

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本眼科学会雑誌 (1985.05) 89巻5号:683～687.

Vitreous FluorophotometryによるVitreo-Retino-Ciliary Barrierの研究 1.
正常眼の経年性変化

吉田晃敏、古川英樹、村上喜三雄、高橋正孝、保坂明郎

76. Vitreous Fluorophotometry による Vitreo-Retino-Ciliary Barrier の研究

I. 正常眼の経年性変化 (図4, 表2)

吉田 晃敏・古川 英樹・村上喜三雄 (旭川医大眼科)
高橋 正孝・保坂 明郎

Investigation of the Vitreo-Retino-Ciliary Barrier by Vitreous Fluorophotometry

I. Evaluation of Age Differences in Normal Adults

Akitoshi YOSHIDA, Hideki FURUKAWA, Kimio MURAKAMI,
Masataka TAKAHASHI and Akio HOSAKA

Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College.

The blood-ocular barrier permeability of 55 eyes of 37 normal subjects, ranging in age from 12 to 58 years, was studied to investigate the age differences by vitreous fluorophotometry. The refraction of eyes was limited within ± 1.0 diopter. Eyes which showed any type of posterior vitreous detachment or distinct vitreous liquefaction were excluded by examination using a slit lamp with an El Bayadi-Kajiura lens and a Goldmann three mirror lens. Measurements of protein-unbound fluorescein concentration in the plasma for each subject were also used to calculate the blood-ocular permeability index for each eye. The following results were obtained.

- 1) The lens autofluorescence increased significantly with age ($r=0.908$, $p<0.0001$).
- 2) The value in the anterior chamber increased significantly with age ($r=0.553$, $p<0.0001$). However, it also showed significant correlation with the lens autofluorescence ($r=0.486$, $p=0.0002$). This increase in the anterior chamber was found to be an artifact caused by increased lens autofluorescence.
- 3) The index which indicated the permeability of the blood-ciliary barrier did significantly increase in subjects in their fifties. This was found not to be an artifact caused by increased lens autofluorescence.
- 4) The index which indicated the permeability of the blood-retinal barrier increased in subjects in their forties and significantly increased in subjects in their fifties. This index was also found not to be affected by increased lens autofluorescence.
- 5) A multiple regression analysis disclosed that lens, blood-retinal barrier permeability, and blood-ciliary barrier permeability in that order, were affected by age.

緒 言

眼の加齢にともなう生理的变化に関しては多くの報告が認められるが、市川¹⁾は、多方面から詳細に検討し、その全体像を明らかにした。また blood-ocular barrier (以下 BOB) の加齢変化に関して、萱沢ら²⁾は vitreous fluorophotometry (以下 VFP) を用い、高齢者群と若年者群とを比較した。その結果、高齢者群に認められた高い前房値は、虹彩、毛様体血管の透過性、つまり blood-aqueous barrier の異常を意味すると推

論し、blood-retinal barrier (以下 BRB) に関しては高齢者群に異常を認めないとした。

しかしながら、VFP の進歩と共に、精度の高い測定値が絶対条件となり、また血漿内のタンパク非結合フルオレスセイン濃度動態を用いて個々人の値を補正することも必須となった。そこで我々は、以上の点を踏まえ、特に水晶体自然蛍光を十分に考慮し、従来と異なる視点から正常眼における種々の BOB の経年性変化を検討したところ、いくつかの興味ある知見を得たので報告する。

別刷請求先: 078-11 旭川市西神楽 4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 吉田 晃敏

Reprint requests to: Akitoshi Yoshida, M.D. Dept. of ophthalmol., Asahikawa Medical College
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078-11, Japan

表1 対象

| Generation, yrs | 12~19 | 20~29 | 30~39 | 40~49 | 50~58 |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| No. of subjects (eyes) | 7 (10) | 8 (11) | 10 (15) | 5 (8) | 7 (11) |
| Mean age, yrs | 13.9±2.2 | 24.0±3.2 | 35.7±1.8 | 43.4±3.9 | 54.4±2.6 |

実験方法

対象は12歳から58歳までの中間透光体に混濁のない正常人37人55眼である。内訳は、男21人、女16人で、各年台の平均年齢を表1に示す。屈折範囲を±1.0D以内と限定した。双眼倒像鏡検査により、正常眼底のみを選び、特に40歳以上の高齢者に対しては、蛍光眼底造影を行い定性的検査レベルで眼底に異常がないことを確認した。また、El-Bayadi-Kajiura lens³⁾及びGoldmann三面鏡を用いての詳細な硝子体検査により、後部硝子体剥離（完全及び部分）例と硝子体液化の明らかな症例はすべて除外した⁴⁾。

