

# 糖尿病患者における暗順応と明順応について

中尾 彰

近畿大学医学部眼科学教室

## 抄 録

糖尿病患者に網膜光凝固術を施行すると、光ストレスからの回復が遅く、日常生活において明順応状態にある可能性が考えられた。検眼鏡的に網膜症をみとめなくても網膜機能障害を示すか調べるために、暗順応検査、杆体系網膜電図 (scotopic electroretinogram, scotopic ERG)、錐体系 ERG として photopic ERG、長時間光刺激 photopic ERG を施行した。暗順応検査では、網膜症をみとめなくても光覚閾値が上昇していた症例があった。明順応20分後の photopic ERG b 波振幅と暗順応30分後の光覚閾値は、網膜症が進行すると相関は強くなる傾向があった。長時間光刺激 photopic ERG d 波は、網膜症が進行すると明順応開始直後から振幅がみとめられた。暗順応においては自覚的、他覚的に順応の遅れが糖尿病患者においてみとめられた。また、明順応においては、他覚的にそれに対する ERG の変化が障害されていることが証明された。糖尿病患者では、網膜に光強度の変化に対する順応に問題があり、ダイナミックレンジが狭くなっていることを示唆しており、網膜症をみとめない糖尿病早期の診断に有用であると考えられた。

**Key words:** 糖尿病, scotopic ERG, photopic ERG, 振幅増大現象, 暗順応, 明順応, ダイナミックレンジ

## 緒 言

わが国における中途失明の原因として、糖尿病網膜症は平成17年度における調査では2位 (19.0%) であるが、60歳~74歳では中途失明原因の第1位を占める疾患で、社会的損失が大きく非常に重要な疾患であるといえる<sup>1</sup>。

網膜機能を自覚的に評価する方法として暗順応検査がある。Frost-Larsen<sup>2</sup>, Amemiya<sup>3</sup>, Henson<sup>4</sup>, 大塚<sup>5</sup> は、糖尿病患者では暗順応が障害されると報告している。

また、網膜機能を他覚的に評価する方法に網膜電図 (electroretinogram, ERG) がある。ERG は糖尿病網膜症の網膜機能評価に重要である<sup>6-12</sup>。Cobb と Morton<sup>13</sup> は人眼で初めて、ERG の b 波上行脚に重畳する数個の小波群を発見し、米村<sup>8</sup> はそれらを律動様小波と命名した。その後、律動様小波の臨床的価値について詳細に研究され、網膜症をみとめなくても律動様小波に異常をきたすと報告されている<sup>6-8,10</sup>。

ERG には、杆体機能を評価する scotopic ERG、杆体機能と錐体機能の両者の最大刺激反応を示す

flash ERG および錐体機能を評価する錐体系 ERG がある。錐体系 ERG には、光刺激時間や光刺激の輝度が異なる記録方法として photopic ERG、長時間光刺激 photopic ERG、slope ERG、30 Hz フリッカー ERG がある。

糖尿病網膜症をみとめない症例や軽度の糖尿病網膜症でも scotopic ERG の b 波振幅や頂点潜時に異常を示す<sup>11</sup> ことが報告されている。

視細胞錐体機能を評価する他覚的検査方法として錐体系 ERG がある。田原<sup>14,15</sup> はコンタクトレンズ電極に発光ダイオード (light-emitting diode, LED) を一体化した電極を用いて錐体系機能を評価する30 Hz フリッカー ERG の記録装置を試作し、糖尿病網膜症において検討した<sup>8</sup>。30 Hz フリッカー ERG を記録し、暗所にて5分間経過した後フラッシュ ERG を記録した。フラッシュ ERG の1番目の律動様小波である OP<sub>1</sub> の頂点潜時の延長と、30 Hz フリッカー ERG の頂点潜時の延長は相関すると報告し、さらに病期が進行すると頂点潜時が延長することを報告した<sup>8</sup>。さらに網膜症をみとめない症例でも、検眼鏡的には明らかでない、糖尿病性変化を ERG により検出する可能性があることが報告されている<sup>9</sup>。宇

野<sup>16</sup>は、刺激光の発光開始時間から最大輝度に至るまでの時間 (up-slope 時間) および最大発光時から消灯に至るまでの時間 (down-slope 時間) を変化させることで、各々の波形を任意に設定できる網膜電図 (slope ERG) を試作した。1例1眼の増殖前糖尿病網膜症眼と7例7眼の正常眼を対象にして slope ERG を記録した<sup>16</sup>。網膜症をみとめない症例について slope ERG を記録したところ正常者と比べて頂点潜時が延長した。入船<sup>10</sup>は、糖尿病患者においてフラッシュ ERG を記録したところ、網膜症をみとめない糖尿病患者において正常者と比較して a 波の振幅が有意に減弱し、頂点潜時が有意に延長していたと報告した。この結果は、ERG 記録開始時における正常者と糖尿病患者との間の網膜の光に対する順応状態の違いに起因するのではないかと考察した。

糖尿病患者に網膜光凝固術をすると、光ストレスからの回復が遅い。これは、日常生活において明順応状態にある可能性が考えられる。そこで本研究では、検眼鏡的に網膜症をみとめない時期において、網膜機能障害を示すか調べるために、正常者と糖尿病患者の間の網膜の光に対する順応状態について調べるために自覚的および他覚的検査を行った。次に、正常者と糖尿病患者の網膜症各病期間においてその結果を比較検討した。

## 対 象

正常者および2型糖尿病患者に対して検査を施行した。糖尿病患者は107例107眼 (58.2±9.83歳) で、網膜症以外に眼底病変がなく、網膜光凝固術や硝子体手術などの眼科的治療を施行されていない者、糖尿病以外に全身合併症をみとめない者とした。また、矯正視力は0.5以上で屈折異常は等価球面值で±3.0 D 以内の症例を対象とした。正常群は33例33眼 (54.1±16.1歳) で、全身のおよび眼科的に異常をみとめず、屈折異常が等価球面值で±3.0 D 以内の症例とした。

暗順応検査は、糖尿病患者28例28眼 (58.8±10.1歳)、正常者15例15眼 (52.5±16.8歳)、scotopic ERG は、糖尿病患者52例52眼 (57.8±11.3歳)、正常者18例18眼 (49.9±18.0歳)、photopic ERG は、糖尿病患者40例40眼 (60.2±9.43歳)、正常者9例9眼 (65.2±5.97歳)、長時間光刺激 photopic ERG は、糖尿病患者24例24眼 (58.5±10.3歳)、正常者7例7眼 (63.6±6.35歳) に施行した。検査前に対象者全員からインフォームドコンセントを得た。

## 方 法

### 1. 糖尿病網膜症の病期分類

糖尿病患者の被検眼を0.5%トロピカミドおよび0.5%塩酸フェニレフリン点眼薬を用いて瞳孔径を8.0 mm 以上に散瞳させた後、眼底検査を施行した。眼底所見に関して網膜症をみとめない群、単純糖尿病網膜症群、増殖前糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群の4群に分類した。さらに、フルオレセイン蛍光眼底造影検査 (FAG) を行い、眼底所見とその結果を含めて前述の4群に分類した。この分類により、網膜症をみとめない群は福田分類<sup>17</sup>の0期、単純糖尿病網膜症群はA1およびA2期、増殖前糖尿病網膜症群はB1期、増殖糖尿病網膜症群はB2、B3、B4期に相当する。ただし、眼底所見がA1ないしA2の症例もFAGを施行して無灌流領域がみとめられた場合は、増殖前糖尿病網膜症に分類した。また、眼底所見がB1の症例もFAGを施行して新生血管がみとめられた場合は、増殖糖尿病網膜症に分類した。

### 2. フルオレセイン蛍光眼底造影検査 (fluorescein angiography, FAG)

0.02 ml の10%フルオレセイン注射液を患者の前腕に皮内注射し、皮内テストを行った。15分後皮内テストが陰性であることを確認した後、血管確保し制吐剤の塩酸メトクロプラミド2 ml を静脈内注射した。10分後、10%フルオレセイン注射液5 ml を速やかに静脈内注射し、同時に時間計測をしながら蛍光眼底造影検査を開始した。

