

コントラスト感度測定装置による糖尿病網膜症の視機能評価と 塩酸ニカルジピンの有用性

樋口 裕彦, 福田 敏雅, 鷗飼 一彦, 宮田 幹夫

北里大学医学部眼科学教室

要 約

今回我々は、視機能のより詳細な評価法の1つとして、パーソナルコンピュータを用いたコントラスト感度特性の測定を、視力良好な初期糖尿病網膜症患者(福田分類 AII-BI)の視機能評価に利用し、さらに、このシステムを用いてカルシウム拮抗作用を有する循環作用改善剤として用いられる塩酸ニカルジピン(ペルジピン®)の薬効判定を行った。その結果、視力良好な初期糖尿病網膜症患者においても、広範な空間周波数領域でコントラスト感度の低下が認められた。また、塩酸ニカルジピン

投薬前後の比較では、視力には有意な変化を認めなかったが、コントラスト感度では全周波数領域において有意の感度上昇が認められた。視力良好な初期糖尿病網膜症患者の視機能評価および網膜症に対する薬効判定に、コントラスト感度の測定が非常に優れた方法であることが明らかとなった。(日眼会誌 99:914-919, 1995)

キーワード: 糖尿病網膜症, パーソナルコンピュータ, コントラスト感度, 塩酸ニカルジピン

Visual Function Analysis of Diabetic Retinopathy Using a Contrast Sensitivity Analyser and Usefulness of Nicardipine Hydrochloride

Hirohiko Higuchi, Toshimasa Fukuda, Kazuhiko Ukai and Mikio Miyata

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

Abstract

Contrast sensitivity was measured in patients with mild diabetic retinopathy using a contrast sensitivity analyser on a personal computer to evaluate visual function. The effect of nicardipine hydrochloride for visual function in mild diabetic retinopathy was also evaluated. Suppression of contrast sensitivity in a comprehensive band of spatial frequency was seen in the patients with normal visual acuity. Apparent improvement of contrast sensitivity was seen in the patients after 3 months of nicardipine hydrochloride treatment. It became clear that even if patients with mild diabetic

retinopathy have normal visual acuity, measurement of contrast sensitivity is very important to evaluate the visual function. We also found that nicardipine hydrochloride is effective in treating the impairment of visual function in patients with mild diabetic retinopathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:914-919, 1995)

Key words: Diabetic retinopathy, Personal computer, Contrast sensitivity, Nicardipine hydrochloride

I 緒 言

糖尿病網膜症患者の視機能の評価には、通常視力表が用いられる。しかし、視力良好な、黄斑症を伴わない初期の糖尿病網膜症患者においては、視力測定のみでは視機能のわずかな異常や変化を検出することはできない。

今回我々は、パーソナルコンピュータを用いたコントラスト感度 (contrast sensitivity function, CSF) 測定装置¹⁾²⁾を使用し、これらの糖尿病網膜症患者のより詳細な視機能の評価を行い、加えてカルシウム拮抗作用を有する循環作用改善剤として用いられる塩酸ニカルジピン(ペルジピン®)の薬効判定を行った。

別刷請求先: 228 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 樋口 裕彦

(平成6年12月20日受付, 平成7年3月27日改訂受理)

Reprint requests to: Hirohiko Higuchi, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken 228, Japan

(Received December 20, 1994 and accepted in revised form March 27, 1995)

II 実験方法

1. 対象

対象(以下, 糖尿病群)は, 検眼鏡による眼底検査および蛍光眼底撮影検査(検眼鏡による眼底検査で福田分類BIと考えられた5例に施行)により黄斑症を伴わない福田分類AIIまたはBIと判定された視力良好なインスリン非依存性糖尿病患者で, 降圧剤, 血管拡張剤を使用していない9名18眼であった。平均年齢は53.9歳(39~68歳), 視力の幾何平均は1.03(算術平均では 1.05 ± 0.18)であった。コントラスト感度の測定では屈折異常以外の眼科的, 全身的疾患を有しない11名18眼, 平均年齢54.1歳(45~65歳)を正常対照群とし, 網膜電図(electroretinogram: 以下, ERG)では屈折異常以外の眼科的, 全身的疾患を有しない10名18眼, 平均年齢55.2歳(41~66歳)を正常対照群とした。