VFP検査には、我々の開発した高精度な vitreous fluorophotometer⁵⁾を用いた。この装置の特徴を表2に示す。VFPは、fluorescein-Na（以下F-Na）静注前、静注後5分、60分に行った。また、今回の対象のようにBOBの破壊の程度が軽微であることが予想される症例にVFPを適用する際には、眼内に漏出するFはタンパクと結合していないFであるため、この血漿中のprotein-unbound F（以下PUF）を用いて個々人のVFP値を補正することは不可欠である。そこで、F-Na静注後10分、65分に採血し、先に報告した限外濾過法⁶⁾（MPS-1, Amicon, co）でPUFを測定した。次に個々人の濃度曲線下の面積（以下SIE）を簡便法⁶⁾により求め、permeability index（以下PI）を次式により算出した。

$$PI = \text{VFP 値} / \text{SIE}$$

一方今回は特に、VFP値として次の値を採用した⁷⁾。F'_{(60,3)}：網膜より3mm前方のbaseline補正した

表2 VFP装置の特徴

1. 高精度 (range of linearity, $7.0 \times 10^{-11} \sim 8.0 \times 10^{-7}$ g/ml).
2. 測定中に測定部位の視察ができる。
3. 測定曲線上の網膜の位置が表示できる。
4. 眼内の非蛍光要素の測定ができる。
5. 移時測定で眼内の同軸上を測定していることが確認できる。
6. 良好な再現性とretinal spread functionを有する。

60分後部硝子体値で、BRBからのleakを反映。

L'_{(60,4.5)}：水晶体中央より4.5mm後方のbaseline補正した60分前部硝子体値で、毛様体からのleakを反映。その他、baseline前房値（以下AQ）、baseline補正した60分前房値（以下AQ'）、水晶体自然蛍光値（blue lens peak. 以下BLP）を検討した。

結果

BLPは年齢と極めて強い正の相関を示した（図1）。BRBの透過性の指標となるF'_{(60,3)}PIは、40歳台より増加し、50歳台で有意の上昇を示したが（図2）、F'_{(60,3)}PIはBLPとは有意な相関を認めなかった（ $r=0.2327$, $p=0.08$ ）。血液毛様体網の透過性の指標となるL'_{(60,4.5)}PIは、40歳台までは極めて正常で、50歳台より有意に上昇した（図3）。またこの値も、BLPと有意な相関を認めなかった（ $r=0.2519$, $p=0.06$ ）。AQ'PIは年齢と有意の相関を示したが（図4）、同時にBLPとも有意の相関を認めた（ $r=0.4864$, $p=0.0002$ ）。そこでさらにF-Na静注前のbaseline前房値（AQ）と

