

糖尿病網膜症患者における3種錐体のピーク感度測定

豊口 晶子, 工藤 仁, 六郷 登子, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

糖尿病網膜症を合併しない患者を含む糖尿病患者 34 例 58 眼および色覚正常者 8 例 8 眼に対し, 長, 中, 短波長領域感受性錐体のピーク感度測定および色覚検査を行い検討した. 本検討で用いたスペクトル感度測定装置は, 3 種錐体のピーク感度に相当する波長のみを選択して測定するため, 検査時間の短縮や患者への負担を軽減できる利点を有している. 短波長領域感受性錐体(S-cone)におけるピーク感度は, 蛍光眼底造影により判定した糖尿病網膜症の病期分類に相関することが示された. 3 種錐

体のピーク感度測定は簡便で, かつ鋭敏な検査法であり, 糖尿病網膜症の視機能の障害の程度判定や予後の推測を行う際, 検眼鏡および蛍光眼底造影による観察に加え, 実施すべき有用な検査法であると考えられた. (日眼会誌 102: 117—122, 1998)

キーワード: 糖尿病網膜症, 3 種錐体のピーク感度, 色覚検査, 短波長領域感受性錐体

Cone Sensitivity Measurements in Diabetic Retinopathy

Akiko Toyoguchi, Hitoshi Kudo, Touko Rokugo and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

We made cone sensitivity measurements and hue discrimination measurements in 58 eyes of 34 diabetic patients with and without diabetic retinopathy including preproliferative retinopathy. The same measurements were performed in 8 eyes of 8 subjects to compare them. In this study, we were able to make the measurements in a short time and comfortably for the patients because we only needed to measure peak sensitivities of spectral sensitivity curves in three cones. There was significant correlation between short wave length sensitive-cone pathway sensitivity

and retinopathy levels determined by fluorescein angiography. The cone sensitivity measurements that we used in this study were simple and sensitive. Our results suggested that the measurements were useful for detection of visual functional disturbances, determination of retinopathy levels, and prognosis. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 117—122, 1998)

Key words: Diabetic retinopathy, Cones sensitivity, Hue discrimination, Short wave length sensitive-cone

I 緒 言

種々の網膜疾患の視機能を検討する際に, 視力や検眼鏡による観察に加えて色覚検査が有用であると報告されている. 糖尿病網膜症については, 網膜症発症前から短波長領域感受性錐体(short wave length sensitive-cone, S-cone)の障害によって後天色覚異常を示すことは Lakowski¹⁾により報告されており, 阿部ら²⁾は糖尿病網膜症患者に対しスペクトル感度測定を行い, 早期から著明な青錐体系の異常が起こると述べている. また, Terasaki³⁾は糖尿病網膜症を認めないインスリン依存性糖尿病

患者は S-cone 系感度低下を来すと報告している. しかし, 糖尿病網膜症の病期ごとにスペクトル感度を測定した報告は少ない.

今回, 糖尿病患者に対し色覚検査および長, 中, 短波長領域感受性錐体のピーク感度を測定することにより, 検眼鏡によって検出困難な網膜症を検出することが可能ではないか, また, その検査結果により網膜症の進行度判定や予後を推測することが可能ではないかと考え, 糖尿病患者に対して各種色覚検査および3種錐体のピーク感度測定を行い, 検討したので報告する.

別刷請求先: 160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 豊口 晶子
(平成9年4月15日受付, 平成9年9月25日改訂受理)

Reprint requests to: Akiko Toyoguchi, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(Received April 15, 1997 and accepted in revised form September 24, 1997)

II 実験方法

1. 対象

対象は、平成5年4月から平成6年3月までの期間に、東京医科大学病院眼科外来を受診した糖尿病患者34例58眼、男性21例34眼、女性13例24眼、年齢は40~68歳(平均年齢 55.5 ± 7.9 歳)である。なお、対象は全例がインスリン非依存性糖尿病患者であった。眼底所見としては糖尿病網膜症の発症前から増殖前期までの症例を対象としたが、矯正視力0.7未満の症例、中間透光体混濁の強い症例および網膜光凝固術施行後の症例は除外した。また、蛍光眼底造影所見上、黄斑部に毛細血管の閉塞、毛細血管瘤および浮腫などの所見を認めるものも除外した。

