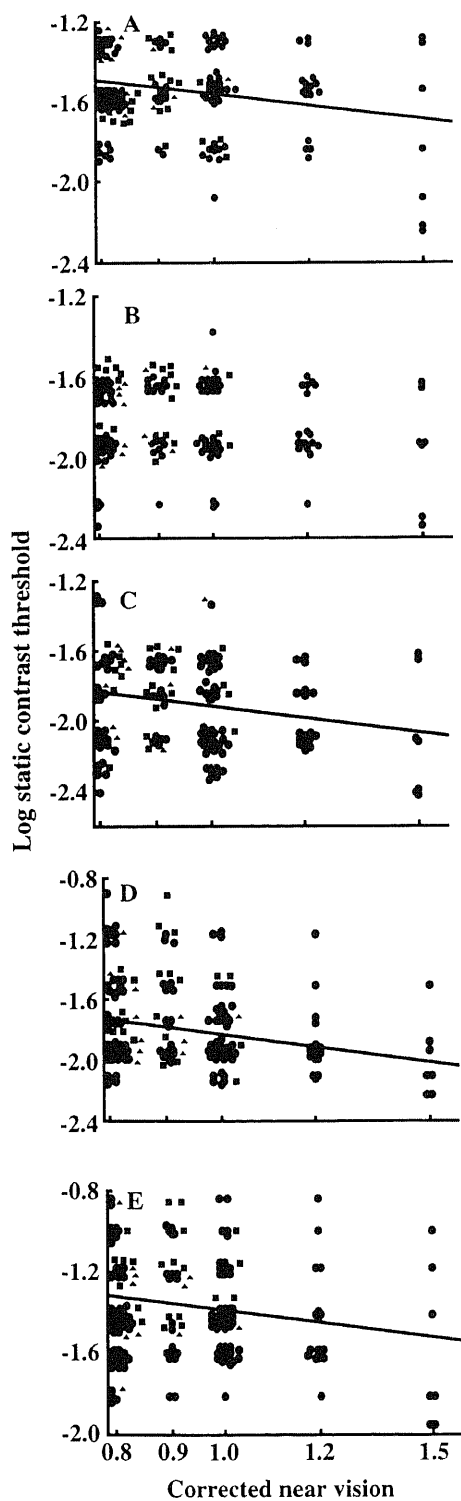


Fig. 21. Log static contrast threshold measured by the VCTS-6000™ versus corrected near vision in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y = -0.71 \log X - 1.56$ ($r = -0.27$, $p < 0.01$) in A, $Y = -0.83 \log X - 1.92$ ($r = -0.23$, $p < 0.02$) in C, $Y = -1.05 \log X - 1.80$ ($r = -0.26$, $p < 0.01$) in D and $Y = -0.74 \log X - 1.39$ ($r = -0.20$, $p < 0.05$) in E, where X and Y represent the corrected near vision and the log static contrast threshold, respectively. Spatial frequency (cycles/deg) of the sinusoidal grating in the VCTS-6000™ was 1.5 in A, 3 in B, 6 in C, 12 in D and 18 in E.

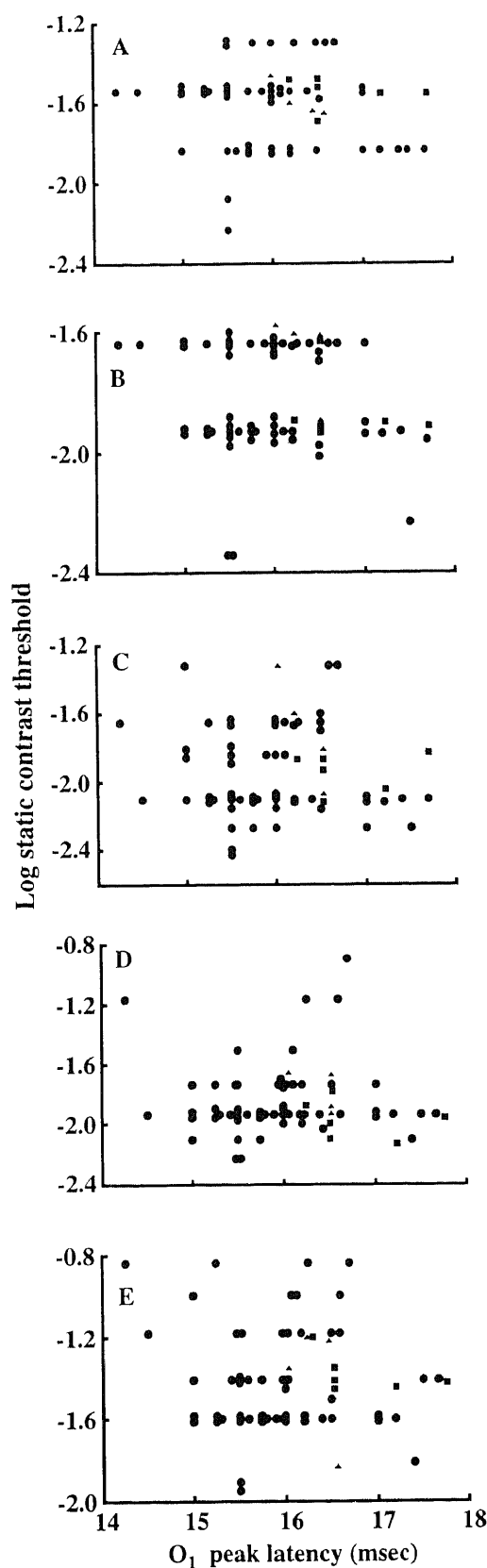


Fig. 22. Log static contrast threshold measured by the VCTS-6000™ versus the O_1 peak latency in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. Spatial frequency (cycles/deg) of the sinusoidal grating in the VCTS-6000™ was 1.5 in A, 3 in B, 6 in C, 12 in D and 18 in E.

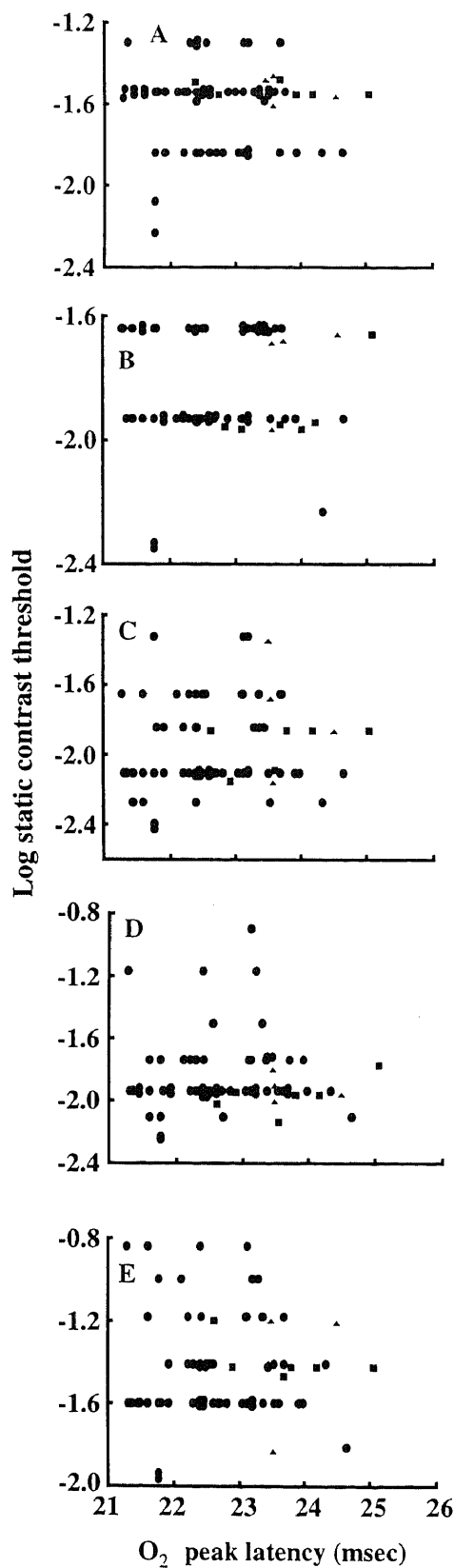


Fig. 23. Log static contrast threshold measured by the VCTS-6000™ versus the O_2 peak latency in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. Spatial frequency (cycles/deg) of the sinusoidal grating in the VCTS-6000™ was 1.5 in A, 3 in B, 6 in C, 12 in D and 18 in E.

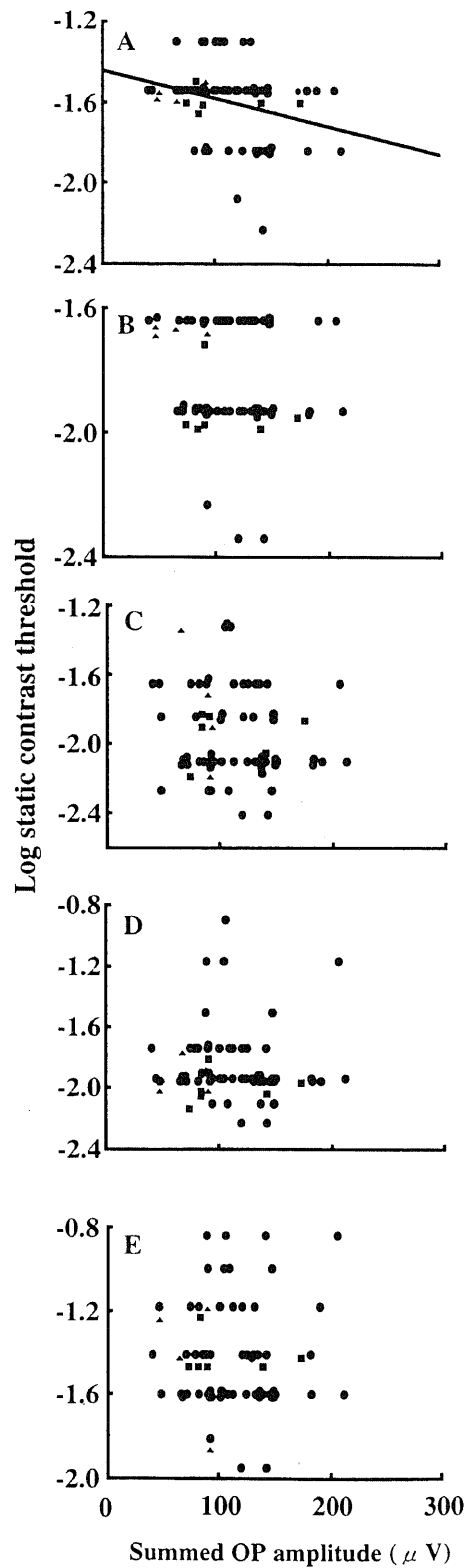


Fig. 24. Log static contrast threshold measured by the VCTS-6000™ versus the summed amplitude (ΣO) of the oscillatory potentials (OPs) in diabetics. ●, no visible retinopathy; ▲, retinopathy of stage AI; ■, retinopathy of stage AII. The regression line is expressed by an equation $Y = -0.0014X - 1.44$ ($r = -0.28$, $p < 0.02$) in A, where X and Y represent the ΣO of the OPs and the log static contrast threshold, respectively. Spatial frequency (cycles/deg) of the sinusoidal grating in the VCTS-6000™ was 1.5 in A, 3 in B, 6 in C, 12 in D and 18 in E.

Ⅷ. 静的コントラスト閾値と律動様小波の O₂ 頂点潜時との相関 (糖尿病群)

静的コントラスト閾値 (空間周波数1.5, 3, 6, 12, 18サイクル/度) と律動様小波の O₂ 頂点潜時との関係を図23に糖尿病群について示す。相関係数はそれぞれ $r=0.00$, $r=0.08$, $r=0.13$, $r=0.03$, $r=0.00$ であり、静的コントラスト閾値と O₂ 頂点潜時との間には相関関係はなかった。

Ⅸ. 静的コントラスト閾値と律動様小波の振幅の総和 ΣO との相関 (糖尿病群)

静的コントラスト閾値 (空間周波数1.5, 3, 6, 12, 18サイクル/度) と律動様小波の O₁ から O₄ の振幅の総和 ΣO との関係を図24に糖尿病群について示す。相関係数はそれぞれ $r=-0.28$, $r=-0.15$, $r=-0.16$, $r=-0.03$, $r=0.00$ であり、1.5サイクル/度では負の相関 ($p<0.02$) が認められたが、その他の空間周波数では静的コントラスト閾値と ΣO との間には相関関係はなかった。

X. 糖尿病患者の色覚検査結果

糖尿病群194眼中標準色覚検査表の No.3 を1眼で、No.4 の6を2眼で、No.12 の4を1眼で認識できなかったが、他のすべての眼では色覚は正常と判断された。

XI. 糖尿病患者の視野計測結果

Goldmann 型周辺視野計による動的量的視野計測では、糖尿病患者全例に視野異常は認められなかった。

考 察

糖尿病における網膜症の有病率は対象症例の構成、検査法、診断基準などによって多少相違するが、我国の過去約30年の報告¹⁵⁾によればおよそ30~45%である。我国における糖尿病人口は約600万人と推定される¹⁶⁾ので、成人における後天的中途失明の主因とされる網膜症罹患者は我国において180~270万人に達すると推測される。網膜症の罹患率についても国内外で多数報告されている。三原¹⁷⁾によれば、登録時に網膜症がみられなかった症例の3年後の網膜症罹患率はインスリン非依存型糖尿病で32.0%、インスリン依存型糖尿病で39.0%である。菊池ら¹⁸⁾は初診時に網膜症がみられなかった多数例のインスリン非依存型糖尿病患者の罹患率を報告した。それによれば、罹病期間5年以上の延べ観察人年 (person-year) 1000対の罹患率は50前後であった。佐々木ら¹⁹⁾の報告では、976人のインスリン非依存型糖尿病患者について著者が経過観察を行った結果、延べ観察人年1000対の罹患率は39.8であった。一方、Pirart²⁰⁾、Nielsen²¹⁾、Dwyerら²²⁾の報告では、インスリン非依存型糖尿病患者の延べ観察人年1000に対する網膜症の罹患率はそれぞれ30~130, 37, 17.4であった。30歳以上で初めて糖尿病と診断された患者を4年間追跡調査した報告²³⁾では、初診時に網膜症が認められなかった者のうちインスリン加療者には47%に、インスリン加療でない者には34%に網膜症が発症したのに対して、30歳以前に糖尿病と診断され初診時に網膜症を呈しなかったインスリン加療者では59%に網膜症が発症したと報告した。糖尿病の罹病期間は、網膜症の発生・進行に関わる最重要因子である。Leibowitz ら²⁴⁾によれば、網膜症の頻度は糖尿病罹病期間5年以内は5.6%、5~9年で7.7%、10~14年で20.5%、15年以上で56.0%であるという。このように糖尿病患者では網膜症の有病率・罹患率ともに高く、近年の長寿傾向²⁵⁾とあいまって、網膜症の早期発見とその対応が糖尿病患者の視機能維持にとって

重要課題である。

上記の如く、糖尿病患者に網膜症が発症し、そのうち失明に至る患者は我国でも増加している。富山県における視覚障害者の統計調査²⁶⁾では、糖尿病による失明 (そのほとんどすべては網膜症による) が1965~1966年には全失明眼 (先天性・後天性共に含む) の5.5%で失明原因の第7位であったが、1985~1986年には全失明眼の20%を占め失明原因の第1位になった。日本失明予防協会と日本眼科医会とが共同で行なった全国8府県の視覚障害者の認定診断書に基づく失明原因調査²⁷⁾では、網膜症が失明の原因の第1位であったという。このように我国でも網膜症による失明は近年増加しており、成人における中途失明原因の第1位となった。さらに、菊入ら²⁸⁾の報告では、障害の状況調査が全国の視覚障害者更正施設入所者を対象として行われ、回答を得た20施設、1657人のうち網膜症による失明患者は40歳代42.3%、30歳代27.9%、50歳代14.4%と稼働年齢層に集中していた。それゆえ網膜症の早期発見かつ適切な治療ならびに管理が極めて肝要であろう。Agardh ら²⁹⁾は470名のインスリン依存型糖尿病患者および388名のインスリン非依存型糖尿病患者を対象に定期的な眼底写真撮影、さらに必要に応じて精密眼底検査を施行することにより早期に網膜症を検出し、蛍光眼底造影検査で黄斑浮腫と血管閉塞領域の程度を評価した後、網膜光凝固治療を行い経過観察したところ5年後の視力悪化率が低下したと報告した。彼ら²⁹⁾によれば、失明 (彼ら²⁹⁾の定義では矯正視力0.1以下) 率はインスリン依存型糖尿病患者で0.5%、インスリン非依存型糖尿病患者で0.6%であり、網膜症の早期発見と時期を得た治療により視力予後は改善されたという。

それゆえに早期に網膜症を発見することが肝要であり、それには眼底検査のほか下記のようないくつかの方法がある。蛍光眼底造影検査は極く初期の網膜症を検出し得る検査法の一つである。この方法は網膜症の形態学的初発所見と考えられる毛細血管瘤を眼底検査法に比較してより高率に検出し、かつこれと小出血とを鑑別するので、有用な検査法である。しかしこの検査法では造影剤による薬剤性ショックを常に念頭におく必要があり、それに対処するためには静脈路の確保ならびに強制呼吸機材および対ショック薬物の準備は必須である。さらに蛍光眼底造影検査は高価で大型の検査装置を必要とする。したがって蛍光眼底造影検査は、もたらす情報は多いものの機材や薬剤の準備が煩雑でしかも造影剤の副作用に関するインフォームドコンセントが必須であるという点で、大きな母集団を対象とする検査たりえない。

眼底検査のみならず蛍光眼底造影検査によってさえも検出されない早期の網膜症において、ERG の律動様小波の頂点潜時が延長することが中川ら³⁾によって明らかにされた。それ以来、ERG 検査が最も鋭敏に糖尿病患者の網膜機能失調を他覚的に検出する方法として知られている。また律動様小波の頂点潜時は網膜症の病期が進行するに従ってさらに延長し、律動様小波の振幅もまた病期の進行とともに低下する^{29)~32)}。このように、ERG の律動様小波の頂点潜時は網膜症を早期に検出し、他方振幅は網膜症の重篤度を反映するので鋭敏かつ定量的な他覚的検査法といえる。しかも ERG 検査は薬剤投与を必要としないという点で、大きな母集団を対象とした検査法としては蛍光眼底造影に優る。しかし ERG 検査は近年の雑音排除能の高い装置を用いても時として電磁遮蔽された暗室を要し、電極装着時に角膜を損傷する可能性を僅かながら有する。したがって大き

な母集団を対象とした検査法として最適とはいえない。

以上の他覚的検査法に対して、自覚的視機能検査法のうち色覚、暗順応曲線、コントラスト感度などが比較的早期の網膜症患者で異常を示すことが報告されている^{33)34)36)37)39)~41)43)~48)}。

まず網膜症患者における色覚異常については下記のような報告がある。Kinneer³³⁾、Aspinal³⁴⁾は前網膜症期でも第3色覚異常を示す症例があることを報告した。しかし横山³⁵⁾は網膜症の初期(Scott I a 期)では青色覚の障害は検出されず、Scott II a 期の末期から III a 期の初期でも青錐体系 b 波は軽度で減弱したのみで特異的に強く障害される傾向はみられなかったと報告した。鈴木³⁶⁾の報告では、前網膜症期の12例中6例にFarnsworth-Munsell 100-色相試験にて異常を検出し、うち4例では青緑または青黄系の障害であった。しかしこの時期の色覚異常はFarnsworth-Munsell パネル-D15 では検出されなかった。また網膜症の病期の進行に従い色覚異常の程度も増悪した。Lanthyony のニューカラーテストで糖尿病患者の色覚異常の程度を定量化した報告³⁷⁾によれば、糖尿病患者の色覚異常は青黄軸を中心とした部位に中性色帯をもつ第3色覚異常であり、網膜症出現以前の12例中6例にすでに異常がみられ、網膜症の病期の進行に伴い異常の程度は増悪したという。このように100-色相試験は約50%の前網膜症期の糖尿病患者の色覚異常を検出し得たが、これらの検査は暗順応検査と同様に多くの時間を要し、しかもその結果の解析にも手間を要する。さらに糖尿病の有無に関わらず、加齢に伴う水晶体の着色によって青色光に対する視感度が長波長光に対する視感度と比べてより低下する³⁸⁾ので、糖尿病患者には高齢者が多く含まれることを勘案すれば、糖尿病患者において青色系の色覚異常が検出されても直ちに網膜機能失調と関連づけるのは早計である。

