

第 107 回 日本眼科学会総会 宿題報告 II

硝子体の病態生理

硝子体と黄斑疾患

岸 章治

群馬大学大学院医学系研究科眼科学教室

共同研究者

板倉 宏高, 大谷 倫裕, 丸山 泰弘, 横塚 健一, 田村 卓彦, 亀井 陽
萩村 徳一, 山口由美子, 高橋 秀人, 小林 秀雄, 橋本 英明, 吉田 三紀
下田 幸紀, 山崎伸一, Carlos Demaria (群馬大学大学院医学系研究科眼科学教室)
古田島伸雄, 村上正巳 (群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学教室)

要 約

硝子体の由来, 硝子体の代謝と再生, 成人硝子体の構造, 硝子体の黄斑疾患への関与について検討した。家兎に光凝固で網膜萎縮巣を作製し, その前方に硝子体液化腔が形成されたことから, 硝子体ゲルの維持には健全な網膜が必要であることがわかった。硝子体手術で得た硝子体サンプル中のヒアルロン酸(HA)とII型コラーゲンの産生マーカーである type II collagen 前駆体(CPII)を測定し, 女性では加齢とともに HA と CPII が減少するのを確認した。術後の液-空気置換で得た硝子体液からは初回手術と同程度の CPII が検出され, ゲルを切除した後も硝子体腔へのコラーゲンの分泌が続いていることをうかがわせた。剖検眼の硝子体をフルオレセインで染色することで, 「後部硝子体皮質前ポケット」があることを観察した。また前部硝子体には tractus と呼ばれる線維膜があることを確認した。硝子体ポケットの後壁である黄斑前硝子体皮質は, 黄斑前膜の骨格になるこ

と, その収縮が黄斑円孔の原因になり得ることを細隙灯顕微鏡, 手術所見, 走査レーザー検眼鏡, そして光干渉断層計(OCT)で解明した。糖尿病網膜症の輪状増殖病変は硝子体ポケットの外縁に沿って形成されていた。糖尿病黄斑浮腫の一部は黄斑前硝子体皮質の牽引が関与していることが OCT で観察された。硝子体手術は牽引の解除とポケット内のサイトカインの除去に有効と考えられた。網膜は一生涯を通じた硝子体の代謝プログラムを有しており, ポケットもその一環として形成されると考えられる。(日眼会誌 107: 813-835, 2003)

キーワード: 後部硝子体皮質前ポケット, 硝子体代謝, II型コラーゲン, ヒアルロン酸, 黄斑前硝子体皮質, 黄斑円孔, 黄斑前膜, 増殖糖尿病網膜症, 糖尿病黄斑浮腫, 光干渉断層計

別刷請求先: 371-8511 前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部眼科学教室 岸 章治
(平成 15 年 8 月 19 日受付, 平成 15 年 10 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Shoji Kishi, M. D. Department of Ophthalmology, Gunma University Postgraduate School of Medicine, 3-39-15 Showamachi, Maebashi 371-8511, Japan

(Received August 19, 2003 and accepted in revised form October 8, 2003)

A Review

Vitreous and Macular Diseases

Shoji Kishi

Department of Ophthalmology, Gunma University Postgraduate School of Medicine

Abstract

We investigated the vitreous in its origin, morphology, metabolism and regeneration, and its role in various vitreomacular diseases. Focal vitreous liquefaction developed anterior to a laser induced chorioretinal scar in rabbit eyes, which suggested that a normal retina is necessary to maintain the integrity of the vitreous. We measured levels of hyaluronic acid and of the precursor of type II collagen in vitreous samples obtained by vitrectomy. Those levels declined with age in women. The precursor of type II collagen was at the same level in the samples from vitrectomy and those obtained by fluid air exchange, which suggested a persistent secretion of type II collagen into the vitreous cavity even after vitrectomy. We found a posterior precortical vitreous pocket in human autopsied eyes whose vitreous was stained with fluorescein. Using the same methods, we confirmed the presence of intravitreal fibrous membranes in the “tractus” in the anterior vitreous. In clinical studies using biomicroscopy, observations during surgery, scanning laser ophthalmoscopy, and optical coherence tomography (OCT), we clarified the role of premacular vitreous cortex which forms the posterior wall of

the “pocket” in the premacular membrane and macular hole. The premacular vitreous cortex seems to be the main structure of the premacular membrane and its contraction may cause macular hole. Ring-shaped proliferation tends to develop along the outer margin of the “pocket”. OCT demonstrated that some diabetic macular edema is caused by traction of the premacular vitreous cortex. Vitrectomy appear to be effective for diabetic macular edema by eliminating vitreous traction and the accumulated cytokine in the “pocket”. The retina appears to have a program for vitreous metabolism throughout life, including the premacular pocket formation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 813—835, 2003)

Key words : Posterior precortical vitreous pocket, Metabolism of the vitreous, Type II collagen, Hyaluronic acid, Premacular vitreous cortex, Macular hole, Epimacular membrane, Proliferative diabetic retinopathy, Diabetic macular edema, Optical coherence tomography

I 緒 言

硝子体は眼球容積の 80% を占める組織であるが、それがどこから作られるか、また再生するのかわかられていない。硝子体は膠原線維の三次元構造にヒアルロン酸が絡みつくことで、大量の水分を保持するゲルから成っている。ゲルは透明で細胞成分がほとんどないため、臨床的にその構造を観察するのは難しい。また 98% が水分であるため、組織学的な検索も困難である。発生学的には、胎生第 3 から第 4 週に神経外胚葉が表面外胚葉から分離した間隙に硝子体腔ができ、第 6 週までに眼杯が形成される。この間、眼杯裂から中胚葉組織が侵入し、眼杯内部に血管に富む一次硝子体が形成される。第 6 週の終わりに二次硝子体が一次硝子体と神経外胚葉の間に出現する。二次硝子体の容積が増大する一方、一次硝子体は徐々に退縮し、出生時にはクローケ管としてなごりをとどめるのみになる¹⁾。培養網膜では二次硝子体を構

成する II 型コラーゲンの産生が観察されている²⁾。臨床的には網膜に変性があると、その前方には局所的な硝子体の液化腔が形成されることが知られている³⁾。格子状変性は生直後にはなく、成人になる過程で出現するので⁴⁾、液化腔は生後に形成されると考えられる。我々は未熟児網膜症への光凝固で生じた網膜萎縮巣の前方に硝子体の液化腔が形成されるのを観察し⁵⁾、同様の事実を動物実験で確認した⁶⁾。硝子体は新生児では均一なゲルから成るが、加齢により徐々に液化することが知られている。硝子体には新しいゲルが産生される一方、古い成分は捨てられるという代謝は存在するのであろうか。または新生児期の硝子体ゲルは加齢により分解されるだけで、再生はしないのであろうか。我々は硝子体手術中に硝子体サンプルを採取して、ゲルの主要成分であるヒアルロン酸と II 型コラーゲンの産生マーカーである C 末端ペプチドの濃度を測定した。また、術後数日を経て実施した液—空気置換で得られた硝子体液にも同様の測定

を行い、ゲルを切除した硝子体腔のヒアルロン酸とII型コラーゲン濃度を検索した。

硝子体は多くの眼底疾患を惹起したり、その病型を修飾する。後部硝子体剝離(PVD)は裂孔原性網膜剝離の誘因になるし、糖尿病網膜症では不完全硝子体剝離により血管線維膜の成長と牽引性網膜剝離が起こる。近年、黄斑円孔や黄斑前膜、また黄斑浮腫における硝子体の役割が理解され、硝子体手術が積極的に行われるようになった。我々は剖検眼の網膜表面を走査電子顕微鏡で検索し、PVDがあっても黄斑部には硝子体皮質が高頻度で残存することを見出した⁷⁾。さらに、剖検眼の硝子体をフルオレセインで染色することで、成人眼では「後部硝子体皮質前ポケット」という特異な液化腔があることを観察し⁸⁾、その臨床的意義を検索した^{9)~12)}。最近では、トリアムシノロンを硝子体手術中に注入することで、生体眼で硝子体の構造を観察できるようになった。本宿題報告では硝子体の由来、硝子体の代謝と再生、成人硝子体の構造、硝子体の黄斑疾患への関与について検討した。

II 網膜光凝固後の液化腔(実験)

硝子体の液化、変性、剝離はしばしば網膜病変に続発する。具体的には、ベーチェット病¹³⁾、サルコイドーシス¹⁴⁾などのぶどう膜炎や糖尿病網膜症¹⁵⁾で硝子体の液化や早期の後部硝子体剝離が起こる。硝子体の液化は加齢とともに進行するが¹⁶⁾、強度近視や網膜色素変性、家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR)などの眼底病変があると、液化の程度が強く範囲も広がる。さらに、格子状変性では変性網膜の前方に液化腔が存在する³⁾¹⁷⁾。これらの臨床所見は硝子体の維持には健全な網膜が必要であることを推定している。我々は幼弱な家兎眼の網膜に光凝固で萎縮巣を作製し、網膜病変に続発する硝子体の変化を観察した⁶⁾。

1. 対象と方法

実験動物には4週齢の有色幼弱家兎を13匹26眼を用いた。全身麻酔下に、キセノン(Zeiss社)、または双眼倒像鏡に搭載した810nmの半導体レーザー光凝固装置(Iris社)で、網膜へ光凝固を施行した。意図的に過剰凝固とし、凝固斑を癒合させて眼底後極部に5乳頭径の凝固斑を作製した。照射条件は、キセノンでは4.5度、強度3、0.2秒、約20発、半導体レーザーでは300mW、0.5秒、80~100発とした。眼底に凝固斑を作製してから、2週後(2眼)、3か月後(8眼)、4か月後(14眼)、14か月後(2眼)に経時的に全麻下に眼底と硝子体検査を行い、眼球を摘出した。摘出眼球はグルタール・ホルマリン混合液で24時間以上固定し、萎縮巣の断面が露出するように半割した。半割した眼球は100mlの中に10%フルオレセイン2滴を滴下した溶液中に約3分間留置した後、500mlビーカー中で約5分間水洗した。この操

作により液化腔内のフルオレセインを洗い流し、硝子体の有形成分のみを染色した。検体を100mlのビーカーの水中に沈めた状態で、CCDカメラ付きフォトスリット(ニコン社FS-3)で観察と写真撮影を行った。

2. 結果

光凝固後2週間の2眼での硝子体検査では、硝子体ゲルは均質で線維の乱れはなく、液化腔は観察されなかった。光凝固後3か月の8眼では、凝固斑の部位に色素沈着があり、約5乳頭径の萎縮巣が完成していた(図1A)。硝子体検査では、8眼中2眼では凝固斑前方で硝子体内のタマネギ状の線維膜が不鮮明になり、ゲルは不均一になって小水疱や線維の析出があった。1眼では萎縮巣の前方に液化腔が観察できた。眼球を摘出し、フルオレセインで染色すると、8眼中7眼で網膜萎縮巣に対応して、その前方に硝子体前後径の約1/4の高さの液化腔が観察できた(図1B)。光凝固後4か月では、光凝固による眼底の萎縮部位では脱色素の進行により強膜が透見できるようになった。硝子体検査では、14眼中6眼で萎縮巣前方の硝子体に液化腔が確認され、摘出眼のフルオレセイン染色では、14眼中11眼で萎縮巣に対応した眼底前方の液化腔が観察された。光凝固後14か月の2眼では、萎縮巣の色素はほとんど失われ、白い強膜が透見できた。2眼中2眼で萎縮巣前方の硝子体に液化腔があり、摘出後のフルオレセイン染色では、2眼中2眼で眼底の萎縮巣の前方に硝子体前後径の約1/2の高さの液化腔が確認できた(図2A)。光凝固後14か月の2眼にみられた液化腔の輪郭は萎縮巣のそれと忠実に一致していた。この場合、液化腔は筒状に前方に伸びていることが眼底に対し接線方向の光断面で確認された(図2B)。

3. 小括

生後4週の幼弱な有色家兎に光凝固による網膜萎縮巣を作製することで、光凝固3か月以降では24眼中20眼(83%)の、高率に網膜前に液化腔が形成された。光凝固から14か月経った症例では、網膜前の液化腔はその底辺が萎縮巣の輪郭と一致した筒状であった。また、液化腔の高さは光凝固後3か月では硝子体前後径の約1/4であったが、光凝固後14か月では硝子体前後径の約1/2と、経時的な前方への拡大がみられた。

網膜の萎縮に硝子体の液化が続発した理由としては、二つの解釈があげられる。一つは網膜の萎縮による、その対応部位の硝子体の二次的な変性である。格子状変性では網膜萎縮部位に一致して、その前方の硝子体にドーム状の限局性の液化腔が存在する³⁾¹⁷⁾。これまで、網膜の変性と硝子体の液化のどちらが一次的な変化であるかは明らかではなかったが、我々の実験モデルからは網膜が萎縮すると、それに対応して硝子体の液化が続発すると推測された。

今回の実験でみられた硝子体液化腔の形成機序には、

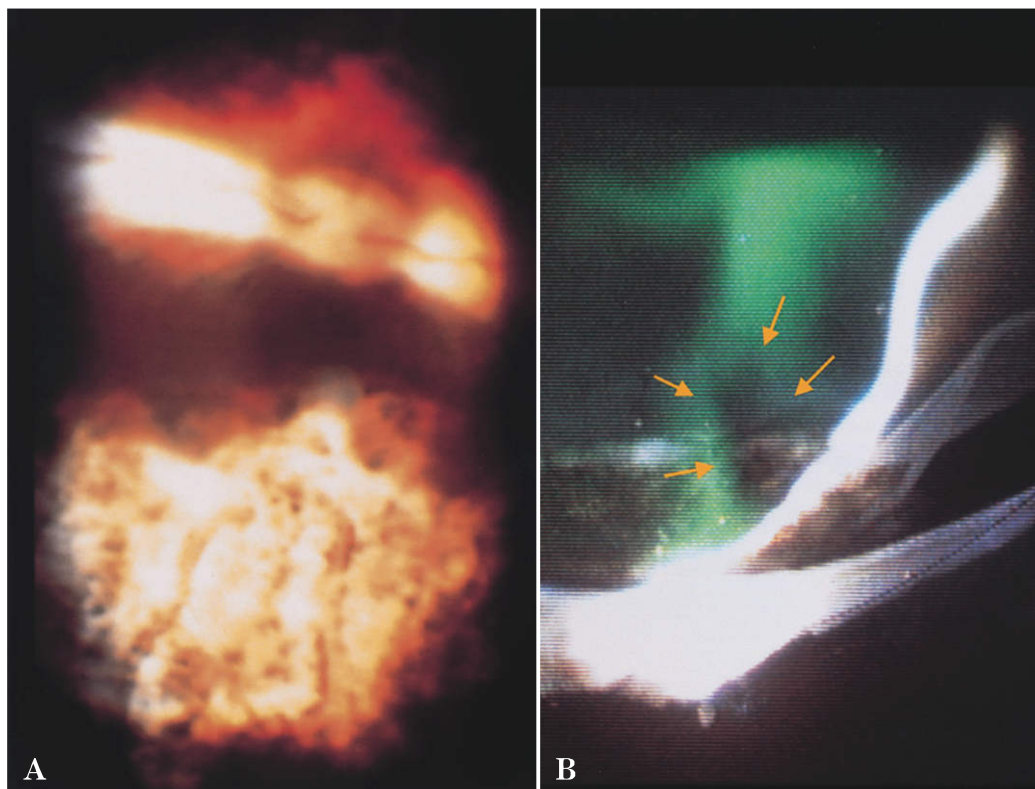


図 1 家兎眼での光凝固 3 か月後の網膜瘢痕と網膜前硝子体液化腔。

A：細隙灯顕微鏡による眼底撮影所見。凝固斑の部位に色素沈着があり，約 5 乳頭径の萎縮巣が完成していた。

B：摘出眼球をフルオレセインで染色し，水浸状態で観察した所見。網膜萎縮巣に対応して，硝子体前後径の約 1/4 の高さの液化腔(矢印)が観察された。

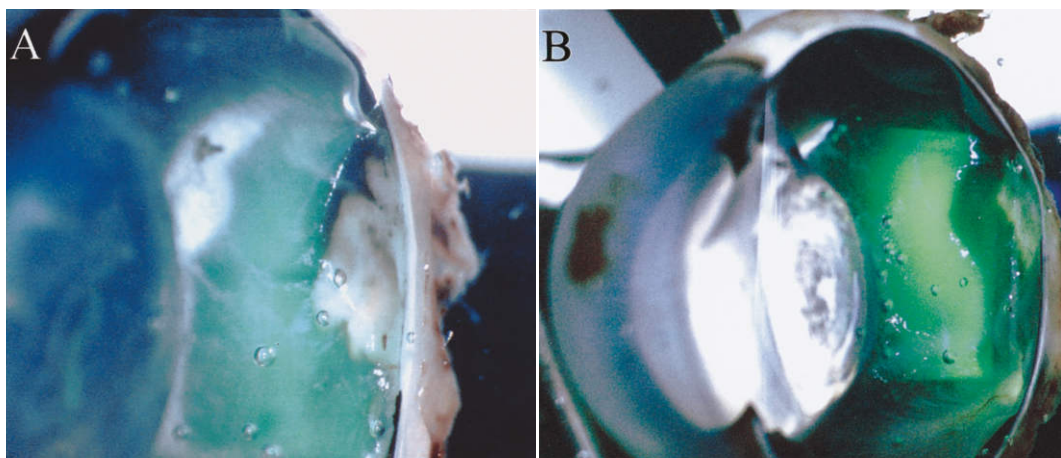


図 2 光凝固後 14 か月目の摘出眼球をフルオレセインで染め，水浸状態で観察した所見。

A：眼底の萎縮巣に一致して，前方に硝子体前後径の約 1/2 の高さの液化腔が確認できた。

B：眼底に対し接線方向の光断面。液化腔は萎縮巣の輪郭を保ったまま，筒状に前方に広がっていた。

もう一つの解釈が成り立つ。それは，網膜萎縮部における硝子体の無形成である。我々の用いた実験動物は生後 4 週の幼弱家兎であり，光凝固のあとも眼球は成長した。通常，生後 4 週の家兎の眼球は前後径は約 13 mm あり，生後 20 週ではこれが約 16.5 mm に成長する。眼球の成長に伴い，硝子体も成長するが，この硝子体の由来は網膜である可能性が高い。眼の発生段階で，眼杯

ははじめ血管を含む一次硝子体で占められているが，第 6 週ごろから二次硝子体が神経網膜の表面に出現し，出生時には硝子体腔は二次硝子体で置き換えられている¹⁸⁾。二次硝子体を構成する主要成分はコラーゲンとヒアルロン酸であるが，Newsome ら¹⁹⁾は鶏胚の培養網膜細胞による硝子体コラーