

ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果

三宅 謙作¹⁾, 増田寛次郎²⁾, 白土 城照³⁾, 大鹿 哲郎³⁾, 江口甲一郎⁴⁾
 星 兵仁⁵⁾, 馬嶋 慶直⁶⁾, 木村 亘⁷⁾, 林 文彦⁸⁾

¹⁾眼科三宅病院, ²⁾虎の門増田眼科, ³⁾東京大学医学部眼科学教室, ⁴⁾江口眼科病院

⁵⁾今泉西病院, ⁶⁾藤田保健衛生大学医学部眼科学教室, ⁷⁾木村眼科内科病院, ⁸⁾林眼科病院

要 約

我々は超音波乳化吸引法と小切開対応アクリル foldable 眼内レンズ挿入症例を対象とし、多施設計画的検討により非ステロイド点眼液(0.1% ジクロフェナク点眼液)とステロイド点眼液(0.1% フルオロメトロン点眼液)の嚢胞様黄斑浮腫(CME)の予防効果とレーザーフレアセルメトリーによる血液房水柵機能を比較検討した。CMEの発生頻度はジクロフェナク群で53例中3例(5.7%)、フルオロメトロン群で53例中29例(54.7%)で、前者は後者と比べ、有意に発生頻度が低かった。ジクロフェナク群の術後の前房フレア値はフルオロメトロン

群のそれと比較し、有意に低値を示した。また、CME発現症例の前房フレア値は未発現症例と比較し、有意に高値を示した。以上から、ジクロフェナク点眼液は白内障手術後のCMEの発現抑制に対し有用であり、このCMEの発生は血液房水柵機能と密接な関係があった。(日眼会誌 102: 522—530, 1998)

キーワード: シクロオキシゲナーゼ抑制剤, ジクロフェナク点眼液, 嚢胞様黄斑浮腫, 血液房水柵機能, ステロイド点眼液

Preventive Effects of Diclofenac Ophthalmic Solution on Post-cataract-surgical Cystoid Macular Edema

Kensaku Miyake¹⁾, Kanjiro Masuda²⁾, Shiroaki Shirato³⁾, Tetsuro Oshika³⁾, Koichiro Eguchi⁴⁾
 Hyozi Hoshi⁵⁾, Yoshinao Majima⁶⁾, Wataru Kimura⁷⁾ and Fumihiko Hayashi⁸⁾

¹⁾Miyake Eye Hospital, ²⁾Toranomon Masuda Eye Clinic

³⁾Department of Ophthalmology, The Tokyo University School of Medicine

⁴⁾Eguchi Eye Hospital, ⁵⁾Imaizumi-West Hospital

⁶⁾Department of Ophthalmology, Fujita Health University School of Medicine

⁷⁾Kimura Eye & Internal Medicine Hospital, ⁸⁾Hayashi Eye Hospital

Abstract

Using eyes undergoing phacoemulsification followed by implantation of a foldable acrylic intraocular lens (IOL) designed for small-incision cataract surgery, a multi-center study was performed to compare a non-steroidal ophthalmic solution (0.1% diclofenac) to a steroidal ophthalmic solution (0.1% fluorometholone) in preventing cystoid macular edema (CME) and inducing disruption of the blood-aqueous barrier determined by laser flare cellmetry. The incidence of CME, noted in 3 out of 53 eyes (5.7%) receiving diclofenac and in 29 out of 53 eyes (54.7%) receiving fluorometholone, was significantly lower in the diclofenac group. The flare in the ante-

rior chamber was also significantly lower in the diclofenac group; when compared between eyes with and without CME, the amount of flare was significantly higher in the former group. These findings suggest that diclofenac effectively prevents CME following cataract surgery and that CME is closely related to the breakdown of the blood-aqueous barrier. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 522—530, 1998)

Key words: Cyclooxygenase inhibitor, Diclofenac ophthalmic solution, Cystoid macular edema, Blood-aqueous barrier, Fluorometholone ophthalmic solution

別刷請求先: 462-0823 愛知県名古屋市北区東大曾根町上5-1070 湘山会眼科三宅病院 三宅 謙作
 (平成9年8月13日受付, 平成10年3月13日改訂受理)

Reprint requests to: Kensaku Miyake, M.D. Miyake Eye Hospital, 1070 Kami-5, Higashiozone-cho, Kita-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 462-0823, Japan

(Received August 13, 1997 and accepted in revised form March 19, 1998)

I 緒 言

最新の術式, すなわち, 超音波乳化吸引法に引き続く小切開対応 foldable 眼内レンズ (以下, IOL) 挿入術における炎症性血液房水嚢破壊と, これに関連する嚢胞様黄斑浮腫 (以下, CME) の発生様態およびそれらの非ステロイド性消炎剤による抑制効果の詳細は明らかでない。

日本で 1970 年代後半に世界にさきがけて行われた非ステロイド性消炎剤による白内障術中縮瞳, 術後炎症および CME に対する予防法^{1)~5)}は, その後, 世界中で広く行われるようになった。

非ステロイド性点眼液による CME の予防効果については, 白内障嚢内摘出術 (ICCE) の時代に Miyake ら^{2)~4)}により報告されたのが最初である。その後, 術式の変遷とともに各術式に対する非ステロイド性点眼液の CME の予防に関しては多数の報告^{6)~19)}がみられる。これらの研究方法はさまざまであり, 二重盲検による計画的検討あるいは多施設による検討は少なく⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁷⁾, 我が国では多施設による計画的検討はみられない。術後の炎症に関しては人種差があることが知られており²⁰⁾, そのような意味からも我が国における詳細な検討が必要である。

また, 初期の報告では CME と炎症性血液房水嚢破壊の関連が示唆されたが³⁾, その後, 非ステロイド性点眼液の血液房水嚢破壊, CME それぞれの予防効果について別途に検討されてきたものの, 相互の関連についての詳細な検討がみられず, この点に関する計画的な検討も必要である。

本研究では上記最新術式後の血液房水嚢機能および CME 発生様態と, それらのステロイド性点眼液と非ステロイド性点眼液による抑制効果の比較について, 多施設による計画的な検討を行った。

II 対象と方法

ジクロフェナク点眼液の白内障術後 CME および血液房水嚢破壊抑制効果について, 江口眼科病院, 今泉西病院, 東京大学, 東京大学分院, 眼科三宅病院, 藤田保健衛生大学, 木村眼科内科病院, 林眼科病院の 8 施設において,

以下の方法で検討を行った。

試験方法は, 封筒法による多施設群間比較オープン試験であった。比較した薬剤は, 0.1% ジクロフェナク点眼液とフルオロメトロン 0.1% 点眼液であった。ジクロフェナクはフェニール酢酸誘導体で, この 0.1% 溶液 (ジクロード[®]) を使用した。ジクロフェナクは, インドメタシンと同等の眼内移行と同等以上の力価を有する²¹⁾。フルオロメトロンは, 0.1% 溶液 (フルメトロン[®]) を使用した。

各施設で, あらかじめ設定した対象症例の選択基準と除外基準に従った老人性白内障の 5~14 眼の連続症例を対象とした。選択基準は年齢が 60 歳以上 70 歳以下, 片眼のみの手術症例, 両眼の場合, 片眼手術後 6 か月以上経過した例であった。除外基準は, ① 試験開始 1 か月以内に急性の眼感染症あるいは炎症性疾患を有する例, ② ジクロフェナク, フルオロメトロンに過敏症を有する例, ③ フルオレセインナトリウム (フルオレサイト[®]) に過敏症を有する例, ④ 内眼手術の既往を有する例, ⑤ 眼外傷の既往を有する例, ⑥ 偽落屑症候群, ⑦ ぶどう膜炎, 緑内障あるいはその既往を有する例, ⑧ 糖尿病眼合併症, 腎疾患合併症, ⑨ 重篤な心不全, 心筋梗塞, 脳血管障害, ⑩ コントロール不良な高血圧であった。

対象患者に対し, ヘルシンキ宣言の精神に則り, 各医療機関の Institutional Review Board (IRB) の承認後, 本試験の内容, 蛍光眼底造影法実施について十分説明し, 試験参加について自由意志による文書同意を得た。

手術方法は, 全例無縫合あるいは縫合 (1 針) の小切開創を使用し, continuous curvilinear capsulorhexis と超音波乳化吸引法に引き続きアクリル製 foldable IOL (Alcon 社製アクリソフ[®]) を水晶体嚢内に挿入した。

点眼方法は, 各試験薬剤を手術眼に手術前 4 回 (3 時間前, 2 時間前, 1 時間前, 30 分前), 手術後 1 日 3 回, 術後 8 週間点眼した。また, 術前・術後において併用する薬剤はミドリン P[®] 点眼液およびタリビット[®] 点眼液とし, その他, 薬効に影響を及ぼすと考えられる薬物の併用は行わないものとした。

評価および観察項目としては, 患者背景, 手術内容, 視力, 眼圧, レーザーフレアセルメトリーによる前房フレア

表 1 試験スケジュール

		手術	手術後					終了時
		開始前	1 日 目	3 日 目	1 週 目	2 週 目	5 週 目	8 週 目
FAG ²⁾							○	
LFCM ¹⁾	フレア値	○	○	○	○	○	○	○
	セル値	○	○	○	○	○	○	○
視	力	○	○	○	○	○	○	○
眼	圧	○	○		○		○	○

FAG: 蛍光眼底造影法, LFCM: レーザーフレアセルメトリー

表 2 患者の背景

		ジクロフェナク群	フルオロメトロン群	検 定
年齢 (歳：平均値±標準偏差)		66.32±3.14		N.S. p = 0.654
	男 性	26	25	N.S. p = 0.846
性別 (眼数)	女 性	27	28	

検定方法：Student's t-test, χ^2 test, N.S.：統計学的有意差なし

表 3 手術内容の背景

		ジクロフェナク群	フルオロメトロン群	検 定
手術時間 (分：平均値±標準偏差)		14.02±3.89	15.11±5.04	N.S. p = 0.214
	水晶体硬度 (平均値±標準偏差)	2.45±0.87	2.31±0.61	N.S. p = 0.302
U/S 時間 (秒：平均値±標準偏差)		78.26±52.43	68.36±33.53	N.S. p = 0.249
	灌流液量 (ml：平均値±標準偏差)	107.92±46.71	99.25±56.91	N.S. p = 0.393

平均値±標準偏差

表 4 ジクロフェナク群とフルオロメトロン群における矯正視力の群間比較

薬 剤	手術前	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 1 週間目	術後 2 週間目	術後 5 週間目	術後 8 週間目
ジクロ フェナク群	0.367 ±0.246 n = 36	0.890 ±0.247 n = 30	1.059 ±0.223 n = 34	1.112 ±0.245 n = 34	1.084 ±0.234 n = 32	1.119 ±0.233 n = 31	1.130 ±0.218 n = 27
フルオロ メトロン群	0.414 ±0.283 n = 40	0.868 ±0.247 n = 37	0.944 ±0.315 n = 34	0.917 ±0.282 n = 36	1.031 ±0.300 n = 36	1.016 ±0.296 n = 32	1.048 ±0.300 n = 29
	N.S. p = 0.441	N.S. p = 0.730	N.S. p = 0.730	** p = 0.002	N.S. p = 0.410	N.S. p = 0.127	N.S. p = 0.248

** : p < 0.01

表 5 ジクロフェナク群・フルオロメトロン群における眼圧(mmHg)の推移(術前との比較)

薬 剤	手術前	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 1 週間目	術後 2 週間目	術後 5 週間目	術後 8 週間目
ジクロフェナク群	12.67±2.80 n = 51	12.84±3.34 N.S. p = 0.895 n = 51	11.54±2.47 ** p = 0.008 n = 50	11.73±2.94 * p = 0.029 n = 52	11.75±2.95 * p = 0.027 n = 44	11.40±2.80 *** p = 0.0007 n = 52	11.37±2.64 *** p = 0.0002 n = 49
フルオロメトロン群	12.94±3.03 n = 53	12.43±3.46 N.S. p = 0.138 n = 49	10.56±2.99 *** p = 0.000005 n = 46	11.06±3.05 *** p = 0.00001 n = 52	11.71±3.06 ** p = 0.0010 n = 45	11.14±2.68 *** p = 0.0000002 n = 51	11.85±3.12 ** p = 0.0024 n = 48

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

表 6 三宅分類²⁾による CME 発現分布

薬 剤	0°	I°	II°	III°	CME 発現率 (%)	検定
ジクロフェナク群	50	2	1	0	5.7	*** p = 3.4×10 ⁻⁸
フルオロメトロン群	24	9	16	4	54.7	

CME：囊胞様黄斑浮腫，検定方法：Mann-Whitney U-test, *** : p < 0.001

表 7 ジクロフェナク群とフルオロメトロン群におけるフレア値(PC/msec)の群間比較

薬 剤	手術前	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 1 週間目	術後 2 週間目	術後 5 週間目	術後 8 週間目
ジクロ フェナク群	8.15 ± 7.64 n = 53	16.59 ± 14.10 n = 52	12.77 ± 9.97 n = 53	10.48 ± 3.48 n = 52	10.65 ± 5.24 n = 51	8.04 ± 4.38 n = 52	6.60 ± 2.78 n = 49
フルオロ メトロン群	7.95 ± 7.06 n = 53	24.01 ± 24.75 n = 52	31.63 ± 26.73 n = 52	30.36 ± 30.12 n = 51	18.17 ± 12.80 n = 53	11.01 ± 6.28 n = 50	9.67 ± 4.95 n = 47
	N.S.	N.S.	***	***	***	**	***
	p=0.886	p=0.064	p=9.1×10 ⁻⁶	p=0.00001	p=0.0002	p=0.0067	p=0.0003

検定方法: Welch's t-test ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

表 8 フルメトロン群における CME 未発現群と発現群とのフレア値(PC/msec)の群間比較

薬 剤	手術前	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 1 週間目	術後 2 週間目	術後 5 週間目	術後 8 週間目
CME 未発現群	8.92 ± 10.10 n = 24	21.70 ± 32.51 n = 24	18.56 ± 11.86 n = 24	19.75 ± 22.74 n = 24	13.12 ± 10.88 n = 24	8.87 ± 5.59 n = 23	8.35 ± 4.88 n = 20
CME 発現群	7.14 ± 2.73 n = 29	25.08 ± 16.20 n = 29	42.85 ± 30.78 n = 28	39.79 ± 33.04 n = 27	22.35 ± 12.93 n = 29	12.84 ± 6.35 n = 27	10.66 ± 4.89 n = 27
	N.S.	N.S.	**	*	**	*	N.S.
	p=0.412	p=0.747	p=0.001	p=0.017	p=0.008	p=0.025	p=0.117

検定方法: Welch's t-test * : p < 0.05, ** : p < 0.01

表 9 両群における CME 未発現群と発現群とのフレア値(PC/msec)の群間比較

薬 剤	手術前	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 1 週間目	術後 2 週間目	術後 5 週間目	術後 8 週間目
CME 未発現群	8.36 ± 8.56 n = 74	18.68 ± 22.01 n = 72	13.75 ± 9.43 n = 74	13.40 ± 13.89 n = 73	11.21 ± 7.60 n = 51	7.88 ± 4.09 n = 72	6.99 ± 3.48 n = 67
CME 発現群	7.34 ± 2.92 n = 32	23.95 ± 15.86 n = 32	42.08 ± 29.96 n = 31	37.16 ± 32.31 n = 30	21.84 ± 12.40 n = 32	13.38 ± 6.71 n = 30	10.68 ± 4.85 n = 29
	N.S.	N.S.	***	***	***	***	***
	p=0.363	p=0.172	p=7.8×10 ⁻¹¹	p=9.8×10 ⁻⁷	p=6.3×10 ⁻⁷	p=2.4×10 ⁻⁶	p=0.00007

*** : p < 0.001

表10 ジクロフェナク群とフルオロメトロン群におけるセル値(セル数/0.075 mm²)の群間比較

薬 剤	手術前	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 1 週間目	術後 2 週間目	術後 5 週間目	術後 8 週間目
ジクロ フェナク群	0.51 ± 1.19 n = 52	6.37 ± 9.84 n = 50	3.38 ± 8.03 n = 51	0.85 ± 1.43 n = 50	0.41 ± 0.61 n = 50	0.09 ± 0.19 n = 50	0.38 ± 1.85 n = 48
フルオロ メトロン群	0.29 ± 0.73 n = 53	10.02 ± 13.75 n = 48	7.25 ± 11.28 n = 48	3.90 ± 8.47 n = 50	1.19 ± 2.27 n = 52	0.31 ± 0.77 n = 48	0.21 ± 0.43 n = 27
	N.S.	N.S.	N.S.	*	*	N.S.	N.S.
	p=0.260	p=0.133	p=0.052	p=0.015	p=0.022	p=0.056	p=0.532

* : p < 0.05

値およびセル値, 蛍光眼底造影法による CME の評価であった。これらの検査の術後の試験スケジュールを表 1 に示す。

蛍光眼底造影法による CME の評価は, 術後 5 週目に撮影したフィルムについて著者の一人が二重盲検的に行った。評価方法は既報³⁾に従った。すなわち, 0° は蛍光像(後期, 以下同じ)で色素の痕跡も認めない。I° は蛍光像

で僅かに嚢腫腔への色素の貯留をみるが, 中心窩を囲む完全な輪状を呈さない。II° は蛍光像でほぼ完全な輪状の嚢腫腔への色素の貯留を認め, その直径が 2.0 mm を越えない。III° は輪状の蛍光像の直径が 2.0 mm 以上とした。なお, 水晶体硬度はエメリーリトル分類, 灌流液は Balanced Salt Solution を使用した。

統計的解析方法として, 患者の背景および手術内容の

背景は χ^2 検定および Students' t-test, 両群の矯正視力は Students' t-test, 眼圧は Paired t-test, CME の発現分布は Mann-Whitney U-test, フレア値およびセル値の比較は Welch's t-test を用いて比較検討した。

III 結 果

試験導入時の症例は合計 118 例, ジクロフェナク群 59 例, フルオロメトロン群 59 例であったが, ジクロフェナク群, フルオロメトロン群でいずれも 6 例の除外症例が生じた。理由は, 合併症などで点眼を中止した症例がジクロフェナク群で 1 例, フルオロメトロン群で 2 例, また体調不良およびフルオレセイン皮内反応陽性で蛍光眼底造影法が実施できなかった症例がジクロフェナク群で 5 例, フルオロメトロン群で 4 例であった。最終的に解析対象症例となったのはジクロフェナク群 53 例, フルオロメトロン群 53 例の合計 106 例であった。

患者の背景を表 2 に示す。年齢, 性別において, いずれもジクロフェナク群, フルオロメトロン群の間に有意差はなかった。

表 3 に手術内容の背景を示す。手術時間, 水晶体硬度, 超音波時間, 灌流流量において, 両群の間に有意差はなかった。

視力の推移を表 4 に示す。両群間に有意差はなかった。

眼圧の推移を表 5 に示す。眼圧は両群とも術前と比較し, 術後 3 日目, 1, 2, 5 週目および 8 週目で有意に低値を示した。

表 6 に術後 5 週目における両群の CME 発生頻度を示す。CME 発生頻度は, ジクロフェナク群で 53 例中 3 例 (5.7%), フルオロメトロン群で 53 例中 29 例 (54.7%) で, ジクロフェナク群はフルオロメトロン群に比べ統計学的に有意に低い発生頻度を示した。

表 7 にジクロフェナク群とフルオロメトロン群の間のフレア値の比較を示す。術後 3 日目, 1, 2, 5 週目および 8 週目において, 各々統計学的有意にフルオロメトロン群はジクロフェナク群に比べ高いフレア値を示した。

表 8 にフルオロメトロン群における CME 未発現群と発現群との間のフレア値の比較を示す。術後 3 日目, 1, 2 および 5 週目において, CME 発現群は未発現群に比べ有意に高値のフレア値を示した。

表 9 に両群における CME 未発現群と CME 発現群との間のフレア値の比較を示す。手術後 3 日目, 1, 2, 5 週目および 8 週目において, 統計学的有意に CME 発現群は未発現群に比べ高いフレア値を示した。

表 10 にジクロフェナク群とフルオロメトロン群との間の術後のセル値の比較を示す。術後 1 週目および 2 週目において, フルオロメトロン群はジクロフェナク群に比べ有意に高いセル値を示した。

IV 考 按

図 1 に 1977 年, Miyake^{21,22)}により報告された白内障術後の CME の発生に関する作業仮説を示す。主に虹彩で prostaglandins, その他の炎症性 mediator が生合成され, prostaglandins 自身, あるいは血液房水柵の破壊によって房水中に他の起炎症性物質も貯留する。この貯留には虹彩毛様体に存在するとされる prostaglandins に対する能動輸送機能の低下²³⁾²⁴⁾も関わっていると考えられる。この房水柵の破壊には加齢, 糖尿病など全身性の血管病, 緑内障, ぶどう膜炎などは predisposition として関わる。房水中に貯留した起炎症物質は硝子体中を拡散し, 網膜血管の透過性の亢進を起こさせる。このような過程で CME は起こってくると考えられる。CME の発生場所である網膜血管, すなわち, 血液網膜柵の脆弱性も重要な因子である。すなわち, 加齢, 高血圧, 糖尿病などの因子はいずれも CME の発生の重要な predisposition となる。

上記作業仮説の特色の一つは, CME の原因現象あるいは併存現象として血液房水柵の破壊を重視していることである。原因現象としては前項で述べたとおりである。併存現象として血液房水柵の破壊は CME を併発する他の疾患, 例えば網膜色素変性, 眼内腫瘍, 静脈閉塞症, 糖尿病網膜症などにおいても一律にみられる所見である²⁵⁾。これは CME を発生する病態などでは, 主に化学的伝達物質によって眼内柵が一律に破壊されるという一面を示唆していると考えられる²⁵⁾。

白内障手術後の CME の発生に関する血液房水柵の破

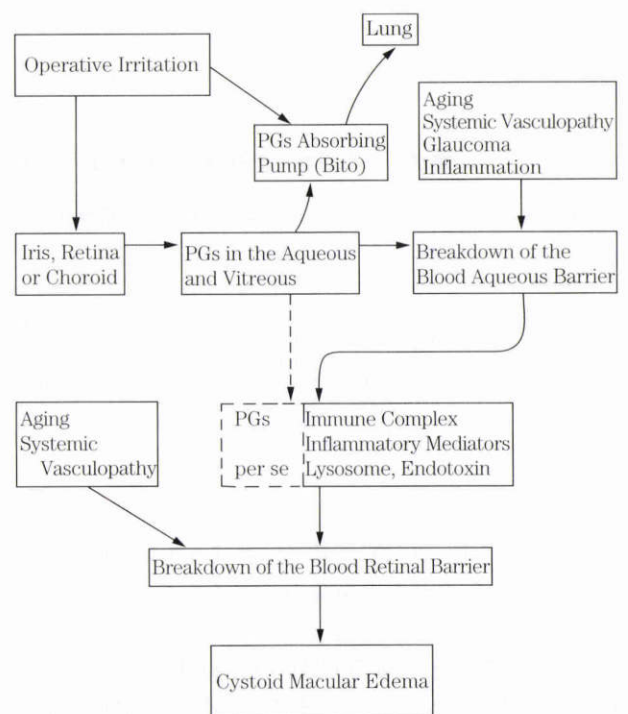


図 1 眼内手術後の嚢胞様黄斑浮腫発生に関する作業仮説²¹⁾²²⁾。

綻の重要性は、Miyake³¹⁾の初期の ICCE 後の症例の検討で示唆されている。しかし、今日までこの点の明瞭な証明はなかった。本編で我々はすべての症例でレーザーフレアセルメトリーを使用し、CME の発生様態と同時に血液房水柵の機能を術後経時的に測定した。その結果によると、CME 発生症例は CME 未発生症例と比較して統計学的に極めて有意に血液房水柵の破綻が大きいこと、さらに、これが術後数週間持続していることが明らかになった(表 8, 9)。このことは、前述の作業仮説で述べた CME 発生に関する原因現象、および併存現象として血液房水柵の破壊が重要であることを証明している。血液房水柵の破壊の大きさと CME 発生が関連することは臨床的に意義がある。すなわち、手術中に血液房水柵の破壊を起こすような合併症や不適切な手技が行われた場合、あるいは術前からぶどう膜炎、糖尿病など、血液房水柵に predisposition のある症例は CME を発生しやすいということである。

