

## 走査レーザー検眼鏡により描出される黄斑部低輝度領域の 加齢変化および糖尿病患者における定量的解析

大沼 郁子

山形大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目 的**：走査レーザー検眼鏡で描出される黄斑部低輝度領域の変化を、加齢および糖尿病患者について検討した。

**対象と方法**：黄斑に器質的疾患のない29例58眼。糖尿病では、網膜症未発症8例16眼、単純型8例16眼、前増殖型6例12眼に分類し、30代と40代および50代と60代に分けて検討した。

**結 果**：アルゴンブルー、アルゴングリーン光による観察では加齢に伴い増加があった。糖尿病では、30代と40代の低輝度領域は、健常群に比べ網膜症のない時期から有意に増加し、網膜症未発症と前増殖型、単純型と前増殖型間に有意差があった。一方、50代と60代では、健常

群と前増殖型、網膜症未発症と前増殖型とに有意差があった。

**結 論**：加齢により低輝度領域の増加があり、糖尿病では網膜症を発症しない時期から拡大し、病期の進行に伴いさらに大きくなった。以上から、走査レーザー検眼鏡による低輝度領域の解析は、加齢および糖尿病患者における新たな臨床的指標となり得ると考えた。(日眼会誌 105:88-95, 2001)

**キーワード**：走査レーザー検眼鏡、低輝度領域、加齢、糖尿病、中心窩

## Quantitative Assessment of Macular Appearance with a Scanning Laser Ophthalmoscope in Aging or Diabetic Retinopathy Patients

Ikuko Ohnuma

Department of Ophthalmology, Yamagata University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : Changes in the macula caused by aging or diabetic retinopathy were studied with scanning laser ophthalmoscope (SLO).

**Methods** : SLO imaging of the macula was done with argon blue, argon green, helium neon, and diode lasers, and the images were recorded on s-VHS video tape. In this study, we examined 29 patients (58 eyes) with no retinal organic change as controls, 8 diabetic patients (16 eyes) without retinopathy, 8 patients (16 eyes) with simple diabetic retinopathy, and 6 patients (12 eyes) with preproliferative diabetic retinopathy.

**Results** : As age increased, the dark area of the macula was enlarged in the argon blue and argon green images. In diabetic patients, the dark area of the macula in patients in their 30 s and 40 s with retinopathy was larger than in diabetic patients without retinopathy ( $p<0.05$ ). The dark area of the macula in preproliferative diabetic retinopathy was la-

rger than in patients in their no diabetic retinopathy or simple diabetic retinopathy ( $p<0.05$ ). In the 50 s and 60 s, the dark area of the macula in preproliferative diabetic retinopathy was larger than in the controls or in patients with no diabetic retinopathy ( $p<0.05$ ).

**Conclusion** : The macular dark area became enlarged with aging. In diabetic patients, the dark area of the macula was enlarged in diabetic patients without retinopathy or with progression in diabetic retinopathy stage. Therefore, quantitative assessment of macular appearance with SLO can be used as a new clinical index. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 88-95, 2001)

**Key words** : Scanning laser ophthalmoscope (SLO), Dark area, Aging, Diabetes mellitus, Fovea

別刷請求先：990-9585 山形市飯田西 2-2-2 山形大学医学部眼科学教室 大沼 郁子  
(平成 11 年 8 月 5 日受付, 平成 12 年 7 月 19 日改訂受理)

Reprint requests to: Ikuko Ohnuma, M.D. Department of Ophthalmology, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan

(Received August 5, 1999 and accepted in revised form July 19, 2000)

## I 緒 言

近年になって、観察光源としてレーザー光を用い、眼底(網膜)の形態をより詳細に、鮮明な画像でとらえることが可能になった。走査レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope, SLO)は、共焦点装置を接続し、発振波長の異なるレーザー光を用いて、網膜の観察深度を種々に選択しながら眼底を観察する装置である<sup>1)~4)</sup>。これまで、SLOを用いて、乳頭境界部、篩状板<sup>5)6)</sup>、視神経線維層欠損<sup>7)</sup>、黄斑円孔<sup>8)</sup>、黄斑前膜<sup>9)</sup>、X染色体劣性網膜分離症<sup>10)</sup>、網膜色素変性<sup>11)</sup>など、網膜の形態的な観察が多く報告されてきた。これらによれば、SLOによる観察で黄斑に低輝度領域(網膜中心窩領域)が描出されることがわかっているが、これまで低輝度領域に対し詳細な検討を行った報告はない。また、日常臨床において、その領域は波長や年齢により異なることを経験する。そこで本研究では、この低輝度領域に着目し、その面積をピクセル数で表示することにより、網膜の加齢変化を定量的に検討した。また、発振波長を変えて、低輝度領域の変化についても検討を行った。

さらに、網膜の機能低下の著しい疾患として糖尿病をとりあげ、糖尿病患者の低輝度領域の変化についても検討を加えた。これまで糖尿病患者において網膜症発症前から、短波長領域感受性錐体の障害<sup>12)</sup>や、網膜電図(electroretinogram, ERG)での律動様小波の減弱・消失<sup>13)</sup>などがいわれている。錐体細胞は黄斑(中心窩)に多く、ERGでの律動様小波の発生源はアマクリン細胞ないし双極細胞の網膜内層側と考えられている。そのため、糖尿病患者に対して網膜内層を選択的に観察できる短波長レーザーを用いて黄斑の観察を行うと、網膜症発症前から前述の低輝度領域の変動が起こることが予測された。そこで本研究では、糖尿病患者においてSLOの短波長レーザーで黄斑を観察し、網膜症の病期別に低輝度領域の解析を行った。さらに、その低輝度領域の測定は、糖尿病網膜症の発症・進展に関する臨床的指標となり、治療方針を立てるうえで有用となるかについて検討した。

