

## 総説

# 糖尿病角膜症

大橋 裕一

愛媛大学医学部眼科学教室

### 要約

糖尿病を基盤として発生する角膜障害について文献的な考察を含めて総括し、糖尿病角膜症という疾患概念の存在を提唱した。本疾患は基本的には潜在的異常であり、手術や光凝固などのストレスを契機に一部の症例において顕性化し、慢性に持続するという特徴を持つ。角膜上皮においては、細胞分裂の低下、バリア機能の低下、接着能の低下、角膜知覚の低下などを基盤として、点状表層角膜症、遷延性上皮欠損、再発性上皮びらんなどの種々の障害を起こす。また、角膜内皮においては、coefficient of var-

iation (CV) 値や六角形細胞比率などに異常が認められることが多く、内眼手術後に角膜内皮障害が遷延化しやすい。現在、こうした一連の異常に、ポリオール経路の活性亢進が部分的にせよ関与していると考えられている。(日眼会誌 101: 105-110, 1997)

キーワード：糖尿病、角膜障害、角膜上皮、角膜内皮、角膜知覚、アルドース還元酵素

## A Review

### Diabetic Keratopathy

Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

#### Abstract

A variety of corneal complications which occur in diabetics were briefly reviewed and the importance of the recognition of diabetic keratopathy was emphasized. This particular disease emerges and persists following the undue stress including intra-ocular surgery or photocoagulation. A varied degree of epithelial disturbance such as superficial punctate keratopathy, persistent epithelial defect, or recurrent corneal erosion can take place based on suppressed cell division, deturgence of barrier function, deterioration of basal cell adhesion, or decreased corneal sensitivity. Corneal endothelium also

exhibits abnormalities in cell morphology including coefficient variation or percentages of hexagonal cells so that corneal edema tends to persist postoperatively. The involvement of the polyol pathway has been implicated in the pathogenesis of these disorders. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 105-110, 1997)

Key words: Diabetes mellitus, Corneal involvement, Corneal epithelium, Corneal endothelium, Corneal sensitivity, Aldose reductase

### I はじめに

「糖尿病患者の角膜は異常」という臨床的な感覚はかなり以前からあったが、このことが大きな問題となり、眼科医の間で一つの疾患概念として認知されるようになったきっかけは、20年近く前に始まった増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術にある<sup>1)~4)</sup>。また黎明期の当時は、手術

時間が今よりもかなり長かったこと、術中の視認性確保のために角膜上皮剝離を行う症例が多かったことなどから、結果として、2~4割の症例において、手術によるストレスを契機とした遷延性上皮欠損<sup>4)5)</sup>(図1)や再発性角膜上皮びらん<sup>6)</sup>(図2)をはじめとする種々の角膜上皮障害が生じていた。現在では手術手技の進歩もあって重症例の発生頻度は大幅に減少したが、軽度~中等度の角

別刷請求先：791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川 愛媛大学医学部眼科学教室 大橋 裕一  
(平成8年4月5日受付,平成8年9月13日改訂受理)

Reprint requests to: Yuichi Ohashi, M.D. Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shizukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime-ken 791-02, Japan

(Received April 5, 1996 and accepted in revised form September 13, 1996)

