

正常対光反応の加齢による変化

新型双眼性赤外線電子瞳孔計 (C2515) を用いた検討 (図7, 表1)

長谷川幸子・石川 哲 (北里大学医学部眼科学教室)

要 約

MOS型固体撮像素子を利用した新しい open loop 双眼性赤外線電子瞳孔計を用いて、5歳から84歳までの年齢層における健康人の対光反応を15分間の暗順応の後に暗所で測定した。対光反応諸因子を各年代別および性別に分析し、自律神経機能をもとに考案を加えた。瞳孔の大きさは加齢に伴い小さくなったが、特に女性の40歳から50歳で瞳孔は急激に小さくなった。潜伏時間は20歳代を過ぎると70歳以上まで有意に延長した。63%散瞳時間は加齢に伴い若干延長する傾向にあり、10歳未満と20歳代とでは有意差を認めた。最高縮瞳速度/最高散瞳速度(VC/VD)比を各年代別で検討した結果、加齢により最高散瞳速度が最高縮瞳速度に比べて低下することがわかった。すなわち、瞳孔に於いては加齢によって副交感神経系に比較して交感神経系の機能が低下し、老人性縮瞳が起こる可能性もあると考えられた。また女性の50歳代、いわゆる更年期では、男性に比べて急激に瞳孔が小さくなり、最高散瞳速度が低下することから、性ホルモンの変動が自律神経系へ何らかの影響を及ぼしている可能性が推定された。(日眼会誌 93:955-961, 1989)

キーワード：双眼性赤外線電子瞳孔計、加齢変化、潜伏時間、瞳孔縮瞳速度、瞳孔散瞳速度

Age Changes of Pupillary Light Reflex A Demonstration by Means of a Pupillometer

Sachiko Hasegawa and Satoshi Ishikawa

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

Abstract

A new binocular infrared video-pupillograph (C-2515, Hamamatsu Photonics) with a solid state vidicon tube was developed. Various pupil parameters were instantaneously analyzed by a built-in computer system. The equipment also enabled storage of the data on diskettes. A light reflex, induced by a photic stimulus with a duration of 250 msec (intensity: 3,000 troland) was studied. Several parameters of the light reflex were analyzed. These were: pupil area, change in the area of light stimulus, rate of constriction, latency time, and dilatation time at 63% of the amplitude. A total of 160 subjects (320 eyes) was studied. The ages ranged from 5 to 84 years, and subjects were placed in appropriate ten-year age groups (e.g., 0~9 years, 10~19, 20~29, 30~39, etc.). Ten males and 10 females were included in each group. The light reflex was studied in both eyes. The pupil area reduced as the age advanced, with negative correlation. The pupil area in females over 50 years showed a steeper reduction in size, possibly due to hormonal influences. The latency time at 20 years old was the shortest. In subjects below 10 and over 60 years, the latency time was significantly prolonged when

別刷請求先：228 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 長谷川幸子
(平成元年5月22日受付、平成元年7月14日改訂受理)

Reprint requests to: Sachiko Hasegawa, Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kitasato Univ.
1-15-1 Kitasato, Sagamihara 228, Japan

Received May 22, 1989 and accepted in revised form July 14, 1989)

compared with the other age groups. The ratio of the velocity of constriction against the velocity of dilatation was calculated and a negative correlation was seen. This may indicate that there are sympathetic influences related to aging and pupil dynamics. The results revealed that an examination of the light reflex by this new pupillography expressed the precise influence of aging on the pupil. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 955—961, 1989)

Key word: Pupillography, Aging, Latency, Velocity of constriction, Velocity of dilatation

I 緒 言

瞳孔の年齢別変化を知ることは、各年代の自律神経機能を評価することが可能であり、また病的瞳孔反応を評価する上でもコントロールとして重要である。

瞳孔の大きさは、老人と新生児で小さく、20歳前後で最大となることは周知のことである。瞳孔反応に関しては赤外線電子瞳孔計¹⁾²⁾が開発され、対光反応の定量かつ経時の変化をとらえることができるようになり、対光反応諸因子の加齢変化を分析した報告がみられるようになった³⁾。しかし、今までの赤外線電子瞳孔計では低年齢層や協力性の乏しい人に対する測定が困難であり、過去の報告では対象とした年齢にある程度の制限があった。今回、新しく開発された open loop 双眼性赤外線電子瞳孔計 (浜松ホトニクス社 C2515)⁴⁾ は簡便で、精度の高い測定ができるため、小児から高齢者まで広い年齢層の検査を行うことが出来た。前暗順応は15分間行い、暗所における対光反応を測定した。光刺激による対光反応諸因子を各年代別および性別に記録分析し、さらに統計的処理を行ったのでここに報告する。

