

(平成元年度 第93回総会)

## 宿題報告

## 眼の老化

## 眼組織の老化と調節

西田 祥 藏

愛知医科大学眼科学教室

## 研究協力者

荻野 誠周・吉村 倫子・北川 桂子・渥美 一成・水谷 聡・望月 深雪  
 近藤 三博・白木 美香・高島あずさ・盛 秀子・駒井 昇・勝 安彦  
 竹本 喜也・田中 千春・半田 嘉久・田中 英成・長谷川 修・振本 常弘  
 西垣 士郎・小林 浩・内田 英哉・安藤 寛・恒川 幹子・林 浩実  
 梅沢 直美

## 要 約

加齢とともに目の調節幅(力)が低下することはよく知られている。しかし、それと関連して調節機構において最も重要な組織である水晶体と毛様体筋にどのような形態的变化が見られるか、不明な点が少なくないので調節幅(力)の低下を形態学的に検討することを試みた。近点距離計による自覚的検査法、自動屈折測定装置を使用した他覚的検査法により測定して得られた調節幅(力)を比較すると、他覚的調節幅(力)は自覚的調節幅(力)と比べて各年代とも2~3dp<sub>tr</sub>小さい値を示しつつ、加齢に伴い並行して低下する。水晶体は調節緊張時および加齢に伴い厚みを増し、50歳代には調節弛緩時のその厚さは20歳代の調節緊張時の厚さに達し、50歳代の調節緊張時の水晶体厚の増加の量は減少する。幼児から成人まで総ての年代の水晶体核線維の細胞膜には **microplica** がよく発達しているが、棘突起はほとんど見られない。一方棘突起は皮質線維によく発達し、両者は中間の皮質で移行する。棘突起は核から皮質まで総ての線維に見られるが、核における方がよく発達している。高齢者の水晶体線維は形態が不規則で球状構造物が見られる。サル眼硝子体腔へ血管内視鏡を挿入した後、ピロカルピンを点眼して調節緊張状態にすると毛様突起が前方へ移動するのが観察された。ピロカルピン点眼による調節緊張状態の毛様体筋をアトロピン点眼による調節麻痺状態と比較すると、毛様体筋は矢状断面で筋幅が増し、長さが短縮して眼軸向きに前方、即ち前内方へ変形移動する。変形移動の程度は20歳迄は年齢が高いほど大きい。20歳以降の調節幅(力)が極度に低下した高齢群では小さくなる。毛様体筋は調節力低下が進行する時期に体積が増加するが、結合織の割合も増加する。特にヒト眼では70歳以降には結合織が筋線維よりも多くなる。しかもこの時期には毛様体筋は体積が減少し萎縮を示す。毛様体筋のうち輪状線維も調節力低下が進行する時期にその割合は増加し、特にサル眼ではピロカルピンによる調節緊張時、輪状線維の割合が著しく増加して調節作用におけるその重要性を示唆している。しかし調節力がほとんど零になるヒト70歳以上およびサル20歳以上ではその割合は低下して萎縮を示唆している。毛様体筋筋細胞はヒト眼でもサル眼で

別刷請求先：480-11 愛知県愛知郡長久町大字岩作字雁又21 愛知医科大学眼科学教室 西田 祥藏

(平成元年11月14日受付, 平成元年11月14日受理)

Reprint requests to: Shozo Nishida, M.D. Dept. of Ophthalmol., Aichi Medical Univ.

21 Karimata, Ōaza Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi-gun, Aichi 480-11, Japan

(Received November 14, 1989 and accepted November 14, 1989)

も幼児では輪状線維はほとんど未分化で、未熟、微細構造的にも筋細胞は粗で、筋線維束も十分に形成されていない。加齢と共に輪状線維は十分に分化して、他と容易に鑑別出来、筋細胞は密接し *myofibril*, *mitochondria*, *dense body* などの細胞内小器官も発達するが、同時に筋細胞中には *lipofuscin* も増加する。*lipofuscin* 顆粒に付いて蛍光顕微鏡下に見られる *lysosome* 系自発蛍光顆粒として1視野当たりの数を年代グループ別に比較すると、年齢が高い程増加して本顆粒と加齢との関係を示唆している。毛様体筋が未熟であるが調節幅(力)が大きい幼児眼では調節に毛様体筋の影響は小さく、成人眼では毛様体筋は調節緊張時、水晶体を前方へ移動させる面では積極的であるが水晶体の厚さの変化に付いては水晶体がその弾性で厚さを変えやすい環境は作るが積極的な役割は無いように考えられる。(日眼会誌 94:93-119, 1990)

キーワード：加齢変化，調節幅（力），水晶体，毛様体筋，リポフスチン顆粒

## Aging Changes of Ocular Tissues and Their Influences on Accommodative Functions

Shozo Nishida

*Department of Ophthalmology, Aichi Medical University*

### Abstract

It is well known that the amplitude of accommodation deteriorates with aging. However, it is not clear what kinds of morphological changes of age-dependent deterioration of amplitude of accommodation accompany in the crystalline lens and the ciliary muscle, which are the most important involved tissues in the accommodation mechanism. In the present study morphological changes of these tissues were investigated in relation to the deterioration of the accommodative amplitude. Age-dependent deterioration of the subjective amplitude of accommodation obtained by an accommodometer (VDT Accommodometer NP-200, Toyo-Medical, Nagoya) and the objective amplitude by an autorefractometer with a built-in infrared optometer (NIDEK AA 2000 Accommodometer, NIDEK, Gamagori, Japan) were compared. The objective amplitude was 2-3 dptr less than the subjective amplitude for all ages, but change of both curves with aging were parallel. The crystalline lens measured by an ultrasonic A-scan instrument, Alpha 20/20 (Storz, U.S.A.), showed continuous increase in thickness with aging and by accommodative contraction. The crystalline lens in the fifties was as same in thickness as the accommodatively contracted lens in the twenties but the increasing ratio of lens thickness in accommodative contraction decreased with aging and it reached a minimum in the sixties. Scanning electron microscopy (JSM F-15, JOEL Co, Tokyo) revealed three types of characteristic substructures on the cell surface of the crystalline lens fiber, ie, interlocking protrusion, ball-and-socket junction and microplica or the tongue-and-groove junction. In the lenticular nucleus the microplica was prominent on the cell surface throughout all ages but the ball-and-socket junction was sparse in number. On the other hand, the ball-and-socket junction was well developed on the cell surface in the superficial cortex of the lens. The microplica on the cell surface in the superficial cortex was recognizable but indistinct. The microplica and ball-and-socket junction seemed to shift relative to each other in the deeper cortex of the lens. The interlocking protrusion was recognized throughout the whole lens, but was prominent in the lenticular nucleus. The crystalline lens fibers of advanced age were irregular in shape and the spherical substructure, large and small in size, and frequently formed suggesting the cataractous change. Delicate shift of the ciliary processes after conjunctival application of 4% pilocarpine was confirmed by an angioendoscope (Angio Fiber Imaging System FCA-8000, Fukuda Electronics K.K., Tokyo) which was inserted into the vitreous space of cynomolgus monkey eyes. Compared with atropinized monkey ciliary muscles, monkey ciliary

muscles contracted by pilocarpine showed increase of muscle width, shortening of the length and shifting toward the axial-and-anterior direction in the saggital sections. The degree of shift of the ciliary muscle was more evident up to 20 years of age and over 20 years old it was observed to decrease. The connective tissue in the ciliary muscle increased proportionately with age up to 60s and over age 70 it exceeded the muscle cell proportionately indicating the atrophic change of the tissue. The circular fiber in the ciliary muscle in saggital sections increased in proportion up to age 70 in human beings and up to age 20 in monkeys. In the monkey ciliary muscle, the circular fiber conspicuously increased in proportion by topical application of pilocarpine suggesting its active function in accommodation. The circular fiber in the ciliary muscle of the baby and infant eyes is scarcely differentiated and imature in photo-and-electron microscopy in both human and monkey eyes. With aging the muscle cell showed maturation in both cell and tissue structures suggesting an increase of lipofuscin granules.

Autofluorescence granules were identified as lipofuscin granules which showed a peak of emission spectrum at approximately 630 nm by microfluorescence spectrophotometry and the granules showed age-dependent increase in number indicating its accumulation in muscle cells (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 93-119, 1990)

**Key words:** Aging change, Amplitude of accommodation, Crystalline lens, Ciliary muscle, Lipofuscin granule

## 目 次

- I. 緒言
- II. 加齢に伴う調節幅(力)の変化
- III. 調節時水晶体厚および前房深度の変化に対する加齢の影響
- IV. 水晶体線維の加齢に伴う形態学的変化
- V. 毛様体筋の形態学的検討と加齢の影響
  1. 調節緊張時のサル毛様体
  2. 瞳孔薬によるサル毛様体筋の緊張, 弛緩時の形態学的検討
  3. 毛様体筋の加齢に伴う形態学的変化と画像解析による定量的検討
- VI. 毛様体筋細胞の加齢変化とリポフスチン顆粒
  1. 加齢に伴う毛様体筋の微細構造の変化
  2. 毛様体筋のリポフスチン顆粒
- VII. 結語

## I 緒 言

眼が視覚器として機能を果たすためには透光体の透明性が維持され、網膜の光感受性、調節機能、視刺激の脳への伝達路、脳皮質の中樞機能などの総てが正常に機能することが必要である。これらの何れかに機能低下が起こると、視機能は低下するが、特に加齢による調節機能の低下は日常最もしばしば見られるものである。

ヒト眼の調節機構に付いては過去約100年の間に、可なりの点が解明されて<sup>1)~7)</sup>、加齢による調節力の低下は水晶体の硬化と毛様体筋の筋力の低下で説明されている。加齢に伴う水晶体の硬化が調節幅(力)の低下の原因となることは可なり明確にされているが<sup>3)8)~10)</sup>、毛様体筋の収縮力の低下をその原因とするには不明確な点が少なくない<sup>3)11)~13)</sup>。調節機能と関連して水晶体や毛様体筋の加齢によりどのような形態学的変化が見られるかに付いても不明な点が少なくない。

本宿題報告では近年、他覚的に調節幅(力)を容易に測定出来る様になった<sup>14)</sup>ことから、先ず調節幅(力)を従来の自覚的方法および他覚的方法により測定して加齢に伴うその変化に付いて両者を比較検討した。また水晶体および前房深度の調節緊張、弛緩時の変化が加齢によりどのように変わるかに付いても検討した。

次いで調節の際、屈折の変化に最も重要な組織である水晶体線維の加齢に伴う形態学的変化に付いて走査電子顕微鏡的に検討を試みた。

次にサル毛様体の瞳孔薬による調節緊張時の変形、毛様体筋の調節緊張、弛緩時の形態学的変化と加齢との関係を形態的に検討し、さらにヒト眼およびサル毛様体筋の加齢に伴う組織学的変化、断面積、筋細胞と結合織の割合、輪状線維の割合などの変化に付いて画像処理により定量的に比較検討した。

最後にサルおよびヒト毛様体筋細胞の加齢に伴う

微細構造的変化, および自発蛍光色素顆粒の加齢に伴う定量的変化を検討し, 毛様体筋細胞の老化について考察した結果について述べる。

Bitoら<sup>15)</sup>, Kaufmanら<sup>16)</sup>は0.5歳から30歳以上のアカゲザル (rhesus monkey) にケタミン麻酔下でカルパコールやピロカルピンなどの副交感神経作動薬を点眼して各年代の屈折状態を測定して, サル眼でもヒト眼に非常によく似た加齢による調節力の低下が起こりサル眼は老視研究のモデルとなることを明らかにしているので, 調節機能の加齢に伴う変化を形態学的に検討する事を目的とする本実験ではカニクイザル (cynomolgus monkey) 眼をモデルとして, その毛様体をヒト眼と比較しつつ実験を試みた。カニクイザルとアカゲザルは体に大, 小, 尾の長短などの差はあるが, 非常に近い種族で両者に差は殆ど無いと考えられる。

## II 加齢に伴う調節幅 (力) の変化

調節幅 (力) が加齢に伴い低下することは眼の加齢変化の一つとしてよく知られている。調節幅 (力) は従来は専ら測定が比較的簡単で短時間に出来る近点距離計やアコモドポリレコーダーによる自覚的な方法で屈折状態を繰り返し記録して測定されて, 他覚的検査法は非常に特殊な場合に限られていた。しかし最近自動屈折測定装置が開発されて比較的短時間に, しかも他覚的に調節機能の準静的特性および動的特性が安定した再現性をもって測定できるようになった<sup>14)</sup>。

調節幅 (力) の加齢に伴う低下が, 従来の自覚的方法で測定しても, あたらしく開発された他覚的方法で測定しても同様であるか, 或は測定法で相違があるかどうかを検討する目的で調節近点距離計による自覚的方法と自動屈折測定装置による他覚的方法により得られた各年代の調節幅 (力) を比較検討した。

### 1. 対象と実験方法

対象: 器質的眼疾患のない5~70歳の男女285名, 335眼。実験方法: a) 自覚的調節幅 (力) はToyo-Medical社製VDT近点距離計を用いて測定した。

b) 他覚的調節幅 (力) は赤外線オートメーターを内蔵し視標の動きは器械に組み込まれたマイクロコンピュータにより制御されたオートレフラクトメーター (アコモドメーター-NIDEK AA 2000)<sup>14)</sup> (図1) を用いて, 鶴飼らの方法に準じて準静的特性を測定した。

アコモドメーターによる測定結果は縦軸に調節反応

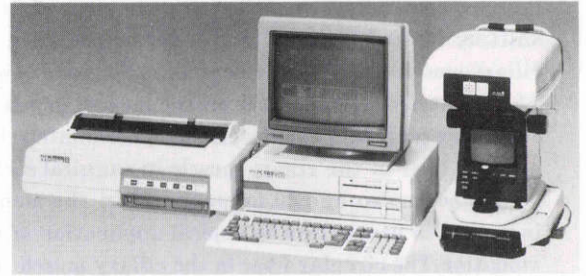


図1 アコモドメーター-NIDEK AA2000, 右からアコモドメーター本体, ディスプレイ, プリンター。

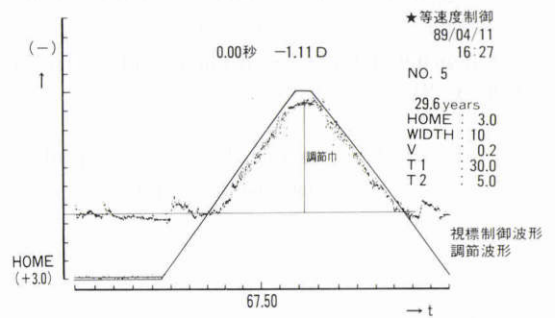


図2 準静的特性の1例。調節遠点, 調節近点, 調節幅 (力), Ar/As比などのパラメーターが得られる。

量 (Accommodation response: Ar) と調節刺激量 (Accommodation stimulus: As), 横軸に時間が表わされ, 無調節状態における屈折値, 即ち遠点, 調節近点, 他覚的調節幅 (力), Ar/As比<sup>14)17)18)</sup>などの調節機能の準静的特性のパラメーターが得られる (図2)。

### 2. 結果および考察

調節幅 (力) は他覚的方法で測定しても自覚的方法で測定しても年齢が増加するに従って減少を示し, 他覚的調節幅 (力) について見ると35~39歳と40~44歳のグループの間で著明な差が認められ, さらに40~44歳と45~49歳の間でもう一段の差が見られる。そしてそれ以後の年齢では調節幅 (力) の平均値は0.5dp<sub>tr</sub>以下に低下している (図3)。これに対して自覚的測定では40~45歳と45~49歳の間で著明な調節幅 (力) の低下が見られ, それ以後は2~3dp<sub>tr</sub>に低下して (図3), 自覚的測定法では45歳より, 他覚的測定法では40歳より調節幅 (力) の著明な低下が見られる。

他覚的調節幅 (力) は自覚的調節幅 (力) に比べて各年代とも2~3dp<sub>tr</sub>小さい値を示しているが, しかし何れの方法で測定しても調節幅 (力) の加齢による変化はほぼ並行して一致した曲線として得られた。

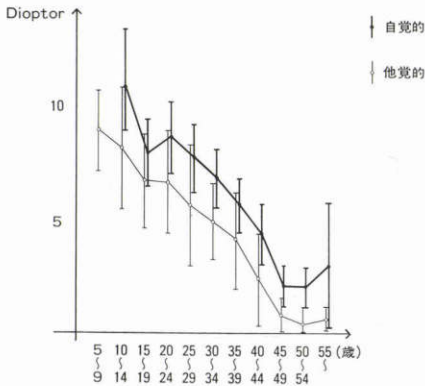


図3 5～70歳の男女258名、335眼の自覚的、および他覚的調節幅(力)の加齢に伴う変化の比較。

今回得られた結果は蒲山ら<sup>18)</sup>が12～48歳の男女63名について行なった自覚的および他覚的調節幅(力)を比較した結果、即ち調節幅(力)は何れの方法で測定しても加齢とともに小さくなり、35～39歳から減少が顕著となり、35～39歳のグループと40歳以上のグループの間で著明な差を認め、更に他覚的調節幅(力)は自覚的調節幅(力)に比較して4～5dptr 小さい値を示すことを認めた結果とほとんど同様で調節幅(力)は自覚的、他覚的何れの方法で測定してもほぼ並行した曲線として得られて、大きな違いは無いものと考えられる。

加齢に伴う調節幅(力)の低下の原因とされる水晶体の硬化で弾性の低下、即ちその大部分は水晶体囊の加齢に伴う弾性の低下が大きく影響している<sup>8)~10)19)</sup>ことが最近明らかにされている。一方毛様体筋の筋力の低下に付いてはそれが調節幅(力)低下の原因とするほどの根拠に付いては疑問視されていた<sup>3)</sup>が、最近Fisher<sup>8,13)</sup>によると水晶体は加齢とともにその前面の曲率半径が増加して扁平化し、それに伴って水晶体囊の変形のためのエネルギーが減少する。従って水晶体が一定量の調節に要する毛様体筋の収縮力は年齢が高くなるほど大きくなり、50歳の毛様体筋の収縮力は、30歳の約1.5倍にも達するが、それにもかかわらず50歳で調節幅(力)が著明に低下するのは、水晶体の硬化が原因であるとしている。今回の実験でも50歳の調節幅(力)は約0.5dptrで30歳の1/10に低下しているが、Fisher<sup>13)</sup>が述べているごとく、毛様体筋の収縮力が増加しているとすれば、調節幅(力)の低下は水晶体の硬化がその原因のほとんど総てと考えられる。

本装置による屈折の測定は、水晶体により屈折され

て網膜上に結像された指標のイメージ上の2点から出た光束が赤外線オプトメーターの受光素子上に均等な光スポットとしてリアルタイムで自動的に測定される<sup>20)</sup>。

調節刺激量が一定量以上になり水晶体の調節幅(力)、即ちその厚さの可変域を越えると網膜上に結ばれたイメージは崩れて、赤外線オプトメーターの受光素子上では不均一な光束として測定されることから、均等な光束として測定される限界が最大調節幅(力)として記録されるので本装置により得られる調節幅(力)は水晶体の調節幅(力)のみを検出しているものと考えられる。

自覚的測定では縮瞳による効果<sup>17)</sup>や同一の光束に対する本装置の受光素子と網膜視細胞の識別閾値の差、水晶体以外の透光体の屈折要素が加わり、更には大脳視中枢などの機能が作用しあって他覚的測定では不均等と識別される光束が均等と識別される事から自覚的調節幅(力)が他覚的調節幅(力)よりも大きく得られ可能性が考えられる。しかしその他に心理学的要素も反映されているものと考えられて、これらの点も考慮して自覚的方法と他覚的方法により調節幅(力)に差が出る理由に付いては今後更に検討が必要であると考えられる。

### III 調節時水晶体厚および前房深度の変化に対する加齢の影響

水晶体はヒトの生涯を通じて連続的に成長を続ける非常に稀な組織であることは最初Smith<sup>21)</sup>により指摘された。その後水晶体の厚さが加齢に伴って増すことや、水晶体の曲率半径が変ること<sup>22)~25)</sup>が確かめられると共に水晶体の厚さの増加に伴って前房深度が連続的に減ること<sup>26)~30)</sup>や、調節の際には水晶体は厚みを増すと同時に前方へ移動して前房深度が浅くなることが知られており<sup>5)30,31)</sup>、これらの加齢に伴う変化はサル眼<sup>32,33)</sup>でも観察されている。

しかし調節の際の水晶体の厚さおよび、前房深度の変化が各年代でどのように変り加齢による調節幅(力)の低下とどのような関係にあるかについて、不明確な点を明確にする目的で20～68歳の男女眼に付いて調節緊張、弛緩時の前房深度と水晶体厚および眼軸長を超音波眼軸測定装置に依り測定した。

#### 1) 対象と実験方法

対象：20～68歳の器質的眼疾患のない、屈折値-2dptr～+2dptrの男女43名、86眼。

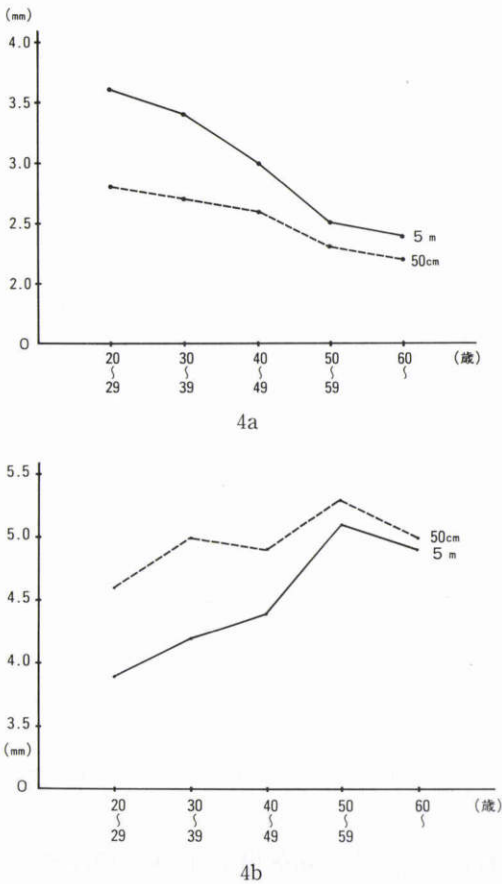


図4 20～68歳の男女43名，86眼の前房深度(4a)並びに水晶体厚(4b)の加齢にもなう変化。

4a. 前房深度は加齢と共に，および調節緊張時に減少し，その差も加齢と共に減ずるが，特に50歳以降でその差の減少が著しい。4b. 水晶体は加齢とともに，および調節緊張時に厚さを増すが，その差は年齢が高いほど減少する。50歳代には調節弛緩時の厚さは20歳代の緊張時の厚さに達し，調節緊張，弛緩時の差は著しい減少を示す。

実験方法：Storz社(St. Louis, Mo. USA)製，超音波眼軸測定装置 Alpha 20/20を用いて，片眼で5mおよび50cmに置いた指標を固視させて，他眼の前房深度，水晶体厚，眼軸長を各々5回ずつ測定その平均値を測定値とした。

## 2) 結果および考按

調節緊張，弛緩時共に眼軸長は年齢による差は認められない。調節弛緩時の水晶体の厚さは年齢と共に増加し，前房深度は減少する。調節緊張時にも水晶体厚は年齢と共に増加し，前房深度は減少するがその差は

両者とも調節弛緩時程大きく無い。また水晶体の厚さおよび前房深度の調節緊張，弛緩時の差は年齢が高いほど少なくなり，特に水晶体の厚さは50歳代では調節弛緩時の厚さがほとんど20歳代の緊張時の厚さに達して，調節緊張，弛緩時の厚さの差も著しく減少して調節幅(力)が著しく減少することを示唆している(図4a, 4b)。

Smith<sup>21)</sup>は水晶体の体積を測定して水晶体は生涯を通じて連続的に体積が増加し続ける非常に稀な組織であることを見出した。その後細隙灯顕微鏡やその写真の計測また超音波測定法により水晶体は生涯を通じて厚さが増加し，同時に加齢と共に前房深度が減少することが認められている<sup>22)30)</sup>。本実験でも超音波測定法で同様の結果を得た。

乳幼児期の水晶体はその大部分が胎生核で占められているが，加齢と共に水晶体上皮から連続的に形成される皮質線維の割合が増加して水晶体核の割合が低下する<sup>5)34)</sup>。

体積の増加，粘弾性の水晶体核の占める割合の減少，弾性の強い皮質線維の割合の増加を来し<sup>5)34)</sup>，更に水晶体嚢の変形のためのエネルギー低下<sup>8)</sup>のために調節緊張しても，変形しやすい核の割合の低下により，厚さの変化が減少することになる。従って20歳代の厚さの約2倍になった50歳代の水晶体は，調節緊張しても厚さが余り変わらないことになるので，臨床的には調節幅(力)低下として表れることを示唆している。

前房深度は加齢に伴い減少し更に調節緊張時の深度の減少も低下しているが，これらは水晶体の加齢に伴う変化を明確に反映しているものと考える。

## IV 水晶体線維の加齢に伴う形態学的変化

加齢に伴う調節幅(力)の変化に最も重要な組織である水晶体を構成する水晶体細胞(水晶体線維)の構造はその表面の形態に付いて田中<sup>35)</sup>，Dicksonら<sup>36)</sup>，松戸<sup>37)</sup>，Kuwabara<sup>38)</sup>，Willekensら<sup>39)40)</sup>，により，稜突起 interlocking protrusion，棘突起 ball-and-socket junction および microplicae 或は tongue-and-groove junction の3つの特長的構造物が明らかにされている。これらの線維の3つの特徴的構造は水晶体の部位によって異なる事<sup>38)</sup>が明らかにされているが，加齢に伴っても変化する事が推測されるので水晶体線維の加齢に伴う形態的变化と水晶体機能との関係を検討することを試みた。

表1 走査電子顕微鏡による水晶体線維観察の  
対象としたヒト眼

1歳9ヵ月	(網膜芽細胞腫)
38歳	(眼窩腺様嚢胞癌)
40歳	(眼窩腺様嚢胞癌)
50歳	
50歳	(前極白内障)
65歳	(後囊下白内障)
82歳	(白内障)

## 1) 材料および実験方法

材料：1歳9ヵ月～82歳の男女7眼のヒト水晶体。幼児水晶体は網膜芽細胞腫のため摘出した眼球から、成人の水晶体は涙腺原発の眼窩腺様嚢胞癌のために眼窩内容除去術の際に摘出された眼球および老人性白内障手術により得られたものである(表1)。

実験方法：水晶体は2%グルタルアルデヒドで固定後、前後極を通る軸を中心に4分割し、更に同方向にパイ型に4等分して同固定液で固定。その後解剖顕微鏡下で同心円状に層状に7～10層に剝離した後エタノール系列で脱水、イソアミル酢酸に浸漬後、炭酸ガス臨界点乾燥し、炭素、金の真空蒸着後、走査電子顕微鏡(JSM-F 15, 日本電子, 東京)で観察した。

なお一部の組織片はエタノール脱水後、液体窒素中で凍結切断、イソアミル酢酸に浸漬した後同様な方法で試料を作製した。

## 2) 結果および考按

水晶体は大きく中心部(水晶体核)、水晶体中心と水晶体嚢の間(中間部)および外層の皮質(皮質)の3つの部位に分けて観察し比較検討した。

断面で見ると micropllica は隣接細胞の細胞膜を互いに associate して細胞を密接させている(図5a)。

幼児の水晶体核の線維には稜突起と micropllica がよく発達して稜突起は隣接した細胞を固く結合しているが棘突起はほとんど見られない。(図5b)。中間部の線維では micropllica は水晶体核に比較して不明瞭になるが稜突起はよく発達している。しかし棘突起はあまり見られない(図5c)。水晶体嚢に近い皮質線維では micropllica は非常に不明瞭であるが、稜突起のほか棘突起が細胞表面に多数見られ、よく発達している(図5d)。

成人の水晶体核では幼児の線維と比較して micropllica が深い他は、稜突起はよく発達しているが棘突起はほとんど見られず余り大きな差は見られない(図5e)。皮質、特に水晶体嚢に近い表層皮質では稜突起の

数が粗となり稜線が平滑に見える線維が見られる。micropllica は不明瞭であるが多数認められ棘突起が線維表面によく発達している(図5f)。

加齢と共に水晶体核の線維はほとんど変化を認めないが、皮質では線維の太さが不規則となり大小の球状の構造物が多数見られ(図5g)、線維表面には不明瞭な micropllica が見られ棘突起がよく発達している(図5h)。

以上から水晶体線維の表面構造物のうち稜突起は水晶体核の方が発達がよく、水晶体核から皮質外層の線維までほとんど全体の線維に見られて、隣接細胞同志を固く結合していると考えられる。micropllica は幼児から老人に至る総ての年代の水晶体核によく発達して明瞭に認められ、皮質では表層皮質ほど不明瞭となる。棘突起は水晶体核の線維には幼児でも成人でもほとんど見られず、皮質でよく発達していて多数見られる。そして高齢者の水晶体ほど micropllica が不明瞭で棘突起がよく発達した線維の層が厚い傾向が見られる。棘突起は水晶体上皮から形成された新しい線維の異性を示唆する構造物と考えられる。

線維表面の突起構造物は透過電子顕微鏡および走査電子顕微鏡の観察で動物により形態は異なるが、広く動物の水晶体にも見られ<sup>35-50)</sup>、特にヒトとサルの水晶体では非常によく類似している<sup>37)38)50)</sup>。突起の機能に付いては水晶体各部は夫々に異なった代謝が営まれて居ることから、水晶体各部位における構造保持と共に代謝機能と関連した電解質の平衡機能を推測する意見<sup>42)49)</sup>が見られるが、調節時の水晶体の変形に対する構造保持が主に考えられている<sup>35)40)</sup>。

調節の際水晶体は変形してその屈折を変えるが、変形は水晶体の各部位で異なり水晶体核が皮質に比べて大きく変形する<sup>5)31)34)</sup>。従って水晶体核を構成する線維細胞膜表面はよく発達した micropllica で隣接線維同志が密接して光に対する透明性と、水晶体核としての構造を保持しつつ調節のために微妙な屈折変化をもたらすための変形がスムーズに起こる機能を果たすものと考えられる。

micropllica と棘突起は発達の程度が中間部で互いに移行する像が得られているが、これは外層の新しい細胞が成熟する過程での一つの変化で、棘突起が micropllica へ退化する結果であるとする意見がある<sup>37)</sup>。棘突起は調節の際あまり変形しない皮質線維によく発達していることから、micropllica よりも単純な水晶体皮質の構造維持の機能を果たしているものと考えられる。

