

第 102 回 日本眼科学会総会 宿題報告 I

視覚における情報処理機構

律動様小波が関与する網膜内情報処理とその異常

—糖尿病網膜症を中心に—

河 崎 一 夫

金沢大学医学部眼科学教室

協同研究者

白尾 裕, 瀬川 安則, 浅井 宏志, 加藤 要, 西村 彰, 高比良雅之
瀬川 要司, 緑納 勉, 東出 朋巳, 武田 久, 前田 和彦, 田中 伸茂
山田 陽久, 桜井真由美, 李 丹傑(金沢大学医学部眼科)

協力研究者

山本 博, 山岸 昌一(金沢大学医学部生化学第 2)
矢部 千尋, 橋本 恒一(京都府立医科大学薬理学)
島 健二, 水野 明(徳島大学医学部臨床検査医学)
酒井 宏之(参天製薬奈良眼科研究所)
宮田 広志(キッセイ薬品工業中央研究所)

要 約

1) 網膜の神経回路網起源の律動様小波は糖尿病では早期から異常になる。糖尿病網膜では血管症に先行する糖尿病性網膜内神経細胞障害 diabetic intraretinal neuropathy が発症する。

2) 糖尿病網膜における律動様小波の頂点潜時と振幅は自覚的な動体検知コントラスト閾値と相関する。この所見は律動様小波の発現に側抑制に与るアマクリン細胞などが関与するとの説を支持する。

3) 動体検知コントラスト閾値は従来の静的コントラスト閾値(VCTS-6000[®])とは相関せず、ゆえに動体検知コントラスト閾値は従来の静的コントラスト閾値には反映されない視機能を捕えており、後者では代行できない新法を提示する。

4) 動体検知コントラスト閾値は 0 期の 83%, AI と AII 期の全例で非糖尿病対照群における最大値を越える。動体検知コントラスト閾値は糖尿病網膜症の早期発見とスクリーニングに役立つ。

5) 律動様小波の振幅は外因性の dopamine で増大し、その拮抗剤で減弱し、nomifensine (dopamine の神経終末への再吸収阻害剤) で増大する。網膜の内因性の dopamine が律動様小波の振幅を規定する一因子であろう。

6) 網膜内の dopamine 含量は律動様小波の振幅が減弱した streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病ラットでは低下し、律動様小波の振幅が増大した時期の自然発症糖尿病 (OLETF) ラットでは増加する。糖尿病ラットにおける律動様小波の振幅の増減は γ -aminobutyric acid (GABA), glycine, glutamate, aspartate, taurine の網膜内含量では説明できない。糖尿病における律動様小波の振幅の異常の一因が網膜の dopamine 作動性神経細胞の機能失調にあるとの仮説を提唱する。

7) STZ 誘発糖尿病ラットにおいては、インスリンで血糖値を正常化すると律動様小波の頂点潜時延長と振幅減弱は回復するが、硝子体フルオロフォトメトリー値は改善しない。ゆえにこの律動様小波の変化は STZ の毒性に基因せず糖尿病状態によって惹起され、硝子体フルオロフォトメトリー値に反映する眼・血液関門の障害には基因しない。STZ 誘発糖尿病ラットにおいて律動様小波の異常として検知される 0 期の網膜神経細胞の機能失調は可逆的である。

8) 自由摂食では糖尿病をほぼ必発する OLETF ラットにおいて、早期から食餌制限によって体重と血糖値を正常対照ラットと同程度に抑えると、律動様小波の変化を防止できる。

別刷請求先: 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学医学部眼科学教室 河崎 一夫

(平成 10 年 9 月 17 日受付, 平成 10 年 9 月 22 日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuo Kawasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine, 13-1 Takara-machi Kanazawa-shi, Ishikawa-ken 920-8641, Japan

(Received September 17, 1998 and accepted in revised form September 22, 1998)

9) 重炭酸応答(網膜色素上皮起源)の振幅は糖尿病患者において律動様小波の頂点潜時および振幅と相関し, 糖尿病眼で早期から高頻度で低下する。糖尿病眼では血管症に先行して網膜内神経細胞障害に併せて網膜色素上

皮症が発症する。(日眼会誌 102:813—836, 1998)

キーワード: 糖尿病, 網膜電図, 律動様小波, コントラスト, ドーパミン

Preretinopathic Changes in the Oscillatory Potential in Diabetic Retina Interpretation and Significance

Kazuo Kawasaki

Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine

Abstract

1) The earliest electroretinographic manifestation of diabetic retina is a selective change in the oscillatory potential(OP), which originates in postsynaptic retinal neuronal circuits. "Diabetic intraretinal neuropathy" precedes angiopathic retinopathy.

2) The peak latency and the amplitude of the OP are significantly correlated with the psychophysical contrast threshold for motion perception (CTMP) measured with our original device.

3) The CTMP is not correlated with the conventional static contrast threshold measured with a commercially available chart(VCTS-6000®).

4) The CTMP is beyond the upper limit in non-diabetic control eyes in 135 out of 162 diabetic eyes at stage 0(no ophthalmoscopic diabetic retinopathy) and all retinopathic eyes at stages AI(11 eyes) and AII(21 eyes). The CTMP test, which is completely non-invasive and easy to perform, could be useful for mass-screening of early diabetic retinal dysfunction.

5) The amplitude of the OP is enhanced by dopamine and nomifensine (a potent dopamine-uptake blocker), and diminished by haloperidol(a potent antagonist to dopamine D₁-D₂ receptors). Intrinsic dopamine release in the retina would regulate the amplitude of the OP.

6) The intraretinal content of dopamine decreases in streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats where the OP amplitude is diminished, and increases in eyes where the OP amplitude is enhanced at the early stage in spontaneously diabetic(OLETF) rats. The changes in the OP amplitude in STZ-induced and OLETF diabetic rats can not be accounted for by the intraretinal content of γ -aminobutyric acid

(GABA), glycine, glutamate, aspartate or taurine. The changes in the OP amplitude in the diabetic retina are at least partly due to dysfunction of dopaminergic retinal neurons.

7) The peak latency prolongation and the amplitude diminution of the OP in STZ-induced diabetic rats are normalized after insulin treatment, while vitreous fluorescein concentration by vitreous fluorophotometry is not restored by insulin. Thus, the OP changes in STZ-induced diabetic rats are not due to STZ toxicity but to diabetes per se, and are not attributable to blood-ocular barrier disruption as revealed by vitreous fluorophotometry. Retinal neuronal dysfunction revealed by the OP changes at the early preretinopathic stage in STZ-induced diabetic rats is reversible after insulin treatment.

8) The OP changes in OLETF rats are prevented by decreasing food intake by 30% to maintain their blood glucose level and body weight normal. Even in highly genetically diabetic animals, diet therapy starting at an early stage of life inhibits the diabetic OP changes.

9) The amplitude of the bicarbonate response from the retinal pigment epithelium diminishes even at the preretinopathic stage, and is significantly correlated with the peak latency and the amplitude of the OP. Diabetic retinal pigment epitheliopathy as well as retinal neuropathy takes place prior to angiopathic retinopathy in the diabetic retina. (J Jpn Ophthalmol Soc 102:813—836, 1998)

Key words: Diabetes, Electroretinogram, Oscillatory potential, Contrast, Dopamine

I 律動様小波の歴史

律動様小波^{1)~3)}は網膜電図(ERG)の古典的成分(a波~d波)に追加された成分としてx波⁴⁾に次ぐものであ

り,ともに日本人によって命名された。律動様小波の命名者米村^{1)~3)}はこの波の命名に際し,彼の名の頭文字でありまたx波に続き語呂の良いy波を進言する弟子の意見を退け,命名は自己のためではなく「その現象を想起さ

せる名称でなければ世界は採用しない」との考えに立ち、熟慮のすえ律動様小波 oscillatory potential と命名した。この名称は命名者の期待によく応え、ひろく各国に定着した⁵⁾⁶⁾。x 波の名称は残念ながら photopic b-wave の名称に席を譲ったかの感があるのは、おそらくは上記の理由による。安直な wavelets を提案する者もいたが、このように平凡で特異的限定性に乏しい名称ではおそらく定着しなかったであろう。今後日本人による発見と命名の機会が多いと期待するので、命名に関しあえて愚見を記した。

律動様小波の登場前の臨床 ERG では刺激光は白熱電球を光源とする弱いものであり、閃光を眼直前で与えるような強い刺激光は非生理的として試みられなかった。「方法論の開拓と非常識な着想が発見をもたらす」との信念に立つ米村は自作装置による非常識に強い刺激光をあえて用いて律動様小波に気付いた。網膜色素上皮層を非光刺激で刺激するという非常識により網膜色素上皮層由来の 3 種の電気応答を当教室で発見した^{7)~11)}(VI 参照)のも同様な発想に基づく。

米村ら^{1)~3)}の報告に端を発して律動様小波は特に糖尿病網膜症で研究された。しかし米村らは最初から糖尿病網膜症に的を絞っていたわけではない。正常人眼 ERG における律動様小波の存在に気付いた米村らは各種の眼底疾患で律動様小波を調べ、その結果とくに糖尿病網膜症における律動様小波の意義を見出した。米村の宿題報告の原著¹⁾には、当時遭遇するほとんど全ての眼底疾患を網羅していることに驚く。「徹底的網羅」の結果から重要な意義が抽出されることがある。

臨床 ERG では当教室の報告前にはすべて定性的観察にとどまり、すなわち ERG 諸波が減弱、消失ないし正常という表現に過ぎず、従ってそこから精度の高い結論は得られ難かった。当教室が着手した律動様小波の振幅のみならず頂点潜時などの定量的多元的解析¹²⁾によって律動様小波の臨床的意義は飛躍的に拡大し^{5)6)13)~18)}、これを契機として a 波や b 波なども振幅や頂点潜時について定量的に解析されるようになった。「定性的観察から定量的解析」への脱皮が研究の質的変革をもたらすことがある。

以上、律動様小波史の軌跡から、研究促進の一法を若い研究者の方々が御賢察いただければ望外の歓びである。

II 律動様小波の定量的解析

律動様小波の定量的臨床応用には、まず正常範囲を決めねばならない。律動様小波の振幅および頂点潜時の分布は正常者では正規分布で近似されるので、その正常範囲は正常者における平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差としてよい^{12)~16)}。律動様小波の振幅は電極と被検眼との接触状態などに依存して変動しうるが、潜時ないし頂点潜時はそのような影響を受けにくく、刺激条件と順応条件が一

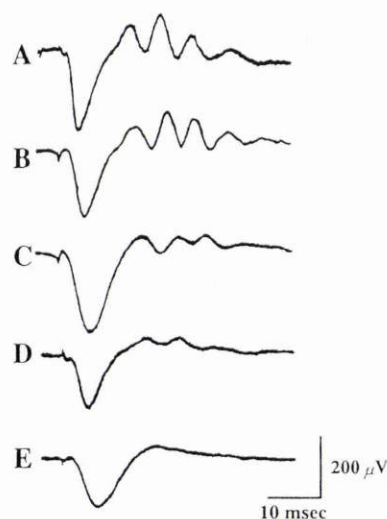


図 1 律動様小波の糖尿病網膜症病期別の典型波形。

A~E はそれぞれ福田分類²²⁾の 0, AI, AII, AIII, AIV 期を意味する。増幅器の時定数 3 msec. 20 J 閃光刺激。散瞳下。文献 18 から転載。

定であれば正常者では極めて安定した値をとる^{13)~18)}。すなわち正常者における変異係数(標準偏差/平均値)は、律動様小波の振幅では約 50% であるが、頂点潜時では約数%以下(2.5~4.4%)にとどまる^{13)~18)}。換言すれば、頂点潜時では正常者における平均値からわずか 5 ないし 9% だけ延長すれば、異常と判定できる。旧来の定性的観察にとどまれば、このような判定は全く不可能である。

正常者および糖尿病患者における網膜症病期別の律動様小波の典型例を図 1 に、律動様小波の頂点潜時、振幅および重炭酸応答[非光刺激による網膜色素上皮層由来の電気応答^{7)~11)}(VI 参照)]の振幅の平均値を図 2 に、これらの 3 項目の異常頻度を図 3 に示す。3 項目いずれの平均値も糖尿病患者では検眼鏡的に糖尿病網膜症を呈しない 0 期で早くも正常者における平均値とは有意に相違し、網膜症の重篤度に応じて異常程度も高度になる。特に律動様小波の頂点潜時および重炭酸応答の振幅の異常頻度は早期から高い。これらの所見は本症の早期診断に有用であり、かつ糖尿病患者では検眼鏡的に網膜症を呈しなくても網膜に律動様小波の異常を惹起する何らかの異常が生じていることを明示する。この異常の本態の解明は糖尿病網膜症の発症機序の観点からも重要であり、後で言及する。

律動様小波の定量的解析において測定項目とした振幅と頂点潜時について、その異常は、①頂点潜時は延長するが振幅は正常範囲にとどまる「潜時型異常」、②振幅は低下するが、頂点潜時は正常範囲にとどまる「振幅型異常」、③振幅は低下し頂点潜時も延長する「混合型異常」に大別される。糖尿病においては律動様小波は初期ないし軽症では潜時型異常を、晩期ないし重症では混合型異常を呈し、振幅型異常は稀である(図 1~3, 37, 38)。

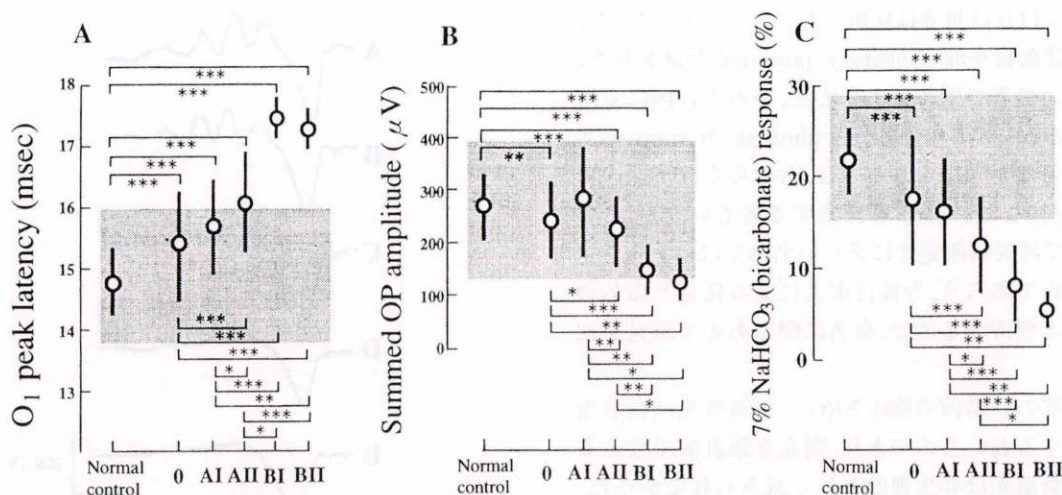


図2 律動様小波の頂点潜時(O₁) (A), 振幅(O₁~O₄の和) (B) および重炭酸応答の振幅(C)の非糖尿病正常者群および糖尿病網膜症病期別の平均値と標準偏差。

影を付した領域の上下幅は正常範囲を示す。*, **, ***はそれぞれ p<0.05, 0.01, 0.001 で有意に相違することを意味する。文献 10 から改変転載。

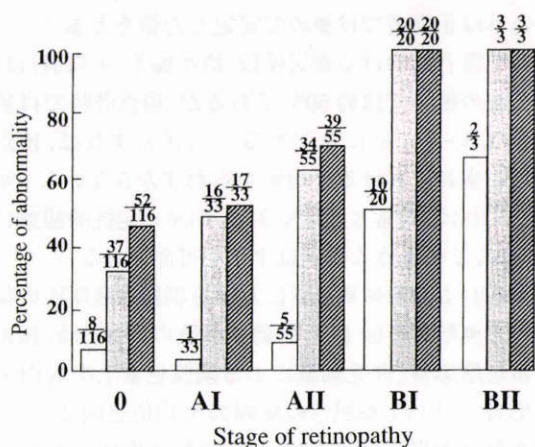


図3 律動様小波の振幅, 頂点潜時および重炭酸応答の振幅の糖尿病網膜症病期別の異常頻度。

1 組 3 本の棒は左から順に律動様小波の振幅(O₁~O₄の和), 律動様小波の頂点潜時(O₁) および重炭酸応答の振幅を意味する。分数の分母は検査眼数を, 分子は異常眼数を意味する。文献 18 から転載。