II 方法および被験者

今回用いた双眼性赤外線電子瞳孔計は、①光学系に固視目標が内蔵され、固視目標の移動が可能で調節の影響を除去できる。②角膜反射が殆んどできないように改造されている。③両眼同時光刺激および片眼光刺激により計測ができ、共感性瞳孔反応が自由に記録できる。また連続光およびフリッカー刺激が単眼および交互にも可能である。④光軸合せはモニター画面上にクロスヘアが表示されるので極めて容易となった。⑤フロッピーディスクを装備しデータの高速記録、保存解析ができる。などの改良を加えた。従来の機器より格段と進歩した機能が内蔵されている⁴⁾ (図 1A, B)。

測定は瞳孔の日内変動⁵⁾を考慮に入れ測定時間帯を

ほぼ同一とし、10時頃とした。前暗順応は15分間行い、瞳孔反応は精神状態に影響され易いので、特に小児を検査する際には、恐怖心を取除くために十分に説明をし練習させた。また暗順応時には両親が付添うなどして、出来るだけリラックスした状態で検査を行った。光刺激は3,000trolandで、刺激持続時間は250msecである。右眼刺激、次に左眼刺激の対光反応を測定した。1回目の右眼刺激の対光反応因子のうち63%散瞳時間が延長する傾向があるため、10分以上の充分な間隔において交互に光刺激を3回行い、その平均値を求めた。

被験者は5歳から84歳までであり、10歳未満、10歳代、20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代、70歳以上の各年代別に男女10名ずつ合計160名である。右眼と左眼の差は認められず両眼の320眼を対象とした。これらの被験者は過去に屈折異常以外に眼疾患、および神経疾患の認められない健康人を用いた。