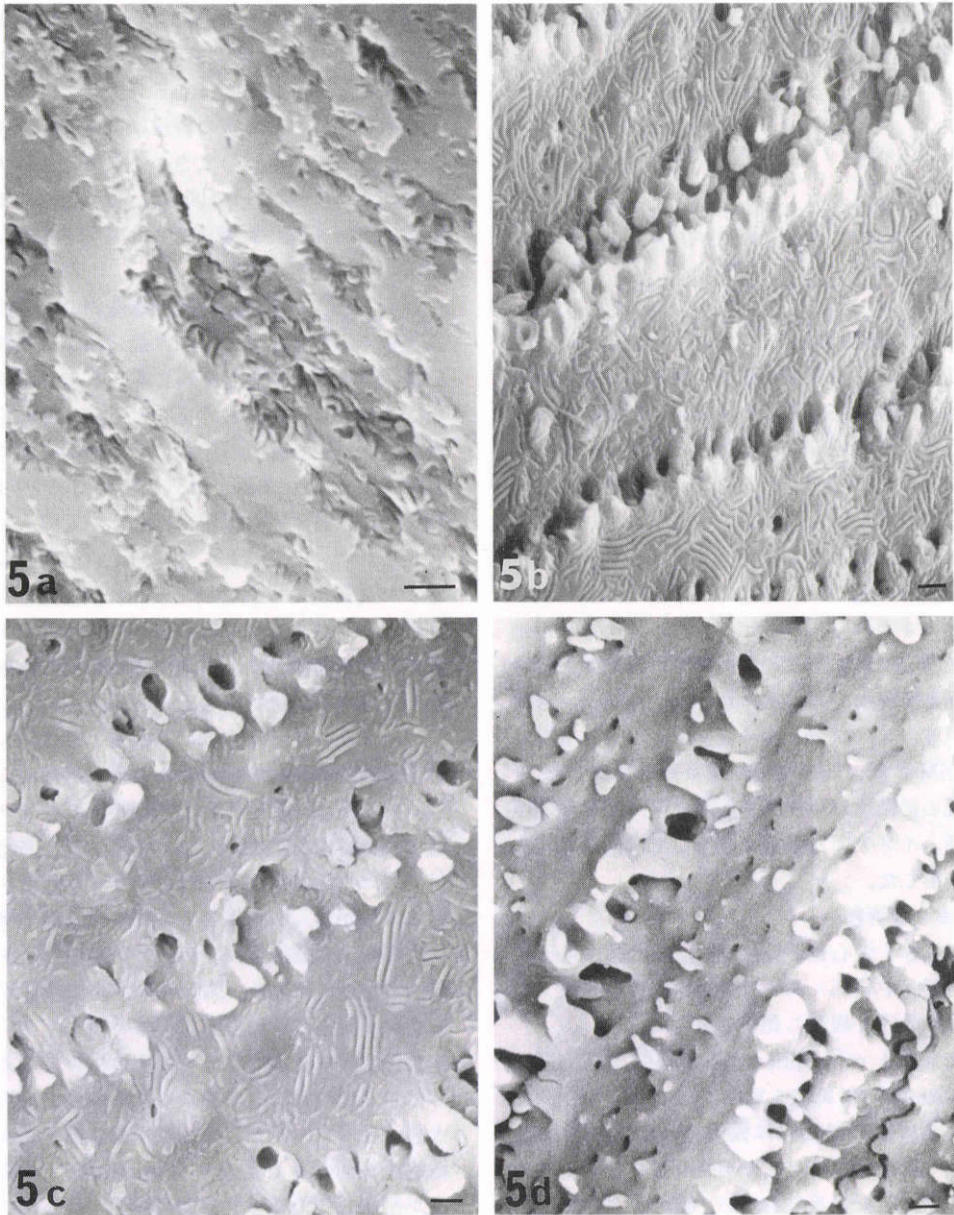
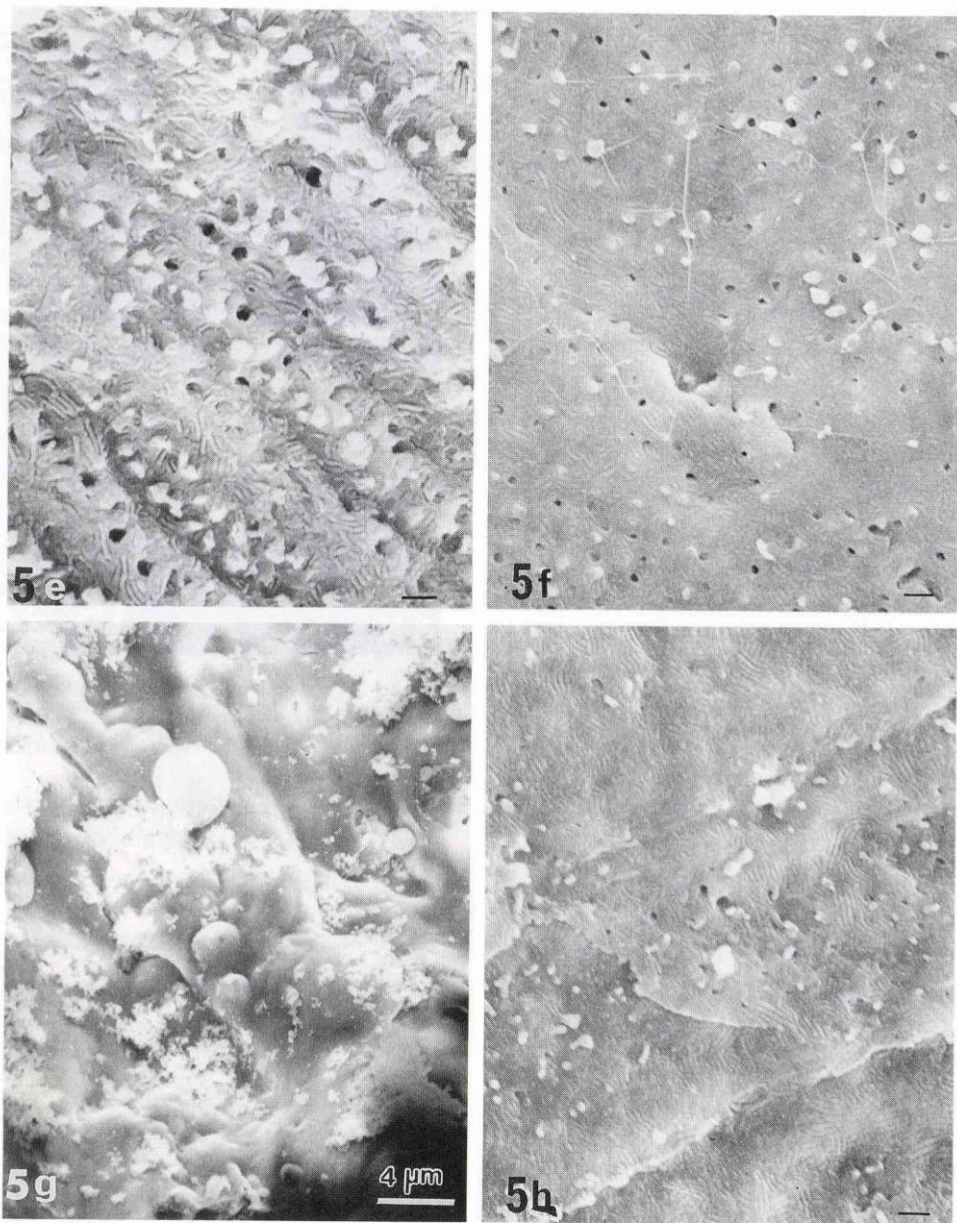


図5 ヒト眼水晶体線維の走査電子顕微鏡像

5a. 38歳, 水晶体線維の断面, 隣接線維細胞膜は microplaca により互いに密接している,  $\times 6,700$ , 5b. 1歳9カ月, 水晶体核部の線維, 線維表面には稜突起と microplaca がよく発達して居るが棘突起はほとんど見られない,  $\times 4,100$ . 5c. 1歳9カ月, 水晶体中間部の線維, 稜突起にはあまり変化が見られないが, microplaca は核部に比較して不明瞭,  $\times 4,100$ . 5d. 1歳9カ月, 水晶体表層皮質部の線維, microplaca はほとん





ど見られず、稜突起と多数の棘突起が見られる。×4,100. 5e. 38歳、水晶体核部の線維。稜突起はよく発達し、microplaca は深く明瞭で棘突起は稀にしか見られない。×4,300. 5f. 50歳、水晶体表層皮質部の線維。稜突起の数は粗で、microplaca は明瞭でないが、棘突起は多数見られる。×4,000. 5g. 65歳水晶体皮質の線維。線維は太さが不規則で、大小の球状構造物が見られる。×2,500. 5h. 65歳水晶体表層皮質の線維。線維表面には不明瞭な microplaca およびよく発達した棘突起が見られる。×4,200.

## V 毛様体筋の形態学的検討と 加齢の影響

調節機構について水晶体の屈折の変化をコントロールして水晶体とともに調節の主体をなす重要な組織のひとつである毛様体<sup>1)~7)</sup>が、加齢に伴う調節幅(力)の低下に水晶体の弾性低下と関連して如何なる関係を持ち、それが形態学的に如何なる形で捕えられるかについてヒト毛様体筋とともにヒト眼と非常によく似た調節幅(力)の加齢変化を示すサル眼<sup>15)16)</sup>では実験も加えて検討した。

### 1. 調節緊張時のサル毛様体

調節のメカニズムについては Helmholtz 以来の弛緩説と Tscherning に代表される緊張説があることはよく知られたところである。

調節緊張時のヒト毛様体を *in vivo* で直接観察する事は非常に困難であり、これまでは主に先天性虹彩欠損症や、人工的虹彩欠症の毛様体について、細隙灯顕微鏡でそれが眼軸方向へ移動する事が観察されている<sup>2)</sup>。

実験的には Kaufman<sup>51)</sup>, Bito<sup>52)</sup>はサル眼の虹彩を全切除して人工的に *total aniridia* とし、毛様体鏡を用いて経角膜的に調節時の毛様体の動きを観察している。

生猫および生犬の硝子体腔に膀胱鏡を改造した眼内視鏡を挿入して毛様体の動きを直接観察したり<sup>53)54)</sup>、レントゲン検査用の造影剤を注入して、毛様神経節を電気的に刺激して調節反応を起こさせて、調節時の毛様体、特に突起間谷間、水晶体、毛様体小帯線維の動きを X 線を介して間接的に観察すること<sup>55)</sup>などが試みられている。

Bárány<sup>56)</sup>, Lütjen<sup>57)</sup>, Rohen<sup>58)</sup>, Lütjen-Drecoll<sup>59)</sup>はサル眼にピロカルピンやアトロピンを点眼して毛様体筋の緊張、弛緩について組織学的に検討している。これまでの研究から調節緊張の際には毛様体が眼軸方向(内方)および前方(眼前内方)へ変形するために水晶体は厚さを変えて屈折を変えることになると推測されている。

本研究では近年急速に発達した電子工学により新しく開発された血管内視鏡をサル眼の硝子体腔内に挿入した後、ピロカルピンを点眼して生体眼における調節緊張時の毛様体の動向を硝子体側より直視下に観察することを試みた。

#### 1) 材料および実験方法

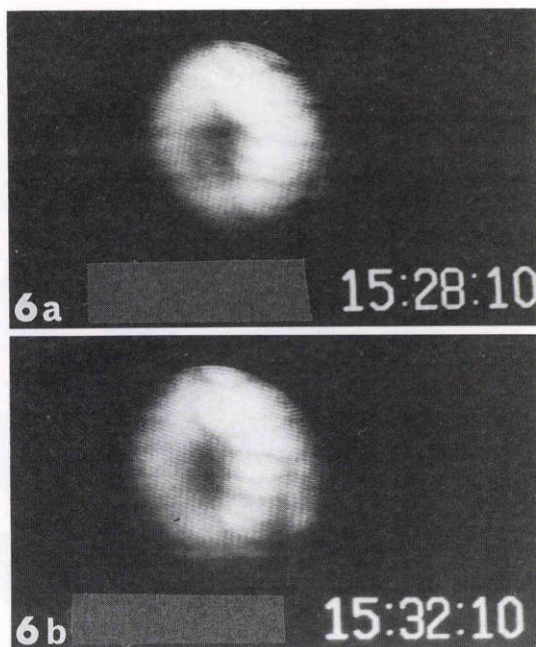


図6 4%ピロカルピン点眼による5歳サル眼の調節緊張にともない毛様体突起の移動が見られる(硝子体腔へ挿入した血管内視システム FCA8000により観察)。

6a. ピロカルピン点眼前の毛様体突起, 6b. ピロカルピン点眼後4分, 収縮移動した毛様体突起。

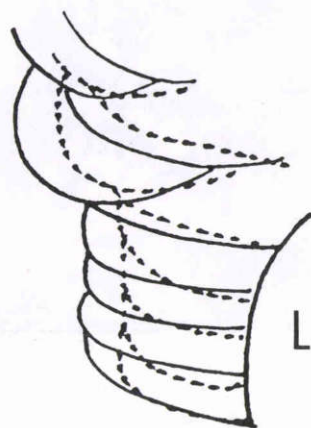


図7 図6で見られた調節緊張にともない毛様体突起移動の模式図。実線の位置から破線の位置まで移動。L: 水晶体。

材料: 5歳カンクイザル3頭3眼

実験方法: ケタミン麻酔下のカンクイザル眼の硝子体腔内に血管内視システム FCA-8000(フクダ電子, 東

京)の直径0.75mmのファイバークテーテルを挿入した後、4%ピロカルピンを点眼して調節緊張を起こさせ、その時の毛様体の動向を毛様体突起の動きを指標として硝子体側より直視下に観察し同時にビデオテープに録画した。

## 2) 結果および考按

毛様体は硝子体側から見ると、これまでも述べられているように毛様体突起が水晶体赤道部の周囲にバナナを並べた様に見られる<sup>54)</sup>。

ピロカルピンを点眼すると毛様体突起は非常に緩やかであるが2分30秒で点眼前の位置から図6, 7の点線迄水晶体側、即ち眼軸方向へ移動するのが認められた。

梶浦<sup>53)</sup>は生犬の、荒木ら<sup>54)</sup>は生犬および生猫眼にピロカルピンを点眼後、毛様体を硝子体側から眼内視鏡で観察して、毛様突起が光軸方向へ移動する事を、またBitoら<sup>52)</sup>は手術的にtotal aniridiaにしたアカゲザルのEdinger-Westphal核を電氣的に刺激して毛様突起が水晶体赤道部へ向かって移動する事を観察しているが、今回の観察でもほぼ同様の結果を得て、毛様体は調節緊張時光軸方向へ移動することが明らかで、これは調節緊張時毛様体筋が前方へ移動する事を示唆している。調節緊張時には水晶体も同時に角膜側へ移動する事が明らかにされている<sup>19)30)31)</sup>ので、毛様体筋は調節緊張時には前内方へ移動する事が確認出来た。

## 2. 瞳孔薬によるサル毛様体筋の調節緊張、弛緩時の形態学的検討

眼内視鏡的に見られた調節緊張時の毛様体の移動は毛様体筋の収縮に基づくもので、毛様体筋の収縮が加齢に伴い形態的にどのように変化するかサル毛様体で組織学的に検討した。

表2 実験に使用したサル眼、調節幅(力)の加齢変化を考慮して4グループに分けた

	年 齢	薬 剤	眼 数
A	～1歳未満	アトロピン	2
		ピロカルピン	3
B	1～10歳未満	アトロピン	4
		ピロカルピン	5
C	10～20歳未満	アトロピン	5
		ピロカルピン	7
D	20歳～	アトロピン	2
		ピロカルピン	2

## 1) 材料および実験方法

材料：生後8カ月から22歳迄のカニクイザル16頭30眼。表2に示す如く1歳未満、1歳～10歳未満、10歳～20歳未満、および20歳以上の4グループ、A, B, C, Dに分けた。サルの1歳はヒトの3～4歳に当たるので<sup>15)</sup>、ヒトの3歳から約80歳の毛様体を観察したことに相当する。

実験方法：ケタミン麻醉下に16頭のうち13頭では1眼に4%ピロカルピン(ピロカルピン)、他眼には1%アトロピン(アトロピン)を点眼して、3頭には1眼にピロカルピン或るいはアトロピンを点眼して夫々縮瞳および散瞳したことを確認して毛様体筋に調節緊張状態と弛緩状態を作り、2.5%グルタルアルデハイドで灌流固定してから眼球を摘出した。