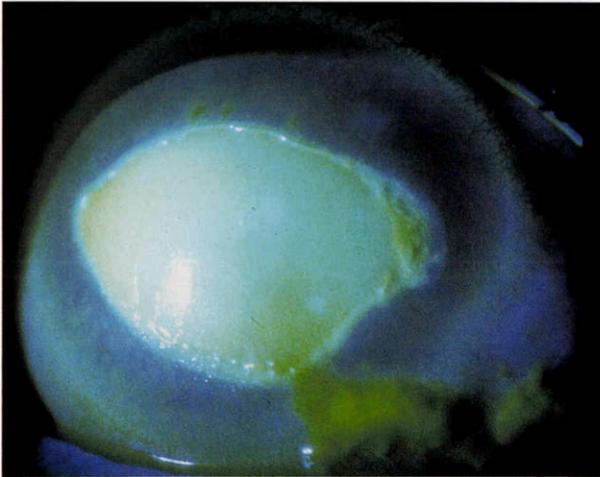


図1 増殖糖尿病網膜症に対して行った硝子体手術後に発生した遷延性上皮欠損の1例。

術後1週目の所見。術中に角膜上皮剝離を施行した。欠損部辺縁の上皮の段差が極めて特徴的である。

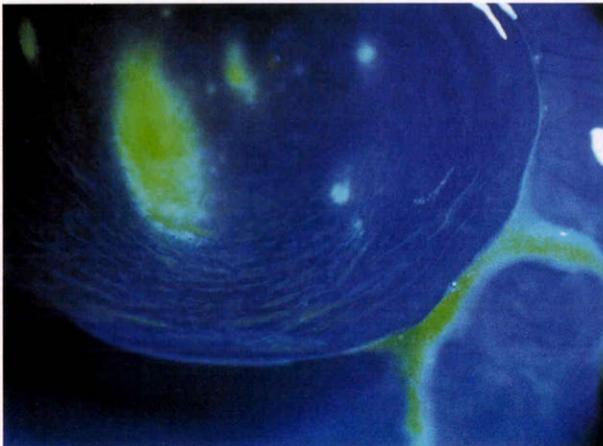


図2 増殖糖尿病網膜症に対して行った硝子体手術後に発生した再発性上皮びらん。

術後4日目、術中に角膜上皮剝離を行っている。上皮の接着不良域が明瞭に浮び上がっている。

(細谷比左志先生の御厚意による)

膜上皮障害(点状表層角膜症)をみることは依然として稀ではない。

このように、一見正常のようにみえる糖尿病患者の角膜も、程度の差こそあれ潜在的には異常であり、ストレス(種々の内眼手術や汎網膜光凝固など)をきっかけに、そうした異常が顕性化することが多い<sup>6)</sup>。すでに、欧米ではSchultzら<sup>7)</sup>により diabetic keratopathy という疾患概念が提唱されてはいるが、この小論文では、糖尿病を基盤として発生する角膜異常について、もう一度、種々の見地からながめてみたい。

## II アルドース還元酵素の関与

硝子体手術の誕生とほぼ同じ頃、糖尿病の病態を説明する一つの生化学的理論が、糖尿病白内障をモデルとし

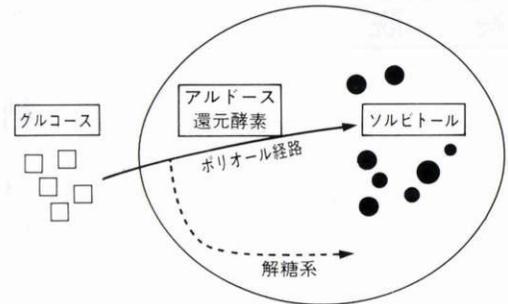


図3 アルドース還元酵素とポリオール理論。

て構築されつつあった<sup>8)9)</sup>。図3をみながら考えたい。体内のグルコース処理は通常、解糖系から tricarboxylic acid(TCA)回路を経て行われる。しかし、糖尿病患者では、副次的経路であるポリオール経路の活性が著しく亢進している。その結果、利用されないグルコースは、アルドース還元酵素を主役とするポリオール経路で処理され、細胞内に多量の糖アルコールが蓄積する。蓄積した糖アルコールは、細胞外に出にくい性質を持っているため、細胞内の浸透圧は高まり、細胞崩壊に至る。

これが有名な JH Kinoshita のポリオール理論である。この理論の重要性は、角膜上皮や内皮、あるいは角膜神経のシュワン細胞などに本酵素の活性が証明されるに至って、さらに大きくクローズアップされた。糖尿病角膜における異常発生部位と、本酵素の存在部位とがみごとに符合していたからである<sup>10)11)</sup>。異常のすべてを説明するものではないにせよ、最近注目されているアルドース還元酵素阻害薬による良好な成績も、この理論の正しさを支持するものであろう。