## II 対象と方法

### 1. 加齢変化における検討

検眼鏡的に黄斑に器質的疾患がない29例58眼を対象とした。うち男性が14例、女性が15例であった。対象の年齢は男性が22~69歳(平均41.9歳)、女性が22~66歳(平均46.5歳)であった。年代別に分けると、20~29歳が6例12眼、30~39歳が5例10眼、40~49歳が7例14眼、50~59歳が6例12眼、60~69歳が5例10眼の5群であった。対象の選定に当たり、-6D以上の強度近視、白内障、内眼手術の既往、糖尿病や高血圧症などの全身疾患を有する患者は除外した。なお、白内障がある例でも、病期が初発白内障で水晶体の混濁が周辺部皮質に限局

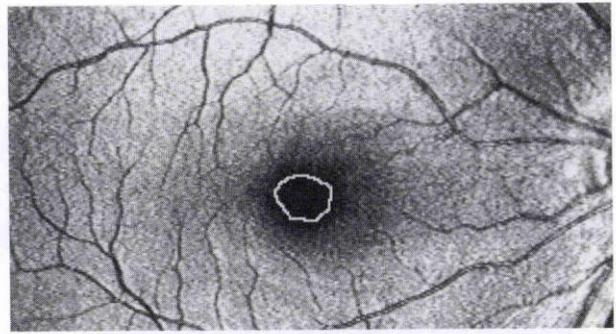


図1 本研究における低輝度領域のシェーマ。

し、レーザー光が眼内に入射する部分の後囊下中央に混濁のない症例も対象に含めた。この群を健常対照群と定義し、以下健常対照群と表記した。

本研究に対してインフォームド・コンセントが得られた全例に、矯正視力測定、屈折検査を施行し、ミドリンP®(参天)で散瞳を行った後、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を行った。その後、Rodentstock社製SLOを用い、画角40°で観察を行った。一般に、網膜表面の観察にはアルゴンブルーレーザー(Ar-B)488nm、アルゴングリーンレーザー(Ar-G)514nmの短波長と、網膜色素上皮など網膜深層や脈絡膜の観察にはヘリウムネオンレーザー(HeNe)633nm、ダイオードレーザー(IR)780nmの長波長が用いられている。観察レーザーの出力レベルはアルゴンレーザーで2~450μW、HeNeで14~140μW、IRで1~1900μWの範囲内で段階ごとに变化させることが可能であるが、本研究では条件を一定にするため、Ar-Bは180μW、Ar-Gは120μW、HeNeは32μW、IRは20μWとした。s-VHSビデオに記録した画像をコンピュータで再生し、中心窩が画角40°の中央に位置する像を選択し、256階調のグレースケール画像としてquick draw picture(PICT形式)に取り込んだ。その画像をNIH Imageソフト(米国National Institutes of Healthで開発されたプログラム)で解析した。中心窩周囲の最も黒い部分(低輝度領域)を計測領域とし(図1)、選択範囲ツールを用いて設定し、そのピクセル数を計測した。それぞれ5群間の低輝度領域について比較検討を行った。本研究における検定は、Kruskal-Wallis testを使用し、危険率 $p < 0.05$ をもって有意とした。

なお、本研究における低輝度領域の部位を確認するために、対象の一部にSLOを用いた蛍光眼底造影検査を行った。中心窩無血管領域(foveal avascular zone, FAZ)をピクセル数で表示し、SLOで観察された低輝度領域とFAZとの関連についての検討も併せて行った。

### 2. 糖尿病患者における検討

本研究に対してインフォームド・コンセントが得られた糖尿病の患者を検眼鏡的に観察し、網膜症のない群(non diabetic retinopathy, NDR)、単純型糖尿病網膜症(simple diabetic retinopathy, SDR)、前増殖型糖尿病網膜症(pre-