糖尿病網膜症の病期は、蛍光眼底造影の結果により、福田分類を基に表1のごとく5つの病期に分類した。すなわち、Stage 1は検眼鏡および蛍光眼底造影によって網膜症を認めない発症前のもの、Stage 2は毛細血管瘤、点状出血を認めるもの(福田分類のA I期に相当)、Stage 3はしみ状出血、少数の硬性白斑を認めるもの(A II期)、Stage 4はStage 3に加えて線状あるいは火焰状出血、大きな軟性白斑および静脈の異常などを認めるもの(A II期)、Stage 5は網膜内細小血管異常、静脈拡張、軟性白斑、びまん性網膜浮腫、線状出血の多発を認めるもの(B I期・増殖前期)とした。増殖期以降の症例は除外した。表2のごとく、34例58眼中、Stage 1は8例15眼、Stage 2は4例7眼、Stage 3は5例9眼、Stage 4は9例13眼、Stage 5は8例14眼であり、各病期間の年齢分布には有意差がなかった。

対照には、屈折異常以外に眼病変のない色覚正常者8例8眼(平均年齢 55.0 ± 13.2 歳)を用い、これらにおいても3種錐体のピーク感度測定を行った。

表1 蛍光眼底造影による糖尿病網膜症の分類

Stage 1	網膜症を認めないもの
Stage 2	毛細血管瘤、点状出血
Stage 3	しみ状出血、少数の点状硬性白斑
Stage 4	Stage 3に加えて大きな軟性白斑および静脈の異常
Stage 5	網膜内細小血管異常、静脈拡張、軟性白斑、びまん性網膜浮腫、線状出血の多発(増殖前期)

表2 各群の眼数および年齢

	眼数	年齢(平均値±標準偏差)
Stage 1	15	52.7 ± 7.8
Stage 2	7	59.1 ± 4.2
Stage 3	9	57.6 ± 5.1
Stage 4	13	52.5 ± 6.4
Stage 5	14	57.0 ± 7.0
計	58	55.5 ± 7.9
対照	8	55.0 ± 13.2

2. 方法

色覚検査は、D₆₅光源下でPanel D-15 testおよびFarnsworth-Munsell 100 hue test(F-M 100 hue test)を行い、次に3種錐体のピーク感度、すなわち、S-cone, middle wave length sensitive-cone(M-cone), long wave length sensitive-cone(L-cone)のピーク感度の測定をそれぞれ片眼ずつ行った。

ピーク感度の測定は、図1の光路図に示したスペクトル感度測定装置を用い、Waldの選択的順応法により、背景順応光上に点滅する検査光を設定し、中央の検査光を背景光から視認できたNDフィルターの最大値を閾値とし測定した。光源には500 Wのキセノンランプを用いた。太田ら⁹⁾により、yellow, purple, blueの各順応光における3種錐体のスペクトル感度曲線のそれぞれのピークの波長は、440 nm, 540 nm, 580 nmであることが確認されているため、S-cone, M-cone, L-coneのピーク感度に相当する440 nm, 540 nm, 580 nmにそれぞれ最大透過率を持つ干渉フィルター(半値幅はそれぞれ12 nm, 10 nm, 10 nm)を用い、黄順応下における440 nm、紫順応下における540 nm、青順応下における580 nmの3種の色光に対するピーク感度を増分閾値法で測定した。背景順応光は視角5度42分、検査光は視角1度4分、検査光呈示時間は30 msec、呈示間隔は350 msecとした。背景光の輝度は、黄順応野で約3,700 cd/m²、紫順応野で約200 cd/m²、青順応野で約3.6 cd/m²とした。検査は色順応を3分間行った後、明所視と同等の条件で背景光の中心を固視した状態で、固視点の感度を測定した。同様の検査を計3回施行し、平均値をとって測定値として検討した。

なお、本装置は従来の報告で用いられていた装置と異なり、3種錐体のピーク感度に相当する波長の感度のみを選択的に測定するものである。この方法を用いると検査時間が短縮され、被検者の負担を軽減することができる。

