

第 102 回 日本眼科学会総会 特別講演 II

弱度近視の発生機序とその治療の可能性

所 敬

東京医科歯科大学医学部眼科学教室

共同研究者

上川床総一郎, 川崎 勉, 大野 京子, 丹羽 一司, 世古 裕子
 黄 和玉, 寺松 徹, 小林美和子, 藤倉 一, Jijing Pang
 船田みどり, 赤澤 嘉彦, 山下 牧子, 都築たか子, 室谷千恵美
 石田 明允¹⁾, 東 洋¹⁾, 増田 宏¹⁾, 下川仁弥太²⁾

¹⁾東京医科歯科大学医用器材研究所

²⁾東京医科歯科大学歯学部生化学教室

要 約

弱度近視の発生原因には, 屈折説と眼軸長説とがあるが明確でない。そこで, 研究成果に基づいて弱度近視の発生機序を考察するとともに, その治療の可能性についても検討する。

I. 近視の統計

文部省学校保健統計調査報告書によると, 児童・生徒の裸眼視力 1.0 未満の低視力者は漸増傾向にある。一方, 20~50 代の屈折度の推移を調べると近視の進行が 30 代, 40 代の成人でもみられた。これは, late-onset myopia (LOM) として諸外国でも問題になっている。

II. 弱度近視の発生機序

1. 年齢別に 1% サイクロペントレート点眼による屈折度の戻りを調べた結果, 20 歳以上の成人でも戻りがあり, また調節負荷を与えた時の調節残効(ヒステレーシス)は adult-onset myopia, LOM で長く持続した。この結果から, LOM では毛様体筋の持続的収縮が関与していると思われる。

2. ウシ毛様体筋の摘出標本をマグヌス二重管内に懸垂し, 張力センサーでその張力を測定した。ムスカリン作動薬のカルバコールを添加すると毛様体筋の収縮が起こり, これは, ムスカリン作動阻害薬であるサイクロペントレートで弛緩した。この実験系にエンドセリン(ET)-1 を添加すると軽度の弛緩後, カルバコールに比べて弱い持続的な収縮が起こった。そしてこの収縮は, ET_A 受容体阻害薬で抑制された。また, 漢方薬の五苓散の生薬であるタクシャでも収縮が抑制された。ET-1 を添加した実験系に一酸化窒素(NO)放出薬である sodium nitroprusside (SNP) を添加したところ, 収縮した毛様体筋が弛緩した。この収縮には NO-guanylyl cyclase (GC)-

cGMP 系の関与が推定された。したがって, 毛様体筋の収縮の亢進は毛様体筋の収縮系だけではなく, 弛緩系の障害も考えられた。

現在, ムスカリン受容体のサブタイプには M₁~M₅ まである。M₁, M₂, M₃ 受容体阻害薬を電気刺激で収縮したウシ毛様体筋に作用させたところ, M₃ 受容体阻害薬(4-DAMP)で著しい抑制がみられた。

3. Fluorophotometry で水晶体の自発蛍光を調べた結果, この自発蛍光と屈折度との間に相関がみられた。

4. 眼軸延長の可能性について: 調節によって脈絡膜が牽引された場合, 眼圧が眼球後方の網膜色素上皮層あるいは強膜に強く加わると考えられる。そこで, 成人の近視症例に fluorophotometry で眼球後極の網膜色素上皮層のバリア機能を調べると, その障害がみられた。また, ニワトリ胚の培養強膜線維芽細胞の伸展実験の結果では, それらの細胞に増殖の抑制がみられた。以上から, 弱度近視でも眼圧の影響で眼球後方への変化が起こり得る可能性が推定された。

III. 弱度近視の治療の可能性

以上の結果から, ムスカリン作動阻害薬(特に M₃ 受容体阻害薬), ET_A 受容体阻害薬や NO 関連薬などが弱度近視の治療の可能性を持つと考えられる。

弱度近視の発生原因には種々の因子があるので, 種々の治療法の可能性が考えられる。(日眼会誌 102: 796—812, 1998)

キーワード: Late-onset myopia, エンドセリン, 一酸化窒素, 調節残効, 弱度近視

別刷請求先: 113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学医学部眼科学教室 所 敬
 (平成 10 年 9 月 28 日受付, 平成 10 年 10 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Tokoro, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

(Received September 28, 1998 and accepted in revised form October 27, 1998)

Developmental Mechanism of Low Myopia and Therapeutic Possibilities. A Review

Takashi Tokoro

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Abstract

We studied the developmental mechanism of low myopia and the possibility of its drug treatment.

I. Prevalence of myopia

According to surveys by the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Culture, the frequency of myopia in school children has gradually increased. We examined office workers from 20 to 60 years of age over a 3-year period. Myopia progression was observed in the thirties and forties. Late-onset myopia is an important problem around the world.

II. Developmental mechanism of low myopia

1. Reduction of refraction after cycloplegia was statistically significant in adults after their twenties. We measured accommodative hysteresis after a close visual task. Accommodative hysteresis persisted for a long time in late-onset and adult-onset myopia. Continuous ciliary contraction seems to be related to late-onset myopia.

2. Bovine ciliary muscle strips were suspended in a Magnus double tube. The changes in isometric tension of the strips, when chemicals were added, were measured with a force-displacement transducer. After the addition of the cholinergic agonist carbachol, the strips of ciliary muscle produced a tonic contraction. When the muscarinic receptor antagonist cyclopentolate was added, relaxation was produced. After the addition of ET-1, a dual response occurred which consisted of a moderate relaxation and a long-lasting contraction. The mean contraction caused by ET-1 was weak but continuous compared to carbachol. The contractile response was inhibited by an ET_A receptor antagonist. Also, when takusha, one component of gorei-san, a Chinese drug, was added to the ciliary muscle strips, contraction with ET-1 was attenuated.

Contraction of the ciliary muscle with ET-1 was attenuated after addition of sodium nitroprusside (SNP), an NO donor. This reaction suggests that NO causes relaxation of the bovine ciliary muscle through the activation of guanylyl cyclase and an in-

crease in cyclic GMP.

Currently, at least 5 muscarinic receptor subtypes are recognized; they are named M₁ to M₅. The effects of M₁, M₂, and M₃ on the contractile response to transmural electrical stimulation of the bovine ciliary muscle were studied. The contractions produced by transmural electrical stimulation were greatly attenuated by 4-DAMP as an M₃ antagonist.

3. We measured autofluorescence of the lens by fluorophotometry. A statistically significant relation was found between autofluorescence of the lens and refraction.

4. Possibility of axial elongation: The anterior and posterior suprachoroidal spaces are different anatomically and physiologically. When the choroid is stretched forward by accommodation, the intraocular pressure may exert more influence on the posterior part of the sclera, than on the anterior part. Using a fluorophotometer, fluorescence leakage at a site 3 mm in front of the retina was examined. Intensity of fluorescence 3 mm in front of the retina was strong in late-onset myopia. This may indicate disturbance of the barrier of the retinal pigment epithelium. When cultured fibroblasts of the sclera of the chick embryo was stretched by a stretching apparatus, proliferation of the cultured cells was inhibited. Therefore, some influence may involve the posterior part of the eyeball.

III. Possibility of drug treatment of low myopia: From these results, muscarinic receptor antagonists (especially M₃), ET receptor antagonists, and NO donors are possible drugs for low myopia treatment.

As there are many causative factors of low myopia, there are several treatment methods to be evaluated. (*J Jpn Ophthalmol Soc* 102 : 796—812, 1998)

Key words: Late-onset myopia, Endotheline, Nitric oxide (NO), Accommodative hysteresis, Low myopia

I 緒 言

近年,近視は増加傾向にある.従来から近視の発生機序として,先天性素因が関係する先天性近視と後天性環境因子が関係する後天性近視とに分けられている.弱度近視は主として後天性近視で,この発生には水晶体が原因の屈折説¹⁾と眼軸が原因の眼軸長説²⁾³⁾とがあり,この発生機序の論争は一世を風靡した.我が国の近視の頻度は明確ではないが,文部省の学校保健統計調査報告書によると,第二次世界大戦後減少した近視は漸次増加してきている⁴⁾.1979年からは,板付レンズによる学校での屈折検査は不正確とのことで,裸眼視力の報告になったが,小学校,中学校,高等学校の男女ともに裸眼視力1.0未満の低視力者が増加してきている⁵⁾.また,諸外国では,後発近視(late-onset myopia)あるいは成人近視(adult-onset myopia)が問題になっている^{6)~16)}.しかし,これらの近視の発生機序は明確でなく,したがって予防,治療などの対策も十分でない.弱度近視の治療法としては,光学的治療,薬物治療,理学的治療,手術的治療などがある.光学的治療は眼鏡やコンタクトレンズによるもので,この方法はほぼ確立している.また,手術的治療は最近話題になっているもので,radial keratotomy(RK)¹⁷⁾¹⁸⁾,photorefractive keratectomy(PRK)¹⁹⁾²¹⁾やlaser in situ keratomileusis(LASIK)²²⁾²³⁾などがある.一方,薬物治療にはアトロピン²⁴⁾,ホマトロピン²⁴⁾,トロピカミド²⁵⁾²⁶⁾,ネオシネフリン²⁶⁾²⁷⁾の点眼など,理学的治療には低周波療法²⁶⁾や超音波治療法²⁸⁾²⁹⁾など,その他,二重焦点レンズ³⁰⁾,水晶体体操法³¹⁾,ビジュアルトレーニング法³²⁾などがあるが,その効果は明確ではない.そこで,今回は,弱度近視の発生機序を水晶体屈折力の増加,眼軸の延長について新しい手法を用いて検討し,その機序に基づき弱度近視の薬物治療の可能性について考察する.

II 近視の頻度

近年,日本やアジア諸国で近視の頻度が増加してきている³³⁾.しかしながら,一般人口に対しての近視の正確な頻度のデータはない.文部省の学校保健統計調査報告書によると⁵⁾,児童生徒の近視の頻度は第二次世界大戦前までは漸次増加傾向にあった.しかし,その頻度は第二次世界大戦直後急激に減少したが,その後再び増加してきている.この文部省の統計は,屈折異常を検出するのに板付レンズを用いていたため不正確であった.そこで,1979年以來,文部省の統計では抽出された60万人の児童生徒で裸眼視力1.0未満の頻度が毎年報告されている.裸眼視力1.0未満の頻度は最近10年間でも増加している(図1).また,裸眼視力0.3未満の頻度も増加している.日本全国の1.0未満の低視力者の頻度を東京都のそれと比較すると,東京都は日本全国のものに比べて,その頻度は高い(図2).この都会と地方との差は環境因子に基づくものと思われる.しかし,以上の結果は裸眼視力であって,近視の頻度を示していない.そこで,小学校児童3,481名,中学校生徒2,072名,高等学校生徒1,913名,合計7,466名について裸眼視力と屈折異常との関係を調べた.同一の児童生徒で同時に裸眼視力とオートレフラクトメータ(Canon R-1)による屈折検査をして,+0.49~-0.50 Dを正視,+0.50 D以上を遠視,+0.50 D以上の遠視に0.50以上の乱視を伴うものを遠視性乱視,-0.51 D以下を近視,-0.51 D以下の近視に0.50 D以上の乱視を伴うものを近視性乱視,0.50 D以上の乱視があり各主経線の一方は遠視,他方は近視のものを雑性乱視として,この屈折状態と裸眼視力との関係を調べた³⁴⁾.その結果,裸眼視力1.0未満では近視あるいは近視性乱視の頻度は年齢とともに増加していた(図3).裸眼視力が0.3未満では,近視あるいは近視性乱視の頻度は,小学校では85%,中学校では90%,高等学校では97%であった(図4).以上の結果から,裸眼視力0.3未満のものは近視と考

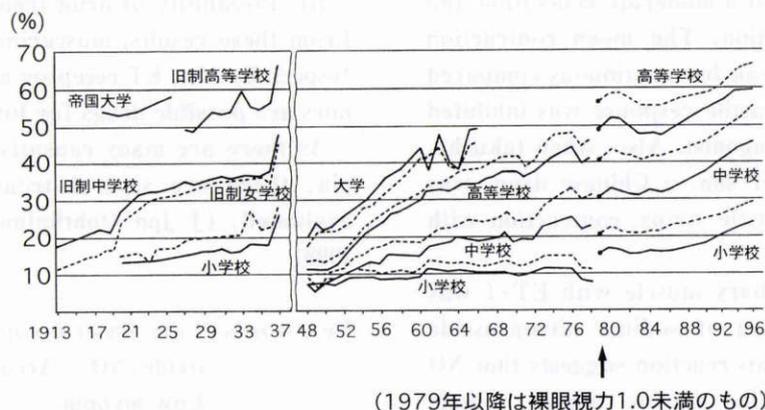


図1 我が国の学校近視率(文部省学校保健統計調査報告).