摘出した眼球は2.5%グルタルアルデハイドで固定した後、眼軸を含む面で2分割した後、半分をパラフィンに包埋して矢状断の切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、およびマッソン・トリクローム染色後、光学顕微鏡で観察した。

残り半分は赤道部で前、後半部に2分し、前半部を角膜中心を軸にしてパイ型に細切し1%オスミウム酸で後固定後、電子顕微鏡の観察に使用した(後述)。

## 2) 結果および考按

ピロカルピンおよびアトロピンを点眼した毛様体筋を矢状断面で比較すると、総てのピロカルピンを点眼した毛様体筋(ピロカルピン毛様体筋)はアトロピンを点眼した毛様体筋(アトロピン毛様体筋)に比べて、筋細胞(筋線維)が互いに密接して筋線維間の間隙がほとんど見られず、毛様体筋全体としては筋幅を拡げて前方へ変形し、毛様体筋前端で経線線維の接線と毛様体筋の前縁とのなす角度(毛様体筋先端角)が大きい。特に高齢のグループDの毛様体筋では前方へ大きく移動して毛様体筋先端角は角度が大きくなっている(図8)。A, B, C, D4グループ間のピロカルピン点眼による毛様体筋の前内方への移動の程度を比較するためにアトロピン毛様体筋と、ピロカルピン毛様体筋の最大幅(A)、毛様体筋先端(強膜岬)から毛様体筋の最も幅が広い部位迄の長さ(毛様体筋先端からの長さB)、および毛様体筋先端角 $\alpha^\circ$ に付いて計測し比較した(図9)。

総てのグループでアトロピン毛様体筋に比較してピロカルピン毛様体筋の最大幅(A)は広く、毛様体筋先端からの長さBは短く、毛様体筋先端角 $\alpha^\circ$ は大きい事から(図10, 11, 12)、毛様体筋はピロカルピン点眼

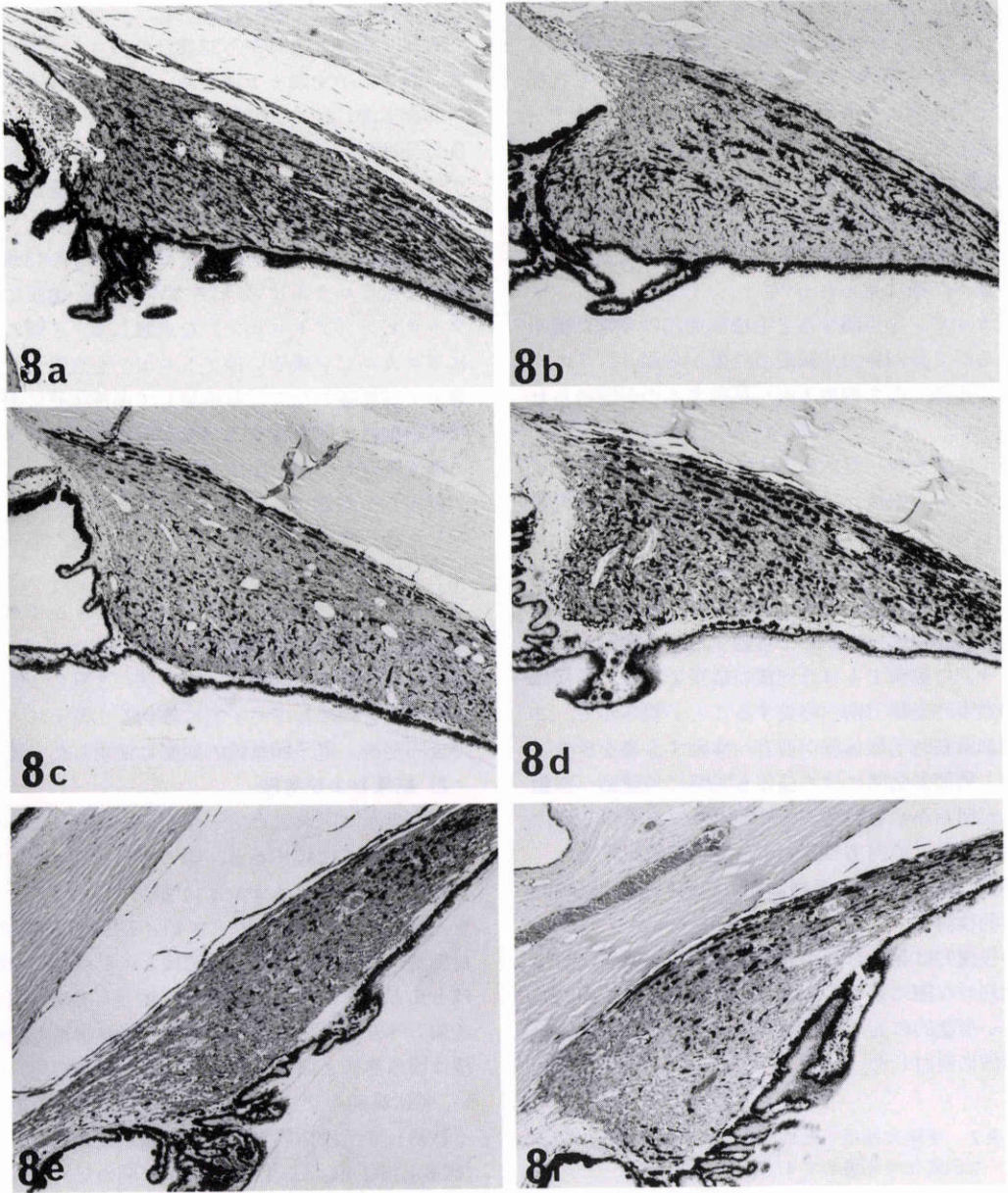


図8 アトロピン点眼およびピロカルピン点眼後の毛様体矢状断面、ヘマトキシリン、エオジン染色。原倍率×16。

8a. 1歳, アトロピン点眼後. 筋線維はよく発達して, 筋線維間に結合織は少ない.  
 8b. 1歳, ピロカルピン点眼後. 8c. 10歳, アトロピン点眼後. 8d. 10歳, ピロカルピン点眼後. 8e. 22歳, アトロピン点眼後. 筋線維はよく発達し, 前部筋線維間にかかなりの結合織が見られる. 8f. 22歳, ピロカルピン点眼後.

により調節緊張して前内方へ移動することを示唆している。

アトロピン毛様体筋とピロカルピン毛様体筋のバラ

ンメーターの変化率ピロカルピン毛様体筋/アトロピン毛様体筋×100%を各グループ間で比較すると, 毛様体筋の最大幅 A はグループ C が, 毛様体筋先端からの

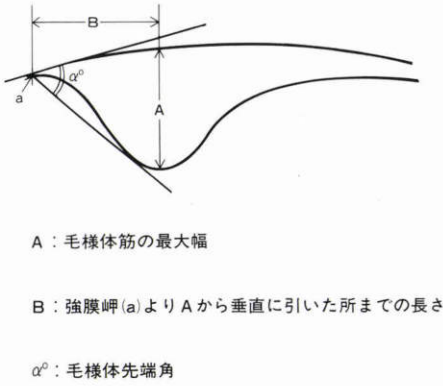


図9 サル毛様体形態測模式図。

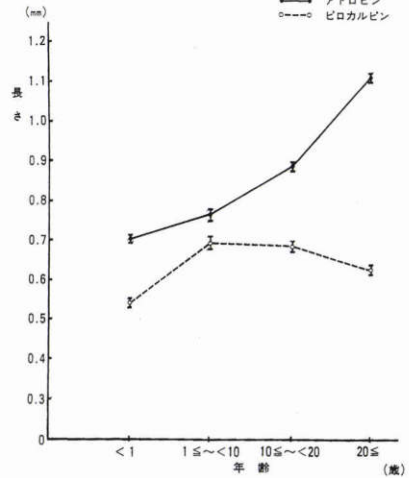


図11 サル毛様体筋先端からの長さ(B), ピロカルピン点眼による調節緊張により総てのグループで短縮するが20歳以上のグループDで最大。

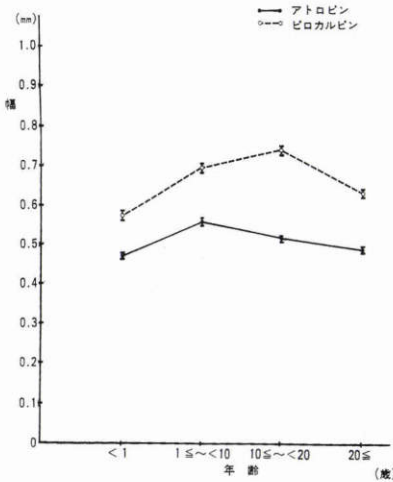


図10 サル毛様体筋の最大幅(A), ピロカルピン点眼による調節緊張により総てのグループで大きくなるが10~20歳未満のグループAで最大。

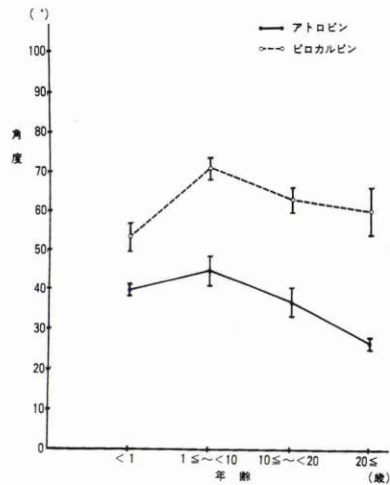


図12 サル毛様体先端角  $\alpha^\circ$ , ピロカルピン点眼による調節緊張により総てのグループで拡大するが20歳以上のグループDで最大。

長さBと毛様体筋先端角はグループDが最も大きく(図13), 10歳~20歳のサル眼毛様体筋はピロカルピン点眼による調節緊張により大きく移動することが明らかになった。

眼球摘出, 摘出後処理時の組織への影響をできるかぎり避けるために灌流固定を行なった。今回の実験でアトロピンおよびピロカルピン毛様体筋のグループ間で明らかに同じ傾向の差が認められるので今回得られた結果に標本作製時の影響は無いものと考え。

サル毛様体筋がピロカルピンの点眼により収縮する事はすでに組織学的に明らかにされているが<sup>56)</sup>, Lütjen-Drecollら<sup>59)</sup>は4歳~34歳のアカゲザル12頭の一眼にピロカルピン, 他眼にアトロピンを点眼後, 一

部のサル眼では灌流固定して, 眼球摘出し, 毛様体筋の矢状断面での広さ, 形および位置を比較してピロカルピンにより毛様体筋は矢状断面積と幅は縮小し, 前方へ移動するが加齢に伴いその程度は減少すると述べている。

Lütjen-Drecollら<sup>59)</sup>により記載された毛様体筋の変化はその前方への移動を除いて加齢に依る変化も含めて今回の結果と全く逆の結果である。Fisher<sup>13)</sup>による

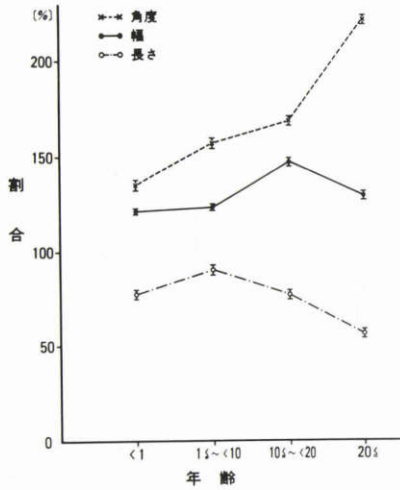


図13 アトロピンおよびピロカルピン点眼によるサル毛様体筋の緊張の変化とともに最大幅A, 先端からの長さB, 先端角αの変化率.

$$\text{変化率} = \frac{\text{ピロカルピン毛様体筋}}{\text{アトロピン毛様体筋}} \times 100\%$$

と調節緊張時の毛様体筋の筋力はヒト毛様体では50歳頃迄はむしろ増加するので、Bitoら<sup>15)</sup>、Kaufmanら<sup>16)</sup>によるサル眼の調節幅(力)は、ヒト眼のそれと非常によく似た加齢に伴う低下をすとの報告を考慮すると、10歳~20歳未満のサル毛様体筋の筋力は10歳未満のそれよりも増加する事が推測される。従って調節緊張により輪状線維が強く収縮するために毛様体筋の最大筋幅は拡大するものと考えられる。そして20歳迄毛様体筋は水晶体の弾性低下による調節幅(力)の低下に対して、増加した筋力により強く緊張、移動して水晶体が厚さを変えやすい状況を形成していると考ええる。

### 3. 毛様体筋の加齢に伴う形態学的変化と画像解析による定量的検討

ヒト眼の毛様体筋の加齢に伴う変化に付いては既にかなりの報告<sup>60)~69)</sup>があり、中でもStieve<sup>64)65)</sup>による15歳から82歳のヒト毛様体の加齢変化について10歳代から70歳代まで10歳ごとに分けて記載した報告は有名である。またLütjen<sup>57)</sup>、Lütjen-Drecollら<sup>59)70)</sup>はサル毛様体筋に付いてその加齢変化を報告している。毛様体筋が加齢によって組織学的にどの様に変化するかに付いてヒト眼とサル眼に付いて検討した。

#### 1) 材料と実験方法材料

##### A. ヒト毛様体筋

A-1) 材料：1~75歳の男女20名20眼。網膜芽細胞

表3 対象としたヒト眼

網膜芽細胞腫	3眼
悪性黒色腫	4眼
眼窩腺様嚢胞癌	2眼
悪性線維性組織球腫	1眼
剖検眼	10眼
合計	20眼

表4 ヒト眼は調節幅(力)の加齢変化を考慮して4グループに分けた

	年齢	眼数
A	~10	3
B	21~40	4
C	41~70	3
D	71~	10
	計	20

腫、悪性黒色腫、眼窩腺様嚢胞癌、悪性線維性組織球腫のため、および剖検時摘出された眼球で(表3)、赤道部より前方に異常がないことを確認した。眼球は各年代の調節幅(力)の低下の経過を考慮して10歳以下、21歳~40歳、41歳~70歳および71歳以上のA、B、C、Dの4つの年代グループに分けて比較検討した(表4)。

方法：摘出された眼球は眼軸を含む面で2分割した半分を10%ホルマリンで固定後、型の如くパラフィンに包埋し、断面に並行に作製した矢状断切片はヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン・トリクロム染色後、光学顕微鏡で観察し画像解析装置IBAS 2000(Carl Zeiss, 西独)で画像処理、解析を行なった。

#### A-2) 結果

##### A-2a) 毛様体筋の加齢に伴う組織学的変化

グループAの幼児の毛様体筋の筋線維は粗で細く、筋線維間は広くその間隙に青色に染まった僅かな結合織が見られ、輪状線維の部位には矢状面と直角に切れた明らかに輪状線維と同定出来る筋線維は非常に僅かしか認められない(図14a)。

グループBの成人の筋線維はよく発達していて、筋線維間の間隙は非常にせまい。放射状線維および輪状線維の筋線維間に青色に染まる結合織が明瞭に見られ、特に輪状線維の部位に著明である。また毛様体上皮と毛様体筋との間にも結合織が明瞭に見られる(図14b)。