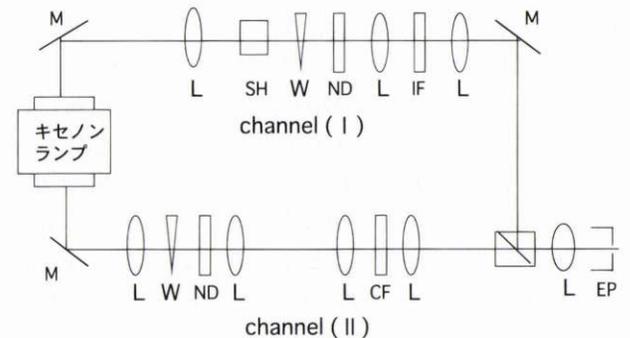


図1 スペクトル感度測定装置の光路図。

Channel (I)は検査刺激光の光路、channel (II)は背景順応光の光路である。

M: mirror, L: lens, SH: shutter, W: neutral density wedge, ND: neutral density filter, IF: interference filter, CF: color filter, EP: eye piece

III 結 果

1. Panel D-15 test

図 2 に Panel D-15 test の結果を示したが、Stage 3 までは全例が pass し、Stage 4 では 13 眼 中 Fail が 2 眼 15.4 %、Stage 5 では 14 眼 中 Fail が 3 眼 21.4 % であり、Tritan が 4 眼 28.6 % に認められた。網膜症の進行につれ、Fail や Tritan の割合が増加した。

2. F-M 100 hue test

図 3 に F-M 100 hue test の極性を判定した結果を示した。野寄ら⁵⁾のトータルエラースコアの年代別正常範囲の基準値を参考にして、トータルエラースコア 50 未満のものは正常と判定し、50 以上のものに対しては quadrant analysis⁶⁾を用いて極性を判定した。Stage 1 は全例正常パターンであった。青黄異常のパターンを示したものは、Stage 2 では 2 眼 28.6 %、Stage 3 では 5 眼 55.6 %、Stage 4 では 5 眼 38.5 % であり、Stage 5 では青黄異常の割合がさらに増加し 11 眼 78.6 % であった。網膜症の進行につれ、Tritan や全色相異常の割合が増加した。

トータルエラースコアは色覚異常の程度とは正比例せ

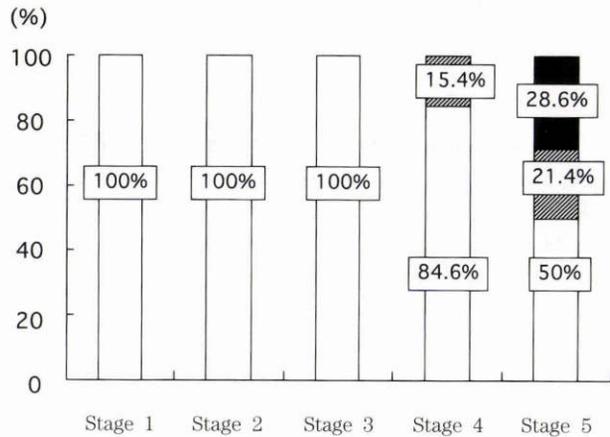


図 2 Panel D-15 test.

■ : Tritan, ▨ : Fail, □ : Pass

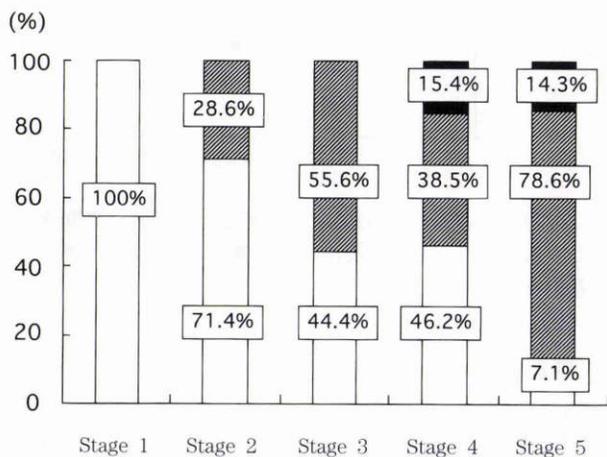


図 3 Farnsworth-Munsell (F-M) 100 hue test の極性.