一方水晶体の着色による影響を受けにくいと考えられる検査に暗順応検査がある。糖尿病患者における暗順応曲線の異常についてはいくつかの報告がある。すなわち Feldman³⁹⁾は眼底検査で異常が検出されない糖尿病患者に暗順応時間の遅延が認められた一例を報告した。矯正視力0.6以上で理解力のある網膜症患者において Goldmann-Weekers 型暗順応計によって測定した暗順応閾値は網膜症の病期の進行とともに上昇し、とくに Scott 分類 III b 期では III a 期に比べ有意に ($p < 0.05$) 高かったという⁴⁰⁾。Henson⁴¹⁾の報告では、29人の糖尿病患者の暗順応を H-A (Henson and Allen) 型暗順応計⁴²⁾によって測定したところ、同年齢の正常人に比して糖尿病患者の暗順応閾値は高頻度で上昇しており、暗順応閾値の上昇の程度と糖尿病罹病期間との間には相関を認めた。大塚⁴³⁾は病期の異なる網膜症患者について、暗順応検査と蛍光眼底造影検査を併せて施行し、無血管領域の広さと暗順応曲線の変化について検討し、前網膜症期群の患者は大部分が正常の暗順応曲線を示したが、網膜症発症群の大多数で2次曲線が障害されており、網膜症発症群の約40%に1次暗順応曲線が異常であったと報告した。また暗順応閾値は Scott I a 期および II 期の軽症の網膜症においても対照に比し有意に上昇し、Scott III b 期以上の重症例では著しく上昇していた⁴³⁾。さらに網膜血管床閉塞の広範囲な眼ほど暗順応の障害の程度ならびに暗順応閾値の上昇の程度は大きかった⁴³⁾。以上の報告から軽症の網膜症における暗順応障害が報告されているが、この検査には極めて厳重に遮光した絶対暗室、長い検査時間および患者の強い忍耐力を必要とする。したがって暗順応検査も大きな母集団を対象とした検査法として最

適とはいえない。

水晶体の着色に影響されにくいと考えられる自覚的検査としては暗順応以外に、白黒指標を用いたコントラスト感度がある。網膜症早期で、白黒の正弦波空間変調格子を使用して測定したコントラスト感度が低下するという報告がある。例えば Arden⁴⁴⁾は彼のチャートを用いてコントラスト感度を測定したところ、網膜症を有する患者では測定したすべての空間周波数で低値を示したが、正常人と網膜症を有しない糖尿病患者との間には有意差は認められなかったという。しかし Ghafour⁴⁵⁾は Arden⁹⁾のチャートを用いて前網膜症期患者、背景網膜症患者および増殖網膜症患者のコントラスト感度を測定したところ、前網膜症期患者でも空間周波数3.2および6.3サイクル/度では正常人と比較してコントラスト閾値が有意に上昇していたと報告した。また背景網膜症から増殖網膜症へと重症度が増すにつれてコントラスト閾値も上昇したが、標準偏差が大きかったのでこの検査のみでは糖尿病患者の網膜症の程度を推測するには制約があると結論した。陰極線管モニター上に映しだされる正弦波空間変調格子を用いて測定した糖尿病患者のコントラスト感度は網膜症の重症度が増すに従って低下したという⁴⁶⁾。ただし糖尿病患者には白内障を全く呈しない者から眼底写真撮影に影響を及ぼすほどの白内障を有する者まで混在しており、糖尿病患者における網膜症と白内障の影響とを区別する目的で、白内障を呈しない糖尿病患者群ならびに網膜症を呈しない糖尿病患者群のコントラスト感度をそれぞれ測定した結果、白内障の存在が網膜症の進行よりもコントラスト感度の低下により強く影響したという⁴⁶⁾。Hyvärinen⁴⁷⁾は19人の糖尿病患者を網膜症の程度に応じて3群に分類し、コンピューター制御下に陰極線管モニター上に映しだされる正弦波空間変調格子を用いて各群の患者のコントラスト感度を測定した。その結果では、網膜の血管性変化の最も少ない(数個の毛細血管瘤のみ、もしくはそれに加えて数個の点状出血)糖尿病患者のコントラスト感度は正常値と比較して同程度もしくはわずかに低下しているのみであったという。Regan⁴⁸⁾の報告では、糖尿病患者15人で正弦波空間変調格子を用いて測定したコントラスト感度は7人で、低コントラストスネレン文字チャートによるコントラスト感度は9人で異常値を示したという。またスネレン視力6/7.5(ランドルト環視力に換算して0.8)以上の6人の糖尿病患者に蛍光眼底造影を施行し、コントラスト感度と蛍光眼底造影検査結果を比較した報告では、コントラスト感度が異常であった3人では傍中心窩の虚血と黄斑浮腫を認めたが、コントラスト感度が正常であった残りの3人は蛍光眼底造影でも異常を示さなかった。

コンピューター制御下に陰極線管モニター上に映しだされる正弦波空間変調格子を用いて測定したコントラスト感度は、種々の疾患においてスネレン文字やランドルト環を用いて測定した視力が良好であってもしばしば異常を呈するが、機器類が高価であり、その検査手順も眼科医でさえ馴染みは薄く、かつ糖尿病患者についての網膜機能失調検出率は高いとはいえない^{49)~48)}。Arden⁹⁾らのチャートは簡便であるが、上記のごとく糖尿病患者での検査結果は報告によってさまざまであり網膜機能失調検出率は低値である。低コントラストスネレン文字チャートによるコントラスト感度の測定は簡便でチャートそれ自体も廉価ではあるが、糖尿病における異常検出率は正弦波空間変調格子によるコントラスト感度測定とほぼ同等であり高い

とはいえない。このように、動きの判別を伴わないコントラスト感度は糖尿病において必ずしも鋭敏に異常を呈しない。以上より従来報告されたコントラスト感度測定方法には機器類が高価、検査が煩雑、網膜機能失調検出率が低値という問題点がある。一方 CTMP は専用の検査装置を必要とする点は過去に報告されているコントラスト感度測定法と同様であるが、検査方法は決して煩雑ではなく、検査に要する時間は約7～8分と短時間である。さらに小型機で測定された CTMP は糖尿病群194眼中166眼(85.6%)において対照群での最大値を越えており、調べた限りのAⅠ期とAⅡ期の全例で対照群での最大値を越えていたので網膜機能失調検出率は過去のコントラスト感度測定法に比べてはるかに優れている。

前記の如く網膜症において ERG の律動様小波はその極めて初期より異常を示す。従って律動様小波と起源を共有する自覚的視機能が存在すれば、極く早期の網膜症患者でその異常を示す可能性が高いと考えられる。律動様小波の発生には網膜内顆粒層ないし内網状層、そのうちでもアマクリン細胞およびこれとシナプスを形成する神経細胞群の活動が密接に関係すると考えられている⁵⁴⁾。アマクリン細胞は網膜内で側方に樹状突起を伸延し、その機能の一部として側方抑制に関与している⁷⁾から、コントラスト検出や動体検出などの側方抑制が関与すると考えられる視機能にアマクリン細胞が深く関与している可能性は高い⁵⁰⁾。そうであるとすれば、律動様小波の異常が認められる網膜症ではコントラスト検出能や動体検出能が低下している可能性も高い。たしかに Kawasaki ら⁹⁾の報告では、律動様小波の振幅が小さい糖尿病患者眼ほど自覚的静的コントラスト感度が低く、律動様小波の振幅と Arden スコアとの間に相関を認めたが、その相関係数は $-0.40 \sim -0.49$ 程度であった。そこで本研究では、コントラスト感度に動体検出能を加味した視機能を創案し、それを検査するための装置を試作して初期網膜症患者で測定した。さらに大きな母集団を対象とする検査としての有用性を高めるために、可搬性の高い小型機を開発してその有効性を検討した。