2. 方法

1) 糖尿病群と正常対照群に対し, コントラスト感度の測定およびERGを施行し, 比較検討した。コントラスト感度の測定は鶴飼ら¹⁾²⁾の報告したパーソナルコンピュータを用いた装置を使用し, モニターテレビから

1.43 mの距離で測定を行った。Cathode-ray tube (CRT) 画面に縦縞模様が左右に傾きながらランダムに出現し, 徐々にコントラストが強まり, 被験者は縞模様の傾きの方向がわかった時点で手元のスイッチを押すことになっている。0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0 cpdの6つの空間周波数に対して順番をランダムにそれぞれ5回ずつ測定を繰り返して, 続けて3回同一空間周波数に反応がないと, その空間周波数に関して測定を中止するようにあらかじめプログラムされている。各試行で得られたコントラスト感度の平均値を各空間周波数ごとに求め, その症例におけるコントラスト感度とした。また, 練習効果を防ぐため, 検査に先立ってあらかじめ練習を行うようにプログラムが組まれている。ERGは日本光電社製Neuropackを用い, 15分間の暗順応後に20 Jの光源を30 cmの距離から発光させ, 測定した。測定結果に対し, 米村ら³⁾⁴⁾の方法を用いて O_1 潜時を求め, 比較検討した。

2) 糖尿病群に対し, 塩酸ニカルジピンを1日量60 mg, 分3で内服させ, 12週間後に視力, コントラスト感度, ERGを測定し, 内服前のデータと比較した。また, 正常者の視機能に対する塩酸ニカルジピン(ペルジピ

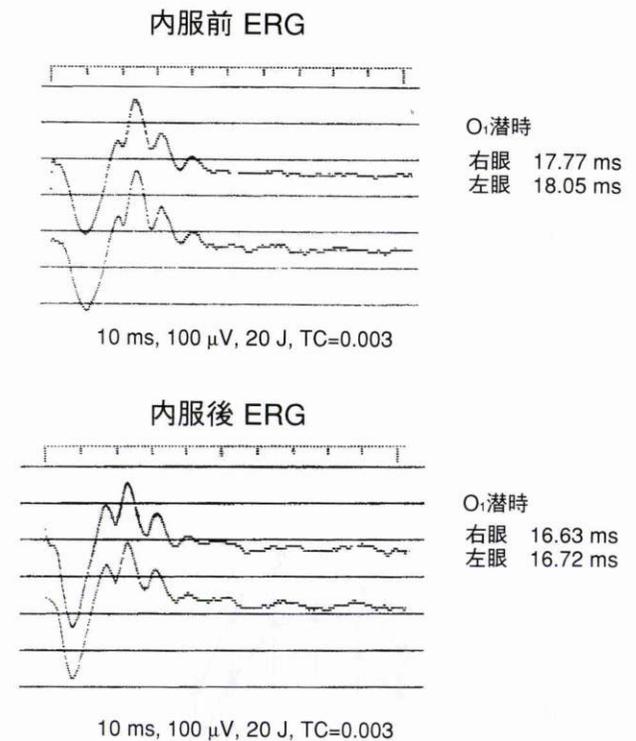
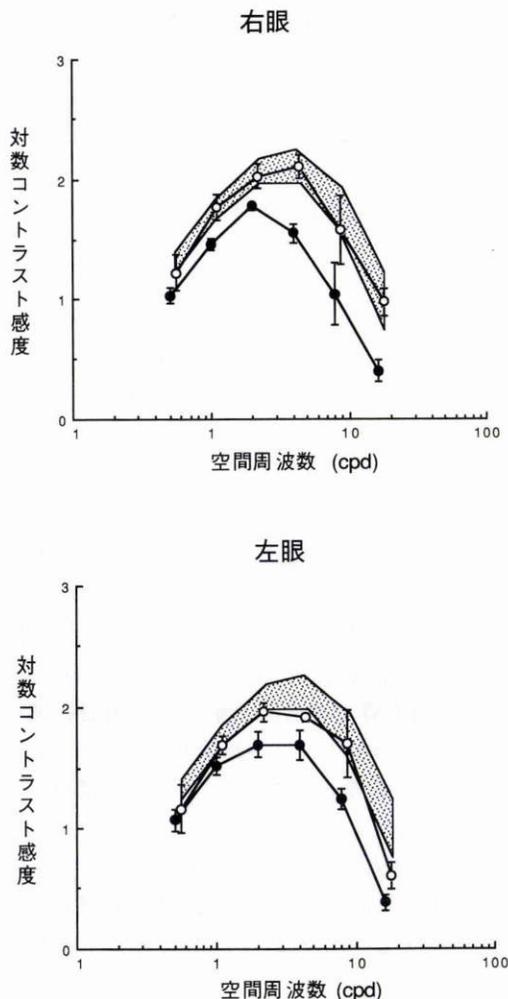