第二次世界大戦後,急激に減少した近視は戦後増加傾向にある.1979年からは裸眼視力が示されているが,低視力者は増加傾向にある.一は男,一は女を示す.

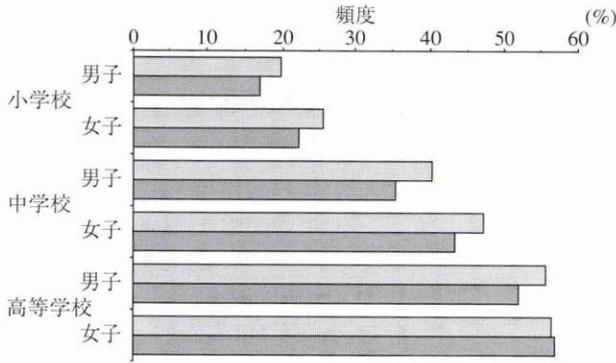


図 2 裸眼視力 1.0 未満の低視力者の日本全国と東京都との比較 (平成 6 年度)。
東京都の低視力者は日本全国のものに比べて高頻度である。□：東京 ■：全国

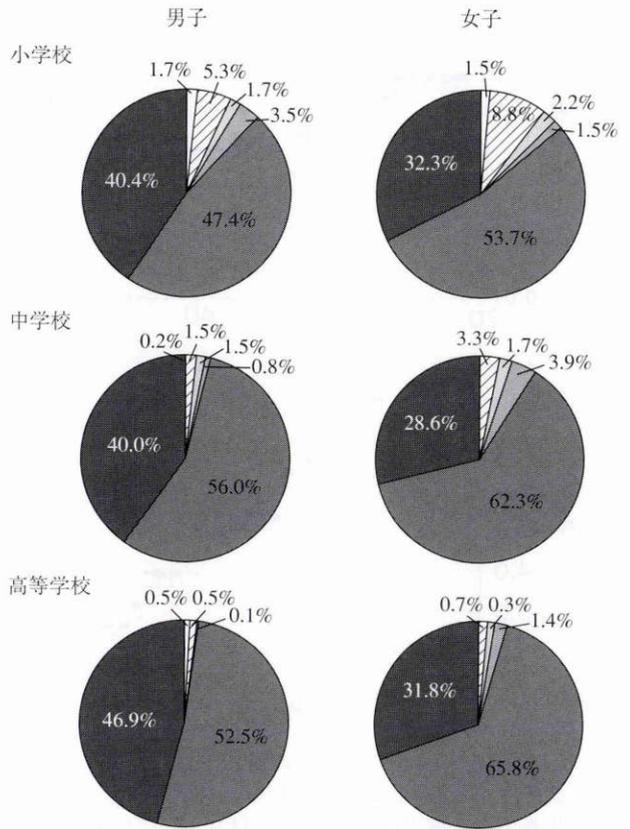


図 4 裸眼視力 0.3 未満の眼の屈折異常の種類。
□：遠視 ▨：遠視性乱視 ▩：雑性乱視
■：正視 ■：近視 ■：近視性乱視

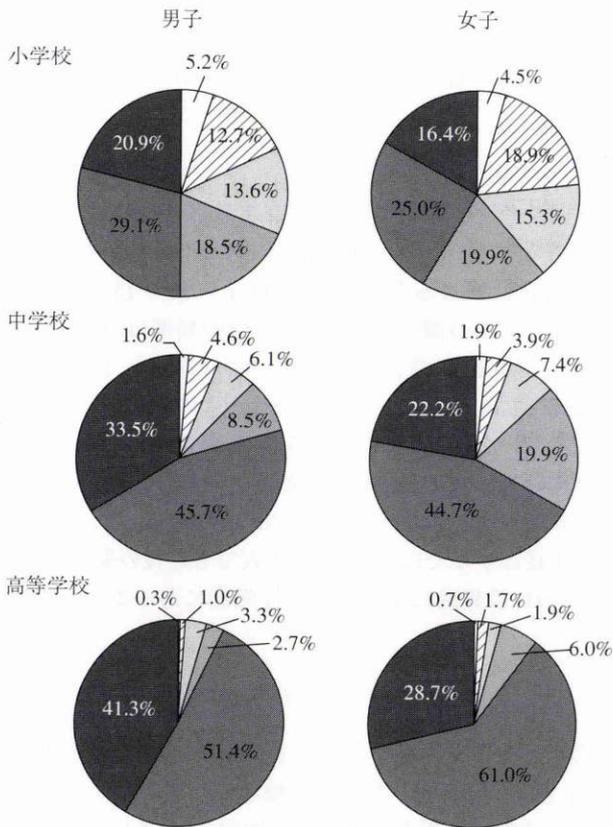


図 3 裸眼視力 1.0 未満の眼の屈折異常の種類。
□：遠視 ▨：遠視性乱視 ▩：雑性乱視
■：正視 ■：近視 ■：近視性乱視

えてもよい。そこで、裸眼視力 0.3 未満のもの、すなわち近視の頻度は年齢とともに、また年度とともに増加し、近視の頻度と程度は過去 10 年間に増加し続けてきたと思われる。

また、最近、late-onset myopia,あるいは adult-onset myopia が外国で問題になっている⁶⁾¹⁶⁾。これは、近業の増加、例えば visual display terminal (VDT) 作業と関連があるかも知れない⁹⁾。また、東南アジア諸国でも同様の傾

向がみられている。

Adult-onset myopia の典型例を示す。症例 1 (図 5) は 47 歳男性で、20 代前半では裸眼視力もよく屈折度も正視であったが、漸次裸眼視力は低下するとともに眼鏡の屈折度も近視化し、40 代では裸眼視力は 0.1、46 歳では屈折度は -5.50 D となっていた。症例 2 (図 6) も 44 歳男性の成人発症例で、症例 1 と同様の経過で近視が進行した。これらは、いずれも水晶体核の硬化などは認められなかった。

そこで、成人での近視の発生、進行を調べるために、VDT 検診において 1995 年、1996 年、1997 年の 3 時点で、同一人で屈折度が観察できた 20~69 歳までの 300 例 600 眼について、オートレフラクトメーター (Nidek AR 1600) を用いて調節麻痺薬を点眼することなく 2 年間の年齢別 (10 歳ごとの群で検討した) の屈折度の変化を調べた。そして、1995 年と 1997 年の球面屈折度の差から近視化の程度を調べた。

その結果、すべての年齢層で近視化が起こっており、特に 20 代および 40 代で paired t-test で有意に近視の進行がみられた ($p < 0.01$) (表 1)。さらに、1995~1997 年の間に 0.50 D 以上の近視化が起こったものについて調べると、20 代で 51%、30 代で 29%、40 代でも 38% にみられ、近年、日本でも成人で近視化が起こっていることがわ

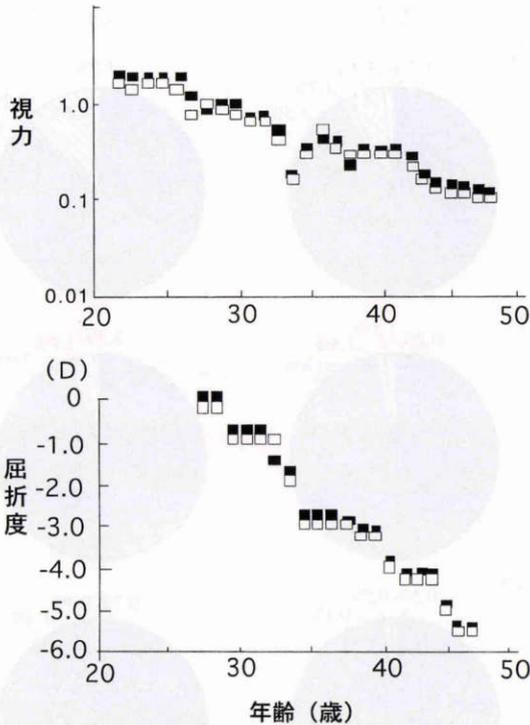


図5 Adult-onset myopia の症例(1). 47歳男性. 20代後半までは裸眼視力は良好であったが, 20代後半から漸次低下し40代では0.1になっている. 眼鏡の屈折度もこれに並行して近視化し, 40代後半には-5.50 D になっている. ■: 右眼 □: 左眼

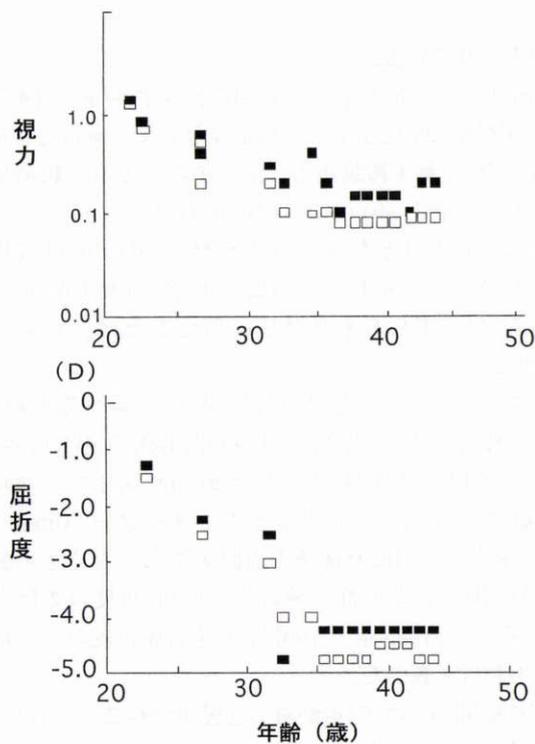


図6 Adult-onset myopia の症例(2). 44歳男性. 20代から裸眼視力が低下し30代後半には0.1前後になっている. 眼鏡の屈折度もそれに伴って近視化し30歳代後半には-4.00 D 以上になっている. ■: 右眼 □: 左眼

表1 年齢別屈折度の変化

(1995 ~ 1997)

年齢(歳)	屈折度の変化(D)
20 ~ 29	- 0.37 ± 0.53** (92)
30 ~ 39	- 0.13 ± 0.90 (66)
40 ~ 49	- 0.36 ± 0.87** (214)
50 ~ 59	- 0.07 ± 0.59 (194)
60 ~ 69	- 0.07 ± 0.45 (34)

** : p < 0.01 括弧内は眼数を示す
平均値 ± 標準偏差

表2 0.50D 以上の近視化

(1995 ~ 1997)

年齢(歳)	眼数(%)
20 ~ 29	47/92 (51)
30 ~ 39	19/66 (29)
40 ~ 49	82/214 (38)
50 ~ 59	47/194 (24)
60 ~ 69	5/34 (15)

かった(表2).

