

アロキサン糖尿病白色家兎における視神経乳頭循環

高橋 芳香

鳥取大学医学部眼科学教室

要 約

アロキサン糖尿病白色家兎の視神経乳頭篩状板部付近の血流量を水素クリアランス法を用いて測定し、正常白色家兎のそれと比較した。10匹の6か月齢の白色家兎(10眼)に10%アロキサン溶液80 mg/kgを耳静脈から投与し、網膜電位図に有意の変化をみないが、随時血糖が24週後まで常に200 mg/dl以上を示すものを糖尿病群として用いた。眼圧5~15 mmHgでは、糖尿病群の血流量は対照群(11匹11眼)と比べて有意な差を認めなかった。しかし、糖尿病群に眼圧を25, 35, 45 mmHgと

順次上昇させたところ、その平均血流量は対照群の場合に比べてより急速に減少した。これより、糖尿病において網膜症を認めない初期から、視神経乳頭部の循環は眼圧上昇時に障害されやすいことが示唆された。(日眼会誌99:166-172, 1995)

キーワード：アロキサン糖尿病白色家兎、視神経乳頭血流量、水素クリアランス法、眼圧、網膜電位図

Optic Nerve Head Circulation in Alloxan-induced Diabetic Rabbits

Yoshika Takahashi

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tottori University

Abstract

The blood flow volume at the laminar portion of the optic nerve head in alloxan-induced diabetic and normal rabbits was measured employing the hydrogen clearance method. Ten 6-month-old albino rabbits (10 eyes) were rendered diabetic with 10% alloxan monohydrate solution (80 mg/kg, injection into the auricular vein). The rabbits with nonfasting blood glucose levels of more than 200 mg/dl and showing no significant electroretinographic abnormalities during 24 weeks were treated as the diabetic group in this study. At intraocular pressure (IOP) levels from 5 to 15 mmHg, the mean blood flow volume in the diabetic group was almost the same as the volume in the age-matched control group (11

eyes of 11 rabbits). But when the IOP was raised to 25, 35, and 45 mmHg in a stepwise fashion, the mean blood flow volume in the diabetic group significantly decreased, compared with the control group. These findings suggest that blood microcirculation in the optic nerve head may be damaged by ocular hypertension in the early stage of diabetes mellitus without retinopathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:166-172, 1995)

Key words: Alloxan-induced diabetic rabbits, Optic nerve head blood flow, Hydrogen clearance method, Intraocular pressure, Electroretinogram

I 緒 言

糖尿病における視神経の障害は、網膜症に比べて頻度は少ないものの、虚血性視神経症¹⁾²⁾, diabetic papillopathy^{3)~5)}がよく知られている。また、糖尿病は開放隅角緑内障の危険因子として知られており、糖尿病患者における緑内障性視野欠損の進行は早いといわれている⁶⁾⁷⁾。いずれもその発症機序には視神経の循環障害の関

与が示唆されているものの¹⁾⁵⁾⁷⁾, 糖尿病初期における視神経乳頭の循環に関しては未解明な点が多い。そこで、本研究では網膜電位図(electroretinogram, ERG)の有意な変化をみない時期のアロキサン糖尿病白色家兎を対象として水素クリアランス法⁸⁾を用いて、視神経乳頭篩状板部付近の血流量を測定し、眼圧負荷による血流量の変化も加えて検討したので報告する。

別刷請求先：683 鳥取県米子市西町 86 鳥取大学医学部眼科学教室 高橋 芳香
(平成6年6月1日受付, 平成6年8月19日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshika Takahashi, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-machi, Yonago-shi, Tottori-ken 683, Japan

(Received June 1, 1994 and accepted in revised form August 19, 1994)

II 実験方法

1. 実験材料

実験動物には6か月齢の正常白色家兎(体重2.7~3.0 kg, 21匹21眼)を雌雄の別なく用い,これを糖尿病群(10匹10眼)と対照群(11匹11眼)に分けて24週間飼育した。飼育期間中は市販固形飼料と飲料水を自由摂取させた。糖尿病群は一昼夜絶食後,生理食塩水(pH 7.4)に溶解した10%アロキサン溶液を耳静脈から投与(80 mg/kg)し,随時血糖値が常に200 mg/dl以上のものを用いた。インスリンは投与しなかった。

2. 測定方法

1) 体重, 血糖値, HbA_{1c}

糖尿病群および対照群の体重および随時血糖値は2週間毎に測定した。随時血糖値は午前10時に耳静脈から採血し,グルコースオキシダーゼのテープ法(ダイアトロール®)によりデキストロメーターで測定した。また,アロキサン糖尿病発症24週後の下記ERGおよび視神経乳頭血流量の測定前には,8時間絶食後の空腹時血糖も同様に測定した。HbA_{1c}はヘモグロビンA_{1c}測定キット(生化学工業)を用いて適宜測定した。

2) ERGの測定と計測

家兎はあらかじめミドリンP®,5%塩酸フェニレフリン(ネオシネジン®)で散瞳し,夏目製作所製家兎固定器で固定した後,塩酸オキシプロカイン(ペノキシル®)の点眼麻酔下に右眼を対象にERGを記録した。関電極には半田屋製のERG用Riggs型角膜白金電極を用いた。不関電極および接地電極には日本光電社製の双芯針電極(W-20)を用い,前頭部皮下に刺入した。増幅器には生体電気用増幅器(日本光電S-1516)をhigh cut 1 kHzで使用した。記録と観察にはデータ処理アドスコープII(日本光電ATAC 350)ブラウン管モニターを用い,モニター部の波形は浅沼製作所製のKing Oscillopolaphy(5R 32)付属のKing CRT Camera(M 750)により撮影を行った。光刺激装置および発光部装置はxenon放電管閃光(日本光電SLS-4100型,20ジュール)を用

い,角膜面上約30 cmの距離から側面照射した。実験は,シールドされた定温(22~24°C)暗室内で行った。a波,b波は30分以上の暗順応の後に増幅器の時定数を0.3秒の条件で,律動小波はその2分後に時定数0.003秒として記録した。ERGは,糖尿病発症前と発症24週後に測定し,対照群も同様に行った。計測はa波,b波の振幅を,律動小波は確実に観察可能であった最初の2つO₁, O₂を対象とし,その振幅O₁, O₂とその総和 $\Sigma O = O_1 + O_2$ および頂点潜時を計測した。

3) 視神経乳頭血流量の測定

麻酔は,塩酸ケタミン(ケタラル®,40~60 mg/kg)とキシラジン塩酸塩(セラクタール®,2~3 mg/kg)を混合して筋肉内注射により導入麻酔とし,実験中は痛みを伴わずに麻酔状態を維持するため,耳静脈からペントバルビタールナトリウム(ネンプタール®)を持続点滴した。全身状態の管理として,大腿動脈を圧トランスデューサーに接続し,血圧,脈拍数の連続記録を行った。呼吸数,直腸温は適時測定し監視した。視神経乳頭の組織血流量の測定には水素クリアランス法⁹⁾を用い,水素ガスは流速500 ml/minで開放的に気道に30~40秒間吸入させた。血流量の算出は,水素クリアランス式組織血流計(ユニークメディカル)の出力からA/Dコンバーター(TEAC DR-F 1)を通して記録し,コンピューター(日本電気PC-9801)を用いて次のように行った。水素濃度がピークから経時的に減衰する値を片対数処理し,ピークから20~60秒後までの減衰部を最小二乗法で直線回帰し,その傾きから水素濃度の半減期を求め,Ketyら⁹⁾の理論式に従って血流量を算出した(図1)。

八田¹⁰⁾の方法に従い,水素濃度の測定用関電極は直径100 μmの針型白金電極を用い,電極強度を保つために電極は27ゲージ注射針の中を通して,絶縁のために間隙にエポキシ樹脂を充填した。また,電極先端の挿入深度が700 μmに保たれるように,ビニールチューブをストッパーとした(図2)。このようにした電極に18ゲージ注射針を外套にして,前部強膜から眼内に刺入し,-60 Dのコンタクトレンズ(日本コンタクトレンズ社)を使