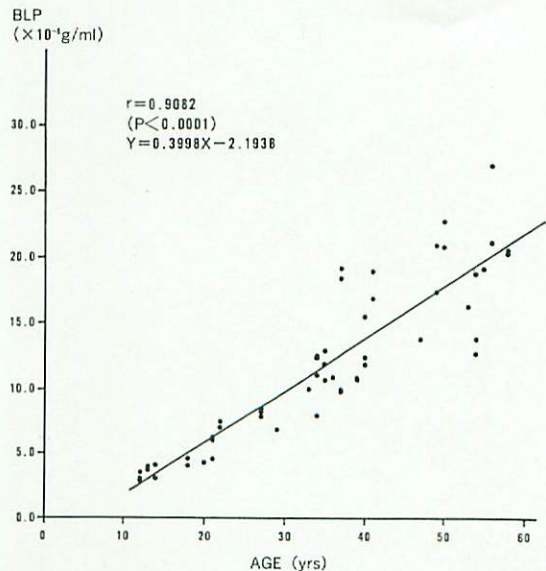


図1 加齢と水晶体自然蛍光(BLP). BLPは年齢と極めて強い正の相関を示す。

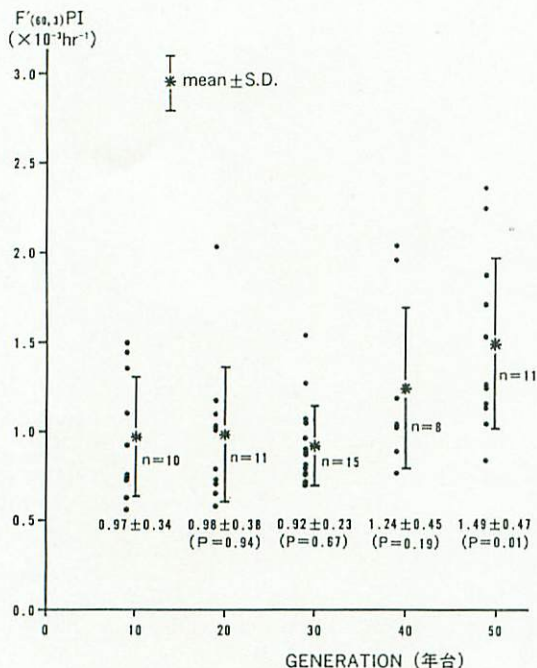


図2 加齢と後部硝子体値 ($F'_{(60,3)}PI$)。10歳台から30歳台まではほぼ一定で、40歳台より上昇傾向を示し、50歳台では10歳台と比較して有意な上昇を示す。P値は10歳台との比較、nは眼数を示す。

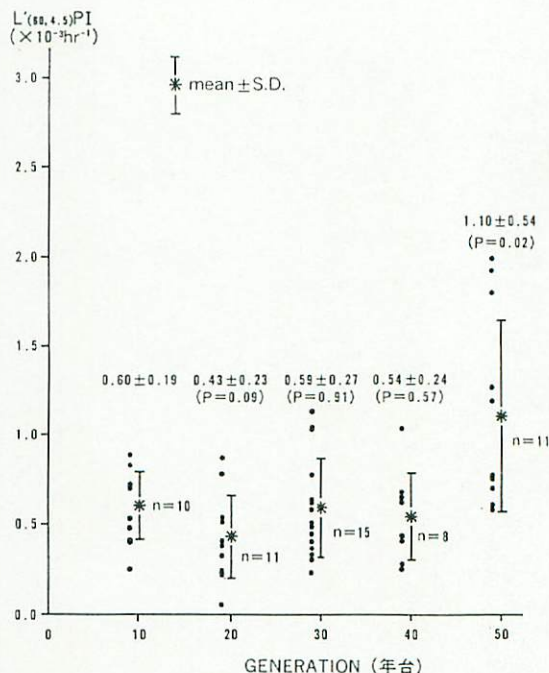


図3 加齢と前部硝子体値 ($L'_{(60,4,5)}PI$)。10歳台から40歳台まではほぼ一定で加齢の影響を認めない、50歳台では10歳台との比較で、有意な上昇を認める。P値は10歳台との比較、nは眼数を示す。

BLPの相関を調べると、有意な正の相関を認めた ($r=0.8420, p<0.0001$)。

次に、年齢を目的変数、BLP、 $F'_{(60,3)}PI$ 、 $L'_{(60,4,5)}PI$ 、AQ'PIを説明変数として、重回帰分析を行った。偏相関係数はBLP; 0.896、 $F'_{(60,3)}PI$; 0.333、AQ'PI; 0.192、 $L'_{(60,4,5)}PI$; 0.157の順であった。尚、重相関係数は0.88、偏回帰係数に対するF値は89.0であった。

考 按

過去に報告したように⁷⁾⁸⁾、今回の研究においても、加齢とともに水晶体自然蛍光が増大した。しかも10歳台から直線的に増加した。この点から、水晶体の加齢は直線的に進行するものと推測される。

一方、加齢とともに増加するこの水晶体自然蛍光は、VFPを用いたBOBの研究の大きな支障となって来た。我々はまず、baseline補正し、さらに得られた値を水晶体自然蛍光値との相関を取り再検討した。水晶体自然蛍光が増加すると、その影響は二方向へ働くことが知られている。すなわち、励起光線の水晶体によるabsorptionとscatteringである。前者は硝子体値