眼底の観察には蛍光眼底カメラ (Canon CF-60UVi) を使用した。照明光路の途中に490 nm の励起フィルターを入れて眼底を照明すると、フルオレセインは520 nm の蛍光を発する。撮影光路に励起光をカットする濾過フィルターを入れて、その蛍光をデジタルカメラに記録した。

### 3. 暗順応に伴う検査

#### ① Goldmann-Weekers 暗順応計を用いた暗順応検査

完全暗室内でGoldmann-Weekers 暗順応計を用いて検査を行った。まず、ドーム内の背景光を600 cd/m<sup>2</sup> に設定し5分間明順応を施行した。明順応終了後ドーム内の背景光を消灯し、視覚直径約10°の視標を呈示して視野中央部の光覚閾値を経時的に50分間測定した。

#### ② Scotopic ERG

Scotopic ERG の記録はシールドルーム内で仰臥位で行った。光源は角膜電極に内臓された白色LED電極で、LED電極駆動装置 (WLS-20, メーヨー、

名古屋市)を用いて発光させた(図1)。被検眼は前述の散瞳薬を用いて瞳孔径を8.0 mm以上に散瞳した後、塩酸オキシプロカインにて表面麻酔を行った。角膜保護のために、ヒドロキシエチルセルロースをLED電極の角膜面に滴下してから被検眼に装着した。脳波記録用皿電極(日本光電, 東京都)を用いて不関電極を前額部に, 接地電極を左耳朶においた。記録前にLED電極を25 cd/m<sup>2</sup>で発光させて10分間明順応を行った。続いてLED電極を消灯し刺激光輝度300 cd/m<sup>2</sup>, 刺激時間0.03msに設定し, 暗順応を行いながら暗順応開始0, 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30分後の合計9回 scotopic ERGを記録した。ERGの増幅, 加算にはNeuropack Σ(MEB-5504, 日本光電, 東京都)を使用した。ERGの処理は, high-cut filter 1000 Hz, low-cut filter 0.1 Hzに設定し, 5回加算平均した。記録後, scotopic ERGのb波振幅を計測した。計測方法を図2に示す。

#### 4. 明順応に伴う検査

##### ① Photopic ERG

Photopic ERG記録前に30分間暗順応検査を行い, その時点での光覚閾値をGoldmann-Weekers暗順応計を用いて測定した。つづいて photopic ERGの記録をシールドルーム内で仰臥位で行った。光源は角膜電極に内臓された白色LED電極で, LED電極駆動装置を用いて発光させた。LED電極の背景光輝度25 cd/m<sup>2</sup>, 刺激光輝度1000 cd/m<sup>2</sup>, 刺激時間3 msに設定し, 明順応開始0, 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20分後の合計8回, photopic ERGを記録した。明順応は電極内の白色LEDを点灯させて25 cd/m<sup>2</sup>で行った。ERGの増幅, 加算にはNeuropack Σを使用した。ERGの処理は, high-cut filter 1000 Hz, low-cut filter 0.1 Hzに設定し, 2回加算平均した。記録後, a波, b波, i波の振幅を計測した。計測方法を図2に示す。

##### ②長時間光刺激 photopic ERG

長時間光刺激 photopic ERGの記録は, photopic ERGの記録と同様に, 30分間暗順応を施行し, LED電極の背景光輝度80 cd/m<sup>2</sup>, 刺激光輝度1000cd/m<sup>2</sup>, 刺激時間100 msに設定し明順応開始0, 5, 10, 15, 20分後の合計5回, 長時間光刺激 photopic ERGを記録した。明順応はLED電極を用いて背景光輝度25 cd/m<sup>2</sup>で行った。ERGの増幅, 加算にはNeuropack Σを使用した。ERGの処理は, high-cut filter 1000 Hz, low-cut filter 0.1 Hzに設定し, 5回加算平均した。記録後, a波, b波, d波の振幅を計測した。計測方法を図2に示す。

#### 5. 統計学的解析

糖尿病患者各群と記録した暗順応検査の光覚閾

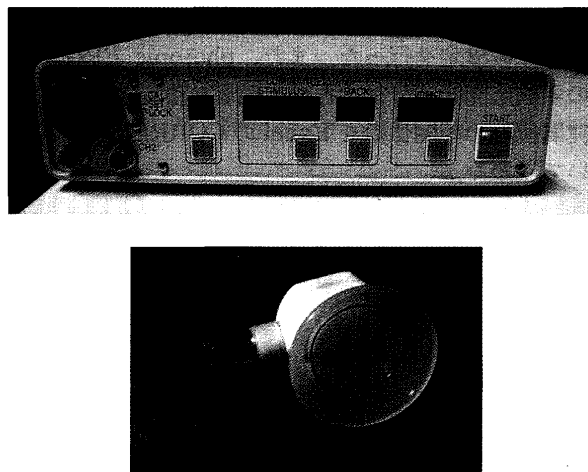


図1 ERG記録装置

上段にLED電極駆動装置(WLS-20)を示す。パネル前面に表示された数字は左から刺激光輝度, 背景光輝度, 刺激時間の組み合わせを設定するプログラムナンバー, 刺激光輝度, 背景光輝度, 刺激時間をそれぞれ示す。下段にLED電極を示す。

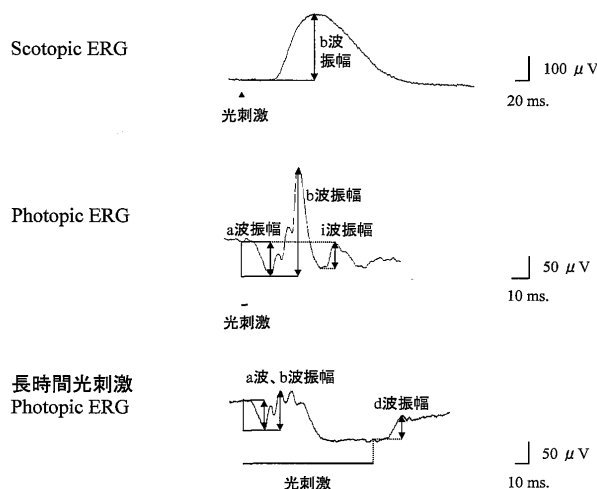


図2 Scotopic ERG, photopic ERG, 長時間光刺激 photopic ERGの振幅の計測方法

Scotopic ERG: 光刺激開始点から水平線を引き, 陽性波頂点までの距離をb波振幅とした(上段)。

Photopic ERG: 光刺激開始点から水平線を引き, 最初に現れる陰性波の底までの距離をa波振幅とした。a波の底から最大の陽性波頂点までの距離をb波振幅とした。b波下降脚の底からb波の次に現れる陽性波頂点までの距離をi波振幅とした(中段)。

長時間光刺激 photopic ERG: 光刺激開始点から水平線を引き, 最初に現れる陰性波の底までの距離をa波振幅とした。a波の底から最大の陽性波頂点までの距離をb波振幅とした。光刺激終了点から水平線を引き, 最大の陽性波頂点までの距離をd波振幅とした。(下段)。

値, ERG 波形の振幅において, 一元配置分散分析, 多重比較検定を行った。また, photopic ERG b 波の明順応開始20分後の振幅と暗順応開始30分後の光覚閾値との相関係数を Excel の CORREL 関数を用いて求めた。

## 結 果

糖尿病患者の眼底所見は, 網膜症をみとめない群 30例30眼 ( $63.1 \pm 8.26$ 歳), 単純糖尿病網膜症群 29例 29眼 ( $60.1 \pm 6.80$ 歳), 増殖前糖尿病網膜症群 22例 22眼 ( $54.3 \pm 12.8$ 歳), 増殖糖尿病網膜症群 26例 26眼 ( $54.2 \pm 8.22$ 歳) であった。

