

正常人眼の前房フレアー強度

—年齢との相関— (図2, 表1)

大鹿 哲郎*・加藤 聡**
林 清文***・澤 充**

*東京厚生年金病院眼科
**東京大学眼科学教室
***東京都職員共済組合青山病院眼科

要 約

正常人眼前房フレアー値の加齢に伴う変化を検討した。予備実験として、**photon count/msec** で表示されるフレアー・セルメーターの測定結果をアルブミン濃度相当値に換算する為の、**in vitro** 実験を行った。牛血清アルブミン乾燥粉末を内眼手術用灌流液に溶解して希釈列を作り、3台のフレアー・セルメーターで測定。測定結果と濃度間には良好な直線関係が得られ、それぞれ $Y = -0.72 + 0.969X$, $Y = -0.68 + 0.958X$, $Y = -0.84 + 1.017X$ (Y は **photon count** の対数換算, X はアルブミン濃度の対数換算) で表された。これらの式を以下の換算に用いた。20歳代から70歳代までの正常203眼について、散瞳1時間後のフレアー値を測定した。年齢の上昇に伴ってフレアー値も増加し、両者には正の相関がみられた ($r = 0.506$, Spearman $r = 0.510$, $p = 0.000$)。50歳台, 60歳台, 70歳台の各群のフレアー値と, 20歳台のフレアー値の間には有意差がみられた ($p < 0.01$)。フレアー・セルメーターを用いた検討では、対象者の年齢に留意すべきであると考えられた。(日眼会誌 93: 358-362, 1989)

キーワード: フレアー, 年齢, 血液房水柵, フレアー・セルメーター, 房水蛋白濃度

Increasing of Aqueous Flare Intensity with Aging in Normal Human Eyes

Tetsuro Oshika*, Satoshi Kato**, Kiyofumi Hayashi*** and Mitsuru Sawa**

*Department of Ophthalmology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

**Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

***Department of Ophthalmology, Aoyama Hospital

Abstract

An attempt was made to evaluate the influence of aging on aqueous flare intensity by measuring 203 normal human eyes. Subjects were divided into six age groups from twenty years to seventy nine years old, and the values for aqueous flare intensity were then determined by a flare-cell meter. Flare values were higher in the older age groups and correlated well with age (linear correlation coefficient $r = 0.506$, Spearman $r = 0.510$, $p = 0.000$). Subjects in their fifties, sixties and seventies showed statistically significant differences to those in their twenties ($p < 0.01$). A preliminary *in vitro* experiment was performed to convert the flare-cell meter reading (**photon count/msec**) into bovine albumin concentration (mg/dl), which is necessary to compare measurements of different flare-cell meters. The three flare-cell meters employed in this study all showed good linear relationships between **photon count** and albumin concentration ($r = 0.99 \sim 1.00$), giving converting

別刷請求先: 162 東京都新宿区津久戸町5-1 東京厚生年金病院眼科 大鹿 哲郎
(昭和63年11月30日受付, 平成元年2月3日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuro Oshika, M.D., Department of Ophthalmology Tokyo Kosei Nenkin Hospital,
5-1 Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received November, 30 1988 and accepted in revised form February 3, 1989)

equations of $Y = -0.72 + 0.969X$, $Y = -0.68 + 0.958X$, $Y = -0.84 + 1.017X < Y = \log(\text{photon count})$, $X = \log(\text{albumin concentration})$, respectively. In this report, flare values are expressed in albumin concentrations for each age group, which will then serve as control values in future studies. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 358-362, 1989)

Key words: Aqueous flare, Age, Blood-aqueous barrier, Flare-cell meter, Aqueous protein concentration

I 緒 言

前房内の蛋白分子は観察光を散乱し、その濃度に応じた強度の前房フレアとして観察される^{1)~3)}。健全な血液房水柵は、血液中から前房への物質の移動を制限しているが^{4)~7)}、血液房水柵の機能が低下すれば蛋白分子を初めとする種々の血液成分が前房内に流入し^{8)~10)}、より強い散乱光、即ちより強いフレアが生じることになる。この血液房水柵が加齢に伴って変化することは、まず電子顕微鏡による虹彩血管¹¹⁾・虹彩組織¹²⁾¹³⁾の観察によって形態学的に示された。その後 fluorophotometry を用いての機能的研究が行われたが、年齢に伴って透過性が増大する¹⁴⁾¹⁵⁾がある一方で、それを否定した報告もあり¹⁶⁾¹⁷⁾未だ明確な結論は得られていない。他方、Inada ら¹⁸⁾は若年層から高齢層までの人眼房水蛋白濃度を測定し、年齢と相関して房水蛋白濃度が上昇することを報告した。彼らはその原因を特定していないが、血液房水柵透過性の変化、毛様体血管から虹彩実質を経て前房内にいたる蛋白分子流入路の関与、房水流量の変化などの可能性を挙げている。

近年、前房フレア強度を定量できるフレア・セルメーター(FC1000[®], 興和)が開発され¹⁹⁾、種々の疾患における前房内炎症の定量^{20)~23)}、更には生理・薬理学的研究²⁴⁾²⁵⁾において使用されつつある。本装置の臨床応用に先立って、フレア値に影響を及ぼす因子²⁴⁾²⁵⁾の検討が充分になされる必要があるが、その一つが年齢変化である。前述のように血液房水柵、或いは房水蛋白濃度の加齢に伴う変化が示唆されている以上、年齢の因子を考慮しないでフレア値を論ずることはできない。今回我々は年齢とフレア値の相関を検討した。年齢別のフレア正常値は、今後のフレア・セルメーターを用いた各種眼疾患の検討におけるコントロールとしても有用であると考えられる。

II 実験方法

1. アルブミン濃度換算直線

フレア・セルメーターでのフレア測定結果は photon count/msec として表示されるが、それぞれの装置によってレーザー管の出力、光電子増倍管の感度が若干異なることから、得られた測定結果を各装置間でそのまま比較することは出来ない。そこで測定表示(photon count/msec)を牛血清アルブミン濃度に換算する為に、以下の実験を行った。

牛血清アルブミン乾燥粉末(A-0281, SIGMA, U.S.A.)2,000mgを内眼手術用灌流液(オベガード MA[®], 千寿製薬)200mlにて溶解後、冷暗所にて一昼夜攪拌。これを順次希釈して作った希釈列(20mg/dl, 50mg/dl, 100mg/dl, 200mg/dl, 500mg/dl, 1,000mg/dl)を無蛍光ガラスセル(10×10×50mm)に入れ、3台のフレア・セルメーター(A, B, C)にて各々5回測定した。同様に溶媒のみをガラスセルに入れて測定した。アルブミンの変性を避ける為に、測定は希釈列作成後2時間以内に行うようにした。

2. 正常人眼でのフレア測定

東京厚生年金病院、東京大学付属病院、共済組合青山病院を受診した患者、及び人間ドックに入院例のうち、強度の屈折異常・結膜炎・白内障・ぶどう膜炎・緑内障などの眼科的疾患、また糖尿病・高血圧などの全身疾患を有しないものを対象とした。年齢は20歳から70歳までで、計203眼について測定を行った。

トロピカミド、塩酸フェニレフリン(ミドリン[®]P, 参天製薬)点眼による散瞳1時間後に、フレア・セルメーターで測定した。正常人眼での前房フレア日内変動²⁴⁾を考慮して、12時から15時間の間に測定を行うようにした。測定は各眼10回ずつ行い、その平均を求めた。測定結果として表示されるバックグランド値1及び2の相対差が15%以上のものは測定値から除外した。

III 結 果

1. アルブミン濃度換算直線

各希釈溶液の測定値から溶媒のみの測定値を減じ、結果を両対数グラフに示した(図1)。フレア・セル

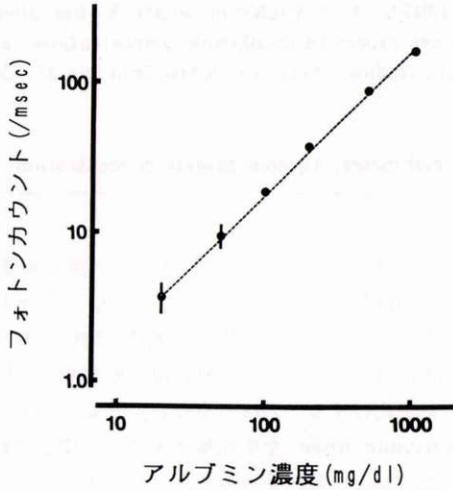


図1 アルブミン濃度と光子カウント(A)。フレアー・セルメーターB, Cに於いても同様に良好な直線が得られた。

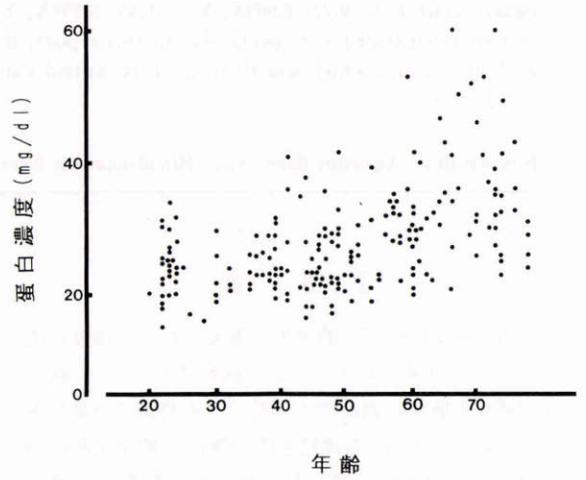


図2 年齢と蛋白濃度(アルブミン換算, mg/dl)

表1 年代別の房水蛋白濃度(アルブミン換算, mg/dl) 20-29歳の群と50歳以上の群に有意差がみられた(Wilcoxon rank-sum test)。

年齢(歳)	眼数	蛋白濃度(mg/dl)
20-29	30	23.7±4.7
30-39	30	24.3±3.5
40-49	48	25.6±6.0
50-59	31	28.5±7.0*
60-69	34	32.5±9.1*
70-79	30	34.8±8.8*

mean±S.D.
*p<0.01

有意差が認められた(Wilcoxon rank-sum test, p<0.01)。

IV 考 按

fluorophotometryは血液房水柵機能²⁶⁾の研究に広く用いられ、加齢変化についてもいくつかの報告がみられる^{14)~17)}。しかし、柵機能の加齢に伴う変化については未だ議論が分かれ、見解の一致をみていないのが実状である。また fluorophotometry そのものにまつわる誤差論、即ち fluorescein の代謝の問題 (fluorescein glucuronide)²⁷⁾²⁸⁾、加齢による前房容積²⁹⁾、房水流量³⁰⁾³¹⁾の減少、水晶体の自然蛍光増加³²⁾³³⁾等の問題の為に、血液房水柵加齢変化の定量的検討はその後行われていない。

一方、房水を採取して蛋白濃度を直接測定した Inada ら¹⁸⁾は、房水蛋白濃度が年齢と相関して上昇していると報告した。しかし彼らの報告では、全体の傾向として年齢と房水蛋白濃度とに相関がみられるものの、各年代で区切ってみれば必ずしも年齢と共に蛋白濃度が上昇しているわけではなく、例えばアルブミンの濃度は40歳台で最も高く、50、60歳台と減少し70歳台でまた高くなるとの結果であった。これは対象数が少なかったこと、対象が白内障などの病的状態であったこと、或いは侵襲的検査方法としての制約があったこと等の理由によるものであろう。

今回我々が用いた方法は、正常人に対して無侵襲で、繰り返し測定可能であるという点が従来と大きな異なる利点である。これによって20歳台から70歳台まで、

メーターA, B, Cとも測定結果と牛血清アルブミン濃度との間には良好な直線関係が得られ(相関係数 r=0.99~1.00, p=0.00)、両者の関係はAで Y=-0.72+0.969X, Bで Y=-0.68+0.958X, Cで Y=-0.84+1.017X (Yは photon count の対数換算, Xはアルブミン濃度の対数換算)と表わされた。これらの式によってフレアー測定値を蛋白濃度に換算し、以後の解析に供した。

2. 正常人眼でのフレアー測定

結果を表1, 図2に示す。年齢が上がるにつれ蛋白濃度は高くなり、両者には正の相関がみられた (r=0.506, Spearman r=0.510, p=0.000)。20歳台のグループと、50歳台、60歳台、70歳台のグループ間には