今回使用した非ステロイド性消炎剤ジクロフェナクは、強い cyclooxygenase の抑制効果があることが知られている²¹⁾。今回の CME 抑制効果に関しても発生した 3 眼はいずれも軽症の CME であり、フルオロメトロン群の CME 発生状況と比べ有意に発生を抑制したと考えられる(表 6)。この臨床的意義は大きい。また、術後 5 週目が CME の最も発生頻度の高いことが自然経過で明らかになっている³¹⁾。本報告では術後 5 週目という最も厳しい時点における CME の発生頻度を比較評価した。そのことを念頭に置いて過去の報告例^{21)~41)6)~18)}を展望すると、ジクロフェナクと今日の最も新しい術式である超音波乳化吸引法、小切開対応、foldable アクリル IOL の組み合わせは最も有効に術後の CME を抑制していることがわかる。成因論で述べた血液網膜柵に predisposition がある糖尿病、ぶどう膜炎などの症例では、この組み合わせで対応することが最も CME の発生を抑制すると考えられる。

最近になって cyclooxygenase に関して新しい概念が導入されている。従来、一つの酵素と考えられた cyclooxygenase には二つの型があることが明らかになった²⁶⁾²⁷⁾。Cyclooxygenase-1 はすべての組織に常在し、その機能は正常組織の恒常性維持に関与する基礎的な prostaglandins の生合成を行うことにあるらしい。これに対して cyclooxygenase-2 は、炎症病巣に増殖因子、interleukin-1 β 、endotoxin などの刺激を介して速やかに誘導される酵素で、炎症に関連する prostaglandins の生合成を行う。ステロイド性消炎剤は、以前考えられていた細胞膜からアラキドン酸を放出させる際の phospholipase A₂ の抑制剤というより、上記 cyclooxygenase-2 の選択的抑制剤としての役割が大きいことが明らかになった²⁸⁾²⁹⁾。これに対して、非ステロイド性消炎剤は cyclooxygenase-1、-2 の両方を抑制する非選択的な抑制剤であるという³⁰⁾³¹⁾。

以上の新概念に照らして、IOL 白内障手術の CME を含む炎症の抑制効果に関するステロイドと非ステロイド性消炎剤の比較をしてみることは意味がある。今回の結果を含め、過去のデータは非ステロイド性消炎剤がステロイド性消炎剤よりも有効であることを示している⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁷⁾。ただし、ステロイド性消炎剤が無効ではないはずだが、これを証明する論文は少ない。大塚ら¹⁹⁾は、最近、非ステロイド・ステロイド・抗生物質単独投与の 3 群を比較し、フレア値でみる術後炎症および CME の予防効果は、非ステロイド、ステロイド、抗生物質の順であり、ステロイド投与にも効果があることを示した。その理由の第 1 は、点眼という投与ルートによると、眼局所(前房、虹彩毛様体)への有効移行量が一般にステロイド性消炎剤の方が低いという可能性が考えられる。第 2 に、cyclooxygenase の非選択的抑制剤の非ステロイド性消炎剤は cyclooxygenase-1 依存 prostaglandins も抑制する。IOL 白内障手術後炎症予防には cyclooxygenase-2 依存 prostaglandins のみならず、cyclooxygenase-1 依存 prostaglandins も抑制した方が有利な生理学的理由があるのかも知れない。問題は、非ステロイド性消炎剤の点眼による角膜上皮障害³²⁾、知覚低下³³⁾などの副作用である。これらの副作用がもし、非ステロイド性消炎剤の cyclooxygenase 抑制における非選択性にあるのなら、ステロイド性消炎剤より強力な、選択的 cyclooxygenase-2 抑制剤の開発が近未来的な重要な課題になる³⁴⁾。

Prostaglandin など炎症性 mediator の起源は、主に虹彩などのぶどう膜を中心とする眼内組織³⁵⁾³⁶⁾と考えられていた。近年これに加え、水晶体上皮細胞の外傷とその創傷治癒過程も炎症性 mediator の起源であることを示唆するデータがある^{37)~39)}。すなわち、Miyake³⁷⁾はヒヒを使用した実験的眼内レンズ挿入術において、房水中の prostaglandin E₂ は術後 1 日および 4 日目において polymethylmethacrylate (PMMA) IOL を水晶体嚢内に固定した症例の方が IOL を挿入しなかった症例に比較して有意に増加していることを見出した。Nishi³⁸⁾は水晶体上皮細胞の培養系を使用して prostaglandin E₂ と interleukin が培養液の中に上皮細胞の偽化生とともに増加していくことを示した。さらに、Tsuboi³⁹⁾は術後早期には水晶体嚢内固定をした症例は、嚢外固定をした症例よりも房水中の flare 値が高いことを報告している。この傾向は、小さい直径の continuous curvilinear capsulorhexis を行った症例でより顕著であるという³⁹⁾。これらの報告は、水晶体上皮細胞の偽化生は上皮細胞が眼内レンズと接触することによって起こり、その過程で prostaglandin を含む炎症性 mediator を生合成することを示唆している。Miyake³⁷⁾のヒヒの実験では indomethacin の局所投与によって、水晶体上皮細胞と IOL の接触によって起こる prostaglandins や炎症性 mediators の生合成が抑制されることも示されている。本研究

では術後8週間の投与を行ったが、以上の報告は非ステロイド性消炎剤の術後点眼期間は水晶体上皮細胞の創傷治癒が完成するまでの間、術後かなり長期である必要性を示唆している。さらに、非ステロイド性消炎剤の点眼による水晶体上皮細胞の偽化生自身も抑制される可能性が示唆される。このような考え方で、ジクロフェナクを術後3か月以上連用した報告⁴⁰⁾もみられる。