図1 症例: 60歳男性。

エラーバーは1回のコントラスト感度測定(5試行)の標準偏差を示す。

黒丸: 内服前, 白丸: 内服後, 網点: 正常値(±標準偏差)

ン®)の効果を検討するため、コントラスト感度の正常対照群のうち3名6眼、平均年齢49.3歳(39~55歳)に糖尿病群と同様に塩酸ニカルジピン(ペルジピン®)を1日量60mg、分3で内服させ、前後でコントラスト感度を測定し比較した。

3)経過中の血圧および糖尿病の状態を評価するため、糖尿病群に対し、塩酸ニカルジピン(ペルジピン®)内服開始前後で、血圧、HbA1cの測定を行った。血圧の測定に際しては、それぞれの症例に関して内服前後の測定時間が同時間帯になるように配慮した。

III 結果

図1に典型例の塩酸ニカルジピン(ペルジピン®)内服前後のコントラスト感度の変化を示す。症例は60歳男性で、糖尿病歴は9年。眼底は福田分類BIである。視力は、内服前が右眼視力=(1.2×+1.50=cyl-0.75 Ax 90)、左眼視力=(0.9×+2.50=cyl-0.50 Ax 100)、内服後が右眼視力=(1.0×+2.00=cyl-0.75 Ax 120)、左眼視力=(1.0×+2.50=cyl-0.50 Ax 100)でほとんど変化はなかった。左図の上段は右眼、下段は左眼、黒丸は内服前のコントラスト感度で、白丸はニカルジピン内服後のコントラスト感度、斜線部分は対照群の平均値±標準偏差である。内服前には全空間周波数領域で対照群よりも著明に低下しているのがわかる。内服後にはコントラスト感度は正常域付近まで改善している。右図のERGのO₁潜時は、内服前は右眼17.77ms、左眼18.05msから内服後は右眼16.63ms、左眼16.72msと内服後にやや改善を認めている。

1. 糖尿病群と対照群の比較

1) コントラスト感度

糖尿病群では、対照群に比してすべての空間周波数領域でコントラスト感度の低下がみられた。t検定ではすべての空間周波数領域で、1%以下の危険率で糖尿病群

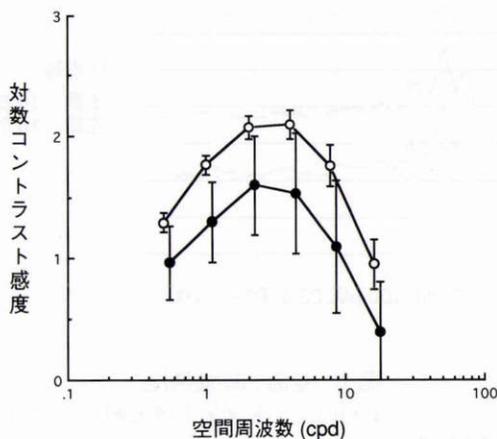


図2 糖尿病群と対照群のコントラスト感度。

エラーバーは各被験者の平均データの被験者間のばらつき(SD)を示す。

白丸：正常対照群(n=18)、黒丸：糖尿病群(n=18)