■ : 全色相異常, ▨ : Tritan, □ : Normal

ず、個人差が大きいという説があり、Aspinall ら⁷⁾によると、トータルエラースコアの平方根が比較的的比例するという。そこで、トータルエラースコアの平方根(以下、平方根スコア)をとり検討した。

図 4 に平方根スコアの散布図を示した。平方根スコアの平均値±標準偏差は、色覚正常者は 7.18±1.93、Stage 1 は 8.22±1.89、Stage 2 は 9.97±2.73、Stage 3 は 12.79±3.26、Stage 4 は 11.25±3.68、Stage 5 は 14.78±3.05 であった。Spearman 順位相関の検定を行ったところ相関関係が認められ(p<0.01)、F-M 100 hue test の平方根スコアは蛍光眼底造影による病期分類と関連することが示された。

3. 3 種錐体のピーク感度

図 5 に 3 種錐体のピーク感度を表し、各々の散布図を 図 6~8 に示した。

図 6 に L-cone におけるピーク感度、図 7 に M-cone におけるピーク感度の散布図を表したが、両者ともにピーク感度と蛍光眼底造影による病期分類との間に相関関係は認められなかった。

図 8 に S-cone におけるピーク感度の散布図を表した

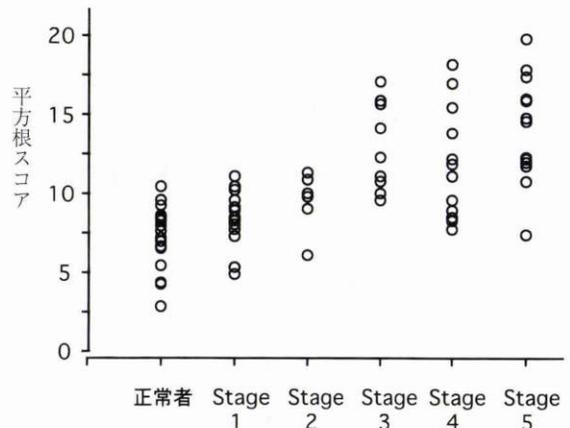


図 4 F-M 100 hue test の平方根スコアの散布図.

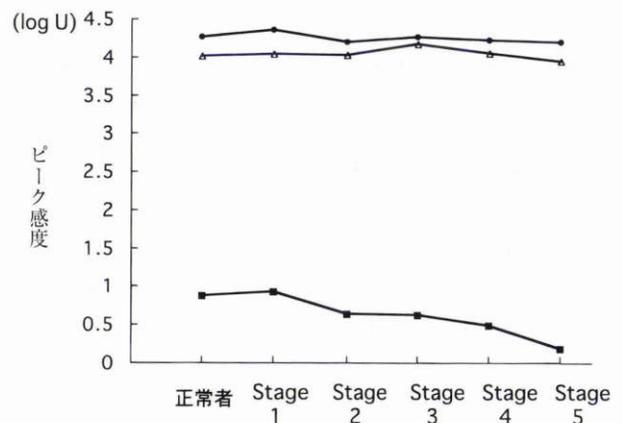


図 5 3 種錐体のピーク感度.

■ : short wavelength sensitive-cone (S-cone), ● : middle wave length sensitive-cone (M-cone), △ : long wave length sensitive-cone (L-cone)