### 1. 暗順応に伴う検査

#### ① Goldmann-Weekers 暗順応計を用いた暗順応検査

暗順応開始30, 50分後の平均光覚閾値は正常群では,  $1.2 \times 10^{-4.68}$  cd/m<sup>2</sup>,  $1.2 \times 10^{-4.82}$  cd/m<sup>2</sup> であった。網膜症をみとめない群では,  $1.2 \times 10^{-4.68}$  cd/m<sup>2</sup>,  $1.2 \times 10^{-4.84}$  cd/m<sup>2</sup> であった。単純糖尿病網膜症群では,  $1.2 \times 10^{-4.43}$  cd/m<sup>2</sup>,  $1.2 \times 10^{-4.70}$  cd/m<sup>2</sup> であった。増殖前糖尿病網膜症群では,  $1.2 \times 10^{-4.12}$  cd/m<sup>2</sup>,  $1.2 \times 10^{-4.31}$  cd/m<sup>2</sup> であった。増殖糖尿病網膜症群では,  $1.2 \times 10^{-3.92}$  cd/m<sup>2</sup>,  $1.2 \times 10^{-4.28}$  cd/m<sup>2</sup> であった。正常群 (n=15) では暗順応開始50分後の最終光覚閾値は  $1.2 \times 10^{-5}$  から  $1.2 \times 10^{-4}$  cd/m<sup>2</sup> の間であった。暗順応開始から終了までの光覚閾値が正常者より上昇していた症例は, 網膜症をみとめない群では 7 例中 2 例, 単純糖尿病網膜症群では 8 例中 4 例, 増殖前糖尿病網膜症群では 7 例中 5 例, 増殖網膜症

群では 6 例中 4 例であった。最終光覚閾値が正常者と比べて上昇していた症例は, 網膜症をみとめない群, 単純糖尿病網膜症群, 増殖前糖尿病網膜症群, 増殖網膜症群ではそれぞれ 7 例中 0 例, 8 例中 1 例, 7 例中 3 例, 6 例中 2 例であった。網膜症をみとめない群では, すべての測定時間において正常者と有意差がなかった。単純糖尿病網膜症群では, 暗順応開始 1 分後から 10 分後まで正常者と比べて光覚閾値は有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。その後は, 正常群と有意差をみとめなかった。増殖前糖尿病網膜症群, 増殖糖尿病網膜症群では, すべての測定時間において正常者と比べて光覚閾値は正常者と比べて有意に上昇していた ( $p < 0.01$ ) (図 3)。

#### ② Scotopic ERG

正常者および糖尿病患者の, 暗順応にともなう代表的な scotopic ERG 波形の変化を図 4 に示す。正常症例では, 暗順応開始 10~15 分で 30 分後の約 50% 近い振幅を示したが, 糖尿病網膜症が進行するにつれてその振幅の増大が減少した。暗順応開始 0 分において, 糖尿病患者で振幅をみとめた症例があった。暗順応開始 30 分後の scotopic ERG の b 波振幅は正常者 (n=18) では  $285 \pm 51.2$   $\mu$ V であった。糖尿病患者群では, 網膜症をみとめない群 (n=10) では  $241 \pm 68.8$   $\mu$ V, 単純糖尿病網膜症群 (n=14) では  $220 \pm 55.1$   $\mu$ V, 増殖前糖尿病網膜症群 (n=15) では  $211 \pm 61.4$   $\mu$ V, 増殖糖尿病網膜症群 (n=13) では  $182 \pm 66.0$   $\mu$ V であった。特に網膜症をみとめない群においても正常者と比べて, 暗順応開始 10 分でも有意に減弱していた ( $p < 0.01$ )。また, 暗順応開始 30 分

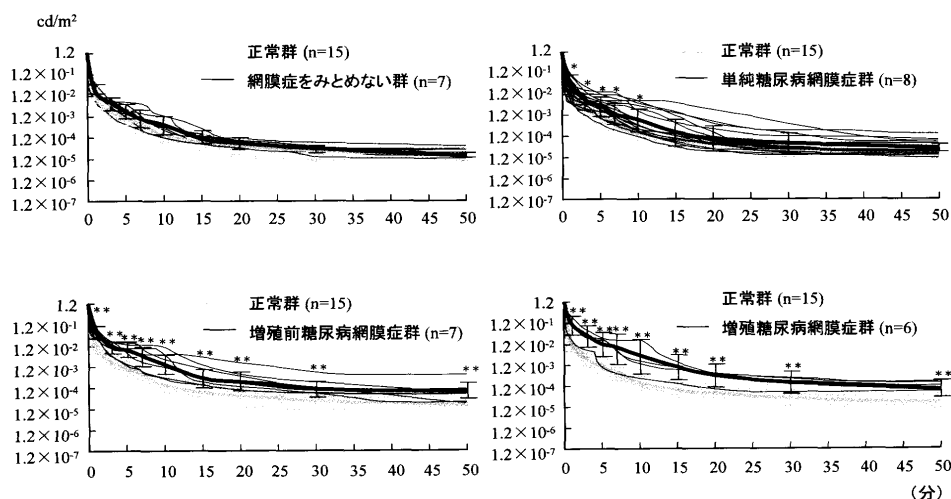


図 3 正常者および糖尿病患者各群の暗順応曲線  
縦軸に光覚閾値, 横軸に暗順応時間を示す。太い青線は正常者の平均暗順応曲線, 細い青線は各正常者の暗順応曲線, 太い黒線は糖尿病患者の平均暗順応曲線, 細い黒線は各糖尿病患者の暗順応曲線を示す (\*\*は  $p < 0.01$ , \*は  $p < 0.05$  で正常群と有意差があったもの)。グラフ中の bar は標準偏差を示す。網膜症をみとめると, ほとんどの測定時間で光覚閾値が上昇していた。

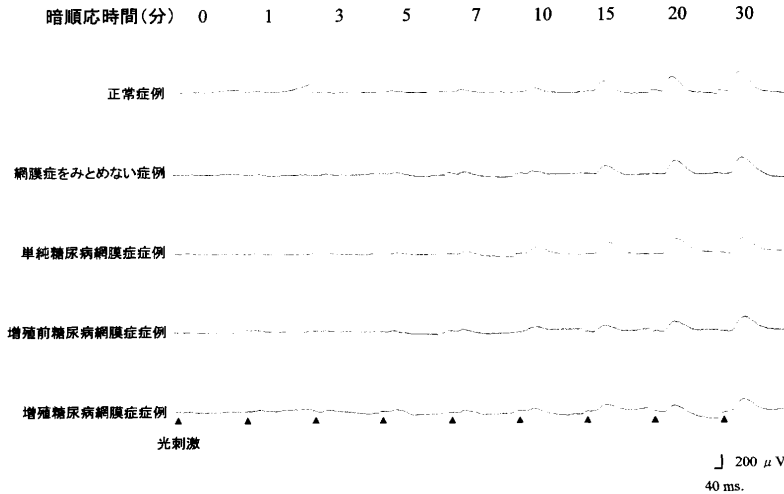


図4 Scotopic ERGの暗順応にともなう波形の変化  
 正常症例では、暗順応開始10~15分で30分後の約50%近い振幅を示したが、糖尿病網膜症が進行するにつれてその振幅増加度は減少した。

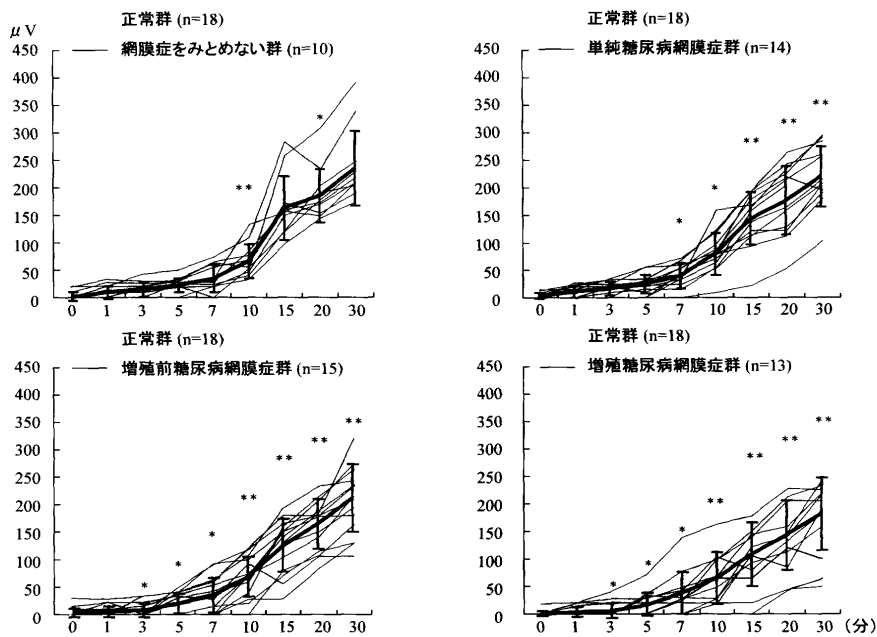


図5 暗順応に伴う正常者および糖尿病患者各群のscotopic ERG b波振幅の変化  
 縦軸に振幅、横軸に暗順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均、細い青線は各正常者の振幅、太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均、細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示す (\*\*は  $p < 0.01$ , \*は  $p < 0.05$ で正常群と有意差があったもの)。グラフ中のbarは標準偏差を示す。網膜症をみとめない群においても有意に減弱していた。単純糖尿病網膜症より網膜症が悪化すると、ほとんどの測定時間において振幅は減弱していた。