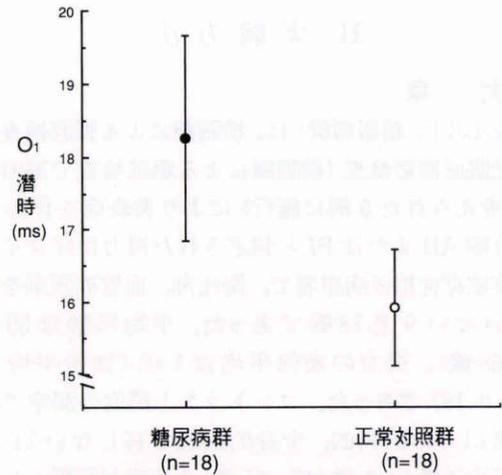


図3 糖尿病群と対照群のERG_{O1}潜時。

の有意な低下であった(図2)。各症例ごとの検討では、全9例中8例において、両眼で延べ12の空間周波数のうち、8空間周波数以上でコントラスト感度の低下が認められ、そのうち、7例において11空間周波数以上でコントラスト感度の低下が認められた。

2) ERG_{O1}潜時

ERG_{O1}潜時では、糖尿病群において18.25±1.41ms、対照群で15.93±0.80msと糖尿病群でO₁潜時の延長が認められた。t検定では1%以下の危険率で糖尿病群の有意の延長であった(図3)。

2. 塩酸ニカルジピン(ペルジピン®)内服前後の変化

1) 眼底所見

内服前後で、検眼鏡的には網膜症に変化は認められなかった。

2) 視力

糖尿病群において、内服前視力の幾何平均は1.03(算術平均1.05±0.18)、内服後視力の幾何平均は1.05(算術平均1.06±0.14)で、有意な変化は認められなかった(図4)。

3) コントラスト感度

糖尿病群のコントラスト感度は、内服後において、すべての空間周波数領域のコントラスト感度が内服前に比べて上昇していた。対応のあるt検定では、空間周波数2.0cpdと16.0cpdでは危険率5%、その他の空間周波数領域では、1%以下の危険率で内服後の有意なコントラスト感度の上昇であった(図5)。図6は、個々の症例の内服前後のコントラスト感度の差をグラフ化したものである。各空間周波数で、コントラスト感度が上昇しているのが良くわかる。

各症例ごとの検討では、全9症例中8例において、両眼で延べ12の空間周波数のうち、8空間周波数以上で改善が認められ、5例においては11空間周波数以上で改善が認められた。

4) ERG_{O1}潜時

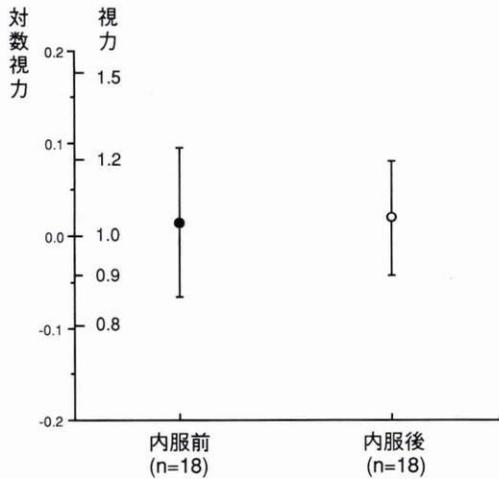


図4 内服前後の視力変化.