分析された対光反応の諸因子を図2に示す。各因子は年代別および性別に平均値と標準偏差を求め、統計学的検討を加えた。



図 1A 新しい双眼性赤外線電子瞳孔計 (C2515) の外観を示す。左側からプリンター、モニタースクリーンとデータ入力用のキーボードおよび測定装置。

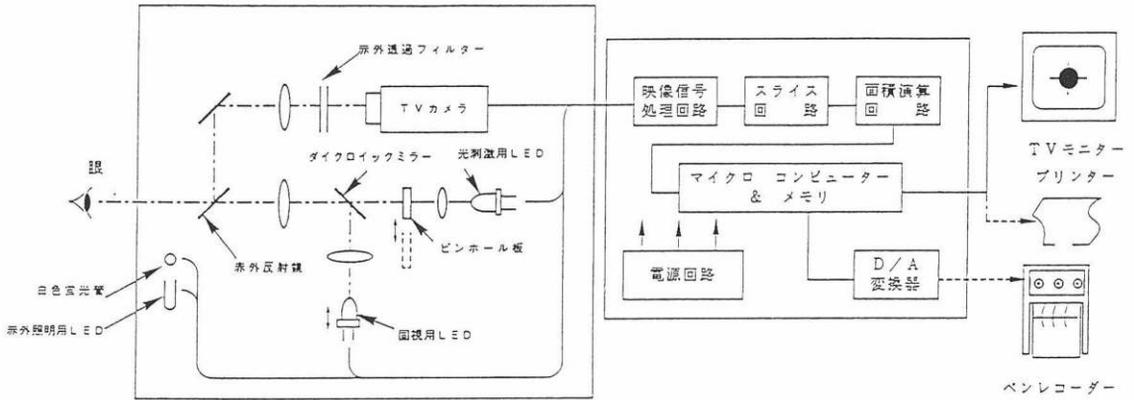


図1B 双眼性赤外線電子瞳孔計のブロックダイアグラムを示す。

表1 各年代における対光反応諸因子の平均値および標準偏差を男性(M), 女性(F)別に示す。

AGE	SEX	BELOW 10	10	20	30	40	50	60	70 OVER
A1 (mm ²)	M	41.7 ± 4.8	43.7 ± 6.6	44.5 ± 5.9	40.2 ± 5.3	34.0 ± 5.9	31.6 ± 6.7	24.5 ± 9.6	22.3 ± 6.5
	F	37.0 ± 3.9	40.9 ± 3.4	38.9 ± 6.7	38.4 ± 7.5	36.8 ± 3.1	26.5 ± 4.0	24.0 ± 7.2	17.4 ± 5.4
A3 (mm ²)	M	19.2 ± 3.3	19.9 ± 3.8	19.5 ± 2.1	17.5 ± 2.6	17.0 ± 2.1	14.5 ± 5.5	11.8 ± 3.7	11.6 ± 1.9
	F	18.3 ± 2.3	19.8 ± 1.5	19.6 ± 2.0	17.7 ± 2.8	16.8 ± 2.2	13.0 ± 1.9	12.2 ± 3.8	9.0 ± 3.4
CR (A3/A1)	M	0.46 ± 0.84	0.46 ± 0.83	0.44 ± 0.68	0.44 ± 0.44	0.50 ± 0.63	0.46 ± 0.55	0.48 ± 0.89	0.52 ± 0.96
	F	0.49 ± 0.46	0.48 ± 0.46	0.51 ± 0.57	0.48 ± 0.79	0.45 ± 0.48	0.50 ± 0.59	0.50 ± 0.80	0.52 ± 0.76
T1 (msec)	M	296 ± 17	280 ± 19	275 ± 25	286 ± 16	280 ± 25	291 ± 16	293 ± 21	312 ± 20
	F	279 ± 20	274 ± 17	273 ± 26	282 ± 18	289 ± 11	284 ± 15	295 ± 13	304 ± 25
T2 (msec)	M	194 ± 20	193 ± 16	198 ± 20	188 ± 24	182 ± 26	193 ± 26	200 ± 32	205 ± 24
	F	179 ± 13	183 ± 19	204 ± 25	189 ± 23	184 ± 18	185 ± 17	192 ± 23	191 ± 22
T3 (msec)	M	658 ± 54	670 ± 54	659 ± 45	654 ± 60	662 ± 60	667 ± 53	664 ± 87	728 ± 54
	F	638 ± 33	644 ± 37	655 ± 45	658 ± 67	654 ± 40	664 ± 51	683 ± 45	719 ± 50
T5 (msec)	M	1304 ± 252	1331 ± 189	1579 ± 349	1593 ± 370	1604 ± 342	1524 ± 425	1479 ± 356	1723 ± 502
	F	1340 ± 266	1431 ± 274	1588 ± 366	1465 ± 269	1441 ± 286	1450 ± 301	1630 ± 469	1600 ± 284
VC (mm ² /sec)	M	56.9 ± 9.2	58.2 ± 12.0	54.6 ± 9.4	51.4 ± 8.5	52.1 ± 5.6	49.8 ± 5.1	41.3 ± 9.0	38.0 ± 6.0
	F	56.1 ± 7.3	60.7 ± 5.0	55.3 ± 5.6	51.7 ± 7.4	52.3 ± 7.3	47.9 ± 5.3	43.1 ± 11.4	33.8 ± 10.5
VD (mm ² /sec)	M	17.0 ± 3.2	16.3 ± 3.0	14.8 ± 2.6	14.3 ± 2.2	13.2 ± 2.3	13.4 ± 2.5	10.9 ± 2.0	9.5 ± 2.0
	F	16.9 ± 2.2	16.0 ± 2.3	13.9 ± 2.0	13.8 ± 2.2	13.4 ± 2.2	11.4 ± 1.8	10.7 ± 3.0	8.1 ± 2.3

III 結 果

各年代における対光反応諸因子(平均値±標準偏差)の分析測定結果を表1に示す。すべての測定因子のうちT2, T3を除く他の因子, A1, A3, T1, T5, VC, VDに年代により何らかの有意差を認めため、T2, T3は省略して以下にその結果を述べる。

1. 刺激前瞳孔面積 (A1) : 瞳孔面積の加齢変化を図3上段に示す。男性の瞳孔面積は若年者において、10歳未満, 10歳代, 20歳代まで女性に比べて有意に大き

く、その後加齢に伴い70歳以上までは、ほぼ直線的に瞳孔が小さくなる傾向を認めた。一方女性は10歳未満より10歳代に至るまでに瞳孔が大きくなり、その後40歳代までは、ほぼ同じ大きさであり、その変化は少ない。しかし更年期に至る40歳代から50歳代において、矢印で示す如く急激に瞳孔が小さくなる傾向を認めた。その後70歳以上までは、ほぼ直線的に瞳孔が小さくなる傾向を認めた。70歳以上では男性よりも有意に小さくなる。

2. 刺激後反応面積 (A3) : 瞳孔面積と同じ年齢変化

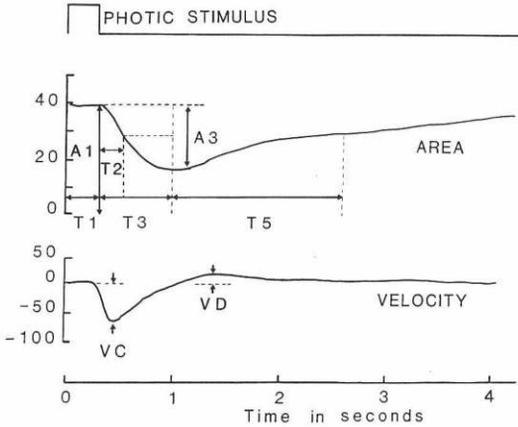


図2 対光反応の諸因子を示す。A1: 刺激前瞳孔面積 (mm²)。A3: 刺激後反応面積 (mm²)。CR: 縮瞳率 (A3/A1): T1: 潜伏時間 (msec)。T2: 1/2縮瞳時間 (msec)。T3: 縮瞳保持時間 (msec)。T5: 63%散瞳時間 (msec)。VC: 最高縮瞳速度 (mm²/sec)。VD: 最高散瞳速度 (mm²/sec)。

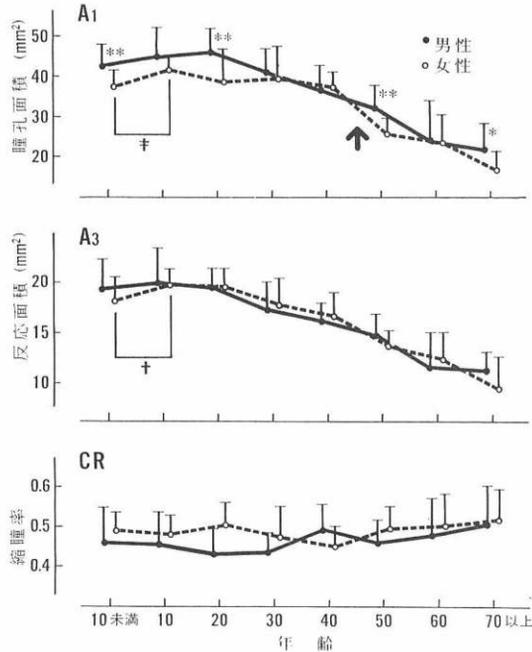


図3 刺激前瞳孔面積 A1, 刺激後反応面積 A3, 縮瞳率 CR を年代別に平均値と標準偏差で示す。* (p < 0.05), ** (p < 0.01) の年代で男女差を認めた, † (p < 0.05), ‡ (p < 0.01) の年代間に有意差を認めた。矢印は50歳代において A1 の急激な縮小を示す。

をとるものに、反応面積がある。図3の中段に示す、男女共に10歳代から70歳以上までは、ほぼ直線的に減少を認めた。縮瞳率(CR)は高齢者で若干大きくなる傾向を僅かに認めるが、加齢による変化は殆んど認められなかった。すなわち縮瞳率は加齢変化を無視して考えられる因子と言える(図3下段)。

3. 潜伏時間(T1): 潜伏時間の加齢変化を図4上段に示す。男性は10歳未満より10歳代に至るまでに有意な短縮を認めた。また男女共に20歳代で潜伏時間が短く、その後70歳以上までは有意に延長した。

4. 63%散瞳時間(T5): 63%散瞳時間の加齢変化を図4下段に示す。男女共に20歳以前では有意に短縮しており、加齢と共にごく僅か延長する傾向を認めた。

5. 最高縮瞳速度(VC): 最高縮瞳速度の加齢変化を図5上段に示す。男性は50歳代までは、ほぼ直線的に低下して行き、その後更に加齢と共に低下する傾向を認めた。女性は10歳代で最高となり、50歳代までは、ほぼ直線的に低下して行き、その後加齢と共に更に低下を認めた。

6. 最高散瞳速度(VD): 最高散瞳速度の加齢変化を図5下段に示す。男女共に10歳代からほぼ直線的に加齢と共に低下を認めた。特に女性の50歳代は急激な低下を認めた(図中矢印)。これは前述した瞳孔面積が女性の40歳代から50歳代にかけて急激に小さくなるのとよく一致している。

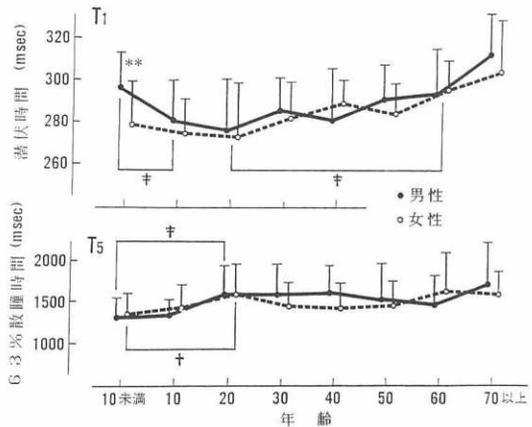


図4 潜伏時間 T1, 63%散瞳時間 T5 を年代別に平均値と標準偏差で示す。* (p < 0.05), ** (p < 0.01) の年代で男女差を認めた, † (p < 0.05), ‡ (p < 0.01) の年代間に有意差を認めた。

7. 最高縮瞳速度/最高散瞳速度(VC/VD)比: 両速度因子の減少率を10歳未満と70歳以上で比較した結果、最高縮瞳速度は18%減少、最高散瞳速度では50%

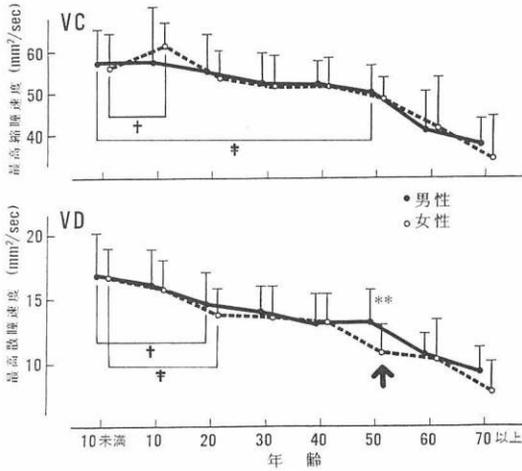


図5 最高縮瞳速度 VC, 最高散瞳速度 VD を年代別に平均値と標準偏差で示す。 ** (p < 0.01) の年代で男女差を認めた。 + (p < 0.05), † (p < 0.01) の年代間で有意差を認めた。 矢印は50歳代においてVDの急激な低下を示す。

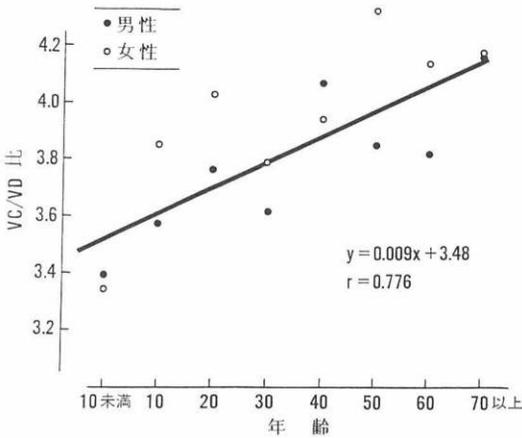


図6 各年代における最高縮瞳速度/最高散瞳速度 (VC/VD) 比を示す。

減少していることがわかった。また加齢による最高縮瞳速度と最高散瞳速度の変化する割合を比較する為に、VC/VD比を求め検討した結果を図6に示す。各個人のVC/VD比の平均値を縦軸にとり、横軸は各図と同様年齢を表わす。回帰直線は男女の平均値を求めて引いた。正の相関が認められた($r = 0.776$)。加齢によりVC/VD比が高い値を示すことより、加齢に伴い最高散瞳速度が最高縮瞳速度より大きく減少した。