年齢に相関してフレア値が上昇していることが明らかとなった。この原因としては、高齢者ほど房水蛋白濃度が増加しているという可能性が最も考え易いが、その他に加齢によって房水の組成が変化している可能性も考えられる。正常状態においては、大きな分子ほど透過しにくいという血液房水柵の原則が守られているが⁶⁾⁷⁾³⁴⁾、柵機能の破綻した炎症状態では柵の pore の状態及び数に変化がおき、大分子が流入し易くなるとされている³⁵⁾。グロブリンや脂質など、アルブミンより大きな分子はより強い散乱光を生ずることから¹⁰⁾³⁶⁾、高齢者ほど血液房水柵が脆弱になって房水中の大分子の割合が増えているとすれば、その組成変化の為に見かけ上のフレア値が上昇することになる。しかし、病的状態でも房水蛋白濃度が700~1,000mg/dl 以下であれば全血漿成分の房水内漏出は起らず³⁵⁾³⁷⁾、また130mg 以下であれば蛋白組成は正常状態と質的にはほぼ同じであるとされていることから³⁷⁾、組成変化が今回のフレア値上昇の原因になっている可能性は低いと考えられる。他に要因として考えられるのは年齢による前房容積²⁹⁾、房水流量³⁰⁾³¹⁾の変化であるが、各個体での前房内動態が一定で、蛋白分子流入の平衡状態が保たれている今回のような静的状態では、前房容積や房水流量などの因子によってフレア強度は影響を受けないと考えられる。また加齢に伴って水晶体蛋白粒子が変化し強い散乱光を生ずる³⁸⁾³⁹⁾という点は、背景からの反射光をノイズとして差し引くという本装置の基本原則、及び back ground signal が大きい場合はその測定値を採用しないという検者側の対策によって対応できるものであり、大きな誤差要因とはならないと考えられる。

今回我々が示した結果(表1)は、年齢別正常フレア値として今後の研究におけるコントロールとして使用され得るものと思われる。但し、フレアの日内変動²⁴⁾には留意する必要がある。例えば午前中に行った測定値と今回の結果とを直接比較することはできない。また今回の値は散瞳1時間後のものであり、無散瞳のものと同列には論じられないであろうし、更には散瞳後の時間経過によってフレア値が変化していく点にも留意する必要がある⁴⁰⁾。これらの散瞳によるフレア値変化については現在検討中である。

本研究は文部省科学研究費、試験研究(1) No. 62870070 の援助を受けた。

文 献

1) Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P: Signs

- and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 47: 155-170, 1959.
- 2) Anjou CIN, Krakau CET: Aqueous flare and protein content in the anterior chamber of normal rabbit's eyes. *Acta Ophthalmol* 39: 101, 1961.
- 3) 高瀬正彌: 家兎前房蛋白動態に関する研究。第1報。Slit lamp microphotometer の試作とその応用について。日眼 73: 2649-2658, 1969.
- 4) Shiose Y: Electron microscopic studies on blood-retinal and blood-aqueous barriers. *Jpn J Ophthalmol* 14: 73-87, 1970.
- 5) Shabo AL, Maxwell DS: The blood-aqueous barrier to tracer protein: A light and electron microscopic study of the primate ciliary process. *Microvasc Res* 4: 142-158, 1972.
- 6) Raviola G: The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp Eye Res* 25(Suppl): 27-63, 1977.
- 7) Cunha-Vaz J: The blood aqueous barriers. *Surv Ophthalmol* 23: 279-296, 1979.
- 8) Moore E, Scheie HG, Adler FH: Chemical equilibrium between blood and aqueous humor. Further studies. *Arch Ophthalmol* 27: 317-329, 1942.
- 9) Stjernschantz J, Uusitalo R, Palkama A: The aqueous proteins of the rat in normal eye and after aqueous withdrawal. *Exp Eye Res* 16: 215-221, 1973.
- 10) Zirm M: Proteins in aqueous humor. *Adv Ophthalmol* 40: 100-172, 1980.
- 11) 山之内守: 加齢に伴う人眼虹彩血管の電子顕微鏡像に関する研究。PAM 染色による血管病変の解析を中心として。日眼 73: 767-784, 1969.
- 12) Okamura R, Lütjen-Drecoll E: Elektronenmikroskopische untersuchungen über die altersveränderungen der menschlichen iris. *Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 186: 249-269, 1973.
- 13) 清水 勉: 虹彩の経年変化に関する電顕的研究。第1報。非緑内障の anterior border layer について。日眼 84: 1352-1359, 1980.
- 14) 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.
- 15) 坂西良彦, 澤 充, 新家 真他: 各種白内障手術の血液房水柵に及ぼす影響について。臨眼 38: 115-120, 1984.
- 16) 吉田晃敏, 古川英樹, 村上喜三雄他: Vitreous fluorophotometry による vitreoretino-ciliary barrier の研究. I. 正常眼の経年性変化。日眼 89: 683-687, 1985.
- 17) von Best JA, Kappelhof JP, Laterveer L, et