外国での近視の頻度では, アジア地区で近視は増加傾向にある^{35)~38)}. また, 米国では1994年のBeaver Dam Eye Study⁶⁾によると, 1988~1990年の間の43~84歳までの4,533人の調査結果では, 近視の頻度は, 43~54歳までで43.0%, 75歳以上では14.4%であった. 1996年のFramingham Offspring Eye Study⁷⁾の1989~1991年の間の23~78歳までの1,585人の調査では, 23~34歳までで近視の頻度は60%, 65歳以上では20%と, いずれも若年者は高齢者に比べて近視の頻度が高い. 以上から, 児童生徒ばかりではなく, 近年成人でも近視の発生, 進行がみられ, 世界的にも近視が増加傾向にあることがわかる.

III 近視の発生機序

弱度近視の発生機序に関係するものに, 角膜屈折力の増加, 水晶体屈折力の増加と眼軸延長が考えられる. 弱度近視では角膜屈折力は近視を増加する, あるいは抑制する方向に働くという報告があり, 近視発生への関与は少ないと思われる³⁹⁾⁴⁰⁾. そこで, 以下に水晶体屈折力の増加と眼軸の延長について述べる.

1. 水晶体屈折力の増加

水晶体屈折力の増加には, 毛様体筋の収縮の亢進, 毛様体筋の弛緩の障害, 水晶体屈折率の増加などが考えられる. まず, 毛様体筋の収縮の亢進と弛緩の障害について, ①1%サイクロペントレートによる戻り, ②調節の残効すなわちヒステレーシス, ③毛様体筋の持続収縮の原因, ④毛様体筋の弛緩系の障害の順に検討する.

1) 毛様体筋の収縮の亢進と弛緩の障害

(1) 1%サイプレジンによる戻り

表 3 年齢別のサイプレジン®による戻り

年齢(歳)	戻り(D)
～ 9	- 0.10 ± 0.22** (64)
10～19	- 0.09 ± 0.24** (100)
20～29	- 0.18 ± 0.23** (59)
30～39	- 0.11 ± 0.21* (23)
40～49	- 0.14 ± 0.20* (26)

** : p < 0.01 * : p < 0.05, 括弧内は眼数を示す

従来は児童生徒でのサイクロペントレートによる戻りが検討されていたが⁴⁰⁾,今回は後発近視あるいは成人近視の面から成人を含めて対象にした。対象は,5～49歳,屈折度-0.25D～-3.00Dまでの弱度近視192名272眼について,1%サイクロペントレート(サイプレジン®)を5分毎に2回点眼前と点眼1時間後の自覚的屈折度を調べた。その結果,paired t-testですべての年齢層で有意の戻りが観察された(30歳未満ではp<0.01,30歳以上ではp<0.05)(表3)。すなわち,成人でもサイクロペントレートによる屈折度の戻りがみられた。

(2) 調節の残効

調節の残効(hysteresis)をdark focus accommodation(調節安静位)を基準にして調べた^{41)～44)}。対象は,正視10名10眼,裸眼視力低下の既往から14歳以下で発症したearly-onset myopia 11名11眼,15～19歳までに発症したlate-onset myopia 10名10眼,20歳以上で発症したadult-onset myopia 8名8眼に分けて検討した。赤外線オプトメータ(Nidek AA 2000)を用いて暗黒中での屈折状態を調節安静位dark focus accommodationとして,これを5分毎に3回測定した後,あらかじめ測定しておいた近点を8分間注視させ,再び暗黒に戻して45分30秒まで調節安静位を測定した(図7)。その結果,負荷前に比べて負荷後の調節残効が統計学上(paired t-test)有意にみられたのは正視では10秒と短時間であったが,early-onset myopiaでは30秒,late-onset myopia

では90秒,adult-onset myopiaでは120秒と長くなっていた(p<0.05)(図8a,b)。今回はlate-onsetとadult-onsetを分けて検討したが,adult-onsetの方が調節残効が長く残ることがわかった。外国はlate-onsetとadult-onsetとを分けていないが,late-onsetではearly-onsetに比べて調節残効が長いとの同様の報告^{12)～14)}がなされている。以上から,late-onset myopia,adult-onset myopiaでは近業によって調節の残効が長時間残る可能性が示唆され,これが近視発生の原因になるとも考えられた⁴⁵⁾。

(3) 毛様体筋の持続収縮

a) 毛様体筋の収縮の亢進

以上のような水晶体の屈折力の増加をもたらす原因の1つとして,毛様体筋の持続的な収縮の亢進が考えられる。平滑筋の収縮を誘発する受容体には,コリン(ムスカリン)作動性受容体⁴⁶⁾の他に,エンドセリン(ET)⁴⁷⁾,セロトニン,トロンボキサン,ドーパミンなどの非コリン作動性の受容体が知られている⁴⁸⁾。この中でETは血管平滑筋の持続的な痙攣を誘発するペプチドとして注目されている^{49)～51)}。1991年Erickson-Lamyは,このETをサル眼に眼内注射したところ屈折度が2D程度近視化⁵²⁾,1993年には,清水も白色家兎の硝子体中にETを投与したところ2.3Dの近視化がみられた⁵³⁾。ETによって屈折度に変化するとすれば,その血管平滑筋に対する効果から毛様体筋の収縮が考えられる。そこで,今回はETが薬理学的に平滑筋である毛様体筋に対して,どのように作用するかを実験的に検討した⁵⁴⁾。

実験方法

実験には哺乳類の中で比較的人眼に毛様体筋の構造が近いと考えられ,しかも新鮮な標本が得られるウシの眼を用いた。眼球摘出後3時間以内のウシの毛様体筋標本を,縦走方向に長軸があるように長さ6mm×幅4mmの標本作製した。実験装置の概要を図9に示す。標本の両端を8-0絹糸で結び,95%O₂と5%CO₂を通気し,温

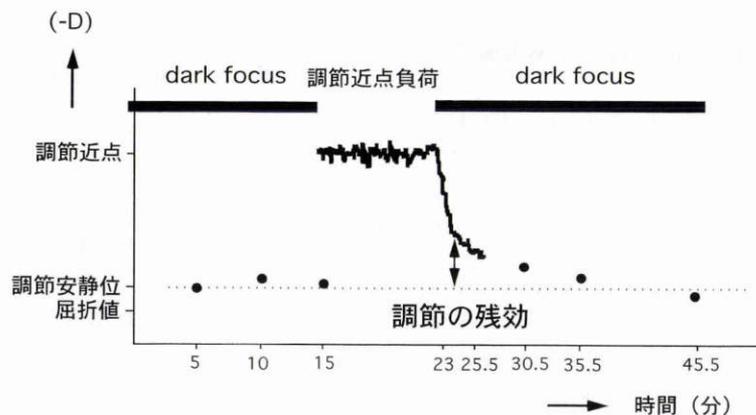


図7 調節の残効。

暗黒状態で5分毎に3回屈折度を測定してから8分間その被検者の近点を注視させた後,再び暗黒状態にして調節の残効を測定した。

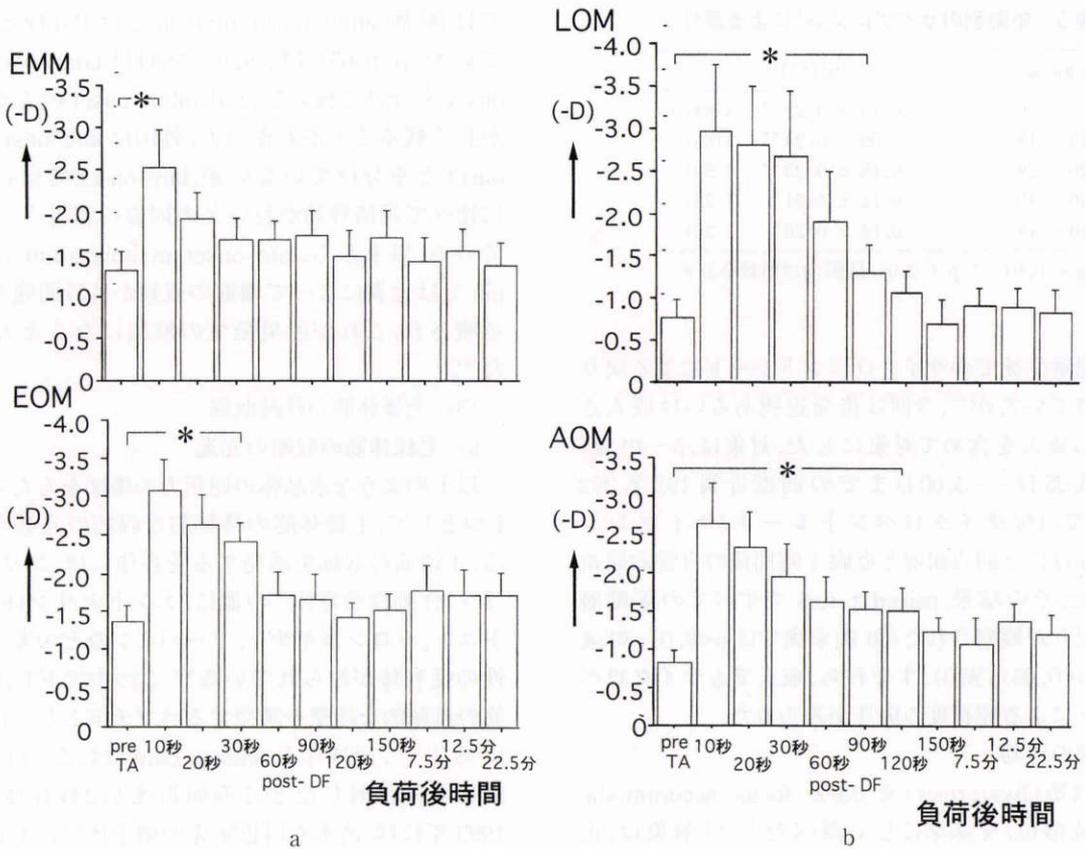


図 8 a, b ヒステレーシスの経過.

正視(EMM)では10秒, early-onset myopia (EOM)では30秒, late-onset myopia (LOM)では90秒, adult-onset myopia (AOM)では120秒間調節残効が続いた. *: p < 0.05

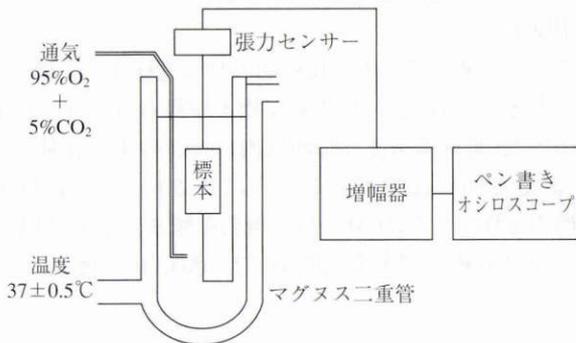


図 9 ウシの毛様体筋を用いた *in vitro* の実験装置の概略図.