以上の結果をまとめると、1) 正常男女の瞳孔の大き

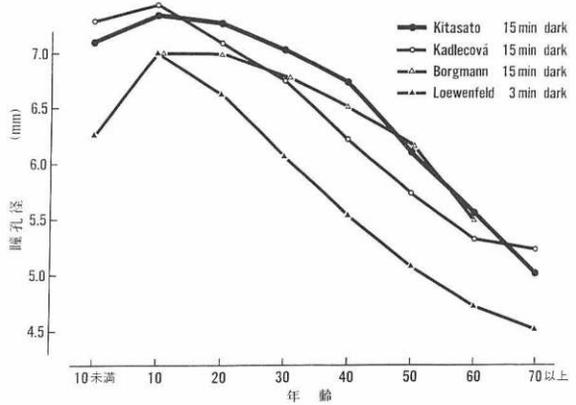


図7 瞳孔径について過去の報告と今回の結果を比較した。

さは、若年期において男性の方が大であり、30歳代は、ほぼ女性と同大となるが、女性の更年期前後では急激に瞳孔が小さくなって行く。2) 対光反応のダイナミクスでは潜伏時間は20歳代を過ぎると、70歳以上まで延長し続ける。3) 最高散瞳速度、最高縮瞳速度共に加齢に伴い低下するが、VC/VD比は加齢に伴い大きくなった。

IV 考 按

今回非接触で簡単に、しかも極めて正確に測定出来る赤外線電子瞳孔計(C2515)を用いて対光反応の老化の有無を研究した。その年齢範囲は極めて広く、かつ対象とした人数も多い。過去にはこのような系統的な報告は殆んどない。

試みとして今回の場合と測定方法は異なるが、我々のデータを瞳孔面積から直径に換算して、欧米の3人の研究者らの報告と比較した。Kadlecová⁶⁾、Borgmannら⁷⁾は暗順応15分間、Loewenfeld⁸⁾は暗順応3分間後の瞳孔横径である。これらをまとめて図7に示す。我々の結果は男女の平均値であり、黒丸で表わしている。瞳孔径が10歳未満で小さく、10歳代で最大となる傾向はBorgmannを除く各報告でほぼ共通している。我々の結果に比べ加齢による変化がKadlecováのデータでは若干早いように思われる。Loewenfeldのデータは暗順応が3分間なので比較は難しい。

加齢により瞳孔が小さくなることはLarsson⁹⁾、Thompson¹⁰⁾により虹彩の括約筋線維の硬化によることが形態学的に報告され、我々の教室の石川、Bensaoulaら¹¹⁾も報告している。また薬理的にはKorc-

zynら^{12)~15)}により高齢者ほど交感神経作動薬によく反応し、加齢による瞳孔はSympathetic denervationの可能性が報告されている。

今回我々は、加齢変化を検討する上で、VC/VD比についての検討を初めて試みた。VC/VD比が加齢と共に増加する結果から、交感神経系の機能を表わす散瞳相が、加齢の影響をより強く受けている可能性を示唆した。63%散瞳時間が若干延長することを考え合わせると、加齢による交感神経系の作用が低下することが考えられ、老人性縮瞳が起こる要因の一つとも考えられた。潜伏時間が延長することは、脳内情報処理機構の老化による伝導の遅れ、さらに神経筋接合部、筋肉自体の加齢変化による反応性の鈍化などが関係すると考えられる。

対光反応の性差については大西ら¹⁶⁾により、副交感神経系と性周期変動との関連が示唆されている。我々の結果では、女性の更年期に急激な縮瞳と交感神経系の機能を表わす最高散瞳速度の低下が認められ、性ホルモン動態の変化は交感神経系に影響を与えると考えられた。今回は対象者を無作為で選んでおり、今後若い女性、並びに中年の女性に関しては、対光反応測定時に生理期間であるかどうか、また排卵期、閉経の有無なども加えて、更に検討を加える必要があると思われる。また瞳孔面積のコントロールは、特に40歳代から50歳代は性別についても考慮をすべきであると思われる。

次に小児の対光反応と自律神経系の発達について考察する。小児の対光反応については過去の報告は少なく、Open loop下赤外線電子瞳孔計で測定した野邊ら¹⁷⁾の報告があるのみである。それによると、小児の対光反応諸因子に男女差を認めていない点は、我々の結果と異なっていた。しかし自律神経系の発達に関する考察については、今回の結果も同様であった。副交感神経系の機能を表わす最高縮瞳速度は10歳代で最高値を示すことから、副交感神経系は10歳未満において、まだ発達途上にあると考えられる。新生児には交感神経支配が瞳孔散大筋には到達していないので、交感神経刺激性のアミンが作動していないと言われて⁸⁾。しかし、その後の研究は余り行われていない。今回明らかになったように、交感神経系の機能を表わす最高散瞳速度は10歳未満から既に最高値に達していることは、立派に支配が行われていることを示す。更に63%散瞳時間も10歳未満で最も短縮していることから、新生児期を除いて交感神経系の発達は10歳未満で