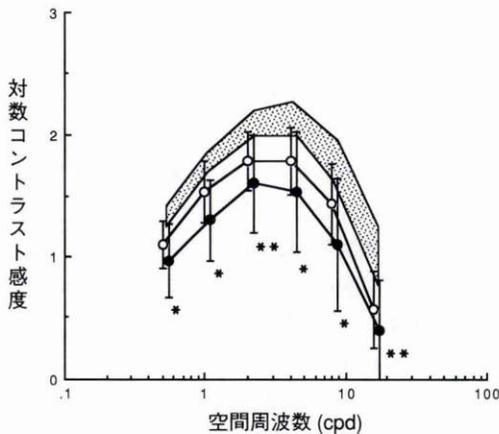


図5 内服前後のコントラスト感度.

エラーバーは各被験者の平均データの被験者間のばらつき (SD) を示す。
 黒丸：内服前，白丸：内服後 (n=18)，網点：正常値 (±標準偏差)，*：p<0.01，**：p<0.05

糖尿病群の ERGO₁ 潜時は，内服前 18.25±1.41 ms，内服後 17.63±1.34 ms と，内服後で O₁ 潜時の短縮を認めた。t 検定では，5% 以下の危険率で内服後における有意な短縮であった (図7)。

5) 対照群の塩酸ニカルジピン (ペルジピン®) 内服前後の変化

対照群の内服前後のコントラスト感度の比較では，内服前後で，コントラスト感度の変化は認められなかった (図8)。

6) 経過中の血圧変化と HbA 1c

経過中の糖尿病群の HbA 1c は，内服前 7.8±1.8%，内服後 7.4±1.4% でやや改善傾向を認めるものの，t 検定で有意差はなかった。また，血圧は内服前収縮期血圧 137±20 mmHg/拡張期血圧 79±13 mmHg で，内服後は収縮期血圧 131±18 mmHg/拡張期血圧 79±13 mmHg と内服前後で有意な変化は認められなかった。

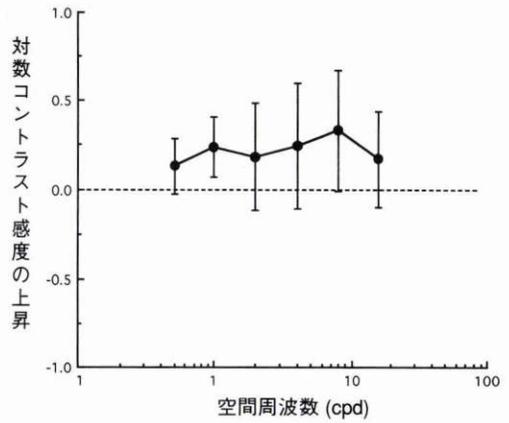


図6 内服前後のコントラスト感度の差.

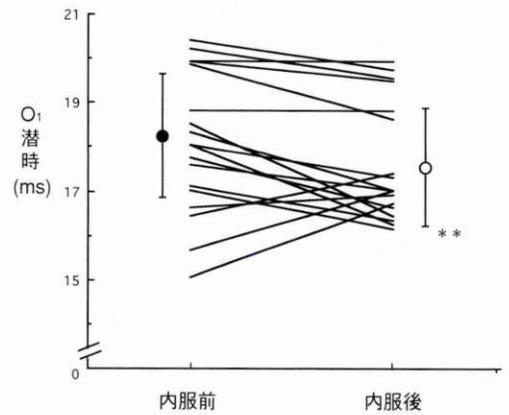


図7 内服前後の ERGO₁ 潜時.
n=18, ** : p<0.05

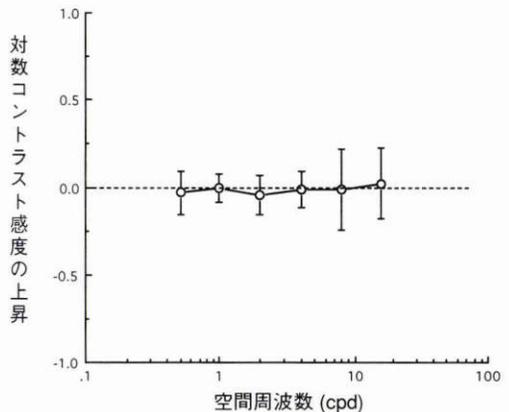


図8 対照群の内服前後のコントラスト感度の差.
対照群の内服前後の個々の症例のコントラスト感度の差を示したもの。(n=6).