ウシ毛様体筋をマグナス二重管内に懸垂し, 一方を張力センサーに接続し増幅器を経て等尺性張力変化をペン書きオシロスコープで記録する.

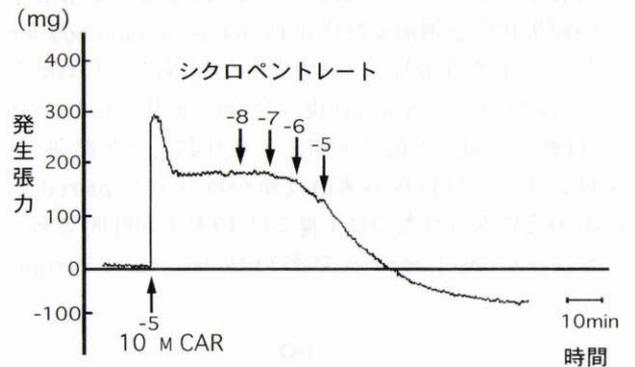


図 10 カルバコールによる毛様体筋の収縮.

この収縮は, コリン作動薬のシクロペンントレートで濃度依存性に弛緩した. CAR: カルバコール

度 37 ± 0.5 (平均値 ± 標準偏差) °C の Krebs 液で満たした容量 5 ml のマグナス二重管内に 400 mg の初期張力を負荷した標本を懸垂し, 一端を張力センサーに接続し増幅器を経て試薬を投与したときの等尺性張力変化を記録した⁵⁵⁾.

この管にコリン(ムスカリン)作動薬であるカルバコールを 10^{-5} モル(M) 投与すると, 200 mg 程度の持続的な

収縮が誘発された(図 10). これに, コリン(ムスカリン)作動阻害薬である $10^{-8} \sim 10^{-5}$ M のシクロペンントレートを後投与すると, 濃度依存性に弛緩がみられた(図 10). ここで, カルバコールと同じ条件下に 10^{-8} M の ET-1 を投与すると, 弱い弛緩反応のあとに持続的な収縮がみられた. そして, 最大収縮量はカルバコールによる収縮量の約 30% であった(図 11)⁵⁵⁾.

ET-1 には ET_A および ET_B の 2 つの受容体関係す

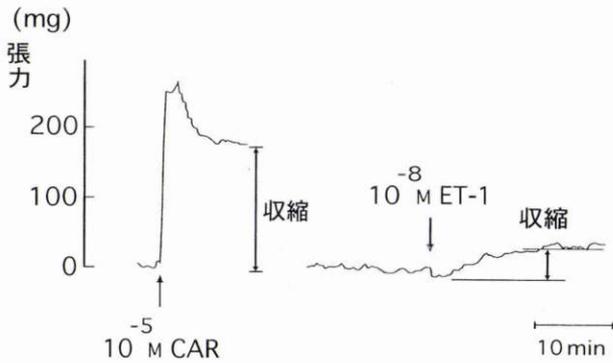


図 11 カルバコールとエンドセリン-1 による毛様体筋収縮の比較。

エンドセリンによる収縮はカルバコールのそれに比べて 30% 程度である。弱い弛緩反応の後に持続的収縮が起こっている。ET：エンドセリン

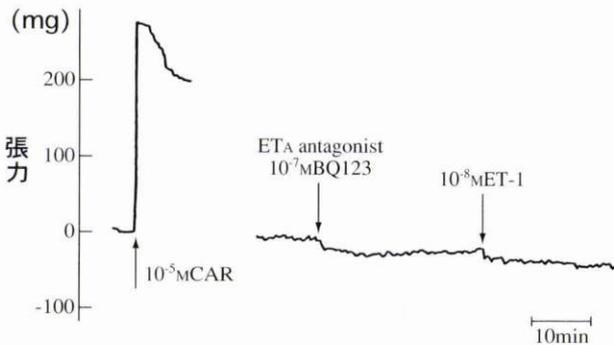


図 12 選択的 ET_A 受容体阻害薬 BQ 123 による毛様体筋収縮の阻害。

選択的 ET_A 受容体阻害薬で毛様体筋の収縮は抑制された。

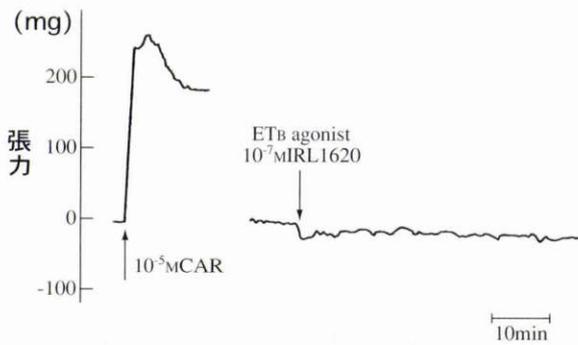


図 13 選択的 ET_B 受容体刺激薬 IRL 1620 による毛様体筋の弛緩。

選択的 ET_B 受容体刺激薬で毛様体筋の弛緩のみが誘発された。

1620 を投与すると、毛様体筋の弛緩だけが誘発された⁵⁷⁾ (図 13)。このことから、ET-1 による毛様体筋の収縮反応には ET_A 受容体が、また、その弛緩反応には ET_B 受容体の関与が考えられた。

(4) 毛様体筋の弛緩系の障害

調節負荷を与えた後に調節状態から負荷前の状態まで弛緩できない、いわゆる調節残効の存在については先に述べたが、このような事実から、水晶体屈折力の増加の原因として毛様体筋の収縮系ではなく、弛緩系の障害も考えられる⁵⁸⁾。毛様体筋の収縮と弛緩の機構は、主に収縮はコリン作動性、また、弛緩はアドレナリン作動性の二重支配によると考えられている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。一方、血管その他に存在する平滑筋において ET は収縮反応を誘発し、それに対応する弛緩反応は一酸化窒素(NO)を介した反応であることが解明されてきている⁴⁹⁾⁶¹⁾⁶²⁾。そこで、平滑筋である毛様体筋にも ET による筋収縮⁶³⁾に対応する NO 作動性の筋弛緩機構の存在が考えられる。そして、この機構が調節の弛緩障害に関与する可能性もある。

カルシウムイオンが血管の内皮細胞内に入ると内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) が活性化され、その結果、L-アルギニンからの NO 生成が上がり、これが血管の平滑筋細胞での可溶性の guanylyl cyclase (GC) を上げる。また、NO 放出薬の sodium nitroprusside (SNP) からの NO でも GC は上がる。こうして cyclic guanosine monophosphate (cGMP) が上がると、cGMP プロテインキナーゼが活性化され、adenosine triphosphate (ATP) 下で機能タンパク質をリン酸化する。この生成物が、筋収縮を行うリン酸化ミオシン軽鎖を脱リン酸化して弛緩が生じるとされている⁶⁴⁾。毛様体筋においても、この経路が存在するかを確かめるために著者らは ET-1 による毛様体筋の収縮に対して、NO 放出薬である SNP を投与したときに毛様体筋の弛緩が起こるか、GC 作用阻害薬を前投与すると NO による弛緩反応は抑制されるか、また cGMP を活性化物質を前投与すると NO による弛緩反応は増強するかについて検討した。

実験装置と標本のウシの毛様体筋は前述のものと同様のものを使用した⁵⁴⁾。10⁻⁸ M ET-1 で収縮した毛様体筋に代表的な外因性の NO 放出薬の SNP⁶⁵⁾ 10⁻⁵ M を投与すると、図 14 に示すように安定した弛緩が得られた⁶⁶⁾⁶⁷⁾。ここで、NO と cGMP の反応機構の間に介在する GC⁶⁸⁾ の作用阻害薬である methylene blue (MB)⁶⁹⁾ 3 × 10⁻⁵ M を前投与すると、SNP の弛緩反応は抑制された (図 15)。次に、cGMP⁷⁰⁾ を活性を安定させる作用を有する phosphodiesterase 阻害薬である 3-isobutyl-methylxanthine (IBMX, 10⁻⁵ M)⁶⁶⁾ を前投与すると、SNP の弛緩反応は増強された (図 16)。この NO の作用は、カルバコールによる毛様体筋の収縮でも同様の傾向がみられている。

小 括

①サイクロペントレートによる戻りは 20 歳以上の成

ることがわかっている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。今回の二相の反応に、どちらの受容体が関与しているかを調べるために、ET-1 を投与する前に選択的 ET_A 受容体阻害薬である BQ 123 を投与したところ、図 12 のごとく毛様体筋の収縮は抑制された⁵⁶⁾。さらに、選択的 ET_B 受容体刺激薬である IRL

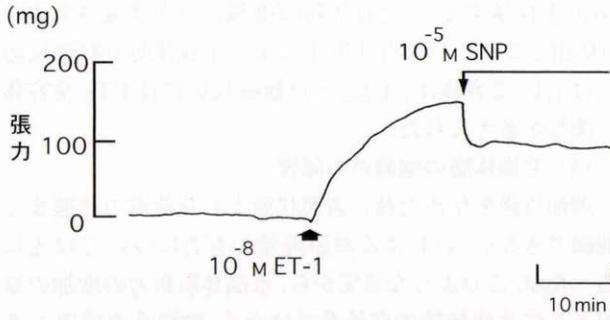


図 14 NO 作動薬(SNP)による毛様体弛緩の反応例。エンドセリンで収縮した毛様体筋に NO 放出薬の SNP を投与すると弛緩がみられた。SNP: Sodium nitropruside

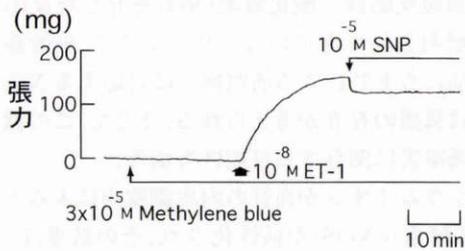


図 15 Guanylyl cyclase 作用阻害薬(MB)による毛様体筋弛緩の障害。GC 作用阻害薬の MB の前投与で SNP の弛緩反応は抑制された。MB: Methylene blue

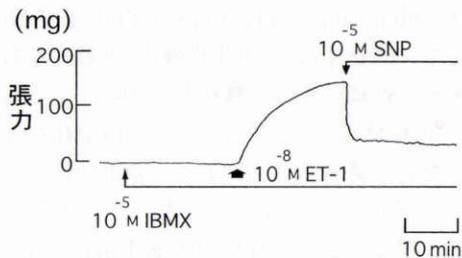


図 16 Phosphodiesterase 阻害薬(IBMx)による毛様体筋弛緩の亢進。cGMP の活性化を安定させる作用をもつ IBMx の前投与で SNP の弛緩反応は増強した。IBMx: 3-isobutyl-methylxanthine

人でも認められた。②調節残効の持続時間は、正視、early-onset myopia, late-onset myopia, adult-onset myopia の順で延長していた。③成人で発症する近視の発生および進行には調節の残効が関与している可能性が示唆された。④毛様体筋の収縮の亢進にはコリン作動性受容体以外の受容体、例えば、ET の関与も示唆された。そして、この ET-1 による毛様体筋の収縮には ET_A 受容体、弛緩には ET_B 受容体の関与が考えられた。⑤毛様体筋の弛緩障害にはアドレナリン作動性以外の機構、例えば NO の関与の可能性がある。また、ET-1 による毛様体筋収縮は NO 作動薬によって弛緩し、その弛緩の機序に