## III 臨床像

潜在的であれ、非潜在的であれ、糖尿病患者に出現する角膜の異常は、上皮に関係したものと内皮に関係したものとに大きく分けられる。

### 1. 角膜上皮の異常

#### 1) 形態異常—ターンオーバー障害

角膜上皮の表面は、六角形を基本とする扁平な表層細胞で覆われている。ただし、一定の速度で脱落を行っているため、細胞の大小不同—動き、を表す指標である coefficient of variation(CV)値は内皮のそれよりもはるかに大きな値となる。こうした角膜上皮表面の変化は、上皮スペキュラーマイクロスコーピーという手法を用いれば比較的容易に観察できる。糖尿病患者の角膜上皮形態異常については、平均露出細胞面積の増大、細胞配列の異常、紡錘形細胞の出現などが指摘されている<sup>12)13)</sup>(図4)。例えば、非糖尿病患者の平均露出細胞面積がおおよそ  $600 \mu\text{m}^2$  前後であるのに対して、年齢をマッチさせた糖尿病患者のそれは  $800\sim 900 \mu\text{m}^2$  にまで達している。この細胞面積の増大に関しては様々な解釈が立つところであるが、基底細胞の分裂能が何らかの機序で低下し、表層へ

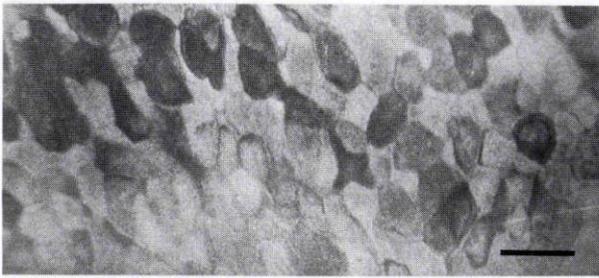


図4 上皮スペキュラーマイクログラフにて観察した糖尿病患者の角膜上皮。細胞面積が増大し、細胞配列に一定の流れが認められる。バーは100  $\mu\text{m}$

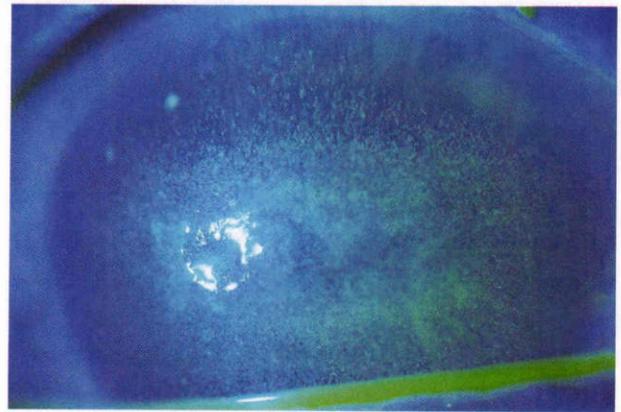


図6 糖尿病角膜症における上皮バリア機能破綻の1例。通常のフルオレセイン染色後に少し時間を置いて観察すると、写真のようなフルオレセインの実質内貯留を観察できる。

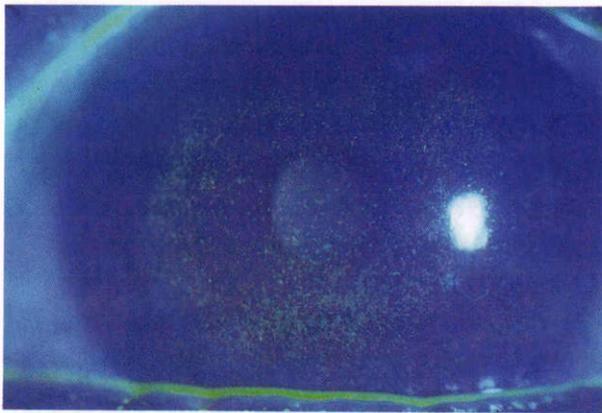


図5 汎網膜光凝固後に発生した典型的な点状表層角膜症。  
角膜中央部を中心に病変が認められる。この症例の角膜知覚は、Cochet-Bonnet 知覚計で30 mmにまで低下していた。

の細胞供給が不十分になっていると考えるのが自然であろう。実際、一昔前によく行われた白内障術後のソフトコンタクトレンズ連続装用でも、角膜上皮に同じような平均露出細胞面積の増大が認められる<sup>14)</sup>。この場合には、慢性に持続する低酸素状態が角膜上皮のターンオーバー速度を低下させ、糖尿病患者に酷似した上皮所見を惹起しているものと思われる。