で網膜症をみとめない群と増殖糖尿病網膜症群の間に有意差をみとめた ( $p < 0.01$ )。増殖糖尿病網膜症群では、暗順応開始3分後から正常者と比べて有意に減弱していた ( $p < 0.05$ ) (図5)。

FAGで無灌流領域がなかったにもかかわらず暗順応障害をみとめた症例として、網膜症をみとめない症例(症例1, 図6)、単純糖尿病網膜症症例(症例2, 図7)を呈示する。

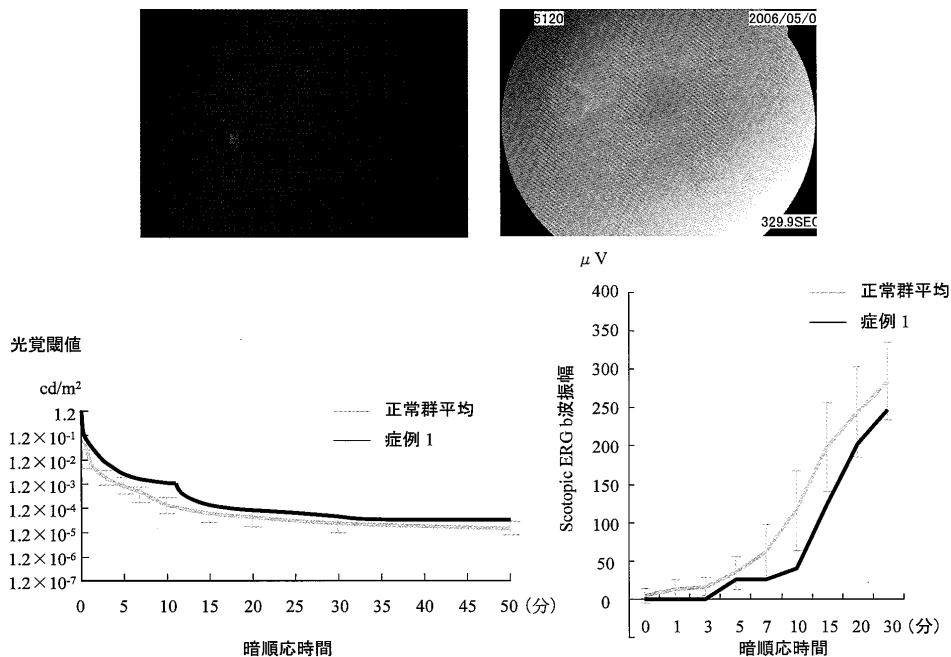
2. 明順応に伴う検査

① Photopic ERG

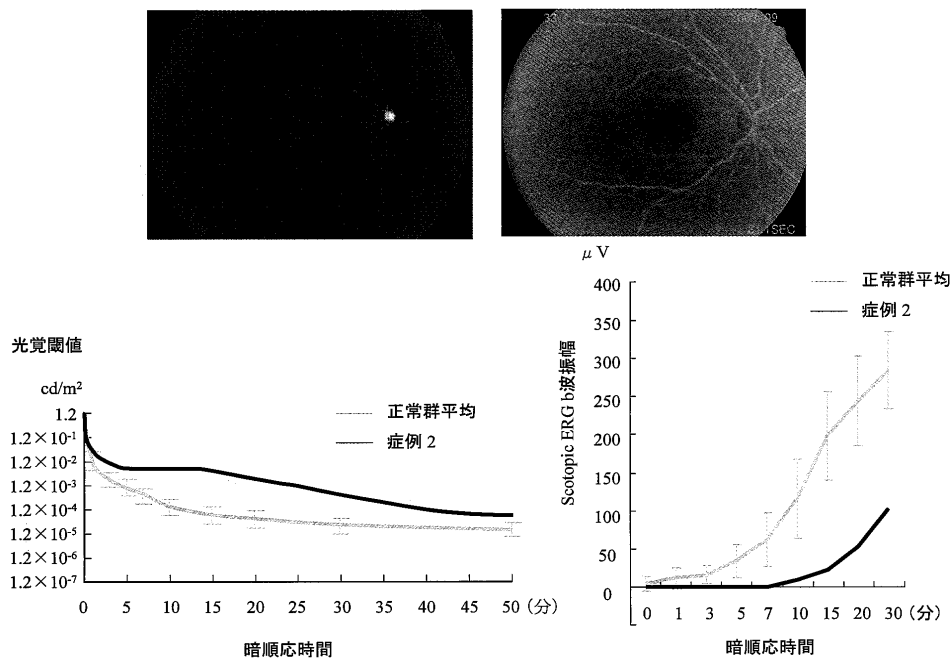
正常者および糖尿病患者の明順応にともなう代表

的な photopic ERG 波形の変化を図8に示す。糖尿病患者では、明順応開始早期のa波, b波の振幅増加は正常症例と比べて低下していた。糖尿病が進行すると、b波上行脚に存在する律動様小波の振幅は減弱した。

明順応開始20分後の photopic ERG の a 波振幅は正常者 (n=9) では  $64.8 \pm 9.56 \mu V$  であった。糖尿病患者群では、網膜症をみとめない群 (n=17) では  $58.9 \pm 9.83 \mu V$ , 単純糖尿病網膜症群 (n=10) では  $50.3 \pm 12.1 \mu V$ , 増殖前網膜症群 (n=7) では  $48.2 \pm 7.36 \mu V$ , 増殖網膜症群 (n=6) では  $44.7 \pm 7.39 \mu V$



**図 6** 症例 1  
 72歳の女性で、網膜症をみとめない症例である。約30年前より糖尿病にて血糖降下剤の内服治療中である。  
 上段左より眼底写真, FAG を示す。眼底およびFAG は正常であった。  
 下段左より暗順応検査の結果, 暗順応にともなう scotopic ERG b 波振幅の変化を示す。  
 暗順応検査では, 暗順応開始10分の光覚閾値は上昇していた。Scotopic ERG b 波振幅は, 暗順応開始10分で正常者と比べて減弱していた。グラフ中の bar は標準偏差を示す。



**図 7** 症例 2  
 62歳の女性で、両眼に単純糖尿病網膜症をみとめた症例である。糖尿病にてインスリン使用中である。  
 上段左より眼底写真, FAG を示す。眼底には, 点状および斑状の出血を多数みとめた。FAG では, 出血の部位に一致した低蛍光斑をみとめた。  
 下段左より暗順応検査の結果, 暗順応にともなう scotopic ERG b 波振幅の変化を示す。  
 暗順応検査では, 暗順応途中の光覚閾値は上昇していたが最終光覚閾値は正常であった。暗順応開始15分以降の振幅は正常者と比べて減弱していた。グラフ中の bar は標準偏差を示す。

