

(平成元年度 第93回総会)

宿題報告

眼の老化

視機能老化の客観的評価

—誘発電位の語るもの—

安達恵美子(千葉大学医学部眼科学教室)

共同研究者

霜鳥 政光・黒田 紀子・飯島 幸雄・麻薙 薫・大塚 裕・勝呂 慶子
武田 憲夫・山崎 広子・山森 修・柿栖 米次・高田 郁子・宮崎 泉
上田 昌弘・笹山千加志・塚本 光俊・佐野 信昭・藤本 尚也・太田 真理
豊永 直人・村山耕一郎・山本 修一・渡部 美博・星野 育男・溝田 淳
山本 嘉彦・呂 欣論・佐藤 晴彦・高相 道彦・中内美智子エリーゼ
山田 千尋・細田リリアナ・前 利幸・鈴木久美子・伊藤 靖子・岡田 敏樹
加藤 英里・川島 重信・松木美佐緒・四倉 次郎・麻生 陽子・邱 信男
(千葉大学医学部眼科学教室), 伊藤 勇夫(千葉大学医学部附属動物実験施設),
神田 健郎(東京都老人総合研究所)

要約

高齢者ではパターン視覚誘発電位(P-VECP)の P_{100} 成分はあるえらばれた刺激条件下では、その頂点潜時は延長し、振幅は低下した。この振幅、頂点潜時のいずれかを基準として、ヒト及び動物で視機能の老化の量的評価を行った。高齢者におけるその結果は次のごとくであった。1. 高空間周波数領域におけるコントラスト閾値の上昇、2. 0.8対数単位以上の輝度閾値の上昇、3. 小さい瞳孔径によるコントラスト閾値の上昇、4. 10 Hz以下の低周波数領域における時間周波数曲線の進行性の低下、5. 上半視野の感度低下、6. 青黄色覚異常、7. 調節幅の低下。これらのうち、水晶体の老化による影響を除外して考えるために、後房レンズ挿入後の偽水晶体眼における輝度閾値、調節力、色覚を検討した。水晶体眼と偽水晶体眼においてこれらの感覚に差が認められなかった。すなわち、老化に伴う水晶体の透過性の減少、黄色化は、今回示した各種視機能の老化に本質的には影響を与えておらず、むしろニューロンレベルでの変化であることが示唆された。老化の臨床モデルとして若年性パーキンソン病をとりあげ、L-dopa投与中止時、投与中のERG、P-VECPを記録比較した。L-dopa投与中止によりP-VECPの P_{100} 頂点潜時の延長をみると、高齢者における高次視中枢での神経伝達物質の欠乏が示唆された。ラット、マウスを用いた動物実験では高齢群ではERGは変化せず、長時間周波数領域での P_{100} 成分頂点潜時の延長を認め神経伝達路の老化が示唆された。さらにマウスの視神経数を球直後のレベルで計測したところ、高齢群では有意にその数が減少していた。すなわち、その数は3カ月齢群では平均

別刷請求先: 280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部眼科学教室 安達恵美子
(平成元年8月8日受付, 平成元年8月8日受理)

Reprint requests to: Emiko Adachi-Usami, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Chiba Univ.
1-8-1 Inohana, Chiba 280, Japan

(Received August 8, 1989 and accepted August 8, 1989)

48,115, 6カ月齢群では50,875, 30カ月齢群では43,175であった。このように我々の結果は視機能の老化をニューロンレベルで示唆してきたが、その程度は他の感覚器が示す変化に比すと、ごく僅かなものである。したがって、われわれの視覚系には脳から網膜へのある種のフィード・バック機構、代償機構があることが予想される。(日眼会誌 93: 1085-1097, 1989)

キーワード: 老化, 視機能, 視覚誘発電位 (VECP), 色覚, 輝度閾値

Objective Assessment of Senile Changes in Visual Function by Visually Evoked Cortical Potentials

Emiko Adachi-Usami

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Chiba University

Collaborators

Masamitsu Shimotori, Noriko Kuroda, Yukio Iijima, Kaoru Asanagi, Yutaka Ohtsuka, Keiko Suguro, Norio Takeda, Hiroko Yamazaki, Osamu Yamamori, Yonetsugu Kakisu, Ikuko Takata, Izumi Miyazaki, Masahiro Ueda, Chikashi Sasayama, Mitsutoshi Tsukamoto, Nobuaki Sano, Naoya Fujimoto, Makoto Ohta, Naoto Toyonaga, Koichiro Murayama, Shuichi Yamamoto, Yoshihiro Watanabe, Ikuo Hoshino, Atsushi Mizota, Yoshihiko Yamamoto, Leu Hsin Yah, Haruhiko Sato, Michihiko Takaso, Elisé Michiko Nakauchi, Chihiro Yamada, Liliana Hosoda, Toshiyuki Mae, Kumiko Suzuki, Yasuko Ito, Toshiki Okada, Eri Kato, Shigenobu Kawashima, Misao Matsuki, Jiro Yotsukura, Yoko Asoh, Nobuo Kyu (*Department of Ophthalmology, School of Medicine, Chiba University*), Isao Ito (*Laboratory Animal Center, School of Medicine, Chiba University*), Kenro Kanda (*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*)

Abstract

The P_{100} peak latency of pattern visually evoked cortical potentials (P-VECP) was found to increase and amplitude decrease in the elderly depending on stimulus conditions. Using either of these as a criterion, changes of visual function with aging were quantitatively assessed both in humans and animals. Contrast threshold was found to increase at higher spatial frequency ranges and the luminance threshold increased more than 0.8 log unit. Also, the contrast threshold increased due to a smaller pupillary area and there was progressive decrease of the temporal frequency curves with age for lower frequency ranges of less than 10 rev/sec. In addition, a sensitivity decrease for the upper visual field was detected plus blue-yellow defects and a decrease in the amplitude of accommodation. In order to exclude the effect of senile changes of the crystalline lens, the luminance threshold, the accommodation power and color sense were investigated in pseudo-phakic eyes with a posterior chamber lens. No significant differences were found between phakic and pseudo-phakic eyes. Accordingly, it was suggested that reduced transparency and yellowish changes of the crystalline lens do not essentially contribute to the loss of function in the elderly found in the present study, but the neuronal pathway was responsible. As a clinical model of senescence, cases of juvenile parkinsonisms were investigated, during L-dopa treatment and after ceasing it. The deficiency of the neural-transmitter of the higher visual pathway was indicated in the elderly, also. Animal experiments on neuronal dysfunction in rats and mice suggested no aging effects in ERGs, whereas VECP peak latency for higher temporal frequencies increased with age. The assumption that the elderly changes occur at the neuronal level was supported by a loss of optic nerve fibers in mice with age. The numbers of optic nerve fibers measured were 48,115, 50,875 in the 3-month-old and 6-month-old groups, respectively, and decreased to 43,175 in the 30-month-old group. Though our results indicated the senescence of

visual function at the neuronal level, it was not as much as shown by other sensory organs. It was therefore presumed that there might be a certain feed-back system from the brain to the retina. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 1085—1097, 1989)

Key words: Senescence, Visual function, Visually evoked cortical potentials, Color vision, Luminance threshold

I 緒 言

視機能の老化は角膜、水晶体、毛様体、硝子体、網膜などの眼球内の機能の老化で説明されている¹⁾。つまり、眼球の老化要素が支配的であって、視機能を支えるより中枢はさほど老化せず、発達期にも等しい機能を保持していることになる。しかし、形態学・生化学的に脳における軸索突起の減少、リボスチン沈着、神経伝達物質の減少も近年、推定されており、その側面から考えれば、脳レベルでの老化は視機能に反映されている筈である。一方、視覚誘発電位(visually evoked cortical potentials, 以下 VECP と略す)は他覚的、かつ脳レベルまでの視機能の評価しうる手法として用いられている。

本研究では VECP を用いて、以下の諸種視機能パラメータの老化を評価し、脳レベルでの関与を明らかにする。1. 空間周波数特性、2. 輝度閾値、3. 瞳孔径、4. 視野、5. 時間周波数特性、6. 調節、7. 色覚、8. 老化モデルの臨床例—パーキンソン病—、9. 動物実験、1) 時間周波数特性、2) 視神経線維数、評価の基準は、 P_{100} 成分の頂点潜時または振幅とした。

II 実験手法、結果および考按

1. 空間周波数特性

視力の多次元のみかたとして、視覚対象として市松模様の大きさに対するコントラスト閾値を検討した²⁾。被検眼は散瞳、調節麻痺後、直径3mmの人工瞳孔を用いた。コントラスト対数値に対して、 P_{100} 潜時が直線的に変化することからその回帰直線を求め、基準潜時をうるためのコントラスト閾値を求めた。大きなチェックサイズ、すなわち低空間周波数領域では各年齢群に差は認められないが、より高い周波数領域では、高齢群に有意に閾値の上昇が認められた ($p < 0.01$) (図1)。この結果の問題点として、1) 瞳孔径の影響を考えねばならない。老化により縮瞳することは衆知の事実である。しかし人工瞳孔(3mm)を用いての実験であるので否定できる。2) 中間透光体混濁の影響であ

ろうか。3) より中枢の関与であろうか。この2点について検討を加えていく。

2. 輝度閾値

コントラスト閾値の上昇が中間透光体の混濁によるものか否かを調べるため、中性フィルター(neutral density filter, NDF)を使用して輝度閾値を測定した³⁾。その結果60歳代以上では0.8対数単位有意に上昇していることが明らかとなった(図2左)。そこで、この上昇が水晶体透過性の劣化のためかを明らかにするため、眼内レンズ挿入眼における実験を行った³⁾(図2右)。眼内レンズ挿入眼においては、有水晶体眼に比して、輝度閾値は有意に低下しているが、その値は0.2対数単位であり、この値は同年代の水晶体の透過率と一致した。図2左で示した高齢群の輝度閾値の上昇値0.8

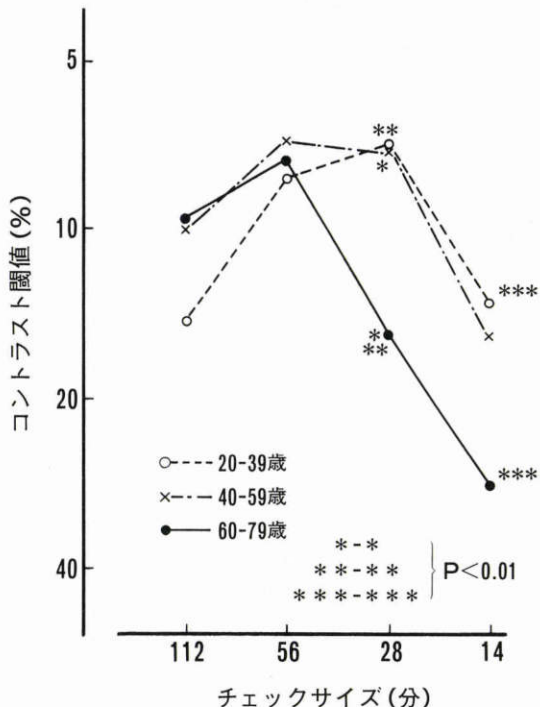


図1 VECP の P_{100} 成分の頂点潜時を基準にしてえられた年齢別の空間周波数特性。

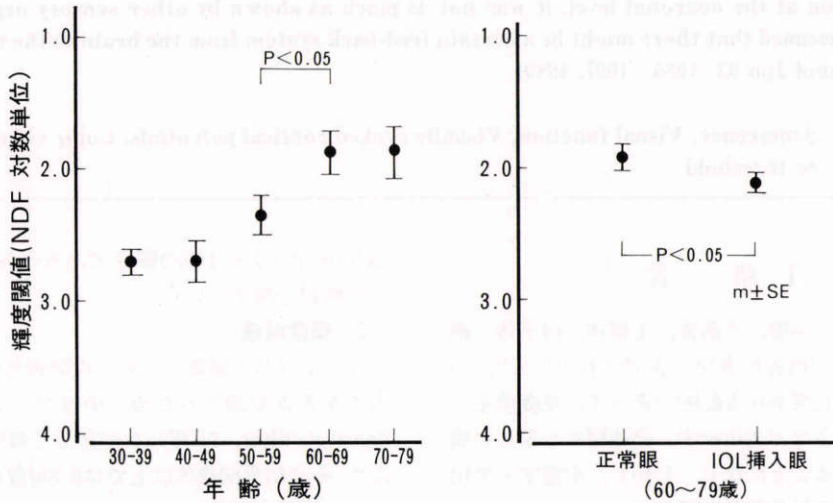


図2 年齢別の輝度閾値(図左半)と60歳代の有水晶体眼とIOL挿入眼の輝度閾値(図右半)。

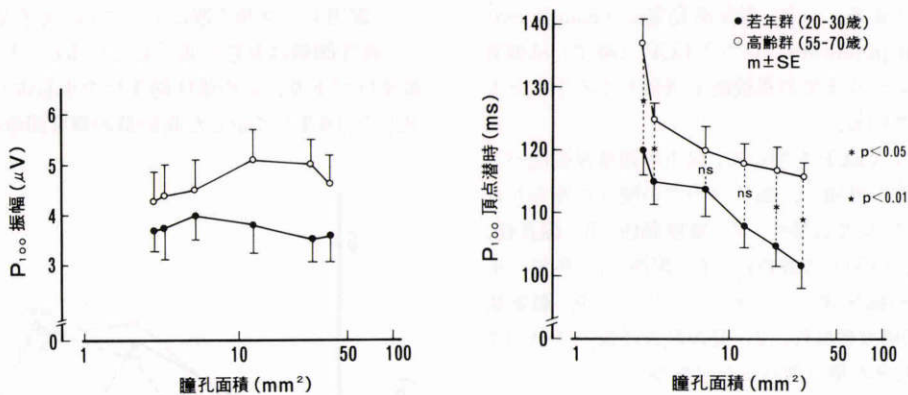


図3 瞳孔面積とP₁₀₀成分振幅(図左半)と頂点潜時(図右半)を若年群と高齢群での比較。

の値に比べて、著しく少ない。すなわち老化による輝度閾値の上昇は、水晶体混濁に起因するより、より中枢の因子の関与が大きいことが示された。そこで、老化に伴う縮瞳が影響しているのであろうかが問題となる。