## 2) 点状表層角膜症

糖尿病患者の角膜をフルオレセイン色素で染色すると、しばしば瞼裂間、角膜中央部を中心とした点状表層角膜症が認められることがある(図5)。Schultzら<sup>7)</sup>の報告によれば、軽度のもも含め、こうした角膜上皮の染色が、実に7割もの患者に認められるという。この数字の真偽はともかく、特に網膜光凝固や内眼手術などの既往を持つ患者に、一過性にせよ、高頻度で発生することは間違いない。例えば、増殖糖尿病網膜症により硝子体手術が必要となった患者の角膜上皮所見を約200例ほど観察した経験があるが、術前は全体で5%強であった点状表層角膜症の比率が、術後1週目で16.3%、術後2週目で16.9%と上昇し、術後4週目の時点でも7.4%を示していた。また、より大きなストレスである角膜上皮剥離を術

中に行った場合には、その出現頻度はさらに大きく上昇した。

涙液減少症やぶどう球菌アレルギーに起因するものと鑑別が難しい場合もあるが、結膜上皮には染色が生じない点、点状表層角膜症の発症形態が神経麻痺性角膜症のそれと酷似している点で、角膜知覚との関連が強く疑われる。Schultzら<sup>15)</sup>は、点状表層角膜症発生例に、末梢神経の伝達障害が有意に強く発現していることを明らかにし、Nielsen<sup>16)</sup>の報告とともに神経症の一表現形としての角膜上皮障害の可能性を示唆している。

## 3) バリア機能低下

角膜上皮、特に表層細胞の側壁には密着結合(tight junction)と呼ばれる特殊な構造があり、表層細胞の細胞膜と協同して、いわゆる角膜上皮バリアを形成している。このバリアは、上皮を經由する物質の移動に大きな制約を与えており、実際には、分子量の小さな物質のみが微量に透過するだけである。

糖尿病患者における角膜上皮バリアの機能異常を最初に報告したのは、著者の知る限りにおいては切通ら<sup>17)</sup>である。彼らは、結膜嚢内に2%のフルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)溶液を1  $\mu\text{l}$ 点眼し、フルオロフォトメトリーを用いて経時的に90分後まで、角膜内の色素濃度を計測した。その結果、糖尿病患者では、点眼から45分以降の後期相において角膜内にフルオレセイン色素が停留する傾向があること、すなわち、角膜実質内への移動色素量が増加していることが判明した。図6は、前増殖糖尿病網膜症に対して汎網膜光凝固を受けた患者の角膜所見である。これは、フルオレセイン染色後から1分経過した時点での写真であるが、染色直後は一見普通の点状表層角膜症にみえたにもかかわらず、時間の経過とともに角膜実質に色素のプーリングが起こっていることがよくわかる。

こうした上皮バリア機能低下の病態は不明であり、原

因が細胞膜そのものにあるのか、密着結合にも問題があるのか、あるいはその両方なのかについても、今のところ結論は出ていない。より洗練された手法であるアンテリア・フルオロフォトメトリーによる今後の解明が待たれるところである。

4) 基底膜異常一接着障害

Kennyon ら<sup>18)</sup>の報告によれば、糖尿病患者の角膜上皮を機械的に剝離すると、上皮のみならず基底膜までも一体となって除去されるという。これは、通常では起こり得ない現象であり、糖尿病患者の上皮接着構造に潜在的な欠陥があることを示す好例といえる。また、上皮基底膜の肥厚がラットなどの実験動物レベルにおいても指摘されているし<sup>19)-21)</sup>、ヒト糖尿病角膜におけるアンカリング線維の密度低下の報告<sup>22)</sup>もある。

