

糖尿病による血液限制液の
定量的検討

加藤 隆

緒言

糖尿病による失明者の数は年々増加し、先進諸国では糖尿病網膜症が失明原因の第一位となっている¹⁾。糖尿病は網膜症に限らず、他の眼合併症も引き起こすことから、その病態の基盤となっている血液眼瞼の破綻に対する研究が重要視されてきている。血液眼瞼は組織学的に虹彩血管内皮細胞と毛様体無色素上皮細胞に存在する血液房水嚢と、網膜血管内皮細胞と網膜色素上皮細胞に存在する血液網膜嚢に大別され²⁾。正常状態では血液成分が自由に眼内に漏出するのを防いでいる。糖尿病ではこれらの血液眼瞼に異常が起こることが知られているが、現在までに糖尿病眼における血液眼瞼の破綻の程度を評価する方法として、フルオロフォトメトリーや電子顕微鏡による形態学的方法がある³⁻⁵⁾。しかし、フルオロフォトメトリーを用いた方法は、繰り返し検査が難しいこと、患者への侵襲が大きいこと、フルオレセインによるアレルギーの問題など方法論的に問題があり⁶⁻¹¹⁾、一般臨床に普及するに至っていない。また、電子顕微鏡による形態学的検討はヒトでは応用不可能で、血液眼瞼破綻の経時変化を捉えることはできない。

そこで、近年開発されたフレアー・セルメーター (FC-1000, 興和) を本研究では用い、糖尿病眼における血液眼瞼の破綻の程度を定量的に測定した。フレアー・セルメーターとは、He-Neレーザー光を光源とし、前房内に集光したレーザー光の散乱光強度をフォトンカウント光電子増倍管により測定する装置により、前房内蛋白濃度を生体で定量的、非侵襲的に測定する装置である¹²⁾。この器械の測定値の再現性は、12.5%と報告されている¹³⁾が、非接触で行う、in vivoの検査法であることを考慮するとその再現性は優れたものだと考えられる。

前房内の房水は毛様体で産生され、隅角部からSchlemm管に入り、眼外にでてゆくが、その性状は毛様体無色素上皮細胞、虹彩血管内皮細胞に存在する血液房水嚢により血液成分とは異なる状態で維持されている。すなわち正常人眼での前房蛋白濃度は15~25mg/dlで、その主な成分はアルブミンである。前眼部に炎症等が生じたときは、血液房水嚢の破綻を生じ、その破綻の程度に応じて蛋白濃度が上昇する。

そこで本研究では、フレアー・セルメーターを用いて、糖尿病による血液眼瞼の破綻の程度を、前房蛋白濃度を指標とした定量的検討を行った。また、白内障

手術の術前に血液眼嚢の破綻の程度を知ることは、眼内レンズ挿入術の適応等の術式決定に重要な情報をもたらすことができるため、その定量値の示す意味も併せて検討した。

本研究の概略は以下の通りである。

- I 前房蛋白濃度の測定条件
- II A 網膜症病期（血液網膜嚢の破綻の程度）と前房蛋白濃度の関係について
 - B 同一患者の前房蛋白濃度の経時的変化
 - C 糖尿病の全身背景因子と前房蛋白濃度の関連について
 - D 同一患者の左右眼の前房蛋白濃度（全身因子が同じ場合の左右眼の前房蛋白濃度）
- III 糖尿病眼における前房蛋白濃度上昇の機序
 - A 血液網膜嚢障害と前房蛋白濃度の関係について
 - B 血液房水嚢障害と前房蛋白濃度の関係について
- IV 糖尿病眼における前房蛋白濃度の上昇に対する予防および治療法
 - A 網膜光凝固術の前房蛋白濃度に対する効果
 - B アルドースリダクターゼ阻害薬点眼の前房蛋白濃度に対する効果

研究方法および結果

I 前房蛋白濃度の測定条件

目的 糖尿病眼においてフレアー・セルメーターを用いて前房蛋白濃度測定する際に、測定条件として過去の報告より以下の項目を考慮する必要がある。すなわち、日内変動¹⁾、加齢による変化²⁾、散瞳の影響³⁾である。以上の条件の内、日内変動に関しては測定時刻を一定に保った。前房蛋白濃度の日内変動は、最大値と最小値で32%あると報告¹⁾されているが、今回の研究での測定時間は、診療時間内である10時と14時の間で、その間の前房蛋白濃度の差は約10%である。フレアー・セルメーターの再現性が12.5%程度であり、その検出力は10数%と考えられるので、約10%内外の日内変動による変化は、測定誤差範囲内であって、測定の解釈に大きな影響を与えるものではないと考えられている¹⁾。また、加齢による変化に関しては、解析時に年齢の項目を加えることで条件を考慮することが可能である。そこで残る散瞳の影響について、糖尿病眼で検討を行った。

対象および方法 東大病院眼科に通院中の糖尿病患者52人104眼を対象とした。高眼圧、強度の屈折異常、結膜炎、成熟白内障、ぶどう膜炎や緑内障等の眼科的疾患を有する症例は除外した。糖尿病網膜症の病期分類には福田分類⁴⁾（表1）を用い、また全身的に糖尿病と診断されながらも網膜症のないものを0期とした。その内訳は、0期：24眼、AⅠ期：24眼、AⅡ期：36眼、B期およびAⅢ期以上：20眼となった。前房蛋白濃度は日内変動を示すことから、測定は午前10時より午後2時までの間に行った。散瞳薬としてトロピカミド、塩酸フェニレフリン（ミドリン®P）を用い、フレアー・セルメーターの測定は、散瞳前および正常人眼で最も散瞳の影響が少ないと報告されている散瞳30分から1時間後⁵⁾に行った。測定の方法は、各眼10回の反復測定を行い、その平均を一つの測定値とした。またバックグラウンド測定値のばらつきがシグナル値の15%を超えるもの、あるいは10回の反復測定の変動係数(S.D./mean)が30%以上のものは、不良測定として解析から除外した。計算して得られた測定値をフレアー値とし、アルブミン濃度換算式⁶⁾により蛋白濃度(mg/dl)に換算した。散瞳を確認するために、散瞳前後の瞳孔径をオートレフラクトメーターを使用し測定した。

検定方法は、paired t-testおよび分散分析法の一元配置法により散瞳による変動を検討した。

表1 糖尿病網膜症の福田分類

A I期：毛細血管瘤または点状出血

A II期：しみ状出血、硬性白斑

A III期：陳旧性の新生血管（一時期増殖性病変が出現したが、光凝固等の治療により、6カ月経過した時点で新生血管が狭細化したもの）

A IV期：陳旧性の硝子体出血

A V期：陳旧性の増殖性網膜症

B I期：網膜内細小血管異常、軟性白斑、網膜浮腫、線状または火焰状出血、
静脈の数珠状変化

B II期：乳頭に直接連絡しない新生血管

B III期：乳頭に直接連絡する新生血管

B IV期：網膜前出血、硝子体出血

B V期：硝子体中に立ち上がる新生血管

B VI期：糖尿病網膜症に起因する網膜剥離

結果 結果を図1および表2に示す。

図1 散瞳前後の前房蛋白濃度と瞳孔径

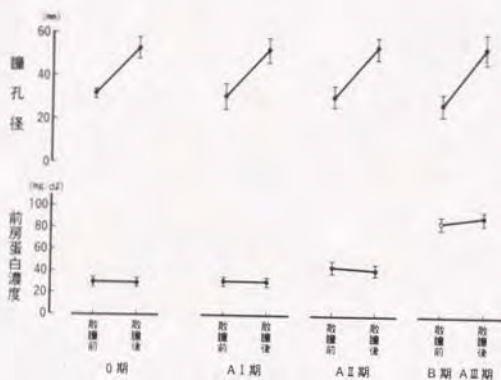


表2 一元配置法による変動 (平方和による表示)

	0期	A I期	A II期	B期, A III期
散瞳による変動	3459	3796	50507	34414
誤差変動	3447	3789	50482	34403
F値	0.24	0.08	0.04	0.01

糖尿病網膜症のいずれの病期においても、散瞳前後の前房蛋白濃度に有意の差は無く (paired t-test), その変動は、誤差変動の値と近似しており、散瞳後30分から1時間の間に測定すれば、散瞳の影響は考慮せずに前房蛋白濃度の検討が行えると考えられた。

II-A 網膜症病期 (血液網膜嚢の破綻の程度) と前房蛋白濃度の関係について

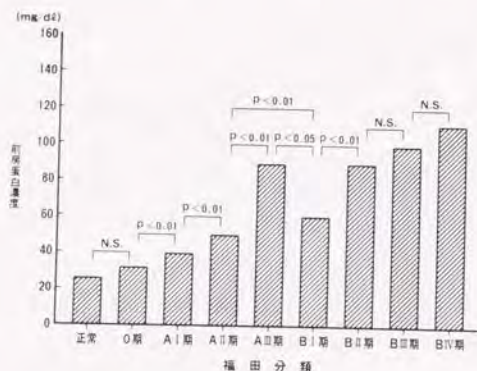
15-171

目的 糖尿病網膜症病期は、血液網膜嚢の破綻の程度と相関する^{1,2)}。糖尿病網膜症は、眼科臨床で一般的に行われる眼底検査によってある程度の診断が得られるものなので、その程度を指標とし、前房蛋白濃度との関係について検討した。