3. 瞳孔径

前述の空間周波数の実験では、Campbellら⁴⁾の報告で知られる視力に最適の径の3mmの人工瞳孔を用いた。すなわち、この際、瞳孔径の大きさは一定にして若年群と高齢群を比較し、瞳孔径の影響を除いた場合の閾値の比較であった。しかし、現実には、老化にもなる縮瞳がある。そこで、瞳孔径とコントラスト閾値の関係の検討を行った⁵⁾。被検眼はサイクロペント

レイトで散瞳後、6種の人工瞳孔を用いVECPを記録した。図3は80%のコントラスト下に各瞳孔面積に対するVECP振幅と頂点潜時を若年群と高齢群で比較したものである。振幅は、瞳孔径と関連が認められず、かつ若年群と高齢群でも、後者の方がやや大きい。一方、頂点潜時は、瞳孔面積の縮小とともに延長し、かつ高齢群の方が潜時は長い。以上の結果より頂点潜時を基準にして、各瞳孔径に対するコントラスト閾値を検討した(図4)。コントラスト閾値と瞳孔面積は負の相関を示した。若年群、高齢群とも瞳孔面積が大きくなるにともないコントラスト閾値は低下した。各瞳孔面積において、若年群と高齢群において、コントラスト閾値は有

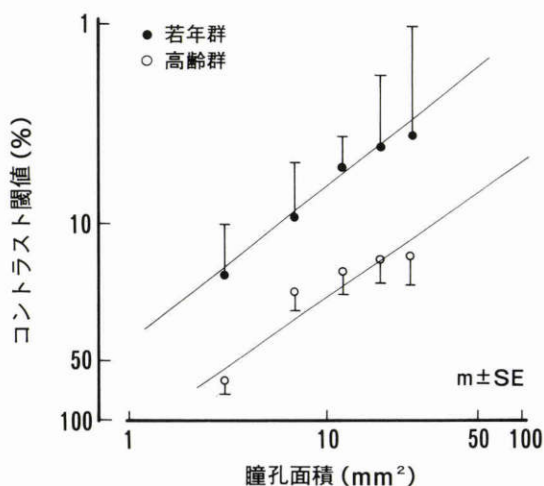


図4 P₁₀₀頂点潜時をもとに瞳孔面積に対するコントラスト閾値を若年群と高齢群での比較。

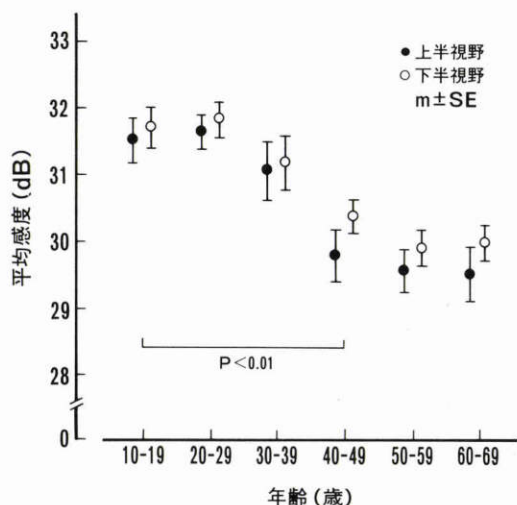


図5 オクトパス (プログラム61) による上半/下半視野の年齢群別感度。

意に高齢群が高かった。つまり自然瞳孔下では高齢者は縮瞳しており当然若年者に比べ視機能は劣化することになる。

4. 視野

視野は、老化に伴ない周辺が劣化することが知られているが⁶⁾、中心視野に関しては知られていない。VECPが中心部視機能を反映する特性を有することから、今回、中心部についてオクトパスと、VECPで上・下半、左右半視野と老化の検討を行った⁷⁾。被検眼をトロピカマイドで散瞳後、3mmの人工瞳孔下での記

録である。オクトパス視野はプログラム61を用いて同一対象で自然瞳孔下で測定しVECPの結果と比較した。図5は、オクトパスによる上半、下半視野の感度を各年齢群で検討した結果である。両半視野とも40歳代を境として有意に感度の低下を認めた。しかし、各年代においても、上半、下半視野の間に有意な差はみとめられなかった。図6はPVECPのP₁₀₀頂点潜時の変化を、上半、下半視野別に、各年齢群で検討したものである。刺激のチェックサイズは14分と56分の2種を用いた。両チェックサイズにおいて、上半視野刺激に対する頂点潜時は下半視野刺激時に比してどの年齢群でも有意に延長していた。これを2次的にみるために空間周波数特性を上半、下半視野で検討した(図7)。上半視野では高齢群では全周波数領域で、頂点潜時が有意に延長しているが、下半視野では、高い周波数領域のみにみとめられる。その延長度は、高齢群において著しく、小さな7'のチェックサイズにおいてより大きい。次に、鼻側・耳側半視野における老化の検討を行った。オクトパスによる結果では40歳以上になると、両半視野とも感度低下が有意にみとめられた。しかし、鼻側・耳側半視野間に有意の差は認められていない。VECPでも有意な差は認められなかった。これら高齢群における上半視野の感度低下は網膜レベルで生じうるのであろうか。中心視野ではなく、周辺視野では、Greve⁸⁾、Haas⁹⁾、Jaffe⁶⁾、大庭ら¹⁰⁾の報告によれば、加齢の視野への影響は、眼球の光学系や解剖学的変化より、より中枢に起因すると推定されている。しかし、実験的裏づけは乏しい。そこで、網膜の神経節細胞近辺の電位であると推察されているパターンERGを記録することにより、上・下半視野の老化による感度低下に差がでる部位を特定することを試みた。すなわち、パターンERGの最初の陽性波の振幅および頂点潜時を3種のチェックサイズに対して上半、下半視野刺激で記録し、若年群と、高齢群で比較した。図8上半は上半視野刺激に対する結果を示す。いわゆる空間周波数曲線は、振幅、頂点潜時を基準とした両者とも、低周波領域にその増大、短縮が認められる。しかしながら、若年群と、高齢群では有意の差がみとめられない。図8下半は下半視野刺激に対する結果である。わずかに、振幅において、56'のチェックサイズに対して、高齢群で有意に低下しているものの、全体的には、年齢群の有意の差は認められない。この結果は、網膜レベルでは、上半、下半視野の感度の差は、生じていないことを示唆するものである。以上のオク

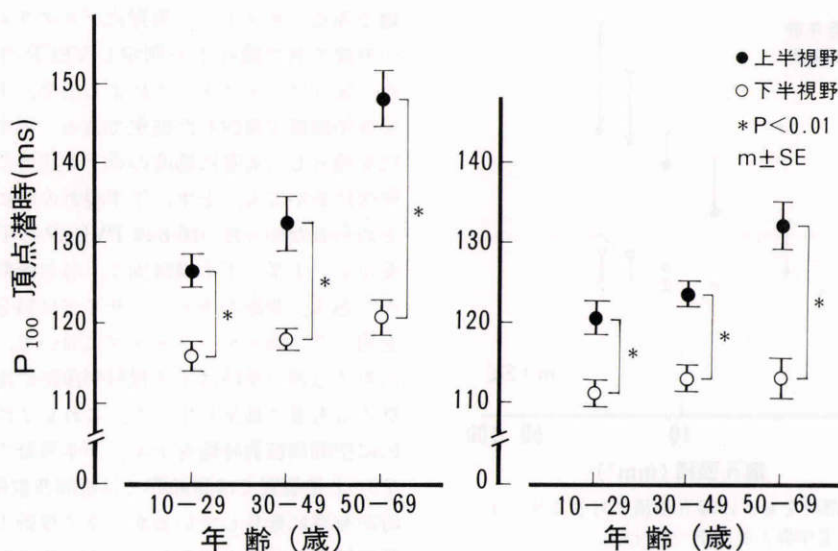


図6 年齢群別の上半/下半視野に対する P₁₀₀頂点潜時. 図左半はチェックサイズ14', 右半は56'.