すなわち、糖尿病角膜では、角膜上皮剝離後の上皮再生速度は変わらないものの<sup>21)23)</sup>、上皮剝離により失われた基底膜の再生中、接着機能が著しく低下することが大きな問題であり、前述の再発性角膜上皮びらんは、こうした病理学的基盤を背景に発生すると考えられる。特に術中に角膜上皮剝離を余儀なくされた症例に好発し、患者は突然の激痛を訴える。図2のように、上皮欠損とともに、欠損部の周囲に接着不良な上皮領域が認められるのが特徴である。臨床的には、角膜内皮障害や前房内炎症の存在が、びらん発生の引き金になっているとの印象が強いが、ソフトコンタクトレンズの連続装用や実質表層穿刺などによって接着力の回復を図るのが得策である。

5) 神経症一角膜知覚低下

神経症は、いうまでもなく糖尿病における三大合併症の一つである。眼科領域では、網膜症の陰に隠れることが多いが、神経支配が豊富な眼組織では、至る所で神経障害に基づく異常が生じている。例えば、電子瞳孔計で観察すれば瞳孔反応速度は正常よりも遅延している<sup>24)</sup>、後述する涙液分泌低下にも神経症が関与している可能性がある。もちろん、Ishida ら<sup>25)</sup>が示したように神経支配を持つ角膜もその例外ではなく、古くは Schwartz<sup>26)</sup>がこの事実を初めて臨床的に指摘している。実際、我々の臨床研究を見直しても、糖尿病患者の角膜知覚は有意に低下しており、Rogell<sup>27)</sup>の指摘するように、糖尿病網膜症の進行とみごとに正の相関を示している(表1)。また、Cochet-Bonnet 角膜知覚計で 40 mm 以下を異常とした場合、硝子体手術が必要となった増殖糖尿病患者では 214 人中の 37 人(17.3%)、白内障手術を希望する糖尿病患者では 246 人中の 17 人(6.9%)という決して無視できない異常者がいるという事実も同様の臨床研究から得られている。術後の角膜上皮障害を予見する観点から、角膜知覚の術前測定は大変意義あるものと思われる。

さて、角膜知覚が角膜上皮のホメオスタシスに強く係わっているという事実は、種々の神経切断実験によって、現在ほぼ定説化されている<sup>28)29)</sup>。糖尿病患者角膜でみ

表1 糖尿病患者の病期と角膜知覚との関係

糖尿病網膜症病期	*角膜知覚 (mm)	平均年齢 (歳)	対象者数
非糖尿病網膜症			
NDR	53.1±5.8	63.2±10.6	78
SDR	55.0±7.6	63.4±9.6	79
Pre-PDR	55.2±5.0	61.2±7.4	53
PDR	48.8±9.8	56.8±9.8	34

\* : Cochet-Bonnet 角膜知覚計で測定。  
 NDR : 非糖尿病網膜症  
 SDR : 単純糖尿病網膜症  
 PDR : 増殖糖尿病網膜症  
 Pre-PDR : 前増殖糖尿病網膜症

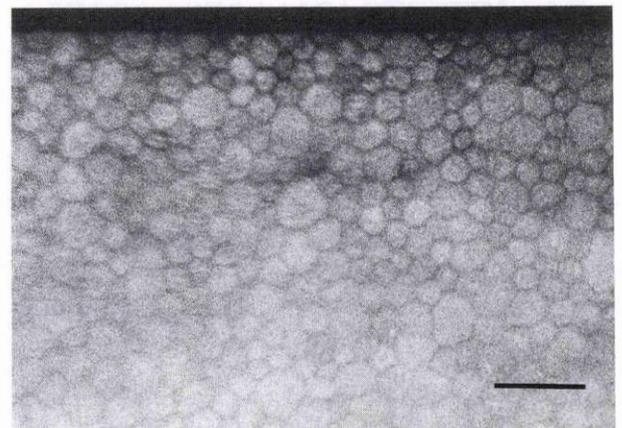


図7 罹病歴15年、59歳の成人型糖尿病患者の角膜内皮所見。

細胞密度(2,588 cells/mm<sup>2</sup>)は正常範囲であるが、CV値(0.486)や六角形比率(53.0%)に異常が生じている。バーは50µm