対象および方法 東大病院眼科に通院中の糖尿病患者92人184眼を対象とした。除外する疾患等は、前房蛋白濃度の測定条件の検討と同一にした。糖尿病網膜症の病期分類には、福田分類^{1,4)}を用いた。フレアー・セルメーターの測定条件は、先の検討のものを踏襲した。各眼10回の測定の平均を計算してフレアー値とし、アルブミン濃度換算式³⁾により蛋白濃度 (mg/dl) に換算した。年齢をマッチした正常対象群として、50歳代の正常人の値^{1,5)}を用いた。統計的解析方法としては、各病期間にWilcoxon rank-sum testを行い、またA期、B期内で各々相関係数を求めた。

結果 結果を図2に示す。

図2 各病期の前房蛋白濃度



正常人と0期の間には、有意差は無かった。前房蛋白濃度は、網膜症が進むにつれて上昇し、両者の間には有意の相関がみられた。相関係数は、0期、AⅠ期、AⅡ期間で $r=0.506$ ($P<0.0001$)、B期の各期間で $r=0.455$ ($P<0.0001$)となった。0期とAⅠ期、AⅡ期とAⅢ期、AⅡ期とBⅠ期、BⅠ期とBⅡ期の間に1%以下の危険率で有意差を認め、AⅠ期とAⅡ期、AⅢ期とBⅠ期の間に5%以下の危険率で有意差を認めた (Wilcoxon rank-sum test)。BⅡ期～BⅣ期の間では有意差は無かった。AⅢ期の値が、BⅠ期、BⅡ期より高いのは、AⅢ期とは一旦網膜症が進行性網膜症期 (B期) に進行したものが落ち着いた状態になったもののためと考えられる。

以上の結果より、糖尿病網膜症が進行しているものほど前房蛋白濃度が上昇し、血液網膜嚢の破綻の程度と前房蛋白濃度が相関することが示された。

II-B 同一患者の前房蛋白濃度の経時的変化

目的 先の検討の結果、糖尿病網膜症と前房蛋白濃度とは相関があることが示されたが、結果はあくまでも断面調査によるデータにすぎない。そこで次に、同一患者の前房蛋白濃度を経時的に測定するprospective studyを行った。

対象および方法 対象は東大病院眼科に通院中の糖尿病患者48人96眼とし、その対象の選択は、Ⅱの検討と同一とした。対象の内訳は、0期：15眼、AⅠ期：14眼、AⅡ期：19眼、BⅠ期：14眼、BⅡ期：11眼、BⅢ期：5眼、BⅣ期：8眼、BⅤ期：2眼、AⅢ期：8眼である。方法は、Ⅱの検討と同様の測定条件の元に同一患者の前房蛋白濃度を3カ月毎に測定した。平均観察期間は 24.8 ± 8.4 カ月となった。検討方法は観察期間中に網膜症が①悪化した群、②不変であった群、③停止性網膜症に変化した群に分け、そのうち①、②において検定を行った。③に関しては、網膜光凝固術の影響が大きいことが予想されたため、ここでの検討から除外し、後に検討を行った。①観察期間中に網膜症が悪化した群においては、網膜症の悪化前と悪化後の平均前房蛋白濃度の間にて対応のある場合のt検定を行った。②観察期間中に網膜症の程度が不変であった群では、測定開始時と最終測定時の前房蛋白濃度を網膜症病期別に、対応のある場合のt検定および分散分析法の一元配置法により経時的要因による変動を検定した。

結果 96眼中、網膜症の悪化がみられたのは13眼、網膜症が不変であったのは62眼、停止性網膜症になったのは21眼であった。網膜症が悪化した13眼の内訳は、0期：1眼、AⅠ期：3眼、AⅡ期：4眼、BⅠ期：3眼、BⅡ期：2眼であった。①の結果を図3に示す。

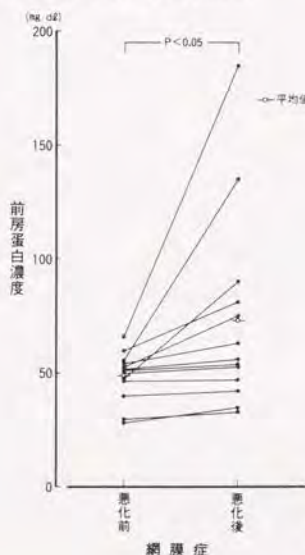


図3

網膜症悪化前後の前房蛋白濃度

網膜症の悪化と共に前房蛋白濃度が有意($P < 0.05$)に上昇した。

②の結果を図4および表3に示す。

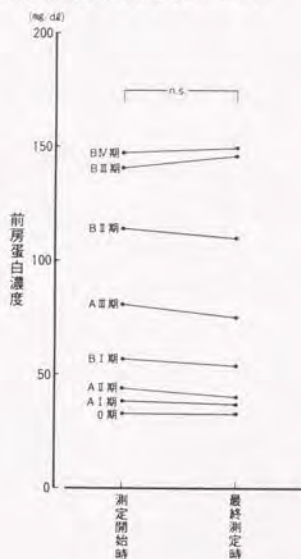


図4

網膜症不変群の前房蛋白濃度

どの群においても網膜症が進行しなかった例では、前房蛋白濃度の変化は認められなかった。

表3 一元配置法による変動 (平方和による表示)

	0期	AⅠ期	AⅡ期	B期, AⅢ期
経時による変動	644.7	3521.4	3816.7	86093
誤差変動	644.6	3521.2	3808.6	85967
F値	0.00	0.00	0.05	0.06

経時の変化による変動は、誤差変動の値と近似しており、網膜症の程度が不変ならば、前房蛋白濃度も変化が無いことが示された。

小括 ここまでの検討にて糖尿病眼において前房蛋白濃度は網膜症の進行程度と共に上昇し、その結果は経時的に追跡観察を行った検討でも同様の結果が得られた。しかし、前房蛋白濃度の上昇に関連する他の因子や、前房蛋白濃度が上昇する原因については検討されていない。そこで、糖尿病眼において前房蛋白濃度の

上昇に関連する因子について検討した。

前房蛋白濃度の上昇に関連する因子として考えられるものは、糖尿病網膜症と同様に全身の因子がある。その全身因子を考慮した上で、最終的に糖尿病眼における眼局所因子による前房蛋白濃度上昇の機序の解明を検討する必要がある。そこで、Ⅱ-C. 糖尿病の全身背景因子と前房蛋白濃度の関係、Ⅱ-D. 同一患者の左右眼の前房蛋白濃度（全身因子が同じ場合の左右眼の前房蛋白濃度）の関係について調べた。

Ⅱ-C. 糖尿病の全身背景因子と前房蛋白濃度の関係について¹²⁾

目的 糖尿病網膜症と全身背景因子との関係については現在までに多くの報告¹³⁻¹⁵⁾がある。そこでそれらの報告で取り上げられている全身背景因子と前房蛋白濃度について検討した。

対象および方法 対象は東大病院眼科に通院中の糖尿病患者110人（220眼）である。その糖尿病平均罹病期間は 12.4 ± 4.2 年である。そのほかの対象の選択方法および測定条件は、今までの検討と同じにした。全身背景因子としては年齢、内科的治療法、糖尿病罹病期間、血糖コントロール（HbA_{1c}値）、持続性蛋白尿、性別、高血圧の有無の7因子を取り上げた。そして、各因子の程度を表4のように数量化し、各々と前房蛋白濃度との単相関検定を行った。

表4 全身因子の数量化

年齢	grading	内科的治療法	grading
50歳未満	1	食事療法	1
50歳台	2	内服療法	2
60歳台	3	インスリン療法	3
70歳台	4		
80歳以上	5		
罹病期間	grading	HbA _{1c} 値	grading
5年未満	1	8%未満	1
5年～10年	2	8%台	2
10年～15年	3	9%台	3
15年以上	4	10%以上	4

持続性蛋白尿 _____ grading

—	1
±, +	2
++以上	3

性別 _____ grading

男性	1
女性	2

高血圧の有無 _____ grading

—	1
+	2

結果 各因子と前房蛋白濃度との関係では、持続性蛋白尿の有無により糖尿病患者の前房蛋白濃度には有意差 ($P < 0.01$) があり、その程度とも有意の相関 ($r = 0.33, P < 0.01$) がみられた (図5)。

図5

前房蛋白濃度と蛋白尿の程度



年齢、内科的治療法、糖尿病罹病期間、血糖コントロール (HbA_{1c} 値)、性別、高血圧の有無と前房蛋白濃度との間には統計学的に相関は認められなかった。

一般に糖尿病網膜症は、血糖コントロール値と相関があると報告^{19,20)}されており、前房蛋白濃度も血糖コントロール値との相関が予想されたが、今回の検討結果では、相関が認められなかった。その理由として、①病院に通院中の患者を対象にしたため、既に糖尿病の治療を受けており、検討時点では血糖コントロー

ルが改善している患者を多数含んでいた事、②尿蛋白の程度の影響が大きいため血糖コントロール値との相関がでなかった事が考えられる。

以上の結果より、糖尿病全身背景因子の内、蛋白尿の有無およびその程度が前房蛋白濃度と関連があり、今後、眼局所の前房蛋白濃度に関与する因子を検討する際、蛋白尿の程度を考慮する必要があることが示された。

II-D. 同一患者の左右眼の前房蛋白濃度（全身因子が同じ場合の左右眼の前房蛋白濃度）

目的 次に、全身因子が同様に影響する同一人の左右眼での検討を行った。この検討を行う意味は、同一人の左右眼の前房蛋白濃度を比較することにより、全身因子の影響を除外したと考えられるので、網膜症の程度という眼局所因子が、前房蛋白濃度にどの程度の影響を与えるかを知ることができることである。

対象および方法 福田分類において0期および良性網膜症期（A期）で、両眼とも網膜症が同期のもの52例について検討を行った。網膜光凝固術の影響を除外するため、レーザー光凝固術未施行または施行後一年以上経過している症例のみを対象とした。B期の症例では光凝固術についての条件が両眼で一致するものが少なかったため、今回の検討から除外した。次に、左右眼で網膜症の程度が異なっている14例を取り上げ、網膜症が軽度である眼の前房蛋白濃度と網膜症が重度である眼の前房蛋白濃度の比を求め、対応のない場合のt-検定を用いて解析を行った。前房蛋白濃度の測定条件は前回までの検討と同様に行った。

結果 0期を含む良性網膜症期で、両眼が同期のもの52例の前房蛋白濃度を、横軸に右眼、縦軸に左眼として図6に示す。

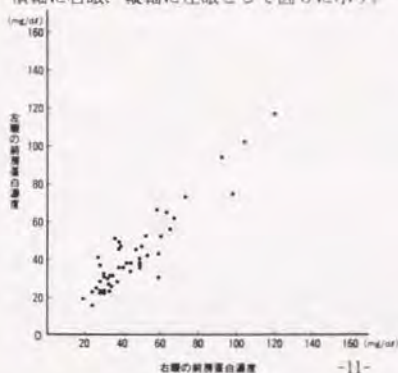
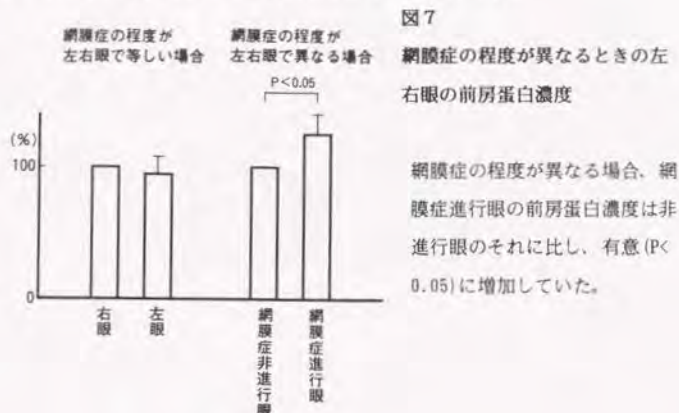


図6 両眼網膜症が同期の左右眼の前房蛋白濃度（0期、A I期）
左右眼の前房蛋白濃度は、有意の相関を示し ($r=0.926, P<0.0001$) を示した。

次に、左右眼で網膜症の程度が異なるときの結果を図7に示す。



以上の結果より、良性網膜症期では、左右眼の網膜症が同期なら前房蛋白濃度に差はなく、その一方、全身因子による影響が同じである同一例でも網膜症の程度が異なると前房蛋白濃度が異なってくることが示された。

小括 これまでの研究結果では、全身因子の内、尿蛋白の程度が前房蛋白濃度と関連し、眼局所因子では、網膜症の程度が前房蛋白濃度に関連することが判明した。そこで今後、前房蛋白濃度に関連する眼局所因子を検討する際、尿蛋白の程度および網膜症の程度を解析項目に加え、その影響を統計学的に考慮して検討する必要があることが示されたことになる。

そのことを踏まえて、次に糖尿病眼における前房蛋白濃度上昇の機序について検討を行った。

Ⅲ. 糖尿病眼における前房蛋白濃度上昇の機序

初めに、前房蛋白濃度の上昇の機序に関連する血液眼嚢の破綻について考える必要がある。現在までの報告²⁵⁻²⁷⁾から、以下の機序が考えられる。すなわちそれらは、A: 血液網膜嚢の破綻による前房蛋白濃度への影響、B: 血液房水嚢障害による嚢機能の低下である。おのおのについて検討を行った。

Ⅲ-A 血液網膜障壁と前房蛋白濃度の関係についての検討¹⁾

目的 糖尿病眼において前房蛋白濃度が上昇する理由として、血液網膜障壁の破綻による硝子体経由の前房への蛋白の漏出が考えられる。しかし、正常眼においては血液網膜障壁の破綻による硝子体中の蛋白が前房内に拡散する量は無視できるものとの報告²⁾や、フルオロフォトメトリーを用いた検討にて、血液房水障壁の透過性が、血液網膜障壁のそれに先行して亢進しているとの報告³⁾から推測すると、血液網膜障壁の破綻が軽度の場合、血液網膜障壁の破綻による硝子体経由の前房への蛋白の漏出による前房蛋白濃度の上昇は量的に少なく、それだけで糖尿病眼で前房蛋白濃度が上昇することを説明することはできない。しかし、血液網膜障壁の破綻が大きい場合（網膜症進行期の場合）については不明である。そこで血液網膜障壁の破綻に関連が強い網膜血管床閉塞領域の広がりとの前房蛋白濃度への影響について検討を行った。

対象および方法 東大病院眼科に通院中の糖尿病患者を対象とし、前房蛋白濃度と網膜血管床閉塞領域の広さとの関係を検討した。対象は、網膜症所見において新生血管が認められない福田分類AⅡ期、BⅠ期の27例54眼とした。対象を福田分類AⅡ期、BⅠ期にした理由は、AⅠ期では網膜血管床閉塞領域がないこと、BⅡ期以上の増殖性糖尿病網膜症では、網膜および硝子体の新生血管からの蛋白漏出が硝子体を経由して前房蛋白濃度に影響を及ぼしている可能性が高いこと、AⅢ期以上の静止性糖尿病網膜症では、網膜血管床閉塞領域は網膜光凝固術にて鎮静化されていることによる。対象の平均年齢は 59.5 ± 6.3 (mean \pm SD) 歳、糖尿病平均罹病期間は 13.5 ± 4.7 (mean \pm SD) 年であった。除外すべき対象例は、今までの検討と同様にした。蛍光眼底撮影検査の判定は、前房蛋白濃度測定者とは別の糖尿病眼科に精通した眼科専門医が一人で行った。蛍光眼底撮影は、画角が 60° の眼底カメラを用い、9方向撮影を行った。現在までに糖尿病網膜症における蛍光眼底撮影による網膜血管床閉塞領域の広がりの評価の方法が報告⁴⁾されているが、今回は、網膜血管床閉塞領域の分布している範囲を象限数(1~4)で表し、さらに個々の象限内での広がり度を加えて数量化した。すなわち網膜血管床閉塞領域の分布する象限は、網膜血管床閉塞領域のひろがり、黄斑部を中心とした見込む角度の 90° 以内の時を1とし、それより 90° ごとに2、3、4とした。象限内での網膜血管床閉塞領域の広がり度は、一象限内で部分的なもの：1、

一象現全てにわたり広がるもの：2とした。前房蛋白濃度の測定は今までの方法と同様に行った。検定方法は、得られた前房蛋白濃度値と前述した網膜血管床閉塞領域を数量化した値について単相関検定を行った。

結果 結果を図8に示す。

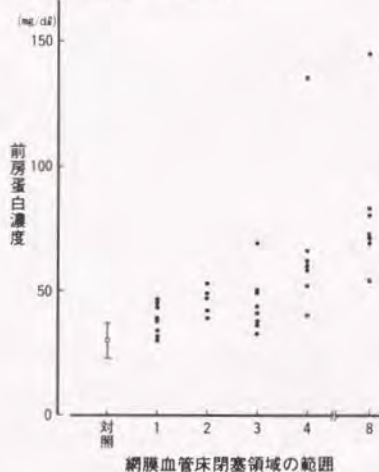


図8

網膜血管床閉塞領域の範囲と
前房蛋白濃度

網膜血管床閉塞領域と前房蛋白濃度の範囲との間には、有意な正の相関 ($r=0.69, P<0.001$) が得られた。

この結果より、網膜血管床閉塞領域の広がり、前房蛋白濃度に大きく関与し正の相関があることが判明した。

網膜血管床閉塞領域の程度と網膜血管からの漏出の程度とは強い相関関係があるとの報告²⁷⁾がある。それと今回の結果とを考えると、網膜血管床閉塞領域が出現するAⅡ期以上に進行した糖尿病眼において、前房蛋白濃度が上昇する原因は、網膜血管床閉塞領域が広い時、すなわち網膜血管からの蛋白の漏出が強い時、その漏出した蛋白が硝子体を経由して前房に到達していることによる可能性があることを示唆させた。

Ⅲ-B 血液房水障壁と前房蛋白濃度の関係についての検討²⁸⁾

目的 血液房水障壁の形態異常と前房蛋白濃度の関連について検討を行った。現在までに糖尿病眼における血液房水障壁の形態異常としては、電子顕微鏡を用いた検討により虹彩血管の形態学的異常があることが報告²⁹⁾されている。そこで、

血液房水槽の存在する虹彩血管の形態学的異常による機能の低下と前房蛋白濃度の上昇に密接な関係があるのではないかと考え、その関係を検討した。統計的手法として、今までの検討で前房蛋白濃度と関連があると示された網膜症の程度、尿蛋白の程度、年齢を解析因子として加えた多変量解析を施行し、その影響の程度を検討した。

対象および方法 対象は、東京大学医学部附属病院眼科、東京厚生年金病院眼科で白内障手術を受けた糖尿病患者63例63眼である。強度の屈折異常、結膜炎、前房蛋白濃度の測定不能の白内障、ぶどう膜炎や緑内障等の眼科的疾患を合併する症例は対象から除外した。また網膜光凝固術の影響を考慮して、網膜光凝固術施行後6か月以内の症例は除外した。対象の平均年齢は 65.4 ± 6.5 (mean \pm SD) 歳、糖尿病平均罹病期間は 12.5 ± 7.3 年であった。対照として非糖尿病患者8例8眼を用いた。

本研究では術中の周辺虹彩切除の際に得られた組織を病理学的検討対象としたため、検討開始前に、本研究内容について東京大学医学部倫理委員会の承認を受け、全ての患者から同意を得た。白内障手術中に採取した虹彩組織は、2.5%グルタルアルデヒド+2%ホルマリン液(0.1Mリン酸緩衝液、pH=7.4)にて固定し、1%オスミウム酸(0.1Mリン酸緩衝液、pH=7.4)にて後固定を行い(4°C、1時間)、エタノール系列脱水、エポキシ樹脂包埋を行った後、超薄切片を作成し、酢酸ウランおよびクエン酸鉛で二重染色の後、透過型電子顕微鏡(日立H-600A型)にて虹彩血管の断面を観察した。一症例中に5個未満の血管断面しか観察できなかった症例は対象から除外した。虹彩血管の断面の観察は、前房蛋白濃度を含む他の検査施行者とは別の眼科病理学に精通した者により行った。

前房蛋白濃度の測定は、手術前日にフレアー・セルメーターで、前回の報告と同様の方法で行った。強い白内障の為にフレアー・セルメーターによる測定が不可能であった症例は、対象から除外した。

網膜症の程度は、手術翌日に検眼鏡により観察するとともに、前増殖期以上に進行していると考えられた症例に対しては術後一ヵ月以内に蛍光眼底撮影を施行し、福田分類を用いて程度分類した。その内訳は、0期:19眼、AⅠ期:5眼、AⅡ期:20眼、BⅠ期:9眼、BⅡ期およびAⅢ期以上:10眼であった。

腎症の程度は、術前全身検査として実施した尿蛋白の半定量的測定結果を用い

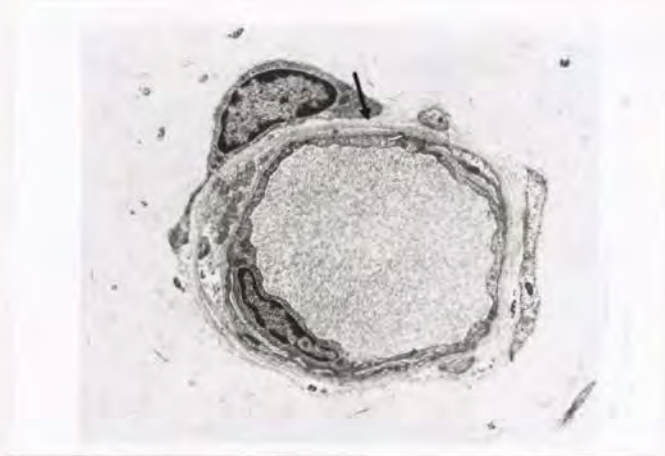
た。

解析方法は、一般線形モデルによる回帰分析^{2,3)}を用い、外的基準として前房蛋白濃度を、説明変数として年齢、網膜症の程度、尿蛋白の程度、虹彩血管の形態学的異常の各所見を取り上げ、それぞれの因子の外的基準に対する影響の大きさを検討した。

解析はまずはじめに全例を対象にして解析を行い、次に網膜細小血管床閉塞領域の前房蛋白濃度への影響を除外することを目的として、網膜症を認めない例（以下0期と表す）とA I期の24例24眼を対象としたA群と、網膜細小血管床閉塞領域が出現しているA II期以上の39例39眼を対象としたB群にわけて解析を施行した。

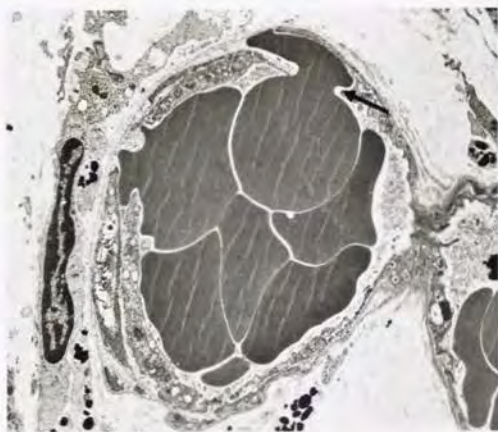
結果 電子顕微鏡で観察した結果、以下のごとくになった。代表的例として基底膜の肥厚・多層化（図9）、虹彩血管内皮細胞のtight junctionの離解（図10）、虹彩血管内皮細胞の脱落・変性（図11）、虹彩血管の内腔閉塞（図12）を示す。

図9



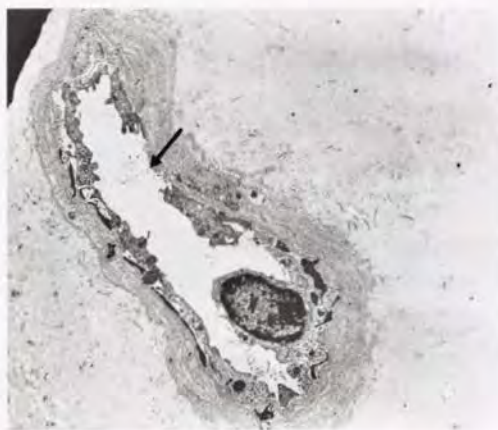
基底膜の肥厚、多層化（矢印）が認められる。（X5000）

図10



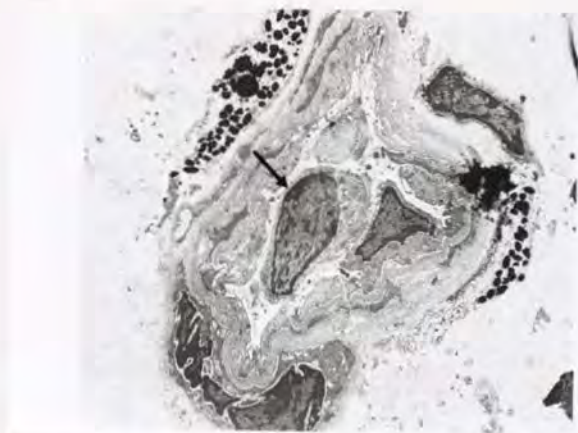
虹彩血管内皮細胞のtight junctionの離解部から血液成分の漏出（矢印）が認められる。（X4000）

図11



虹彩血管内皮細胞の脱落、変性（矢印）が認められる。（X5000）

図12



血管内腔の閉塞（矢印）が認めれる。（X3000）

各々の変化の頻度は、①基底膜の肥厚・多層化：100%、②tight junctionの離解：43%、③内皮細胞の変性：27%、④pericyteの変性：41%、⑤内腔閉塞：18%であった。対照として用いた非糖尿病眼のそれは、①基底膜の肥厚・多層化：100%、②tight junctionの離解：0%、③内皮細胞の変性：0%、④pericyteの変性：0%、⑤内腔閉塞：0%であった。以上の結果から、糖尿病眼では②-⑤の変化があることが考えられた。

以上の結果より、②-⑤の所見が認められたものを、糖尿病による虹彩血管障害と考え、解析を行った。

全例を対象にした時およびA群、B群のおのおののみを対象にしたときの検討で、各因子は独立として扱え、その検定にて寄与率は、それぞれ0.34、0.42、0.29であった。前房蛋白濃度への影響を示す各因子の平均平方およびP値をそれぞれの群毎に分散分析表として表5-7に示す。

表5 分散分析表 (全例)

因子	自由度	平均平方	P 値
年齢	1	38.6	0.20
網膜症の程度	4	66.1	0.03
尿蛋白の程度	2	54.1	0.10
虹彩血管障害	1	2.2	0.77

表6 分散分析表 (A群)

因子	自由度	平均平方	P 値
年齢	1	1.7	0.63
網膜症の程度	1	0.2	0.87
尿蛋白の程度	2	15.5	0.15
虹彩血管障害	1	40.6	0.03

表7 分散分析表 (B群)

因子	自由度	平均平方	P 値
年齢	1	24.2	0.40
網膜症の程度	2	83.5	0.10
尿蛋白の程度	2	50.3	0.23
虹彩血管障害	1	7.0	0.65

前房蛋白濃度への寄与を知る偏相関係数を各因子の平方和と全体の平方和の誤差より求め、図13から図15に示す。

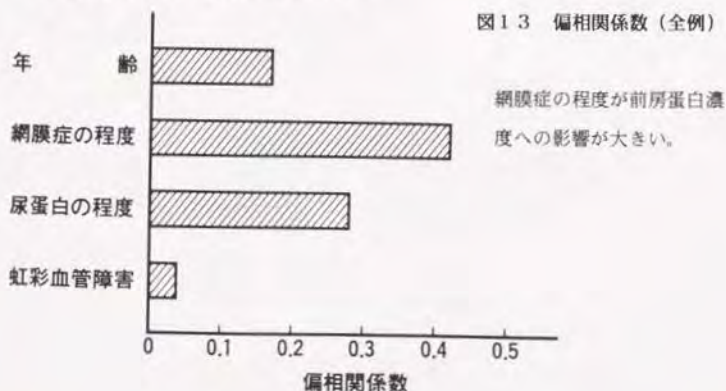


図14 偏相関係数 (A群)

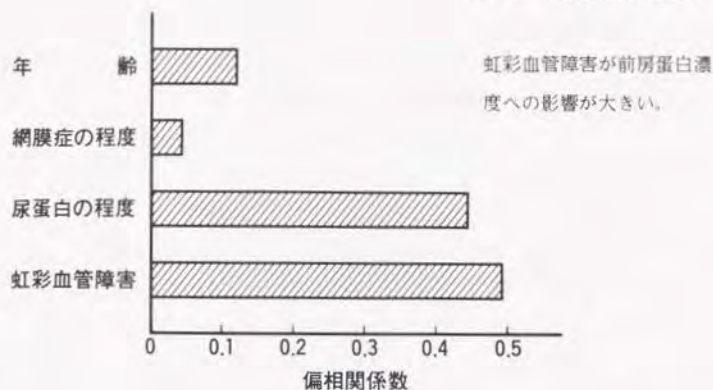
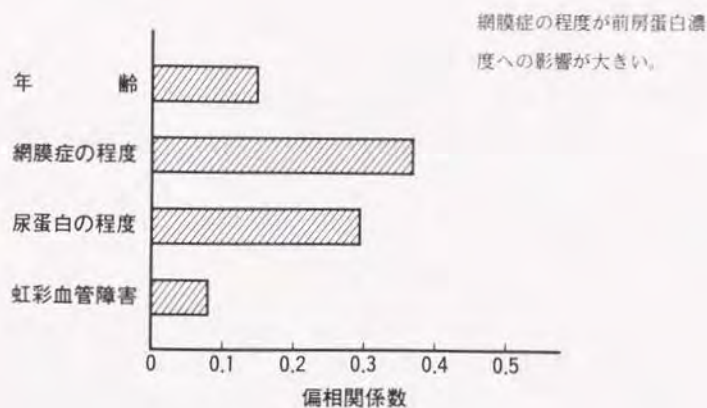


図15 偏相関係数 (B群)



全例を対象にした検討では、網膜症の程度が有意 ($P=0.03$) に前房蛋白濃度への影響が大きいことが示された。年齢、尿蛋白の程度、虹彩血管障害の各因子は、

前房蛋白濃度への影響は有意ではなかった。次にA群のみの検討では、虹彩血管障害が前房蛋白濃度の上昇に有意($P=0.03$)に関与していることが示された。年齢、網膜症の程度、尿蛋白の程度は、前房蛋白濃度への影響は有意ではなかった。また、B群のみの検討では、A群と異なり、虹彩血管障害の前房蛋白濃度への影響は少なく、網膜症の程度による影響が強い傾向($P=0.10$)が認められた。以上と同様の結果が図13から図15の偏相関係数を図示したグラフにて容易に理解できる。

これらの検討より、眼局所における糖尿病患者の前房蛋白濃度の上昇には、網膜症の初期の段階では、虹彩血管障害がおもに関与し、網膜血管床閉塞領域が出現する程度以上に網膜症進行期の段階では虹彩血管障害の前房蛋白濃度への影響は小さく、網膜症の程度の関与が大きいことが示された。

小括 以上の検討より糖尿病患者における前房蛋白濃度の上昇の機序に、網膜症の初期の段階では虹彩血管の障害が、また網膜血管床閉塞領域が生じた網膜症進行期では、血液網膜柵の破綻がおもに関連していることが判明した。すなわち、前房蛋白濃度を糖尿病眼において血液網膜柵の破綻の指標とすると、前房蛋白濃度は網膜症の初期の例では血液房水柵の破綻の程度を反映し、網膜症進行期の例では主に血液網膜柵の破綻の程度を反映しているものと考えることができる。

IV 糖尿病眼における前房蛋白濃度の上昇に対する予防および治療法

糖尿病眼において上昇する前房蛋白濃度に対する予防または治療法について検討した。

IV-A 網膜光凝固術の前房蛋白濃度に対する効果^{2,3)}

目的 網膜症進行期の場合、網膜血管床閉塞領域の広がりにより前房蛋白濃度が上昇することが判明した。一方、網膜血管床閉塞領域に対して一般眼科臨床では網膜光凝固術が施行されている。網膜光凝固術は、血液網膜柵の傷害された疾患に適応があるが、一時的に血液網膜柵の一つである網膜色素上皮層を破壊するが、その後、障害された網膜色素上皮細胞の周辺から新しく色素上皮細胞が増殖して再び柵機能として働くと考えられている^{2,3)}。そのため、硝子体フルオロフォ

トメトリーを用いて糖尿病眼の血液網膜機能測定した検討では、網膜光凝固術後には機能の改善が認められている⁽¹⁾。そこで網膜光凝固術の前房蛋白濃度に対する効果について検討した。

対象および方法 対象は、福田分類B I期で病巣凝固を行った18眼、汎網膜光凝固を行った4眼を対象として検討した。光凝固術はアルゴンレーザーを使用し、凝固斑径100～500 μ m、凝固時間0.1～0.5秒、出力100～400mW、1回の凝固数35～517発の条件で行った。光凝固術後の時間経過は、最後の光凝固術を行ってから期間とした。光凝固術前、1週間後、2週間後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後に測定を行った。フレアー・セルメーターの測定は、今までの方法と同様に行なった。

結果 光凝固術前から術後1ヶ月まで観察したもの9眼、3ヶ月までが3眼、6ヶ月までが10眼であった。これらの前房蛋白濃度を術前を1とした相対値で図16に示した。

図16 網膜光凝固術後の前房蛋白濃度の変化率



16眼中14眼(88%)で術後1週間目にピークがみられ、その後の値も術前より高い傾向にあった。術前より前房蛋白濃度が高かったものは、1週間後で16眼中14眼(88%)、2週間後で16眼中12眼(75%)、1ヶ月後で16眼中10眼(63%)、3ヶ月後で13眼中8眼

(62%)、6ヶ月後で10眼中10眼(100%)であった。術前の前房蛋白濃度に対する術後値の比は、術後1週間で最高値に達し(1.35 ± 0.33)、その後1ヶ月後まで減少したものの(1.16 ± 0.31)、以後6ヶ月目まで軽度増加は続いた(1.21 ± 0.19)。この結果から、網膜光凝固術は、網膜血管を一時的に強く傷害し、蛋白を硝子体中に漏出させることが示唆された。また、一度破壊された血液網膜嚢からの蛋白が前房蛋白濃度を上昇させるが、それに対して網膜光凝固術は有効ではないと考えられた。

IV-B アルドースリダクターゼ阻害薬点眼の前房蛋白濃度に対する効果⁴²⁾

目的 血液房水嚢の破綻により上昇する前房蛋白濃度を、糖尿病合併症治療薬として考えられるアルドースリダクターゼ阻害薬によって抑制できないかを検討した。

高血糖状態では、ポリオール代謝が活性化され、ソルビトールからフルクトースの産生よりも、アルドースリダクターゼを介したソルビトールの産生が凌駕することになるため、細胞内にソルビトールの蓄積がおこることになる。現在までの報告より、網膜症、白内障、角膜症などの糖尿病眼合併症は、アルドースリダクターゼ(AR)を起因酵素として、ソルビトールの蓄積と共に発生することが動物実験によって示されている⁴³⁻⁴⁵⁾。実際に実験的ガラクトース血症ラットにおいては、全身投与のアルドースリダクターゼ阻害薬(ARI)が、糖尿病性血液房水嚢障害の抑制に有効であったとの報告がみられる⁴⁶⁻⁴⁷⁾。そこで、糖尿病眼における前房蛋白濃度に対するARI点眼薬の効果を検討した。

対象および方法 対象は、今回の研究に同意の得られた糖尿病患者37例74眼とした。対象者の年齢は29~78歳(56.0 ± 9.9 歳、 $\text{mean} \pm \text{S.D.}$)で、その糖尿病罹病期間は1.5~35年(13.9 ± 2.4 年)であった。除外疾患は今までの検討と同一とした。また、網膜光凝固術の影響²⁴⁾を考慮して、網膜光凝固術後6か月以内の症例や、経過中に網膜症の程度が福田分類で一段階以上進行した症例は対象から除外した。

糖尿病網膜症の病期分類には、福田分類を使用し、はじめに全症例を対象とした解析を行い、次に対象を三群に分類して検討を行った。第一群は網膜症のない症例、第二群は福田分類AⅠ期の症例、第三群は福田分類AⅡ期以上およびB期

の症例とした。検討の対象を、第一群から第三群に分類した理由は、網膜症がない症例の前房蛋白濃度は正常眼と差がなく、福田分類AⅠ期以上で前房蛋白濃度上昇がみられること¹³⁾、また網膜血管床閉塞領域が出現する福田分類AⅡ期以上の網膜症進行期の症例では、前述した前房蛋白濃度が上昇する要因の血液網膜嚢破綻の関与が無視できないためである。

ARI点眼液として0.5%CT-112（千寿製薬）[5-(3-Ethoxy-4-pentyloxyphenyl)-2,4-thiazolidinedione]を、プラセボ点眼液として生理食塩水を用い、封筒法でARI点眼かプラセボ点眼かを決定した。各群の内訳は表8のごとくである。

表8 糖尿病症例数（眼）

	第一群	第二群	第三群	全例
ARI点眼	3(6)	5(10)	12(24)	20(40)
プラセボ点眼	4(8)	3(6)	10(20)	17(34)
計	7(14)	8(16)	22(44)	37(74)

点眼法は、点眼後の前房中ARI濃度を考慮¹⁴⁾して、両眼に同一薬を一日4回点眼することとした。フレアー・セルメーターの測定方法も今までの検討と同一にした。測定時点は、点眼前、点眼開始後2、4、8、12週目とした。

解析・検定の方法は、初めに前値との差をとり、split-plot型の分散分析を行い、ARI点眼群とプラセボ点眼群の平均的な群間差について検討した。次に各時期においてARI点眼群とプラセボ点眼群の間でt検定を行った。

結果 全例を対象にした検討の結果を図17に、第一群、第二群、第三群の結果をそれぞれ図18、図19、図20に示す。分散分析の結果、各群毎の寄与率、P値を表9に示す。

図17 ARIの前房蛋白濃度に対する効果（全例）

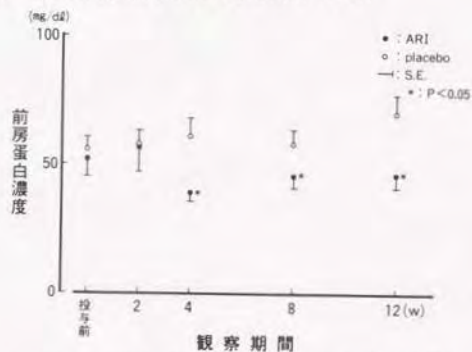


図18 ARIの前房蛋白濃度に対する効果（第一群、0期）

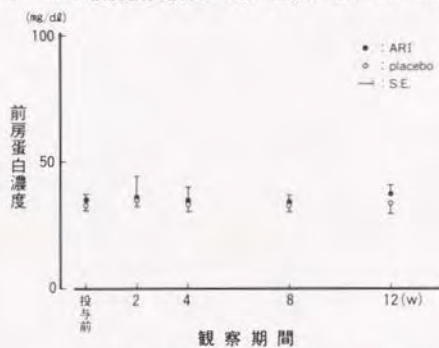


図19 ARIの前房蛋白濃度に対する効果（第二群、A I期）

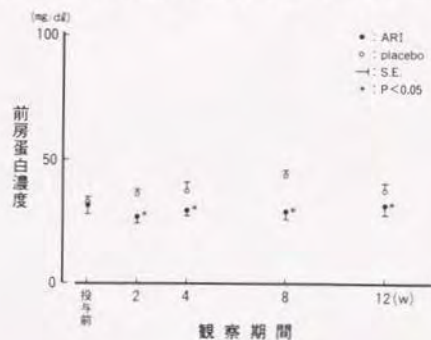


図20 ARIの前房蛋白濃度に対する効果（第三群、AⅡ期以上）

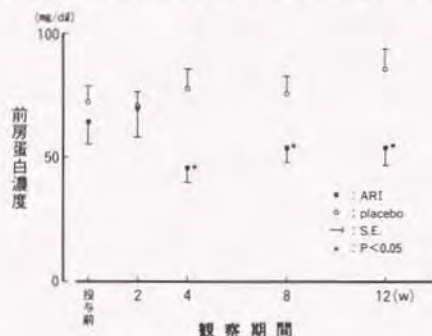


表9 ARI群とプラセボ群の平均的な群間差（分散分析による）

対象	寄与率	P値
全例	0.94	0.10
第一群	0.74	0.59
第二群	0.79	0.03
第三群	0.92	0.14

全例を対象にしたARI群とプラセボ群の群間のt検定では、4週以降の各時期に有意差($P < 0.01$)があった(図17)。

群別の解析では糖尿病網膜症の程度により異なった結果が得られた。ARI群とプラセボ群との時点毎の群間のt検定では、第一群では全経過において有意差はなく(図18)、第三群では4週以降で有意差($p < 0.01$)があった(図20)。

それに対し、AⅠ期を対象にした第二群では、投与前を除いた各時期にてARI群とプラセボ群との間で有意差が示された(図19)。

そのt検定の結果を裏付けるように、分散分析によるARI群とプラセボ群の平均的な群間差は、第二群でのみ有意差が認められた。

以上の結果から、ARI点眼液は、糖尿病による前房蛋白濃度の上昇に対し効果がることが判明した。その中でも、網膜症の初期の血液房水嚢障害に有効であるとの結果が得られた。しかし、網膜症を認めない例や網膜症進行期の例では、分散分析にて効果が認められなかった。

これまでの検討より、網膜血管床閉塞領域が出現していないA I期では、前房蛋白濃度が上昇する原因としては血液房水柵の破綻が考えられている。ARI点眼液の前房蛋白濃度の上昇を抑制する効果は、ARI点眼液が血液房水柵障害を抑制した結果と考えられ、これまでの検討結果と一致するものであり、その有効性が確かめられた。

考按

今回の研究では、フレアー・セルメーターを用いて測定した前房蛋白濃度を糖尿病患者に臨床応用し、糖尿病眼による血液眼槽の破綻の定量的検討を行い、その定量値の意味付けを糖尿病網膜症の程度分類を基盤として行うことを目的とした。

糖尿病眼で前房蛋白濃度の値を論じる場合、いくつかの修飾要素を考慮しなければいけない。それらを大別すると、全身的因子と眼局所因子になる。そのため今回の研究では、各々の因子を考慮した上で、糖尿病眼において前房蛋白濃度が上昇する原因を検討した。初めに全体の総括を箇条書で述べる。

I 糖尿病眼での前房蛋白濃度の測定条件を決定

II A 網膜症病期（血液網膜槽の破綻の程度）と前房蛋白濃度の関係について

B 同一患者の前房蛋白濃度の経時的变化の検討

結果：網膜症の程度が進行すればする程、前房蛋白濃度が上昇し、経時的变化を見るためのprospective studyによっても同様の結果が得られた。

C 糖尿病の全身背景因子と前房蛋白濃度の関連について

結果：尿蛋白の有無および程度が前房蛋白濃度と相関がある。

D 同一患者の左右眼の前房蛋白濃度（全身因子が同じ場合の左右眼の前房蛋白濃度）

結果：網膜症の程度が前房蛋白濃度と強く関連する。

III 糖尿病眼における前房蛋白濃度上昇の機序

A 血液網膜槽障害と前房蛋白濃度の関係について

結果：網膜血管床閉塞領域が前房蛋白濃度の上昇に関与する。

B 血液房水嚢障害と前房蛋白濃度の関係についての検討

結果：網膜症が軽度の状態（福田分類AⅠ期）では、虹彩血管の障害が前房蛋白濃度の上昇に大きく影響があり、更に進行した網膜症病期では、虹彩血管障害の前房蛋白濃度の上昇に与える影響は少なく、網膜症の障害の程度の与える影響が強いことが示された。

IV 糖尿病眼における前房蛋白濃度の上昇に対する予防および治療法

A 網膜光凝固術の前房蛋白濃度に対する効果の検討

結果：前房蛋白濃度上昇を抑制する効果は認められなかった。

B アルドースリダクターゼ阻害薬点眼の前房蛋白濃度に対する効果

結果：網膜症初期での効果が認められた。

初めに糖尿病眼で前房蛋白濃度が上昇し、それが網膜症の程度と相関があることが判明した。そこで、糖尿病眼で前房蛋白濃度が上昇する機序を検討した。

糖尿病眼では、血液眼嚢が破綻していることが現在までに様々な方法で確かめられている⁴⁻⁷⁾が、前房蛋白濃度が上昇することは、その結果と考えられる。血液眼嚢は虹彩血管内皮細胞と毛様体無色素上皮細胞からなる血液房水嚢と、網膜血管内皮細胞と網膜色素上皮細胞からなる血液網膜嚢に大別される⁸⁾。

前房中の蛋白濃度が上昇するには、血液房水嚢の破綻が原因として最も考えられるが、網膜症進行期のように血液網膜嚢に強い障害が起こったとき、血液網膜嚢破綻からの漏出蛋白による前房蛋白濃度の上昇も無視できないのではないかと予想された。増殖性網膜症のなかで、網膜新生血管が出現する福田分類BⅡ期以降では前房蛋白濃度が急激に上昇しており、その原因は、新生血管の構築上⁹⁾、大量に硝子体中に蛋白が漏出したことによる原因が考えられる。それでは新生血管が出現しておらず、良性初期網膜症期より進行している福田分類AⅡ期、BⅠ期では、前房蛋白濃度の上昇は何と関連が深いのであろうか。そこで血液網膜嚢の破綻と関連が深い網膜血管床閉塞領域と前房蛋白濃度の関係を検討した。この

結果、網膜血管床閉塞領域が前房蛋白濃度の上昇に関与するということが判明したが、そのことは、網膜血管床閉塞領域より何らかの因子が放出されて虹彩ルベオースが発症するとの考え方¹⁰⁾からすると、明らかなルベオースが生じない段階でも観察できない程度のルベオースが網膜血管床閉塞領域が出現した時点でおこっていること、もしくは網膜血管から蛋白が大量に硝子体中に漏出していることを考えさせる結果となった。

次に、血液房水柵の中で生体人眼で唯一実際に確認できる虹彩血管の電子顕微鏡による観察にて、その障害の有無と前房蛋白濃度の関係を検討した。虹彩血管内皮細胞の障害については、すでに虹彩蛍光造影にて虹彩血管からの蛍光の漏出^{11,12)}や糖尿病患者の虹彩の電子顕微鏡による形態学的検討で、虹彩血管の形態学的異常が指摘されている^{13,14)}。又、今回の電子顕微鏡による観察でも実際に虹彩血管から血球成分が漏出しているところが認められた。このことは、糖尿病患者の前房蛋白濃度の上昇原因として虹彩血管の形態学的異常が強く関与していることを考えさせるものであった。しかし、前房蛋白濃度の上昇と虹彩血管障害の程度との関連を検討するに際しては、前房蛋白濃度の上昇が全身因子¹⁵⁾や網膜症の程度^{16,17)}と強く相関があることが判明している以上、他の因子も含めた多変量解析が必要である。そこで今回は、虹彩血管の各所見に、現在までに相関があると報告されている尿蛋白の程度、網膜症、年齢を説明変数として加え、一般線形モデルによる回帰分析を施行した。また、網膜毛細血管床閉塞領域が前房蛋白濃度に影響を与えていること¹⁸⁾が考えられるため、網膜毛細血管床閉塞領域が出現しない0期、AⅠ期の群と、AⅡ期以上に網膜症が進行した群に分けて検討を行った。その結果、全症例での解析では、前房蛋白濃度と網膜症の程度との相関が強く、虹彩血管障害の各所見との相関が弱いとの結果が得られた。また、0期、AⅠ期における前房蛋白濃度の上昇には、虹彩血管障害の所見が強く関与しており、AⅡ期以上に網膜症が進行した群では、前房蛋白濃度上昇には、虹彩血管障害よりも網膜血管からの蛋白漏出の関与が大きいことが判明した。このことは、網膜症進行期の糖尿病眼での前房蛋白濃度の変化の原因は虹彩の血管障害よりも、血液網膜柵の破綻によるものが主であると考えられる。すなわち血液房水柵機能の低下のみではなく、蛋白が血液網膜柵破綻による硝子体経由で前房へ漏出してきることが考えられる。一方、0期、AⅠ期のような網膜血管床閉塞領域が認め

られない糖尿病眼では、虹彩血管障害によって前房蛋白濃度が上昇していることを示している。すなわち、眼局所にて前房蛋白濃度の上昇する原因は、網膜血管床閉塞領域が出現する以前の糖尿病眼では、血液房水嚢の一つである虹彩血管障害によることが考えられ、網膜血管床閉塞領域出現以降の網膜症進行期の糖尿病眼では、血液網膜嚢の破綻による影響が虹彩血管障害によるものより量的に上回ると考えられた。

その結果を裏付けるように、糖尿病眼における前房蛋白濃度の上昇に対するアルドースリダクターゼ阻害薬点眼液の効果は、網膜症の程度による群別の検討で、網膜症初期でのみ認められた。網膜症の無い糖尿病患者では、もともと房水蛋白濃度が上昇しておらず⁽¹⁶⁻¹⁷⁾、血液房水嚢の破綻もほとんどないことから、今回の第一群ではARIの効果が見られなかったものと考えられる。一方、前増殖期、増殖期のような網膜症進行期の群では、血液房水嚢の破綻に加え、血液網膜嚢機能の異常が前房蛋白濃度上昇に強く関与していることから⁽²⁰⁾、ARI点眼液が後眼部に達しないために、効果が現れにくかったのではないと思われる。また、網膜症進行期の群で、有意な効果が認められなかった理由として、経過観察中に網膜光凝固術を施行せねばならない症例が多く、サンプルサイズが減少したこと及び前房蛋白濃度のばらつきが大きかったことも考えられる。糖尿病眼の血液眼嚢に対するARIの効果については、ARI内服薬の血液網膜嚢に対しての報告がある⁽²¹⁾。それらの報告によると、ARIの内服は毛細血管瘤や網膜出血等の比較的初期の病変に対して有効であるが、さらに網膜症が進展し、血液網膜嚢の破綻が進行するとARIの効果は期待できなくなるとされている。網膜症とARIの関係では、網膜症の初期に高血糖によりARが働き、網膜最小血管の構成要素でARが局在している壁細胞⁽²²⁾がポリオール蓄積による種々の機序により障害され、変性、消失し、次いで内皮細胞の異常血管瘤の出現、透過性の異常がおこると考えられている。つまり、ARIは網膜症の形態的発症にあたる壁細胞消失を抑制しているとの仮説が最も有力である⁽²³⁾。それをARI点眼液の血液房水嚢にあてはめると、虹彩血管の周辺細胞に効果があったとの機序が考えられる。実際、実験的ガラクトース血症ラットにおいては、ARIが虹彩血管の透過性亢進を抑制することが知られている⁽²⁴⁻²⁷⁾。今回の検討の結果、網膜症初期の前房蛋白濃度に効果が認められたのは、以上の機序によるものと考えられた。

結論

糖尿病眼における血液眼槽破綻の程度を、フレアー・セルメーターという侵襲が少なく、臨床的に有用な方法を用いることにより、前房蛋白濃度という指標を用い定量化することができた。前房蛋白濃度が上昇する原因は網膜症の病期によって異なること、すなわち、初期単純網膜症期での前房蛋白濃度の上昇は、血液眼槽のうち血液房水槽の破綻の影響を受けていることが示され、網膜症進行期での前房蛋白濃度の上昇は、血液網膜槽の破綻の影響を強く受けていることが示された。