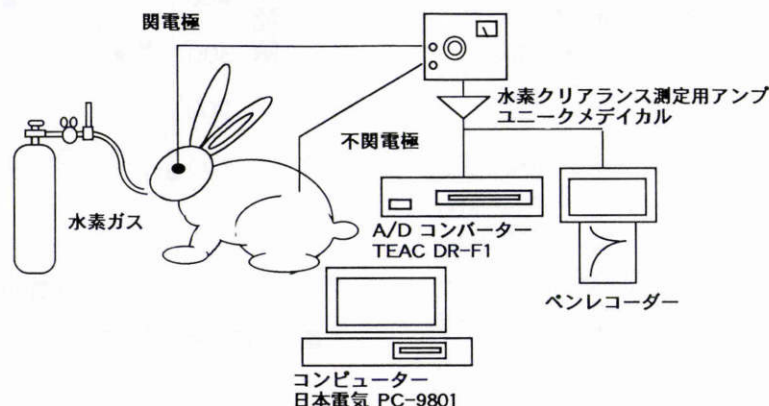


図1 視神経乳頭血流量測定のプロックダイアグラム。

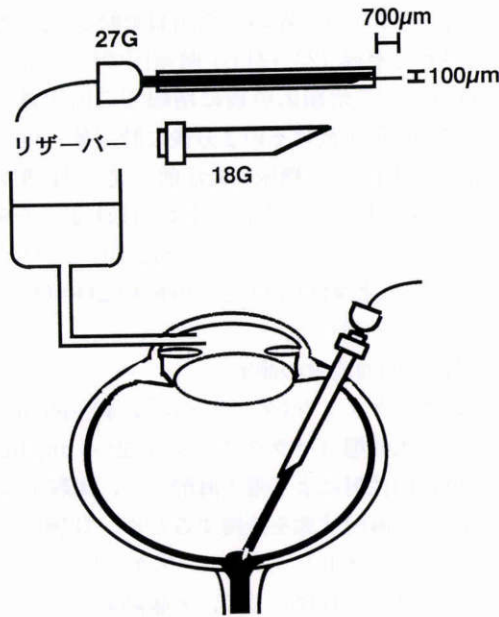


図2 水素濃度測定用関電極と刺入方法。

リザーバーの上下により眼圧を任意の値にコントロールした。水素濃度測定用電極は、挿入の深さが700µmに保たれるように工夫した。

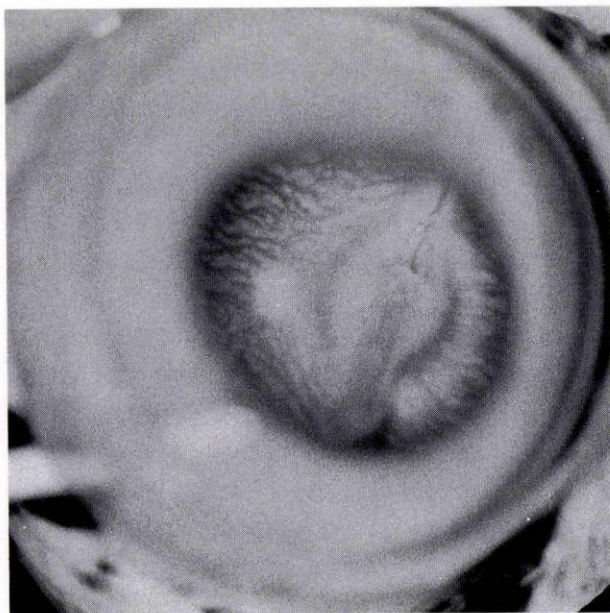


図3 視神経乳頭血流測定時の眼底写真。

視神経乳頭の中心部に水素濃度測定用関電極の先端が挿入されている。-60Dコンタクトレンズ使用。

用して眼底を手術用顕微鏡で透視しながら、先端を注意深く視神経乳頭の中心部に挿入した(図3)。不関電極は、塩化銀血型電極を背部皮下に埋没した。眼圧は、前房内に21ゲージの翼付注射針を留置し、眼内灌流液オペガードMA®で満たしたリザーバーに接続し、リザーバーを上下させることで任意の値にコントロールした(図2)。

実験終了後、ペントバルビタールナトリウム(ネプタール®)約10mlを心臓内に注入し、苦痛なく屠殺し

た。その後、一部は眼球摘出を行い、ヘマトキシリン・エオジンの一般染色を行って電極挿入部位とその周辺組織を光学顕微鏡で観察した。

4) 統計処理

本実験の統計処理は Student-t 検定を用いた。

III 結果

1. 体重、血糖値および HbA_{1c}

アロキサン糖尿病発症 24 週後の ERG および視神経乳頭血流量測定時の被検家兔の体重は、糖尿病群が 3.00±0.49 kg (平均値±標準偏差) と対照群の 3.40±0.75 kg に比べて増加をみなかったが、両者間では有意差はなかった (p>0.05)。この時点における糖尿病群の空腹時血糖値および HbA_{1c} は、対照群に比べて有意に高く (p<0.01)、明らかな糖尿病状態を呈していた(表1)。また、平均随時血糖値は糖尿病群では 300~400 mg/dl と対照群の 100 mg/dl 前後に比べて有意に高く (p<0.01)、安定していた(図4)。

2. ERG の変化

対照群では、前と 24 週後の ERG 各成分に有意な変化を認めなかった。糖尿病群では、前と 24 週後で振幅 O₁ および ΣO の減少傾向を認めたが、対照群との比較では有

表1 アロキサン糖尿病発症 24 週後の両群の体重、空腹時血糖値、HbA_{1c}

	糖尿病群 (10 匹)	対照群 (11 匹)	t 検定
体重(kg)	3.00±0.49* (0.32)	3.40±0.75 (0.46)	NS
空腹時血糖値 (mg/dl)	398.8±138.6 (87.6)	102.2±24.0 (14.5)	p<0.01
HbA _{1c} (%)	8.50±2.21 (1.40)	3.08±1.39 (0.83)	p<0.01

* : 平均値±標準偏差 (2 標準誤差) NS : 有意差なし (p>0.05)

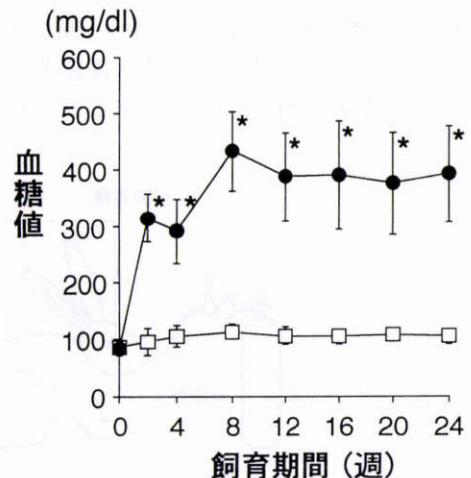


図4 飼育中の糖尿病群と対照群の随時血糖の推移。

黒丸：糖尿病群(10 匹)，四角：対照群(11 匹)。* : p<0.01 (対照群との比較)。バーは 2 標準誤差を示す。

表2 アロキサン糖尿病発症前および24週後の網膜電位図(ERG)各成分の比較

ERG成分	糖尿病群(10匹10眼)		対照群(11匹11眼)		
	前	24週後	前	24週後	
振幅 (μ V)	a	204.1 \pm 57.5*	211.3 \pm 49.5	217.6 \pm 26.9	222.1 \pm 38.3
	b	453.1 \pm 65.6	460.4 \pm 55.1	450.8 \pm 61.5	429.0 \pm 42.3
	O ₁	52.6 \pm 23.8	43.8 \pm 15.3	58.0 \pm 10.5	52.9 \pm 12.3
	O ₂	63.0 \pm 17.0	62.5 \pm 17.6	61.4 \pm 22.8	63.0 \pm 22.3
	Σ O	116.6 \pm 37.0	106.3 \pm 28.9	118.8 \pm 29.8	113.6 \pm 31.0
頂点潜時 (ms)	O ₁	13.2 \pm 0.6	13.5 \pm 0.7	13.6 \pm 0.5	12.8 \pm 0.5
	O ₂	18.7 \pm 1.3	18.3 \pm 0.9	18.4 \pm 0.5	18.9 \pm 0.4

対照群では前と24週後のERG各成分に有意な変化は認められない(p>0.05).
糖尿病群においても同様の変化を示し, 対照群との比較においても有意差は認められない(p>0.05).

*: 平均値 \pm 標準偏差 O₁, O₂: 律動様小波 Σ O=O₁+O₂

表3 アロキサン糖尿病発症24週後の眼圧15mmHgにおける視神経乳頭部の組織血流量と大腿動脈平均血圧の比較

	糖尿病群 (10匹10眼)	対照群 (11匹11眼)	t検定
視神経乳頭血流量 (ml/min/100g)	102.6 \pm 25.8* (16.3)	116.6 \pm 25.5 (15.4)	NS
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	92.8 \pm 24.4 (15.4)	79.9 \pm 22.3 (13.5)	NS

*: 平均値 \pm 標準偏差(2標準誤差) NS: 有意差なし(p>0.05)

有意な差は認められなかった(p>0.05). その他のERG各成分においても, 前と24週後および対照群間で有意な変化はみられなかった(p>0.05)(表2).

3. 眼圧15mmHgにおける視神経乳頭篩状板部付近の血流量

眼圧15mmHgの視神経乳頭篩状板部付近(視神経乳頭表層 \sim 700 μ m)の組織血流量は, 糖尿病群と対照群では有意な差を認めなかった(p>0.05). また, 血流測定時の大腿動脈平均血圧も両群に有意な差を認めなかった(p>0.05)(表3).