- al: Blood aqueous barrier permeability versus age by fluorophotometry. *Curr Eye Res* 6: 855-863, 1987.
- 18) **Inada K, Murata T, Baba H, et al:** Increasing of aqueous humor proteins with aging. *Jpn J Ophthalmol* 32: 126-131, 1988.
 - 19) **Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, et al:** A new quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132-142, 1988.
 - 20) 水流忠彦, 奥野幸雄, 澤 充: He-Ne レーザー散乱光強度分析による前房蛋白測定法の臨床応用. 人工水晶体移植後の前房蛋白の経時的変化. *臨眼* 41: 791-796, 1987.
 - 21) 近藤正巳, 天野史郎, 増田寛次郎: 前房混濁測定装置による白内障術後炎症の定量的検討. *臨眼* 42: 781-784, 1988.
 - 22) 釣巻 稜, 澤 充, 水流忠彦他: 後発白内障に対する Nd: YAG レーザー後囊切開術後炎症. 一細隙灯顕微鏡とレーザー前房蛋白・細胞測定装置による検討一. *眼臨* 82: 2092-2094, 1988.
 - 23) 大鹿哲郎, 増田寛次郎: 各種眼内レンズ術後炎症の定量的検討. *臨眼* 43: 177-181, 1989.
 - 24) 大鹿哲郎, 新家 真, 増田寛次郎: 正常人眼における前房フレアの日内変動について. フレア・セルメーターを用いて. *日眼* 92: 1196-1201, 1988.
 - 25) 大鹿哲郎, 新家 真, 澤 充他: アセタゾラミドの正常人眼前房フレアに及ぼす影響. *日眼* 93: 302-306, 1989.
 - 26) **Caprioli J:** The ciliary epithelia and aqueous humor. In Moses RA, Hart WM (ed): *Adler's Physiology of the Eye*. St Louis, CV Mosby Company, 204-222, 1987.
 - 27) **Seto G, Araie M, Takase M:** Study of fluorescein glucuronide. II. A comparative ocular kinetic study of fluorescein and glucuronide. *Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 224: 113-117, 1986.
 - 28) **Kitano S, Nagataki S:** Transport of fluorescein monoglucuronide out of the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 998-1000, 1986.
 - 29) **Fontana ST, Brubaker RF:** Volume and depth of the anterior chamber in the normal aging human eye. *Arch Ophthalmol* 98: 1803-1808, 1980.
 - 30) **Bloom JN, Levene RZ, Thomas G, et al:** Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. I. Instrumentation and normal values. *Arch Ophthalmol* 94: 435-443, 1976.
 - 31) **Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, et al:** The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology* 88: 283-288, 1981.
 - 32) **Dillon J, Spector A, Nakanishi K:** Identification of β -carbolines isolated from fluorescent human lens proteins. *Nature* 259: 422-423, 1973.
 - 33) **Bursell SE, Delori FC, Yoshida A, et al:** Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 703-710, 1984.
 - 34) **Dernouchamps JP, Michiels J:** Molecular sieve properties of the blood-aqueous barrier in uveitis. *Exp Eye Res* 25: 25-31, 1977.
 - 35) **Dernouchamps JP:** The protein of the aqueous humour. *Doc Ophthalmol* 53: 193-248, 1982.
 - 36) 澤 充, 大久保彰, 奥野幸雄他: レーザー細隙灯顕微鏡による前房内蛋白濃度測定法. *日眼* 91: 102-106, 1987.
 - 37) **Krause U, Raunio V:** The protein of the pathologic human aqueous humor. An *in vivo* investigation. *Ophthalmologica* 160: 280-287, 1970.
 - 38) 中谷 一, 佐藤秀朗, 鈴木範人他: 水晶体のレーザー散乱分光(第2報). *日本光学学会誌* 55-58, 1981.
 - 39) 馬嶋慶直, 湯浅英治, 田中豊一他: レーザー散乱光によるヒト水晶体核蛋白粒子の直接計測. *臨眼* 36: 709-712, 1982.
 - 40) 大鹿哲郎, 加藤 聡, 澤 充: 術後前房フレアに影響を及ぼす因子の検討. 第12回日本手術学会, 名古屋, 1989.