III 律動様小波の異常に対応する視機能異常

第 1 回国際臨床網膜電図学会(国際臨床視覚電気生理学会の前身, ストックホルム, 1961)における米村ら³⁾の発表に対し, 「律動様小波はハムの混入によるアーティファクトでないか?」という愚問もあったが, その中でひととき光った質問をしたのはドイツの Sickel であった。彼は「律動様小波が ERG の成分の 1 つとして網膜内で発生するならば, 律動様小波が異常な糖尿病患者では網膜内に異常が存するはずだから, このような患者で律動様小波異常に対応する視機能異常があったか?」という鋭い質問をした。0 期でかつ律動様小波が異常な患者では, 視力, 視野, 色覚, 暗順応など当時の視機能検査では一

切異常は検出されず, 当時の米村には Sickel の問いに対する答えはなかった。以来この問いに対する答えは当教室の宿題として残された。

この問いに答えるには, まず律動様小波の網膜内の発生機構を知る必要がある。律動様小波の臨床応用が促進される一方, 関心は律動様小波の網膜内の発生部位の同定にも向けられた。律動様小波に関する臨床所見(網膜剥離, 網膜中心動脈閉塞症などにおける減弱ないし消失, 視神経萎縮などにおける温存など), 動物実験による所見(網膜内微小電極法, 薬物効果実験など)に基づいて, 律動様小波の発生源はアマクリン細胞, 網状層間細胞, 双極細胞, 水平細胞などを含む網膜内の後シナプス神経回路網にあると推論されるに至った^{5)15)~20)}。この神経回路網は順行性の信号伝達路とは異なり, 側方向ないし逆行性の負帰還回路を形成し, その機能として少なくともコントラストの改善が考えられる。

コントラストの臨床的測定には Arden Chart や Vision Contrast Test System (VCTS) -6000[®] が用いられる。用紙に描かれた模様をみさせて判別するこれらの方法では再現性が必ずしも良好ではない。この点を改良して, 動体検知コントラスト閾値測定装置を作製した(図 4)²¹⁾。本装置の概略は次のようである。視角約 20 度の明順応野(820 cd/m²)の中央にある刺激野に空間周波数 1 サイクル/度の矩形状に空間変調された白黒の縦縞模様を投影し, この縦縞模様を時間周波数 4 Hz, 振幅 0.5 度で水平方向に三角波(偽正弦波)様に動かした。本装置にはコントラストを自動的に校正する機能を持たせた。すなわち, 検査開始前に明順応野の中央に設けた直径 1 mm の光量測定窓に縦縞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を増幅後に A/D 変換し, コンピュータに取り込む。コン

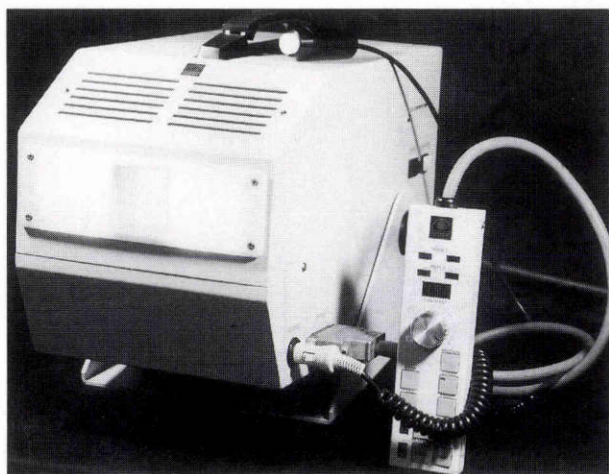


図 4 動体検知コントラスト閾値測定装置の外観。
文献 21 から転載。

ビュータは明部および暗部の測定値からコントラストを算出し、規定値と比較する。規定値よりコントラストが低い場合には縞模様の投影用照明を明るく、大きい場合には暗くするように縞模様の投影用電球に印加する電圧を自動制御して、規定値になるまで投影光の測定、コントラストの算出、投影光の強さの制御を自動的に反復し、コントラストを較正する。約 10 秒の較正終了はブザーで報知され、検査が開始される。検査者はリモートコントローラで縞模様の運動を断続しながら縞模様のコントラストを徐々に減ずる。被検者には、縞模様が明視できるような眼鏡を必要に応じて装着させたうえで片眼で縞模様を凝視させ、縞模様が動いてみえる間は手持ちのスイッチを押し続け、縞模様が静止したと判断した時にはスイッチを離すように指示する。このようにして、被検者が模様の動静を判別し得なくなった時のコントラスト値を求めた。1 眼につき 3 回測定し、その平均値を動体検知コントラスト閾値とした。縞模様のコントラストの変化を検者の手動によらず自動化し、測定値の自動描出もできる。本装置は大きさ約 25×30×35 cm、重量約 7 kg であり、容易に携帯できる。本装置はすでに特許取得済みであり、ニデック(株)により試作されたが、市販には目下至っていない。

被検者は 3 D 未満の屈折異常、老視、Scheie H₁ S₁ の網膜血管硬化症以外の眼科疾患を有さず、矯正視力を遠見、近見ともに 0.8 以上に限定した。近見矯正視力の対数の平均値±標準偏差は糖尿病患者群では -0.033 ± 0.069 、境界型糖尿病患者群では -0.010 ± 0.070 、非糖尿病対照者群では 0.029 ± 0.067 であり、3 群間には有意差はなかった。静脈血血漿で測定した血糖値について、空腹時 110 mg/dl 以下、75 g ブドウ糖負荷 1 時間後 160 mg/dl 以下および 2 時間後 120 mg/dl 以下の 3 項目すべてを満たす人を非糖尿病対照者、空腹時 140 mg/dl 以上または 75 g ブドウ糖負荷 2 時間後 200 mg/dl 以上のいずれか一方または両方を満たす人を糖尿病、正常対照あるいは糖尿病

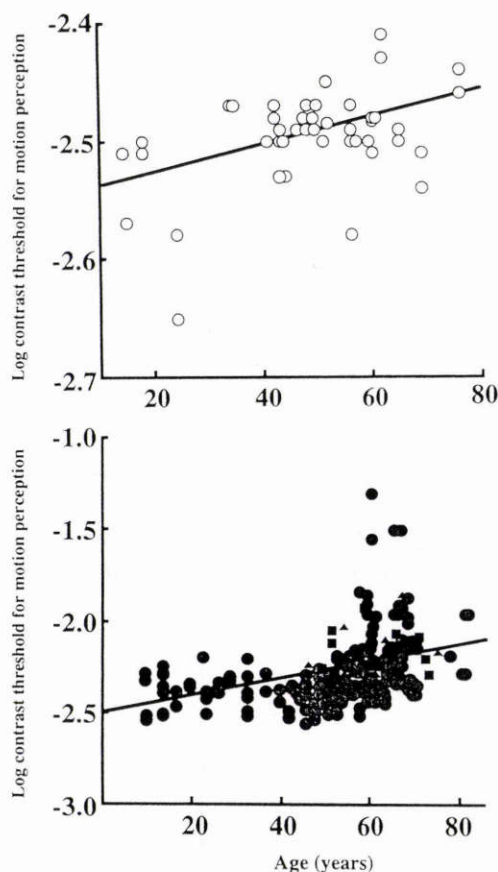


図 5 非糖尿病対照群(上)および糖尿病患者群(下)における年齢別の動体検知コントラスト閾値。

上と下のグラフの斜線はそれぞれ $Y=0.0012 X-2.55$ ($p<0.005$) および $Y=0.0049 X-2.50$ ($p<0.001$) の回帰直線を示す。上と下のグラフとでは縦軸の目盛りが違うことに注意。0 期：●，AI 期：▲，AII 期：■。文献 21 から転載。

いずれにも属さない人を境界型糖尿病とした。年齢の平均値±標準偏差は、糖尿病患者群では 52.0 ± 16.7 歳、境界型糖尿病患者群では 47.4 ± 11.6 歳、非糖尿病対照者群では 48.3 ± 15 歳であり、3 群間には有意差はなかった。

図 5 に非糖尿病対照者群および糖尿病患者群における動体検知コントラスト閾値を年齢別に示す。動体検知コントラスト閾値は両群ともに年齢と有意に相関するが、糖尿病患者群では非糖尿病群に比して高閾値眼が明らかに多い。図 6 のごとく、動体検知コントラスト閾値は糖尿病患者群 194 眼中 166 眼、境界型糖尿病患者群 25 眼中 11 眼において非糖尿病対照群における最大値を越える。また動体検知コントラスト閾値は、0 期群においても 162 眼中 135 眼 (83%) において、さらに AI 期 (福田分類²²⁾、以下同様) と AII 期では調べた全例で非糖尿病対照群における最大値を越える (図 7)。

動体検知コントラスト閾値が従来の Arden Chart や VCTS-6000[®] による静的コントラスト閾値に相関するならば、あえて動体検知コントラスト閾値を測定する必要がないことになる。しかし動体検知コントラスト閾値は

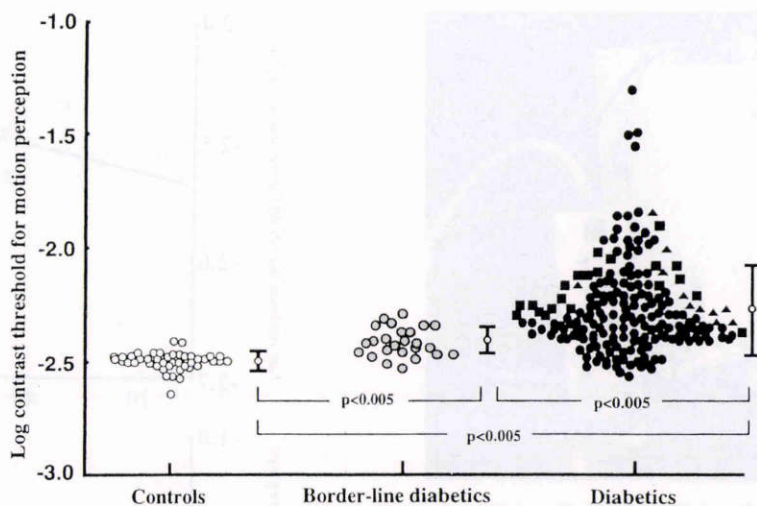


図6 非糖尿病対照群(○),境界型糖尿病群(◐)および糖尿病群(●)における動体検知コントラスト閾値。
0期:●, AI期:▲, AII期:■. 文献21から転載.

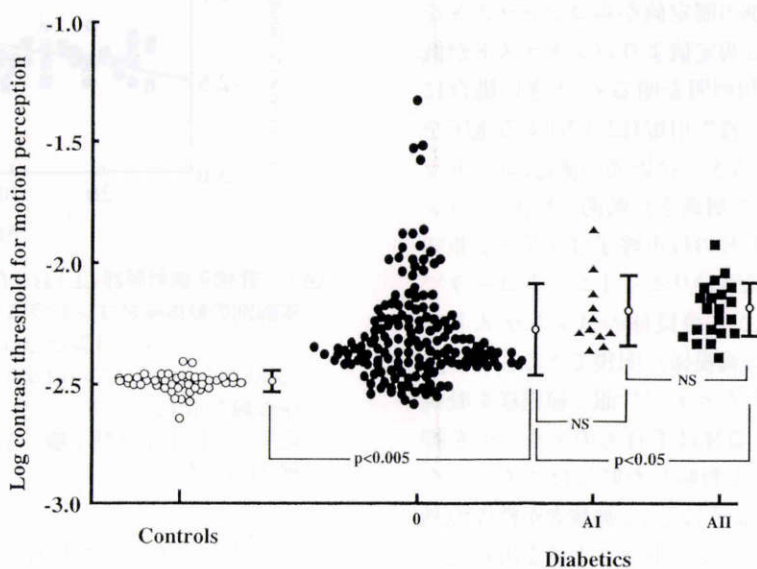


図7 非糖尿病対照群,糖尿病群0期, AI期および AII期における動体検知コントラスト閾値。
文献21から転載.

VCTS-6000[®]による静的コントラスト閾値とはどの空間周波数においても相関しない(図8).ゆえに動体検知コントラスト閾値に反映する視機能はVCTS-6000[®]による静的コントラスト閾値によるそれとは少なくとも一部異なる.実際に著者が被検者となってみると,動体検知コントラスト閾値測定装置で縞模様を静止した状態では縞模様を検知できないほどの低いコントラストであっても,縞模様を動かすとこれを検知しやすくなり,かつ再現性が高まる.固視微動の観点からも,指標に動きを加えることは指標の検知を容易にすると考えられる.

動体検知コントラスト閾値は律動様小波の頂点潜時(O_1 , O_2)および振幅($O_1 \sim O_4$ の和)と有意に相関することが判明した(図9).特に律動様小波の時刻の dimension を含む頂点潜時が動きの因子を含む動体検知コントラスト閾値に強く相関すること($p < 0.001$, 図9)を強調した

い.このように,時刻の dimension を含む現象の解析は電気生理学的手法が最も得意とするところである.ここに Sickel の問い(上記)に対して37年後に満足すべき解答を得た.

図8と図9の結果を勘案すれば,VCTS-6000[®]による静的コントラスト閾値は律動様小波の頂点潜時(O_1 , O_2)および振幅($O_1 \sim O_4$ の和)のいずれとも相関しないと推論され,実際にその通りの結果が得られた(図10).旧来の静的コントラスト閾値を固守していれば,律動様小波との有意な相関を得ず,従って Sickel の問いに対する解答を得ることは不可能であった.

このように0期の糖尿病眼における動体検知コントラスト閾値による異常検出頻度(図7)は律動様小波および重炭酸応答による異常検出頻度(図3)に比してはるかに高い.しかもこの検査は全く非侵襲的であるので,多くの

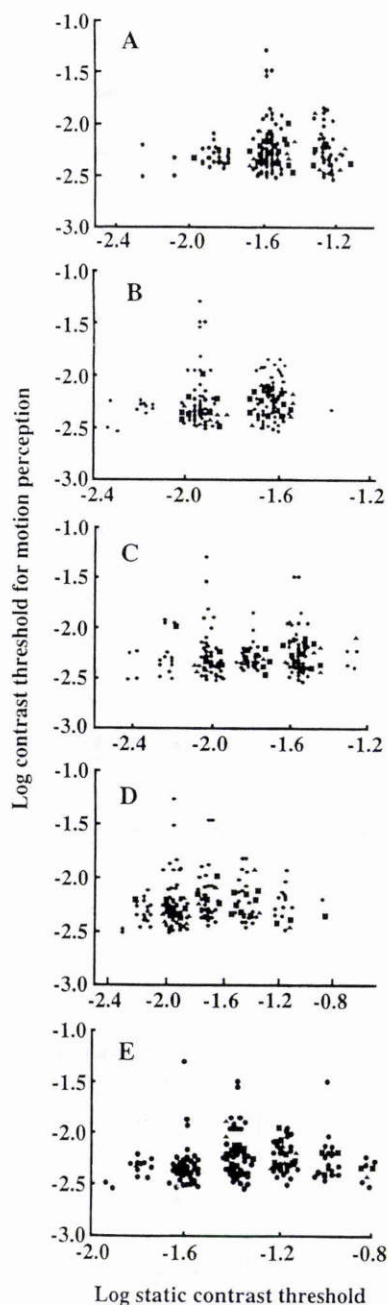


図8 糖尿病患者における動体検知コントラスト閾値と VCTS-6000[®]による静的コントラスト閾値との関係。

A~EはそれぞれVCTS-6000[®]における空間周波数 1, 3, 6, 12, 18 cycles/degを意味する。0期: ●, AI期: ▲, AII期: ■。文献21から転載。

人が視力を測定する所(例えば運転免許所など)に本装置を置いて動体検知コントラスト閾値を測定し、これが正常上限を越えた人は眼科を受診すれば、AI, AII期でも全例で異常値を示した(図7)から、糖尿病網膜症の早期発見が著しく促進すると期待される。また動体検知コントラスト閾値は原発開放隅角緑内障においても高感度に異常を呈する²³⁾。動体検知コントラスト閾値は従来の静的コントラスト閾値とは異なる新しい視機能検査に活用されることを期待する。

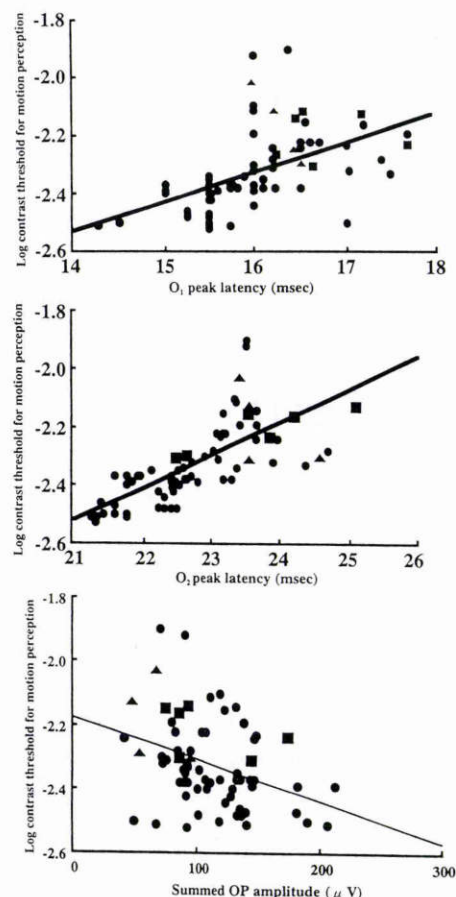


図9 糖尿病患者における動体検知コントラスト閾値と律動様小波の頂点潜時(O_1 , O_2)および振幅($O_1 \sim O_4$ の和)との関係。

上, 中および下のグラフの斜線はそれぞれ $Y=0.104X-3.98$ ($p<0.001$), $Y=0.115X-4.94$ ($p<0.001$) および $Y=-0.0013X-2.17$ ($p<0.005$) の回帰直線を示す。0期: ●, AI期: ▲, AII期: ■。文献21から転載。

IV 律動様小波と dopamine (神経伝達物質)

律動様小波の発生にアマクリン細胞など含む神経回路網が関与する^{5)15)~20)}ならば、律動様小波は神経化学伝達物質によって変化するはずである。アマクリン細胞には dopamine 作動性の細胞があるので²⁴⁾²⁵⁾、律動様小波は dopamine およびその関連物質によって変化すると予想される。その実例を次に示す。ウサギの律動様小波はウサギで haloperidol (dopamine の D_1 - D_2 受容体拮抗剤) の硝子体内注入(以下同様)によって減弱し、dopamine によって増大する²⁶⁾²⁷⁾(図11)。dopamine による律動様小波の増大は sulpiride (D_2 受容体拮抗剤) によっては拮抗されないが、SCH-23390 (D_1 受容体拮抗剤) によっては拮抗される²⁸⁾(図12)。ゆえに dopamine による律動様小波の増大は主に D_1 受容体を介する。外因性に与えた dopamine およびその関連物質によって律動様小波が変化する所見から直ちに、網膜に内因性に存在する dopamine が律動様小波を変化させうるとは結論できな

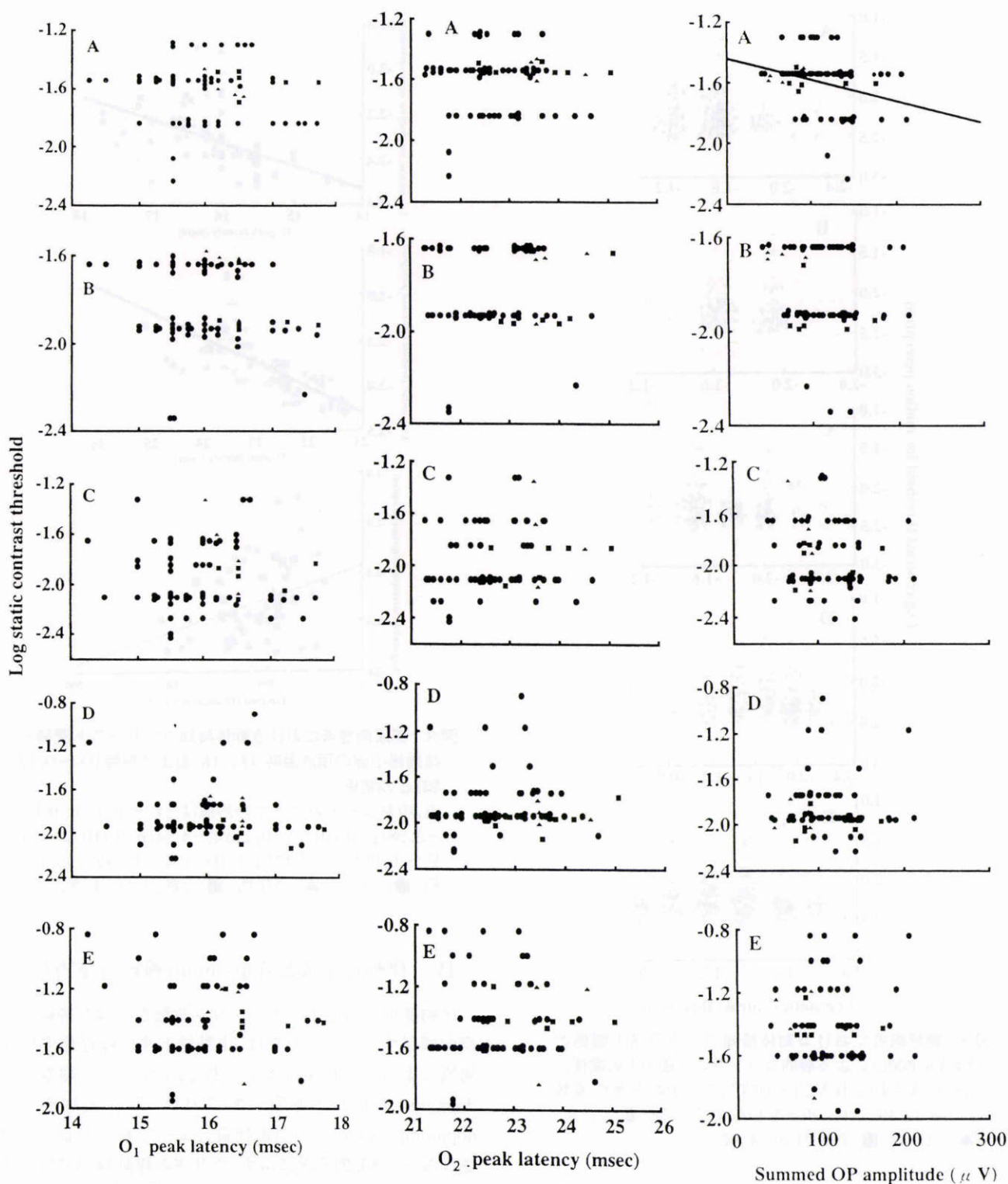


図10 糖尿病患者における VCTS-6000[®]による静的コントラスト閾値と律動様小波の頂点潜時(O₁, O₂)および振幅(O₁~O₄の和)との関係。

A~Eはそれぞれ VCTS-6000[®]における空間周波数 1, 3, 6, 12, 18 cycles/deg を意味する。右最上方のグラフにおいてのみ有意に相関する ($Y = -0.0014X - 1.44$, $p < 0.02$)。0期: ●, AI期: ▲, AII期: ■。文献21から転載。

い。しかし律動様小波は dopamine の再吸収阻害剤 nomifensine 100 μM によって増大する²⁹⁾(図13)。また単独投与では律動様小波を増大させない dopamine 1 μM と sulpiride 30 μM の同時投与は律動様小波を増大させ

る²⁹⁾(図14)。また dopamine 含有神経細胞を破壊するとされる 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine によって律動様小波は減弱する³⁰⁾。Nomifensine が律動様小波を増大させる機序として、①nomifensine による

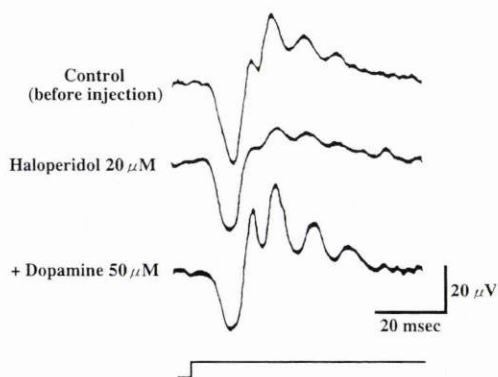


図 11 ウサギ律動様小波の haloperidol (dopamine の D_1 - D_2 受容体拮抗剤) による減弱と dopamine による増大。

Haloperidol について dopamine を硝子体内に注入した。Haloperidol および dopamine の硝子体内濃度は硝子体内に均等に拡散すると仮定すると、それぞれ約 20 および 50 μM である。増幅器の時定数 3 msec。刺激光強度は角膜面で $5 \times 10^3 \text{ lux}$ である。最下方の上向きの振れは矩形波刺激光の開始時点の意味する。文献 27 から転載。

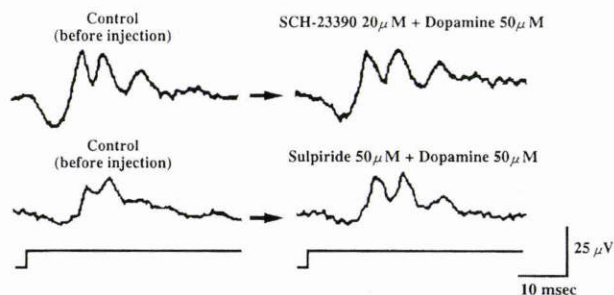


図 12 Dopamine のウサギ律動様小波増大効果におよぼす SCH-23390 (D_1 受容体拮抗剤) (上) および sulpiride (D_2 受容体拮抗剤) (下) の効果。

Dopamine, SCH-23390 および sulpiride の硝子体内濃度は硝子体内に均等に拡散すると仮定すると、それぞれ約 50, 20 および 50 μM である。その他の条件については図 11 の説明文を参照。文献 28 から改変転載。

dopamine の再吸収阻害がシナプス間隙における dopamine 濃度を高める、② nomifensine が dopamine 受容体に作用する、③ nomifensine が dopamine 作動性神経細胞を制御する神経細胞を制御するなどがある。②と③は微量の dopamine と nomifensine の同時投与の相乗効果(図 14)を説明できず、さらに②は従来知られる nomifensine の性質とは異なり、③は従来 nomifensine にはそのような性質は知られていないので否定的である。一方、①は図 14 の所見を説明でき、またこの仮説を否定する実験結果は目下ない。ゆえに網膜内の内因性の dopamine 放出量は律動様小波を増大させるに足ると考えるのが妥当であろう。

Dopamine は脊椎動物の網膜のアマクリン細胞、網状層間細胞に存在し³¹⁾³²⁾、網膜内の神経化学伝達物質の 1

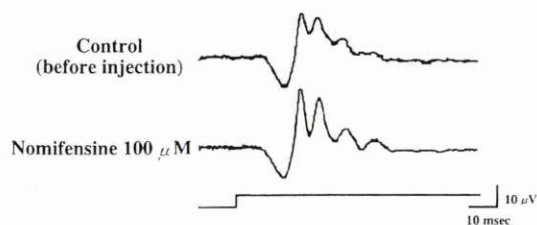


図 13 Nomifensine (神経終末における dopamine 再吸収阻害剤) によるウサギ律動様小波の増大。

Nomifensine の硝子体内濃度は硝子体内に均等に拡散すると仮定すると、約 100 μM である。その他の条件については図 11 の説明文を参照。文献 29 から改変転載。

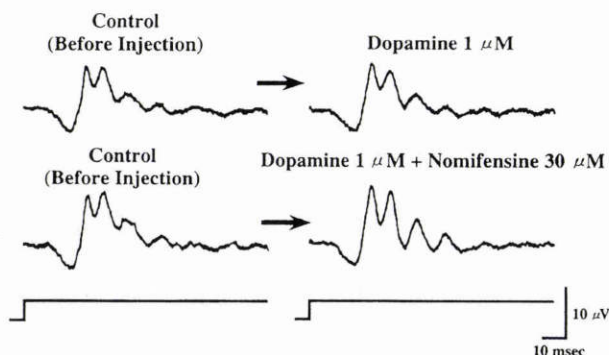


図 14 Dopamine 1 μM 単独投与(上)および dopamine 1 μM と nomifensine 30 μM の同時投与(下)のウサギ律動様小波に及ぼす効果。

薬剤の濃度は硝子体内に均等に拡散すると仮定した際の硝子体内濃度を意味する。その他の条件については図 11 の説明文を参照。文献 29 から転載。

つであるとみなされている。その証拠として、① dopamine の合成酵素と分解酵素が網膜に存在し³¹⁾、② 光刺激によって網膜内で dopamine が放出され³¹⁾、③ dopamine が明順応類似の形態学的効果を視細胞と網膜色素上皮に及ぼし³³⁾、④ dopamine が明順応と同様に水平細胞の de-coupling を惹起し³⁴⁾、⑤ 網膜内の種々の細胞に dopamine 受容体が証明される (D_1 受容体が内顆粒層、内網状層； D_2 受容体が視細胞層)³⁵⁾ ことなどが知られている。

網膜内の dopamine 作動性神経細胞(アマクリン細胞、網状層間細胞)は網膜内の神経細胞の少数(概ね 1% 以下)を占めるに過ぎず³⁶⁾、網膜中心領域に集中する傾向はあるが、網膜全領域に比較的均等に低密度で分布する(密度約 $10 \sim 80/\text{mm}^2$)³²⁾³⁶⁾³⁷⁾。このような網膜内の少数の神経細胞のみで神経伝達物質として用いられる dopamine が広範囲の網膜からの集積電位である ERG を大きく変化させる機構として以下の可能性がある。第 1 に、ドーパミン作動性アマクリン細胞は広範囲に樹状突起を進展する。第 2 に、L 型水平細胞間の電氣的結合を解離させ、L 型水平細胞は杆体からの入力を受けるから、dopamine は杆体系応答の空間的加重を減弱させうる。従って杆体

系応答が減弱し、それに伴って杆体から錐体への抑制が減弱し、その結果、明所視系を主体とする律動様小波が増大する。第3に、杆体で駆動される双極細胞(rod bipolar cells)と杆体系で駆動される節細胞(rod ganglion cells)とは直接には接続しておらず、AII アマクリン細胞を介して接続される。AII アマクリン細胞に対して dopamine 作動性アマクリン細胞は抑制性シナプスを形成するから、dopamine は rod bipolar cells と rod ganglion cells 間の接続を抑制する。よって杆体系応答が減弱し、それに伴って杆体系から錐体への抑制が減弱し、その結果、明所視系を主体とする律動様小波が増大する。第4に、dopamine が視細胞に存在する dopamine D_2 受容体に直接作用して視細胞の応答を変化させる。

Dopamine の網膜内の含量が糖尿病ラットでは減少し³⁹⁾、糖尿病ラットでは脳内の dopamine 活性が低下し⁴⁰⁾、糖尿病ラットの中樞神経における dopamine 系代謝異常が指摘され⁴¹⁾、またブドウ糖負荷は中枢の dopamine 作動性神経細胞の自発放電と haloperidol 誘発の放電を抑えるとの報告⁴²⁾がある。これらの所見および律動様小波を dopamine は増大させ、その拮抗剤は減弱させるという結果(図11)を勘案すれば、前網膜症期の糖尿病における律動様小波の減弱の一因を網膜内の dopamine 系の異常に求める仮説が浮上する(後記)。

V 糖尿病モデル動物における律動様小波所見

1. Streptozotocin(STZ)誘発糖尿病ラット

糖尿病モデル動物における糖尿病網膜症の研究は、本症の発症機序、病態解明、治療法開発に重要である。しかし眼底検査で認め得るような糖尿病網膜症を糖尿病動物で作製することは、多くの先人の努力にもかかわらずなお容易ではない⁴³⁾。律動様小波は前網膜症期の糖尿病患者においてもしばしば異常を示す(図1~3)から、糖尿病モデル動物において網膜症を呈さなくても律動様小波に異常を来し得ると予測される。またこのような律動様小波の異常が糖尿病の治療によって回復するならば、律動様小波所見は治療効果判定の指標にもなり得ると期待される。よって以下にこれを検証する。律動様小波検査は無侵襲、反復実施可能、定量的である点でも上記の目的には有利である。

ラットに糖尿病誘発剤 STZ 60 mg の腹腔内注射3週後から insulin 治療を開始した際の体重と血糖値の推移を図15に、律動様小波の波形の実例をインスリン治療「なし」と「あり」にわけてそれぞれ図16と17に、律動様小波の頂点潜時の推移を図18に、律動様小波の振幅の推移を図19に示す⁴⁴⁾。STZを注射しない対照群に比しSTZ注射群では体重の増加は抑えられ、血糖値は上昇し、律動様小波の頂点潜時は延長し、振幅は低下する。この律動様小波所見は糖尿病患者での所見(図1,2)に合致する。STZ注射3週後にインスリン治療を開始すると、

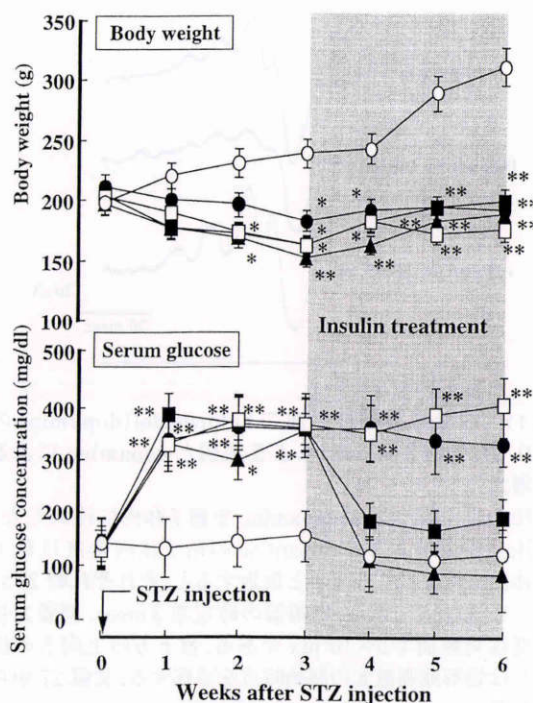


図15 Streptozotocin(STZ)誘発糖尿病ラットにおける体重(上)と血糖値(下)の推移(平均値と標準誤差)およびこれらに対するインスリン治療の効果。

腹腔内に STZ 60 mg を注射した。ラットを5群(各群6匹)に分け、対照群(○)では STZ もインスリンも与えず、他の4群(STZ 群)のうち無治療群(□)ではインスリンを与えず、残りの3群(治療群)ではそれぞれ 0.2(●)、1.0(■)および 5.0(▲)単位/kg/day のインスリンを STZ 注射3週後から3週間(横軸の影を付けた期間)毎日皮下に注射した。*および**は同週齢の対照群に比べ有意に(それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$)相違することを意味する。図15, 18, 19におけるラットは同じである。文献44から転載。

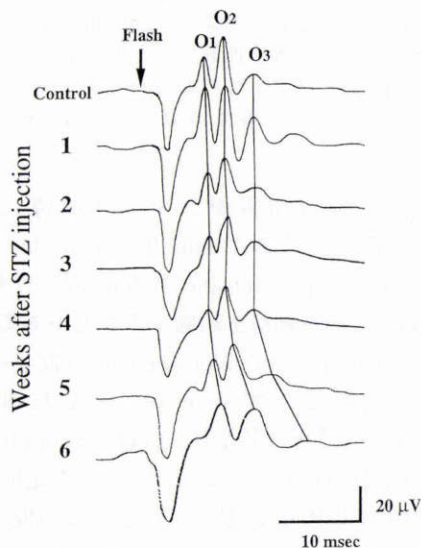


図16 STZ誘発糖尿病ラットにおける律動様小波の波形の1例。

最上方は STZ 注射前の対照波形を、2 番目以下は 60 mg STZ 腹腔内注射後1週毎の波形を示す。増幅器の時定数 3 msec. 20 J 閃光刺激。文献44から転載。

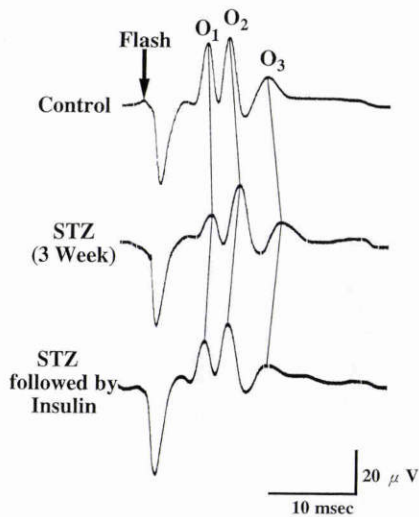


図 17 STZ 誘発糖尿病ラットの律動様小波に対するインスリン治療の効果。

最上方は STZ 注射前の対照波形を、2 番目は 60 mg STZ 腹腔内注射後 3 週の波形を、3 番目は STZ 注射 3 週間後から毎日 5.0 単位/kg/day のインスリン皮下注射 3 週間後の波形を示す。増幅器の時定数 3 msec. 20 J 閃光刺激。文献 44 から転載。

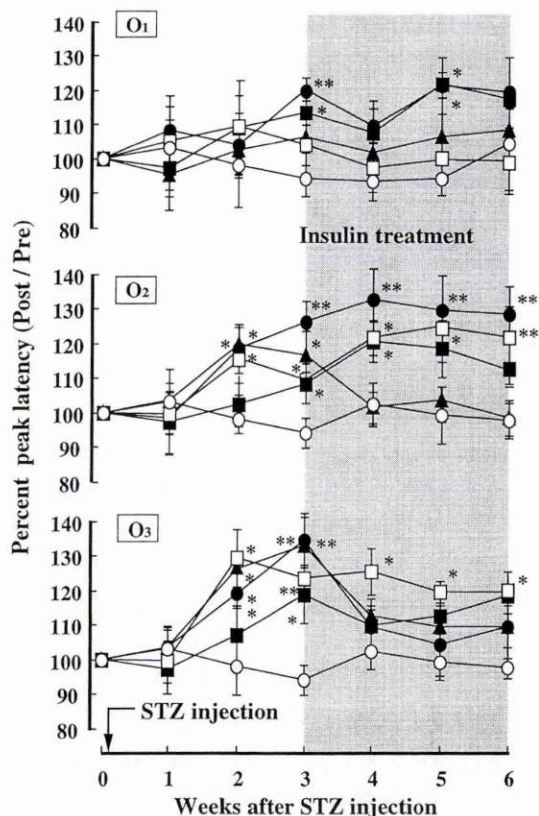


図 18 STZ 誘発糖尿病ラットにおける律動様小波 O₁, O₂, O₃ の頂点潜時の推移(平均値と標準誤差)。

その他の条件については図 15 の説明文を参照。文献 44 から転載。

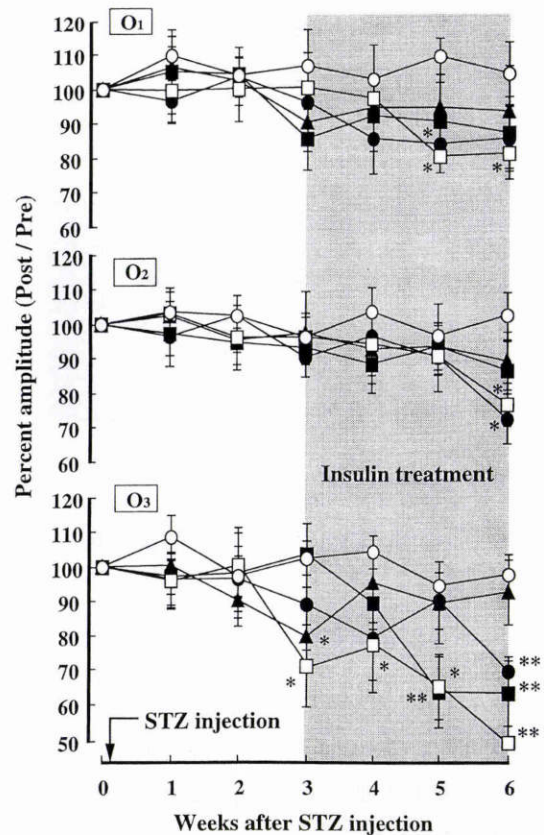


図 19 STZ 誘発糖尿病ラットにおける律動様小波 O₁, O₂, O₃ の振幅の推移(平均値と標準誤差)。

その他の条件については図 15 の説明文を参照。文献 44 から転載。

復し、この結果は佐藤⁴⁵⁾の報告を支持する。しかし眼・血管柵の機能評価の指標とされる硝子体フルオロフォトメトリー値は STZ 注射後 4 週(インスリン治療開始 1 週間後)までは有意には上昇せず、STZ 注射後 6 週(インスリン治療開始 3 週間後)に至って STZ 注射全群でインスリン治療の有無やインスリン量の多寡にかかわらず有意に上昇する(図 20)。インスリン 5 単位/kg/day 治療開始 3 週間後で律動様小波の頂点潜時および振幅の変化が回復した状態(図 17~19)でも、硝子体フルオロフォトメトリー値は改善しない(図 20)。眼底には全群で全経過を通じて異常はみられない⁴⁴⁾。糖尿病患者においても、硝子体フルオロフォトメトリー値の異常に先行して律動様小波の頂点潜時は延長する⁴⁶⁾。以上の所見の意義を以下にまとめる。

①糖尿病患者での律動様小波所見を糖尿病モデル動物において模することができる。眼底検査では糖尿病網膜症を呈するに至っていない糖尿病動物においても網膜には糖尿病性の何らかの異常が惹起される。②STZ 誘発糖尿病ラットにおける律動様小波の変化はインスリンによって回復するので、この律動様小波の変化は STZ の毒性に基因せず、糖尿病状態に由来する。③律動様小波の変化がインスリンによって回復した状態でも硝子体フルオロフォトメトリー値は改善しないので、この律動様小波の変化

インスリン 5 単位/kg/day 治療群では血糖値、律動様小波の頂点潜時および振幅は STZ 注射前の値近くまで回

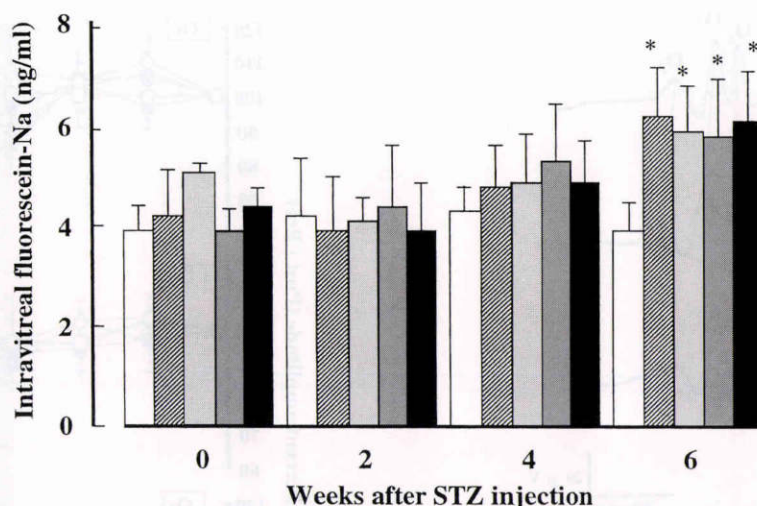


図 20 STZ 誘発糖尿病ラットにおける硝子体フルオロフォトメトリー値の推移(平均値と標準誤差)。

1 組 5 本の棒は左から順に対照群(STZ もインスリンも与えない), 無治療群(STZ を与え, インスリンを与えない), インスリン治療群(STZ を与え, その 3 週後から毎日 0.2, 1.0 または 5.0 単位/kg/day のインスリンを与える)を意味する。横軸の 0 は STZ 投与前を意味する。* は同週齢の対照群に比べ有意に高値($p < 0.05$)であることを意味する。その他の条件については図 15 の説明文を参照。文献 44 から転載。

は硝子体フルオロフォトメトリー値に反映するような眼血管症に基因せず, 他の原因による。それは何か? その 1 つの可能性を次に述べる。

糖尿病における律動様小波の減弱の要因を網膜内の dopamine 系の異常に求める仮説を提唱した(前記 IV)。dopamine は律動様小波を増大させる(図 11, 12)から, この説では律動様小波が減弱した糖尿病動物の網膜内の dopamine およびその代謝産物の含量は減少しているはずである。その実例を STZ 誘発糖尿病ラットにおいて示す(図 21)。対照ラットに比べ, STZ 誘発糖尿病ラットの網膜では dopamine および dihydroxyphenyl acetic acid の含量は STZ 負荷後 7 週で有意に低く, homovalinic acid 含量は STZ 負荷後 1, 3 および 7 週で有意に低値であった。これらの所見は STZ 負荷後数週で律動様小波の振幅が低下し(図 16, 19), 律動様小波が dopamine の拮抗剤で減弱するという結果(図 11)によく符合する。

律動様小波は, dopamine やその拮抗剤の他に, 種々の神経伝達物質ないしその候補物質^{47)~49)}によっても変化する¹⁶⁾⁴⁷⁾⁵⁰⁾。例えばウサギ摘出眼杯の律動様小波は眼杯灌流液に添加した GABA, aspartate, glutamate, glycine, taurine によって減弱する¹⁶⁾⁴⁷⁾⁵⁰⁾。したがって仮にこれらの物質が糖尿病網膜において増量するならば, この変化でも糖尿病における律動様小波の減弱を説明できることになる。糖尿病ラット網膜におけるその他の神経伝達物質ないしその候補物質に関しては, STZ 誘発糖尿病ラット網膜における GABA 増加の報告がある⁵¹⁾⁵²⁾。しかし著者らの STZ 誘発糖尿病ラットでは GABA, aspartate, glutamate, glycine, taurine の網膜内含量は対照ラットに比べ有意には相違しなかった(図 22)。ゆえに著者らの STZ 誘発糖尿病ラットにおける律動様小波の減

弱は dopamine では説明されるが, GABA, aspartate, glutamate, glycine, taurine では説明不能である。

2. 自然発症糖尿病ラット

STZ は糖尿病誘発に広く用いられている。しかし STZ 誘発糖尿病モデル動物にはいくつかの欠点がある。すなわち, ①成長の伴う体重増加が抑制され, 短命であり, 長期にわたる経過を観察できない。②癯瘦を来し, 肥満を伴うインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)とはおそらく病態が異なる。③白内障を来しやすく, このため眼底観察が困難になる。④得られた変化が糖尿病状態または STZ 毒性に基因するののかの鑑別が問題になる。

これらの問題点に鑑み, NIDDM により近いモデル動物として Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットおよびその正常対照として Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ラットが最近開発された⁵³⁾。OLETF ラット(雄)は多食であり肥満を来し, 8 週齢頃からブドウ糖負荷試験で異常を呈し, 25 週齢頃までに糖尿病をほぼ必発する⁵³⁾。OLETF ラットは対照(LETO)ラットと同程度の長命を保ち, NIDDM モデル動物とされる。OLETF ラットでは内臓での脂肪の蓄積が著明になり⁵⁴⁾, 腎臓などに糖尿病性の変化をきたす⁵⁵⁾⁵⁶⁾。高齢に至っても白内障を来しにくいので, 眼底観察は可能である⁵⁷⁾。眼底検査では糖尿病性の変化は検出されない⁵⁷⁾。しかし 60~80 週齢で網膜の血管およびグリア細胞の組織学的変化が報告⁵⁷⁾され, 10 月齢で網膜毛細血管の基底膜の肥厚や周皮細胞の減少など糖尿病患者に見られるような電子顕微鏡所見が観察され⁵⁸⁾, 24 週齢の OLETF ラットでは網膜毛細血管に多くの白血球が捕捉され, 末梢の毛細血管が閉塞しやすいとの報告⁵⁹⁾がある。また別種の自然発症糖尿病[Goto-Kakizaki (G-K)]ラットにおいても,

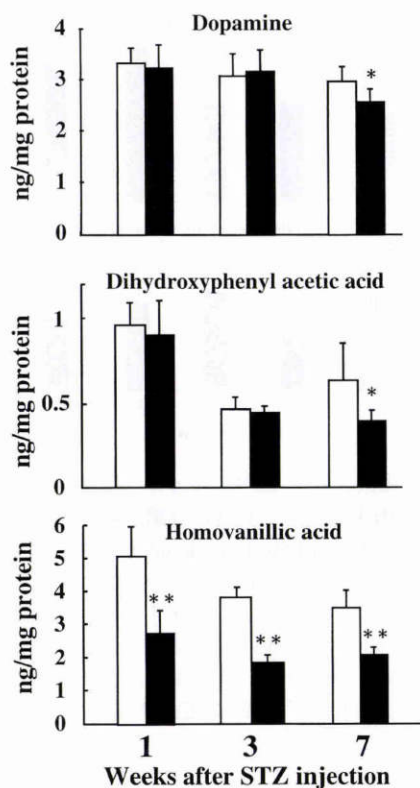


図 21 STZ 誘発糖尿病ラットおよび対照ラットの網膜における dopamine およびその代謝物質の含量(平均値と標準偏差)。

ラットは各測定時期(STZ 注射後 1, 3, 7 週)において異なり, また図 15~20 のラットとも異なる。白は対照ラット, 黒は糖尿病ラットを意味する。検体匹数(眼数)は STZ 注射後 1, 3, 7 週後それぞれで対照ラットでは 5, 5, 6, 糖尿病ラットでは 8, 6, 6 である。*および**は対照ラットに比べ糖尿病ラットにおける有意な低値を意味する(それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$)。STZ による糖尿病誘発法は図 15 に同じである。Eicom pak MA-5 ODS (4.6×150 mm) (エイコム)を用いた高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器(ECD-100, エイコム)により測定した。

1, 3, 5 月齢で眼底に網膜症がみられなくても網膜循環時間が遅延し, 網膜血流量が減少するという⁶⁰⁾。

糖尿病では眼底が一見正常にみえても律動様小波に異常を来しやすいことを臨床症例および STZ 誘発糖尿病ラットで明らかにした。自然発症糖尿病(OLETF)ラットにおいても, 眼底に異常を来さないとはいえ末期には上記の如く網膜に異常が検出されるから, 律動様小波に異常を来しうると予想される。また STZ 誘発糖尿病ラットでは硝子体フルオロフォトメトリー値の異常(図 20)に先行して律動様小波は異常を示した(図 18, 19)から, OLETF ラットにおいても上記の網膜の組織学的および血流学的変化より早期に律動様小波の異常が検出される可能性がある。図 23 に OLETF ラット群および LETO ラット群の体重と血糖値の推移を示す。多食の OLETF ラット群では対照の LETO 群に比べ, 体重は 5 週齢以降

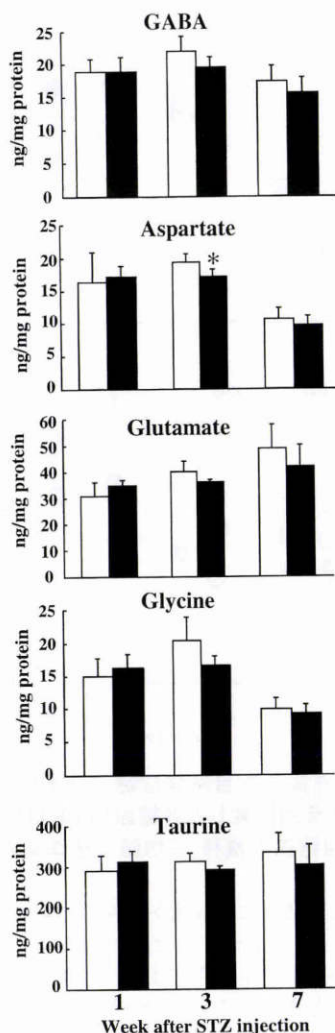


図 22 STZ 誘発糖尿病ラットおよび対照ラットの網膜における γ -aminobutyric acid (GABA), aspartate, glutamate, glycine, taurine の含量(平均値と標準偏差)。

アミノ酸分析により定量した。その他の条件は図 21 に同じである。同一時期では糖尿病ラットと対照ラットとの間で有意差はなかった。検体匹数(眼数)は STZ 注射後 1, 3, 7 週後それぞれで対照ラットでは 5, 5, 9, 糖尿病ラットでは 7, 5, 6 である。

有意に重く, 血糖値は 16 週齢以降有意に高値を示す。全経過中に白内障はほとんど発症せず, 検眼鏡的には糖尿病網膜症はみられない。上記の経過中における律動様小波の振幅の推移を図 24 に示す。多食の OLETF ラット群では対照の LETO 群に比べ O_2 と O_3 の振幅は 10 週齢以降有意に大きい。OLETF ラットでみられるような律動様小波の振幅の増大を著者らは糖尿病患者および他の糖尿病モデル動物では経験していない。しかし糖尿病早期での網膜や腎糸球体の血流増加が指摘され^{61)~63)}, 律動様小波の振幅増大が早期 IDDM の患者⁶⁴⁾⁶⁵⁾および初期糖尿病の患者においてブドウ糖負荷による血糖値上昇時に報告⁶⁶⁾され, その原因として低酸素状態に対する網膜血管調節機構の作動による網膜血流の増加⁶⁵⁾や網膜血流の

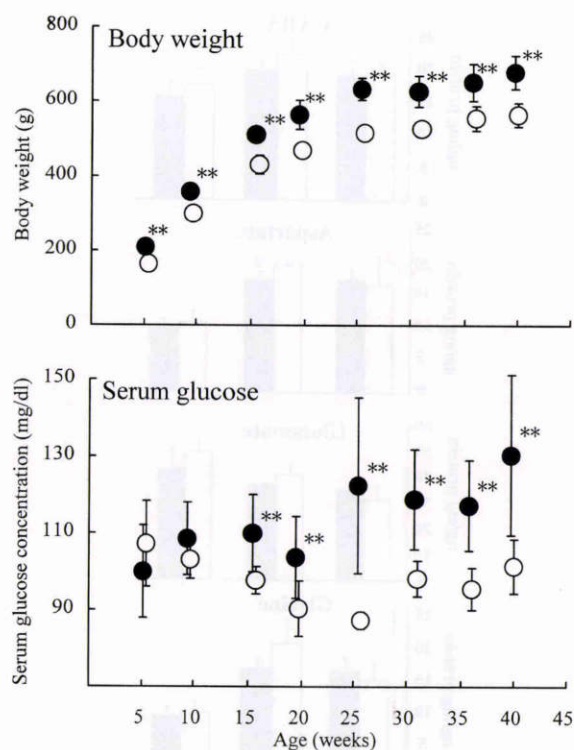


図 23 自由摂食した自然発症糖尿病 OLETF ラット (●) および自由摂食した非糖尿病 LETO ラット (○) の体重と血糖値の推移 (平均値と標準偏差) (各群 10 匹). 空腹時でなく随時に尾静脈から採取した血液の血糖値をグルコースオキシダーゼ法で測定した. * および ** は OLETF ラット群において LETO 群に比べ有意に高いことを意味する (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$).

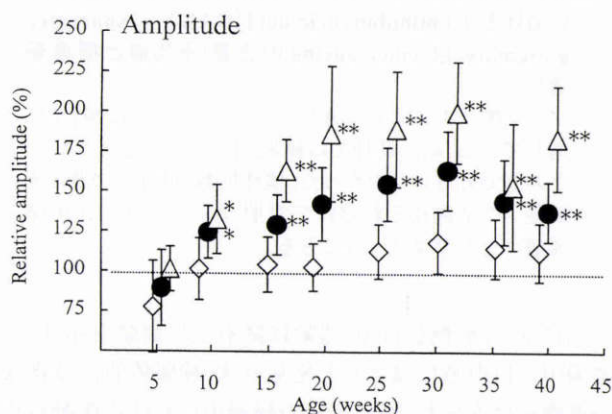


図 24 自由摂食糖尿病 OLETF ラットの律動様小波の振幅の推移 (平均値と標準偏差) (各群 10 匹). 同週齢の自由摂食対照 LETO ラットに対する百分率で示す. * および ** は OLETF ラット群において LETO ラット群に比べ有意に相違することを意味する (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$). ◇: O₁, ●: O₂, △: O₃.

増加時の網膜代謝亢進⁶⁶⁾が示唆された. 糖尿病における律動様小波の振幅低下を網膜内の dopamine 系の活性低下で説明し得ることを述べた (前記 IV). この仮説を

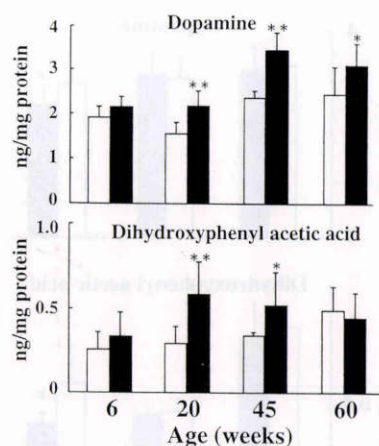


図 25 自由摂食対照 LETO ラット (白) および自由摂食糖尿病 OLETF ラット (黒) の網膜内の dopamine および dihydroxyphenyl acetic acid の含量. * および ** は OLETF ラット群において LETO 群に比べ有意に高いことを意味する (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$). 検体匹数 (眼数) は 6, 20, 45, 60 週齢でそれぞれで LETO ラットでは 9, 8, 6, 8, OLETF ラットでは 8, 9, 24, 13 である. 測定法は図 21 に同じである.

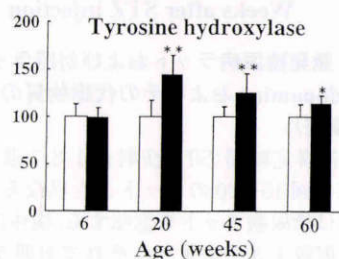


図 26 自由摂食対照 LETO ラット (白) および自由摂食糖尿病 OLETF ラット (黒) の網膜内の tyrosine hydroxylase の mRNA 量. * および ** は OLETF ラット群において LETO 群に比べ有意に高いことを意味する (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$). 検体匹数 (眼数) は 6, 20, 45, 60 週齢でそれぞれで LETO ラットでは 9, 6, 8, 8, OLETF ラットでは 9, 6, 16, 8 である. 網膜から poly A RNA を抽出し, 10 ng の poly A RNA から逆転写 PCR を行った. PCR 産物をアガロース電気泳動し, SYBR® Green I で染色後に Fluor Imager SI (Molecular Dynamics, Sunnyvale, 米国) により定量した. 縦軸に同週齢の LETO ラットでの値を 100% とした相対値で示す.

OLETF ラットにも敷衍できるならば, 律動様小波の振幅が増大する OLETF ラット糖尿病発病後早期では網膜内の dopamine およびその関連物質の量が増えているはずである. 実際に OLETF ラットでは対照 LETO ラットに比べ網膜内の dopamine 量, dihydroxyphenyl acetic acid 量 および tyrosine hydroxylase (dopamine 合成律速酵素) の mRNA 量は 20, 45 および 60 週齢で有意に高い (図 25, 26). すなわち ① STZ 誘発糖尿病ラットで律動様小波の振幅が低下し (図 16, 19), ② STZ 誘発糖尿病ラットの網膜で dopamine およびその代謝物質が減り

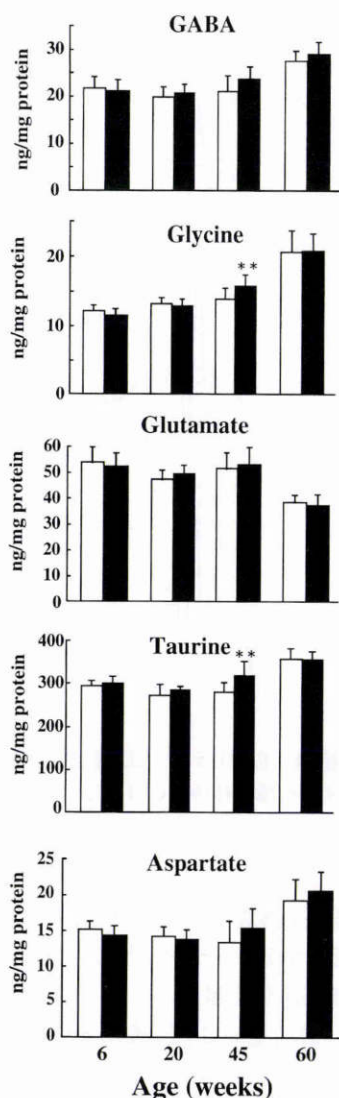


図 27 自由摂食対照 LETO ラット(白)および自由摂食糖尿病 OLETF ラット(黒)の網膜内の GABA, glycine, glutamate, taurine, aspartate の含量(平均値と標準偏差).

糖尿病ラットで対照ラットに比べ有意に少ない時期はなかった. 検体匹数(眼数)は 6, 20, 45, 60 週齢でそれぞれ LETO ラットでは 9, 9, 8, 8, OLETF ラットでは 9, 8, 24, 13 である. アミノ酸分析により定量した.

(図 21), ③律動様小波が dopamine の拮抗剤で減弱し(図 11), ④糖尿病発病後早期の OLETF ラットで律動様小波の振幅が増大し(図 24), ⑤糖尿病発病後早期の OLETF ラットの網膜で dopamine およびその関連物質が増え(図 25, 26), ⑥律動様小波が dopamine で増大する所見(図 11)はすべて統一的に説明される.

OLETF ラットでは対照 LETO ラットに比べ網膜内の GABA, glycine, glutamate, taurine, aspartate のうち glycine と taurine の含量が有意に高い時期があるが, 低い時期はない(図 27). 律動様小波は GABA, aspartate, glutamate, glycine, taurine いずれでも減弱するが, 増大はしない¹⁶⁾⁴⁷⁾. ゆえに OLETF ラットでの律動様小波の

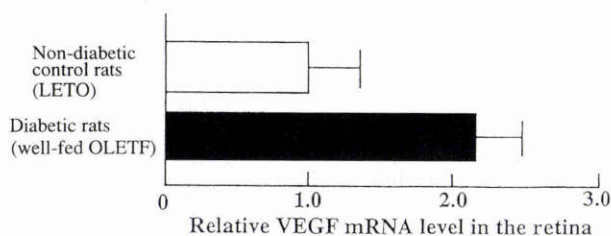


図 28 自由摂食対照 LETO ラット(白, 4 匹)および自由摂食糖尿病 OLETF ラット(黒, 8 匹)の網膜の血管内皮増殖因子(VEGF)の mRNA 量(平均値と標準偏差).

OLETF ラットにおいて有意に高値であった($p < 0.0005$). VEGF の mRNA 発現量は逆転写 PCR で測定された. 60 週齢. 文献 71 から改変転載.

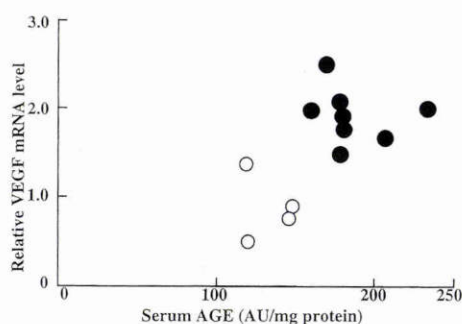


図 29 自由摂食対照 LETO ラット(○)および自由摂食糖尿病 OLETF ラット(●)の網膜の血管内皮増殖因子の mRNA 量と血清中の終末糖化生成物(AGE)の濃度との関係($p < 0.05$).

AGE 濃度は AGE 特異的 ELISA で測定された. 60 週齢. 文献 71 から改変転載.

振幅増大は, dopamine では説明されるが, GABA, aspartate, glutamate, glycine, taurine では説明不能である.

血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) が糖尿病網膜症の発症増悪因子の 1 つとして注目されている^{67)~70)}. 網膜内の VEGF の mRNA 量は OLETF ラットでは対照 LETO ラットに比べて有意に高い(図 28)⁷¹⁾. VEGF の他にも終末糖化生成物 advanced glycation endproducts (AGE) も高血糖状態で増加し, 糖尿病などにおける血管新生を促進する物質の 1 つとして注目されている⁷²⁾⁷³⁾. 血清中の AGE 濃度(AU/mg protein)は OLETF ラット(184.8 ± 23.5)では LETO ラット(132.7 ± 15.7)に比べ有意に高く⁷¹⁾, 血清中の fructosamine 濃度($\mu\text{M/l}$)も OLETF ラット(180.6 ± 28.4)では LETO ラット(147.8 ± 5.7)に比べ有意に高い(いずれも $p < 0.05$)⁷¹⁾. OLETF および LETO ラットにおいて網膜内の VEGF の mRNA 量と血清中の AGE 量とは有意に相関する(図 29)⁷¹⁾.

糖尿病 OLETF ラットには cholecystokinin-A 受容体遺伝子などの異常が指摘され⁷⁴⁾⁷⁵⁾, したがって OLETF ラットにおいて対照 LETO ラットとの間にみられた上

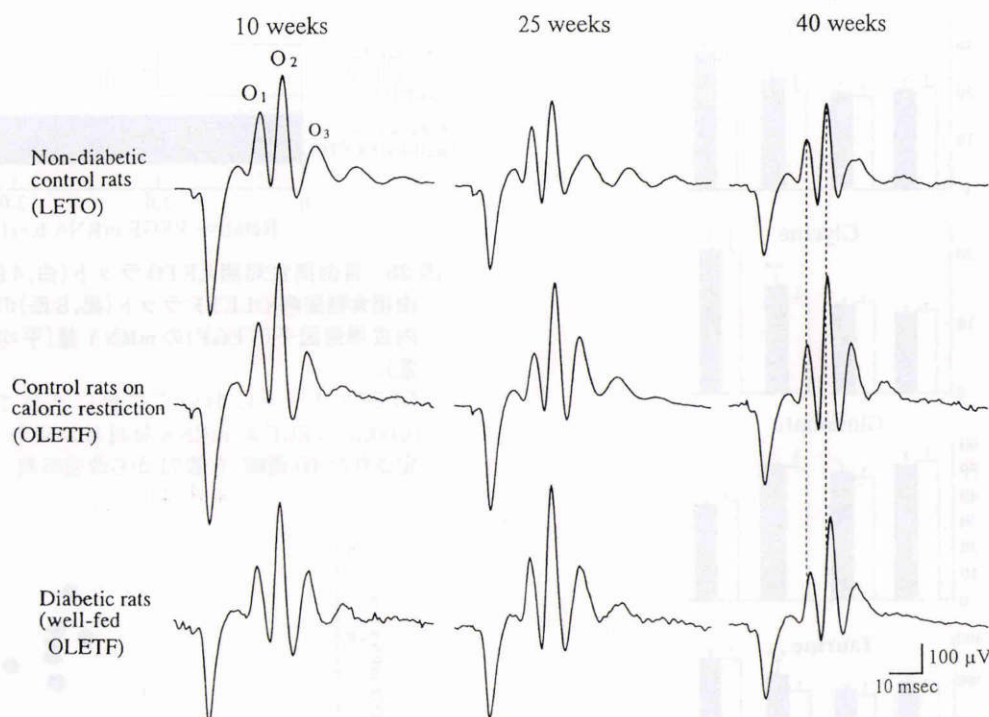


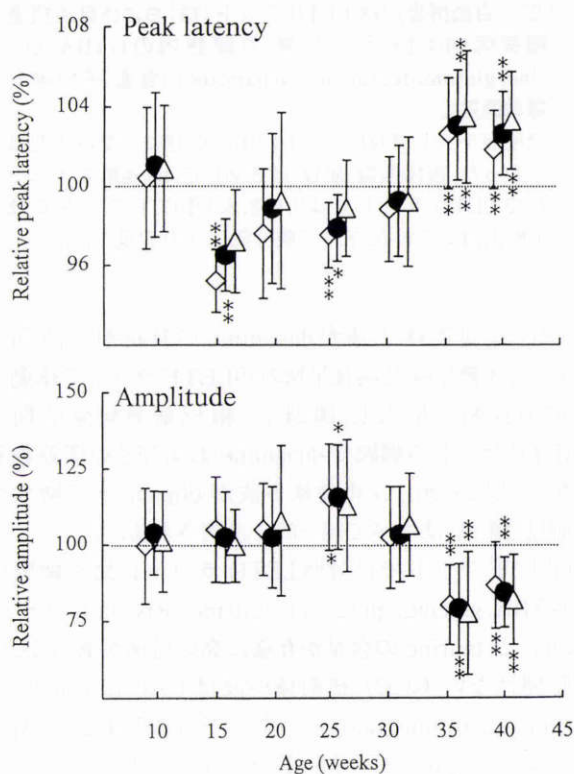
図30 自由摂食 OLETF ラット, 食餌制限 OLETF ラットおよび自由摂食 LETO ラットの糖尿病発病前(10 週齢), 糖尿病発病後早期(25 週齢)および発病後晩期(40 週齢)における律動様小波の 1 例。増幅器の時定数 3 msec. 20 J 全視野刺激。

記の違いが糖尿病状態に基因する可能性のほかに遺伝的因子による可能性も考慮せねばならない。そこで図 30 では対照 LETO ラットの他に、遺伝的因子の影響を排除するために 6 週齢から食餌制限をして体重を対照 LETO ラットと同程度に抑えた OLETF ラットを対照として、自由に摂食(飽食)させ糖尿病状態に陥らせた OLETF ラットの律動様小波を示す。律動様小波の振幅は OLETF ラットでは節食・飽食ともに LETO ラットに比べ初期・中期には大きい(図 24 の所見と同じ)。しかし晩期では節食 OLETF ラットと飽食 OLETF ラットとの間で相違が生じ、すなわち節食 OLETF ラットに比べ飽食 OLETF ラットでは律動様小波の振幅は減弱し頂点潜時は延長する(図 30, 31)。ゆえに飽食 OLETF ラットの晩期にみられる律動様小波所見は遺伝的因子ではなく糖尿病状態に基因し、かつ糖尿病患者(NIDDM)に見られる所見(図 1~3)によく対応する。

図 31 自由摂食 OLETF ラット(10 匹)の律動様小波の頂点潜時および律動様小波の振幅の推移(平均値と標準偏差)。

同週齢の食餌制限 OLETF ラット(14 匹)に対する百分率で示す。食餌制限ラットでは同週齢の対照 LETO ラットと体重がほぼ同程度となるように食餌量を約 3 割減らした。*および**は自由摂食 OLETF ラットにおいて食餌制限 OLETF ラット群に比べ有意に相違することを意味する(それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$)。◇: O₁, ●: O₂, △: O₃

前記の神経伝達物質ないしその候補物質では律動様小波の振幅は変化するが、その頂点潜時はほとんど変化しない「振幅型異常」を惹起する¹⁶⁾⁴⁷⁾。糖尿病患者は初期ないし軽症では「潜時型異常」を、晩期ないし重症では「混合



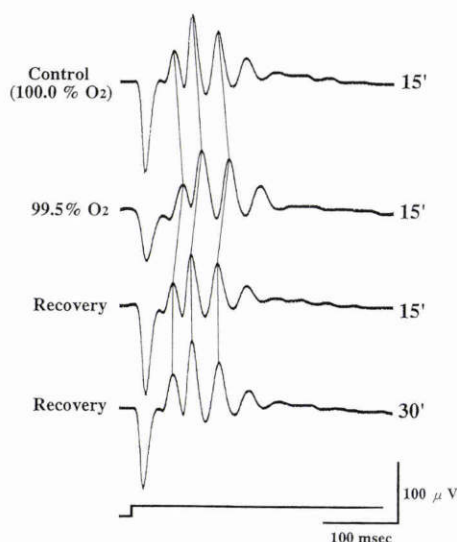


図 32 ウサギ摘出眼杯の律動様小波におよぼす酸素分圧の影響。

摘出眼杯を浸す浸漬液に通気する気体(1気圧)を100.0%酸素を対照(最上方の波形)として99.5%酸素・0.5%窒素に換え(2番目の波形),再度100.0%酸素に戻した(3,4番目の波形).右の数字は通気を開始または変更してからの時間(分)を意味する.文献44から転載.

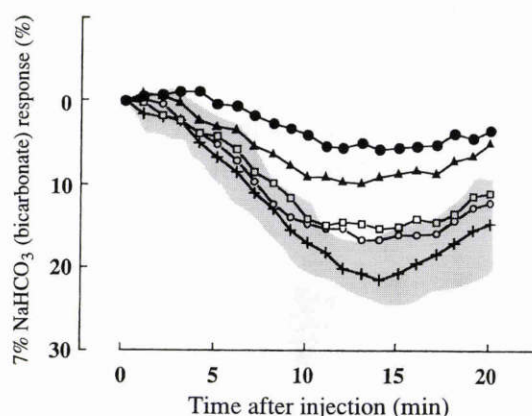


図 33 重炭酸応答の非糖尿病対照群および糖尿病網膜症病期別の平均波形。

+および影を付した範囲は正常者群におけるそれぞれ平均値と正常範囲を示す.0期:○, AI期:□, AII期:▲, BI期:●.重炭酸応答の記録法は文献10に記載されている.

型異常」を呈する場合が多い(II参照).ゆえに糖尿病患者で律動様小波の異常型の説明には神経伝達物質のみでは不十分であり,潜時延長をもたらす因子を加味せねばならない.まだこの因子を断定するには至っていないが,次の実験結果はこれに示唆を与える.すなわちウサギで低酸素空気(8~11%酸素)を呼吸させると,律動様小波の振幅は減弱せずに頂点潜時のみが選択的に延長し,「潜時型異常」を作ることができる⁷⁶⁾.しかし低酸素空気呼吸では得られた律動様小波の変化は低酸素の網膜への直接的

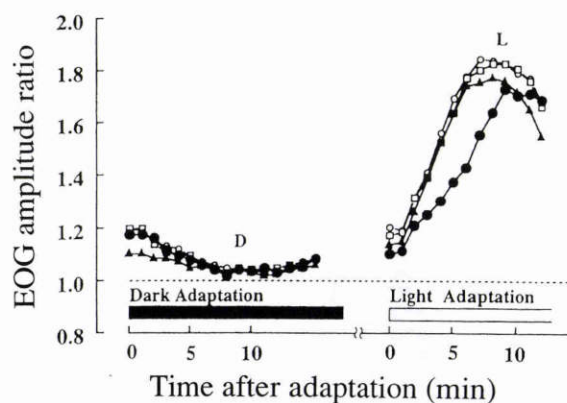


図 34 EOGの暗極小(D)および明極大(L)の非糖尿病正常者群および糖尿病網膜症病期別の平均波形。

暗極小および明極大の記録法は文献10に記載されている.0期:○, AI期:□, AII期:▲, BI期:●.

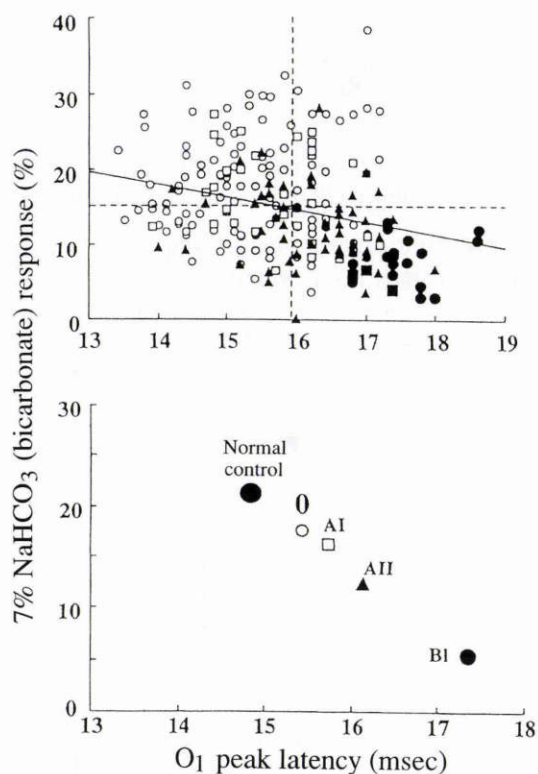


図 35 網膜症の病期別にみた重炭酸応答の大きさと律動様小波(O_1)の頂点潜時との関係。

横点線は重炭酸応答の大きさの正常下限,縦点線は O_1 頂点潜時の正常上限を示す.下のグラフは両者の平均値の関係を示す.下のグラフの大きい●は非糖尿病対照群を意味する.0期:○, AI期:□, AII期:▲, BI期:●.文献10から転載.

影響によるのか,または全身的影響を介する二次的変化なのかを区別できない.これを区別する結果を図32に示す.すなわち全身の影響を排除できる摘出眼杯(ウサギ)において摘出眼杯を浸す浸漬液に通気する酸素圧を100%からわずかに99.5%に低下させると,律動様小波の頂点潜時は選択的に延長し,「潜時型異常」を惹起できる

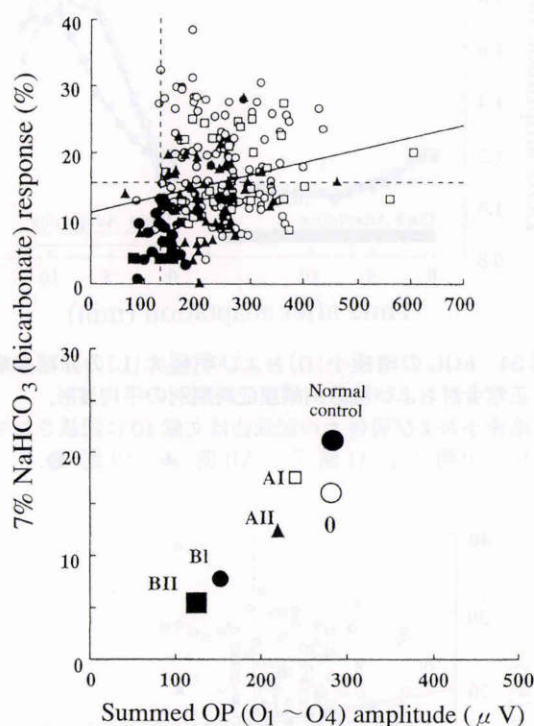


図 36 網膜症の病期別にみた重炭酸応答の大きさと律動様小波の振幅 ($O_1 \sim O_4$ 振幅の和) との関係。

横点線は重炭酸応答の大きさの正常下限、縦点線は律動様小波の振幅の正常下限を示す。下のグラフは両者の平均値の関係を示す。下のグラフの大きい●は非糖尿病対照群を意味する。0 期:○, AI 期:□, AII 期:▲, BI 期:●, BII 期:■。文献 10 から転載。

(図 32)⁴⁴⁾。また組織呼吸を阻害するシアンの硝子体内注入(ウサギ)⁷⁶⁾や網膜動脈閉塞症の症例¹⁶⁾では律動様小波の振幅も低下するが、頂点潜時は延長する(混合型異常)。

以上、糖尿病では臨床症例・モデル動物ともに眼底検査では網膜症を呈しなくても網膜には、ERG 的、生化学的、遺伝子的異常が生じ、臨床症例では心理物理学的(動体検知コントラスト感度)異常が生じ得ることが判明した。このうち ERG 検査および動体検知コントラスト感度検査は高感度であり、完全に無侵襲的であり、反復して実施可能であり、したがって糖尿病網膜症の早期診断に有用であり、動体検知コントラスト感度検査は集団検診にさえ活用できよう。

VI 糖尿病性網膜色素上皮症

上皮細胞は神経細胞に比べ一般に侵襲に弱いとされる。しかし網膜色素上皮は低酸素状態で容易に機能障害に陥る⁷⁷⁾⁷⁸⁾。したがって種々の組織の乏血を来たしやすい糖尿病において網膜色素上皮の機能障害が容易に惹起されると推論されるが、その実証は困難であった。その主な理由は、網膜色素上皮の特異的な検査手段が従来なかったことにある。当教室では、網膜色素上皮の細胞膜に接する細胞外液の組成の変化に呼応して、その膜電位が変化しうる点に着目した。そして臨床に繁用される下記の 3 種の薬剤によって網膜色素上皮の膜電位が変化し⁸⁾⁹⁾¹⁸⁾、この変化に呼応して人の眼球電位図(electro-oculogram, EOG)の振幅も変化することを見出し、この EOG 変化を用いて網膜色素上皮に特異的な検査法を創

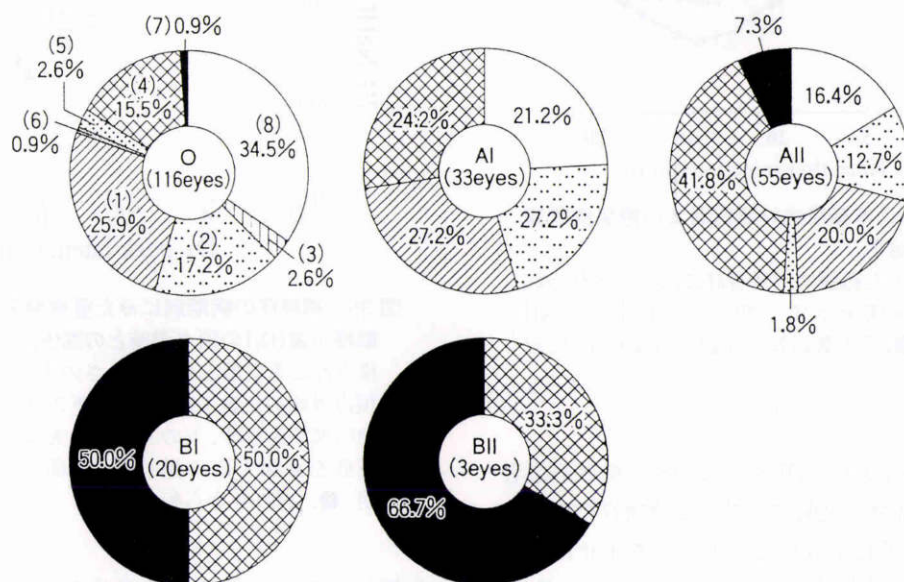


図 37 網膜症の病期別にみた律動様小波の頂点潜時 (O_1), 振幅 ($O_1 \sim O_4$ の和) および重炭酸応答の振幅の所見別頻度。

被検眼は律動様小波・重炭酸応答の所見に基づいて次の 8 群に区別された。①重炭酸応答振幅減弱, 他の 2 項目正常。② O_1 頂点潜時延長, 他の 2 項目正常。③律動様小波振幅減弱, 他の 2 項目正常。④律動様小波振幅正常, 他の 2 項目異常。⑤ O_1 頂点潜時正常他の 2 項目異常。⑥重炭酸応答振幅正常, 他の 2 項目異常。⑦ 3 項目ともに異常。⑧ 3 項目ともに正常。

案した^{7)~11)}.すなわち正常人眼 EOG 振幅がメイロン®(7% 重炭酸ナトリウム), フルクトマニト®(高浸透圧剤), ダイアモックス®(炭酸脱水酵素阻害剤)によって減少することを見出し, それぞれ重炭酸応答, 高浸透圧応答およびダイアモックス応答と命名した. これらの薬剤の投与前の EOG 振幅 V_0 に対する EOG 振幅の減少率 $100 \times (V_0 - V_{\min}) / V_0$ (ただし, $V_{\min}$ は薬剤投与後の EOG 振幅の最小値) をこれらの応答の振幅と定義し, その正常範囲を決定し, 正常範囲下限未満の場合を応答の減弱と判定した. これらの新しい応答を誘起するには視細胞に対する光刺激が不要であるので, 従来の方法とは全く違い視細胞の影響から独立して網膜色素上皮に特異的にその異常の有無を判定できる. 日常診療に使用される cysteine (ミノファーゲン C®に含有) によっても眼球常電位が変化することを当教室で見出しているが⁷⁹⁾, この現象の人間 EOG での検証でまだ行われていない.

図 33 は正常対照(非糖尿病)および糖尿病網膜症病期別に重炭酸応答の平均波形を示す. 網膜症の病期が重篤なほど EOG 振幅の変化率(重炭酸応答の振幅)は小さい. しかし旧来の EOG の暗極小と明極大には網膜症の病期別の違いはほとんどみられない(図 34).

図 2 C に重炭酸応答の振幅の平均値と標準偏差を正常対照および網膜症病期別に示す. 重炭酸応答の振幅の平均値は 0 期において早くも正常対照に比べて有意に低下する. すなわち糖尿病では眼底変化に先行して網膜色素上皮機能失調が発症し得る. 0 期では重炭酸応答は約

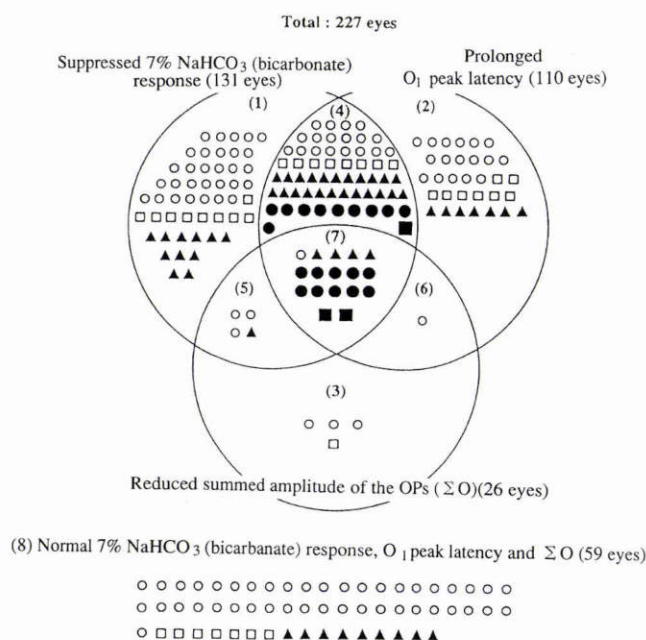


図 38 重炭酸応答の振幅, 律動様小波の頂点潜時(O_1)および律動様小波の振幅($O_1 \sim O_4$ の和)の検査項目の所見別にみた網膜症の発症眼数.

被検眼は図 37 と同じ基準に基づいて 8 群に区分された. 0 期: ○, AI 期: □, AII 期: ▲, BI 期: ●, BII 期: ■. 文献 10 から転載.

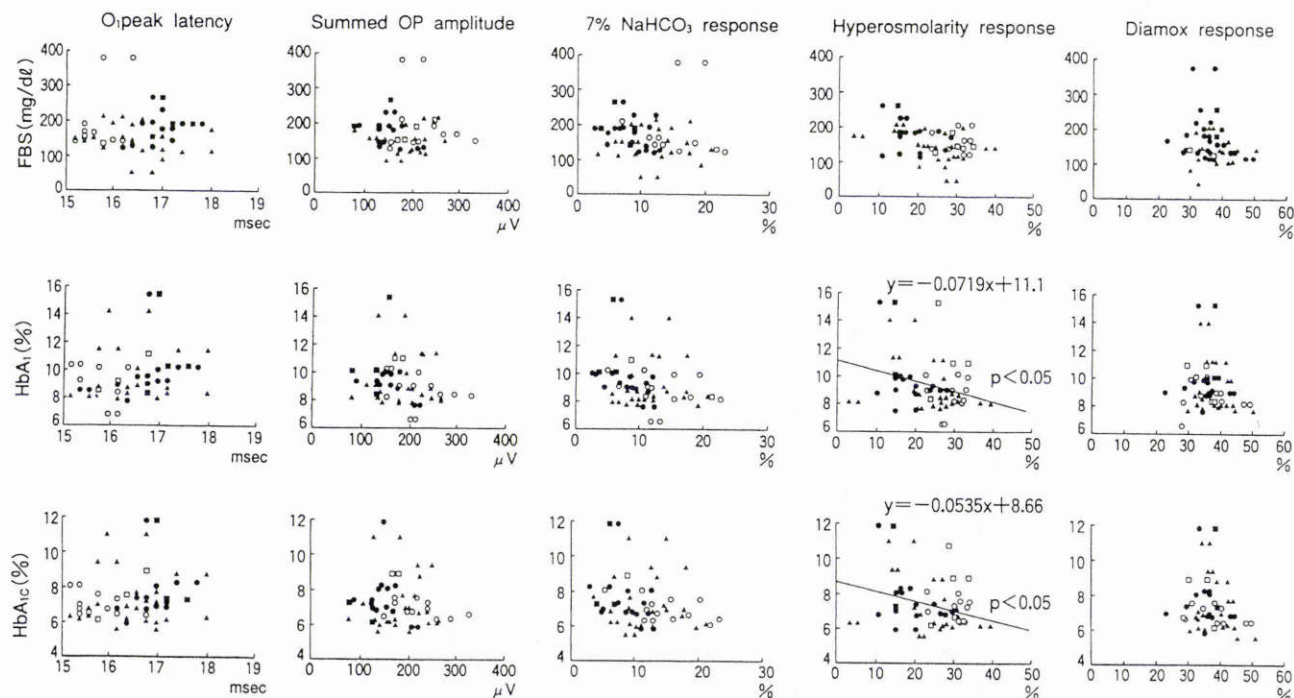


図 39 糖尿病症例における律動様小波の頂点潜時(O_1), 振幅($O_1 \sim O_4$ の和)および 3 種の EOG 応答の振幅と空腹時血糖値(FBS), HbA_{1c} 値および HbA_{1c} 値との関係.

0 期: ○, AI 期: □, AII 期: ▲, BI 期: ●, BII 期: ■. 文献 10 から転載.

表1 糖尿病症例における律動様小波の頂点潜時(O_1), 振幅($O_1 \sim O_4$ の和)および3種のEOG応答の振幅と各種の血液検査所見との相関の有意水準

	O_1 頂点潜時	律動様小波 振幅	重炭酸応答	高浸透圧応答	ダイアモックス 応答
空腹時血糖	+ 0.9724	- 0.4400	- 0.5998	- 0.2245	- 0.4158
グリコヘモグロビン A_{1c}	+ 0.0796	- 0.2416	- 0.1522	- 0.0156	- 0.7440
グリコヘモグロビン A_{1c}	+ 0.1847	- 0.5442	- 0.2706	- 0.0263	- 0.2715
血中尿素窒素	+ 0.0076	- 0.1082	- 0.0063	- 0.1979	- 0.6405
クレアチニン	+ 0.1332	+ 0.6859	- 0.7467	- 0.8854	+ 0.0851
総コレステロール	- 0.5108	- 0.8105	+ 0.7818	- 0.9381	- 0.1089
遊離コレステロール	- 0.9494	- 0.6214	- 0.7402	- 0.8095	- 0.3695
トリグリセライド	+ 0.0249	+ 0.3598	- 0.0027	- 0.5079	- 0.3237
リン脂質	+ 0.9930	+ 0.3862	- 0.9651	+ 0.6851	- 0.2763
非エステル化脂肪酸	- 0.1226	+ 0.2369	+ 0.0002	+ 0.5685	- 0.0233
カイロミクロン	+ 0.3436	- 0.2811	+ 0.5979	+ 0.0758	+ 0.1322
超低比重リポ蛋白	+ 0.0095	- 0.1442	- 0.0021	- 0.1720	- 0.1796
低比重リポ蛋白	+ 0.7616	- 0.0891	- 0.0741	+ 0.4079	- 0.2464
高比重リポ蛋白	- 0.0647	+ 0.0829	< + 0.0001	+ 0.2749	- 0.2715
アポ蛋白 A-I	+ 0.3273	+ 0.0322	< + 0.0001	+ 0.2511	- 0.0594
アポ蛋白 A-II	+ 0.4243	+ 0.0157	+ 0.0781	+ 0.3773	- 0.1694
アポ蛋白 B	+ 0.9174	- 0.1937	- 0.0136	+ 0.6494	- 0.1523
アポ蛋白 C-II	+ 0.0754	- 0.5844	- 0.0182	- 0.4474	- 0.2727
アポ蛋白 C-III	+ 0.0863	- 0.9084	- 0.0712	- 0.5088	- 0.3849
アポ蛋白 E	- 0.0128	+ 0.1769	+ 0.9684	+ 0.2001	- 0.6591
血小板数	- 0.8428	+ 0.1183	- 0.4769	+ 0.9893	+ 0.2800
プロトロンビン時間	- 0.1925	+ 0.8673	+ 0.0700	+ 0.0102	- 0.5554
活性化部分トロンボプラスチン時間	+ 0.2910	+ 0.2254	- 0.8489	+ 0.3788	- 0.7580
フィブリノーゲン	+ 0.3268	- 0.1800	- 0.2536	- 0.0885	+ 0.6898
フィブリン分解産物	+ 0.0434	- 0.2147	- 0.0424	- 0.4815	+ 0.9331
アンチトロンビンIII	- 0.0457	+ 0.0010	- 0.4654	+ 0.1882	- 0.9644
プラスミノーゲン	- 0.4036	+ 0.0695	- 0.2164	- 0.4975	+ 0.3444
α_1 プラスミン抑制因子	- 0.0887	+ 0.0094	- 0.3582	+ 0.7372	- 0.8468

+は正, -は負の相関を意味する. 太字の数字は危険率5%未満を意味する. 文献10から改変転載.

45%の眼で異常である. 重炭酸応答は網膜症の病期増悪と共にその異常頻度を増し, BI期とBII期では調べた全例で異常を呈する(図3). 網膜色素上皮層を前後に挟んで生ずる電位(trans-epithelial potential)は細胞外液のpH変化に応じて変化する. 糖尿病においては血液pHは通常acidosisを呈し, しかも糖尿病では血液のpH緩衝能は小さい. したがって重炭酸イオン(アルカリ性)投与は, 正常者に比べて糖尿病患者では血液pHを大きく変化させる可能性が高い. にもかかわらず糖尿病において重炭酸応答が減弱する事実は, 本病における本応答の減弱が血液側の要因ではなく網膜色素上皮側の障害に基因することを示唆する. 急性の実験的糖尿病では網膜色素上皮の透過性異常が認められること⁸⁰⁾もその傍証となるう.

図35と36はそれぞれ重炭酸応答の振幅と律動様小波の O_1 頂点潜時および振幅($O_1 \sim O_4$ の振幅の和)との関係を示す. 両者間にはいずれも有意な相関がみられる. 重炭酸応答および律動様小波が共に異常な眼では重篤な網膜症が多い(図35~38). 他方, 重炭酸応答の振幅, O_1 頂点潜時および振幅のいずれもが正常範囲にある眼の約7割では網膜症はみられず, またこのような眼では重症の網膜症はほとんどみられない(図38). この所見は, 白内障や硝子体混濁のために眼底の精密検査が困難な症例における網膜症の重篤度の推測に有用である.

糖尿病における律動様小波異常の発現機序をめぐり, 律動様小波異常の程度と血液検査所見との間の相関が検討されてきたが, いまだ定見には至っていない. 図39および表1に律動様小波および上記の3種のEOG応答と各

種の血液検査所見との間の相関の有無を示す。空腹時血糖値とはいずれも応答も有無には相関しなかった。高浸透圧応答の振幅と HbA_{1c} 値および HbA_{1c} 値との間には有意な相関がみられ、これらが高値であるほど高浸透圧応答の振幅は小さい。有意ではないが重炭酸応答の振幅についても同様の傾向がみられる。高浸透圧応答の発生には網膜色素上皮層を挟む浸透圧勾配の形成が必要である⁸¹⁾から、高浸透圧応答の減弱が HbA_{1c} および HbA_{1c} の高値と相関傾向を示すことは、浸透圧勾配の形成を妨げるような網膜色素上皮の障害が生ずるには糖化ヘモグロビン値を長期にわたって上昇させるほどの高血糖の持続が必要なことを示唆する。その他の血液検査項目についても律動様小波・EOG 応答所見との間に有意な正または負の相関を示す項目がある(表 1)¹⁰⁾。律動様小波の頂点潜時は血中尿素窒素、超低比重リポ蛋白、アポ蛋白 E と、律動様小波の振幅はアンチトロニン III と、重炭酸応答は血中尿素窒素、トリグリセライド、非エステル化脂肪酸、超低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、アポ蛋白 AI、アポ蛋白 B、フィブリン分解産物と、高浸透圧応答は HbA_{1c} 、 HbA_{1c} と、ダイアモックス応答は非エステル化脂肪酸とそれぞれ相関し¹⁰⁾、律動様小波の振幅と重炭酸応答は血管硬化および易血栓性に、高浸透圧応答は血糖コントロールに、ダイアモックス応答は易血栓性に影響されやすいと推論されるから、糖尿病による網膜内外層障害に脂質代謝異常や血液凝固亢進も関与する可能性が高い。糖尿病による網膜内外層障害の発症・増悪を予防・抑制するには従来から重要視されている血糖コントロールに加えて血液凝固能亢進や脂質代謝異常の改善も重要であろう。

以上、前網膜症期に網膜電図の律動様小波の選択的異常およびこれと対応する視機能異常ならびに網膜の生化学的異常が発生することが判明した。糖尿病網膜症は全身的な微小血管症の 1 つの表現として従来理解され、かつ対処されてきた。しかし糖尿病における律動様小波の異常は硝子体フルオロフォトメトリ⁴⁴⁾⁴⁶⁾(図 20)や蛍光眼底血管造影法¹⁶⁾で検知される網膜血管症にしばしば先行する。この知見は血管症としての網膜症に先行して網膜内の神経細胞の機能失調が発生することを意味し、ここに糖尿病性網膜内神経障害(diabetic intraretinal neuropathy)という概念を提唱する。この異常の早期発見のための他覚的指標として律動様小波が、自覚的指標として動体検知コントラスト閾値が役立つ。

網膜のみならず中枢神経に関しても、糖尿病ラットにおいて不安類似行動が報告⁸²⁾され、糖尿病患者における情緒障害など^{83)~86)}や糖尿病動物における脳内の神経伝達物質(dopamine など)の代謝異常が指摘され^{39)~41)}、高血糖は脳内の dopamine 作動性神経細胞の活動を低下させ⁴²⁾、また中枢神経機能障害が一見ないようにみえる糖尿病患者においても中枢神経系の異常を意味す電気生理