4. 眼圧を変化させた場合の視神経乳頭部血流量および大腿動脈平均血圧

糖尿病群と対照群に対して, 眼圧を15分毎に5, 10, 15, 25, 35, 45mmHgと順次上昇させ, 最後は一気に15mmHgに下げて血流量を測定した. その結果, 両群とも眼圧上昇に伴って血流量は減少した. このうち, 眼圧5, 10, 15mmHgにおいては, その平均血流量は糖尿病群と対照群の間に有意な差を認めなかった(p>0.05). しかし, 眼圧が25, 35, 45mmHgと上昇するにつれて, 糖尿病群の方が対照群に比べて25mmHg, 35mmHgでは5%の有意水準, 45mmHgでは1%の有意水準で有意に減少していた. 実際, 各々の15mmHgの平均血流量を100%とすると, 糖尿病群は眼圧25mmHgで約74%, 35mmHgで約46%, 45mmHgで約20%と減少するの

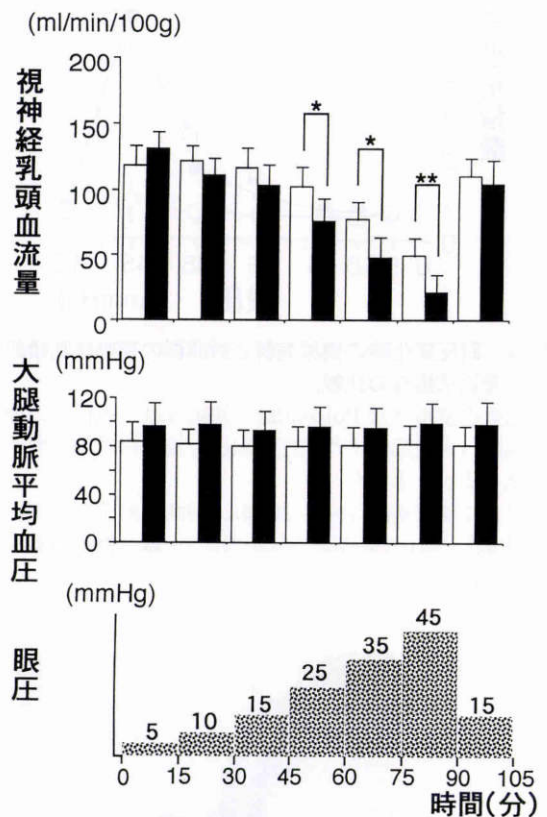


図5 眼圧変化時の糖尿病群と対照群の視神経乳頭部血流量および大腿動脈平均血圧の変化.

眼圧を5, 10, 15, 25, 35, 45mmHgと順次上昇させ一気に15mmHgに下げて測定した.

黒棒: 糖尿病群(10匹10眼), 白棒: 対照群(11匹11眼). *: p<0.05, **: p<0.01. バーは2標準誤差を示す.

対して, 対照群は約87%, 約67%, 約42%であった. 各群の眼圧上昇後15mmHgに再び戻したときの血流量は, 両群ともはじめの15mmHgの血流量と有意差はなく(p>0.05), ほぼ可逆的な変化が得られた. また, 眼圧を変動させている間の大腿動脈平均血圧は, 糖尿病群の方が対照群に比べてやや高めであったが有意差はなく

($p > 0.05$), 終始安定していた (図5).

5. 血管抵抗指数

眼圧を変化させた場合の糖尿病群と対照群の血流減少の差について, Poiseuille の法則 (血管抵抗 = 灌流圧/血流量)¹⁰⁾¹¹⁾を用いて, 便宜的に血管抵抗指数を算出して検討してみた. この場合の灌流圧とは, 近似的に大腿動脈平均血圧から眼圧を差し引いたものである. その結果, 正常眼圧においては糖尿病群の血管抵抗指数は対照群と変わらなかったが, 眼圧を上昇させ灌流圧を減少させた場合の血管抵抗指数は, 対照群に比べて 25 mmHg 以上

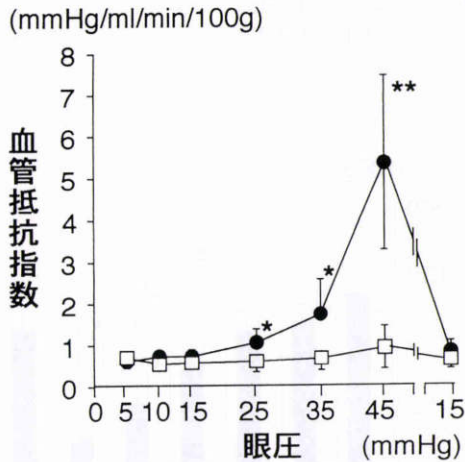


図6 眼圧変化時の糖尿病群と対照群の視神経乳頭部血管抵抗指数の比較.
血管抵抗指数は Poiseuille の法則より, 近似的に灌流圧 (大腿動脈平均血圧 - 眼圧)/視神経乳頭部血流量の式から求めた.
黒丸: 糖尿病群 (10 匹 10 眼), 四角: 対照群 (11 匹 11 眼). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$. バーは 2 標準誤差を示す.