IV 考 按

本邦においては，糖尿病網膜症の視機能の評価法として，主として視力検査のみが用いられてきているが，ほとんど視力低下の起きていない初期の糖尿病網膜症に対する視機能の評価は，通常の視力検査だけでは十分とはいえない。近年，新しい視機能検査法としてコントラス

ト感度の測定が普及してきており、欧米では糖尿病網膜症患者に対する、コントラスト感度を用いた視機能評価について、過去にいくつかの報告^{9)~13)}があるが、本邦では視力良好な糖尿病網膜症患者に対するコントラスト感度の詳細な検討はほとんど行われていない。今回我々の行った検討で、良好な視力を有する初期糖尿病網膜症患者においても、広範な空間周波数領域でコントラスト感度の有意な低下が認められることが明らかとなった。このことは、糖尿病網膜症患者において、視力の低下が起こる以前から視機能の低下が始まっていることを意味する。欧米における報告では、検眼鏡的に網膜症のない糖尿病患者においても、すでにコントラスト感度の低下がみられる⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾というものさえある。したがって、本邦でも今後は初期糖尿病網膜症患者の視機能を評価する場合には、視力検査のみならず、より詳細な視機能検査法として、コントラスト感度の測定を行うことが必要であると考えられた。

また、今回の検討で、カルシウム拮抗作用を有する血管拡張剤である塩酸ニカルジピン (ペルジピン®) 投与後に、糖尿病群においてコントラスト感度の明らかな改善が認められることから、同薬が初期糖尿病網膜症における視機能改善に有用であることが臨床的に明らかとなった。糖尿病網膜症の治療前後にコントラスト感度を測定して、治療効果や視機能に対する影響を検討した論文¹⁴⁾¹⁵⁾は過去にも報告があるが、従来の簡易式 (contrast Sensitivity System: AO, VISTECH: VCTS-6000 など) のコントラスト感度測定法では、スクリーニング用としては適しているが、コントラストが一様にかつ連続的に変えられないため、治療効果を判定したり詳細な変化を捕えようとする場合には必ずしも十分とはいえない。今回我々が使用した、パーソナルコンピューターを利用したコントラスト感度測定装置は、比較的安価で、操作も容易であり、しかもコントラストが従来の装置に比べ、より連続的に変化 (対数コントラストきざみ 0.06) させられるので、経過を追って詳細な変化を捕えたり、視機能に対する治療効果や薬物効果の判定を行うのに適している。コントラスト感度の測定を行う場合には、しばしばその練習効果が問題となるが、今回用いたシステムは、検査前の十分な練習プログラムと、空間周波数に対してランダムな順番で5試行ずつ測定することにより、練習効果の影響を最小限にしている。図9は治療前・後の各試行ごとの全被験者・全空間周波数における対数コントラスト感度の平均値を各試行ごとにグラフにしたものである。この結果からは、1回のコントラスト感度測定において行われる5試行で、治療前・後とも1試行目と2試行目のコントラスト感度値には練習効果と思われるわずかな上昇が認められるが、その後は練習効果によるとと思われる変化はなく、治療前後では練習効果とは無関係の明らかなコントラスト感度値の改善が