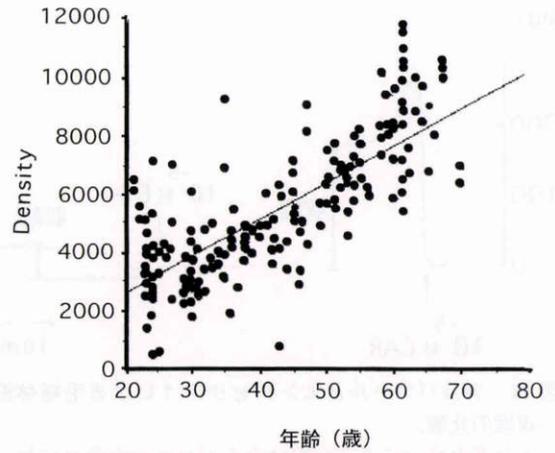


図 17 年齢と水晶体核の density との関係。両者間に有意の相関関係がみられた。

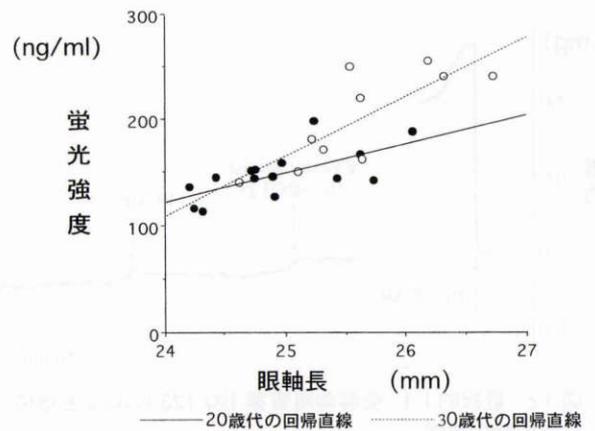


図 18 水晶体自発蛍光と屈折度との関係。20 代、30 代で有意の相関関係がみられた。●: 20 代 ○: 30 代

は NO-GC-cGMP 系の関与が示唆された。

2) 水晶体屈折率の増加

水晶体屈折率が増加する原因として、水晶体屈折率の増加も考えられる。DeNatale⁷¹⁾は、正視の対照に比べて強度近視の lens opacity value は有意に高いことを lens opacity meter を用いて示した。そこで、著者らは Nidek 社製の前眼部撮影解析装置 EAS-1000 を用いて、水晶体核の density を測定した。年齢と水晶体の核の density との関係を水晶体の前極と後極を結んだ線上で調べると、年齢が高くなるほど density が増した(図 17) (相関係数 0.637 有意差 p<0.001)。しかし、屈折度と density との関係を層別に 20 代と 30 代とで調べると、両者間に有意の相関はみられなかった。

次に、フルオロトロンマスター FM-2 型 (OcuMetrics 社製) による自発蛍光を屈折異常以外に眼疾患の認められない屈折度 0~5.00 D までの 20 代 15 眼、30 代 10 眼、計 25 眼について測定して、屈折度と水晶体の自発蛍光強度との関係を調べた。その結果、20 代、30 代ともに屈折度が近視化するに連れて水晶体の自発蛍光強度は増加

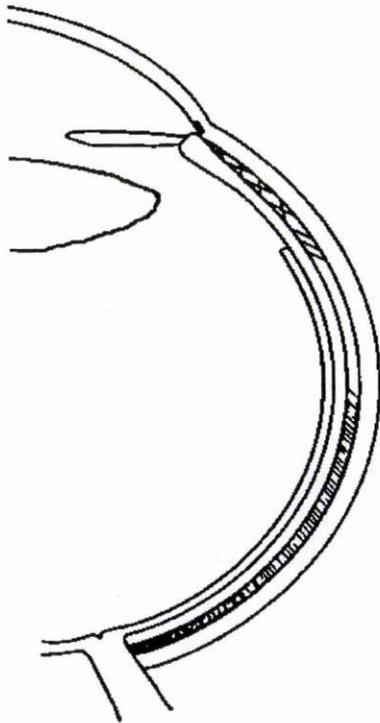


図 19 脈絡膜と強膜との接着状態.

鋸状縁から赤道部にかけて脈絡膜と強膜の接着は弱く、赤道部から後極にかけて接着は強い。(Moses 1995)

表 4 張力 600mg 当たりの脈絡膜の伸展度

伸展方向 部位	前後方向 (mm)	輪状方向 (mm)
鋸状縁 (n = 8)	1.34 ± 0.35	1.01 ± 0.34
赤道部前方 (n = 8)	1.32 ± 0.32	0.93 ± 0.26
赤道部後方 (n = 8)	1.33 ± 0.38	0.88 ± 0.23

(標本サイズ 4 × 6mm)

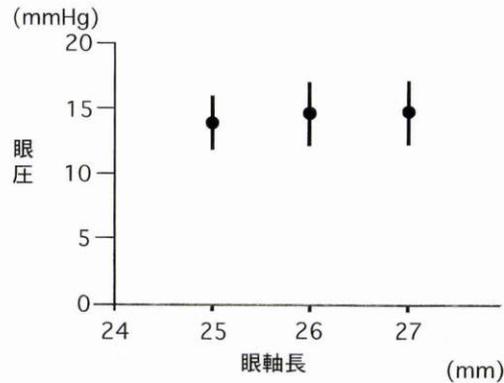


図 20 6.00 D 以下の近視の眼軸長と眼圧との関係.

● : 平均値 ± 標準偏差

した(相関係数: 20代 0.663, 30代 0.669; 有意差: 20代 $p < 0.01$, 30代 $p < 0.05$) (図 18).

小 括

水晶体の density と屈折度との相関はなかった. 近視度が増すほど水晶体の自発蛍光強度が増加した. 自発蛍光強度と屈折率との関連は明確ではないが, 水晶体自身も近視の発生に何らかの関係があると思われた.

2. 眼軸の延長

McBrien¹⁹⁾の報告によると, 21~63 歳までの 166 名 322 眼の 2 年間の観察で, 0.37 以上の近視になったものは 39%, 近視の進行したものは 48% で, いずれも硝子体長の延長がみられたと報告している. Jiang ら²¹⁾は 19 歳の女性の症例で, 初診時には正視であったが, 3 年にわたる観察結果では, 右眼は 2.625 D, 左眼は 3.00 D の近視になり, この原因は, 初診時の硝子体長は右眼で 15.93 mm, 左眼で 15.73 mm であったものが, 3 年後にはそれぞれ, 16.74 mm, 16.71 mm となり, 硝子体長の延長が近視の程度と並行していたので, この近視化の原因は硝子体長の延長と報告している. これらの報告は成人でも眼軸が延長するという報告である. そこで, 児童, 生徒を含めて眼軸延長の可能性について検討する.

脈絡膜の強膜への接着は組織学的に赤道部から後極にかけて強く, 鋸状縁から赤道部にかけては弱い状態である²³⁾(図 19). 次に, 上脈絡膜腔の物質の流れをみると, 墨汁のような粒子の大きいものを家兎の前房内に入れると, 4 時間後でも赤道部に止まり渦静脈周囲から眼外に

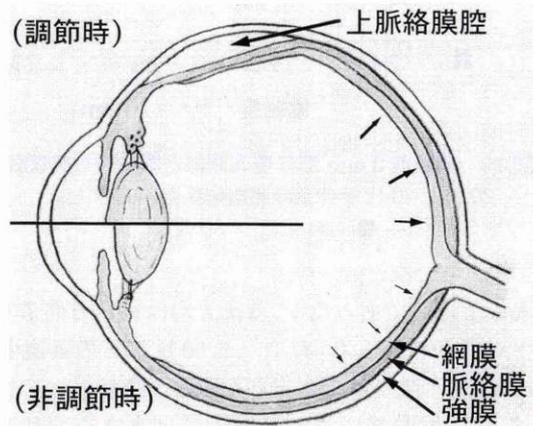


図 21 調節により Bruch 膜が前方に牽引されると上脈絡膜腔が開き, 眼圧の負荷は後極に強くかかる可能性がある.

排出されている²⁴⁾. しかし, Inomata ら²⁵⁾²⁶⁾によれば, 0.5 μ , 1.0 μ の latex 粒子では 3 時間で眼球後極部に達し, さらに小さい 0.1 μ の latex 粒子や thorotrast では, 20 分で視神経周囲に達すると報告されている. したがって, 眼球の前半と後半とでは, 形態的にも機能的にも異なると考えられる.

1) 脈絡膜の伸展性

前述した実験装置を使ってウシの脈絡膜の張力 600 mg での伸展度を調べた. その結果, 前後方向, 輪状方向ともに脈絡膜伸展度は, 鋸状縁, 赤道部前方, 赤道部後方

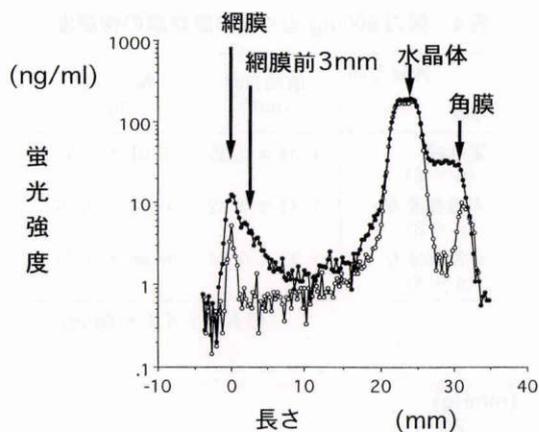


図22 フルオロフォトメトリーによる網膜前3mmの位置での蛍光漏出の測定例。

32歳, 男性, 右眼, 眼軸長25.2mm, ○: 注入前, ●: 注入1時間後

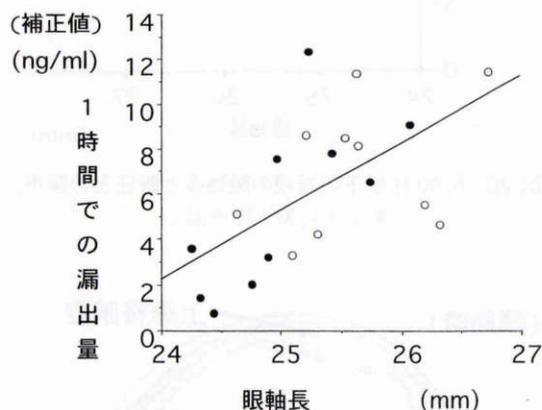


図23 網膜前3mm部の蛍光漏出と眼軸長との関係。

20代と30代で有意の相関関係がみられた。

●: 20代, ○: 30代

でほとんど同一であったが, 前後方向は輪状方向より伸びやすい傾向にあった(表4)⁷⁷⁾. 6.00D以下の近視者30名40眼で圧平眼圧計で測定した眼圧と眼軸長との関係を調べると, 眼軸長によって眼圧には大きな変化はなかった(図20). そこで, 脈絡膜の伸展度と眼圧との関係から眼軸延長の可能性について推察する. van Alphen⁷⁸⁾によると, 鋸状縁と赤道部との間では実際的な接着はなく, 脈絡膜と強膜との間の上脈絡膜腔の圧力は脈絡膜の弾性で眼圧より低い, 調節によってBruch膜が前方に牽引されると, 赤道部より前方では上脈絡膜腔が開き, この時, 脈絡膜の伸展度が同一で眼圧が一定であると, 眼圧の負荷は後極部に強くかかる可能性がある⁷⁹⁾(図21). 以上のことから, 眼球後極部に何らかの変化が起こることが推察される。