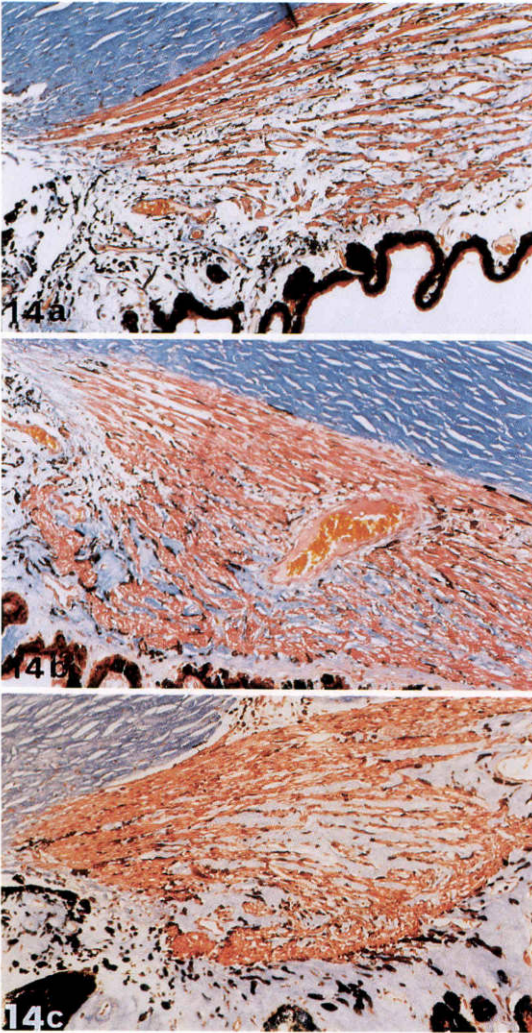


図14 ヒト毛様体矢状断面。マッソン・トリクローム染色。原倍率×40。

14a. 1歳9ヵ月幼児毛様体。筋線維は粗で筋線維間の間隙は広いが、結合織は非常に少ない。輪状線維は僅かしか見られない。14b. 37歳毛様体。筋線維はよく発達している。放射状線維と輪状線維の筋線維間に結合織が見られる。14c. 82歳毛様体。筋線維の狭細化、筋線維間に結合織の増加が著しく、その他、核の減少、色素顆粒の増加も見られる。

年齢の増加と共に筋線維間に色素細胞が認められる様になり、筋線維間隙が広がって結合織が増加する傾向が見られ、グループDでは縦走線維はあまり変化を認めないが、全体に結合織と色素顆粒が増加している。特に放射状線維と輪状線維の部位で線維間に著明な結合織の増加と筋線維の狭細化および核の減少が見

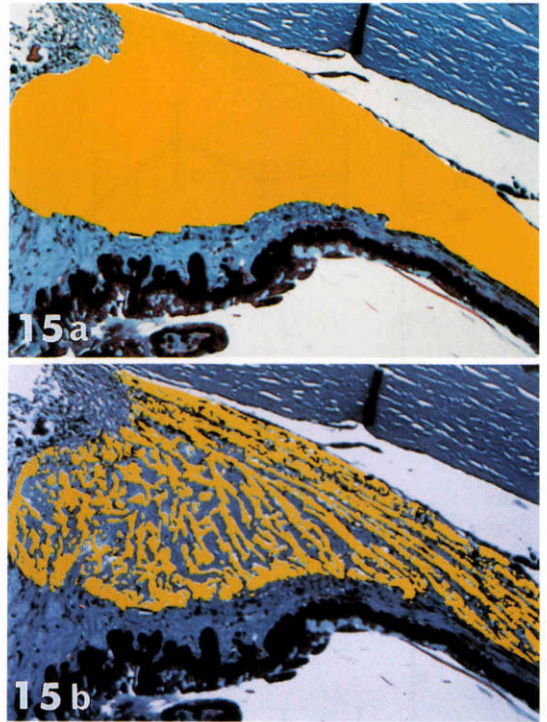


図15 画像解析装置 IBAS2000 (Carl Zeiss, 西独) による解析画像の1例。マッソン・トリクローム染色した63歳毛様体筋。

15a. 毛様体筋は黄色で表示される。15b. 毛様体筋筋線維は黄色に結合織は青色に分離される。

られ、筋組織の萎縮を示唆する像が見られる。また筋組織と毛様体上皮間に著明な結合織の増加が見られる(図14c)。

以上のごとく加齢に伴い毛様体筋、中でも放射状線維と輪状線維の部位に結合織の増加が起こることが示唆されたので画像解析に依り各年代の毛様体の面積と両組織の割合および前部毛様体筋の一視野当たりの核の数の変化について検討した(図15a, 15b)。

ヒト眼20眼の毛様体筋の矢状断面積は70歳までは増大する傾向が見られ、調節機能が非常に良い21歳から40歳のグループBよりも調節力が低下して老視が明らかに進行する41歳から70歳迄のグループCで最大になっている。そして調節力の低下が最大でそれ以上進行しない71歳以上のグループDで縮小する傾向が見られる(図16)。

結合織は41歳以降明らかに年齢と共に増加して71歳以降では毛様体における筋線維と結合織の割合が逆転して結合織が筋線維よりも多くなる。21歳から40歳迄

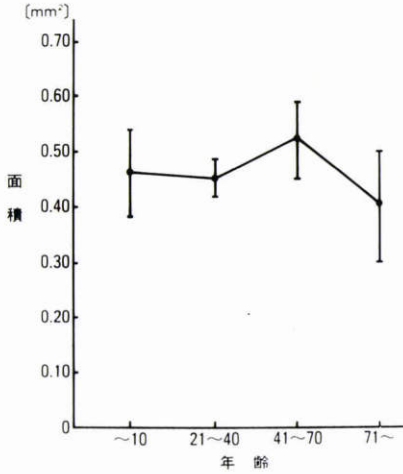


図16 ヒト毛様体筋矢状断面積の加齢に伴う変化。毛様体筋は70歳迄断面積が増加し、71歳以降減少する傾向が見られる。

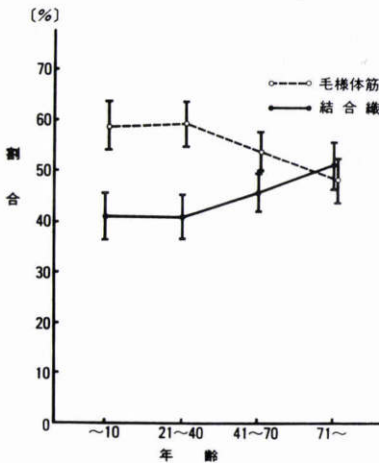


図17 ヒト毛様体筋矢状断面における筋線維と結合織の割合の加齢に伴う変化。41歳以降筋線維は年齢と共に減少、結合織は増加の傾向が見られ、71歳以上のグループDでは筋線維と結合織の割合が逆転する。

のグループBとそれよりも若いグループAとの間には差が見られない(図17)。

一視野当たりの核の数は輪状線維と放射状線維に付いては調節幅(力)が大きいグループBで著明な増加が見られるが、グループDでは明らかに減少している。しかし経線線維に付いては各グループを通じて加齢に伴い減少の傾向が見られるが、特定のグループに核数の大きな変化は見られない。71歳以上の高齢のグ

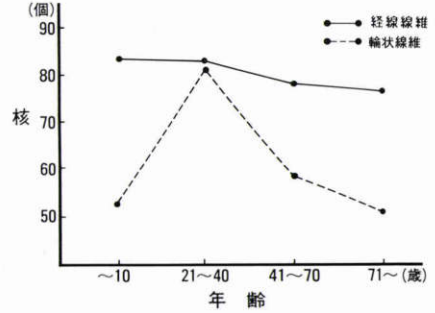


図18 ヒト毛様体筋経線線維および輪状線維の核数の加齢に伴う変化。21~40歳、グループBの輪状線維で著明な核の増加、71歳以上のグループDで著明な減少が見られる。

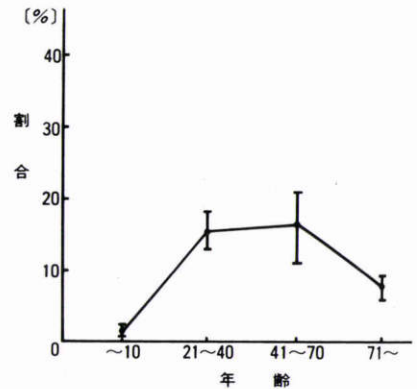


図19 ヒト毛様体筋輪状線維の加齢に伴う変化。

グループDでは毛様体筋矢状断面積と核数が著明に減少し、結合織が増加していて明らかに萎縮の組織像を示している(図18)。

A-2b) 毛様体筋輪状線維の加齢に伴う変化

グループAに属する幼児の毛様体筋では輪状線維は明瞭ではないが、成人の毛様体筋ではかなり明瞭に認められる。各グループにおける毛様体筋中に占める輪状線維の割合を画像解析により検討すると毛様体筋の矢状断面に占める輪状線維の割合は、10歳未満のグループAでは組織像でも認められた如くその割合が非常に小さいが、調節幅(力)が良好な21歳から40歳迄のグループB、および明らかな調節幅(力)の低下が見られるグループCでもその割合が大きくて両グループ間に差がなく、調節幅(力)が殆ど無くなった71歳以上のグループDでは輪状線維の割合が著明に小さくなっている(図19)。

B. サル毛様体筋



B-1) 材料と方法

前項『V.2) 瞳孔薬によるサル毛様体筋の緊張, 弛緩時の形態学的検討』のサルアトロピン毛様体筋およびピロカルピン毛様体筋の矢状断面をヒト毛様体筋と同時に光学顕微鏡で観察し画像解析装置IBAS-2000 (Carl Zeiss, 西独) で画像処理, 解析した.

B-2) 結果

B-2a) 毛様体筋の加齢に伴う組織学的変化

アトロピン毛様体筋に付いて各年代で比較するとサル毛様体筋内には総ての年代を通じて多数の色素細胞が見られる.

幼弱な毛様体筋でも筋線維はよく発達して線維間の間隙は余り見られず, 筋線維間には結合織も殆ど見られない (図8a).

10歳以上の十分に成熟したサル毛様体筋では前部筋線維間, 即ち前半部放射状線維と輪状線維の線維間に青色に染まる結合織が認められ年齢と共に増加が見られる (図8c, 8e).

サル毛様体筋でも加齢に伴いその前半部, 中でも放射状線維と輪状線維の部位に結合織の増加が見られるので, 画像解析により各年代の毛様体の面積と両組織の割合に付いて比較検討した.

毛様体筋の矢状断面積は20歳まで増加を続け, 調節幅(力)が明らかに低下する10歳から20歳未満のグループCで最高になり, 調節幅(力)の低下が進んでそれ以上の進行が殆ど見られない20歳以降になって断面積は縮小を示す (図20).

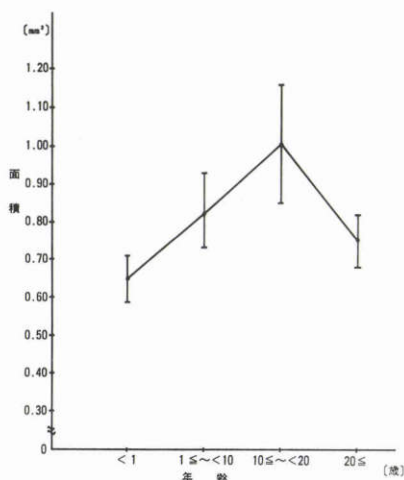


図20 サル毛様体筋矢状断面積の加齢に伴う変化, 20歳未満で断面積は年齢と共に増加をし, 20歳以降著明な減少を示す.

筋線維と結合織の割合は10歳から20歳未満の調節幅(力)の低下が明らかに進行するグループC以降で結合織の増加と筋線維の減少が見られるが, 結合織の割合は約36%で, ヒト毛様体筋に於けるほど著明ではなく, 両者の逆転も見られない (図21).

毛様体筋の一視野当りの核の数は1~10歳未満の調節幅(力)が良好なグループBで最も多く, 調節幅(力)の低下が明らかに進行するグループC, Dで減少している. サル眼でも調節力の低下が進行するグループC, Dではヒト眼と同様に結合織の割合が増加し, 筋線維, 核数が減少する傾向が見られる萎縮を示唆する組織像が見られる (図22).

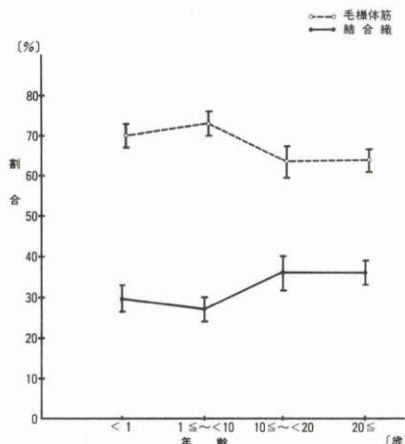


図21 サル毛様体筋矢状断面における筋線維と結合織の割合の加齢に伴う変化, 10~20歳未満のグループC以降, 筋線維の減少, 結合織の増加が見られる.

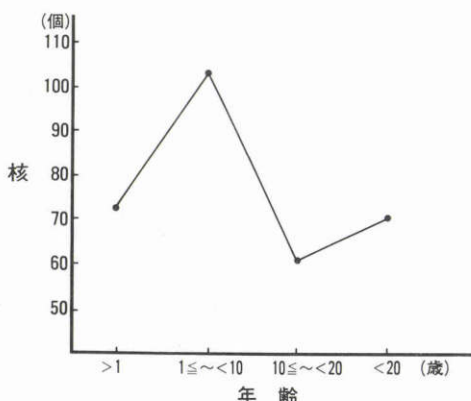


図22 サル毛様体筋の核数の加齢に伴う変化, 1~10歳未満の調節幅(力)が良好なグループBで核数が最も多い.

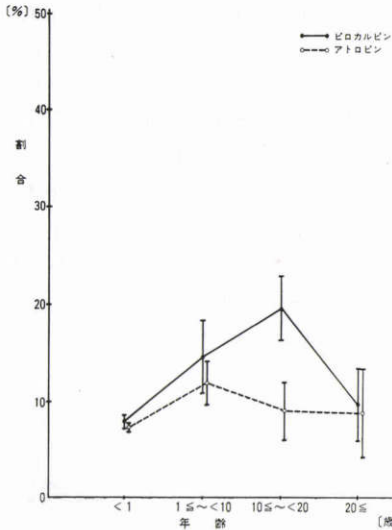


図23 サル毛様体筋輪状線維の加齢に伴う変化およびピロカルピン点眼の影響、10~20歳未満のグループCでピロカルピン点眼により輪状線維の割合が著明に増加する。

#### B-2b) 毛様体筋輪状線維の加齢に伴う変化

アトロピン毛様体筋即ち調節弛緩の状態では1歳~10歳未満のグループBで輪状線維の割合がグループAよりも大きい、グループC, Dではそれよりも僅かに縮小する。しかし各グループ間の差はあまり見られない。ピロカルピンを点眼すると1歳から20歳未満のグループB, Cで輪状線維の割合が明らかに大きくなり特にグループCで著明で(図23)、調節緊張時の輪状線維の機能の重要性を示唆している。

#### 2) 考按

ヒト毛様体筋の加齢に伴う変化についてFuchs<sup>60)</sup>は1歳乳児の毛様体筋の矢状断面は典型的な三角形ではなく、輪状線維は見られず経線線維と放射状線維の鑑別も困難であること、また成人毛様体筋では加齢により結合織が増加すると記載している。

Stieve<sup>64)65)</sup>は15~82歳の正常なヒト眼120眼を観察した結果を10歳毎にまとめて、ヒト毛様体筋は18歳頃迄に筋組織として完成した後、35歳頃まで筋線維は増加を続け、45歳頃からは結合織の発達が明瞭になり、60歳代になると新しい筋線維の形成は見られず、毛様体全体が萎縮し始めることを明らかにしている。

Valus<sup>67)</sup>もヒト毛様体筋では加齢に伴い膠原線維が増加して、それが進行すると毛様体筋は硬化に至ること、しかし経線線維には加齢変化は起こり難いと述

べている。

van der Zypen<sup>69)</sup>はヒト毛様体筋について幼児期には未熟である。20~30歳代に特に前部で体積を増し、同時に筋線維束間に結合織が増加して加齢に伴う変化が組織学的に明瞭になるが、それが特に輪状線維に早く認められること、加齢と共に結合織は、筋線維束内にも進入して45歳頃には筋線維を分離して筋線維束機能に影響を与える様になること、さらに50歳頃から筋線維自体にも萎縮性的変化が起こる事を明らかにしている。

今回のヒト毛様体筋の観察でもグループAの幼児ではFuchs<sup>60)</sup>の観察結果とも一致して輪状線維は明瞭に見られず十分に分化していない事、および輪状線維は他の2線維と異なり毛様体筋の成熟と共に分化完成する事を示唆している。

毛様体筋の矢状断面積は41~70歳の調節幅(力)が明らかに低下するグループCまで増加するが、輪状線維の割合はグループB, Cではよく発達して差がないので、調節緊張時、毛様体筋は輪状線維の収縮で前方へ移動し、小帯線維の緊張が緩むために水晶体は厚さを増すと同時に前方へ移動することが可能となる。しかしグループCでは水晶体は弾性が低下して厚さを変えることが困難で、同時に前方への移動も少ないために調節幅(力)の低下が著明になるものと考えられる。

結合織は21~40歳のグループBから年齢と共に増加を続けるので、グループCの中でも後半の60歳以降では大きな割合を占める輪状線維はその機能が低下し、グループDでは毛様体筋は断面積と核数が減少し、結合織の割合が筋線維よりも大きくなって筋萎縮と硬化が著明になりその機能を殆んど失うことを示唆していると考えられる。

137日胎児、3週齢~44歳のアカゲザル毛様体筋を観察したLütjen-Drecollら<sup>70)</sup>によると、胎児一週齢の毛様体筋は未熟で経線、放射状、輪状の3線維の分化は見られず、1歳頃に筋線維が筋線維束を形成分化し6歳頃から年齢に伴う変化が見られるとしている。

今回の実験ではサル眼は20歳まで毛様体筋の矢状断面積は増加を続け、調節幅(力)の低下が明らかになる10歳から20歳未満のグループCで最高に成り、調節幅(力)が最低になり、その低下がそれ以上ほとんどが進行しない20歳以降のグループDで断面積は縮小して、ヒト毛様体筋と同じ様な経過を示している。筋線維と結合織との割合についてはグループC以降で結合織の増加と筋線維の減少が見られるが、結合織の

増加は36%程度でヒト眼に於けるほど著明では無く、両者の逆転は見られない。

輪状線維についてはミドリザル (*Cercopithecus aethiops*) 眼とカニクイザル眼、計115眼の毛様体筋を観察した Lütjen<sup>57)</sup> は両者に種類による差はあるが輪状線維は毛様体筋が緊張するとその割合が増加することを報告している。

本実験ではアトロピン毛様体筋における輪状線維の割合は1~10歳未満のグループBでその割合が最も大きい、ピロカルピン毛様体筋で10~20歳未満のグループCで最大となる。これは調節緊張により輪状筋線維の他に調節弛緩時放射状の走行を取る多くの線維が輪状の走行をとって輪状線維の機能を増大させて矢状断面積の増大と共に毛様体筋の収縮力を強めることと水晶体を前方へ移動すると同時にその厚さが容易に増すことの可能な状況が作られることを示唆している。しかし加齢に伴う水晶体の弾性低下のために屈折力の増加が伴わないものと考えられる。

以上から10歳以下のヒト幼児毛様体筋では輪状線維の分化、発達が未熟であるが、水晶体はほとんど核を形成する線維からなり弾性に富むために調節に毛様体筋の関与は少なく、専ら水晶体が単独で調節を行なっていると考えられる。ヒトおよびサル毛様体筋の加齢に伴う変化とサル毛様体筋輪状線維のピロカルピンによる緊張時の変化から類推して、成人眼では毛様体筋は調節緊張時、水晶体を前方へ移動させる面では積極的機能を持つが、水晶体の厚さの変化は水晶体の弾性が主体で毛様体筋は受動的機能を分担しているのではないかと考える。

## VI 毛様体筋細胞の加齢変化と リポフスチン顆粒

### 1. 加齢に伴う毛様体筋の微細構造の変化

ヒト眼およびサル眼の毛様体筋の微細構造については Lützen<sup>55)</sup>, van der Zypen<sup>69)71)</sup>, Lütjen-drecoll<sup>70)</sup>, Ishikawa<sup>72)</sup>, 宇賀<sup>73)</sup>, Nishida<sup>74)</sup> の報告がある。

毛様体筋の筋細胞レベルにおける加齢変化を検討するために、毛様体筋を矢状面と径線線維、放射状線維および輪状線維が同一面にある毛様体筋の最も幅が広い水平面で超薄切片を作り電子顕微鏡で観察した。

#### 1) 材料および実験方法

『V.3 毛様体筋の加齢に伴う形態学的変化と画像解析による定量的検討』の項で使用したヒト毛様体の一部を径線方向にバイ型に細切して電子顕微鏡用資料

として処理したものを使用した。即ち2.5%グルタールアルデハイドで固定後、1%オスミウム酸で後固定し、エタノール系列で脱水、エポキシ樹脂に包埋した。超薄切片は酢酸ウラニル、クエン酸鉛で二重染色後、透過電子顕微鏡 (JEM 2000 EX, JEM 100 SX 日本電子, 東京) で観察した。

### 2. 結果および考按

グループAの幼児の毛様体筋では多数の筋細胞が線維束を形成しているが、筋細胞は細く筋細胞間には比較的広い間隙が見られて、筋線維束は粗な筋細胞の集団である。筋細胞内には mitochondria は少なく、myofilament は細胞内に全体にほぼ均一に見られるが、平滑筋の特長とされる dense body も数が少なく筋細胞は未発達である。細胞内に稀に lysosome が見られるが、phagosome や lipofuscin は殆ど見られない。細胞膜の外周を取り囲む基底板は菲薄で、細胞間隙には微細線維や微細顆粒が粗に見られるが膠原線維は余り見られない (図24a)。

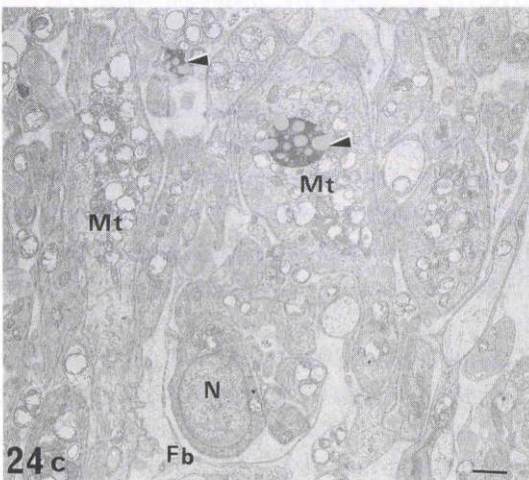
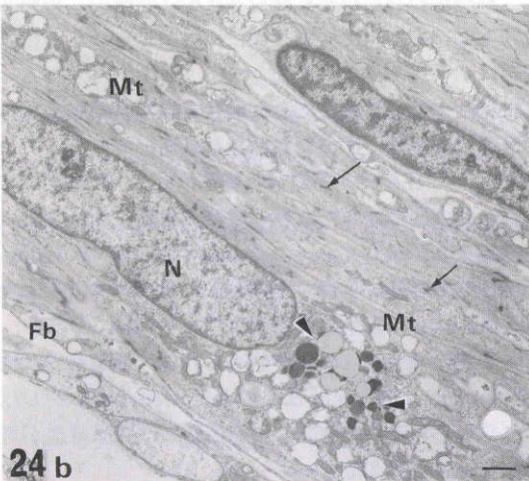
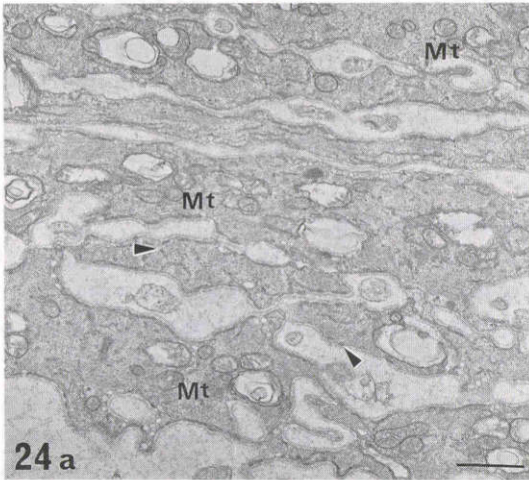
矢状断で殆ど直角に切れた輪状線維の筋細胞は凹凸が著名で不整形、活発な収縮性を示唆している。

グループBの成人毛様体筋細胞は太く、密に接して筋細胞間隙は非常に狭く線維芽細胞にかこまれて筋線維束を形成している。筋細胞中央に多数の mitochondria が認められて細胞の長軸方向に並行な myofilament は細胞の周辺部に押しやられて分布し、また多数の dense body が認められる。細胞質内には lysosome や lipofuscin などの inclusion body がしばしば認められる。細胞間の狭い間隙には膠原線維が増加している (図24b)。

グループCでは筋線維はグループBと殆ど差は認められないが、細胞質中に lipofuscin が認められる頻度が高く同一細胞内に2個以上見られる細胞がしばしば見られる。細胞間隙には膠原線維が増加している。

グループDでは筋細胞が全体に表面が平滑、断面が円形で細胞間隙が広く、細胞膜外周の基底板は厚く、細胞間隙には膠原線維の増加が見られ、増加した結合織により毛細血管と筋組織との間の距離が広がる傾向が見られる。細胞質内の mitochondria が多い部分に大型の phagosome や lipofuscin が認められる (図24c)。

van der Zypen<sup>71)</sup>, Ishikawa<sup>72)</sup> によるとヒト眼でもサル眼でも毛様体筋は基本的には数本しない十数本の筋細胞が集まり、その回りを線維芽細胞の突起で包まれた筋線維束が単位になっていて、個々の筋細胞の



細胞質中には多数の mitochondria, myofilament, dense body が見られ, 細胞膜の外周には基底板が連続して見られること, 筋細胞周囲の間質中に見られる多数の神経線維は, しばしば膨大部を作り筋細胞膜と直接又は基底板を介して接して居ることや, 毛様体筋の先端は強膜岬または後部線維柱帯層板へ移行すること<sup>73)~76)</sup>, その際横紋筋末端の腱構造物に相当する構造物が見られること<sup>73)</sup>などが明らかにされている。

van der Zypen<sup>69)</sup>によるとヒト毛様体筋では20~30歳から, 筋線維束間に微細顆粒状の結合織が見られ様になり, そのなかに線維芽細胞や膠原線維が見られ, それは加齢と共に増加すること, 50歳頃には筋細胞間の結合織の増加により毛様体筋が栄養血管から離される結果, 筋細胞内に lipofuscin が沈着し, 筋細胞自身に変性する筋細胞自身の变化, 即ち褐色変性が見られるようになり, 更に高齢になると筋細胞間に膠原線維が増加して, lipofuscin の沈着で障害された筋線維細胞は互いにばらばらに成ることを観察している。

今回の観察でも van der Zypen<sup>69)</sup>が述べている如く毛様体筋は幼児のグループ A では筋細胞は未熟で筋線維束は形成されていないが, 成人のグループ B になると van der Zypen<sup>71)</sup>, Ishikawa<sup>72)</sup>が述べて居るような典型的形態が見られ, 細胞断面は不規則で活発な活動性を示唆しているが, 高齢者グループ D では筋細胞表面が平滑で収縮, 弛緩があまり活発ではないことを示唆している。

グループ A の筋細胞質内には lysosome が見られ

図24 ヒト毛様体筋の電子顕微鏡写真

24a. 1歳9カ月毛様体筋経線維水平断, 細胞間隙が広く, その中に collagen fiber はほとんど見られない. 筋細胞質中には myofilament が均一に見られるが dense body (矢じり)や, mitochondria (Mt)は少ない. lysosome や lipofuscin はほとんど見られない. B1: 基底板, ×12,000.

24b. 37歳毛様体筋経線維矢状断, 筋細胞は線維芽細胞 (Fb) に囲まれて筋線維束を形成し, 筋細胞中央には多数の mitochondria (Mt)が見られる. Myofilament は細胞周辺部に分布し, 多数の dense body (矢印)の他に lysosome や lipofuscin (矢じり)も見られる. ×6,000.

24c. 70歳毛様体筋輪状線維矢状断, 筋細胞は表面が平滑, 断面が円形で細胞間隙が広い, 細胞質内にはしばしば lipofuscin (矢じり)が見られる. Mt: mitochondria, N: 核, Fb: 線維芽細胞. ×6,000.

phagosome や lipofuscin は非常に稀にしか見らず、加齢と共に lysosome のほかに phagosome や lipofuscin が見られるようになり、グループ D の毛様体筋の細胞質内にはしばしば lysosome, phagosome および lipofuscin が同時に、しかも複数で見られるなど、lysosome と lipofuscin は年齢と共に見られる頻度が増加する傾向が見られる。

Lipofuscin は Essner ら<sup>77)</sup>により確認された肝細胞内で acid-phosphatase 陽性の lysosome 系の細胞内小器官で、その後、脳神経などの神経細胞、心筋細胞、その他多くの組織細胞でも見出され<sup>78)</sup>、加齢と共に増加することから age pigment とも呼ばれている。眼組織では Streeten<sup>79)</sup>により、網膜色素上皮細胞(色素上皮)内で確認され、色素上皮における貪食された視細胞外節の一連の分解の場として詳細に検討され<sup>80)82)</sup>、更に加齢により増加することが知られて居る<sup>82)86)</sup>。更に最近ヒト視細胞内節にもその存在が明らかにされている<sup>87)</sup>。今回の観察で毛様体筋においても微細構造的に認められ、mitochondria 領域に多く加齢に伴い phagosome と共に増加する傾向が見られる。

## 2. 毛様体筋の lipofuscin 顆粒

出現する組織により微細構造が異なる<sup>88)</sup>。lipofuscin はその内部に acid-phosphatase などの水解酵素を保持し<sup>77)</sup>、紫外線に励起されて発生する蛍光の emission spectrum は520~670nm に極大値を持つ<sup>89)~91)</sup>。サル毛様体筋の細胞質中に微細構造的に認められる lipofuscin に電子顕微鏡的組織化学法により acid-phosphatase を証明し、顕微測光法により毛様体筋中の自発蛍光顆粒の蛍光特性を検討して、それが lipofuscin であることを確かめ、蛍光顕微鏡的に毛様体筋中の lipofuscin の加齢に伴う変化について検討した。

### 1-a) acid-phosphatase の検出

#### 材料および方法

材料：5歳カニクイザル眼2眼)

方法：ケタミン麻酔下に眼球摘出し眼軸を含む面で眼球を2分割、2.5%グルタルアルデヒド(pH 7.2, 0.1M カコジレート緩衝液)で前固定後、約15umの切片を作り、11%の割合で蔗糖を添加した pH 7.2, 0.1M カコジレート緩衝液に数回浸漬してから Gomori の反応液<sup>92)</sup>で37°C、30分間反応した。その後7.5%の割合で蔗糖を加えた酢酸緩衝液に数回浸漬、1%オスミウム酸で後固定してエタノール系列で脱水、エボン812に包埋した。超薄切片は無染色で透過電子顕微鏡 JEM

2000 EX (日本電子, 東京) で観察した。

### 1-b) 自発蛍光顆粒の顕微測光法

#### 材料および方法

材料：

ヒト毛様体筋：『V.3) 毛様体筋の加齢に伴う形態学的変化と画像解析による定量的検討』で使用したヒト眼20例20眼中38歳, 40歳73歳眼3眼の毛様体筋。

サル毛様体筋：『V.2) 瞳孔薬によるサル毛様体筋の緊張, 弛緩時の形態学的検討』で使用したサル眼16頭30眼中3歳眼1眼の毛様体筋。

実験方法：パラフィン包埋した無染色の眼球矢状断切片の毛様体筋中の自発蛍光顆粒の蛍光を落射型顕微鏡蛍光分光測光システム AH2-SRF (オリンパス光学, 東京) により励起光をピンホールで1細胞の大きさに設定し、励起フィルターUG 1, 透過フィルターL420で、測定開始波長400nm 測定終了波長700nm で分光測

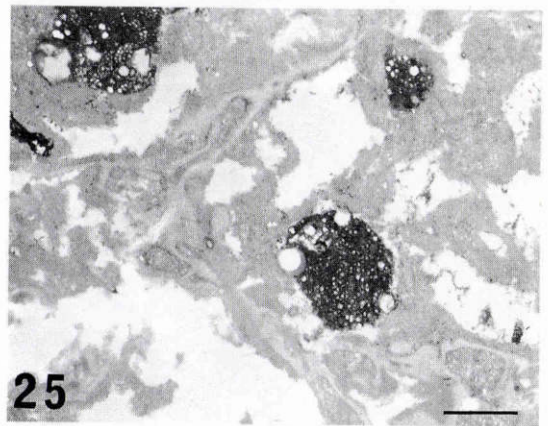


図25 電子顕微鏡的組織化学法によるサル毛様体筋の acid phosphatase 反応。電子密度の高い反応産物は lipofuscin 内に局限して見られる。×10,000。

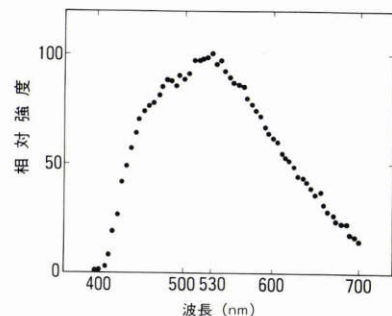


図26 毛様体筋内に見られる自発蛍光顆粒の emission spectrum, 530nm 付近に極大値が見られる。

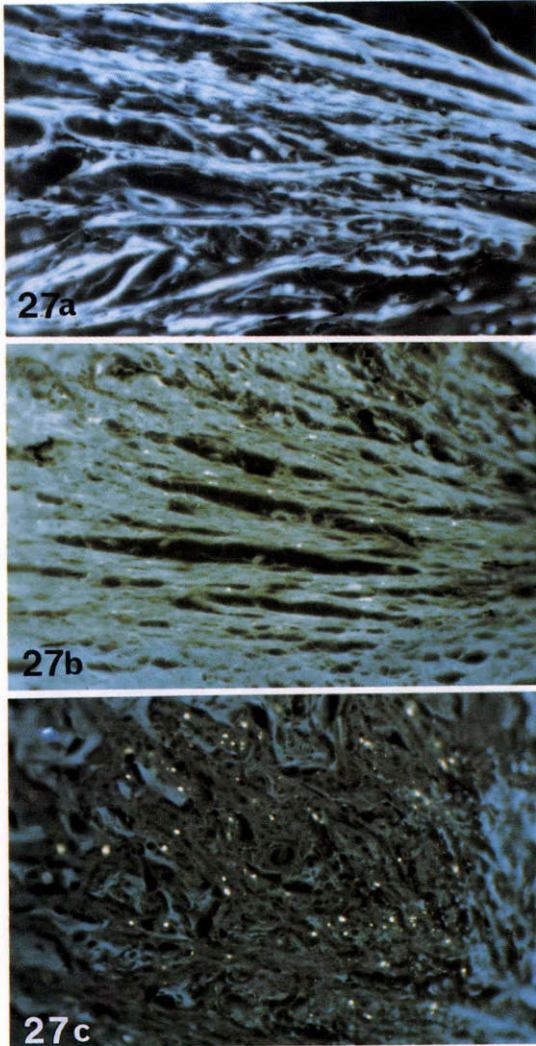


図27 ヒト毛様体筋内の自発蛍光顆粒, 原倍率×90.  
27a, 1歳9ヵ月毛様体筋, 自発蛍光顆粒はほとんど見られない。27b, 37歳毛様体筋, 自発蛍光顆粒が多数見られる。27c, 70歳毛様体筋, 更に多数の自発蛍光顆粒が見られる。

光した。

1-c) 毛様体筋自発蛍光顆粒の加齢に伴う変化

材料および方法

材料

ヒト毛様体筋：『V.3) 毛様体筋の加齢に伴う形態学的変化と画像解析による定量的検討』で使用したヒト眼20例20眼。

サル毛様体筋：『V.2) 瞳孔薬によるサル毛様体筋の緊張、弛緩時の形態学的検討』で使用したサル眼16

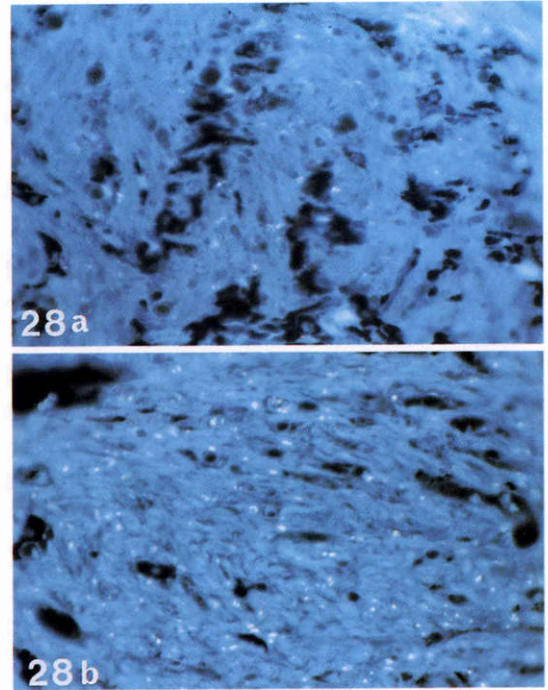


図28 サル毛様体筋内の自発蛍光顆粒, 原倍率×90.  
28a, 1歳毛様体筋内自発蛍光顆粒, ヒト毛様体筋に比べて多数見られる。28b, 22歳毛様体筋内自発蛍光顆粒, 更に多数の自発蛍光顆粒が見られる。

頭30眼。

方法：パラフィン包埋した無染色の眼球矢状断切片の毛様体筋中の自発蛍光顆粒を落射型蛍光顕微鏡BHS-RFK(オリンパス光学, 東京)により励起用UVフィルターおよび逕過フィルターL420で観察して倍率×90の1視野当たりの蛍光顆粒数を比較検討した。

2) 結果および考按：

Acid-phosphatase 反応は毛様体筋筋細胞質中の高電子密度の inclusion body 内に電子密度の高い反応生成物として認められ(図25), 微細構造的に lipofuscin と考えられた細胞内小器官は lysosome 系の inclusion body であることが認められた。

毛様体筋中の自発蛍光顆粒の蛍光は顕微蛍光分光測光法により emission spectrum は530nm 付近に極大値を持ち(図26), これまでに十分検討された網膜色素上皮の lipofuscin の蛍光特性<sup>89)~91)</sup>とほとんど一致している。

ヒト眼毛様体筋の自発蛍光顆粒はグループAの幼児の毛様体筋ではほとんど見られないが(図27a), グ

グループ B の成人の毛様体筋では多数見られ、グループ C, D と加齢に従ってその数が増加すると共に大きい顆粒が見られる (図 27b, 27c)。

サル毛様体筋ではグループ A の幼弱な毛様体筋でも可成りの蛍光顆粒が見られるが (図 28a), グループ D の高齢のサル毛様体筋では著明に増加し (図 28b), ヒト毛様体筋と同様に大きい顆粒が見られる。

ヒトおよびサル毛様体筋の自発蛍光顆粒の年代別、倍率×90の一視野当たりの数に付いて比較すると蛍光顆粒は年齢と共に連続的に増加し、特にヒト毛様体筋では71歳以上、サル眼毛様体筋では20歳以上の調節幅(力)が最も低下して筋線維が萎縮の状態にあるグループ D で蛍光顆粒の著明な増加が見られる (図29)。

Lipofuscin の自発蛍光のスペクトルは520~670nm に極大値を持つ<sup>89)~91)</sup>が、今回の実験ではメラニンの漂白が行なわれていないので530nm 付近に極大値が見られる<sup>90)</sup>もので、蛍光顕微鏡で観察した自発蛍光顆粒は lipofuscin と考えてほぼ間違いないものとする。

Lipofuscin が由来する細胞内小器官として Golgi 装置<sup>93)94)</sup>, mitochondria<sup>95)98)</sup>, lysosome<sup>77)99)~101)</sup>などが挙げられている。

Mitochondria を起源とする説<sup>95)~98)</sup>は本顆粒が mitochondria 領域によく見られることを根拠としているが、これまで mitochondria 内に lipofuscin と考えられる構造物や lipofuscin 中に mitochondria の 2 重膜構造物や cristae が認められていないことから、その可能性は否定されている。

色素上皮に付いては貪食された視細胞外節がその lysosome により消化されて lipofuscin に形成されてゆく過程が詳細に明らかにされており<sup>79)~82)</sup>, Essner ら<sup>75)</sup>の肝細胞に付いての研究からも lysosome 由来とするのが最も適切と考えられる。

Lipofuscin の機能に付いても種々の説が見られる。先ず本顆粒は代謝産物が単に蓄積したに過ぎないとする説<sup>102)103)</sup>, 細胞機能の低下や代謝機能の低下を推測する説<sup>99)104)105)</sup>, 酸素供給が不十分な細胞の酸素の蓄積機構とする説<sup>106)107)</sup>などが見られる。色素上皮では取り込んだ視細胞外節の消化過程の phagolysosome に fuscine 顆粒が取り込まれるとゆう複雑な過程が入るために機能については不明である<sup>85)</sup>。

Lipofuscin 顆粒は若い毛様体筋では数が少なく、加齢に伴って大きさも頻度も増すことから加齢と関連した pigment と考えられる。褐色萎縮は虚血性病変後の心筋に見られるが、その病理組織像の特徴は lipofus-

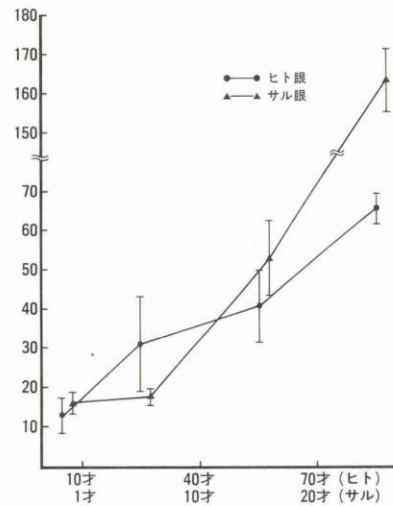


図29 ヒトおよびサル毛様体筋内1視野当たり(原倍率×90)の自発蛍光顆粒数の加齢に伴う変化。自発蛍光顆粒は加齢に伴い増加するが、高齢程その割合が高い傾向が見られる。

cin 顆粒の沈着を伴う萎縮である。

van der Zypen<sup>69)</sup>が述べているように加齢と共に毛様体筋細胞と毛細血管との間に結合織が増加して両者の間隔が広くなり筋細胞は相対的に虚血状態になることから細胞質中には酸素蓄積の場としての lipofuscin が増加することは目的的な生体の防衛反応であると考えられる。そして lipofuscin の増加は加齢と共に見られることになるので、この意味では lipofuscin は age pigment であり、それが増加することは毛様体筋の老化を示唆することにもなると考える。従って毛様体筋の機能の低下の原因の1つは筋細胞間の結合織の増加にあると考える。

## VII 考 按

調節幅(力)は自覚的、他覚的何れの方法で測定しても加齢に伴い低下する。

幼児眼は毛様体筋が未熟であるにもかかわらず、その調節幅(力)が大きく、毛様体筋が組織学的に成熟した成人眼の調節幅(力)はそれよりも小さいことから、幼児眼では調節に毛様体筋の積極的な影響は小さいと考えられる。

加齢に依り皮質線維が増加して水晶体の弾性が低下するにつれて、毛様体筋は体積が増加、調節緊張時の変形、移動、放射状線維の輪状走行線維への移行が増加して弾性を減じた水晶体が厚さを変えやすい状況を

作り出すことを示唆する所見が見られる。

成人毛様体筋は調節緊張時に水晶体を前方へ移動させる面で積極的役割を果たし、水晶体の厚さの変化は水晶体の弾性が主体ではないかと考えられる。

しかし、一方、加齢とともに毛様体筋の筋細胞間の結合織の増加に依る筋力の低下、筋細胞内での lipofuscin の蓄積、増加などの老化を示唆する変化が進行する。

終りに宿題報告の機会をお与え下さった日本眼科学会評議員各位並びに総会長北野周作教授、座長の労をお取りいただいた宇山昌延教授に心から感謝致します。また指定討論者としてご討論いただいた東北大学玉井 信教授に深謝致します。

本研究に貴重な資料をご提供下さいました九州大学猪俣孟教授、名古屋市大学栗屋 忍教授、名古屋市立大学馬嶋昭生教授、杉田眼科病院杉田紳一郎博士、杉田潤太郎博士に厚く御礼申しあげます。本研究にご協力いただいた国立名古屋病院安藤文隆博士、愛知医科大学市原一郎教授、川井範夫助教授、秋山 潔獣医師、Carl Zeiss、川口順三氏および瑞秀裕美氏、日立電子、福田電子、S.L.T. Japan に深謝します。

本研究に物心両面に亙り多大のご援助をお与え下さった愛知県眼科医会、名古屋市立大学眼科同窓会および愛知医科大学眼科同窓会の諸先生方に心から感謝致します。

本研究の一部は文部省科学研究費（一般研究 B 課題番号 63480399）の補助を受けたもので御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) **von Helmholtz H**: Ueber die Accomodation des Auges. Graefes Arch Ophthalmol 1: 2-74, 1855.
- 2) **Fincham EF**: The mechanism of accommodation. Br J Ophthalmol Supple 8: 5-80, 1937.
- 3) **Weale RA**: Presbyopia. Br J Ophthalmol 46: 660-668, 1962.
- 4) **Coleman DJ**: Unified model for accommodative mechanism. Am J Ophthalmol 69: 1063-1079, 1970.
- 5) **Brown N**: The change in shape and internal form of the lens of the eye on accommodation. Exp Eye Res 15: 441-459, 1973
- 6) **Fisher RF**: The vitreous and lens in accommodation. Trans Ophthalmol Soc UK 102: 318-322, 1982.
- 7) **Koretz JF, Handelman GH**: Model of the accommodative mechanism in the human eye. Vision Res 22: 917-927, 1982.
- 8) **Fisher RF**: The significance of the shape of the lens and capsular energy changes in accommodation. J Physiol 201: 21-47, 1969.
- 9) **Fisher RF**: Presbyopia and the changes with in the human crystalline lens. J Physiol 228: 765-779, 1973.
- 10) **Fisher RF**: The mechanisms of accommodation in relation to presbyopia. Eye 2: 646-649, 1988.
- 11) **Alpern M**: Accommodation, The Eye Vol 3, 217-254, ed, Davson H, Accademic Press, New York, 1962.
- 12) **Abramson DH, Fran LA, Coleman DJ**: Pilocarpine in the presbyope. Demonstration of an effect on the anterior chamber and lens thickness. Arch Ophthalmol 89: 100-102, 1973
- 13) **Fisher RF**: The force of contraction of the human ciliary muscle during accommodation. J Physiol 270: 51-74, 1977.
- 14) **鶴飼一彦, 石川 哲**: 調節の準静的特性. 日眼会誌 87: 1428-1434, 1983.
- 15) **Bito LZ, DeRoussean CJ, Kaufman PL, et al**: Age-dependent loss of accommodative amplitude in rhesus monkeys: An animal model for presbyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 23: 23-31, 1982.
- 16) **Kaufman PL, Bito LZ, DeRoussean CJ**: The development of presbyopia in primates. Trans Ophthalmol Soc UK 102: 323-326, 1982.
- 17) **向野和雄, 鶴飼一彦, 若倉雅登他**: 調節と輻輳の臨床. 神眼 5: 138-149, 1988.
- 18) **蒲山俊夫, 伏屋陽子, 宮崎仁志**: 調節の準静的特性における正常者の加齢変化. 日眼会誌 91: 494-597, 1987.
- 19) **Fisher RF, Pettet BE**: The postnatal growth of the capsule of the human crystalline lens. J Anat 112: 207-214, 1972.
- 20) **藤枝正直**: 23. 測定原理, NIDEK アコモドメーター-AA2000 測定原理資料, NIDEK, 蒲群.
- 21) **Smith P**: On the growth of the crystalline lens. Trans Ophthalmol Soc UK 3: 79-99, 1883.
- 22) **Scammon RE, Hedorff DB, Wilmer HA**: Growth of the components of the human eyeball II Comparison of the calculated volumes on the eye of the newborn and of adults, and their components. Arch Ophthalmol 43: 620-637, 1950.
- 23) **Brown N**: The change in lens curvature with age. Exp Eye Res 19: 175-183, 1974.
- 24) **Lowe RF and Clark BAJ**: Radius of curvature of the anterior lens surface, correlations in normal eyes and in eyes involved with primary angle-closure glaucoma Brit. J Ophthalmol 57: 471-474, 1973.



- 25) **Charles NW, Brown N**: Dimensions of the human eye relevant to radiation protection. *Phys Med Biol* 20: 202—218, 1975.
- 26) **Weekers R, Grieten J, Lavergne G**: Etude des dimensions de la chambre antérieure de l'œil humain la partie: Considérations biométriques. *Ophthalmologica* 142: 650—662, 1961.
- 27) **相沢克夫**: 前房深度に関する研究. 其の1. 正常眼の前房深度について. *日眼会誌* 62: 2283—2295, 1958.
- 28) **Brown N**: Quantitative slit image photography of the anterior chamber. *Trans Ophthalmol Soc UK* 93: 277—286, 1973.
- 29) **Johnson SB, Coakes RL, Brubaker RF**: A simple photogrammetric method of measuring anterior chamber volume. *Am J Ophthalmol* 85: 469—474, 1978.
- 30) **Fontana ST, Brubaker RF**: Volume and depth of the anterior chamber in the normal aging human eye. *Arch Ophthalmol* 98: 1803—1808, 1980.
- 31) **Patnaik B**: A photographic study of accommodative mechanisms: Changes in the lens nucleus during accommodation. *Invest Ophthalmol* 6: 601—611, 1967.
- 32) **Koretz JF, Neider MW, Kaufman PL, et al**: Slit-lamp studies of the rhesus monkey eye. I. Survey of the anterior segment. *Exp Eye Res* 44: 307—318, 1987.
- 33) **Koretz JF, Bertasso AM, Neider MW, et al**: Slit-lamp studies of the rhesus monkey eye: II. Changes in crystalline lens shape, thickness and position during accommodation and aging. *Exp Eye Res* 45: 317—326, 1987.
- 34) **Fisher RF**: The elastic contents of the human lens. *J Physiol* 212: 147—180, 1971.
- 35) **田中敬一**: 水晶体の形態について. *解剖誌* 42: 付9—10, 1967.
- 36) **Dickson DH, Grock GW**: Interlocking patterns on primate lens fibers. *Invest Ophthalmol* 11: 809—815, 1972.
- 37) **松戸武夫**: 人眼水晶体線維構造の走査電顕的研究. *日眼会誌* 77: 853—872, 1968.
- 38) **Kuwabara T**: The maturation of the lens cell: A morphologic study. *Exp Eye Res* 20: 427—443, 1975.
- 39) **Willekens B, Vrensen G**: The three-dimensional organization of lens fibers in the rabbit. A scanning electron microscopic reinvestigation. *Albrecht z Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 216: 275—289, 1981.
- 40) **Willekens B, Vrensen G**: The three-dimensional organization of lens fibers in the rhesus monkey. *Albrecht z Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 219: 112—120, 1982.
- 41) **二神種忠**: 各種動物水晶体線維の電子顕微鏡による比較的研究. 線維の突起様構造物について. *日眼会誌* 66: 1166—1176, 1962.
- 42) **Cohen AI**: The electron microscopy of the normal human lens. *Invest Ophthalmol* 4: 433—446, 1965.
- 43) **Farnsworth PN, Joseph Fu SC, Burke PA, et al**: Ultrastructure of rat eye lens fibers. *Invest Ophthalmol* 13: 274—279, 1974.
- 44) **Kuszek J, Alcalá J, Maisel H**: The surface morphology of embryonic and adult chick lens-fiber cells. *Am J Anat* 159: 395—410, 1980.
- 45) **Hansson H**: Scanning electron microscopy of lens of the adult rat. *Z Zellforsch* 107: 187—198, 1970.
- 46) **Hogan MJ, Alvaredo JA, Weddell JP**: *Histology of the Human Eye*, 628—677 Saunders, Philadelphia, 1971.
- 47) **Okinami S**: Freeze-fracture replica of the primate lens fibers. *Albrecht v Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 209: 51—58, 1978.
- 48) **Litwin JA**: Freeze-fracture demonstration of intercellular junctions in rabbit lens. *Exp Eye Res* 30: 211—214, 1980.
- 49) **Goodenough DA, Dick JSB II, Lyons JE**: Lens metabolic cooperation: A study of mouse lens transport and permeability visualized with freeze substitution autoradiography and electron microscopy. *J Cell Biol* 86: 576—589, 1980.
- 50) **駒井 昇, 西田祥藏**: 走査電子顕微鏡で観察したサル水晶体線維の加齢変化. *眼紀* 投稿準備中, 1990.
- 51) **Kaufman PL, Lütjen-Drecoll E**: Total iridectomy in primate in vivo: Surgical technique and postoperative anatomy. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 14: 766—771, 1975.
- 52) **Bito LZ, Kauman PL, Neider M, et al**: The dynamics of accommodation (Ciliary muscle contraction, zonular relaxation and lenticular deformation) as a function of stimulus strength and age in iridectomized rhesus eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 28(Suppl): 318(50), 1987.
- 53) **梶浦睦雄**: 毛様体鏡による毛様体部の観察. *日眼会誌* 57: 429—443, 1953. (昭28)
- 54) **荒木 実, 所 敬, 松尾千代子**: 調節に関する毛様体部の動態. *日眼会誌* 68: 1852—1857, 1964.
- 55) **鈴木 甫**: X線造影法による調節に伴う毛様体部動態の観察. *日眼会誌* 74: 858—869, 1970.

- 56) **Bárány EH, Rohen JW**: Localized contraction and relaxation within the ciliary muscle of the vervet monkey *cercopithecus aethiops* II Symp. on the structure of the eye (ed Rohen JW), 287—311, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1965.
- 57) **Lütjen E**: Histometrische Untersuchungen über den Ciliarmuskel der Primäten, *Albrecht v Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 171: 121—133, 1966.
- 58) **Rohen JW, Lütjen E, Bárány EH**: The relation between the ciliary muscle and the trabecular meshwork and its importance for the effect of miotics on aqueous outflow resistance A study in two contrasting monkey species *macaca irus* and *cercopithecus aethiops*. *Albrecht v Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 172: 23—47, 1967.
- 59) **Lütjen-Drecoll E, Tamm E, Kaufman PL**: Age-related loss of morphologic responses to pilocarpine in rhesus monkey ciliary muscle. *Arch Ophthalmol* 106: 1594—1598, 1988.
- 60) **Fuchs E**: Über den Ciliarmuskel, *Graefes Arch Ophthalmol* 120: 733—741, 1928.
- 61) **室本亀吉**: 人眼前房隅角部周囲ノ諸器官ノ形態学的知見補遺(続報)付。毛様体ノ形態オヨビ其ノ櫛状靭帯ニ対スル作用ニ就イテ。日眼会誌 42: 2047—2074, 1938.
- 62) **Wohlfart G**: Zur Kenntnis der Altersveränderungen der Augenmuskeln. *Z mikr anat Forsch* 44: 33—44, 1938.
- 63) **Rones B**: Senile changes and degenerations on the human eye. *Am J Ophthalmol* 21: 239—255, 1938.
- 64) **Stieve R**: Über den Bau des menschlichen Ciliarmuskels, seine physiologischen Veränderungen während des Lebens und seine Bedeutung für Akkommodation. *Z mikr -anat Forsch* 55: 3—88, 1949.
- 65) **Stieve R**: Über den Bau des menschlichen Ciliarmuskels, seine Veränderungen während des Lebens und seine Bedeutung für die Akkommodation. *Anat Anz* 97: 69—74, 1949.
- 66) **Kurus E**: Versuch einer morphologischen Analyse der Funktion und Dysfunktion der intraokularen Druckregulierung. *Klin Mbl Augenheilk* 132: 201—224, 1958.
- 67) **Valu L, Flachsmeyer R**: Über den normalen Aufbau und die Altersveränderungen der Bindegewebsfasern des Strahlenkörpers. *Acta Ophthalmol* 42: 826—835, 1964.
- 68) **Witmer R**: Alterveränderungen von Iris und Ciliarkörper. *Fortsche Augenheilk* 17: 131—137, 1966.
- 69) **van der Zypen E**: Licht-und-elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Altersveränderungen am M. ciliaris im menschlichen Auge. *Albrecht v Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 179: 332—357, 1970.
- 70) **Lütjen-Drecoll E, Tamm E, Kaufman PL**: Age changes in rhesus monkey ciliary muscle: Light and electron microscopy. *Exp Eye Res* 47: 885—899, 1988.
- 71) **van der Zypen E**: Licht-und-elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Bau und die Innervation des Ciliarmuskels bei Mensch und Affe (*Cercopithecus aethiops*). *Albrecht v Graefes Arch klin exp Ophthalmol* 174: 143—168, 1967.
- 72) **Ishikawa T**: Fine structure of the human ciliary muscle. *Invest Ophthalmol* 1: 587—608, 1962.
- 73) **宇賀茂三**: 毛様体筋の特性に関する電子顕微鏡組織学的研究。第2報。ヒト毛様体筋の前方終着部の微細構造について。日眼会誌 72: 1019—1025, 1968.
- 74) **Nishida S**: Scanning electron microscopy of ciliary muscle of monkey eye. *J Jpn Ophthalmol* 30: 351—359, 1986.
- 75) **Calacans OM**: Arquitetura do musculo ciliar no homan. *Anais Fac Med Univ São Paulo* 27: 3—98, 1953.
- 76) **Rohen JW**: Über den Ansatz der Ciliarmuskulatur im Bereich der Kammerwinkels (3. Morphologischer Beitrag zum Problem der Kammerwasserzirkulation). *Ophthalmologica* 131: 51—60, 1956.
- 77) **Essner E, Novikoff AB**: Localization of acid phosphatase activity in hepatic lysosomes by means of electron microscopy. *J Biophysic Biochem Cytol* 9: 773—784, 1961.
- 78) **Brizzee KR, Ordy JM**: Cellular features, regional accumulation, and prospects of modification of age pigments in mammals, In *Age Pigments*, ed Sohal QS, Chapt 4, 102—154, Elsevier/North-Holland, esterdam, 1981.
- 79) **Streeten BW**: The sudanophilic granules of the human retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 66: 391—398, 1961.
- 80) **Young RW, Bok D**: Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process. *J Cell Biol* 42: 329—403, 1969.
- 81) **Ishikawa T, Yamada E**: The degradation of

- the photoreceptor outer pigment within the pigment epithelial cell of rat retina. *J Electron Microscop* 19 : 85—91, 1970.
- 82) **Feeney L** : Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17 : 583—600, 1978.
  - 83) **Wing GL, Blanchard GL, Weiter JJ** : The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal, pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17 : 601—607, 1978.
  - 84) 水野計彦, 星野元宏 : 網脈絡膜の Aging に関する病理組織学的研究—第3報—, 電子顕微鏡による黄斑部色素上皮の観察. *日眼会誌* 88 : 647—652, 1984.
  - 85) **Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S** : Aging human RPE : Morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25 : 195—200, 1984.
  - 86) **Mishima H, Hasebe H, Kondo K** : Age changes in the fine structure of the human retinal pigment epithelium. *Jpn J Ophthalmol* 22 : 476—485, 1978.
  - 87) **Iwasaki M, Inomata H** : Lipofuscin granules in human photoreceptor cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 671—679, 1988.
  - 88) **Ikeda H, Tauchi H, Sato T** : Fine structural analysis of lipofuscin in various tissues of rat of different ages. *Mechanisms of Ageing and Development* 33 : 77—93, Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd, 1985.
  - 89) **Eldred GE, Miller GV, Stark WS, et al** : Lipofuscin : Resolution of discrepant fluorescence data. *Science* 216 : 757—759, 1982.
  - 90) **Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al** : Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 145—152, 1986.
  - 91) **Eldred GE, Katz ML** : Fluorophores of the human retinal pigment epithelium. Separation and spectral characterization *Exp Eye Res* 47 : 71—86, 1988.
  - 92) **Gomori G** : *Microscopic histochemistry : Principles and Practice*, 189—194, University of Chicago, Press, Chicago, 1952.
  - 93) **Dalton AJ, Felix MD** : A comparative study of the Golgi complex. *J Biophysic Biochem Cytol* 2 : 79—84(Suppl), 1956.
  - 94) **Bondareff W** : Genesis of intracellular pigment in spinal ganglia of senile rats. An electron microscope study. *J Gerontol* 12 : 364—369, 1957.
  - 95) **Roizin L** : Some basic principles of “molecular pathology” : 3. Ultrastructural organelles as structural-metabolic and pathogenetic gradients. *J Neuropath exp Neurol* 23 : 209—252, 1964.
  - 96) **Hasan M, Glees P** : Genesis and possible dissolution of neuronal lipofuscin. *Gerontologia* 18 : 217—236, 1972.
  - 97) **Gopinath G, Glees P** : Mitochondrial genesis of lipofuscin in the mesencephalic nucleus of the V nerve of aged rats. *Acta Anat* 89 : 14—20, 1974.
  - 98) **Takahashi A, Philpott DE and Miquel J** : Electron microscope studies on aging *Drosophila melanogaster*. I. Dense bodies. *J Gerontol* 25 : 210—217, 1970.
  - 99) **Samorajski T, Keefe J, Ordy JM** : Intracellular localization of lipofuscin age pigment in the nervous system. *J Gerontol* 19 : 262—276, 1964.
  - 100) **Brizzee KR, Johnson FA** : Depth distribution of lipofuscin pigment in cerebral cortex of albino rat. *Acta Neuropath* 16 : 205—219, 1970.
  - 101) **Hirsch HE** : Enzymic levels of individual neurons in relation to lipofuscin content. *J Histochem Cytochem* 18 : 268—270, 1970.
  - 102) **Bloom FE, Fawcett DW** : *Textbook of Histology*, 9th ed, 52, WB Saunders, Philadelphia, 1968.
  - 103) **Kormendy ChG, Bender AD** : Chemical interference with aging. *Gerontologia* 17 : 52—64, 1971.
  - 104) **Whiteford R, Getty R** : Distribution of lipofuscin in the canine and porcine brain as related to aging. *J Gerontol* 21 : 31—44, 1966.
  - 105) **Zeman W** : The neuronal ceroid-lipofuscinoses Batten-Vogt syndrome : A model for human aging? *Advan Gerontol Res* 3 : 147—170, 1971.
  - 106) **Karnauchov VN, Tataryunas JR, Petrunyaka VV** : Accumulation of carotenoids in brain and heart of animals on aging : The role of carotenoids in lipofuscin formation. *Mech Age Develop* 2 : 201—210, 1972.
  - 107) **Friede RL** : The relation of the formation of lipofuscin to the distribution of oxidative enzymes in the human brain. *Acta Neuropath* 2 : 113—125, 1962.