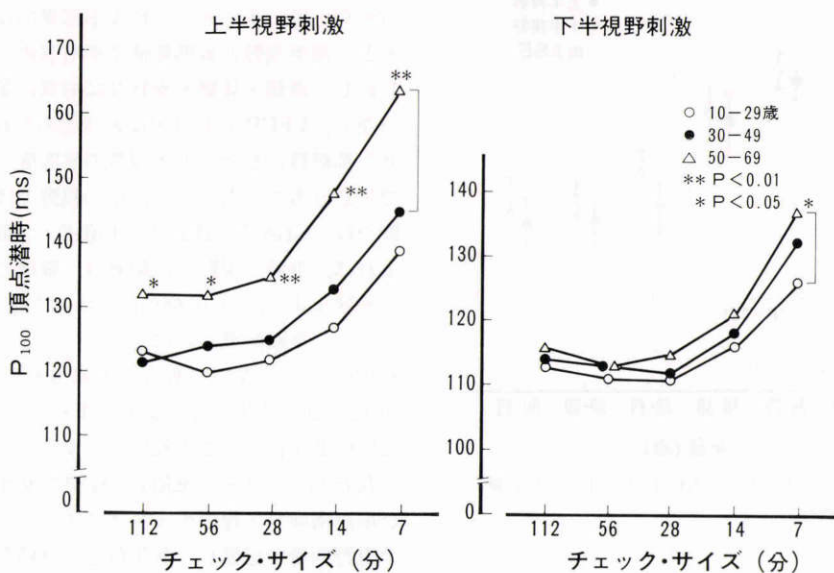


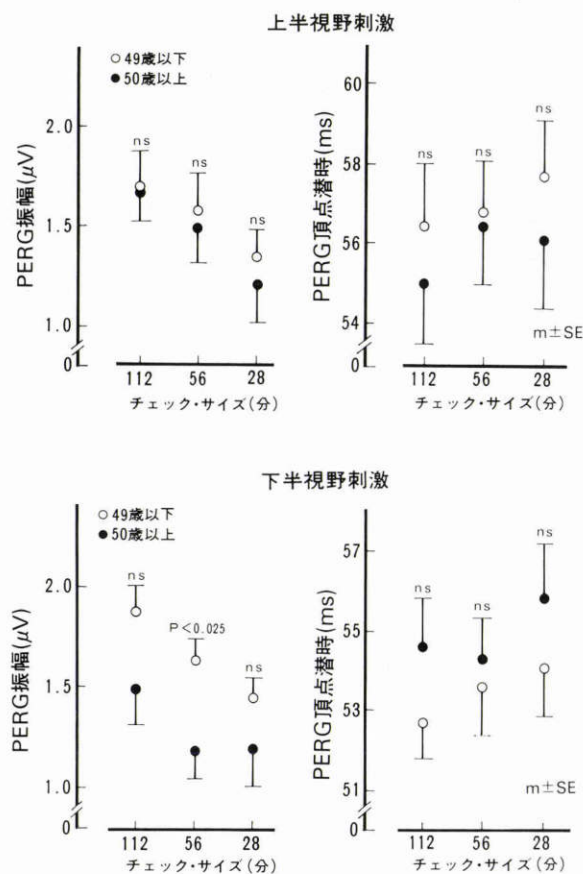
図7 各年齢群におけるチェックサイズ対 P₁₀₀頂点潜時曲線. 図左半は上半視野, 右半は下半視野刺激.

トバス, VECF, ERG の記録結果は, 高齢者における上半視野の感度低下は, 網膜より, より中枢の視路が関与していることを示唆したと考える.

5. 時間周波数特性

空間周波数特性が, 高齢群では, 特異的に高周波領域で劣化することをのべたわけであるが, 時間次元での検討はなされていないのが現状である. 図9は, 反

転頻度の対数に対して VECF の振幅をプロットしたものである. 高周波領域での急峻な曲線の低下は, de Lange¹¹⁾による心理物理学的手法の正常人の結果も同様であるが, より低い周波数領域で生じている. 加齢と共に全周波数領域における振幅は低下している. de Lange¹¹⁾, Kelly ら¹²⁾の曲線でみる限り, 網膜照度の低下により同じ現象がみとめられている. 今回の実験で



は、瞳孔径は一定とし、水晶体混濁のない対象であるので、これらの眼球光学系の老化による照射の低下が原因とは考えられない。むしろ、網膜を含めた、より中枢のニューロン系の老化によるものでなかろうか。

6. 調節

調節力の老化は末梢から中枢に至るすべての部位において等しく生じると考えられるが、実際の調節力低下、すなわち老視への関与の程度は部位によって当然差があるものと考えられる。われわれは視覚誘発電位が視覚刺激の像の鮮明度により影響をうける特性¹³⁾¹⁴⁾に着目し、大脳皮質レベルでの調節反応の老化の解析を試みた¹⁵⁾¹⁷⁾。なお、本実験では、VECPが像の鮮明度に比例して反応する幅を調節¹⁸⁾¹⁹⁾と称した。被験者は5mの距離において屈折異常を完全に矯正した後、自然瞳孔下で眼前にまず+2Dの球面レンズを装着させてPVECPを記録、その後レンズパワーをマイナス方向に強めていきこれを調節刺激として、PVECPが記録されなくなるまで負荷を重ねた。眼前のレンズパワーが0Dのときの P_{100} 振幅を100%として各々のレンズ負荷時の相対振幅を算出し、さらに眼

図8 若年群と高齢群別のチェックサイズ対パターンERG振幅および頂点潜時。図上半は上半視野刺激、下半は下半視野刺激。

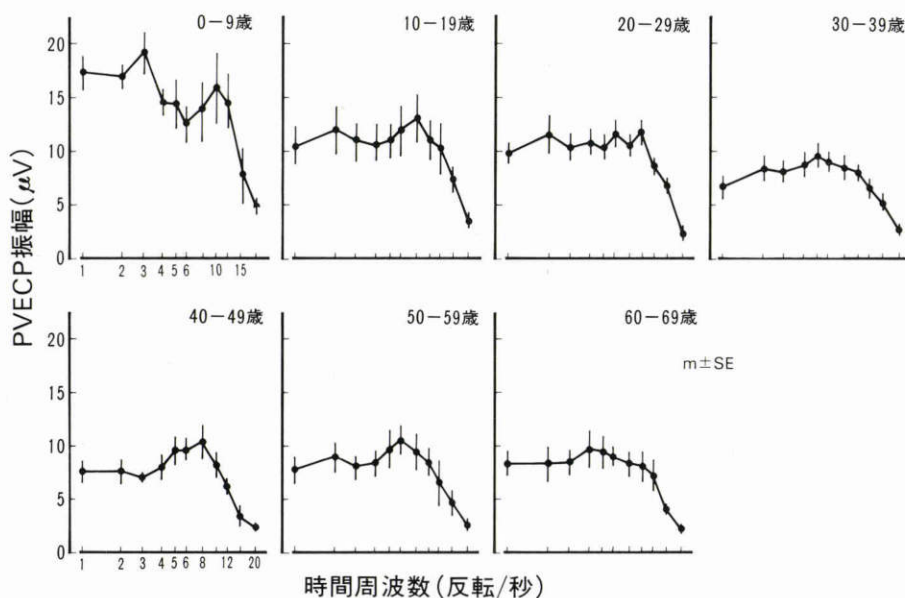


図9 各年齢群におけるVECP振幅対時間周波数曲線。

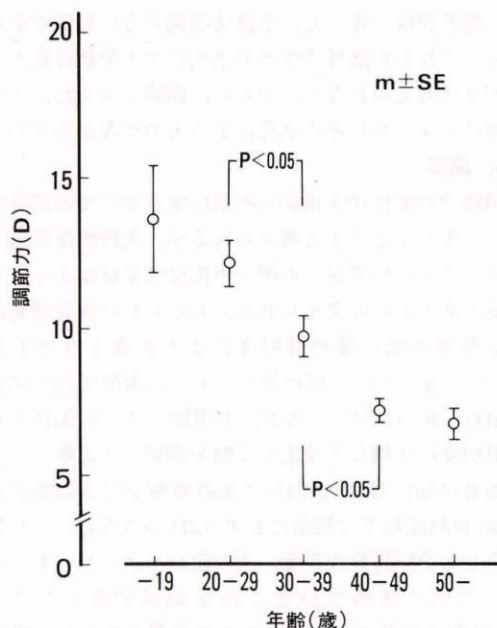


図10 P_{100} 振幅計測にもとづいた年齢群別調節力。

前のレンズパワーを X 軸に、相対振幅を Y 軸にとってプロットした。次に各プロットに対する回帰直線を求め、外挿法によって相対振幅 0% となるレンズパワーを算出、その絶対値に観察距離 42cm に相当するレンズ度数を加えてこれを PVECP によって測定した調節力と定義した。図10は各年代群における VECP による他覚的調節力である。他覚的調節力は加齢とともに減弱しており、特に30歳および40歳を境にして有意な低下が認められた。なお PVECP によって測定した他覚的調節力は石原式近点計による自覚的調節力と相関しおよそ 2.5D 高い値を示した。調節作用は、毛様筋の作用による水晶体の屈折率の変化がその主体であるため、元来、無水晶体眼には調節は存在しないとされている。しかしながら遠用眼鏡にて近方視も可能な症例もあることが知られている。水晶体は摘出されているため本来の意味での調節作用の存在は考えられず、この現象は偽調節^{20)~22)}と呼ばれている。今回、後房レンズ挿入眼で他覚的に調節力を検討してみた²³⁾。調節力が急激に低下する40歳代以上の高齢者を対象とした。図11に示すように、正常の有水晶体眼と同じ幅の調節が存在することは注目に値する。両者に有意の差はみとめられない。かつ、40歳以上であるが年齢の影響はみられない。以上より高齢者における調節力低下は水晶体以外の因子も推測させる。

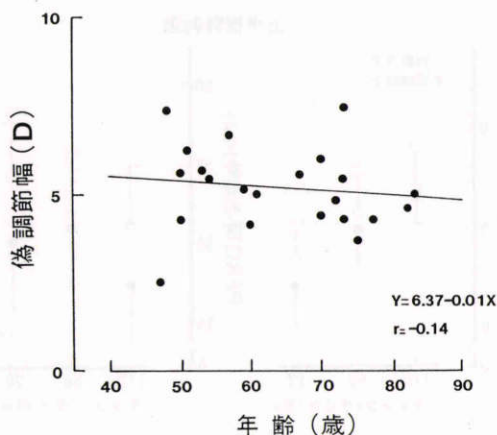


図11 P_{100} 振幅計測にもとづいた年齢と後房レンズ挿入眼における偽調節幅。

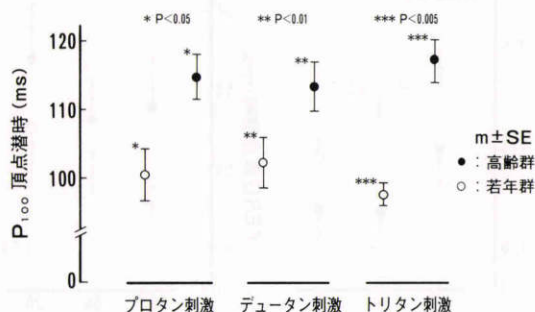


図12 若年群と高齢群におけるカラー-VECPの頂点潜時。刺激はプロタン、デュータン、トリタンのそれぞれの混同色を等エネルギーにした反転市松模様。

7. 色覚

Lakowski²⁴⁾, Verriest²⁵⁾, 太田ら²⁶⁾によれば、色の識別能は20歳代が最も良好で、年齢の増加とともに漸次低下するという。さらに赤緑軸より、青黄軸に著明であり、その原因は、水晶体核の黄色化²⁷⁾²⁸⁾、縮瞳²⁹⁾、黄斑部色素濃度上昇³⁰⁾と、眼球内の変化で説明されている。しかし、より中枢の関与も否定できないと推論されている³¹⁾。本研究では、われわれが開発した等エネルギー色図形反転刺激装置³²⁾を用いて VECP により高齢者の色覚の検討を行った(図12)。Protan, deutan, tritan のそれぞれの混同色を等エネルギーに設定し、反転する市松模様を刺激として用いた³³⁾。パターン VECP の頂点潜時は、protan, deutan, tritan の3種刺激いずれにおいても高齢群で有意に延長を示している。Tritan 刺激のそれは著しい。この結果は赤緑軸、