2) 眼球後極部の障害

フルオロトロンマスターFM-2型(OcuMetrics社製)を用いて, 眼球後極部の蛍光の漏出状態を調べた⁸⁰⁾⁸¹⁾. 対象は, 近視以外に眼疾患を有しない眼軸長24~27mmま

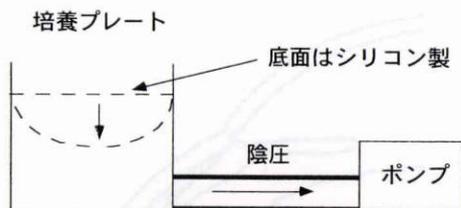


図24 培養細胞伸展装置による張力負荷の模式図。培養プレート上の培養細胞を陰圧で引き伸展する。



図25 張力負荷(伸展)の方法。

5秒毎の6回の伸展と30秒間の休止の状態を24時間持続した。

での正常者で, 20代10眼, 30代10眼であった。後部硝子体剥離の有無は結果に影響するので, 全例スーパーフィールドレンズ(Volk社製)と細隙灯顕微鏡を用いて後部硝子体剥離がないことを確認した。フルオレセイン7mg/Kg静注前と60分後の蛍光強度から網膜の前方3mmの部位の蛍光漏出を求めた。測定した蛍光値は血液サンプルの蛍光値を用いて補正した。図22は測定の1例を示す。32歳男性の右眼で, 眼軸長は25.2mmの結果である。ここで, 網膜のバリア機能を反映するとされる網膜前方3mmの部位の蛍光漏出を測定した。その結果, 網膜の前方3mmの部位の蛍光漏出は20代と30代では眼軸の長いものほど強くみられ($p < 0.05$)(図23), 後極部の眼膜のバリアの破壊が考えられた。

3) 培養細胞による伸展実験

Reinerら⁸²⁾は, ヒヨコ眼の結膜下にニコチンを2週間にもわたって注射し続け, 慢性的調節緊張状態にすると近視化と眼軸延長傾向がみられたと報告している。また, Gottliebら⁸³⁾は, ヒヨコ実験近視眼において強膜線維層の非薄化が認められ, 実験近視眼にみられる眼軸の延長は単に受動的な伸展の結果ではなく, 強膜線維層および軟骨層の異常な成長によるものであると述べている。

そこで, 眼球後極部に伸展が加わったときの強膜線維芽細胞の増殖の状態をニワトリ胚の培養強膜線維芽細胞を用いて *in vitro* で伸展実験を行い, 伸展前後の細胞数を数えて伸展が細胞増殖に与える影響を調べた。

実験方法

14日齢ニワトリ胚から強膜線維芽細胞を単離し, 10%ウシ胎児血清添加DMEMを培地として培養プレートBioFex[®] collagen I culture plate(Fexcell Intl Corp)

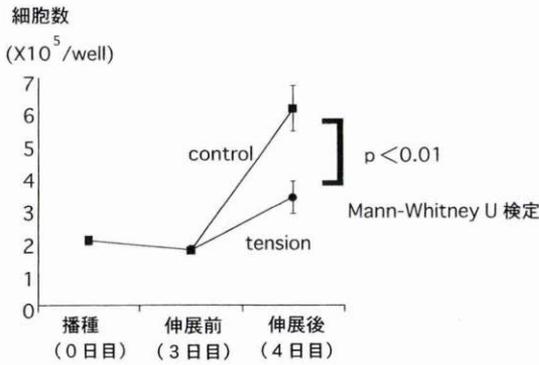


図 26 張力負荷による培養強膜線維芽細胞の増殖抑制。3日間培養後に伸展刺激を与えたところ、伸展群では細胞増殖が抑制された。(平均値±標準偏差)(n=6)

に播種した。そして、37℃、5% CO₂ の条件下で3日間培養した後、同条件下で以下の伸展刺激を与えた。実験装置は培養細胞を陰圧で引き伸展する(図 24)。伸展の方法は5秒に1回の伸展刺激を続けて6回加え、その後は30秒休む合計60秒間のサイクルで、これを24時間繰り返した(図 25)。伸展刺激負荷は培養細胞伸縮装置 Flexercell[®] Strain Unit (Flexcell Intl Corp, Model FX-3000, McKeesport, PA, 米国)を用い、強度10%で行った。ここで使用した培養プレートは、底面がシリコン製のこの装置専用のもので、このプレートの上で培養された細胞は、ポンプで陰圧を加えることで引き伸ばされ機械的伸展刺激が与えられる。伸展刺激終了後、直ちに培養細胞を0.05%トリプシン-0.02%-ETDAで30分間、37℃で処理し、回収した。細胞数の測定にはコールカウンターを使用し、伸展刺激負荷群と対照群間の差の統計学的検定には Mann-Whitney U 検定を用いた。

その結果、各ウェルに 2.0×10^5 個の細胞を播種し、3日後の伸展刺激負荷直前には $(1.69 \pm 0.13) \times 10^5$ /Well (n=6) となり、24時間の伸展刺激負荷後は、負荷群では $(3.31 \pm 0.49) \times 10^5$ /well、対照群では $(6.06 \pm 0.70) \times 10^5$ /well となり、両群間に統計学的に有意差が見られた(図 26)。すなわち、伸展群は対照群に比べて細胞の増殖は抑制された。この結果は Gottlieb ら⁸³⁾の結果と矛盾しないと考えられる。

小 括

眼軸が長いほど眼球後極部の蛍光漏出が多いことから、眼軸延長によって後極部の眼膜のバリア障害が起り得ると思われた。また、伸展実験によってニワトリ胚の培養強膜線維芽細胞の増殖能が低下したことから、伸展刺激によって細胞レベルで何らかの変化が起こることが示唆された。以上から、弱度近視の発生には調節の持続による眼軸延長の可能性があると考えられた。しかし、調節刺激なしで眼軸延長が起こる可能性は否定はできない。

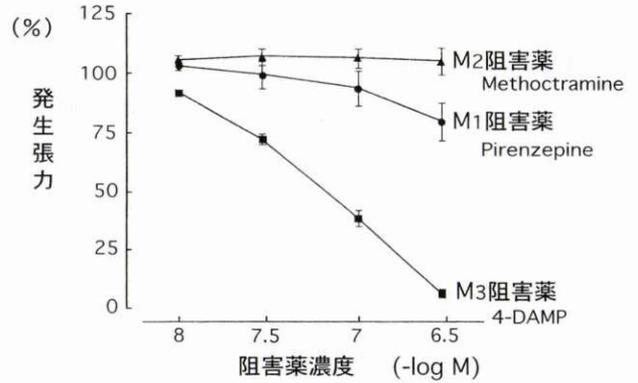


図 27 電気刺激による毛様体筋収縮に対して M₁、M₂、M₃ 受容体作動阻害薬による収縮抑制効果。

M₃ 受容体阻害薬の前投与で毛様体筋の収縮は強く抑制された。

4-DAMP: 4-diphenylacetoxymethylpiperidine

IV 弱度近視の治療の可能性

これまで述べてきた弱度近視の発生機序の推論から、さまざまな治療の可能性が示唆される。すなわち、毛様体筋の収縮系に対してと毛様体筋の弛緩系に対してとの治療の可能性について考えられる。

まず、毛様体筋の収縮系に対しての治療には、コリン(ムスカリン)阻害薬と ET 阻害薬などがある。動物を用いた実験近視の立場からは選択的コリン(ムスカリン)受容体阻害薬が注目されている⁸⁴⁾⁸⁵⁾。中でも、眼内にその存在が報告されている M₁~M₅ までの選択的ムスカリン受容体のうち⁸⁶⁾、特に毛様体筋の M₃ 受容体の筋収縮への関与が考えられ、その選択的受容体阻害薬の効果が注目されている⁸⁷⁾⁸⁸⁾。

毛様体筋に対するこの選択的 M₃ 作動阻害薬の効果を検討するために以下の実験を行った。先に述べた⁵⁴⁾ウシの毛様体筋の実験系を用いてウシ毛様体筋標本を電気刺激(10 Hz; 0.3 msec)により収縮させ、選択的 M₃ 受容体作動阻害薬(4-diphenylacetoxymethylpiperidine, 4-DAMP)の収縮抑制の効果を選択的 M₁ 受容体作動阻害薬(pirenzepine)および選択的 M₂ 受容体作動阻害薬(methoctramine, MET)に対する抑制効果と比較した。その結果、M₁ 受容体阻害薬では毛様体筋の収縮が軽度抑制され、M₂ では変化なく、M₃ 受容体阻害薬では強く抑制された(図 27)⁸⁹⁾。すなわち、これから M₃ 受容体の毛様体筋収縮への関与が示唆され、この阻害薬に治療薬の可能性があるとと思われる。

さらに、コリン作動性以外の収縮亢進の治療薬としての応用も考えられる。その1例として、現在、新しい平滑筋を介した血圧降下剤としての臨床研究が進んでいる BQ 123 などの ET_A 受容体阻害薬などが挙げられる⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁹⁰⁾。この他、種々の ET_A 受容体阻害薬も治療薬としての可能性がある(図 28)。

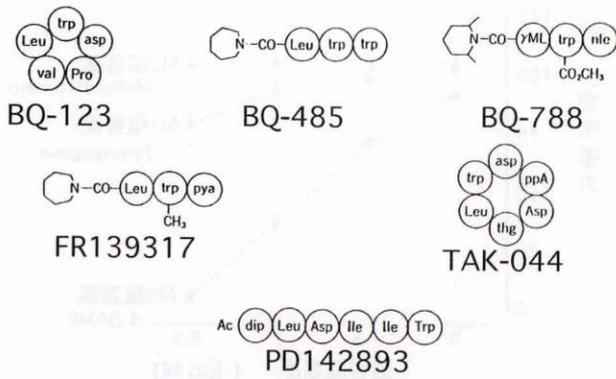


図 28 エンドセリン阻害薬(ET_A受容体阻害薬)の種類。
(医学のあゆみ 170:380, 1994)

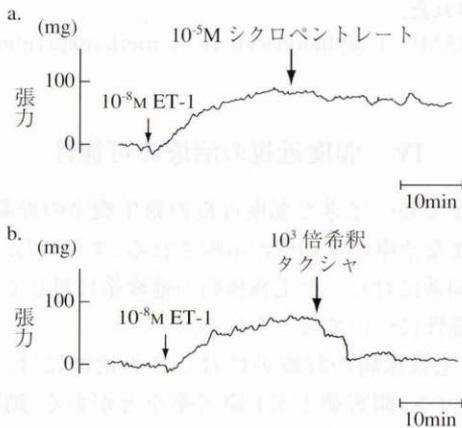


図 29 ウシ毛様体筋に対する漢方製剤の作用特性。

ET-1による毛様体筋の収縮はシクロペントレートでは弛緩しないが、五苓散の生薬の一つであるタクシャを投与すると弛緩する。

本邦には弱度近視に関連して、いくつかの調節緊張の緩和に有効な漢方処方^{91)~93)}がある。その代表例として、平滑筋弛緩作用の報告⁹⁴⁾⁹⁵⁾のある生薬タクシャを含む五苓散の作用について検討した。ET-1で誘発された毛様体筋の収縮は選択的ET_A受容体阻害薬では弛緩される⁶⁶⁾が、この収縮はムスカリン作動阻害薬であるシクロペントレートでは弛緩されない(図29a)。ここで同じ実験系に五苓散の成人1日内服量の千分の1量に相当する生薬タクシャを投与すると、ET-1で誘発された毛様体筋収縮が弛緩した(図29b)。このことから、五苓散に毛様体筋の弛緩作用がある可能性が示唆され、その視力や屈折への効果につき臨床的に検討した。