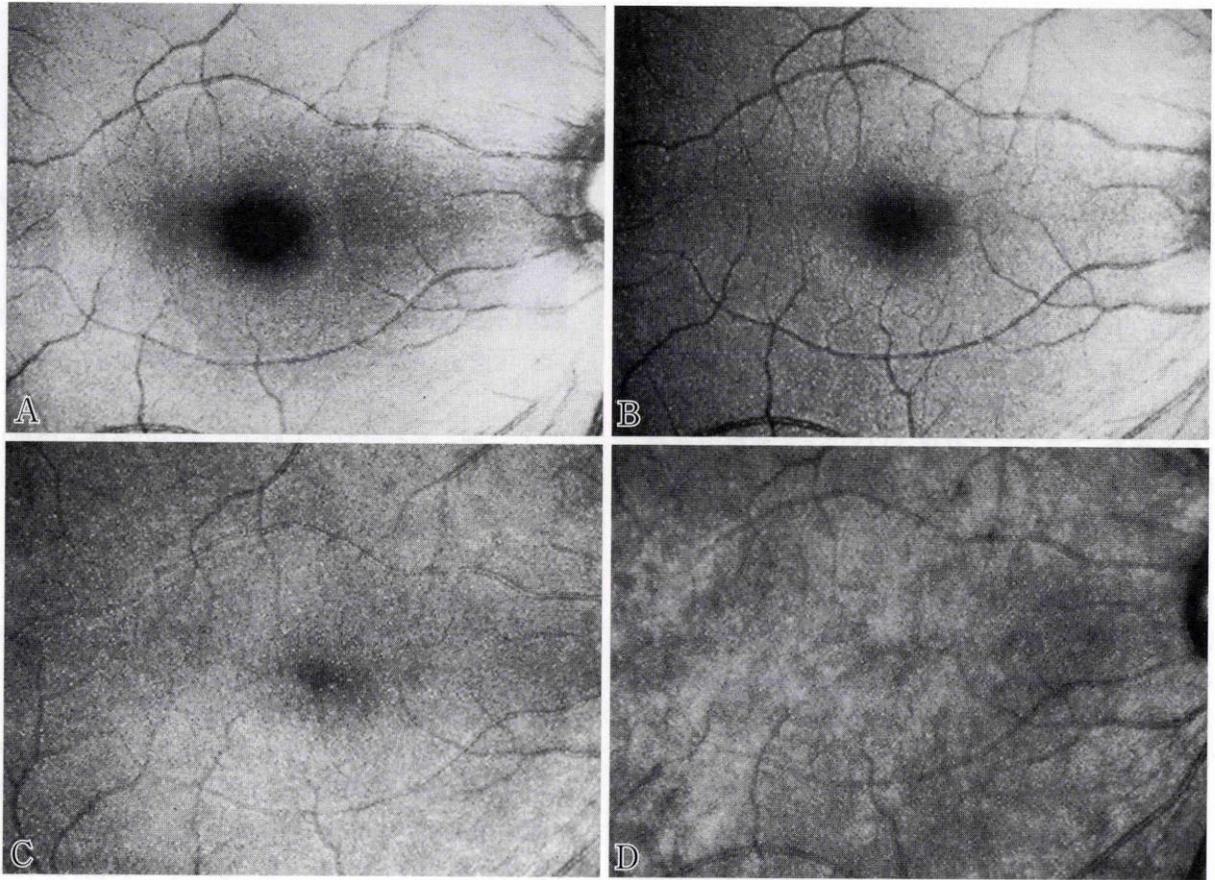


図2 4波長で観察される黄斑の走査レーザー検眼鏡所見.

A: Ar-B, B: Ar-G, C: HeNe, D: IR

proliferative diabetic retinopathy, PPDR)の3群に分類した. 症例の選定に当たり, 加齢による変化の検討と同様に,  $-6D$ 以上の強度近視, 白内障, 内眼手術の既往, 糖尿病以外の全身疾患を有する者, さらに, 増殖型糖尿病網膜症, 糖尿病黄斑症患者は対象から除外した. 対象の内訳は, NDR 8例 16眼(うち30~40代10眼, 50~60代6眼), SDR 8例 16眼(うち30~40代8眼, 50~60代8眼), PPDR 6例 12眼(うち30~40代6眼, 50~60代6眼)であった. それぞれの症例をSLOを用いて観察し, 加齢変化の検討と同様に低輝度領域をピクセル数で表示した.

### III 結 果

#### 1. 加齢による変化

SLOにより眼底観察を行うと, 黄斑領域に低輝度領域が存在し, その程度はAr-B, Ar-Gの順に小さくなった. NIH Imageを用いて計測した低輝度領域のピクセル数は, Ar-B, Ar-Gの順に減少した(図2). HeNe, IRではその領域をとらえることができなかった(図2).

そこで, 本研究では, Ar-BとAr-Gでのみ計測を行った. Ar-Bでの低輝度領域のピクセル数の平均値±標準誤差は, 20代が $261 \pm 33$ , 30代が $306 \pm 48$ , 40代が $312 \pm 25$ , 50代が $418 \pm 30$ , 60代が $434 \pm 49$ であった. 20代から60代にかけて次第に低輝度領域の増大があり, 20代と

50代, 20代と60代および40代と50代に有意差があった( $p < 0.05$ )(図3A). さらに, Ar-Gでの低輝度領域(ピクセル数)は, 20代が $33 \pm 9$ , 30代が $28 \pm 18$ , 40代が $56 \pm 24$ , 50代が $119 \pm 27$ , 60代が $107 \pm 47$ で, Ar-Gでも加齢とともに増大する傾向があり, 20代と50代, 30代と50代および40代と50代との間に有意差があった( $p < 0.05$ )(図3B). Ar-B, Ar-Gともに40代と50代との間に有意差があったため, さらに30代と40代および50代と60代との検討を行ったところ, Ar-B, Ar-Gともに有意差があった( $p < 0.05$ ).

低輝度領域の位置を確認するために20代, 60代の代表例について, SLOを用いた蛍光眼底造影検査を行い, FAZのピクセル数と, レーザーにより描出される低輝度領域のピクセル数との比較検討を行った. 20代のFAZは327ピクセル, Ar-Bで302ピクセル, Ar-Gで72ピクセルであった(図4). 60代ではFAZのピクセル数は387, Ar-Bで344, Ar-Gで202であった(図5). 20代, 60代とも, FAZとAr-Bでみられた低輝度領域はほぼ一致し, Ar-Gでみられた低輝度領域はFAZの内側中央に小さく観察された.