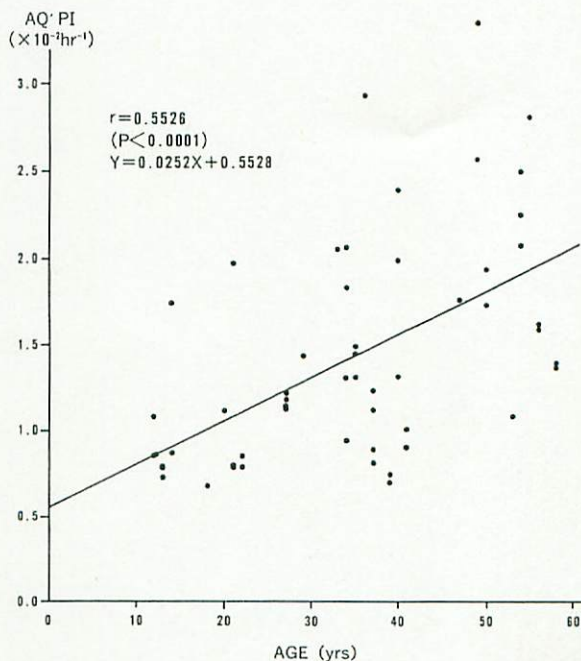


図4 加齢と前房値 (AQ'PI)。前房値は年齢と有意な正の相関を示す。

を低下させる方向に、後者はこれを上昇させる方向に働く⁸⁾⁹⁾。この両者は、複雑に作用し、水晶体自然蛍光の値を用いて個々の硝子体値を補正できるほど単純ではない。結果が示すように、年齢と前房値は有意な正の相関を示したが、同時に前房値及び baseline 前房値は、水晶体自然蛍光値と統計的に有意な正の相関を示し pre-lenticular effect として水晶体自然蛍光の影響を強く受けていることが判明した。この現象は水晶体と前房の位置が近接しているため、水晶体自然蛍光が高くなれば前房値もまた高く測定されるということである。すなわち、前房値の加齢に伴う増加は、水晶体自然蛍光の増加に影響された見かけ上の増加であることがわかる。萱沢ら²⁾も VFP を用いて、高齢正常者(13眼)と若年者(13眼)とを比較し、我々と同様に、高齢者で前房値の有意の上昇を認めている。しかし彼らの結果²⁾¹⁰⁾を改めて統計的に処理分析してみたところ、水晶体自然蛍光と baseline 前房値 ($r=0.765, p<0.00001$)、前房値 (AQ') ($r=0.4569, p=0.019$) の間に我々と同じように有意の正の相関を認める。従って彼らの示した上昇した前房値は前述したように、水晶体自然蛍光の影響による見かけ上の上昇である可能性が示唆される。

次に、post-lenticular effect を検討すると、 $F'_{(60,3)}$ PI, $L'_{(60,4.5)}$ PI ともに水晶体自然蛍光と弱い正の相関を示したが、統計上有意差はなかった。従って、加齢とともに上昇した両値は、水晶体自然蛍光の影響を有意には受けずそれぞれ血液網膜層、血液毛様体層の破壊によることが判明した。両値とも水晶体自然蛍光と負の相関を認めないこと、また一般に水晶体自然蛍光が高い例では、baseline 硝子体値も高い傾向⁹⁾にあることから、水晶体自然蛍光が上昇しても、必ずしも硝子体値が absorption effect の影響だけを受けて低下するとは限らない⁷⁾⁸⁾。すなわち萱沢ら²⁾、Zeimer ら¹¹⁾の absorption effect のみを考慮した補正方法だけでは十分とは言えないことがわかる。特に後者の補正方法は、加齢あるいは糖尿病等で水晶体の初期混濁の部位がさまざまである(後のう下の混濁が好例)ことに対する考慮に欠ける。この点に関連し、水晶体自然蛍光値で硝子体値を補正するにあたりもう一つの複雑な要素がある。それは、VFP で測定されたいわゆる水晶体自然蛍光値は水晶体の核の中央を sampling した時の値であることである。ところが硝子体中を sampling している時点での励起光線と測定光線は、sampling point が網膜に近づけば近づく程、両光線は一定の角度をな

すため水晶体の核の中心を離れた周辺部を通る。一方、観察しながら同一水晶体を VFP で scan すると、水晶体の中央を少しでもはずれて sampling すると蛍光値が低下する現象は日常よく経験する。すなわち、硝子体測定値を補正するにあたり補正に必要な真の水晶体蛍光値は、その核を中心とする値ではなく、それより蛍光値の低い周辺部の蛍光値である。従って個々人の水晶体の蛍光分布が再び問題となり¹²⁾¹³⁾、一律の補正が困難なことがわかる。これが、我々が本研究において前述した方法を用いた理由である。