以上の点を踏まえて、-4.00D以下の近視の若干例についてミドリン点眼と五苓散の内服を1か月試みた。ミドリン点眼群は就寝前1回の点眼で7~21歳までの12名23眼、五苓散の内服群は1日3回内服で7~23歳までの7名11眼である。ミドリン点眼群で、0.50D以上効果のあったものは6眼26%、五苓散の内服群では1眼9%であった。両者の作用機序は違うので、両者を併用した例では併用によって効果のみられた症例も若干例あった

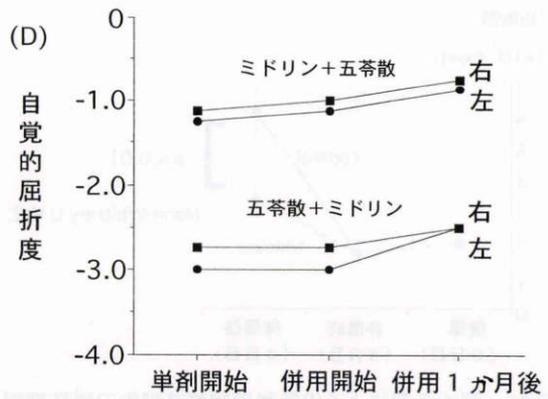


図 30 ミドリン点眼と五苓散内服併用例の自覚的屈折度の変化。

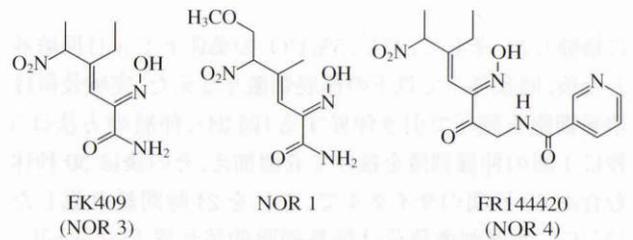


図 31 NO関連作用薬の種類。
(最新医学 52:958, 1997)

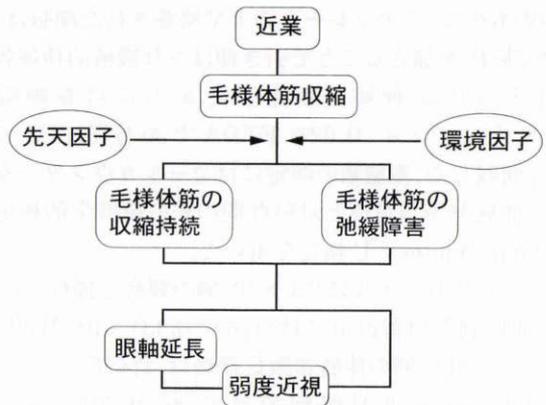


図 32 弱度近視の発生機序の模式図。

(図30). 今回は症例数も少なく、また投与期間も短く、今後、長期に症例数を増やして検討する必要がある。

この他、アドレナリン作動性以外の弛緩障害の治療薬、すなわち NO 関連薬の応用も考えらる。その1例として、現在、麻酔科領域で平滑筋を介した呼吸性ショックの治療薬としての応用が注目されている FK 409 などの NO 放出薬その他が上げられる (図 31)⁶⁵⁾⁶⁸⁾⁷⁰⁾。

眼軸延長に対する治療薬の可能性については、弱度近視では眼軸延長は主として毛様体筋の収縮に関連すると考えられるので、毛様体筋に対する治療薬でよい。しかし、調節が関与しない眼軸延長も考えられるので、実験近視による眼軸延長機序の解明結果も参考になると思われる。そこで、現在、実験近視の研究からの治療薬としては、

網膜に作用するといわれている M₁ コリン(ムスカリン)阻害薬⁸⁶⁾⁹⁶⁾, ドーパミン作動薬^{97)~99)}, vasoactive intestinal peptide(VIP)¹⁰⁰⁾, NO¹⁰¹⁾などがあり, これらも, 弱度近視の治療に有効性があるかも知れない。

総括(図 32)

弱度近視の発生機序は通常, 近業によって毛様体筋が収縮するが, これに先天因子や何らかの環境因子が加わると近業を止めても毛様体筋の収縮が持続する。この持続収縮は毛様体筋の異常な収縮の持続か, 毛様体筋の弛緩の障害によると考えられる。これにより弱度近視が発生するか, あるいは, これが眼軸延長に結びついて近視が発生するかの経路もあると思われる。さらに, 水晶体自身の変化も関係するかも知れない。そこで, 薬物治療の可能性として, ①毛様体筋の収縮系に対しては, 選択的コリン(ムスカリン)作動阻害薬, コリン作動薬以外の収縮亢進治療薬, 例えば, ET 阻害薬など, ならびに漢方などが考えられる。また, ②毛様体筋の弛緩系に対しては, アドレナリン作動性以外の弛緩障害治療薬, 例えば, NO 関連薬などが考えられる。また, 眼軸の異常発育の抑制薬も効果があるかも知れない。このように弱度近視の原因は単一でなく, したがって, 種々の治療法の可能性が考えられる。この論文で述べたのもその一部であり, 今後のさらなる研究が望まれる。

稿を終えるにあたり, 特別講演の機会を与えて下さいました日本眼科学会評議員各位, 座長を務めていただいた粟屋忍教授に心から感謝いたします。

本研究は, 文部省科学研究補助金, 基盤研究 A(課題番号 07407049)から一部援助を受けたことを, ここに付して謝意を表します。

文 献

- 1) Sato T: The cause and prevention of school myopia. Excerpta Medica, Tokyo, 1—206, 1993.
- 2) 大塚 任: 近視の原因並びに治療に関する研究. 日眼会誌 71(臨時増刊号): 1—212, 1967.
- 3) 大塚 任: 近視の原因並びに治療に関する研究補遺. 日眼会誌 72: 2021—2058, 1968.
- 4) 所 敬: 屈折異常とその矯正. 3 版. 金原出版, 東京, 92—135, 1997.
- 5) 文部省: 学校保健統計調査報告書, 平成 8 年度, 1997.
- 6) Wang Q, Klein BEK, Klein R, Moss SE: Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 4344—4347, 1994.
- 7) The Framingham Offspring Eye Study Group: Familial aggregation and prevalence of myopia in the Framingham Offspring Eye Study. Arch Ophthalmol 114: 326—332, 1996.
- 8) Fledelius HC: Adult onset myopia - ophthalmometric features. Acta Ophthalmol Scand 73: 397—401, 1995.
- 9) McBrien NA, Adams DW: A longitudinal investigation of adult-onset and adult-progression of myopia in an occupational group. Refractive and biometric findings. Invest Ophthalmol Vis Sci 38: 321—333, 1997.
- 10) Grosvenor T: Myopia: What can we do about it clinically? Optom Vis Sci 66: 415—419, 1989.
- 11) Gilmartin B, Bullimore MA: Adaptation of tonic accommodation to sustained visual tasks in emmetropia and late-onset myopia. Optom Vis Sci 68: 22—26, 1991.
- 12) McBrien NA, Millodot M: Differences in adaptation of tonic accommodation with refractive state. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 460—469, 1988.
- 13) Woung LC, Ukai K, Tsuchiya K, Ishikawa S: Accommodative adaptation and age of onset of myopia. Ophthalmic Physiol Opt 13: 366—370, 1993.
- 14) Strang NFC, Winn B, Gilmartin B: Repeatability of post-task regression of accommodation in emmetropia and late-onset myopia. Ophthalmic Physiol Opt 14: 88—91, 1994.
- 15) Jiang B, Woessner W: Vitreous chamber elongation is responsible for myopia development in young adult. Optom Vis Sci 73: 231—234, 1996.
- 16) Ellingsen KL, Nizam A, Ellingsen BA, Lynn MJ: Age-related refractive shifts in simple myopia. J Refract Surg 13: 223—228, 1997.
- 17) Fyodorov SN, Durnev VV: Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. Ann Ophthalmol 11: 1885—1890, 1979.
- 18) Waring III GO, Lynn MJ, Gelender H, Laibson PR, Lindstrom RL, Myers WD, et al: Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study. One year after surgery. Ophthalmology 92: 177—198, 1985.
- 19) Zabel RW, Sher NA, Ostrov CS, Parder P, Lindstrom RL: Myopic excimer laser keratectomy: A preliminary report. Refract Corneal Surg 6: 329—334, 1990.
- 20) Gartry DS, Muir MGK, Marshall J: Excimer laser photorefractive keratectomy: 18-month follow-up. Ophthalmology 99: 1209—1219, 1992.
- 21) Seiler T, Holschbach A, Derse M, Jean B, Genth U: Complications of myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. Ophthalmology 101: 153—160, 1994.
- 22) Salah T, Waring III GO, Magraby AE, Moadel K, Grimm S: Excimer laser *in situ* keratomileusis under a corneal flap for myopia of 2 to 20 diopters. Am J Ophthalmol 121: 143—155, 1996.
- 23) Gueell JL, Muller A: Laser *in situ* keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. J Refract Surg 12: 222—228, 1996.

- 24) 土岐達雄：近視の薬物的療法に関する研究. 日眼会誌 63: 3922—3949, 1959.
- 25) 高野良雄：ミドリン点眼による近視の治療. 臨眼 18: 45—50, 1964.
- 26) 所 敬, 加部精一：近視の治療とその屈折要素の推移について. 第1報. ネオシネジン及びミドリン点眼とオーゴスベル療法の遠隔成績について. 日眼会誌 68: 1958—1961, 1964.
- 27) 土岐達雄：ネオシネジン点眼による近視の治療. 臨眼 14: 248—252, 1960.
- 28) 山本由記雄：後天性近視の超音波療法. 眼科 6: 935—941, 1964.
- 29) 高野良雄：超音波による近視の治療. 臨眼 19: 65—68, 1965.
- 30) Goss DA: Effect of bifocal lenses on the rate of childhood myopia progression. *Am J Optom Physiol Opt* 63: 135—141, 1986.
- 31) 田川精三郎：予の所謂遠方近方両調節機能, 同両視力の増進法. 眼臨 54: 424—428, 1960.
- 32) Goss DA: Attempts to reduce the rate of increase of myopia in young people—A critical literature review. *Am J Optom Physiol Opt* 59: 828—841, 1982.
- 33) 目の屈折力に関する調査研究委員会報告書：平成3年度, 日本学校保健会, 1992.
- 34) Goldschmidt E: Epidemiology of myopia: Scandinavian and Hong Kong experiences. *Myopia Updates, Proceedings of the 6th International Conference on Myopia*. 3—12, 1997.
- 35) Lam CSY, Millodot M: Two-year longitudinal changes in refractive errors and optical components among a group of Chinese factory workers. *Myopia Updates, Proceedings of the 6th International Conference on Myopia*. 33, 1997.
- 36) Edwards MH: A longitudinal study of the development of myopia in Chinese children: A life table treatment. *Myopia Updates, Proceedings of the 6th International Conference on Myopia*. 48—52, 1997.
- 37) Lin LLK, Tsai CB, Lieu JC, Shih YF, Hung PT: Correlation between ocular refractions with longitudinal study among schoolchildren in Taiwan. *Myopia Updates, Proceedings of the 6th International Conference on Myopia*. 53—57, 1997.
- 38) 所 敬：写真による水晶体屈折力に関する研究. 第4報, 眼屈折要素間の分析的検討. 日眼会誌 66: 110—127, 1962.
- 39) Sorsby A, Benjamin B, Sheridan M: Refraction and its components during the growth of the eye from the age of three. Medical Research Council, Special Report Series No. 301, Her Majesty's Stationery Office, London, 1—67, 1991.
- 40) 所 敬：屈折と調節の限界. 眼紀 40: 90—96, 1989.
- 41) Miwa T, Tokoro T: Accommodative hysteresis of refractive errors in light and dark fields. *Optom Vis Sci* 70: 323—327, 1993.
- 42) Ebenholtz SN: Accommodative hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 148—153, 1991.
- 43) Nevill A, Millodot M: The relationship between tonic accommodation and refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 997—1004, 1987.
- 44) Neveu C, Stark L: Hysteresis in accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt* 15: 207—216, 1995.
- 45) 三輪 隆：調節安静位. 視覚の科学 13: 20—27, 1992.
- 46) van Alphen GWHM, Robinette SL, Marci FJ: Drug effects of ciliary muscles and choroid preparations *in vitro*. *Arch Ophthalmol* 68: 111—123, 1962.
- 47) Yanagisawa M, Kurihara H, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, et al: Endothelin: A novel potent vasoconstrictor peptide by vascular endothelial cells. *Nature* 322: 411, 1988.
- 48) Stull J: Vascular smooth muscle contractile elements. *Hypertension* 17: 723—732, 1991.
- 49) Haefliger IO, Flammer J, Luscher TF: Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2340—2343, 1992.
- 50) Korbmayer C, Heibig H, Haller H, Erickson-Lamy K, Wiederholt M: Endothelin depolarizes membrane voltage and increases intracellular calcium concentration in human ciliary muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 164: 1031, 1989.
- 51) Lepple-Wienhaues A, Stahl F, Willner U, Schafer R, Wiederholt M: Endothelin-evoked contractions in bovine ciliary muscle and trabecular meshwork: interaction with calcium, nifedipine and nickel. *Curr Eye Res* 10: 983—989, 1991.
- 52) Erickson-Lamy KA, Korbmayer C, Schuman JS, Nathanson JA: Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 492—495, 1991.
- 53) 清水一弘, 守屋伸一, 杉山哲也, 奥 英弘, 内海隆：エンドセリンの内眼筋におよぼす影響. 臨眼 47: 311—314, 1993.
- 54) 上川床総一郎, 所 敬, 東 洋, 濱崎秀久, 石田明允：ウシ毛様体筋の発生張力の特徴. 日眼会誌 98: 727—732, 1994.
- 55) Kamikawatoko S, Tokoro T, Azuma H, Hamasaki H, Ishida A: The effect of endothelin-1 on isolated bovine ciliary muscles. *Exp Eye Res* 61: 559—564, 1995.
- 56) Ihara M, Noguchi K, Seki T, Tsuchida S, Kimura S, Fukami T, et al: Biological profiles of highly potent novel endothelin antagonist selective for ETA receptor. *Life Sci* 50: 247—255, 1992.
- 57) Takai M, Umemura I, Yamsaki K, Watakabe

- T, Fujitami Y, Oda K, et al**: A potent and specific agonist, suc-[Glu 7, Ala 11, 15]-endothelin-1 (8—21), IRL 1620, for ETB receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 184: 953—959, 1992.
- 58) **Kamikawatoko S, Tokoro T, Ishida A, Masuda H, Hamasaki H, Sato J, et al**: Nitric oxide relaxes bovine ciliary muscle contracted by carbachol through elevation of cyclic GMP. *Exp Eye Res* 66: 1—7, 1998.
- 59) **Gilmartin B, Bullimore MA, Rosenfield M, Winn B, Owens H**: Pharmacological effects on accommodative adaptation. *Optom Vis Sci* 69: 276—282, 1992.
- 60) **Tamm ER, Flugel-Koch C, Mayer B, Lutendrecoll E**: Nerve cells in the human ciliary muscle: Ultrastructural and immunocytochemical characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 414—426, 1995.
- 61) **Haefliger IO, Zschauer A, Anderson DR**: Relaxation of retinal pericyte contractile tone through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 991—997, 1994.
- 62) **Boulanger C, Luscher TF**: Release of endothelin from the porcine aorta, inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 85: 587—590, 1990.
- 63) **Kamikawatoko S, Tokoro T, Azuma H, Hamasaki H, Ishida A**: Effect of endothelin-1 on isolated bovine ciliary muscle. *Exp Eye Res* 61: 559—564, 1995.
- 64) **平田結喜緒**: 血管系における NO 合成酵素とその制御—NO 研究の最前線. *実験医学* 13: 894—897, 1995.
- 65) **Kowulak EA, Seth P, Fung H**: Metabolic activation of sodium nitroprusside to nitric oxide in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 262: 916—922, 1992.
- 66) **Masuda H, Tamaoki S, Goto M, Ishida A, Kamikawatoko S, Tokoro T, et al**: Nitric oxide-induced relaxation during contraction with endothelin-1 is mediated through elevation of cyclic GMP. *Curr Eye Res* 16: 1245—1251, 1997.
- 67) **Azuma H, Masuda H, Sato J, Niwa K, Tokoro T**: A possible role of endogenous inhibitor for nitric oxide synthesis in the bovine ciliary muscle. *Exp Eye Res* 64: 823—830, 1997.
- 68) **Nathanson JA**: Direct application of a guanylate cyclase activator lowers intraocular pressure. *Eur J Pharmacol* 147: 155—156, 1988.
- 69) **Ignarro LJ, Harbinson RG, Wood KS, Kadowitz PJ**: Dissimilarities between methylene blue and cyanide on relaxation and cyclic GMP formation in endothelium-intact intrapulmonary artery caused by nitrogen oxide-containing vasodilators and acetylcholine. *J Pharmacol Exp Ther* 236: 30—36, 1986.
- 70) **Becker B**: Topical 8-bromo cyclic GMP lowers intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1647—1649, 1990.
- 71) **DeNatale R, Romeo G, Fama F, Scullica L**: Human lens transparency in high-myopic subjects. *Ophthalmologica* 205: 7—9, 1992.
- 72) **Jiang B, Woessner WM**: Vitreous chamber elongation is responsible for myopia development in a young adult. *Optom Vis Sci* 73: 231—234, 1996.
- 73) **Moses RA**: Detachment of ciliary body—anatomical and physical considerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 4: 935—941, 1965.
- 74) **船田みどり, 三松年久, 所 敬**: 脈絡膜組織間隙の形態学的検討—uveoscleral flow に関して. 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 平成元年度研究報告書, 188—190, 1990.
- 75) **Inomata H, Bill A, Smelser GK**: Unconventional routes of aqueous humor outflow in cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Am J Ophthalmol* 73: 893—907, 1972.
- 76) **Inomata H, Bill A**: Exit sites of uveoscleral flow of aqueous humor in cynomolgus monkey eyes. *Exp Eye Res* 25: 113—118, 1977.
- 77) **上川床総一郎, 所 敬, 東 洋, 今井祥二, 石田明允**: ウシ脈絡膜の力学的特性. *日眼会誌* 98: 733—737, 1994.
- 78) **van Alphen GWHM**: On emmetropia and ametropia. *Ophthalmologica (Suppl)* 142: 1—92, 1961.
- 79) **van Alphen GWHM**: Choroidal stress and emmetropization. *Vision Res* 26: 723—734, 1985.
- 80) **吉田晃敏**: 近視眼における blood retinal barrier の研究—vitreous fluorophotometry と computer simulation 法を用いた解析. *日眼会誌* 90: 527—533, 1986.
- 81) **吉田晃敏**: 実験近視. *視覚の科学* 13: 12—19, 1992.
- 82) **Reiner A, Shih YF, Fitzgerald MEC**: The relationship of choroidal blood flow and accommodation to the control of ocular growth. *Vision Res* 35: 1227—1245, 1994.
- 83) **Gottlieb MD, Joshi HB, Nickla DL**: Scleral changes in chicks with form-deprivation myopia. *Curr Eye Res* 9: 1157—1165, 1990.
- 84) **Guputa N, Drance SM, McAllister R, Prasad S, Rootman J, Cynader MS**: Localization of M₃ muscarinic receptor subtype and mRNA in the human eye. *Ophthalmol Res* 26: 207—13, 1994.
- 85) **Woldemussie E, Feldman BJ, Chen J**: Characterization of muscarinic receptors in cultured human iris sphincter and ciliary muscle cells. *Exp Eye Res* 56: 385—392, 1993.
- 86) **Stone RA, Lin T, Laties AM**: Muscarine antago-

- nist effects on experimental chick myopia. *Exp Eye Res* 52:755—758, 1991.
- 87) **Zhang X, Hernandez MR, Cheng MC, Erickson-Lamy KA**: Further characterization of muscarinic receptor subtype mRNA in the human ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:1200, 1992.
- 88) **Gil DW, Krauss HA, Bogardus AM, WoldeMusisie E**: Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1434—1442, 1997.
- 89) **Masuda H, Goto M, Tamaoki S, Kamikawatoko S, Tokoro T, Azuma H**: M_3 -type muscarinic receptors predominantly mediate neurogenic quick contraction of bovine ciliary muscle. *Gen Pharmacol* 30:579—584, 1998.
- 90) 矢野光夫: 降圧剤としてのエンドセリン拮抗薬. *医学のあゆみ* 170:379—382, 1994.
- 91) 藤平 健: 五苓散による近視治療. *日本東洋医学会誌* 15:27—29, 1965.
- 92) 辻 静夫: 苓桂朮甘湯による近視治療. *漢方診療* 2:72—74, 1983.
- 93) 上川床総一郎, 所 敬, 東 洋, 濱寄秀久, 石田明允: ウシ毛様体筋に対する漢方製剤の作用. *日眼会誌* 98:1061—1066, 1994.
- 94) 小林 誠: ラット膀胱平滑筋に対するタクシヤの弛緩作用. *和漢医薬学会誌* 6:500—504, 1989.
- 95) 片山佳樹: NO 放出薬と生物学医学への応用. *最新医学* 52:955—961, 1997.
- 96) **Chew SJ, Hoh ST, Tan J, Cheng HM**: Muscarinic antagonists for myopia control. In: Tokoro T (Ed): *Myopia Updates*. Springer-Verlag, Tokyo, 155—162, 1997.
- 97) **Iuvone PM, Tigges M, Stone RA, Lambert S, Laties AM**: Effects of apomorphine, a dopamine receptor agonist, on ocular refraction and axial elongation in a primate model of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:1674—1677, 1991.
- 98) **Stone RA, Lin T, Iuvone PM, Laties AM**: Post-natal control of ocular growth: Dopaminergic mechanisms. *Myopia and the control of eye growth*. Ciba Foundation Symposium 155, John Wiley and Sons, Chichester, 45—62, 1990.
- 99) **Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM, Fugate-Wentzed LA, Gottlieb MD, et al**: Apomorphine blocks axial elongation of the visually deprived chick eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (ARVO Suppl): p 31, 80, 1989.
- 100) **Raviola E, Wiesel TN**: The mechanism of lid suture myopia. *Acta Ophthalmol* 66 (Suppl 185): 91—92, 1988.
- 101) **Fujikado T, Kawasaki Y, Fujii J, Taniguchi N, Okada M, Suzuki A, et al**: The effect of nitric oxide synthase inhibitor on form-deprivation myopia. *Curr Eye Res* 16:992—996, 1997.