#### 2. 糖尿病患者における検討

健常対照群において, Ar-BとAr-Gにおいて40代と50代の間に有意差があり( $p < 0.05$ ), さらに, 30代と40

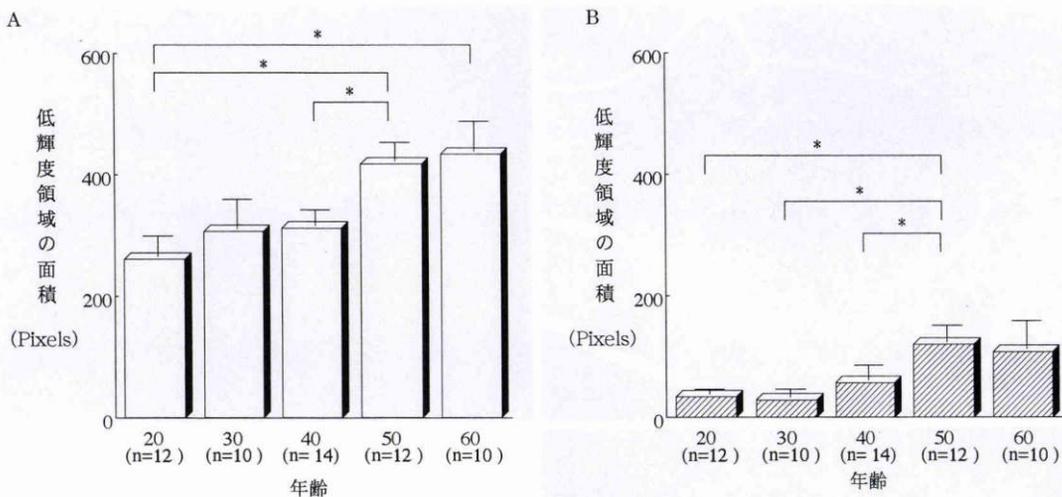


図 3 低輝度領域の加齢変化.

A: アルゴンブルーレーザー (Ar-B), B: アルゴングリーンレーザー (Ar-G), \*: p<0.05

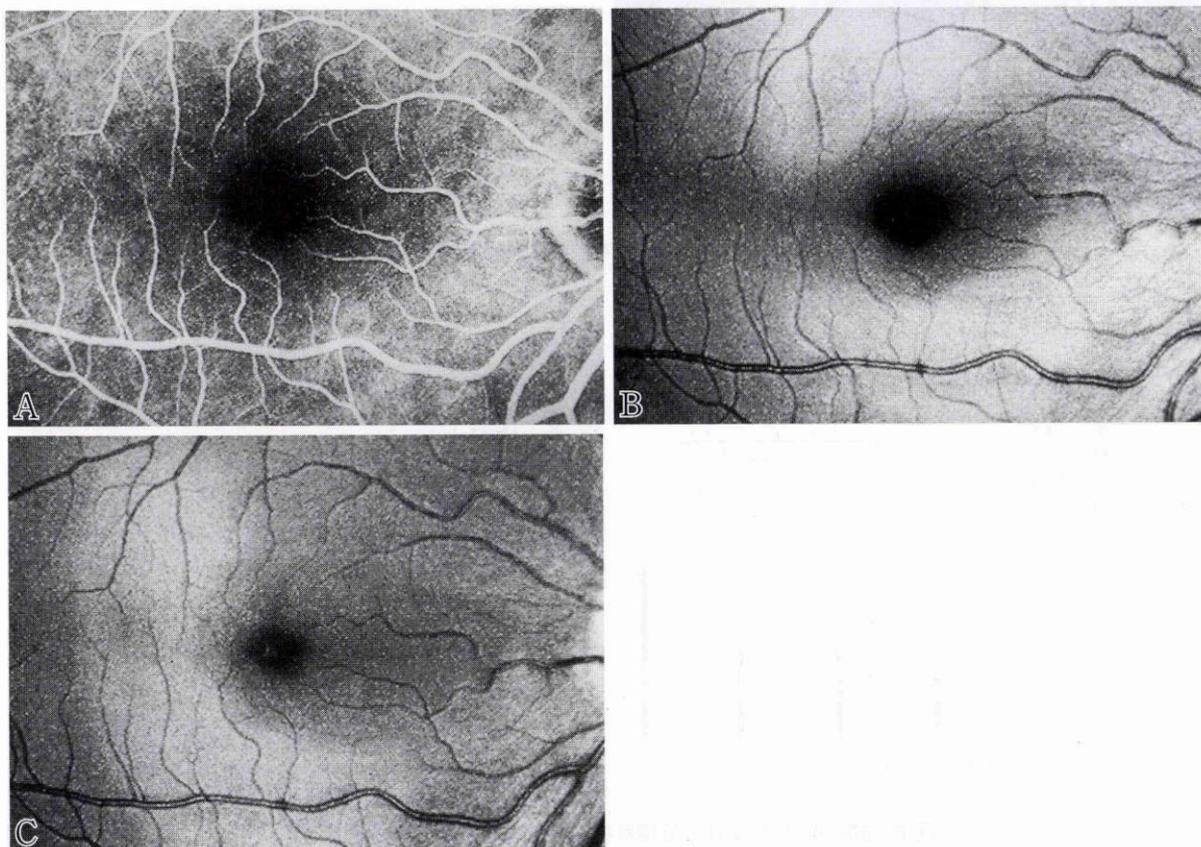


図 4 中心窩無血管領域 (FAZ) (A) と Ar-B (B), Ar-G (C) で観察された低輝度領域の比較 (20 代).

代および 50 代と 60 代との間にも有意差があった (p<0.05). そのため, 糖尿病網膜症の検討においても 30 代と 40 代 (A 群) および 50 代と 60 代 (B 群) とに分けて検討を行った.

低輝度領域のピクセル数は, A 群の NDR で Ar-B では 444±36, Ar-G 138±42, SDR では Ar-B で 405±41, Ar-G 88±31, PPDR ではそれぞれ 771±146, 152±65 であった. いずれも健常対照群に比較し増加しており, 有意

差があった (p<0.05) (図 6 A, B). また, 病期別の検討では, Ar-B で, NDR と PPDR, SDR と PPDR において有意差があった (p<0.05) (図 6 A). しかし, Ar-G ではいずれの病期間でも有意差がなかった (図 6 B).

一方, B 群においては, NDR で Ar-B では 393±100, Ar-G では 189±58, SDR では Ar-B で 463±80, Ar-G 131±30, PPDR ではそれぞれ 1118±397, 185±84 であった. いずれも健常対照群に比較して, 増加する傾向があったが,

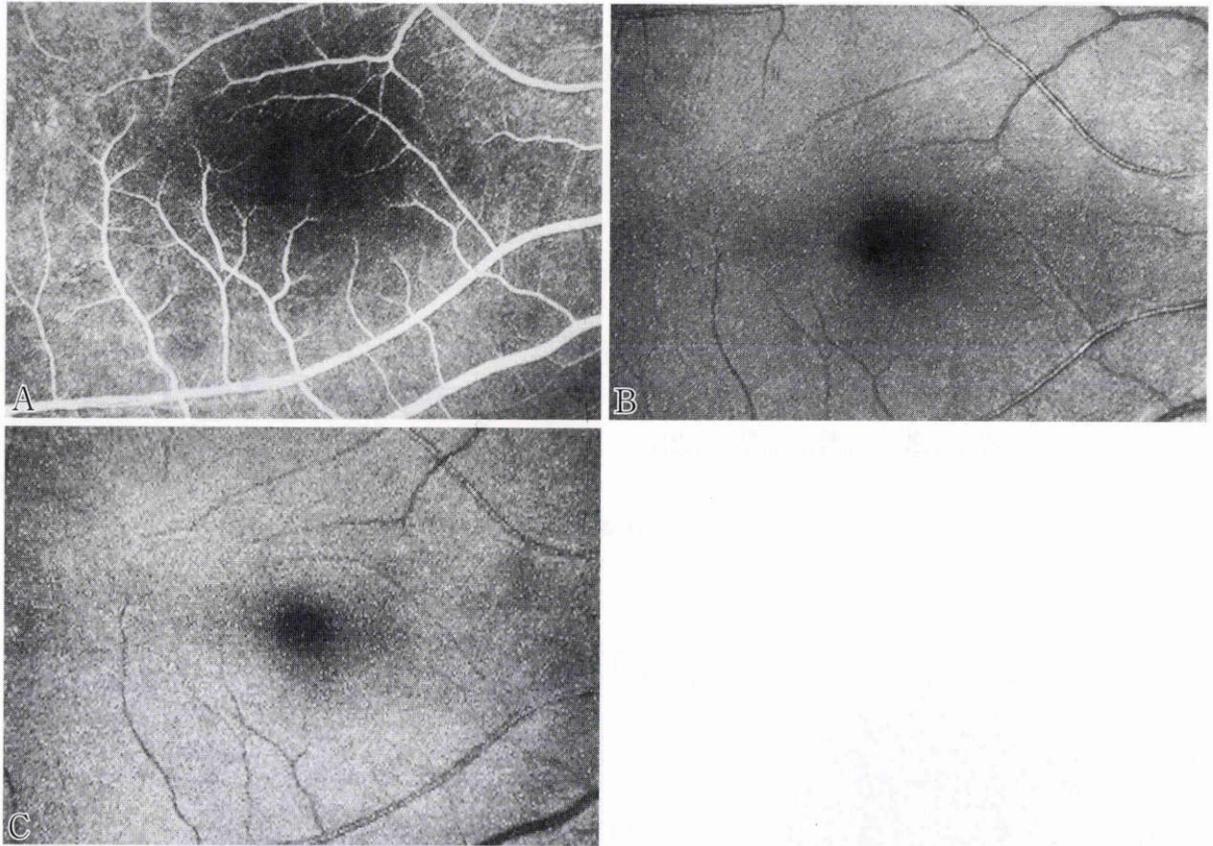


図5 FAZ(A)とAr-B(B), Ar-G(C)で観察された低輝度領域の比較(60代).

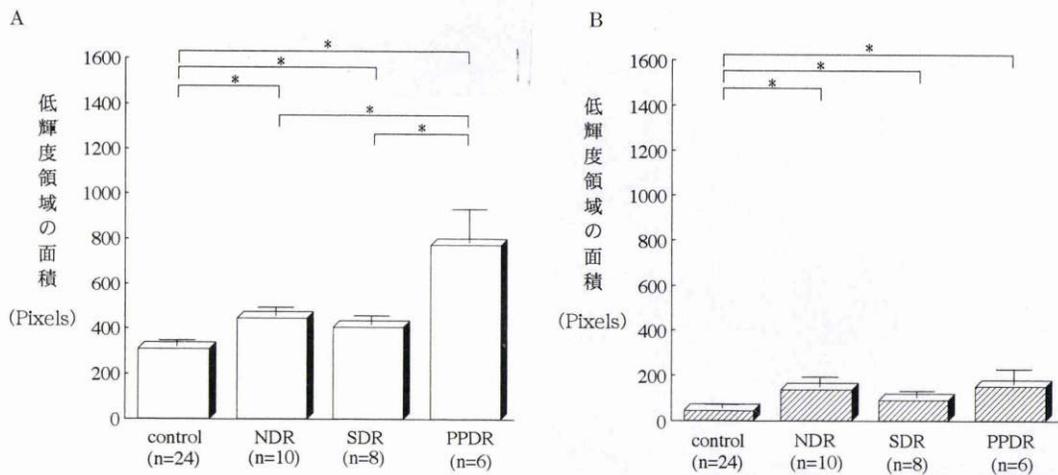


図6 30~40代における低輝度領域の糖尿病網膜症病期別変化.

A: Ar-B, B: Ar-G

control: 健常対照群, NDR: 網膜症のない糖尿病群, SDR: 単純型糖尿病網膜症, PPDR: 前増殖型糖尿病網膜症, \*:  $p < 0.05$

健常対照群との間に有意差があったものはPPDRのAr-Bのみであった( $p < 0.05$ ) (図7 A, B). また, 網膜症病期での検討においてはAr-BでNDRとPPDRの間に有意差があった( $p < 0.05$ ) (図7 A). Ar-Gでは病期による差はなかった(図7 B).

#### IV 考 按

これまで, SLOを用いて数多くの形態的な観察が報告<sup>5)~11)</sup>されてきた. しかし, これまで黄斑に描出される低輝度領域についての研究は少ない. さらに, その加齢および病態による変動についての詳細な研究はみあたらない. 本研究で測定した低輝度領域が具体的にどの部位に

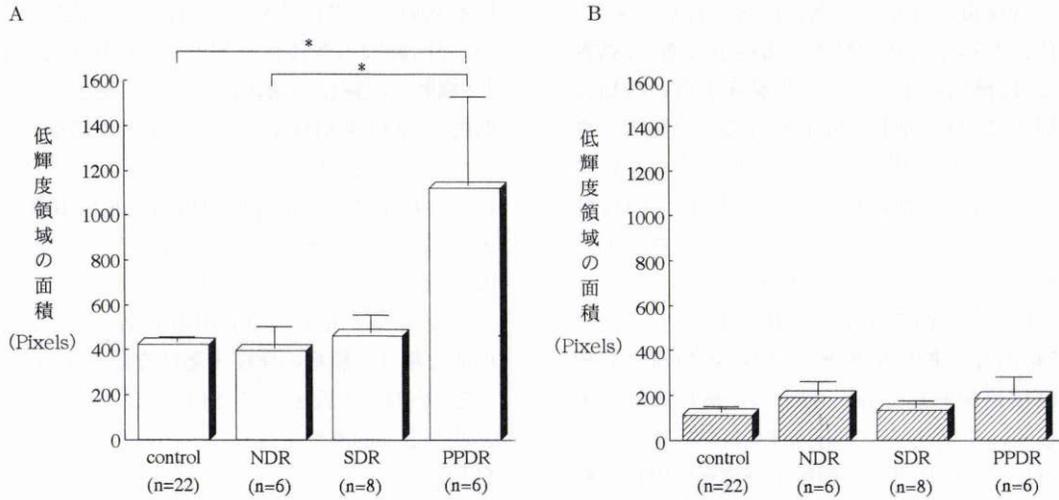


図 7 50~60 代における低輝度領域の糖尿病網膜症病期別変化。

A: Ar-B, B: Ar-G, \*:  $p < 0.05$

対応するかについて蛍光眼底造影検査を行い検討した。一般に、黄斑の最内毛細血管は内顆粒層内に存在し、中心窩の外縁に位置するとされているので、Ar-B, Ar-G でみられた低輝度領域が FAZ の内側中央に観察されたことと併わせ、低輝度領域は中心窩の陥凹内部領域と対応するものである。眼底にレーザーを照射すると、これを反射・吸収させる構成組織の性質に応じて、高輝度や低輝度が描出された。

本研究で着目した低輝度領域の成因を考えるため、はじめにキサントフィル色素との関連について考案する。キサントフィル色素は、黄斑部に多く集積し感覚網膜内方(外顆粒層と内顆粒層)に存在していることが知られている。キサントフィル色素の吸収曲線<sup>14)</sup>から最大吸収波長(430~490nm)を考慮し、Ar-Bの波長(488nm)は吸収ピークに近く、また Ar-G の波長(514 nm)も影響を受けるため、黄斑部が低輝度領域としてとらえられるという可能性も考えられる。しかし、キサントフィル色素は Ar-B, Ar-G で描出されない外顆粒層と内顆粒層に集積していることから、キサントフィル色素と低輝度領域との関連は薄いのではないか。そのため、我々は黄斑が Ar-B で低輝度領域として描出される理由について、中心窩はその周囲と比べ構成組織が少なく、レーザー光の反射も少ないためと予測した。また、Ar-G はこれより波長が長く、網膜内に達する深度が増し、反射する構成組織が多くなる。その結果、各ピクセルにおける輝度が上がり、低輝度領域は狭くなると推測した。

本研究では、低輝度領域の面積をピクセル数で表示することにより、低輝度領域へ及ぼす加齢変化の影響について定量的な解析を加えた。その結果、低輝度領域のピクセル数は、Ar-B では 20~60 代にかけて低輝度領域の増加があり、Ar-G でも加齢とともに増加した。よって、測定した低輝度領域が加齢により増加したことから、中心

窩の陥凹形態は加齢の影響を受けて変化することが示された。過去の報告によると、加齢に伴うヒト網膜の細胞密度について、20 代と 60 代の網膜を比較し、中心窩周囲の神経節細胞層、視細胞(錐体細胞)、網膜色素上皮などの網膜組織が加齢により減少することが確かめられている<sup>15)</sup>。また、網膜神経線維層が年齢とともに減少することが報告<sup>16)17)</sup>されている。さらに近年、Nerve Fiber Analyzer(以下、NFA)を用い網膜神経線維層の厚みを直接、非侵襲的に測定することが可能となり、多数の正常人を対象にした NFA による網膜神経線維層厚の測定結果でも、年齢と神経線維層厚の間に負の相関がある<sup>18)19)</sup>。Ar-B は網膜の表層、つまり内境界膜および神経線維層レベルを、Ar-G はその奥の網膜内層を観察していると考えられるため、Ar-B, Ar-G で描出された低輝度領域の拡大はこれらを反映していると思われる。以上から、加齢変化により中心窩周囲の細胞成分と網膜神経線維層厚の減少が生じ、中心窩の陥凹形態がなだらかになり、拡大してくるものと考えた。

さらに、糖尿病網膜症について、病期別に観察される低輝度領域について比較検討を行った。健常対照群において、40 代と 50 代に有意差があり、さらに、30 代と 40 代および 50 代と 60 代との間にも有意差があったため、糖尿病網膜症の検討においても同様に、A 群(30 代と 40 代)と B 群(50 代と 60 代)に分類して検討を行った。A 群においては、NDR, SDR, PPDR のいずれの病期においても Ar-B, Ar-G で低輝度領域のピクセル数が増加しており、健常対照群との間に有意差があった。病期による検討では Ar-B で NDR と PPDR, SDR と PPDR との間に有意差があった。検眼鏡的に網膜症のない時期の患者の Ar-B, Ar-G においても有意差があったことから、糖尿病発症早期に網膜内層レベルでの変化が生じている可能性が推定された。糖尿病網膜症は、高血糖に伴う代謝異常が長

期間持続または反復するために網膜血管に異常を来し、網膜や硝子体に多彩な病変を形成する疾患である。動物実験レベルでは、糖尿病発症早期で網膜症がない時期において網膜局所での  $O_2$  分圧が低下することが報告<sup>20)</sup>されており、さらに、糖尿病患者において、網膜症のない時期から、短波長領域感受性錐体の障害<sup>12)</sup>、ERG での律動様小波の減弱・消失<sup>13)</sup>、網膜血液柵の障害<sup>21)</sup>やコントラスト感度の低下などが起こるとの報告<sup>22)23)</sup>もある。無赤色光による写真撮影で網膜神経線維層の解析を行った結果でも、網膜症のない糖尿病患者で 20%、病期別に分類した非増殖糖尿病網膜症で 60~80% の症例に神経線維層欠損があるという<sup>24)</sup>。さらに、NFA を用いて、正常者と病期別に分類した糖尿病患者の網膜神経線維層厚を比較検討した報告<sup>25)</sup>においても、単純糖尿病網膜症患者の神経線維層厚は正常者に比べ有意に減少していた。以上から、本研究でみられた 30~40 代の糖尿病患者の黄斑に観察された低輝度領域の増加は、網膜神経線維層厚の減少によるものと考え、糖尿病患者では、網膜症のない時期から、網膜神経線維の障害が生じており、中心窩の陥凹構造の変化が生じていると推察された。さらに、健常対照群と糖尿病群の検討で Ar-B と Ar-G のいずれもが有意差があったのに対し、病期別の検討で Ar-G で有意差がなく Ar-B で有意差が生じたことは、糖尿病群と健常対照群では中心窩の陥凹形態が異なっていることを示す所見と思われた。これは糖尿病患者では、虚血状態において網膜神経節細胞層を含む網膜内層の変化が著しいため中心窩周辺のみならず、中心窩内部も拡大したためと考えた。さらに、糖尿病状態では、病期の進行とともに次第に網膜神経線維層レベルの障害が生じてくる可能性を推定するものと思われた。一方、B 群で低輝度領域が、健常対照群と比較し有意差があったものは、PPDR の Ar-B のみであった。これは、50~60 代では、NDR から SDR の時期には、既に加齢変化による中心窩の陥凹形態の変化がみられるため、糖尿病による網膜神経線維の障害は生じていても有意差が生じにくく、PPDR の時期に健常対照群との差が出現してきたものと考えた。また、網膜症の病期での検討では Ar-B において NDR と PPDR との間に有意差があった。これは、NDR の時期には PPDR との差が著しいことを示しており、それは PPDR において網膜神経線維層厚の減少がより大きく、中心窩の陥凹形態が拡大してくることによるものと考えた。

今回の検討において、30~40 代の糖尿病患者と同年代の健常対照群とを比較し、すべての病期で低輝度領域に有意差があり、特に検眼鏡的には NDR の時期であっても SLO での変化が既に出現していた。さらに、30 代および 40 代の NDR と PPDR、SDR と PPDR の間、50 代および 60 代の検討においても、健常対照群と PPDR、NDR と PPDR とに有意差があった。これまでの報告において、糖尿病患者では FAZ の拡大があるとの報告<sup>26)</sup>がある。糖