既に完成していると考えられた。10歳未満の男性で潜伏時間が延長していることは、中枢神経までの伝導系や、末梢神経あるいは筋肉系である効果器が、主に副交感神経系でまだ発達の途上であることが推察される。

今回は各年代別に対光反応の諸因子を分析し、コントロールとすべき正常値の標準化を試みたことは、今後このデータを病的な瞳孔反応を評価する上で重要であると思われる。従来行われていたような瞳孔の大きさだけでなく、その反応のダイナミクスから加齢変化を明らかにできたことは、老人性縮瞳について重要な示唆を与えた。また初めてVC/VD比の検討を試みたが、VC/VD比は自律神経系の機能をみる一つのIndexとして極めて重要であると考えられ、今後臨床に応用できるものと思われる。

文 献

- 1) Isikawa S, Naito M, Inaba K: A new video pupillometry. *Ophthalmologia* 160: 200-248, 1970.
- 2) 石川 哲: 新しい電子瞳孔計『イリスコーダー』とその応用. *電子医学* 8: 59-69, 1973.
- 3) 西村宜倫: 正常瞳孔反応の分析, 加齢による瞳孔の変化. *臨床と研究* 54: 3633-3637, 1975.
- 4) 石川 哲: 新しい双眼電子瞳孔計(イリスコーダー-C2515). *神経眼科* 3: 235-240, 1986.
- 5) 大西洋一郎, 内藤 隆, 橋本忠男: Open loop 赤外線電子瞳孔計による瞳孔反応の日内変動について. *神経研究の進歩* 22: 615-623, 1978.
- 6) Kadlecová V, Peleska M, Vašilo A: Dependence on age of the diameter of the pupil in the dark. *Nature* 182: 1520-1521, 1958.
- 7) Borgmann H: Grundlagen für eine linische pupillometrie. Abhängigkeit des pupillendurchmessers in dunkelheit vom lebensalter. *Graefes Arch chin Exp Ophthalmol* 184: 300-308, 1972.
- 8) Loewenfeld IE: Pupillary changes related to age, in Thompson HS, Daroff R, Frislen L, et al (eds): *Topics in Neuro Ophthalmology* 2. Baltimore, Killiams & Wilking, 124-135, 1979.
- 9) Larsson AM, Österlind G: Studies on the cause of senile miosis and rigidity of the pupil. *Acta Ophthalmol* 21: 1-25, 1943.
- 10) Thompson HS: Afferent pupillary defects pupillary findings associated with defects of the afferent arm of the pupillary light reflex arc. *Am J Ophthalmol* 62: 860-873, 1966.
- 11) Isikawa S, Bensaoula T, Uga S, et al: Electron-microscopic study of nerves and mus-

- cles in diabetes. *Ophthalmologica* 191: 172—183, 1985.
- 12) **Korezyn AD, Laor N, Nemet P**: Sympathetic pupillary tone in old age. *Arch Ophthalmol* 94: 1905—1906, 1976.
- 13) **西村宜倫**: 正常瞳孔反応の分析, 第2報. 対光反応の速度および交感神経作動薬点眼による感受性について. *眼紀* 28: 1310—1316, 1977.
- 14) **石川 哲, 大野新治**: Tropicamide 単眼及び tropicamide, phenylephrine 混合点眼液の散瞳作用の比較について. *日眼会誌* 81: 1515—1520, 1977.
- 15) **Borthne A, Davanger M**: Mydriatics and age. *Acta Ophthalmol* 49: 380—387, 1971.
- 16) **大西一郎, 内海 隆, 橋本忠男他**: Open loop 下対光反応の性差ならびに加齢変化. *眼紀* 30: 921—926, 1979.
- 17) **野邊由美子, 内海 隆**: 小児の対光反応について “open loop 赤外線電子瞳孔計”を用いて. *眼紀* 36: 770—774, 1985.
-