の眼圧負荷時に糖尿病群は有意に増大した ($p < 0.05 \sim 0.01$). 特に, 眼圧 45 mmHg では対照群が 0.9 に対して糖尿病群では 5.3 と約 6 倍に増大していた ($p < 0.01$) (図6).

6. 組織学的検索

水素クリアランス用関電極の先端直径は約 100 μm であり, 挿入された視神経乳頭部には, 大きな組織損傷や出血は認めなかった (図7).

IV 考 按

糖尿病では様々な神経障害を来すものの, その主病変は末梢神経にあり, 視神経単独の障害はそれに比べて極めて少ない¹²⁾. しかし, 近年, 網膜症が軽微な時期にも視覚誘発電位で P₁₀₀ 潜時の延長があり, 準臨床的レベルでは視神経にも早期から障害が生じているという報告¹³⁾がある. 糖尿病性末梢神経障害の発症要因に循環障害が関与していることは古くからいわれてきた. 例えば, 糖尿病ラットでは早期から坐骨神経の血流減少および神経伝導速度の低下を来しており^{14)~16)}, 中には発症 1 週間から 41% の血流減少を認めているものもある¹⁵⁾. これらの事実は末梢神経ではあるが, 生体で最も太い坐骨神経においてもこれだけ早期から循環障害が存在するというものであるから, 視神経にも同様の血流障害が生じても不思議ではないと思われる. しかし, 糖尿病における眼循環の研究は網膜症に関しては数多くなされているが, 視神経乳頭部の循環に関しては報告が少ない¹⁷⁾. 1992 年, 小笠原ら¹⁸⁾がレーザードップラー法を用いて糖尿病患者における視神経乳頭毛細血管の血流速度を初めて測定し, 網膜症を認めない時期からすでに血流の低下傾向があったと報告した. 今回の実験は家兎を対象とし, 水素クリ

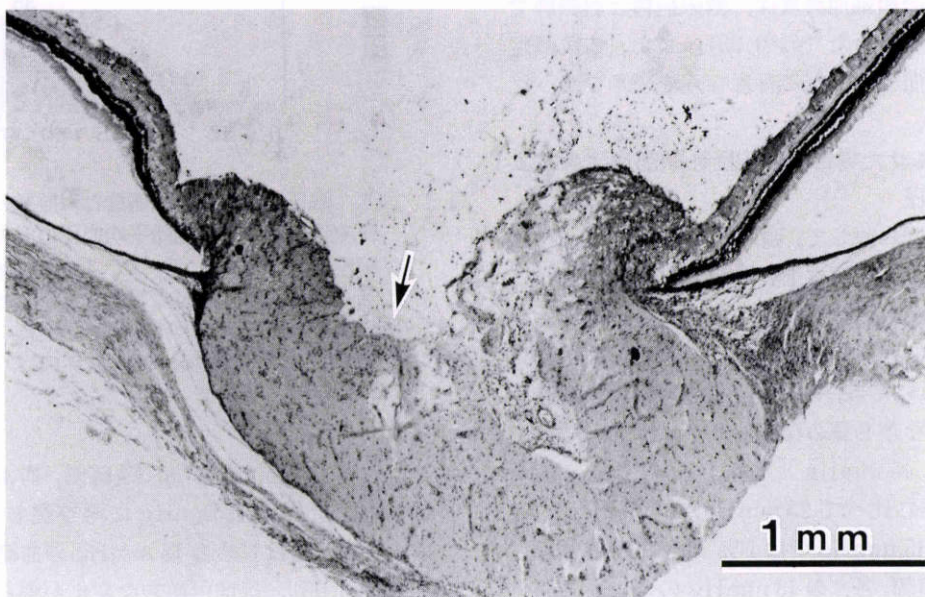


図7 実験終了後の視神経乳頭切片の光学顕微鏡所見.
矢印は関電極の先端が挿入されていた部位を示す. ヘマトキシリン・エオジン染色

アランス法を用いて観血的に測定した点で前者と異なるものの、ヒトでは統一しにくい罹病期間、眼圧などを考慮してほぼ同じ視神経乳頭篩状板部付近の血流測定を本実験では行った。そして、初期から視神経乳頭部に循環異常を来している点で同一の見解を得た。ただ、今回の結果では、正常眼圧と思われる5~15 mmHgの範囲では糖尿病群の血流量は対照群と有意な差がなく、眼圧負荷をかけた場合に虚血に陥りやすい傾向を認めている。この違いについては、レーザードップラー法は血管内の赤血球速度¹⁷⁾を、水素クリアランス法は水素を洗い流す組織液量⁸⁾を測定しているという方法の違いにもよると思われるが、主に動物の種差からくる罹病期間の差によるものと考えている。すなわち、今回の結果はERG各成分に対照群と比べて有意の変化が認められないことから、極めて初期の糖尿病による循環異常と考えている。

糖尿病群が眼圧負荷時に虚血に陥る要因として、血液の粘性と血管径の変化が挙げられる。これは眼圧上昇時に糖尿病群で著明に増大した血管抵抗が、Poiseuilleの法則¹⁰⁾¹¹⁾では血液の粘性に比例し、血管径の4乗に反比例しているからである。糖尿病患者の全血液粘度は血漿蛋白の増加、赤血球の変形能低下および赤血球の凝集増加などから高くなることが知られている¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、その増加は正常の約25%にすぎないといわれている²⁰⁾ので、この要因だけでは眼圧45 mmHgに糖尿病群の血管抵抗が対照群の約6倍になる結果を説明することはできない。また、粘性が血管抵抗の主因ならば眼圧5~15 mmHg時にも両群の血管抵抗に差が認められるはずであることから、今回の結果はその4乗に反比例する血管径の変化が主因と考えられる。つまり、糖尿病群の血管壁は脆弱化しており、眼圧負荷に対して圧平されやすく、そのため血管径が狭くなってしまうと考えれば理解される。糖尿病網膜症の病理的初期異常として網膜毛細血管の基底膜肥厚や壁細胞の消失が知られているが、同様の変化が視神経乳頭部の毛細血管にも認められ²¹⁾、このために血管壁の弾性低下、脆弱化が起こっているのではないかと推測される。しかし、ラットやサルを用いた上述の組織検討はあるものの、糖尿病白色家兎にどの程度の組織変化が生じているのかは今後検討すべき点である。

近年、Ernestら²²⁾は慢性の高血糖だけでなく、急性の一過性高血糖状態でも網膜血管系の酸素分圧に対するautoregulationが障害されると報告している。このことから、今回の結果も眼圧に対するautoregulationの障害から生じている可能性が考えられる。すなわち、今回、対照群の血流量は眼圧5~25 mmHgの範囲では有意な変化がなく、視神経血管系には、先に八田¹⁰⁾が指摘したように、弱いながらも眼圧に対してautoregulationが存在するようである。これに対して、糖尿病群は眼圧25 mmHgで有意な血流減少を来しており、眼圧に対するautoregulationが障害されていると考えれば理解しや

すい。

また、今回の実験で測定した視神経乳頭篩状板部付近の血行は、主に脈絡膜を栄養する後毛様動脈から供給されており²³⁾、その血流調節には交感神経系が深く関与している²⁴⁾。糖尿病患者で交感神経の障害により縮腫傾向がしばしばみられる²⁵⁾ことから、交感神経系の血流調節への影響も考慮しなければならない。交感神経系を切断した急性実験では脈絡膜血流量の増加が認められており²⁴⁾、視神経乳頭篩状板部の血流量もこの場合には増加するであろうと思われる。このことは一見、今回の結果と相反するようであるが、本実験では慢性の状態をみており、急性実験の結果をもって単純に考える方が危険と思われる。

以上のことから、視神経乳頭部の血流循環は糖尿病の初期でも眼圧上昇時には障害されやすいことが示唆された。これは糖尿病患者に緑内障を合併した場合に問題となり、事実、糖尿病患者では開放隅角緑内障の発生頻度が高い⁶⁾。さらに、両者を合併した場合の視野欠損の進行は正常者よりも早いといわれ⁶⁾⁷⁾、通常の緑内障とは異なり下鼻側から欠損が始まるといわれている⁷⁾。このことは、糖尿病患者において網膜症のない時期に正常者よりもステロイド点眼や飲水負荷で高眼圧になりやすい危険性に加えて、同じ眼圧上昇でも糖尿病患者の方が視神経乳頭部の虚血を来しやすいためと考えられる。