表2 成人型糖尿病患者における角膜内皮形態異常

年齢	細胞密度		CV 値		六角形比率	
	対照群	DM 群	対照群	DM 群	対照群	DM 群
40-49	2,619±101	2,639±55	0.27±0.001	*0.32±0.011	63.0±1.5	*51.7±2.8
50-59	2,625±54	2,472±49	0.29±0.01	*0.39±0.011	64.8±1.6	*46.9±2.0
60-69	2,684±157	2,667±87	0.30±0.02	*0.47±0.053	64.7±3.1	*44.6±1.2
70-79	2,627±52	2,431±124	0.29±0.01	*0.39±0.093	61.5±1.7	*51.6±3.2

CV 値 : coefficient of variation 値  
 DM : diabetes mellitus

(Schultz らの報告より改変。\*は統計学的有意を示す。)

られる上皮異常が知覚低下をベースに発生しているとの解釈は十分に可能であるし、逆に、知覚低下の是正が角膜上皮障害の改善をもたらすと推論も十分に根拠のあるものである。

## 2. 角膜内皮の異常

### 1) 内皮の形態異常

1980年前後、スペキュラーマイクロスコープの飛躍的な普及により、角膜内皮に対する理解と関心が大いに高まった。当時の大きな話題の一つに、糖尿病患者における角膜内皮異常があげられるが、これを最初に指摘したのがSchultzら<sup>30)</sup>である(図7)。彼らの研究によると、いわゆる成人型のII型糖尿病患者では、内皮細胞数は正常範囲にあっても、六角形細胞数の比率やCV値などに明らかな異常がみられた(表2)。通常、内皮細胞の六角形比率は60%以上、CV値は0.3以下というのが正常値であるが、角膜内皮細胞の脱落が加齢変化よりも速いスピードで生じている眼では、こうした値に異常が生じる。彼らの報告が特筆されるのは、それまでは細胞数のみで行っていた内皮異常の判定に、こうした新しい指標を持ち込んだ点である。つまり、糖尿病患者の角膜内皮は通常よりも不安定な状態にあると予想されるのである。

では、いったいどのくらいの頻度でこうした異常が生じているのか。我々の臨床研究の一端を紹介したい。いまかりに、六角形細胞率が60%以下で、かつCV値が0.33以上を異常の基準とすれば、対象となった全422例のうち131例(31.0%)の糖尿病患者の内皮形態がこれに含まれる。約3人に1人の勘定である。また、この判定基準をどちらか一方を満たせば良いというレベルにまで下げると、実に261人(61.8%)もの患者が異常と判定されることとなる。糖尿病に伴う角膜内皮異常の頻度は驚くべきほどに高いのである。

この内皮異常がどのような原因で生じているのかについては、未だ推測の域を出ていない。しかしながら、前述したようにアルドース還元酵素が角膜内皮に存在すること<sup>10)11)</sup>、また、臨床的および実験的に、本酵素の阻害薬の投与によって一連の形態異常が改善することなどから<sup>31)32)</sup>、ポリオール経路の異常が部分的にせよ関係しているものと考えられる。

### 2) 内眼手術後の角膜内皮障害

計画的囊外水晶体摘出術が隆盛であった時代、糖尿病患者における白内障手術後の角膜浮腫は非糖尿病患者よりも遷延化しやすいことは臨床的によく知られていた。通常、術後に生じた浮腫は1週目付近でさらに増強することもあり、そのまま遷延化する例は少なからず認められる(図8)。これは、角膜上皮の場合と同じように、糖尿病患者の角膜内皮ももともとストレスには弱く、一定以上の損傷から回復するのにかなりの時間を要することを意味している。特に、前述した六角形細胞率やCV値に異常を持つ症例では、内皮障害が出やすいことも示されて