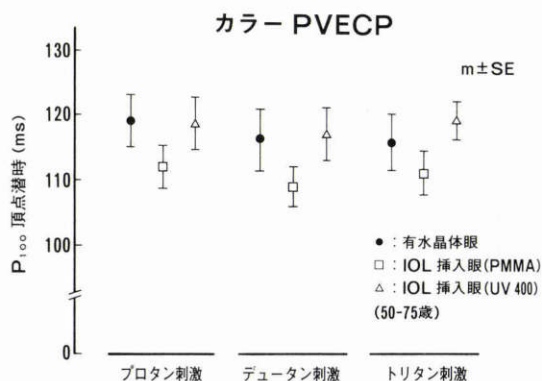


図13 有水晶体眼と後房レンズ挿入眼における3種の混同色刺激に対するP₁₀₀頂点潜時。

青黄軸双方の異常を示すが、tritan刺激でよりP₁₀₀が延長したことから、相対的に青黄異常傾向がよりつよいと考えられる。加齢における後天青黄異常の原因として水晶体核の黄色化が指摘されている。本研究では瞳孔径は両群とも一定に3mmとしており、加齢に伴う縮瞳による網膜照度低下の影響は除外できる。水晶体の透過性、黄色化の影響をみるため、眼内レンズ挿入眼で同様の検討を行なった(図13)。対象は50～75歳の有水晶体眼、後房レンズ挿入眼のPMMA挿入眼とUV 400挿入眼の3群にわけ比較した。Protan, deutan, tritan刺激に対するP₁₀₀頂点潜時は、3群に差を認めなかった。自覚的検査では、後房レンズ挿入眼は同年齢の有水晶体眼に比し、SPP誤読率の低下、FM 100 hue testの総偏差点の減少、スミスのスコア比の減少を示し、やや優れている傾向にはあるが、統計的には差をみとめなかった。この結果、瞳孔径、水晶体の影響は除外され、網膜を含めたより中枢での老化による影響が示唆された。

8. 老化モデルの臨床例—パーキンソン病—

老化に伴うニューロンの変化は、形態学的変化はもとより、シナプスにおける神経刺激の伝達障害が考えられている。脳における神経伝達物質の解明はアルツハイマー病、パーキンソン病での研究により、著しい進歩をみている。パーキンソン病ではドーパミンニューロンの欠乏であることが、明らかとなっている。正常の脳も老化によりこれらの神経伝達物質の欠乏を生じ、多少ともパーキンソン病様症状を示すなど、この疾患は老化のモデルと考え研究対象と考えた。今回対象とした若年性パーキンソン病³⁴⁾³⁵⁾はL-dopaが著効を奏する稀な疾患である。シナプスにおける神経伝

達物質の作用には受容体の感度低下、変性に大きく影響される。若年性パーキンソン病は受容体は比較的良好に保存されていると考えられ、ドーパミンそのものの作用を研究するのに適している。稀な疾患ではあるが4名を対象とすることができた。まる1日、L-dopaを中止し、ERG、VECPを記録し、その後、L-dopaを内服させたのち1時間後にERG、VECPを記録した。ERGには振幅、潜時ともL-dopa投与前後に差はみとめられない。一方VECPの頂点潜時は、L-dopa投与後有意に短縮した。若年性パーキンソン病ではドーパミン受容体の感受性が高いこと、神経伝達物質の減少があることが、VECPの潜時延長で裏づけられた。さらにL-dopa治療により潜時が回復する³⁶⁾³⁷⁾結果は、VECPが今後、パーキンソン病の治療のL-dopaの加減の評価となりうることを示唆された。パーキンソン病のL-dopaの効果の検討により、1. 神経伝達物質の質的、量的減少はVECPの潜時を延長せしめる。2. 老人でのVECPの異常は主として脳における神経伝達物質の異常が関与している可能性がある。とまとめることができる。

9. 動物実験

1) 時間周波数特性(図14)

老化促進マウスを用いて、VECPによる時間周波数特性の検討と視神経の数の算定を行なった。老化促進モデルマウス(Senescence Accelerated Mouse, SAM)のうち、P-8系と対照のR-1系、6カ月齢各8匹12カ月齢各5匹計26匹を対象とした。それらのうち、P-8は、老年期脳障害(学習、記憶障害など)が特に起きるとされている。これらは、千葉大学医学部動物実験施設にてSPFの飼育条件下で系代、飼育した。ウレタン麻酔下に頭部を固定した後、頭蓋骨を露出した。電極を前頭骨、頭頂骨下硬膜上に計3本埋め込み、デンタルセメントにて固定した。電極を固定したマウスは、麻酔の影響を除くため1週間、経過観察した後、無麻酔、非拘束下にVECPを記録した。光刺激は、マウスのため、パターンを使用せずあえて0.3Jのクセノンフラッシュを用いた。ガンツフェルド装置の中のカラの点滴ビンの中に無麻酔でおき、時間周波数を変化させての記録である(図14)。最初の陰性波N₄₀の頂点潜時を計測対象とした。R-1、P-8群ともに、時間周波数の上昇にともないN₄₀の頂点潜時は延長した。R-1群では、老齢群に全周波数領域で有意の延長を認める。しかし、P-8群では、各周波数における潜時に月齢の差は認められない。この差は、P-8群が6カ月ですでに、

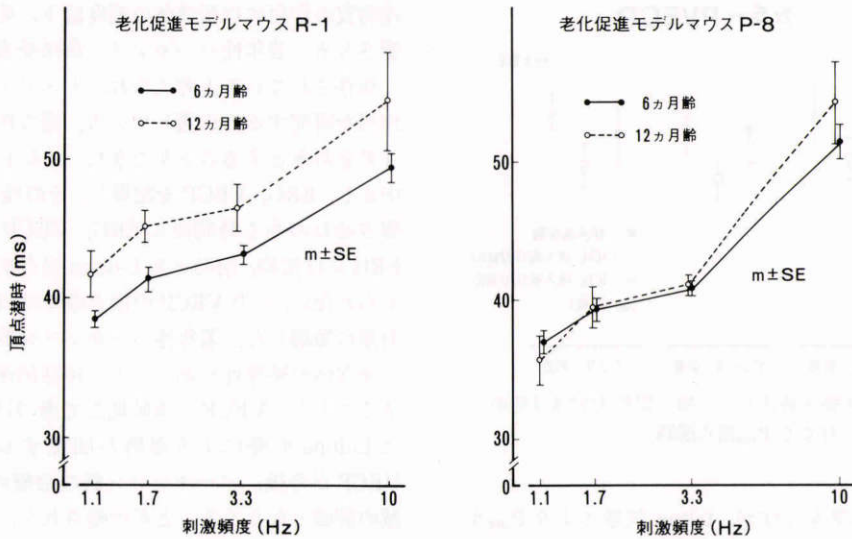


図14 老化促進モデルマウス R-1, および P-8におけるフラッシュVECP N_{40} の頂点潜時対時間周波数.

12カ月マウスに匹敵する視覚系の老化を示唆すると考えてみた. P-8群では R-1に比して, 高周波領域における潜時の延長度が, 統計的に有意であった. その差は, 6カ月に比して12カ月齢のマウスでより著しい. 図15にラットの結果を示す. 結果はマウスと同様, 頂点潜時は, 時間周波数上昇にともない延長し, 潜時は, 老齢群で有意に延長している. ERG は, ネンプター麻酔下で, VECP 用の電極を埋込んだ時に, コットンウィック電極で記録した. a, b 波ともに, 頂点潜時, 振幅に, 老齢ラットとコントロール群に有意の差はみとめられない. したがって, 網膜より中枢での老化が示唆された. ヒトでみとめられた老化による時間周波数特性の高周波数領域の感度低下がマウス・ラットでも裏づけられた.