試作機および小型機のいずれによっても CTMP は糖尿病眼では高頻度(それぞれ45.0%および85.6%)に対照群での最大値を越え、その対数の平均値は対照群に比して0期の糖尿病群においてすら有意に高かった(図5, 11)。とくに小型機では対照群での CTMP の変動は小さく、CTMP は境界型群および糖尿病群の大多数(AⅠ期, AⅡ期においては全例)で対照群の上限を越えた(図10)。試作機に比して小型機で対照群における CTMP の変動が小さかった理由としては以下の事項が考えられる。第一に試作機の順応野の投影角度が小型機のそれより大きかったので、小型機においては CTMP に影響しにくかった水晶体周辺部の混濁に伴う散乱光が試作機では影響したという可能性が考えられる。第二に試作機では検査時毎の較正は行われていないのに対して、小型機では電源投入時に毎回自動的にコントラストの較正がおこなわれるので、より正確なコントラスト感度測定結果が得られたという可能性が考えられる。第三に、小型機では小窓から順応野および指標をのぞき込む形式であるのに対して試作機では順応野内面は大きく室内に向かって開放されている。したがって、試作機では順応野内面の輝度が室内に漏れ来る光によって若干影響されていたという可能性も否定できない。

小型機を用いて測定した CTMP は糖尿病眼では0期におい

ても高頻度に、AⅠ期とAⅡ期では全例で、対照群での最大値を凌駕していた(図10)。したがって小型機による CTMP が正常範囲にとどまる症例ではAⅠ期ないしこれより重症の網膜症を有する可能性は低い。一方、小型機による CTMP が異常な0期眼では眼底検査では網膜症を呈しなくても網膜機能失調を来たしていると推論され、ゆえに CTMP は糖尿病性網膜機能障害の早期検出にも有用であろう。しかも CTMP 検査の検査手順は比較的簡単なので、指標の動静およびコントラストの増減を被検者の応答に基づいて自動的に変化させ CTMP を自動的に計測することも可能であり、現在のところ自動計測可能な小型機は試作済みで改良中である。自動計測法が完成すれば、CTMP 検査の非侵襲性と相まって被検者のみによる自己計測も可能となろう。

網膜症における CTMP 上昇の機序に関しては、以下のような可能性を考えることができる。網膜内の信号伝達路を大別すると、視細胞、双極細胞および網膜神経節細胞(以下では節細胞と略記)から構成される縦の経路と、水平細胞とアマクリン細胞などで構成される横の経路がある。縦の経路は視細胞で電気信号に変換された光の情報を視神経などを介して大脳皮質視覚野に伝達する。一方、横の経路においては、水平細胞は隣り合う視細胞の一方に興奮性刺激を他方に抑制性刺激を送り、また双極細胞にも刺激を伝達し、アマクリン細胞は側方に樹状突起を伸延し、側方の(別の)アマクリン細胞などに抑制性刺激を送り、側方抑制の形成に与る⁷⁾。側方抑制は像の輪郭を強調し、微小なコントラストを持つ像を検出する能力を高めると考えられている。本研究の結果では、糖尿病群では対照群に比して縞模様の動きを認識するにはより高いコントラストを必要とした(図4, 10)。この本報所見と糖尿病における律動様小波所見^{49)~52)}および律動様小波の発生母体⁴⁹⁾を勘案すれば、糖尿病の早期から水平細胞やアマクリン細胞などの失調によって側方抑制の働きが减弱していると推測されよう。実験的糖尿病ラットの高血糖自体が網膜におけるドーパミン代謝異常を惹起すること⁵¹⁾⁵²⁾、ドーパミン作動性神経細胞を抑制する α アミノ酪酸⁵³⁾がストレプトゾトシンで糖尿病を惹起したラット網膜では増加すること⁵⁴⁾、ドーパミンがアマクリン細胞の神経伝達物質の一つであること⁵⁵⁾および内顆粒層付近の神経細胞とりわけアマクリン細胞が律動様小波の細胞起源に深く関与すること⁵⁶⁾を勘案すれば、糖尿病において極めて早期よりみられる律動様小波の異常がドーパミン代謝あるいはそれを修飾する機構の異常に起因し、それらの失調が CTMP の異常という自覚的視機能異常として検出されるという解釈が可能である。パーキンソン病患者ではコントラスト感度が低下すること^{57)~60)}、N-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジジンによって惹起されたサルの実験的パーキンソン病では律動様小波が减弱すること⁶¹⁾、神経毒の誤用によって誘発されたパーキンソン病患者でもコントラスト感度が低下すること⁶²⁾、健康人に対するL-ドーパ投与は律動様小波を増大させること⁶³⁾、パーキンソン病患者に対するL-ドーパ投与はコントラスト感度を増大させること⁶⁴⁾が知られている。これもドーパミンが律動様小波とコントラスト感度の双方に関与することの傍証となろう。

節細胞と双極細胞も側方抑制の性質を持つことが知られている。節細胞には受容野中心の光照射でスパイク放電が増加するオンセンター細胞と、減少するオフセンター細胞の二種類がある。各々の節細胞の受容野周辺に光を照射すると、受容野中心

の刺激で得られる反応とは逆に、スパイク放電はオンセンター細胞では減少し、オフセンター細胞では増加する。同様に双極細胞にも受容野中心の光照射で脱分極するオンセンター双極細胞と、過分極するオフセンター双極細胞の二種類があり、各々の細胞の受容野周辺には中心の刺激で得られる反応とは拮抗する領域が存在する。これは中心-周辺機構 (center-surround organization) と呼ばれ、この機構によりコントラストが強調される。したがって節細胞や双極細胞の失調によっても CTMP が上昇する可能性がある。まず双極細胞の失調の可能性について考える。前記の如く双極細胞はオンセンター型とオフセンター型に大別され、その電気的活動は ERG b 波に反映される⁶⁹。しかるに初期網膜症では b 波は正常⁷⁰であるから、初期網膜症における CTMP の上昇を双極細胞の失調に帰することは困難である。次に節細胞の失調の可能性について考える。節細胞機能の特異的検査法は今のところないが、網膜症初期において節細胞の失調が生じ、それが原因で CTMP が上昇している可能性も考えられよう。しかし節細胞の機能を間接的に窺い知る手段としては視覚誘発電位があり、視覚誘発電位は節細胞およびそれより中枢側の視覚伝導路のいかなる部分の障害でも異常を呈しうるにもかかわらず、著者の知る限りでは網膜症初期においてパターン刺激による視覚誘発電位が異常を呈するという報告はない。また初期網膜症において、組織学的検索による節細胞の形態の変化もこれまでに報告されていないが、節細胞の失調が CTMP の上昇に関与する可能性を現段階で完全に否定できない。