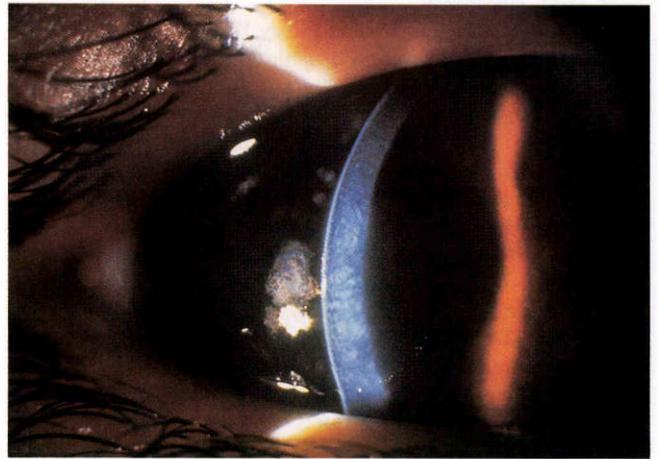


図8 囊外水晶体摘出術後1週目の前眼部所見。高度の内皮障害による角膜実質の膨化が認められる。

いるし<sup>33)~35)</sup>、清水ら<sup>36)</sup>のfragility ring試験が示すように、subclinicalなレベルでの浮腫、すなわち、内皮機能不全も一部でみられるようである。最近では、小切開白内障手術の普及により、図8のような高度の角膜浮腫発生をみることはまずなくなったが、糖尿病眼の内眼手術において、角膜内皮保護に細心の注意を払う必要があることに何ら変わりはない。

## 3. 涙液分泌の異常

最近、糖尿病患者では涙液分泌が低下しており、ドライアイを呈することが報告され注目を集めている。内野ら<sup>37)</sup>によると、シルマー試験第一法では、非糖尿病患者の $18.5 \pm 9.9$  mm に対し、糖尿病患者では $15.2 \pm 9.2$  mm と有意に低下しており、点状表層角膜症の発生に一役買っている可能性もある。その病態は不明ではあるが、涙腺における涙液産生低下の他、前述した角膜知覚低下に伴う瞬目数の減少も障害の増幅に関与しているのではないかと推察されている。神経症を病態の解釈に持ち込むなら、神経伝達の障害による涙液排出機転の異常も念頭に置くべきであり、今後の検討が待たれるところである。

## IV まとめ

以上、述べてきたように、糖尿病患者角膜の上皮や内皮には多様な潜在的異常が包含されている。種々のストレスを契機に、ハイリスク眼において顕性化し、慢性かつ難治性の障害を起こすのが特徴的な臨床パターンである。糖尿病に伴う眼病変が主として網膜に生じることに何ら異論はないが、それを取り巻く重要な環境の一つである角膜に変調が生じていることもまた確かである。眼球光学路としての角膜の重要性を考える時、糖尿病角膜症という疾患概念を把握、理解しておくことは、今やすべての眼科医にとっての常識なのではないだろうか。

## 文献

- 1) Brightbill FS, Myers FL, Brensnick GH: Post-vitrectomy keratopathy. Am J Ophthalmol 85:

- 651—655, 1978.
- 2) **Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI**: Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 97: 1076—1079, 1979.
  - 3) **Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino FI**: Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* 96: 1401—1403, 1980.
  - 4) **Mandelcorm MS, Blankenship G, Machemer R**: Pars plana vitrectomy for the management of severe diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 81: 561—570, 1976.
  - 5) **Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S**: Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 95: 2193—2196, 1977.
  - 6) **Ohashi Y, Matsuda M, Hosotani H, Tano Y, Ishimoto I, Fukuda M, et al**: Aldose reductase inhibitor (CT-112) eyedrops for diabetic corneal epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 105: 233—238, 1988.
  - 7) **Schultz RO, Van Horn D, Peters MA, Klewin KM, Schutten WH**: Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79: 180—198, 1981.
  - 8) **Cogan DG, Kinoshita JH, Kador PF, Robison G, Datilis MB, Cobo LM, et al**: Aldose reductase and complications of diabetes. *Ann Int Med* 101: 82—91, 1984.
  - 9) **Kinoshita JH**: Mechanisms initiating cataract formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 13: 713—724, 1974.
  - 10) **Akagi Y, Yajima Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH**: Localization of aldose reductase in the human eye. *Diabetes* 33: 562—566, 1984.
  - 11) **Kern T, Engerman RL**: Distribution of aldose reductase in ocular tissue. *Exp Eye Res* 33: 175—182, 1981.
  - 12) **Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J**: Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* 10: 156—160, 1991.
  - 13) **Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K**: Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* 119: 288—294, 1995.
  - 14) **Tsubota K, Toda I, Fujishima H, Yamada M, Sugawara T, Shimazaki J**: Extended-wear soft contact lenses induces corneal epithelial changes. *Br J Ophthalmol* 78: 907—911, 1994.
  - 15) **Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ**: Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* 96: 368—371, 1983.
  - 16) **Nielsen NV**: Corneal sensitivity and vibration perception in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 56: 406—411, 1978.
  - 17) **切通 彰, 西田輝夫, 山本 良, 中川成則, 坪井俊児, 西川憲清, 他**: 糖尿病角膜におけるフルオレセインナトリウムの透過性亢進. *眼紀* 34: 1876—1879, 1983.
  - 18) **Kenyon KR, Wafai Z, Michels R, Conway B, Tolentino F**: Corneal basement membrane abnormality in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17(Suppl): 245, 1978.
  - 19) **Taylor HR, Kimsey RA**: Corneal epithelial basement membrane changes in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 548—553, 1981.
  - 20) **Hatchell DL, Magolan JJ, Besson MJ, Goldman AI, Pederson HJ, Schultz KJ**: Damage to the epithelial basement membrane in the corneas of diabetic rabbits. *Arch Ophthalmol* 101: 469—471, 1983.
  - 21) **Friend J, Ishii Y, Thoft RA**: Corneal epithelial changes in diabetic rats. *Ophthalmic Res* 14: 269—278, 1982.
  - 22) **Azar DT, Spurr-Michaoud SJ, Tisdale AS, Gipson IK**: Decreased penetration of anchoring fibrils into the diabetic stroma. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 107: 1520—1523, 1989.
  - 23) **Snip RC, Thoft RA, Tolentino FI**: Similar epithelial healing rates of the corneas of diabetic and nondiabetic patients. *Am J Ophthalmol* 90: 463—468, 1980.
  - 24) **難波 健, 内海 隆, 北澤明人**: 糖尿病における対光反応の分析 (予報). *日眼会誌* 84: 398—405, 1980.
  - 25) **Ishida N, Rao GN, del Cerro M, Aquavella JV**: Corneal nerve alterations in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 102: 1380—1384, 1984.
  - 26) **Schwartz DE**: Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 91: 174—178, 1974.
  - 27) **Rogell GD**: Corneal hypesthesia and retinopathy in diabetes mellitus. *Ophthalmol* 87: 229—233, 1980.
  - 28) **Beuerman RW, Schimmelpennig B**: Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol* 69: 196—201, 1980.
  - 29) **Araki K, Ohashi Y, Kinoshita S, Hayashi K, Kuwayama Y, Tano Y**: Epithelial wound healing in the denervated cornea. *Curr Eye Res* 13: 203—211, 1994.
  - 30) **Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ**: Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 98: 401—410, 1984.
  - 31) **Ohguro N, Matsuda M, Ohashi Y, Fukuda M**: Topical aldose reductase inhibitor for correcting corneal endothelial changes in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 79: 1074—1077, 1995.
  - 32) **Matsuda M, Awata T, Ohashi Y, Inaba M, Fukuda M, Manabe R**: The effect of aldose reductase inhibitor on the corneal endothelial morphology in diabetic rats. *Curr Eye Res* 6: 940—948, 1987.
  - 33) **Rao GN, Shaw EL, Arther EJ, Aquavella JF**: Endothelial cell morphology and corneal deturgescence. *Ann Ophthalmol* 11: 885—899, 1978.
  - 34) **Rao GN, Aquavella JV, Goldberg SH, Beck SL**: Pseudophakic bullous keratopathy: Relationships to preoperative endothelial status. *Ophthalmol* 91: 1135—1140, 1984.
  - 35) **O'Neil MR, Polse KA**: Decreased endothelial pump function with aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 457—463, 1986.
  - 36) **清水敬一郎, 種田芳郎, 林 正雄**: 糖尿病患者角膜表層の Vulnerability. *あたらしい眼科* 2: 1000—1002, 1985.
  - 37) **内野佳代, 久保玲子, 近間泰一郎, 佐藤徳明, 長谷川靖, 西田輝夫**: 糖尿病患者における涙液分泌の減少. *眼紀* 46: 796—798, 1995.