

自発蛍光測定による水晶体光透過性の検討

—糖尿病患者について—(図7)

山本 文昭・田中 利和・小椋祐一郎(京都大学医学部眼科学教室)

Assessment of Lens Transmission in Diabetic Patients
by Autofluorescence Measurement

Fumiaki Yamamoto, Toshikazu Tanaka and Yuichiro Ogura

Department of Ophthalmology, Kyoto University Faculty of Medicine

要 約

糖尿病患者(25例47眼)および正常者(36例60眼)において、白内障がない水晶体の自発蛍光を測定し、水晶体自発蛍光および光透過性について比較検討を行った。糖尿病患者および正常者の水晶体自発蛍光は、加齢とともに直線的に増加し、その増加率は1年あたり、それぞれ13.1ng/ml Eq(フルオレセインナトリウム濃度当量)および8.3ng/ml Eqであった(相関係数;糖尿病患者 $r=0.68$, 正常者 $r=0.94$)。糖尿病患者および正常者の水晶体光透過性(Posterior-Anterior Fluorescence Reading Ratio)は、加齢とともに低下(1年あたりの低下率は、それぞれ0.009および0.003)し、糖尿病患者の高齢者において著明に低下した。糖尿病患者を、罹患年数10年未満と10年以上、網膜症の有無、およびインスリン依存の有無でわけた場合、それぞれの群の間には、水晶体自発蛍光および光透過性の差異は認められなかった。(日眼 92:1171-1176, 1988)

キーワード: 水晶体光透過性, 水晶体自発蛍光, 糖尿病, フルオロフォトメトリー

Abstract

Autofluorescence of the lens was measured noninvasively in 47 eyes of diabetics and 60 eyes of normal individuals using a scanning fluorophotometer. Fluorophotometry was performed along the ocular axis and the autofluorescence of the lens was evaluated by the corrected fluorescence in the anterior pole. Furthermore, the lens transmittance was evaluated by the method based on the increasing loss of fluorescence emitted by the lens substance as scans are performed posteriorly along the lens axis, that is, by a parameter of the posterior-anterior fluorescence reading ratio (FRR). Autofluorescence lineally increased with age in both diabetics ($r=0.68$) and normal subjects ($r=0.94$). Diabetic lenses showed a significantly larger increasing rate of autofluorescence than did normal lenses (diabetics; 13.1ng/ml Eq/year, normal; 8.3ng/ml Eq/year; Eq means the fluorescein concentration equivalent). FRR decreased with age both in diabetics ($r=-0.56$) and normal subjects ($r=-0.52$). Diabetics lenses showed significantly a larger decreasing rate of FRR than did normal lenses (diabetics; 0.009/year, normal; 0.003/year). These results suggest that lens fluorophotometry is useful to detect and quantitate senile or metabolic changes, and that acceleration of senile change may occur in the lenses of diabetics patients. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1171-1176, 1988)

Key words: Lens, Transmittance, Fluorescence, Diabetics, Fluorophotometry

別刷請求先: 606 京都市左京区聖護院川原町53 京都大学医学部眼科学教室 山本 文昭 (昭和63年3月3日受付)

Reprint requests to: Fumiaki Yamamoto, M.D. Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med., Kyoto Univ.

53 Shogoinkawara-cho, Sakyo-ku Kyoto 606, Japan

(Accepted for publication March 3, 1988)

I 緒 言

scanning fluorophotometry を用いることより、生体眼において非侵襲的かつ簡便に、水晶体自発蛍光および光透過率を測定することが可能である^{1)~5)}。ヒト摘出眼水晶体において、spectrophotometry および fluorophotometry を用いて、可視領域の光透過性を検討および比較した結果、水晶体前後部の自発蛍光比率 (F_p/F_a : Fluorescence Reading Ratio; FRR) により、水晶体光透過性を評価できると報告されている⁶⁾。