加齢が CTMP に影響を与える可能性は否定できない。本報結果では対照群および糖尿病群の CTMP は試作機・小型機のいずれでも年齢と正の相関を示した (図6, 7, 12, 13)。しかし対照群と糖尿病群の相関係数は試作機ではそれぞれ $r = 0.58$, $r = 0.35$ 、小型機ではそれぞれ $r = 0.44$, $r = 0.42$ であり CTMP と年齢の相関が糖尿病群でより強い傾向はなく、かつ両群間で年齢の平均値には有意差を認めなかったため、糖尿病群における CTMP が対照群に比して高値を示したことを加齢現象だけでは説明できない。また小型機で計測した CTMP は両群で視力と負の相関を示したが、両群間で視力の対数に有意差はなく、糖尿病群における CTMP の高値は低視力による影響とは考えられない。糖尿病群においては静的コントラスト閾値も測定したが、小型機による CTMP と静的コントラスト閾値とはいずれの空間周波数においても相関しなかった (図16)。それゆえ「動き」の要素を含まない従来の静的コントラスト閾値と CTMP とは、互いに異なる視機能を把えている可能性が高い。また静的コントラスト閾値と律動様小波のパラメータ (ΣO , O_1 頂点潜時, O_2 頂点潜時) との間では、1.5 サイクル/度での静的コントラスト閾値と ΣO との間に負の相関が認められた以外には、有意な相関は認められなかった。一方、糖尿病群において小型機による CTMP は律動様小波 ($O_1 \sim O_4$) 振幅の総和 ΣO , O_1 頂点潜時および O_2 頂点潜時と相関した。この結果から従来の静的コントラスト検査に比して CTMP 検査は、律動様小波の異常として従来知られていた網膜内層の機能失調の自覚的検出により適しているといえる。ここに糖尿病における律動様小波の異常に対応する新しい視機能異常として動体検知を加味したコントラスト閾値 (CTMP) の異常が検証されたことをとくに指摘したい。この知見は、上記のように律動様小波の発現にはアマクリン細胞などの側方抑制を形成する細胞が関与す

るとの仮説の傍証でもある。網膜症における ERG の変化として、Yonemura ら⁴は律動様小波の振幅減弱を報告し、ついで米村⁷¹ および中川ら⁵はその頂点潜時が眼底検査のみでなく蛍光眼底造影検査によってさえも異常が検出されない時期にすでに延長することを明らかにした。この知見は、糖尿病においては検眼鏡のあるいは蛍光眼底造影的な網膜症に先行して、網膜内神経回路の失調が生じていることを示唆する。Mario ら⁷²は糖尿病において聴覚誘発脳波の異常を報告しており、さらに脳の機能だけでなく形態についてもコンピューター連動断層撮影や磁気共鳴画像上の異常が指摘されている^{73,74}。これらの所見は糖尿病では中枢神経系においても異常が生じうることを意味する。従来、網膜症、腎症、末梢神経障害を糖尿病の三大合併症としているが、本研究結果および上記の諸報告を勘案すれば糖尿病においては梗塞・出血などの血管障害を起因とせず、網膜を含めた中枢神経系にも機能失調を来すと推論される。本研究において CTMP と律動様小波の頂点潜時に相関が認められたことは、CTMP を指標とすれば前網膜症期や網膜症初期においては ERG のみでしか従来検出され得なかった網膜神経細胞失調が検出される可能性が高い。

網膜症は、全身的微小血管症の1つの表現として従来理解されてきた。確かに、網膜症は広範な網膜循環不全を発端とし、それに血管新生という眼固有の反応が加えられ、網膜硝子体牽引による網膜剝離を経て失明に到るという一連の経過をたどる。この経過をどこかで中断させることがその治療の原則である。すなわち網膜光凝固術を適切な時期に施行することで視力の維持と網膜症の鎮静化⁷⁵を、また牽引性網膜剝離を伴う重症網膜症患者に対しては硝子体手術を施行することで剝離網膜を復位させ失明阻止を企てる⁷⁶。しかしながら、律動様小波所見および本研究は、網膜には微小血管症に先行あるいは少なくとも共存して神経回路の異常が存在することを強く示唆する。そこで我々は、糖尿病患者の網膜では眼底検査や蛍光眼底血管造影検査によって検出される微小血管の形態学的変化に先行して網膜内神経細胞群の機能障害が発生するという概念、すなわち糖尿病性網膜内神経症 (diabetic intraretinal neuropathy) の概念を提唱する。この異常の他覚的指標として律動様小波を、自覚的指標として CTMP を利用すれば、将来治療対象となる網膜症 (すなわち網膜微小血管症) を非侵襲的に簡便に早期に発見できる可能性を指摘したい。とくに CTMP 検査は完璧に非侵襲的で安全であるから非医師によっても実施可能であり、しかも小型機は携帯に便利であるので、医療機関のみならずそれ以外の場所においてもひろく使用され、糖尿病における網膜機能失調の早期診断に活用されることが期待される。

結 論

側方抑制に対応する自覚的視機能を検査する装置 (試作機) を試作し、糖尿病群および対照群に試作機を用いて CTMP を測定した。さらに試作機を小型軽量化 (小型機) し、糖尿病群、境界型群および対照群に小型機を用いて CTMP を測定し、併せて糖尿病群では静的コントラスト閾値・色覚検査・ERG を施行し、これらと CTMP との相関を調べ、以下の結果を得た。

1. 試作機を用いて計測した CTMP の対数の平均値は対照群に比較して糖尿病群で有意に高かった ($p < 0.005$)。試作機を用いて計測した CTMP は糖尿病群100眼中45眼で対照群での最大値を凌駕し、A I と A II 期の全眼で対照群での最大値を越

えていた。さらに網膜症が眼底検査では検出されない0期でも86眼中31眼で対照群での最大値を越えていた。

2. 小型機を用いて計測した CTMP の対数の平均値は、糖尿病群では境界型群に比して、境界型群では対照群に比して、糖尿病群では対照群に比して有意に高かった(いずれの比較においても $p < 0.005$)。CTMP は糖尿病群194眼中166眼、境界型群25眼中11眼において対照群での最大値を越えており、A I と A II 期の全例で対照群での最大値を越えていた。さらに網膜症が眼底検査では検出されない0期でも162眼中135眼で対照群での最大値を越えていた。

3. 糖尿病群において小型機を用いて計測した CTMP の対数と静的コントラスト閾値との間には相関関係はみられなかった。

4. 糖尿病群において小型機を用いて計測した CTMP の対数は、律動様小波の O_1 頂点潜時および O_2 頂点潜時のいずれとも有意な ($p < 0.001$) 正の相関を、律動様小波の ΣO とは有意な ($p < 0.005$) 負の相関を示した。

5. 糖尿病群において静的コントラスト閾値は律動様小波の O_1 頂点潜時および O_2 頂点潜時のいずれとも有意な相関関係を示さなかったが、律動様小波の ΣO とは空間周波数1.5サイクル/度でのみ有意な ($p < 0.02$) 負の相関を示した。