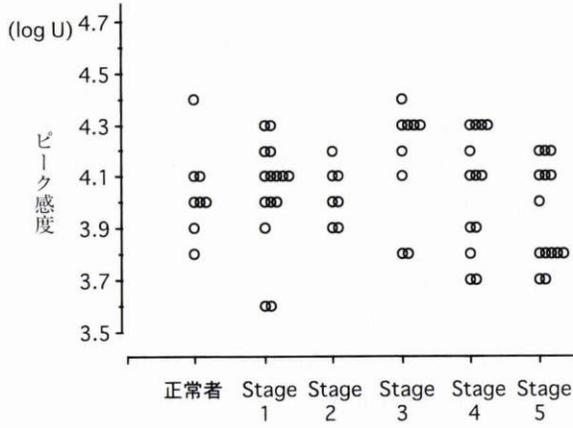


図6 L-cone におけるピーク感度の散布図。

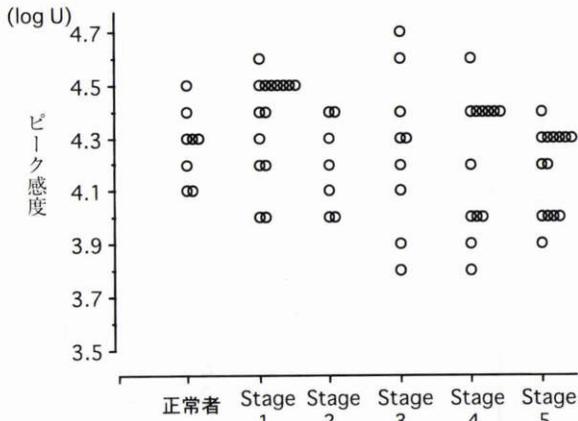


図7 M-cone におけるピーク感度の散布図。

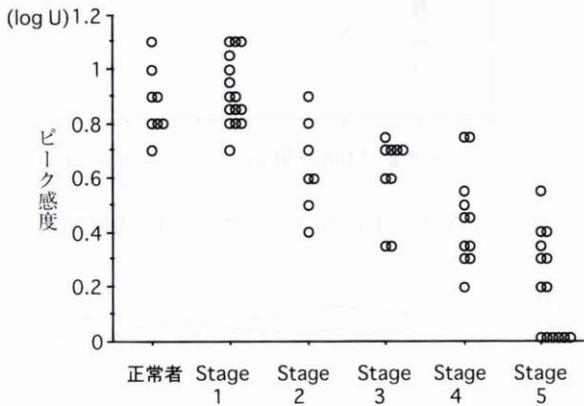


図8 S-cone におけるピーク感度の散布図。

が、S-cone におけるピーク感度の平均値±標準偏差は、色覚正常者は 0.88 ± 0.13 , Stage 1 は 0.93 ± 0.13 , Stage 2 は 0.64 ± 0.17 , Stage 3 は 0.62 ± 0.14 , Stage 4 は 0.49 ± 0.18 , Stage 5 は 0.19 ± 0.18 であった。Spearman 順位相関の検定を行ったところ相関関係が認められ ($p < 0.01$), S-cone におけるピーク感度は蛍光眼底造影による病期分類と相関することが示された。

4. 予後について

次に 34 例 58 眼中、臨床経過の追跡が可能であった 23

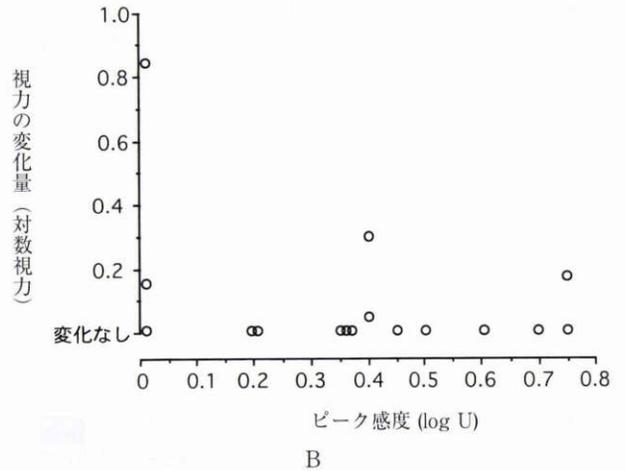
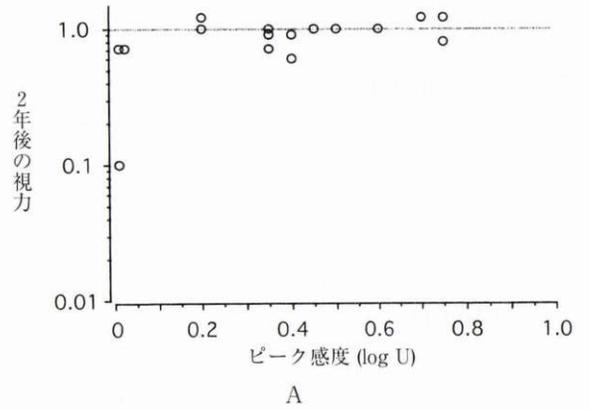


図9 S-cone におけるピーク感度と視力の関係。

A: S-cone におけるピーク感度と2年後の視力の関係。

B: S-cone におけるピーク感度と視力変化の関係。

Y軸は視力の悪化を表し、対数視力の変化量をとってプロットした。

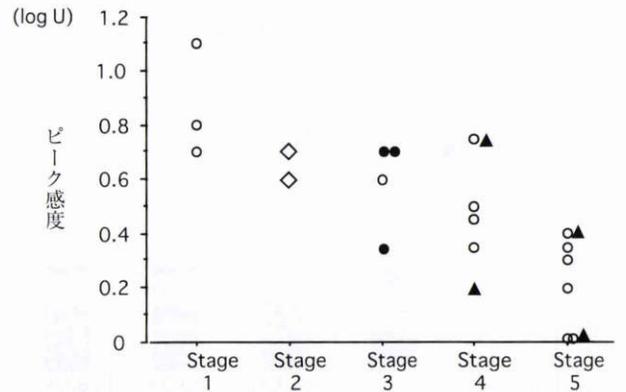


図10 S-cone におけるピーク感度と病期変化の関係。

○: 変化なし, ◇: 1段階良化, ●: 2段階良化, ▲: 1段階悪化

例 23 眼について、検査施行後約2年の視力および検眼鏡的所見の変化を検討した。

図9 A, B に S-cone におけるピーク感度と2年後の視力の関係、およびピーク感度と視力の変化量(対数視力の変化量で表す)の関係を示した(n=16)。S-cone にお

るピーク感度と視力の間に関連性は認められなかった。

図 10 に S-cone におけるピーク感度と病期の変化の関係を示した (n=23)。Stage 3 までは病期が進行したものはなかった。Stage 4 では 6 眼中 2 眼が Stage 5 へ進行した。Stage 5 では 8 眼中 2 眼が増殖期へ進行した (1 眼は硝子体出血, 1 眼は新生血管を生じた)。8 眼中 6 眼は病期の進行はなかったが, そのうち 4 眼は網膜光凝固術の適応となっていた。

IV 考 按

Panel D-15 test と F-M 100 hue test の結果は, 網膜症の進行につれ青黄異常パターンの割合が増加した。鈴木ら⁸⁾は糖尿病初期に 100 hue test を行った結果, 50~75% は第 3 色覚異常であったと述べており, 我々の結果でもほぼ同様の結果を得たが, Panel D-15 test や F-M 100 hue test では発症初期の網膜症を検出できなかった (図 2, 3)。しかし, F-M 100 hue test の平方根スコアは蛍光眼底造影による病期分類と相関することが示された (図 4)。

図 8 に示したごとく, S-cone におけるピーク感度は蛍光眼底造影によって判定した糖尿病網膜症の病期分類に相関することが示された。Zwas ら⁹⁾により, 通常の色覚検査で異常が認められない軽症の網膜症例では blue cone 系の spectral sensitivity の低下を来すと報告されているが, 我々の検討では, Panel D-15 test や F-M 100 hue test などの色覚検査では異常が捕えられないような毛細血管瘤や点状出血などの軽度の網膜症の段階において, ピーク感度測定により S-cone 系の感度低下を来することが示された。S-cone 系の感度低下は中間透光体の変化によるとも考えられるが, 年齢分布に差のない正常対照者と比べ, Stage 2 の段階においてピーク感度の低下が認められたため, 中間透光体の変化の影響はないものと考え, ピーク感度測定が発症初期の網膜症の検出に役立つことが示された。また, Greenstein ら¹⁰⁾による報告では網膜症発症前の症例を検出できず, 我々の検討でも, 発症前の網膜症の検出はできなかった。しかし, 3 種錐体のピーク感度測定が糖尿病網膜症の進行度判定の補助的検査になり得ることが示された (図 8)。