今回の研究の臨床応用として、①蛍光眼底撮影を行わない網膜症の初期では、前房蛋白濃度を測ることにより血液眼槽の破綻が詳細に把握できる。②網膜症の初期であっても前房蛋白濃度が上昇している場合は、虹彩血管障害が存在していると考えられるので、糖尿病眼合併症の予後として、虹彩炎が通常よりも発症し易いことを予測し、また白内障手術時にはより慎重に対処すべきで、術後炎症が増強することを考慮し、時には眼内レンズ挿入の適応の禁忌となることもありうる。③網膜症の初期ではARI点眼等により、血液房水槽障害が改善する可能性がある。④網膜症進行期で、前房蛋白濃度が著しく上昇していれば、網膜血管床閉塞領域が広がっている可能性が高く、予後として網膜新生血管出現の可能性が高いので、網膜光凝固術の早めの適応を考えねばならない等のことがあげられる。

以上のような臨床応用があり、糖尿病眼での前房蛋白濃度の測定は、糖尿病の眼合併症の今までになかった管理及び評価法として必須であると考えられた。

参考文献

1. 厚生省「視覚障害の疾病統計調査研究班」, 1988
2. 福田雅俊, 他: 糖尿病性眼合併症の実態I. 総論ならびに白内障について, 臨眼 22:1365, 1968.
3. Cunha-Vaz J G: The blood-ocular barrier. *Surv Ophthalmol* 23:279-296, 1979.
4. Stephen R. Waltman S.R., et al: Quantitative vitreous fluorophotometry: a sensitive technique for measuring early breakdown of the blood-retina barrier in young diabetic patients. *Diabetes* 27:85-87, 1978.
5. Prager, T.G., et al: Vitreous fluorophotometry: identification of sources of variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:854-864, 1981.
6. 谷口慶晃, 蛟島宗之: 糖尿病患者虹彩血管の微細構造上の変化, 日眼会誌 75:1685-1697, 1971.
7. 小島一晃, 他: 糖尿病における虹彩細小血管の変状について, 日眼会誌 76:485-493, 1973.
8. Seto G, et al: Study of fluorescein glucuronide. II. A comparative ocular kinetic study of fluorescein and glucuronide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224:113-117, 1986.
9. Kitano S, Nagataki S.: Transport of fluorescein monoglucuronide out of the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:998-1000, 1986
10. Sawa M, et al: A new quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32:132-142, 1988.
11. Oshika T, Araie M, Masuda K: Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes. Measured with laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 32:143-150, 1988.
12. Oshika T, Kato S, Sawa M, et al: Aqueous flare intensity and age. *Jpn J Ophthalmol* 33:237-242, 1989.
13. Oshika T, Kato S: Changes in aqueous flare and cells after mydriasis. *Jpn J Ophthalmol* 33:271-278, 1989.

14. Fukuda M: Clinical Arrangement of Classification of Diabetic retinopathy. *Tohoku J Exp. Med.* 141:331-335, 1983.
15. 加藤 聡, 大鹿哲郎, 船津英陽, 他: 糖尿病病期と前房蛋白濃度 1. 網膜症病期との相関. *臨眼* 43:1005-1008, 1989.
16. Oshika T, Kato S, Funatsu H: Quantitative assessment of aqueous flare intensity in diabetes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 227:518-520, 1989.
17. Kato S, Yamashita H: Basic and clinical aspects of vitreoretinal disease. *New Frontiers in Ophthalmology*:314-317, 1991.
18. 加藤 聡, 大鹿哲郎, 船津英陽, 他: 糖尿病と前房蛋白濃度 3. 糖尿病患者の前房蛋白濃度と全身背景因子との関連性. *臨眼* 44:1288-1289, 1990.
19. Kahn H A et al: Prevalence of diabetic retinopathy. Age, sex, and duration of diabetes. *Br J Ophthalmol* 59:345-349, 1975.
20. Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications. A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1:168-188, 1978.
21. Klein R et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102:520-526, 1984.
22. Klein R et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102:527-532, 1984.
23. 船津英陽, 山下英俊: 糖尿病網膜症の発症と進展に関与する因子 1. 全身的因子 *眼科MOOK* 46糖尿病と眼科診療:17-33, 1991.
24. 加藤 聡, 大鹿哲郎, 船津英陽, 他: 糖尿病と前房蛋白濃度 2. 光凝固の影響と左右眼の前房蛋白濃度の関係. *臨眼* 43:381-384, 1990.
25. Ishibashi T, Tanaka K, Taniguchi Y: Electron microscopic study of uveal circulatory disturbance in experimental diabetic rats -Intraluminal changes of uveal vessels-. *Jpn J Ophthalmol* 27:130-137, 1983.
26. Ishibashi T, Tanaka K, Taniguchi Y: Disruption of iridial blood-aqueous

- barrier in experimental diabetic rats. Albrecht von Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 219:159-164.1982.
27. Baggesen L H: Fluorescence angiography of the iris in diabetics and non-diabetics. Acta Ophthalmol 47:449-460.1969.
28. Jensen V A, Lundbek K: Fluorescence angiography of the iris in recent and long-term diabetes. Diabetologia 4:161-163.1968.
29. Waltman S.R. et al: Quantitative vitreous fluorophotometry. A sensitive technique for measuring early breakdown of the blood-retinal barrier in young diabetic patients. Diabetes 27:85-87.1978.
30. Cunha-Vaz, J.G. et al: Early detection of retinal involvement in diabetes by vitreous fluorophotometry. Am Acad Ophthalmol. 86:264-275.1979
31. Cunha-Vaz, J.G. et al: Detection of early retinal changes in diabetes by vitreous fluorophotometry. Diabetes 28:16-19.1979.
32. Waltman, S.R. et al: Vitreous fluorophotometry in adult-onset diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 88:342-345. 1979.
33. 加藤 聡、大鹿哲郎、船津英陽、他：糖尿病と前房蛋白濃度 4. 前房蛋白濃度と網膜血管床閉塞領域の關係、臨眼 46:149-153.1992.
34. 大鹿哲郎：網膜静脈分枝閉塞症における血液房水嚢の定量的検討、眼紀 41: 554-559.1990.
35. 吉田 晃敏、小島 満、他：網膜症発現前の糖尿病患者における血液眼内嚢透過機能の解析、日眼会誌 92:1016-1020.1988.
36. Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K: Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. Ophthalmology 88:601-612.1981
37. 国定勝朗、他：糖尿病性網膜症における螢光眼底所見のスコア、あたらしい眼科 7:573-577.1990.
38. 加藤 聡、大鹿哲郎、船津英陽、他：糖尿病と前房蛋白濃度 5. 前房蛋白濃度の上昇と虹彩血管障害の關係、日眼会誌 96:1000-1006.1992.
39. 高橋行雄、大橋靖雄、芳賀敏郎：SASによる実験データの解析、東京大学出版会、東京.1989
40. Wallow T H: Repair of the pigment epithelial barrier following photoco

- agulation. Arch Ophthalmol 102:126-135, 1984.
41. Tsukahara Y, Ogura Y, Miura M: Effect of argon laser photocoagulation on the permeability. Ophthalmologica 194:27-33, 1987.
42. 加藤 聡, 大鹿哲郎, 船津英陽, 他: アルドースリグクターゼ阻害薬点眼の前房蛋白濃度に対する効果. 臨眼 印刷中
43. Kinoshita J H: Cataracts in galactosemia. Invest Ophthalmol 4:786-799, 1965.
44. Kinoshita J H: Mechanisms initiating cataract formation. Invest Ophthalmol 13:713-724, 1974.
45. Kinoshita J H, Fukushi S, Kador P, et al: Aldose reductase in diabetic complications. Metabolism 28:462-469, 1979.
46. 照林宏文, 岡本庄之助, 堤 元信, 他: アルドース還元酵素阻害剤の糖尿病性虹彩血管透過性亢進に対する効果 その1. 実験ガラクトースラットにおいて, 眼紀 39:2489-2492, 1988.
47. 照林宏文, 赤木好男: 糖尿病性瞳孔反応, 虹彩異常とアルドース還元酵素 その3. 実験ガラクトース血症ラットにみられる虹彩血管透過性変化におけるアルドース還元酵素阻害剤の役割. 日眼会誌 92:1577-1581, 1988.
48. Ohashi Y, Awata T, Sogo S, et al: Intraocular penetration of CT-112, an aldose reductase inhibitor, following topical instillation. J. Ocular Pharmacol 5:325-328, 1989.
49. Gartner S & Henkind P: Neovascularization of the iris (Rubeosis iridis). Surv Ophthalmol 22:291-312, 1978.
50. Sebag J & Wallace M J: Diabetic retinopathy. Pathogenesis and the role of retina-derived growth factor in angiogenesis. Surv Ophthalmol 30:377-384, 1986.
51. Cunha-vas J G, et al: Effect of sorbinil on blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. Diabetes 35:574-578, 1986.
52. Akagi Y, Yajima Y, Kador P F, et al: Localization of aldose reductase in the human. Diabetes, 33:562-566, 1984.
53. 赤木好男, 照林宏文, 池部 均, 他: アルドース還元酵素阻害剤(ARI). 眼科

40:1698-1703, 1989.