6. 糖尿病群における標準色覚検査表・第2部・後天異常を用いた色覚検査では98%の眼で色覚は正常と判断された。

以上より、糖尿病患者において CTMP は網膜症が眼底検査では検出されない時期にすでに高頻度上昇することが判明した。CTMP の上昇は糖尿病患者における新しい自覚的視機能異常であり、CTMP を指標とすれば網膜電図のみでしか従来検出され得なかった網膜神経細胞失調をその早期より非侵襲的かつ簡便に検出でき、網膜症による中途失明の予防に有用であると考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師河崎一夫教授に深甚の謝意を表します。また御指導いただきました白尾 裕助教授に深謝致します。CTMP 測定装置の試作に協力下さった三双製作所およびニデックに感謝致します。

文 献

- 1) Report on the National Commission on Diabetes to the Congress of the United States. Vol. 1, The long-term plan to combat diabetes. Department of Health, Education and Welfare. Bethesda, Maryland, 1976, DHEW Publication No. NIH-76-1018, 1976
- 2) 窪田靖夫, 窪田叔子. 富山県における視覚障害者についての統計. 眼臨 88: 1062-1064, 1988
- 3) 中島 章, 長屋幸郎, 本田孔士, 増田寛次郎. 眼の健康管理. 日本医師会雑誌 104: 953-968, 1990
- 4) Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K. Electroretinogram in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 68: 19-24, 1962
- 5) 中川寛忠, 奥村 忠, 田辺譲二. 糖尿病における蛍光眼底造影所見と ERG. 日眼会誌 82: 810-817, 1978
- 6) 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

- 7) Dowling JE. Wiring of the retina. The Retina, 1st ed., p42-80, Harvard University Press, Cambridge, 1987
- 8) Kawasaki K, Yonemura D, Yokogawa Y, Saito N, Kawakita S. Correlation between ERG oscillatory potential and psychophysical contrast sensitivity in diabetes. Doc Ophthalmol 64: 209-215, 1986
- 9) Arden GB. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. Br J Ophthalmol 62: 198-209, 1978
- 10) 福田雅俊. 糖尿病性網膜症の病態とその対策. 糖尿病学の進歩(日本糖尿病学会編), 第1版, 51-54 頁, 診断と治療社, 東京, 1988
- 11) 福田雅俊. 糖尿病性網膜症の分類. 糖尿病性網膜症(後藤由夫, 福田雅俊編), 第1版, 199-200 頁, 科学評論社, 東京, 1979
- 12) 福田雅俊. 糖尿病眼科学, 第1版, 123-127 頁, 医学書院, 東京, 1986
- 13) 市川 宏, 深見嘉一郎, 田辺詔子. 標準色覚検査表 第2部 後天異常用, 第1版, 医学書院, 東京, 1983
- 14) 白井支朗, 長坂英一郎, 管 浩法. 網膜電位図の自動計測法. 電子情報通信学会論文誌 D-II, J73D-II: 914-922, 1990
- 15) 川村昭之. 糖尿病性網膜症. 糖尿病性網膜症の疫学. 眼科 33: 803-812, 1991
- 16) 赤澤好温. 糖尿病の疫学に関する研究. 糖尿病調査研究報告書, 5-6 頁, 平成6年度, 厚生省
- 17) 三原俊彦. 糖尿病性網膜症の病理. 糖尿病性網膜症の疫学. 眼科 29: 291-295, 1987
- 18) 菊池方利, 松本都恵子, 石塚直樹, 浜田知久馬, 大橋靖雄. 糖尿病性網膜症の進展因子解析—Logistic 回帰による多変量解析—. 糖尿病学(小坂樹徳, 赤沼安夫編), 第1版, 245-266 頁, 診断と治療社, 東京, 1989
- 19) 佐々木 陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 上原ます子. 糖尿病性網膜症の発生頻度とその危険因子—長期経過観察による検討—. 糖尿病 32: 161-167, 1989
- 20) Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. Diabetes Care 1: 168-188, 1978
- 21) Nielsen NV. The course of retinopathy in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents and diet regime alone. A one year epidemiological cohort study of diabetes mellitus. Acta Ophthalmol 62: 266-273, 1984
- 22) Dwyer MS, Melton LJ, Ballard DJ, Palumbo PJ, Trautmann JC, Chu CP. Incidence of diabetic retinopathy and blindness: A popular-based study in Rochester, Minnesota. Diabetes Care 8: 316-322, 1985
- 23) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: IX Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Acta Ophthalmol 107: 244-249, 1989
- 24) Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR. The Framingham Eye Study. V. Diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 24:

401-427, 1980

25) 坂本信夫, 堀田 饒, 豊田隆謙, 池田義雄, 松岡健平, 春日雅人, 吉川隆一. アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1981~1990年の10年間, 11,684名での検討—. 糖尿病 37: 773-787, 1994

26) 菊入 昭, 築島健次, 石田みさ子, 菅野和子, 朝鍋まり枝, 津川康二. 全国の視覚障害者更生施設入所者の失明原因など調査結果について. 眼紀 39: 1084-1087, 1988

27) Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabetic Med* 10: 555-559, 1992

28) 河崎一夫, 米村大蔵. 糖尿病性網膜症の診断, ERG 所見. 眼科 MOOK No 8. 糖尿病と眼 (三島濟一, 塚原 勇, 植村恭夫, 福田雅俊編), 第1版, 119-124 頁, 金原出版, 東京, 1979

29) 奥村 忠. 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. 十全医会誌 96: 172-209, 1987

30) 河崎一夫, 白尾 裕. 糖尿病性眼合併症・代謝疾患2, 糖尿病, 最新内科学大系7 (井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 重井浩一郎, 専門編集 東野一彌, 山本 章編), 第1版, 352-362 頁, 中山書店, 東京, 1995

31) 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, 1979

32) 河崎一夫, 白尾 裕, 瀬川要司. 糖尿病性網膜症の電気生理学的解析. 日本医事新報 No. 3665, 24-30, 1994

33) Kinnear PR, Aspinal PA, Lakowski R. The diabetic eye and colour vision. *Trans Ophthalmol Soc UK* 92: 69-78, 1972

34) Aspinal PA. Rod-cone interaction: some indirect evidence. *Acta Ophthalmol* 55: 294-302, 1977

35) 横山 実. 眼病と青の感覚. 臨床眼科 33: 111-125, 1979

36) 鈴木隆次郎, 横田章夫, 関 亮. 糖尿病性網膜症の色覚機能に及ぼす影響. 日眼会誌 86: 1735-1743, 1982

37) 松尾博司, 坂本健一, 虎谷佳幸, 上田賀美, 三国英一, 西村 進, 近藤 溪, 南條輝志男, 宮村 敬. 糖尿病患者の色覚異常について. 糖尿病 33: 675-680, 1990

38) 寺田久雄, 澤 充, 秋葉 純, Norio Ueno, Bireswar Chakrabarti. 正常ヒト水晶体光透過特性. 日眼会誌 98: 1101-1108, 1994

39) Feldman JB. An instrument for qualitative study of dark adaptation. *Arch Ophthalmol* 18: 821-826, 1937

40) 雨宮次生. 糖尿病患者の暗順応. 眼科臨床医報 70: 683-686, 1976

41) Henson DB, North RV. Dark adaptation in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 63: 539-541, 1979

42) Henson DB, Allen MJ. A new type of dark adaptometer. *Am J Optom Physiol Opt* 54: 641-644, 1977

43) 大塚 裕, 池上洋子, 石川 清. 糖尿病患者の暗順応に関する研究 (第1報) 特に血管床閉塞との関連について. 日眼会誌 84: 210-219, 1980.