我々の今回の検討は、正視眼でしかも血中 PUF の個体差で補正を加え、加齢による変化を検討したものである。血液網膜層の破壊の指標は40歳台より急激に増加した。硝子体 syneresis による網膜牽引と網膜層自体の経年性変化の双方が原因と推測される。またこの現象は経年性硝子体剥離¹⁴⁾に先行する傾向を示し、加齢による網膜層の破壊が硝子体剥離を促進する可能性をも示唆する。

一方、血液毛様体層の透過性の指標は、40歳台まで極めて正常で、50歳台より急激に上昇した。これらの個々の指標と、重回帰分析の結果を総合すると、今回の研究から、眼内においては、水晶体、血液網膜層、血液毛様体層の順に加齢の変化を受けやすいことが推測された。虹彩血管の層に加齢については、今後別に報告する予定である。

要 約

12歳から58歳までの正常人37人55眼に Vitreous Fluorophotometry を適用した。血中のタンパク非結合フルオレスセイン濃度を用いて補正を加え、血液眼層の経年性変化を検討し以下の結果を得た。尚、対象の屈折範囲を $\pm 1.0D$ 以内とし、後部硝子体剥離、硝子体液化の明らかな症例はすべて除外した。

1. 水晶体自然蛍光値は、加齢とともに直線的に増加した。
2. 前房値は加齢と正の相関を示したが、同時に水晶体自然蛍光値とも正の相関を認め、水晶体自然蛍光の影響による見かけ上の上昇であることが判明した。
3. 血液毛様体層の透過性の指標は水晶体自然蛍光の影響を受けず、40歳台までは極めて正常で、50歳台より急激に増加した。
4. 血液網膜層の透過性の指標も水晶体自然蛍光の影響を受けず、40歳台より急激に増加した。
5. 眼内においては、水晶体、血液網膜層、血液毛様

体層の順に加齢の変化を受けやすいことが判明した。

この研究は、昭和59年度北海道科学研究費一般研究補助金の援加を受けて行った。論文の要旨は第38回日本臨床眼科学会学術展示にて発表した。

文 献

- 1) 市川 宏：老化と眼の機能。臨眼, 35: 9-26, 1981.
- 2) 萱沢文男, 田村 純, 辻 俊明他：Vitreous fluorophotometryの研究—高齢者。日眼, 87: 380-383, 1983.
- 3) Takahashi, M., Trempe, C.L. & Schepens, C. L.: Biomicroscopic evaluation and photography of posterior vitreous detachment. Arch. Ophthalmol., 98: 665-668, 1980.
- 4) Yoshida, A., Furukawa, H., Delori, F.C., et al.: Effect of vitreous detachment on vitreous fluorophotometry. Arch. Ophthalmol., 102: 857-860, 1984.
- 5) 吉田晃敏, 保坂明郎：新しい硝子体フルオロフォトメターの試作。臨眼, 38: 1195-1199, 1984.
- 6) 吉田晃敏, 小島 満：Vitreous fluorophotometry値の血漿内タンパク非結合フルオレスセイン濃度動態を用いた補正法。(1) 1時間までの簡便補正法。臨眼, 38: 1287-1291, 1984.
- 7) Bursell, S.-E., Delori, F.C., Yoshida, A., et al.: Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. Invest. Ophthalmol., Vis. Sci., 25: 703-710, 1984.
- 8) 吉田晃敏, Bursell, S.-E., Delori, F.C., et al.: 糖尿病と血液網膜層—硝子体蛍光測定による分析—。臨眼, 38: 1059-1064, 1984.
- 9) 吉田晃敏：Vitreous Fluorophotometryの誤差論。眼科, 26: 839-847, 1984.
- 10) 萱沢文男, 辻 俊明, 松田敏夫他：Vitreous fluorophotometryの研究。検量線の作成と正常眼の測定。日眼, 87: 319-326, 1983.
- 11) Zeimer, R.C., Blair, N.P. & Cunha-Vaz, J.G.: Vitreous fluorophotometry for clinical research. II. Method of data acquisition and processing. Arch. Ophthalmol., 107: 1757-1761, 1983.
- 12) Spector, A., Li, S., Sigelman, J.: Age-dependent changes in the molecular size of human lens proteins and their relationship to light scatter. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 13: 759-788, 1974.
- 13) Jedziniak, J.A. & Kinoshida, J.H.: The concentration and localization of heavy molecular weight aggregates in aging normal and cataractous human lenses. Exp. Eye Res., 29: 367-369, 1975.
- 14) 高橋正孝：経年性後部硝子体剥離。1077正常眼の分析。臨眼, 36: 1137-1141, 1982.

(昭和59年10月19日受付)