今回、この非侵襲的かつ簡便な fluorophotometry を用いて、白内障がない糖尿病患者水晶体の自発蛍光を測定し、水晶体自発蛍光および光透過性について正常者と比較検討を行った。また、糖尿病患者では正常者より、水晶体自発蛍光が強いとすでに報告^{1)~4)7)~9)}されているが、一方、加齢に伴う水晶体自発蛍光の増加率に関しては、糖尿病患者と正常者の間に差異がないとする報告¹⁰⁾と差異があるとの報告³⁾があり、一致した見解が得られていない。本研究では、この水晶体自発蛍光の増加率の差異についても検討するとともに、さらに糖尿病患者を、罹患年数10年未満と10年以上、網膜症の有無、およびインスリン依存の有無でわけた場合、それぞれの群の間に、水晶体自発蛍光および光透過性の差異があるかどうかの比較検討をも試みた。

II 実験方法

1. 対象

対象は、22歳から74歳(平均54歳)までの糖尿病患者、25例47眼、および12歳から70歳まで(平均38歳)の正常者、36例60眼で、白内障がない水晶体を対象とした。糖尿病患者の罹患年数は1年から24年(平均9.6年)で、罹患年数10年未満が11例21眼、10年以上14例26眼で、インスリン依存型およびインスリン非依存型糖尿病患者が、それぞれ、10例18眼および15例29眼であった。糖尿病性網膜症は15例26眼に認められた。

2. 自発蛍光測定および計算(図1)

すべての対象眼を散瞳後、Coherent社のFluorotron Masterにて、励起光(図1;E)のピーク波長460nm、蛍光フィルター波長530nmの条件で、水晶体中央部を前後に0.5mmステップでscanし自発蛍光(図1;F)測定を行った。Fluorotron Masterは、ハロゲン光源(8W)の光が、励起フィルター、スリットおよびリレーレンズを経て、眼内で焦点を結び、蛍光

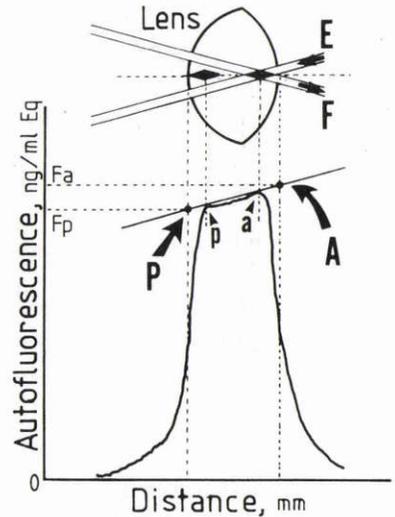


図1 水晶体自発蛍光測定, E: 励起光, F: 自発蛍光, a: 水晶体前囊下付近, p: 水晶体後囊下付近, A: 水晶体前囊直下, P: 水晶体後囊直下, Fa: Anterior Peak Fluorescence, Fp: Posterior Peak Fluorescence, 縦軸単位: ng/ml Eq (フルオレセインナトリウム濃度当量)

物質を励起させ、この焦点付近(測定焦点)の蛍光のみを検出するように設計されている。水晶体内(光吸収がある)をとる光路長の関係で、実際に測定された水晶体自発蛍光量が最大となる部位(図1; a)は、Fluorotron Masterの測定焦点が水晶体前囊下付近にあるときで、測定焦点が水晶体後囊下付近(図1; P)を過ぎると自発蛍光量が急激に低下する。Fluorotron Masterの測定焦点は実際上、数学的な点ではなく空間的な広がりをもつので、補正計算¹⁵⁾にて水晶体前囊直下(図1; A)および後囊直下(図1; P)の自発蛍光、すなわち、それぞれ Anterior Peak Fluorescence (図1; Fa, 以後 APF) および Posterior Peak Fluorescence (図1; Fp) をもとめた。さらに水晶体前後部の自発蛍光比率 (F_p/F_a : Fluorescence Reading Ratio; FRR) をもとめて、水晶体光透過性を評価した⁶⁾。

III 結 果

1. 糖尿病患者と正常者における水晶体自発蛍光の比較

正常者の60眼(図2)において、APF、すなわち水晶体自発蛍光量と年齢との関係を見ると、正の相関性 ($r=0.94$; $p<0.001$) がみられ、回帰直線の勾配は、

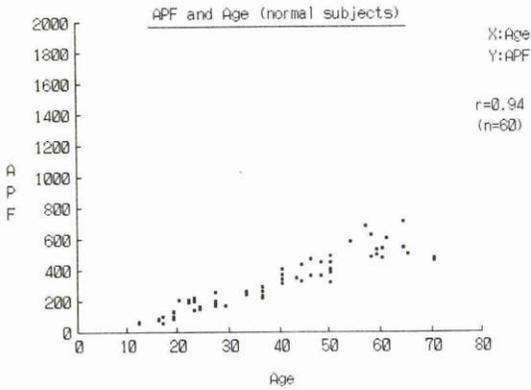


図2 正常者における水晶体自発蛍光 (APF) と年齢の関係, 縦軸: APF, 横軸: 年齢

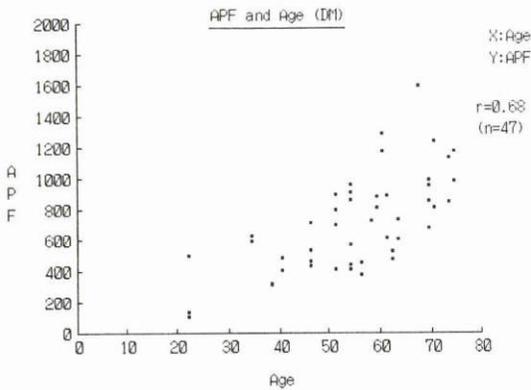


図3 糖尿病患者における水晶体自発蛍光と年齢の関係, 縦軸: APF, 横軸: 年齢

1年につき8.3ng/ml Eq (フルオレセインナトリウム濃度当量)の増加を示した。糖尿病患者の47眼(図3)においては、水晶体自発蛍光量と年齢との間に正の相関性($r=0.68$; $p<0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき13.1ng/ml Eqの増加を示した。糖尿病患者および正常者における水晶体自発蛍光のデータを、わかりやすく棒グラフで、図4に表示した。縦軸にAPF値をとり、20歳代、30歳代というように各年代の被験者群ごとに、測定されたAPF値の平均値を棒グラフで示してある。横軸には20歳代から70歳代までの各年代をとっており、ブロックパターンおよびドットパターンの棒グラフは、それぞれ、正常者および糖尿病患者の平均APF値を示す。統計学的には、40、50、60および70歳代において、正常者と糖尿病患者の間にAPFの平均値の差を認めた(それぞれ、t検定で $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$ および $p<0.001$)。

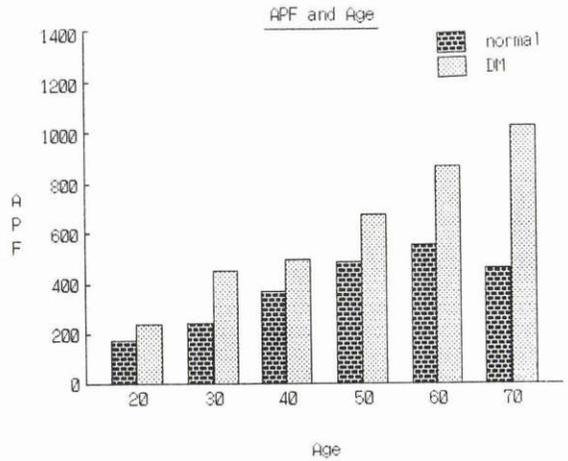


図4 糖尿病患者および正常者における水晶体自発蛍光の比較, ブロックパターンおよびドットパターンの棒グラフは、それぞれ、正常者および糖尿病患者の各年代ごとの平均APF値を示す, 縦軸: APF, 横軸: 20歳代から70歳代までの各年代

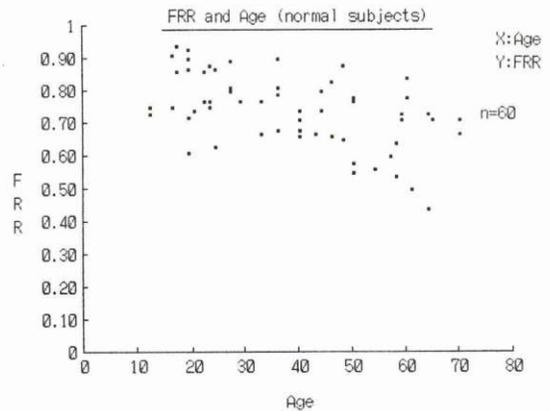


図5 正常者における水晶体前後部の自発蛍光比率 (FRR) と年齢の関係, 縦軸: FRR, 横軸: 年齢

2. 糖尿病患者と正常者における水晶体光透過性の比較

正常者の60眼(図5)において、FRR、すなわち水晶体前後部の自発蛍光比率と年齢との関係を見ると、負の相関性($r=-0.52$; $p<0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき0.003の低下を示した。糖尿病患者の47眼(図6)においては、FRRと年齢との間に負の相関性($r=-0.56$; $p<0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき0.009の低下を示した。糖尿病患者および正常者におけるFRRのデータを、わかりやすく棒グラフで、図7に表示した。縦軸にFRR値を

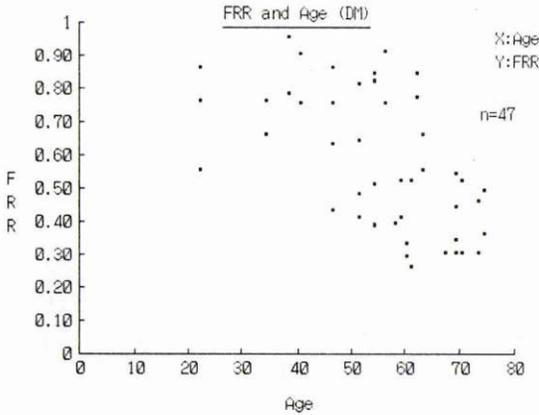


図6 糖尿病患者における水晶体前後部の自発蛍光比率と年齢の関係、縦軸：FRR、横軸：年齢

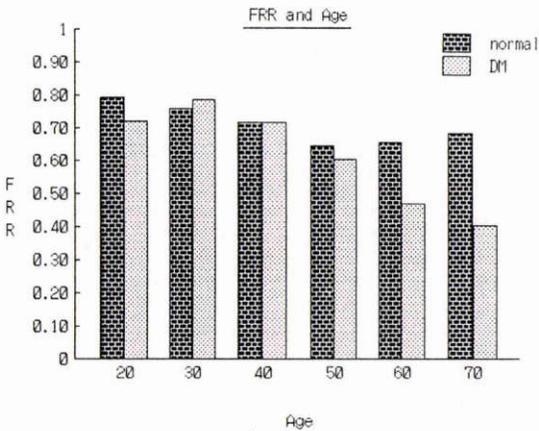


図7 糖尿病患者および正常者における水晶体前後部の自発蛍光比率の比較、ブロックパターンおよびドットパターンの棒グラフは、それぞれ、正常者および糖尿病患者の各年代ごとの平均FRR値を示す、縦軸：FRR、横軸：20歳代から70歳代までの各年代

とり、20歳代、30歳代というように各年代の被験者群ごとに、測定されたFRR値の平均値を棒グラフで示してある。横軸には20歳代から70歳代までの各年代をとってあり、ブロックパターンおよびドットパターンの棒グラフは、それぞれ、正常者および糖尿病患者の平均FRR値を示す。統計学的には、60および70歳代において、正常者と糖尿病患者の間にFRRの平均値の差を認めた(それぞれ、t-検定で $p < 0.05$ および $p < 0.002$)。

3. 糖尿病罹患年数と水晶体自発蛍光および光透過性

罹患年数10年未満の糖尿病患者(21眼)では、APFと年齢との関係を見ると、正の相関性($r = 0.74$; $p < 0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき13.3 ng/ml Eqの増加を示した。罹患年数10年以上の糖尿病患者(26眼)では、正の相関性($r = 0.63$; $p < 0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき12.9 ng/ml Eqの増加を示した。両群の間に水晶体自発蛍光に関して、統計学的有意差を認めなかった。さらに同様に、水晶体光透過性についても検討したが、糖尿病罹患年数10年未満と10年以上の間に統計学的有意差を認めなかった。

4. インスリン依存と水晶体自発蛍光および光透過性

インスリン非依存型糖尿病患者(29眼)では、APFと年齢との間に、正の相関性($r = 0.47$; $p < 0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき12.8 ng/ml Eqの増加を示した。インスリン依存型糖尿病患者(18眼)では、正の相関性($r = 0.81$; $p < 0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき13.7 ng/ml Eqの増加を示した。両群の間に水晶体自発蛍光に関して、統計学的有意差を認めなかった。さらに同様に、水晶体光透過性についても検討したが、インスリン非依存型およびインスリン依存型糖尿病患者の間に統計学的有意差を認めなかった。

5. 糖尿病性網膜症と水晶体自発蛍光および光透過性

網膜症を合併していない糖尿病患者(21眼)では、APFと年齢との間に、正の相関性($r = 0.74$; $p < 0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき12.0 ng/ml Eqの増加を示した。網膜症を合併した糖尿病患者(26眼)では、正の相関性($r = 0.66$; $p < 0.001$)がみられ、回帰直線の勾配は、1年につき13.9 ng/ml Eqの増加を示した。両群の間に自発蛍光に関して、統計学的有意差を認めなかった。さらに同様に、水晶体光透過性についても検討したが、糖尿病性網膜症を合併していない群と合併した群の間に統計学的有意差を認めなかった。

IV 考 按

人水晶体自発蛍光の生体測定は、糖尿病患者⁷⁾および正常者¹⁰⁾において、写真画像の濃度を測定する方法によって以前からなされているが、この研究では、scanning fluorophotometryを用いて、生体眼において非侵襲的かつより簡便に、水晶体自発蛍光を測定し、

さらに水晶体前後部の自発蛍光比率 (Fp/Fa: Fluorescence Reading Ratio; FRR) により, 水晶体光透過性をも調べた。

糖尿病患者と正常者の両者において, 加齢とともに, 水晶体自発蛍光は直線的に増大 (相関係数はそれぞれ $r=0.68$ および $r=0.94$) し, 糖尿病患者では, 正常者より, 加齢に伴う水晶体自発蛍光の増加割合が大きかった (それぞれ $13.1 \text{ ng/ml Eq/year}$ および $8.3 \text{ ng/ml Eq/year}$). 糖尿病患者と正常者の水晶体自発蛍光を同じ年代ごとに比較した場合, 有意の差をもって, 糖尿病患者の水晶体自発蛍光が強かった. 他の報告^{1)~4)7)~9)}においても糖尿病患者の水晶体自発蛍光が強いとされている. 一方, 加齢に伴う水晶体自発蛍光の増加率に関しては, 糖尿病患者と正常者の間に差異がない報告¹⁾²⁾と差異がある報告³⁾とがあるが, 本研究では後者の結果と同様に, 糖尿病患者において水晶体自発蛍光の増加率が大きかった. 糖尿病患者を, 罹患年数10年未満と10年以上, 網膜症の有無, およびインスリン依存の有無でわけた群において, それぞれの群の間には, 水晶体自発蛍光の差異は認められなかったが, Helve⁵⁾は若年性糖尿病患者で, 罹患年数と水晶体自発蛍光が相関すると報告している.

水晶体内で自発蛍光を発生させる fluorescent peptide¹¹⁾ および, decomposed derivatives of tryptophan¹²⁾ は水晶体着色化を生じる物質であり, 正常者において加齢に伴ない増加する. 一方, 糖尿病患者において, 加齢に伴う水晶体自発蛍光の増加率が高いことは, 糖尿病患者の水晶体内で fluorescent peptide¹¹⁾ および, decomposed derivatives of tryptophan¹²⁾ などの蛍光物質の産生および蓄積が促進されていることを示唆し, 糖尿病が水晶体の加齢現象を何んらかの機序で促進していることが推察される.

糖尿病患者と正常者の両者において, 加齢とともに, 水晶体前後部の自発蛍光比率 (FRR) は低下 (相関係数はそれぞれ $r=-0.56$ および $r=-0.52$) し, 糖尿病患者では, 正常者より, 加齢に伴う FRR の低下率が大きかった (それぞれ $0.009/\text{year}$ および $0.003/\text{year}$). さらに高齢者の糖尿病患者において, 正常者と比較して有意に FRR が低下していた. 他の報告¹⁾¹³⁾においても, 糖尿病患者で正常者より FRR が低下している結果が示されている. 一方, 糖尿病患者と正常者の間に FRR の差がないとする報告もあるが¹⁾, 糖尿病患者の詳細が記載されていないので, 十分な比較はできない.

ただし, 本研究で糖尿病患者を, 罹患年数10年未満と10年以上, 網膜症の有無, およびインスリン依存の有無でわけた群において, それぞれの群の間には, FRR の差異は認められなかったので, 結果が異なる原因は不明である. 水晶体光透過性の低下は正常者にも生じる加齢現象¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾であるが, 糖尿病患者で水晶体光透過性の低下が促進されていることは, 自発蛍光が増加すると同様に, 糖尿病が水晶体の加齢現象を何んらかの機序で促進していることが推察される.

以上のことから, 糖尿病患者で水晶体自発蛍光が増加し, 水晶体光透過性が低下することは確かではあるものの, どのような病理的機序でこのような現象を生じるかについては, 今後の解明をまつところである.

擧筆にあたり, 本田孔士教授の御校閲に深謝致します. 本論文の要旨は第53回日本中部眼科学会にて講演された.

文 献

- 1) Zeimer RC, Noth JM: A new method of measuring in vivo the lens transmittance, and study of lens scatter, fluorescence and transmittance. *Ophthalmic Res* 16: 246—255, 1984.
- 2) Mosier MA, Occhipinti JR, Burstein NL: Autofluorescence of the crystalline lens in diabetes. *Arch Ophthalmol* 104: 1340—1343, 1986.
- 3) Bleeker JC, van Best JA, Vrij L, van der Velde EA, et al: Autofluorescence of the lens in diabetic and healthy subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 791—794, 1986.
- 4) Occhipinti JR, Mosier MA, Burstein NL: Autofluorescence and light transmission in the aging crystalline lens. *Ophthalmologica Basel* 192: 203—209, 1986.
- 5) van Best JA, Tjin A, Tsoi EWSJ, et al: In vivo assessment of lens transmission for blue-green light by autofluorescence measurement. *Ophthalmic Res* 17: 90—95, 1985.
- 6) Zeimer RC, Lim HK, Ogura Y: Evaluation of an objective method for the in vivo measurement of changes in light transmittance of the human crystalline lens. *Exp Eye Res* 45: 969—976, 1987.
- 7) Helve J, Nieminen H: Autofluorescence of the human diabetic lens in vivo. *Am J Ophthalmol* 81: 491—494, 1976.
- 8) 萱沢文男, 辻 俊明, 松田敏夫他: Vitreous Fluorophotometry の研究—軽症糖尿病患者. *日眼* 87: 595—601, 1983.
- 9) 吉田晃敏, Bursell SE, Delori FC 他: 糖尿病と

- 血液網膜柵—硝子体蛍光測定による分析—, 臨眼 38: 1059—1064, 1984.
- 10) 矢島保道: 生体における, 人水晶体の蛍光について, 日眼 83: 1252—1261, 1979.
- 11) Spector R, Roy D, Stauffer J: Isolation and characterization of an age-dependent polypeptide from human lens with nontryptophan fluorescence. *Exp Eye Res* 21: 9—24, 1975.
- 12) van Heyningen R: Biochemistry of the lens: Selected topics, in Perkins ES, Hill DW (eds): *Scientific Foundation of Ophthalmology*, London, Heinemann Medical Books Ltd, 35—43, 1976.
- 13) van Best JA, Vrij L, Oosterhuis JA: Lens transmission of blue-green light in diabetic patients as measured by autofluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 130—134, 1985.
-