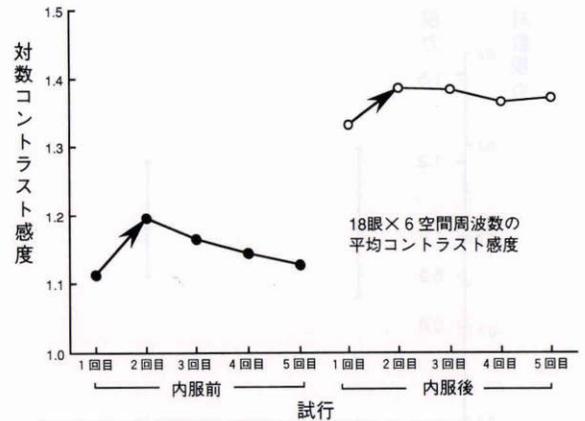


図9 練習効果の検討。

認められることがわかる。

塩酸ニカルジピン (ペルジピン®) 投与による視機能改善のメカニズムに関しては、詳細は不明である。ウシ内頸動脈の血管内皮培養細胞を用いた実験で、塩酸ニカルジピン (ペルジピン®) による細胞分裂や管腔形成抑制作用が認められることから、同薬の血管新生抑制作用を期待する報告¹⁶⁾もなされているが、この報告は直接的には視機能とは無関係で、我々の症例におけるコントラスト感度の改善を説明できるものではない。我々は同薬投与後に ERGO₁ 潜時と同時に改善していることから、何らかの形で網膜レベルでの作用を推測している。

以上、視力良好な初期糖尿病網膜症における視機能の評価法としてのコントラスト感度測定の必要性、パーソナルコンピューターを利用したコントラスト感度測定装置の有用性、初期糖尿病網膜症における視機能低下に対する塩酸ニカルジピン (ペルジピン®) の効果について報告した。

この論文の要旨は、第96回日本眼科学会総会において学術展示した。

文 献

- 1) 鷗飼一彦, 石川 哲: パーソナルコンピューターとビデオフレームメモリーを利用したコントラスト感度測定装置の試作. あたらしい眼科 5: 1037-1039, 1988.
- 2) 鷗飼一彦, 石川 哲: 極限法と強制選択法を組み合わせたコントラスト感度測定装置の試作. あたらしい眼科 5: 1167-1169, 1988.
- 3) 米村大蔵, 蓮井 勲: 人眼 ERG の律動性の電位. 眼紀 22: 6-8, 1971.
- 4) 米村大蔵, 河崎一夫, 国田正矩, 論 孝一: 糖尿病患者における ERG の統計的観察. 眼紀 23: 93-96, 1972.
- 5) Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J: Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. Acta Ophthalmol (Copenh) 61: 94-101, 1983.

- 6) 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.
- 7) Della SS, Bertoni G, Somazzi L, Stubbe F, Wilkins AJ: Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 69: 136—142, 1985.
- 8) Kawasaki K, Yonemura K, Yokogawa Y, Saito N, Kawasaki S: Correlation between ERG oscillatory potential and psychophysical contrast sensitivity in diabetes. *Doc Ophthalmol* 64: 209—215, 1986.
- 9) Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C: The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetic melitus. *Ophthalmology* 95: 693—698, 1988.
- 10) Nordmann JP, Guigui A, Laroche L, Denis P, Saraux H: Contrast sensitivity and diabetes. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 90: 465—469, 1990.
- 11) Khosla PK, Talwar D, Tewari HK: Contrast sensitivity changes in background diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 26: 7—11, 1991.
- 12) Di-Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco AV, et al: Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care* 15: 620—625, 1992.
- 13) Brinchmann HO, Bangstad HJ, Hultgren S, Fletcher R, Dahl JK, Hanssen KF, et al: Psychophysical visual function, retinopathy, and glycemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71: 230—237, 1993.
- 14) Higgins KE, Meyers SM, Jaffe MJ, Roy MS, de-Monasterio FM: Temporary loss of foveal contrast sensitivity associated with panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 104: 997—1003, 1986.
- 15) Midena E, Segato T, Bottin G, Piermarocchi S, Fregona I: The effect on the macular function of laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 162—165, 1992.
- 16) Kaneko T, Nagata I, Miyamoto S, Kubo H, Kikuchi H, Fujisato T, et al: Effects of nicardipine on tube formation of ovine vascular endothelial cells *in vitro*. *Stroke* 23: 1637—1642, 1992.