3 種錐体のピーク感度測定による糖尿病網膜症の予後の推測については, 図 10 に示したごとく, Stage 3 までの軽症単純網膜症では, 約 2 年の経過観察中に網膜症が悪化した例はなかった。しかし, Stage 4 に入ると網膜症の良くなった例はなく, 悪化例が 2 眼あった。Stage 5 では 8 眼中悪化例は 2 眼であったが, その他の 6 眼のうち網膜光凝固術の適応となった例が 4 眼あった。ピーク感度と病期の変化については統計学的に関連性は見出せなかったが, これらの結果から, Stage 4 は Stage 5, すなわち増殖前期へ移行する可能性があり, Stage 5 を含め, 内科的治療に抵抗し増殖期へ進行する危険性があると思わ

れた。また, Stage 3 以前の症例でも, S-cone におけるピーク感度が不良なものは注意深い観察を要すると考えられた。

Panel D-15 test や F-M 100 hue test を用いて網膜症の進行度判定をすることについては, これら検査の単独では検眼鏡によって検出困難な糖尿病網膜症の検出や, 網膜症の進行度判定を行うことは難しいと思われたが, 3 種錐体のピーク感度の測定を加えれば網膜症の進行度判定が可能であることが示された。しかし, S-cone におけるピーク感度は, 実際は M-cone のすそ野部分の感度を測定している可能性も否定できない。阿部ら²⁾, 太田ら⁴⁾の報告によれば, M-cone, L-cone のスペクトル感度曲線は互いにオーバーラップしているのに対し, S-cone のスペクトル感度曲線は独立しているため, 本検討では S-cone におけるピーク感度への M-cone の関与は少ないと考えてよいと思われた。また, 本検討で使用したスペクトル感度測定装置は, 操作が簡便で患者にも理解しやすく検査を外来診療中に短時間で行うことができ (検査時間約 15 分), 検査による患者への身体的負担を軽減できる利点を有しているため, すべての波長について測定することを犠牲にしても有意義な検査法であると考えられた。したがって, 検眼鏡によって検出困難な糖尿病網膜症の検出や網膜症の進行度判定および予後の推測をする際に, 従来の色覚検査に加え, 3 種錐体のピーク感度を測定することは有用であると思われた。

以上から, S-cone におけるピーク感度測定は簡便で, かつ鋭敏な検査法であり, 糖尿病網膜症の視機能の障害の程度判定や予後の推測をする際に, 検眼鏡および蛍光眼底造影による観察に加え, 実施すべき有用な検査法であると考えられた。

稿を終えるに当たり, 御指導ならびに御教授を賜りました太田安雄名誉教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Lakowski R, Aspinall PA, Kinnear PR: Association between colour vision losses and diabetes mellitus. *Ophthalmol Res* 4: 145—159, 1972.
- 2) 阿部春樹, 守田 潔, 大桃明子, 佐藤一宜: Maxwell 視により分離される blue cone の眼底疾患における選択的障害について. *日眼会誌* 85: 1596—1605, 1981.
- 3) Terasaki H, Hirose H, Miyake Y: S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 680—684, 1996.
- 4) 太田安雄, 関 明, 宮本 正: 中心性漿液性網脈絡膜症における網膜のスペクトル感度測定について. *臨眼* 35: 643—648, 1981.
- 5) 野寄 忍, 浜野 薫, 友永正昭, 太田安雄: Farnsworth-Munsell 100 hue test の正常値について. *日眼会誌* 91: 298—303, 1987.
- 6) Smith VC, Pokorny J, Pass AS: Color-axis determination on the Farnsworth-Munsell 100-Hue test.

- Am J Ophthalmol 100: 176—182, 1985.
- 7) **Aspinall PA**: Inter-eye comparison on the 100 hue test. Acta Ophthalmol 52: 307—316, 1974.
 - 8) **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.
 - 9) **Zwas F, Weiss H, McKinnon P**: Spectral Sensitivity Measurements in early diabetic retinopathy. Ophthalmic Res 12: 87—96, 1980.
 - 10) **Greenstein V, Sarter B, Hood D, Noble K, Carr R**: Hue discrimination and S cone pathway sensitivity in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 1008—1014, 1990.
-