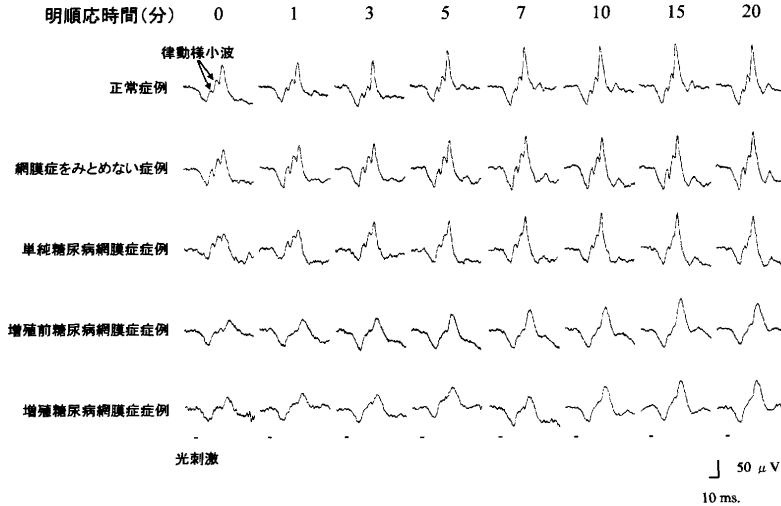


図8 Photopic ERGの明順応にともなう波形の変化  
糖尿病患者では、明順応開始早期のa波、b波の振幅増加は正常症例と比べて低下していた。糖尿病が進行すると、b波上行脚に存在する律動様小波の振幅は減弱した。

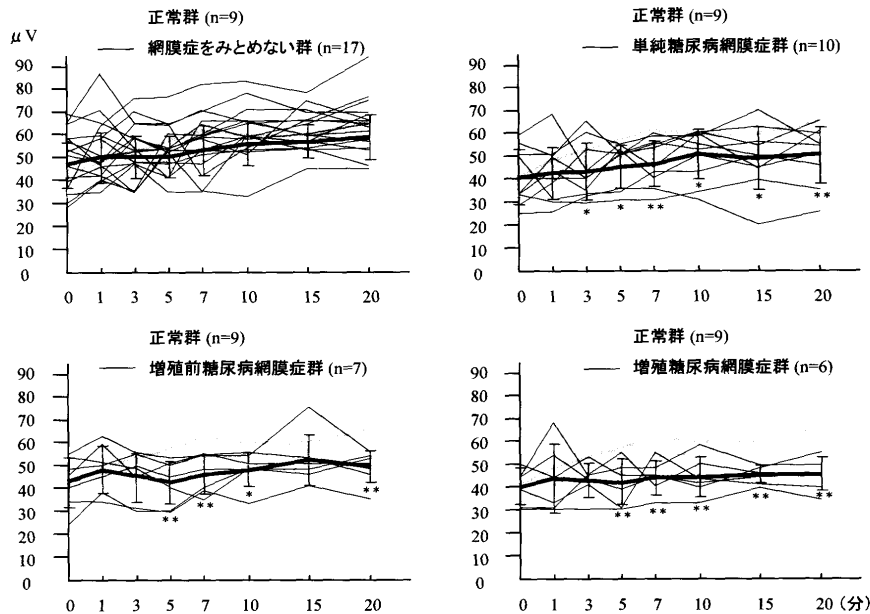
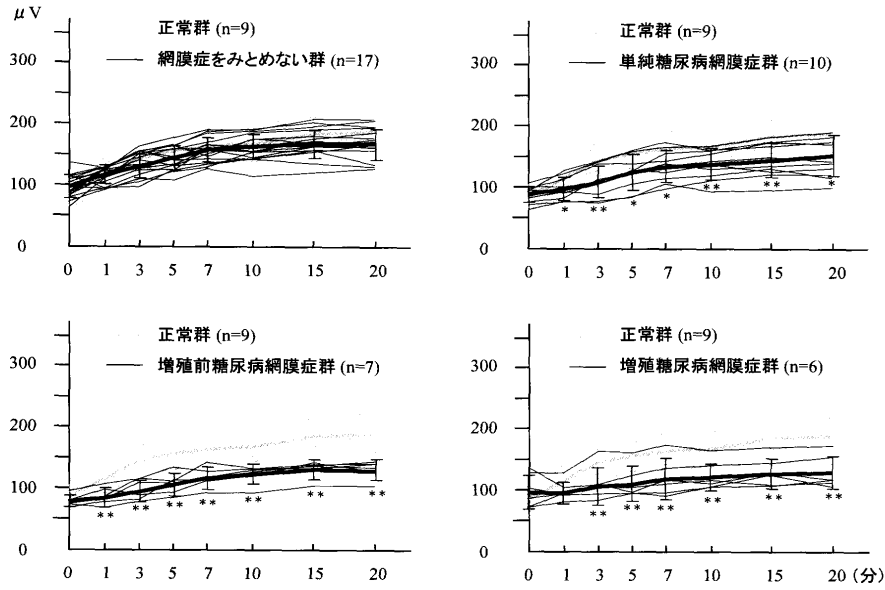


図9 明順応に伴う photopic ERG a波の振幅の変化  
縦軸に振幅、横軸に明順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均、細い青線は各正常者の振幅、太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均、細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示す (\*\*は  $p < 0.01$ , \*は  $p < 0.05$ で正常群と有意差があったもの)。グラフ中の bar は標準偏差を示す。単純糖尿病網膜症群、増殖前糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群では、ほとんどすべての測定時間でa波振幅は減弱していた。

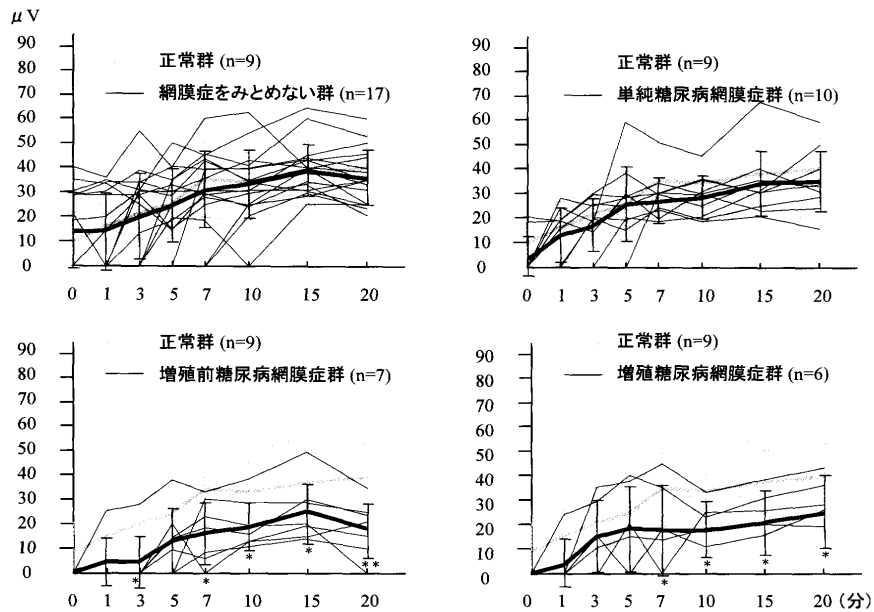
であった(図9)。明順応開始0分後において、糖尿病各群間に有意差をみとめなかった。明順応開始20分後において、網膜症をみとめない群以外のすべての病期で、a波振幅は正常者と比べて有意に減弱していた ( $p < 0.01$ ) (図9)。また、網膜症をみとめない群と単純糖尿病網膜症群および増殖前糖尿病網膜症群との間に有意差をみとめ ( $p < 0.05$ )、網膜症をみとめない群と増殖糖尿病網膜症群の間にも有意差をみとめた ( $p < 0.01$ )。

Photopic ERGのb波では、明順応開始0分後に

において、網膜症をみとめない群と増殖前糖尿病網膜症群の間に有意差をみとめた ( $p < 0.05$ )。明順応開始20分後において、網膜症をみとめない群以外のすべての病期でb波振幅は正常者と比べて有意に減弱していた ( $p < 0.05$ ) (図10)。網膜症をみとめない群と増殖前糖尿病網膜症群および増殖糖尿病網膜症群との間に有意差をみとめた ( $p < 0.01$ )。Photopic ERG i波では、網膜症をみとめない群と単純糖尿病網膜症群において、いずれの測定時間においても有意差をみとめなかった。増殖前糖尿病網膜症群では、