学的所見が報告⁸⁷⁾され、さらに糖尿病患者で脳に CT や MRI 上の異常が指摘されている⁸⁸⁾⁸⁹⁾。すなわち糖尿病における神経細胞の機能失調は網膜にとどまらず、広く中枢神経にもおよぶ(糖尿病性中枢神経障害 diabetic encephalopathy)と考えるべきであり、糖尿病診療に関して患者の協力と理解を求める際にこの点を十分に念頭に置くべきであろう。

本研究に当たり、表記の共同研究者および協力研究者の方々から賜りました多大の御支援に深く感謝いたします。本研究に文部省科学研究費補助金(課題番号 10671637, 05671459)の援助を受けた。

文 献

- 1) 米村大蔵: E.R.G.に現れる律動様小波. 日眼会誌 66: 1566—1584, 1962.
- 2) Yonemura D, Aoki T, Tsuzuku K: Electoretinogram in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 68: 19—24, 1962.
- 3) Yonemura D, Tsuzuku K, Aoki T: Clinical importance of the oscillatory potential in the human ERG. Proc 1st Sym Internat Soc Clin ERG. Acta Ophthalmol Suppl 70: 115—122, 1962.
- 4) Motokawa K, Mita T: Über eine einfachere Untersuchungsmethode und Eigenschaften der Aktionsströme der Netzhaut des Menschen. Tohoku J exp Med 42: 114—133, 1942.
- 5) Speros P, Price J: Oscillatory potential. History, techniques and potential use in the evaluation of disturbances of retinal circulation. Surv Ophthalmol 25: 237—252, 1981.
- 6) Bresnick GH, Korth K, Groo A, Palte M: Electoretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. Arch Ophthalmol 102: 1307—1311, 1984.
- 7) 真館幸子: 眼球常存電位におよぼす高浸透圧負荷の効果とその臨床応用. (I) ヒト, サルおよびイヌにおける検討. 日眼会誌 86: 374—384, 1982. (II) 正常者における検討. 日眼会誌 86: 385—395, 1982. (III) 数種の眼底疾患における検討. 日眼会誌 86: 396—473, 1982.
- 8) 向 茂雄: 高浸透圧負荷に対する網膜色素上皮の電気的応答. 日眼会誌 89: 482—497, 1985.
- 9) 瀬川安則: 炭酸水素ナトリウムに対する網膜色素上皮の電気的応答とその臨床応用. I. ネコおよびウサギにおける検討. 十全医会誌 96: 1008—1021, 1987. II. 正常眼および病眼における検討. 十全医会誌 96: 1022—1041, 1987.
- 10) 瀬川要司: 糖尿病における網膜色素上皮症. 十全医会誌 105: 743—781, 1994.
- 11) Kawasaki K, Tanabe J, Wakabayashi K: Non-photopic standing potential responses: Hyperosmolarity, bicarbonate, and Diamox responses. In: Heckenlively JR, Arden GB (Eds): Principles and

- Pratice of Clinical Electrophysiology of Vision. Mosby Year Book, St. Louis, 163—166, 1991.
- 12) 米村大蔵, 蓮井 勲, 河崎一夫: 正常人眼 ERG の律動様小波の統計的観察. 眼紀 23: 390—395, 1972.
 - 13) 米村大蔵, 河崎一夫: 人眼網膜電図の糖尿病への応用. 糖尿病学. 359—374, 診断と治療社, 東京, 1980.
 - 14) 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): 科学評論社, 東京, 238—252, 1979.
 - 15) 米村大蔵, 河崎一夫: 律動様小波とその臨床. 眼科 Mook 14, 眼と電気生理. 田澤 豊(編): 金原出版, 東京, 59—70, 1980.
 - 16) 米村大蔵, 河崎一夫: 臨床網膜電図学, 医学書院, 東京, 1985.
 - 17) 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: 162—222, 1979.
 - 18) Shirao Y, Kawasaki K: Electrical responses from diabetic retina. Prog Retinal Eye Res 17: 59—76, 1998.
 - 19) Karwowski C, Kawasaki K: Oscillatory potentials. In: Heckenlively JR, Arden GB (Eds): Principles and Pratice of Clinical Electrophysiology of Vision. Mosby Year Book, St. Louis, 125—128, 1991.
 - 20) 白尾 裕: ERG 構成成分の細胞起源と解釈. 眼科 34: 625—635, 1992.
 - 21) 松村孝司: 糖尿病網膜症早期における自覚的視機能異常の検出. 十全医会誌 103: 478—495, 1996.
 - 22) 福田雅俊: 糖尿病眼科学. 123—127, 医学書院, 東京, 1986.
 - 23) 渡辺雅美, 河崎一夫, 白尾 裕, 松村孝司: 動体検知コントラスト閾値—POAG における新種の自覚的視機能異常. 臨眼 45: 1837—1841, 1991.
 - 24) Ehinger B: Functional role of dopamine in the retina. Progress Retinal Res 2: 213—232, 1983.
 - 25) Negishi K, Teranishi T, Tato S: Dopaminergic system in teleost retina. Prog Retinal Res 9: 1—48, 1989.
 - 26) 加藤 要: 網膜内ドーパミン作動性神経細胞機能に関する研究. 十全医会誌 104: 428—453, 1995.
 - 27) 白尾 裕, 加藤 要, 田村敏博, 佐々木次寿, 河原崎正裕, 東出朋巳, 他: ドーパミンおよびハロペリドール硝子体注入のウサギ in-vivo ERG におよぼす影響. 眼紀 45: 23—28, 1994.
 - 28) 田川茂樹, 白尾 裕, 田村敏博, 小林 顕, 加藤 要: ドーパミンによる網膜電図変化に関与するドーパミン受容体の検討. 日眼会誌 100: 139—144, 1996.
 - 29) 小林 顕, 白尾 裕, 田川茂樹, 加藤 要, 田村敏博: 網膜内因性ドーパミンによるウサギ in vivo 網膜電図の変化. 日眼会誌 100: 111—117, 1996.
 - 30) 高綱陽子, 安達恵美子, 稲生英俊, 千葉胤道: ドーパミン神経毒 MPTP のマウス網膜に及ぼす影響. 日眼会誌 96: 767—775, 1992.
 - 31) Ehinger B: Functional role of dopamine in the retina. Prog Retinal Res 2: 213—232, 1983.
 - 32) Negishi K, Teranishi T, Tato S: Dopaminergic system in teleost retina. Prog Retinal Res 9: 1—48, 1989.
 - 33) Dearry A, Burnsude B: Doperminergic regulation of cone retinomotor movement in isolated teleost retinas. I. Induction of cone contraction is mediated by D 2 receptors. J Neurochem 46: 1006—1021, 1986.
 - 34) Teranishi T, Negishi K, Kato S: Dopamine modulates S-potential amplitude and dye-coupling between external horizontal cells in carp retina. Nature 301: 243—246, 1983.
 - 35) Tran VT, Dickman M: Differential localization of dopamine D 1 and D 2 receptors in rat retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1620—1626, 1992.
 - 36) Brecha CN, Oyster CW, Takahashi ES: Identification and characterization of tryrosine hydroxylase immunoreactive amacrine cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 66—70, 1984.
 - 37) Voigt T, Wassel H: Dopaminergic innervation of A II amacrine cells in mammalian retina. J Neurosci 7: 4115—4128, 1987.
 - 38) Famiglietti E, Kolb H: A bistratified amacrine cell and synaptic circuitry in the inner plexiform layer of the retina. Brain Res 21: 1598—1563, 1975.
 - 39) Nishimura C, Kuriyama K: Alterations in the retinal doperminergic system in rats with streptozotocin-induced diabetes. J Neurochem 45: 448—455, 1985.
 - 40) Trulson ME, Himmel CD: Decreased brain dopamine synthesis rate and increased [3 H] spiroperidol binding in streptozotocin-diabetic rats. J Neurochem 40: 1456—1459, 1983.
 - 41) Figlewicz DP, Brot MD, McCall AL, Szot P: Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: a molecular study. Brain Res 736: 54—60, 1996.
 - 42) Saller CF, Chiodo LA: Glucose suppresses basal firing and haloperidol-induced increases in the firing rate of central dopaminergic neurons. Science 210: 1269—1271, 1980.
 - 43) Engerman RL, Kern TS: Retinopathy in animal models of diabetes. Diab Metab Rev 11: 109—120, 1995.
 - 44) 酒井宏之: ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおける網膜電図変化とその要因に関する研究. 十全医会誌, 印刷中
 - 45) 佐藤秀蔵: ラット及びビヌにおける視覚毒性試験法並びにその応用に関する研究. 武田研究所報 45: 1—42, 1986.
 - 46) Yoshida A, Kojima M, Ogasawara H, Ishiko S: Oscillatory potentials and permeability of the blood-retinal barrier in noninsulin-dependent diabetic

- patients without retinopathy. *Ophthalmology* 98: 1266—1271, 1991.
- 47) 河崎一夫, 米村大蔵: 神経伝達物質と網膜電気現象. 眼科 Mook 14, 眼と電気生理, 田澤 豊(編): 金原出版, 東京, 22—34, 1980.
- 48) Wässle H, Koulen P, Brandstätter JH, Fletcher EL, Becker C-M: Glycine and GABA receptors in the mammalian retina. *Vision Res* 38: 1411—1430, 1998.
- 49) Neal MJ: Amino acid neurotransmitter substances in the vertebrate retina. *Gen Pharmac* 7: 321—332, 1976.
- 50) 酒井宏之, 望月清文, 鳥崎真人: ロメフロキサシンのウサギ網膜に及ぼす影響. 日眼会誌 97: 812—819, 1993.
- 51) Ishikawa A, Ishiguro S, Tamai M: Changes in GABA metabolism in streptozotocin-induced rat retinas. *Curr Eye Res* 15: 63—71, 1995.
- 52) 梶浦祐子, 井上正則, 山本 節, 岡田安弘: ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット網膜における gamma-aminobutyric acid の変化. 日眼会誌 98: 449—452, 1994.
- 53) Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T: Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. *Diabetes* 41: 1422—1428, 1992.
- 54) 栗山 洋: 内臓脂肪蓄積に伴う高脂血症発症機序の解明. OLETF rat における VLDL 分泌関連酵素・タンパクの発現を中心に. OLETF ラット研究会記録 2: 26—30, 1996.
- 55) 槇野博史, 久代昌彦, 四方賢一, 杉本 光, 秋山賢次, 太田善介: OLETF ラットの腎組織における細胞外基質構成成分の変化. OLETF ラット研究会記録 1: 69—73, 1995.
- 56) 渡辺有三, 水本大城, 福沢良彦, 堀田 饒: OLETF ラットの腎所見. 尿所見と腎所見の対比. OLETF ラット研究会記録 1: 74—78, 1995.
- 57) 木村 聡, 鶴谷知子, 吉本弘志: OLETF ラットにおける網膜の組織学的変化. OLETF ラット研究会記録 1: 85—88, 1995.
- 58) 宮村紀毅, Bhutto Imran, 雨宮次生: 自然発症糖尿病モデル OLETF ラット網膜の電子顕微鏡的観察. その 2. 周皮細胞の変化. 日眼会誌 102(臨時増刊号): 130, 1998.
- 59) Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y: In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, In press.
- 60) Miyamoto K, Ogura Y, Nishiwaki H, Matsuda N, Honda Y, Kato S, et al: Evaluation of retinal microcirculatory alterations in the Goto-Kakizaki rat. A spontaneous model of non-insulin-dependent diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 898—905, 1996.
- 61) Kohner EM, Patel V, Rassam SMB: Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 44: 603—607, 1995.
- 62) Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, Kikuchi M: Blood velocity in ophthalmic artery determined by the color Doppler imaging in normal subjects and diabetes. *Jpn J Ophthalmol* 37: 385—392, 1993.
- 63) 菊池方利: 糖尿病性網膜症発症以前に何が起きているか. 日本医事新報 3491: 127, 1991.
- 64) Simonsen SE: The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Metab Pediatr Ophthalmol* 5: 55—61, 1981.
- 65) Lovasik JV, Spafford MM: An electrophysiological investigation of visual function in juvenile insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Optom Physiol Opt* 65: 236—253, 1988.
- 66) 安藤文隆: 糖尿病患者のブドウ糖負荷試験時の律動様小波の研究. 日眼会誌 72: 1232—1243, 1968.
- 67) 山下英俊: 細小血管症—網膜症の成因—. *Complication*. 糖尿病と血管 2: 69—80, 1997.
- 68) Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D: VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 82: 561—568, 1998.
- 69) Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H, Inomata H: Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability in diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 27: 48—52, 1995.
- 70) 猪俣 孟: 眼内血管新生. 日眼会誌 101: 906—926, 1997.
- 71) Segawa Y, Shirao Y, Yamagishi S, Higashide T, Asai H, Nishimura A, et al: Upregulation of retinal vascular endothelial growth factor mRNAs in spontaneously diabetic rats without ophthalmoscopic retinopathy. *Ophthalmic Res* 30: 333—339, 1998.
- 72) Vlassara H: Recent progress in advanced glycation endproducts and diabetes complications. *Diabetes* 46: S 19—S 25, 1997.
- 73) Yamagishi S, Yonekura H, Yamamoto Y, Katsuno K, Sato F, Mita I, et al: Advanced glycation endproducts-driven angiogenesis *in vitro*. *J Biochem* 272: 8723—8730, 1997.
- 74) 船越顕博: コレシストキニン(CCK) A 型受容体の遺伝的欠損は OLETF ラット糖尿病(NIDDM)発症の危険因子の一つか? OLETF ラット研究会記録. 2: 1—7, 1996.
- 75) 平嶋 司, 森 茂人, 河野一弥, 名取 孝: OLETF ラットの 16 番染色体に発見された糖尿病発症遺伝子(Odb 2)—血漿グルコース上昇に及ぼす Odb 1 と Odb 2 の関係—. OLETF ラット研究会記録. 2: 8—13, 1996.
- 76) 米村大蔵, 河崎一夫, 柳田 隆: 生体眼 ERG におよぼす低酸素呼吸の影響. 眼紀 28: 779—785, 1977.

- 77) **Linsenmeier RA, Steinberg RH**: Mechanism of hypoxic effects on the cat DC electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1385—1394, 1986.
- 78) **Marmor MF, Donovan WJ, Gaba DM**: Effect of hypoxia and hyperoxia on the human standing potential. *Doc Ophthalmol* 60: 347—352, 1985.
- 79) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG ならびに standing potential に対する L-cysteine の影響. *日眼会誌* 81: 452—471, 1977.
- 80) **Kirber WM, Nichols CW, Grims PA, Winegrad AI, Laties AM**: A permeability defect of the retinal pigment epithelium: Occurrence in early streptozotocin diabetes. *Arch Ophthalmol* 98: 725—728, 1980.
- 81) **Shirao Y, Steinberg RH**: Mechanisms of effects of small hyperosmotic gradients on the chick RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 2015—2025, 1987.
- 82) 小林 悟, 太田 稔, 宮坂京子, 船越顕博: OLETF ラットにおける不安類似行動. 第4回 OLETF ラット研究会プログラム講演抄録集 23, 1998.
- 83) **Murawski BJ, Chazan BI, Balodimos MC, Ryain JR**: Personality patterns in patients with diabetes mellitus of long duration. *Diabetes* 19: 259—263, 1970.
- 84) **Slawson PF, Flynn WR, Kolar EJ**: Psychological factors associated with the onset of diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 185: 166—170, 1963.
- 85) **Wilkinson DG**: Psychiatric aspects of diabetes. *Br J Psych* 138: 1—9, 1981.
- 86) **Salkovic M, Lackovic Z**: Central nervous system in diabetes. *Diabetes Croat* 16: 5—17, 1987.
- 87) **Di Mario U, Morano S, Valle E, Pozzessere G**: Electrophysiological alterations of the central nervous system in diabeto mellitus. *Diab Metab Rev* 11: 259—277, 1995.
- 88) **Dejgaard A, Grade A, Larsson H, Balle V, Parving A, Parving H-H**: Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Med* 8: 162—167, 1991.
- 89) **Soininen H, Puranen M, Helkala E-L, Laakso M, Riekkine J**: Diabete mellitus and brain atrophy: A computed tomography study in an elderly population. *Neurobiol Aging* 13: 717—721, 1992.