尿病網膜症患者の診断には、従来蛍光眼底造影検査を用い、周囲網膜の無灌流領域や FAZ の拡大の有無を調査し、網膜光凝固術の適応について決定を行っているが、定期的に SLO を施行することにより PPDR への進展をより早期に非侵襲的に予見し得ると考えた。以上から、SLO により描出される低輝度領域の定量的解析は、糖尿病患者における糖尿病網膜症の発症・進展に関する新たな臨床的指標となり得ることが明らかとなった。

今後、さらに糖尿病患者が増加することを考慮すると、可能な限り網膜症の発症・進展を防止することが必要である。その一手段として、SLO により描出される低輝度領域の定量的解析を行うことの臨床的意義は大きいと考察した。

稿を終えるに当たり、終始ご指導ならびにご校閲を賜りました山形大学眼科学教室山下英俊教授、高橋茂樹名誉教授、山口克宏講師(東北大学大学院医学系研究科感覚病態学講座眼科学分野)に深謝いたします。さらに、眼底撮影にご助力いただいた佐藤武雄技官に心より御礼申し上げます。

本研究は、日本糖尿病財団からの研究助成をうけた。

## 文 献

- 1) Plesch A, Klingbeil U: Optical characteristics of a scanning laser ophthalmoscope. Society of Photo Optical Instrumentation Engineers 1161: 390—398, 1989.
- 2) Webb RH, Hughes GW: Scanning Laser Ophthalmoscope. IEEE Trans Biomed Eng 28: 488—492, 1981.
- 3) Mainster MA, Timberlake GT, Webb RH, Hughes GW: Scanning laser ophthalmoscopy: Clinical applications. Ophthalmology 89: 852—857, 1982.
- 4) 村山耕一郎, 米谷 新: SLO の原理と適応—Scanning Laser Ophthalmoscope. 眼科 39: 129—134, 1997.
- 5) Woon WH, Fitzke F, Poinoosawmy D, Hitchings RA, Marshall J: Imaging the human lamina cribrosa *in vivo* using a confocal scanning laser ophthalmoscope. Invest Ophthalmol Vis Sci 32(Suppl): 719, 1991.
- 6) Burk ROW, Rohrschneider K, Volcker HE: Laser scanning tomography in nonglaucomatous optic nerve atrophy and glaucoma discs. A three-dimensional topographic analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 32 Suppl: 719, 1991.
- 7) 千原悦夫, 高橋扶左乃: スキャニングレーザーオプサルモスコープによる網膜神経線維層欠損の観察. 臨眼 46: 129—132, 1992.
- 8) 知足直子, 直井信久, 森 継則, 澤田 惇: 特発性黄斑円孔術後の走査レーザー検眼鏡所見. 臨眼 50: 1003—1008, 1996.
- 9) Ogura Y, Honda Y: Evaluation of idiopathic epiretinal membranes by a scanning laser ophthalmoscope.

- moscope. *Br J Ophthalmol* 77: 534—535, 1993.
- 10) 大沼郁子, 山口克宏, 高橋義徳, 佐藤武雄, 高橋茂樹: X 染色体劣性網膜分離症患者黄斑の走査レーザー検眼鏡所見. *眼紀* 46: 877—883, 1995.
  - 11) 山口克宏, 山口慶子, 佐藤武雄, 高橋茂樹: 網膜前黄斑線維症を伴う網膜色素変性症眼底の走査レーザー検眼鏡所見. *臨眼* 50: 127—131, 1996.
  - 12) Lakowski R, Aspinall PA, Kinnear PR: Association between colour vision losses and diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 4: 145—159, 1972.
  - 13) Brunette JR, Lafond G: Electroretinographic evaluation of diabetic retinopathy: Sensitivity of amplitude and time of response. *Can J Ophthalmol* 18: 285—289, 1983.
  - 14) Nussbaum JJ, Pruett RC, Delori FC: Historic perspectives. Macular yellow pigment. The first 200 years. *Retina* 1: 296—310, 1981.
  - 15) Gao H, Hollyfield JG: Aging of human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1—17, 1992.
  - 16) Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR: The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 97: 760—766, 1984.
  - 17) Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GOH: The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology* 96: 627—632, 1989.
  - 18) Chi QM, Tomita G, Inazumi K, Hayakawa T, Ido K, Kitazawa Y: Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 4: 406—413, 1995.
  - 19) Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L: Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 119: 627—636, 1995.
  - 20) Alder VA, Su E-N, Yu D-Y, Cringle SJ, Yu PK: Diabetic retinopathy: Early functional changes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24: 785—788, 1997.
  - 21) Cunha-Vaz J, Abreu FD, Campos AJ, Figo GM: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 59: 649—656, 1975.
  - 22) Harris A, Arend O, Danis RP, Evans D, Wolf S, Martin BJ: Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 80: 209—213, 1996.
  - 23) Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B: Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 103: 51—54, 1985.
  - 24) Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M: Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 100: 1147—1151, 1993.
  - 25) 井戸忠美, 早川友康, 稲積幸介, 遅 啓民, 富田剛司: 糖尿病網膜症における病期別の網膜神経線維層の厚み. *眼紀* 46: 705—708, 1995.
  - 26) Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K: Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 102: 1286—1293, 1984.