術後炎症に関係する化学的伝達物質は、アラキドン酸カスケードの産物のみではない。他に、補体系⁴¹⁾、血小板活性化因子⁴²⁾、ライソゾーム酵素⁴³⁾、サイトカイン⁴⁴⁾⁴⁵⁾、一酸化窒素⁴⁶⁾、endothelin⁴⁷⁾なども術後炎症を含む炎症との関連が示唆されている。これらのうち、近年比較的研究が進んでいるのはリンパ球由来物質であるサイトカインの一つであるinterleukinである⁴⁴⁾⁴⁵⁾。Malecazeら⁴⁴⁾は白内障手術を受けた患者12人の房水中にinterleukin-6の著しい増加を認め、これらが臨床症状とよく平行することを報告している。前述のごとく、サイトカインはcyclooxygenase-2を発現する²⁸⁾²⁹⁾。さらに、血小板活性化因子は前述のinterleukinやprostaglandinsとさまざまな相互作用を介して炎症像を形成していることが示唆されている⁴²⁾⁴⁷⁾。最近、endothelinがアラキドン酸カスケードを誘導することや、cyclooxygenase阻害剤の投与によりendothelinで惹起される前房内炎症が抑制されるという報告⁴⁸⁾⁴⁹⁾もみられる。要するに、術後炎症を含む炎症に関与する化学伝達物質は単一ではなく、多くのものが関連している。臨床的にはこれらの化学伝達物質を最も効果的に抑制し、副作用の少ない薬物を検索することが重要であり、選択的cyclooxygenase-2の開発と並んで近未来的な課題である。

文 献

- 1) Sawa M, Masuda K: Topical indomethacin in soft cataract aspiration. *Jpn J Ophthalmol* 20: 514—519, 1976.
- 2) Miyake K: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. I. A preliminary report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 203: 81—88, 1977.
- 3) Miyake K: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. II. A control study in bilateral extractions. *Jpn J Ophthalmol* 22: 80—94, 1978.
- 4) Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, Ozawa T: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. III. Radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 209: 83—88, 1978.
- 5) Mochizuki M, Sawa M, Masuda K: Topical indomethacin in intracapsular extraction of senile cataract. *Jpn J Ophthalmol* 21: 215—226, 1977.
- 6) Miyake K, Sakamura S, Miura H: Long-term follow-up study on prevention of aphakic cystoid macular edema by topical indomethacin. *Br J Ophthalmol* 64: 324—328, 1980.
- 7) Fechner PU: Die Prophylaxe des zystoiden Makulaödems mit Indomethacin-Augentropfen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180: 169—172, 1982.
- 8) Yannuzzi LA, Landau AN, Turtz AI: Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of topical indomethacin. *Ophthalmology* 88: 947—954, 1981.
- 9) Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Peyman GA, Lieberman HL: Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 89: 885—890, 1982.
- 10) 田辺法子, 寒河江豊, 原 和彦: インドメタシン点眼と水晶体摘出後の囊腫様黄斑浮腫について. *眼紀* 34: 178—182, 1983.
- 11) Hollwich F, Jacobi K, Kuchle HJ, Lerche W, Reim M, Straub W: Zur Prophylaxe des zystoiden Makulaödems mit Indomethacin-Augentropfen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 183: 477—478, 1983.
- 12) Urner-Bloch U: Prävention des zystoiden Makulaödems nach Katarakt extraktion durch lokale Indomethacin Applikation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 183: 479—484, 1983.
- 13) Miyake K, Miyake Y, Maekubo K, Asakura M, Manabe R: Incidence of cystoid macular edema after retinal detachment surgery and the use of topical indomethacin. *Am J Ophthalmol* 95: 451—456, 1983.
- 14) Summary Basis of Approval for Profenal® (Alcon's suprofen) subsequent to New Drug Application 19—387, Washington DC, Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1989.
- 15) Quentin CD, Behrens-Baumann W, Gaus W: Prophylaxe des zystoiden Makulaödems mit Diclofenac-Augentropfen bei i.c. Kataraktextraktion mit Choyce-Mark-IX-Vorder Kammerlinse. *Fortschr Ophthalmol* 86: 546—549, 1989.
- 16) Flach AJ, Stegman RC, Graham J: Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. *Ophthalmology* 97: 1253—1258, 1990.
- 17) Solomon LD, Flurbiprofen-CME Study Group I: Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 21: 73—81, 1995.
- 18) Ginsburg AP, Cheetham JK, DeGryse RE, Abelson M: Effects of flurbiprofen and indomethacin on acute cystoid macular edema after cataract surgery: Functional vision and contrast sensitivity. *J Cataract Refract Surg* 21: 82—92, 1995.
- 19) 大塚正博, 山根 勲, 属 佑二: 白内障手術における非ステロイド点眼薬の役割. *IOL* 8: 71—75, 1994.