44) Arden GB. Visual loss in patients with normal visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc UK* 98: 219-231, 1978

45) Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, McClure E. Contrast

sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 66: 492-495, 1982

46) Howes SC, Caelli T, Mitchell P. Contrast sensitivity in diabetics with retinopathy and cataract. *Aust J Ophthalmol* 10: 173-178, 1982

47) Hyvärinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol* 61: 94-101, 1983

48) Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol* 68: 885-889, 1984

49) 米村大蔵, 河崎一夫. ERG の分析. 臨床網膜電図学, 第1版, 104-123 頁, 医学書院, 東京, 1985

50) Sakai HM, Wang J-L, Naka K-I. Contrast gain control in the lower vertebrate retinas. *J Gen Physiol* 105: 815-835, 1995

51) Northington FK, Hamill RW, Banerjee SP. Dopamine-stimulated adenylate cyclase and tyrosine hydroxylase in diabetic rat retina. *Brain Res* 337: 151-154, 1985

52) Nishimura C, Kuriyama K. Alterations in the retinal dopaminergic neuronal system in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Neurochem* 45: 448-455, 1985

53) Proll MA, Morgan WW. Use of gamma-aminobutyric acid (GABA)-transaminase inhibitors and a GABA uptake inhibitor to investigate the influence of GABA neurons on dopamine-containing amacrine cells of the rat retina. *J Pharmacol Exp Ther* 227: 627-632, 1983

54) Ishikawa A, Ishiguro S, Tamai M. Changes in GABA metabolism in streptozotocin-induced diabetic rat retinas. *Curr Eye Res* 15: 63-71, 1996

55) Dowling JE, Ehinger B. Synaptic organization of the amine-containing interplexiform cells of the goldfish and cebus monkey retinas. *Science* 188: 270-273, 1975

56) 白尾 裕. ERG 構成成分の細胞起源と解釈. 眼科 34: 625-635, 1992

57) Masson G, Mestre D, Blin O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol* 7: 449-463, 1993

58) Corbe C, Arnaud F, Brault Y, Janiak-Bolzinger C. Effect of a dopaminergic agonist, priribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects. *J Neurol* 239 Suppl 1: S22-27, 1992

59) Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 42: 887-890, 1992

60) Hutton JT, Morris JL, Elias JW, Varma R, Poston JN. Spatial contrast sensitivity is reduced in bilateral Parkinson's disease. *Neurology* 41: 1200-1202, 1991

61) Bodis-Wollner I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci* 13: 296-302, 1990

62) Mestre D, Blin O, Serratrice G, Pailhous J. Spatiotemporal contrast sensitivity differs in normal aging and Parkinson's disease. *Neurology* 40: 1710-1714, 1990

- 63) Skrandies W, Gottlob I. Alterations of visual contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Hum Neurobiol* 5: 255-259, 1986
- 64) Haug BA, Trenkwalder C, Arden GB, Oertel WH, Paulus W. Visual thresholds to low-contrast pattern displacement, color contrast, and luminance contrast stimuli in Parkinson's disease. *Mov Disord* 9: 563-570, 1994
- 65) Harnois C, Marcotte G, Bédard PJ. Alteration of monkey retinal oscillatory potentials after MPTP injection. *Doc Ophthalmol* 67: 363-369, 1988
- 66) Bulens C, Meerwaldt JD, Van der Wildt GJ, Keemink CJ. Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 341-345, 1989
- 67) Gottlob I, Weghaupt H, Vass C. Effect of levodopa on the human luminance electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1252-1258, 1990
- 68) Bulens C, Meerwaldt JD, Van der Wildt GJ, Van Deursen JBP. Effect of levodopa treatment on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 22: 365-369, 1987
- 69) 柳田 隆. 網膜内 k^+ 注入法による b 波発生源の研究. *日眼会誌* 87: 289-299, 1983
- 70) 米村大蔵, 河崎一夫. 病眼の ERG. *臨床網膜電図学*, 第 1 版, 154 頁, 医学書院, 東京, 1985
- 71) 米村大蔵. 人眼網膜電図の研究. *日眼会誌* 81: 1632-1665, 1977
- 72) Di Mario U, Morano S, Valle E, Pozzessere G. Electrophysiological alterations of the central nervous system in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 11: 259-277, 1995
- 73) Dejgaard A, Gade A, Larsson H, Balle V, Parving A, Parving HH. Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Med* 8: 162-167, 1991
- 74) Soininen H, Puranen M, Helkala EL, Laakso M, Riekkinen PJ. Diabetes mellitus and brain atrophy: a computed tomography study in an elderly population. *Neurobiol Aging* 13: 717-721, 1992
- 75) 安藤伸朗. 糖尿病網膜症に対する治療, 2. 光凝固・冷凍凝固. *眼科 MOOK No 46. 糖尿病と眼科診療* (三島濟一, 塚原勇, 植村恭夫, 堀 貞夫編), 第 1 版, 134-143 頁, 金原出版, 東京, 1991
- 76) 田野保雄. 糖尿病網膜症に対する治療, 3. 硝子体手術. *眼科 MOOK No 46. 糖尿病と眼科診療* (三島濟一, 塚原勇, 植村恭夫, 堀 貞夫編), 第 1 版, 144-155 頁, 金原出版, 東京, 1991

Contrast Threshold for Motion Perception in Diabetes : A New Psychophysical Examination to Detect Early Diabetic Retinal Dysfunction Takashi Matsumura, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, 105, 478—495 (1996)

Key words diabetes, diabetic retinopathy, oscillatory potential, contrast, neuropathy

Abstract

The contrast threshold for motion perception (CTMP) was measured with the author's original device (prototype) and the modified portable device in normal control and age-matched diabetic subjects, with the purpose of developing a new psychophysical test for early diagnosis of retinal dysfunction in diabetes. The mean of the CTMP measured with the prototype and the portable type was significantly higher in the diabetic eyes than that in the control eyes. The CTMP measured with the prototype was higher in 45 out of 100 diabetic eyes and in 31 out of 86 preretinopathic diabetic eyes than the highest threshold in the control eyes. The CTMP measured with the portable device was higher in 166 out of 194 diabetic eyes and in 135 out of 162 preretinopathic diabetic eyes than the highest threshold in the control eyes. The CTMP showed significant correlation with the summed amplitude of the oscillatory potentials ($O_1 \sim O_4$) and the peak latency of the oscillatory potentials (O_1 and O_2), though it showed no significant correlation with the static contrast threshold. The present study suggests that functional disorders in the inner retinal neurons postsynaptic to bipolar cells frequently precede funduscopy diabetic retinopathy. The low CTMP would be a new measure of psychophysical visual dysfunction in diabetes, and provide a very sensitive and noninvasive means of examination for detecting early diabetic disorders in the retina, primarily intraretinal diabetic neuropathy.