今回、観察の対象にしなかったが、眼圧上昇に伴う視神経活動電位¹⁰⁾²⁶⁾の変化の面からも今後一層の検討を加えてみたい。

本稿の要旨は、第98回日本眼科学会総会において報告した。

御指導、御校閲を賜りました本学第一生理学教室の日地康武教授、眼科学教室の玉井嗣彦教授に深謝いたします。また終始、御助言・御協力いただきました本学第一生理学教室の井元敏明助教授、本学医療技術短期大学の市川 修助教授に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 58: 955-963, 1974.
- 2) Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC: Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 96: 478-483, 1983.
- 3) Appen RE, Chandre SR, Klein R, Myers FL: Diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol* 90: 203-209, 1980.
- 4) Paven PR, Aiello LM, Wafai MZ, Briones JC, Sebestyen JC, Bradbury MJ: Optic disc edema in juvenile-onset diabetes. *Arch Ophthalmol* 98: 2193-2195, 1980.
- 5) Hayreh SS, Zahoruk RM: Anterior ischemic optic neuropathy. VI. In juvenile diabetes. *Ophthalmologica* 182: 13-28, 1981.

- 6) **Becker B**: Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 71: 1-16, 1971.
- 7) **Zeiter JH, Shin DH, Baek NH**: Visual field defects in diabetic patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111: 581-584, 1991.
- 8) **Aukland K, Bower BF, Berliner RW**: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 14: 164-187, 1964.
- 9) **Kety SS, Schmidt CF**: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 27: 476-483, 1948.
- 10) 八田史郎: 眼圧が白色家兎視神経乳頭に及ぼす影響. *日眼会誌* 97: 181-189, 1993.
- 11) 真島英信: 生理学. 文光堂, 東京, 379-389, 1978.
- 12) **Locke S, Tarsy D**: The nervous system and diabetes. In: Marble A, et al (Eds): *Joslin's Diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia, 665-685, 1985.
- 13) **Puvanendran K, Devathasan G, Wong PK**: Visual evoked responses in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 643-647, 1983.
- 14) **Tuck RR, Schmelzer JD, Low PA**: Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* 107: 935-950, 1984.
- 15) **Cameron NE, Cotter MA, Low PA**: Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: Relation to conduction deficits. *Am J Physiol* 261: E1-8, 1991.
- 16) 山下真木夫, 安田 斎: 実験的糖尿病性神経障害における坐骨神経血流測定の意義と簡易測定法の開発—レーザー・ドップラー法の基礎的検討とプロスタグランディン E₁製剤長期投与実験への応用—. *糖尿病* 33: 523-529, 1990.
- 17) 吉田晃敏, 小笠原博宣: 糖尿病における眼血流動態. 堀 貞夫(編): *眼科 Mook*, 46, 糖尿病と眼科診療, 金原出版, 東京, 75-91, 1991.
- 18) 小笠原博宣, 吉田晃敏, **Feke GT**: 糖尿病患者における視神経乳頭循環—レーザードップラー法を用いた解析—. *日眼会誌* 96: 1311-1316, 1992.
- 19) 磯貝行秀: 糖尿病と微小循環異常. *Diabetes Frontier* 1: 583-594, 1990.
- 20) **Caimi G**: Blood viscosity and erythrocyte filterability: Their evaluation in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 15: 467-470, 1983.
- 21) **Giarelli L, Grandi G, Delendi M, Falconieri G**: Optic nerve in diabetes mellitus: A case control study. *Met Ped Sys Ophthalmol* 9: 71-73, 1986.
- 22) **Ernest JT, Goldstick TK, Engerman RL**: Hyperglycemia impairs retinal oxygen autoregulation in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 985-989, 1983.
- 23) **Hayreh SS**: Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 53: 721-748, 1969.
- 24) 政岡史子: 交感神経の脈絡膜循環に及ぼす影響. 第1報. 上頸交感神経節切断および刺激効果の水素クリアランス法による検討. *眼紀* 37: 140-147, 1986.
- 25) 向野和雄, 難波龍人, 坂本則敏: 糖尿病とニューロパチー. 特に眼球運動障害(診断と治療). 堀 貞夫(編): *眼科 Mook*, 46, 糖尿病と眼科診療, 金原出版, 東京, 213-216, 1991.
- 26) 米村大蔵, 土田 豊, 藤村和昌: 白色家兎の視神経活動電位について. *日眼会誌* 70: 1505-1510, 1966.