**図10** 明順応に伴う photopic ERG b波の振幅の変化  
 縦軸に振幅，横軸に明順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均，細い青線は各正常者の振幅，太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均，細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示す (\*\*は  $p < 0.01$ ，\*は  $p < 0.05$ で正常群と有意差があったもの)。グラフ中の bar は標準偏差を示す。単純糖尿病網膜症群，増殖前糖尿病網膜症群，増殖糖尿病網膜症群では，ほとんどすべての測定時間で b波振幅は減弱していた。



**図11** 明順応に伴う photopic ERG i波の振幅の変化  
 縦軸に振幅，横軸に明順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均，細い青線は各正常者の振幅，太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均，細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示す (\*\*は  $p < 0.01$ ，\*は  $p < 0.05$ で正常群と有意差があったもの)。グラフ中の bar は標準偏差を示す。網膜症が悪化すると，振幅は正常者と比べて有意に減弱していた。

明順応開始 0, 1, 10, 15分で正常者と比べて有意に減弱していた ( $p < 0.05$ )。増殖糖尿病網膜症群では，明順応開始 7, 10, 15, 20分で正常者と比べて有意に減弱していた ( $p < 0.05$ ) (図11)。

② Photopic ERG b波の明順応開始20分後の振幅と暗順応開始30分後の光覚閾値との関係

Photopic ERG b波の明順応開始20分後の振幅と，暗順応30分後の光覚閾値との間の相関係数は，



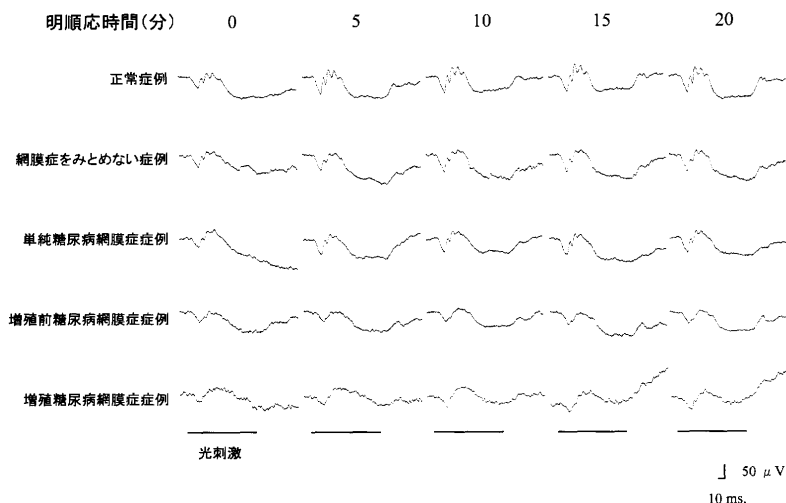


図12 長時間光刺激 photopic ERG の明順応にともなう波形の変化  
糖尿病が進行すると、明順応を行っても振幅増大現象はほとんどみとめなかった。

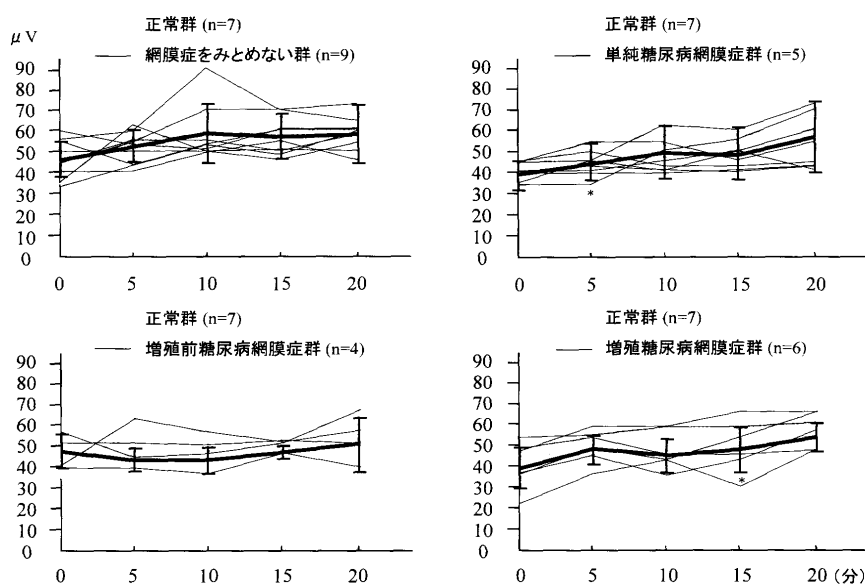


図13 明順応に伴う長時間光刺激 photopic ERG a 波の振幅の変化  
縦軸に振幅、横軸に明順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均、細い青線は各正常者の振幅、太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均、細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示す(\*は  $p < 0.05$  で正常群と有意差があったもの)。グラフ中の bar は標準偏差を示す。増殖前糖尿病網膜症群では、症例数が少ないため統計学的検討を行わなかった。網膜症をみとめない群では、すべての測定時間で有意差をみとめなかった。増殖糖尿病網膜症群では、ほとんどすべての測定時間で振幅は減弱していた。

正常群では  $r=0.022$ ，網膜症をみとめない群では  $r=-0.300$ ，単純糖尿病網膜症群では  $r=-0.364$ ，増殖前糖尿病網膜症群では  $r=0.824$ ，増殖糖尿病網膜症群では  $r=-0.531$ であった。これらの結果より，糖尿病網膜症が進行すると，明順応20分後の photopic ERG b 波振幅と光覚閾値との間の相関は強くなる傾向があった。

### ③長時間光刺激 photopic ERG

正常者および糖尿病患者の明順応にともなう代表的な長時間光刺激 ERG 波形の変化を図12に示す。糖尿病が進行すると，明順応を行っても振幅増大現

象はほとんどみとめなかった。長時間光刺激 photopic ERG a 波振幅は，増殖糖尿病網膜症群において明順応開始15分で正常者より有意に減弱していた ( $p < 0.05$ ) (図13)。単純糖尿病網膜症群では，明順応開始5分で正常者より有意に減弱していた ( $p < 0.05$ ) (図13)。網膜症をみとめない群では，すべての測定時間において有意差をみとめなかった (図13)。増殖前糖尿病網膜症群は，症例数が少ないため，統計学的検討を行わなかった。長時間光刺激 photopic ERG b 波振幅は，すべての糖尿病群で有意差をみとめなかった (図14)。d 波振幅は，増殖糖

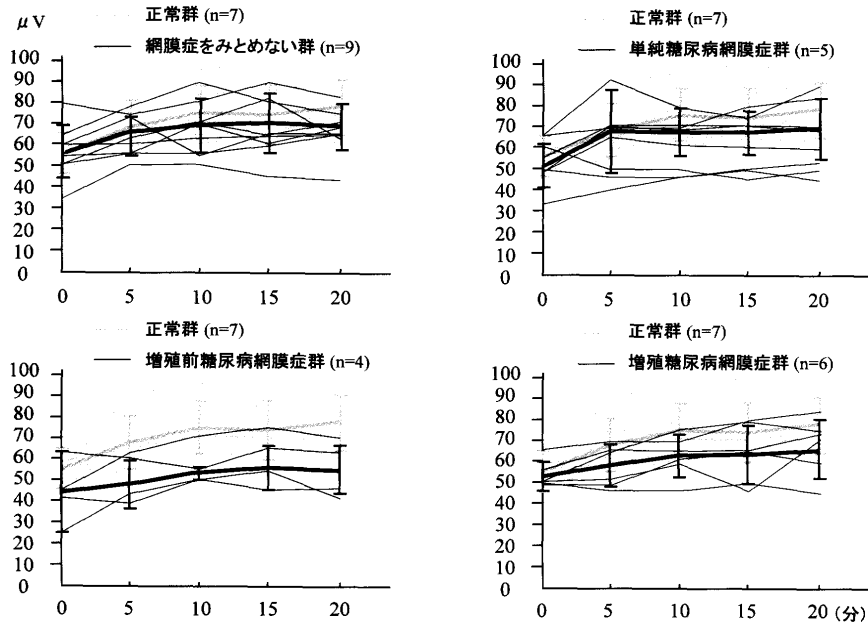


図14 明順応に伴う長時間光刺激 photopic ERG b波の振幅の変化  
縦軸に振幅，横軸に明順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均，細い青線は各正常者の振幅，太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均，細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示すグラフ中の bar は標準偏差を示す。増殖前糖尿病網膜症群では，症例数が少ないため統計学的検討を行わなかった。網膜症をみとめない群，単純糖尿病網膜症群では，すべての測定時間で有意差をみとめなかった。

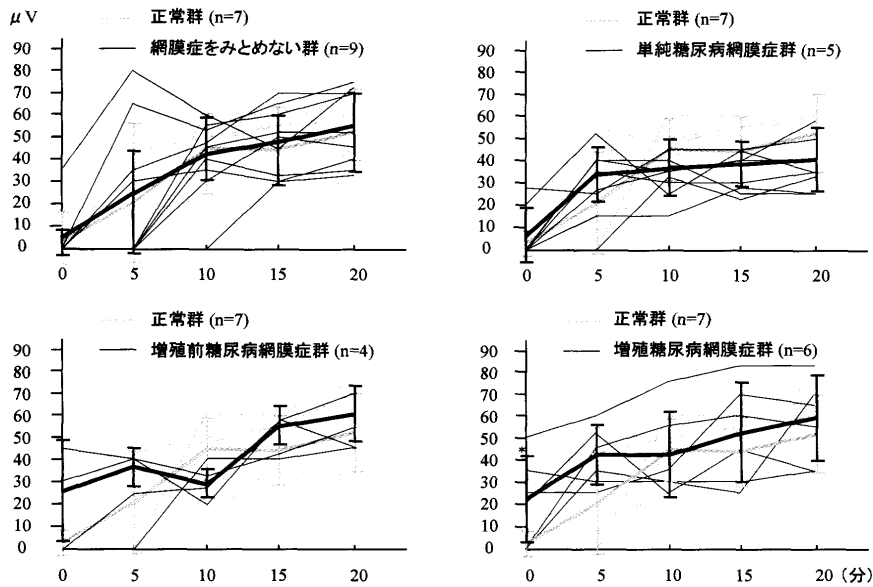


図15 明順応に伴う長時間光刺激 photopic ERG d波の振幅の変化  
縦軸に振幅，横軸に明順応時間を示す。太い青線は正常者の振幅の平均，細い青線は各正常者の振幅，太い黒線は糖尿病患者の振幅の平均，細い黒線は各糖尿病患者の振幅を示す(\*は  $p < 0.05$  で正常群と有意差があったもの)。グラフ中の bar は標準偏差を示す。増殖前糖尿病網膜症群では，症例数が少ないため統計学的検討を行わなかった。増殖糖尿病網膜症群では，明順応開始 0，5分において d 波振幅が増加していた。

尿病網膜症群の明順応開始 0 分以外では有意差をみとめなかった (図15)。

考 察

糖尿病における過去の検査の報告によると，網膜

症をみとめない群では暗順応障害がないという報告<sup>2</sup>と、網膜症をみとめなくても暗順応障害があるという報告<sup>4,5</sup>がある。本研究の結果では、網膜症をみとめない症例において暗順応開始50分の最終光覚閾値は正常群と比較して有意差がなかったが、その途中経過において光覚閾値が上昇していた症例を2例みとめた。そのうちの1例は、白内障が強く中間透光帯が混濁していたため、暗順応障害をきたしたものと考えられた。残りの1例の原因は不明である。

単純糖尿病網膜症群では、暗順応開始10分まで正常者とくらべて有意に光覚閾値が上昇していた(図3)。その後の測定時間では有意差をみとめなかった。このことは、暗順応開始10分までは暗順応障害があるものの、後期には正常者と同程度に暗順応されることを示している。増殖前糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群では、いずれの測定時間においても正常者と比べて有意に光覚閾値が上昇し、暗順応障害が顕著であった(図3)。

これらの結果から、網膜症が進行すると杆体系の暗順応を示す第2暗順応が障害され、最終的に暗順応全経過が障害されることが示唆された(図3)。

暗順応障害が生じる原因として大塚ら<sup>5</sup>は、無灌流領域との関連を考察している。しかし、本研究において、FAGで無灌流領域がなかったにもかかわらず暗順応障害をみとめた症例があった(図6, 7)。このことは、無灌流領域と暗順応障害は必ずしも相関していないことを示している。

一方、scotopic ERGのb波振幅は、網膜症をみとめなくても暗順応開始10, 20分において、正常者と比べて有意に減弱していた(図5)。このことは、scotopic ERGそのものが障害されている可能性と暗順応が遅延している結果、scotopic ERGの振幅が低くなっている可能性の2つが考えられる。本来、ERG振幅がplateauになるまで記録を続けるべきであろうが、角膜上皮障害の危険がありERG記録は30分間にとどめた。また、暗順応開始0分において糖尿病患者で振幅をみとめた症例があったが、これは暗順応開始時に十分な明順応が行われていないことを示唆する。

杆体視細胞の外節に存在するロドプシンは、ビタミンAがアルデヒド型になったレチナールとオプシンが結合した光感受性物質である。光照射を受けると、レチナールは11-cis型からall trans型に変化する。また、退色過程の中でロドプシンはいくつかの中間体を経て再生される。ロドプシンが再生されることで暗順応が起こる。糖尿病患者では、ロドプシンの再生に問題があるため、暗順応障害が生じる可能性があると考えられた。

次に、明順応にともなう網膜機能の変化を photopic ERG を用いて検査を行った。

Photopic ERG は明順応にともなう振幅が増大する現象が知られている<sup>20-25</sup>。三宅ら<sup>23</sup>は、正常者16例と網膜色素変性患者2例について明順応を行いながら30 Hz フリッカー ERG を記録し、振幅の増大現象を生ずるためには十分な暗順応が必要であると述べている。また、明順応にともなう振幅増大現象には錐体、杆体間の干渉作用、水平細胞の関与を揚げ、それは錐体細胞自体または錐体系のある種の網膜機能の反映や水平細胞の機能を二次的にみているものであると述べている。

さらに堀口ら<sup>24</sup>は、網膜色素上皮を取り除いた鯉の遊離網膜を用いて明順応にともなう photopic ERG の振幅増大現象について検査を行った。その結果、振幅増大現象は網膜色素上皮の有無にかかわらず観察された。この結果より、振幅増大現象と網膜色素上皮との関連はないと結論した<sup>24</sup>。

Photopic ERG の a 波は視細胞および off 型双極細胞由来で<sup>26</sup>、光刺激が強くなると視細胞の影響が強くなると考えられている<sup>27</sup>。本研究では光刺激の輝度が1000 cd/m<sup>2</sup>と比較的弱いため視細胞と off 型双極細胞の反応が混入している状態であるといえる。

糖尿病患者では、網膜症をみとめる場合、多くの測定時間で a 波振幅は有意に減弱していた(図9)。この結果から糖尿病網膜症があると視細胞、off 型双極細胞またはその両方の明順応に対する障害が存在すると考えられた。

Photopic ERG b 波は、on 応答と off 応答の両方の影響を受ける<sup>22</sup>。本研究では、網膜症が進行すると多くの測定時間で b 波の振幅は減弱していた(図10)。このことは、on 型双極細胞、off 型双極細胞またはその両方の細胞自体の障害を示唆する。さらに減弱の理由として暗順応障害のために最初から明順応がかかってしまっており、その後の振幅が増加しない可能性と、明順応に伴う photopic ERG の振幅の増加そのものが悪いという2つの可能性が考えられた。本研究では、暗順応後の光覚閾値と明順応後の photopic ERG b 波振幅は相関がみられており、暗順応の障害が示唆される。三宅ら<sup>23</sup>が、明順応にともなう振幅増大現象には錐体、杆体間の干渉作用の関与があり、十分な暗順応が必要であると述べている。糖尿病患者では正常者と比べて同じ暗順応時間では網膜は十分な暗順応ができず、そのために、それ以降の photopic ERG b 波の明順応にともなう振幅増大現象が障害されていたと考えられる。

一方、明順応のメカニズムは、視細胞杆体外節に

において cGMP が結合すると開く性質のある cGMP 依存性陽イオンチャネルがあり<sup>28,29</sup>, 暗順応時にはロドプシンが活性化されていないので細胞内の cGMP は分解されず, その cGMP 濃度は高くなっている。その結果このチャネルは開き外節にはナトリウムイオン, カルシウムイオンが流入する。しかし, 光照射すると cGMP 濃度が低下し, その結果 cGMP がはずれこのチャネルは閉じる。光照射するとカルシウムイオンは細胞内に流入できなくなり, 濃度は低下する。カルシウムイオンは cGMP に負のフィードバックをかける。これらのことから明順応には細胞内のカルシウムイオン濃度の減少が関与している<sup>30</sup>。糖尿病患者において, 網膜細胞内のカルシウムイオン濃度に異常があるという報告は今のところみられないが, 今回の結果はこうした明順応のカスケードの障害があることも示唆する。以上のように, 糖尿病患者における ERG の異常は, 循環障害だけでは説明がつかず, 一種の神経障害が網膜に存在する可能性が考えられる。その詳細は今回の結果からは明かではないが, 神経細胞内外の環境の変化が, 糖尿病早期からあるのかもしれない。

Photopic ERG b 波は, on 応答と off 応答の両方の影響を受ける<sup>22</sup>。そこで, on 応答, off 応答のどちらが糖尿病患者では有意に障害されているかについて調べるために, 光刺激時間を長くした長時間光刺激 photopic ERG を記録し, on 応答と off 応答を分離した。

長時間光刺激 photopic ERG a 波は, ほとんどすべての測定時間で有意差をみとめなかった (図13)。長時間光刺激 photopic ERG b 波は, いずれの測定時間においても有意差をみとめなかった (図14)。長時間光刺激 photopic ERG d 波は, 糖尿病患者では明順応開始時の振幅が正常者より大きい症例がみとめられた (図15)。このことも, やはり検査開始時点での暗順応状態が, 正常者よりも悪いことを示している。つまり, 糖尿病が進行すると, ERG 記録前の暗順応30分でも十分に暗順応されず, 明順応状態にあることを示唆する。長時間光刺激 photopic ERG の結果に有意差をほとんどみとめなかったのは, 症例数が少ないこと, 光刺激輝度が photopic ERG と比較して高く眩しいために眼球運動が混入し, ERG の基線が動揺し結果にバラツキが多いことが考えられた。

本研究の結果から, 暗順応においては自覚的, 他覚的にその遅れが糖尿病患者においてみとめられた。特に, scotopic ERG b 波は, 網膜症のあるなしにかかわらず異常をみとめた。また, 明順応においては, 他覚的にそれに対する ERG の変化が障害さ

れていることが証明された。明順応に対する ERG 変化が障害されていることには, 暗順応に対する障害が強く影響している可能性が考えられた。しかし, 逆に, scotopic ERG において暗順応開始 0 分後の振幅が糖尿病患者でみとめられる症例があることから, 明順応障害が暗順応障害に影響している可能性も十分に考えられる。

以上のことから, 糖尿病患者では, 網膜に光強度の変化に対する順応に問題があり, ダイナミックレンジが狭くなっていると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり, ご指導, ご高閲を賜りました恩師下村嘉一教授に謝意を表します。また直接ご指導頂きました国吉一樹講師に心から感謝致します。本研究にご協力頂きました近畿大学眼科学教室の諸氏に深く感謝致します。

本論文の一部は第109回日本眼科学会総会 (平成17年 3月, 京都), 第53回日本臨床視覚電気生理学学会 (平成18年 2月, 宮崎), 第110回日本眼科学会総会 (平成18年 4月, 大阪), The Association for Research in Vision and Ophthalmology (平成18年 5月, アメリカ), The 44th Symposium of International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (平成18年 6月, フランス) において発表した。

## 文 献

1. 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾 正, 木暮文雄, 澤 充, 金井 淳, 石橋達朗 (2006) わが国における視覚障害の現状。厚生労働科学研究研究費補助金難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成17年度 総括・分担研究報告書。: 263-267
2. Frost-Larsen K, L Hans-Walther, Simonsen SE (1981) The value of dark-adaptation as a prognostic tool in diabetic retinopathy. *Metab Pediatr Ophthalmol* 5: 39-44
3. Amemiya T (1977) Dark adaptation in diabetics. *Ophthalmologica* 174: 322-326
4. Henson DB, North RV (1979) Dark adaptation in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 63: 539-541
5. 大塚 裕, 池上洋子, 石川 清 (1980) 糖尿病患者の暗順応に関する研究 (第1報)。日眼会誌84: 210-219
6. Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K (1962) Electrorretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 68: 49-54
7. 米村大蔵, 河崎一夫 (1985) 病眼の ERG. 1, 網膜血行障害。臨床網膜電図学, 東京: 医学書院 148-164
8. 田原恭治 (1990) 30 Hz フリッカー ERG を用いた糖尿病性網膜症の電気生理学的研究。近畿大医誌15: 87-94
9. 宇野直樹 (1999) Photopic electroretinogram の消失現象を起こす光刺激について: 第2報 糖尿病網膜症における検討。近畿大医誌24: 51-58
10. 入船元裕 (2002) 糖尿病網膜症および糖尿病黄斑症における網膜電図の検討。近畿大医誌27: 149-163
11. Holopigian K, Seiple W, Lorenzo M, Carr R (1992) A comparison of photopic and scotopic electroretinogra-

- phic changes in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2773-2780
12. Bresnick GH, Palta M (1987) Temporal aspects of the electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 105: 660-664
  13. Cobb WA, Morton HB (1954) A new component of the human electroretinogram. *J Physiol* 123: 36-37
  14. 田原恭治, 楠部 亨, 北谷和章, 初川嘉一, 大鳥利文(1987) 高輝度発光ダイオードを用いた光刺激装置: 第1報 フリッカー ERG 刺激装置の試作. *眼紀*38: 1833-1839
  15. 田原恭治, 松本久代, 河野美智子, 川端恵以子, 大鳥利文(1989) 刺激光源一体型電極を用いた30 Hz フリッカー ERG 記録装置の臨床応用. *あたらしい眼科* 6: 417-420
  16. 宇野直樹, 田原恭治, 中尾雄三, 大鳥利文(1999) Photopic electroretinogram の消失現象を起こす光刺激について: 第1報 装置と slope 光刺激. *日眼会誌*103: 311-317
  17. 福田雅俊(1991) 糖尿病網膜症の病期分類. *眼科 MOOK* 46 糖尿病と眼科診療. 東京: 金原出版 117-125
  18. Scott GI (1951) Diabetic retinopathy. *Proc Roy Soc Med* 44: 743-747
  19. Scott GI (1953) Ocular complications of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 37: 705-715
  20. Armington JC, Biersdorf WR (1958) Long-term light adaptation of the human electroretinogram. *J Comp Physiol Psycho* 51: 1-5
  21. Kawabata H (1960) Course of potential change in the human electroretinogram during light adaptation. *J Opt Soc Am* 50: 456-461
  22. 永田 誠(1962) Photopic ERG の研究. *日眼会誌*66: 246-305
  23. 三宅養三, 堀口正之, 矢ヶ崎克哉(1986) 明順応下の人眼錐体系 ERG の増幅現象(1)正常者と網膜色素変性症. *日眼会誌*90: 64-71
  24. 堀口正之, 三宅養三, 高林 彰(1988) 明順応下における錐体系 ERG の増幅現象の発生機序に関する研究. *日眼会誌* 92: 45-52
  25. 太田一郎, 城山敬康, 堀口正之, 三宅養三(1988) 人眼錐体系フリッカー ERG の順応変化. *日眼会誌*92: 199-206
  26. Sieving PA, Muryama K, Naarendorp F (1994) Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: A role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci* 11: 519-532
  27. Bush RA, Sieving PA (1994) A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 635-645
  28. Fesenko EE, Kolesnikov SS, Lyubarsky AL (1985) Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature* 313: 310-313
  29. Yau KW, Nakatani K (1985) Light-suppressible, cyclic GMP-sensitive conductance in the plasma membrane of a truncated rod outer segment. *Nature* 317: 252-255
  30. Gray-Keller MP, Detwiler PB (1996) Ca<sup>2+</sup> dependence of dark- and light-adapted flash responses in rod photoreceptors. *Neuron* 17: 323-331