2) 視神経線維数 (図16)

マウス, ラットの視機能の老化は, VECP, ERG により, 網膜より中枢での老化の形でとらえられたが, その原因の1つをさぐる目的で, 視神経の組織学的検討を行った. VECP の頂点潜時のおくれは, ニューロンの減少^{38)~43)}, 脱髄⁴⁴⁾はもとより, 神経伝達物質の減少⁴⁵⁾⁴⁶⁾によるものではないかということは, 文献でも, そして, 前項のパーキンソン病例でも示唆された. 今回は, 組織学的に視神経線維の数について検討した. 対象は, C57マウス 3カ月, 9カ月, 30カ月齢各4匹計12匹である. 麻酔下にて4%パラホルムアルデヒド, 5%グルタルアルデヒド混合液にて, 心臓より灌流

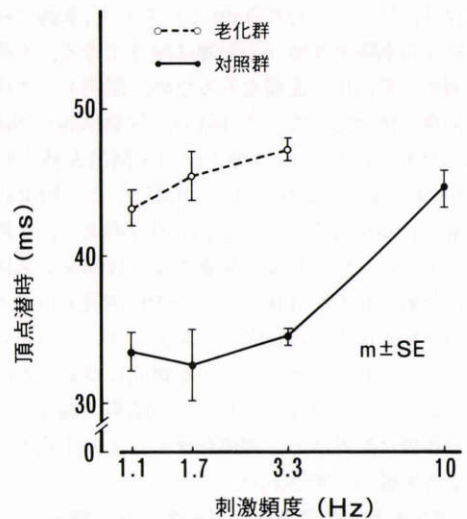


図15 老化ラットおよび対照群における時間周波数対フラッシュVECP N_{40} 頂点潜時.

固定を行ない, 眼球を視神経をつけたまま摘出し, 1%オスミウム酸にて後固定を行ない, 上昇アルコール系列にて脱水後プロピレンオキサライドと置換し, エポキシ樹脂に包埋した. 眼球より約1mm後方の視神経を薄切し, 電子染色後, 電子顕微鏡にて観察を行なった. 神経線維の数の算定法は最終倍率2,200倍の写真にて, 全視神経線維を数えた.

視神経線維数は, 3カ月, 6カ月マウスでは, 差は

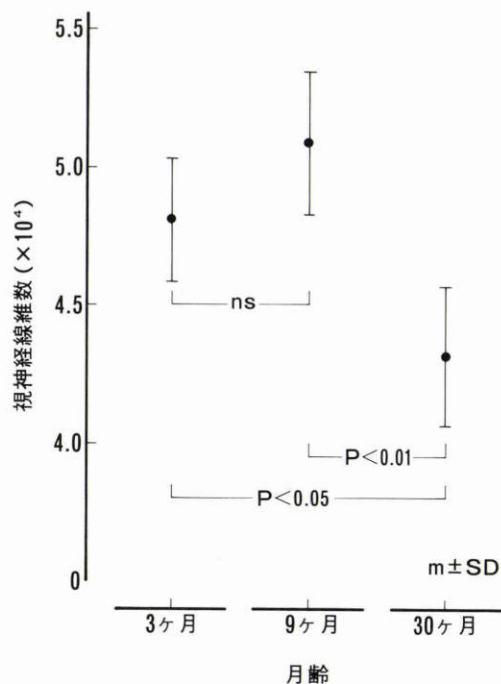


図16 C57マウスの月齢別視神経線維数.

認められず、48,115, 50,875であった。しかし、30ヵ月になると、43,175となり、有意の減少が認められた。すなわち、マウスでの視神経数は、球直後のレベルで老化により有意に減少していたがその値は、わずかに15%である。文献的には減少する³⁸⁾³⁹⁾⁴⁷⁾、しない⁴⁸⁾⁴⁹⁾と一致をみない。いずれの手法も、視神経の小さな一部のみを観察、全体の数を推定したものである。われわれは今回、全神経を数えあげた。過去のデータはしたがって数において不確かではあるが、軸索の腫脹、硬膜、軟膜の厚さの増加、結合組織の増加が、軸索減少の原因としている³⁸⁾。VECPの潜時の延長は、数の減少という観点よりインパルスの伝導の速い太い線維の相対的減少と考えるのが妥当と思われる。いずれにしても、われわれが示したVECPの老化に伴う頂点潜時の延長の一原因は、すでに視神経レベルにおけるニューロン数の減少が、1つの原因となっていると考えてもよいのではないか。

III ま と め

1) 高齢者における視機能をVECPにより他覚的に評価した結果、次の結論をえた。

1. 高空間周波数領域のコントラスト閾値の上昇
2. 輝度閾値の上昇

3. 縮瞳によるコントラスト閾値上昇
 4. 全周波数領域における時間周波数特性曲線の低下
 5. 上半視野感度低下
 6. 青黄異常
 7. 調節力の低下
- 2) これら視機能低下の原因として、次の事項が、本研究で明らかにされた。

1. 網膜より中枢レベルでの神経伝達物質の量的、質的減少

2. 視神経線維数の減少

すなわち眼球の老化の因子の水晶体透過性の劣化、網膜神経節レベルの機能低下を実験的に除外してもこれら視機能の低下は認められた。すなわち、老化のより中枢の関与が示唆された。

本研究で明らかにされた高齢者における視機能を、日常的な例で説明すると、高齢者ではたそがれどき目の前のへいの上を、三毛猫が走りぬけたとき、どのような模様のネコであったかをみわけることがむずかしいということになる。さて、ヒトの視機能の脳レベルでの老化は眼球ほど明白ではないが存在することが本研究で主として電気生理学的に明らかになってきた。眼球レベルでの老化と中枢に至る部分での老化は蓄積される形で現在定量化されている視覚の基本パラメータの総合的老化を生じせしめていることになる。しかし他の諸機能の老化と比較すると、実感として視機能の老化は少ない。ここに視機能における高次の処理も含む脳におけるフィードバック機構、または老化に対する代償機構の存在が想定される。ヒトが生きることにおいて視覚がいかに重要であるかを考えればこのような代償機能がヒトに備わっていても不思議ではない。本研究では認識も含めた機能の老化を対象としていないが、今後非常に興味深い研究課題であり、研究を発展させていきたい。

拙筆にあたり本研究の機会をお与え下さいました日本眼科学会会員の皆様に心から御礼申し上げます。

また本研究は文部省科学研究費補助金(課題番号62771353, 63480392, 63771369, 63771370)の補助を受けた。記して謝す。

文 献

- 1) Weale RA: Senile changes in visual acuity. Trans Ophthalmol Soc UK 95: 36—38, 1975.
- 2) 山崎広子, 安達恵美子: 加齢にともなうVECP空間周波数特性の変化. 日眼会誌 92: 1662—1665, 1988.

- 3) 山崎 広子, 安達恵美子: 人工水晶体移植眼の VECF luminance 閾値. 日眼会誌 92: 767-772, 1988.
- 4) Campbell FW, Green DG: Optical and retinal factors affecting visual resolution. J Physiol 181: 576-593, 1965.
- 5) 藤本尚也, 安達恵美子, 伊藤靖子: パターン視覚誘発電位 (PVECF) によるコントラスト閾値への瞳孔径と老化の影響. 日眼会誌 92: 1185-1189, 1988.
- 6) Jaffe GJ, Alvarado JA, Juster RP: Age-related changes of the normal visual field. Arch Ophthalmol 104: 1021-1025, 1986.
- 7) 佐野信昭, 安達恵美子: 加齢と上半・下半視野. 日眼会誌投稿中.
- 8) Greve EL: Preretinal factors. Docum Ophthalmol 36: 203-215, 1973.
- 9) Haas A, Flammer J, Schneider U: Influence of age on visual fields of normal subjects. Am J Ophthalmol 101: 199-203, 1986.
- 10) 大庭紀雄: 黄斑部疾患の基礎と臨床. 日眼会誌 92: 1081-1103, 1988.
- 11) De Lange H: Research into the dynamic nature of the human fovea-cortex systems with intermittent and modulated light. J Opt Soc Am 48: 777-789, 1958.
- 12) Kelly DH: Flickering patterns and lateral inhibition. J Opt Soc Am 59: 1361-1370, 1969.
- 13) Chiba Y, Adachi-Usami E, Asanagi K: Visual acuity as obtained by the VECF in responses to checkerboard pattern reversal stimuli, in Tazawa Y (ed): Proc XVIth Symp ISCEV, Morioka, 1978. Tokyo, Jpn J Ophthalmol, 215-220, 1979.
- 14) Regan D: Rapid objective refraction using evoked brain potentials. Invest Ophthalmol 12: 669-679, 1973.
- 15) 山本修一, 安達恵美子, 黒田紀子: パターン視覚誘発電位による調節力の他覚的検討—正常人における加齢による変化—. 日眼会誌 92: 981-986, 1988.
- 16) 山本修一, 安達恵美子, 黒田紀子他: パターン視覚誘発電位による糖尿病患者の調節力の他覚的検討. 日眼会誌 92: 1359-1362, 1988.
- 17) Yamamoto S, Adachi-Usami E, Kuroda N: Accommodation power determined with transient pattern VECFs in diabetes. Docum Ophthalmol 72: 31-37, 1989.
- 18) Millodot M, Newton I: VEP measurement of the amplitude of accommodation. Br J Ophthalmol 65: 294-298, 1981.
- 19) Lovasik JV, Spafford M, Szymkiw M: Modification of pattern reversal VERs by ocular accommodation. Vision Res 25: 599-608, 1985.
- 20) 杉谷幸彦, 小森敏郎, 鬼頭練次郎他: 眼内レンズ (人工水晶体) 挿入眼の偽調節について. 眼紀 30: 326-331, 1979.
- 21) 星 兵仁, 亀ヶ沢アメリカ, 筑田 真他: 眼内レンズ挿入眼 (偽水晶体眼) の視機能—特に偽調節について—. 眼紀 31: 1409-1419, 1980.
- 22) Nakazawa M, Ohtsuki K: Apparent accommodation in pseudophakic eyes after implantation of posterior chamber intraocular lenses. Am J Ophthalmol 96: 435-438, 1983.
- 23) 山本修一, 安達恵美子: 眼内レンズ挿入眼における偽調節—パターン視覚誘発電位による他覚的解析—. 日眼会誌 93: 363-368, 1989.
- 24) Lakowski R: Is the deterioration of colour discrimination with age due to lens or retinal changes? Farbe 11: 69-86, 1962.
- 25) Verriest G: Further studies on acquired deficiency of color discrimination. J Opt Soc Amer 53: 185-195, 1963.
- 26) 太田道子: 色彩総合識別能検査に関する研究. 第1報. 色覚健常者の色覚について. 日眼会誌 65: 512-520, 1961.
- 27) Hess C: Weitere Mitteilungen über die Gelbfärbung der menschlichen Linse und ihren Einfluß auf das Sehen. Arch Augenheilkd 64: 293-302, 1909.
- 28) Said FS, Weale RA: The variation with age of the spectral transmissivity of the living human crystalline lens. Gerontology 3: 213-231, 1959.
- 29) Weale RA: Retinal illumination and age. Trans Illum Eng Soc 26: 95-100, 1961.
- 30) Stiles WS, Burch JM: N.P.L. colourmatching investigation. Optica Acta 6: 1-26, 1959.
- 31) 市川 宏: 老化と眼の機能. 臨眼 35: 9-26, 1981.
- 32) 安達恵美子, 千葉弥幸, 千葉次郎他: 等エネルギーカラーパターン発生装置の試作と第1色覚異常の VECF 記録への応用. 眼紀 32: 1517-1521, 1981.
- 33) 藤本尚也, 安達恵美子, 柿栖米次: 視神経炎 (症) におけるカラーパターン VECF による色覚異常の他覚的検討. 臨眼 43: 1085-1088, 1989.
- 34) Martin WE, Resch JA, Baker AB: Juvenile Parkinsonism. Arch Ophthalmol 25: 494-500, 1971.
- 35) Sachdev KK, Singh N, Krishnamoorthy MS: Juvenile Parkinsonism treated with levodopa. Arch Neurol 34: 244-245, 1977.
- 36) Bodis-Wollner I, Yahr MD: Measurement of

- visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101: 611—671, 1978.
- 37) **Murayama K, Adachi-Usami E, Yamada T**: Effects of L-dopa on electroretinographic responses and pattern visual evoked cortical potentials in juvenile Parkinsonism. *Clin Vis Sci* 4: 265—268, 1989.
- 38) **Dolman CL, McCormick AQ, Drance SM**: Aging of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 98: 2053—2058, 1980.
- 39) **Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, et al**: The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 97: 760—766, 1984.
- 40) **Ordy JM, Brizzee KR**: Functional and structural age differences in the visual system of man and nonhuman primate models, in Ordy JM, Brizzee KR (eds): *Sensory Systems and Communication in the Elderly*. New York, Raven Press, 13—50, 1979.
- 41) **Scheibel ME, Lindsay RD, Tomiyasy V, et al**: Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol* 47: 392—403, 1975.
- 42) **Wisniewski HM, Terry RD**: Neuropathology of aging brain, in Terry RD, Gershon S (eds): *Neurobiology of Aging*. New York, Raven Press, 265—280, 1976.
- 43) **Devaney KO, Johnson HA**: Neuron loss in the aging visual cortex of man. *J Gerontol* 35: 836—841, 1980.
- 44) **McDonald WI, Sears TA**: The effect of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain* 93: 583—593, 1970.
- 45) **McGeer DL, McGeer P**: Neurotransmitter metabolism in aging brain, in Terry RD, Gershon S (eds): *Neurobiology of Aging*. New York, Raven Press, 389—403, 1976.
- 46) **Samorajski T**: Central neurotransmitter substances and aging: a review. *J Amer Geriatr Soc* 25: 337—347, 1977.
- 47) **Johnson BM, Miao M, Sadun AA**: Age-related decline of human optic nerve axon population. *Age* 10: 5—9, 1987.
- 48) **Quigley HA, Addicks EM, Green WR**: Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 100: 135—146, 1982.
- 49) **Repka MX, Quigley HA**: The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology* 96: 26—32, 1989.
-