- 20) Onodera T, Gimbel HV, DeBroff BM: Effects of cycloplegia and iris pigmentation on postoperative intraocular inflammation. *Ophthalmic Surg* 24:746—752, 1993.
- 21) van Haeringen NJ, Oosterhuis JA, van Delft JL, Glasius E, Noach EL: A comparison of the effects of non-steroidal compounds on the disruption of the blood-aqueous barrier. *Exp Eye Res* 35:271—277, 1982.
- 22) Miyake K: Indomethacin in the treatment of postoperative cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 (Suppl, May): 554—568, 1984.
- 23) Bito LZ, Salvador EV: Intraocular fluid dynamics. III: The site and mechanism of prostaglandin transfer across the blood intraocular fluid barriers. *Exp Eye Res* 14: 233—241, 1972.
- 24) 三宅謙作: 硝子体腔からの物質の能動輸送をめぐって. *日眼会誌* 92: 909—945, 1988.
- 25) 三宅謙作: 汎眼内疾患としての嚢腫様黄斑浮腫. *眼紀* 46: 219—231, 1995.
- 26) Raz A, Wyche A, Needleman P: Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 1657—1661, 1989.
- 27) Fu J, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P: The induction and suppression of prostaglandin E_2 synthetase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 265: 16737—16740, 1990.
- 28) Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR: TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthetase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 266: 12866—12872, 1991.
- 29) O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA: A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem* 266: 23261—23267, 1991.
- 30) Battistini B, Botting R, Bakhle YS: COX-1 and COX-2: Toward the development of more selective NSAIDs. *Drugs News and Perspectives* 7: 501—512, 1994.
- 31) Masferrer JL, Reddy ST, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P, Gilbert RS, et al: *In vivo* glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 270: 1340—1344, 1994.
- 32) 山田昌和, 坪田一男: 白内障術後のジクロフェナク点眼が角膜上皮に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 9: 1583—1587, 1992.
- 33) Szerenyi K, Sorken K, Garbus JJ, Lee M, McDonnell PJ: Decrease in normal human corneal sensitivity with topical diclofenac sodium. *Am J Ophthalmol* 118: 312—315, 1994.
- 34) Masferrer JL, Kulkarni PS: Cyclooxygenase-2 inhibitors: A new approach to the therapy of ocular inflammation. *Surv Ophthalmol* 41 (Suppl 2): S 35—S 40, 1997.
- 35) Ambache N, Kavanagh L, Whiting J: Effect of mechanical stimulation on rabbits' eyes: Release of active substance in anterior chamber perfusates. *J Physiol* 176: 378—408, 1965.
- 36) Eakins KE: Prostaglandins and prostaglandin synthetase inhibitors: Actions in ocular disease. In: Robinson HJ, et al (Eds): *Prostaglandin Synthetase Inhibitors*. Raven Press, New York, 343—352, 1974.
- 37) Miyake K, Mibu H, Horiguchi M, Shirasawa E: Inflammatory mediators in postoperative aphakic and pseudophakic baboon eyes. *Arch Ophthalmol* 108: 1764—1767, 1990.
- 38) Nishi O, Nishi K, Imanishi M: Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E_2 by lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol* 76: 338—341, 1992.
- 39) Tsuboi S, Tsujioka M, Kusube T, Kojima S: Effect of continuous circular capsulorhexis and intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 110: 1124—1127, 1992.
- 40) 木村 亘, 星 兵仁, 江口甲一郎: ジクロフェナクトリウム点眼液の白内障術後に対する長期連用効果. *IOL* 8: 27—31, 1994.
- 41) Mondino BJ, Nagata S, Glovsky MM: Activation of the alternative complement pathway by intraocular lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 905—908, 1985.
- 42) Yousufzai SYK, Abdel-Latif AA: Effect of platelet-activating factor on the release of arachidonic acid and prostaglandins by rabbit iris smooth muscle. Inhibition by calcium channel antagonists. *Biochem J* 228: 697—706, 1985.
- 43) 早坂征次, 増田寛次郎: 眼刺激と房水ライソゾーム酵素. その2. 各種眼刺激による酵素活性の変動. *眼紀* 31: 1269—1272, 1980.
- 44) Malecaze F, Chollet P, Cavois E, Vita N, Arne JL, Ferrara P: Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 109: 1681—1683, 1991.
- 45) 横山利幸: 家兎水晶体摘出術後前房内インターロイキン 1β の定量. *日眼会誌* 96: 67—73, 1992.
- 46) Nussler AK, Billiar TR: Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol* 54: 171—178, 1993.
- 47) Bazan NG, Allan G: Signal transduction and gene expression in the eye: A contemporary view of the pro-inflammatory, anti-inflammatory and modulatory roles of prostaglandins and other bioactive lipids. *Surv Ophthalmol* 41 (Suppl 2): S 23—S 34, 1997.

- 48) Abdel-Latif AA, Zhang Y, Yousufzai SYK: Endothelin-1 stimulates the release of arachidonic acid and prostaglandins in rabbit iris sphincter smooth muscle: Activation of phospholipase A₂.

Curr Eye Res 10:259-265, 1991.

- 49) 庄司信行, 大鹿哲郎, 増田寛次郎: エンドセリン-1 硝子体投与による前房内炎症とプロスタグランジン合成阻害薬の抑制. 日眼会誌 101:209-214, 1997.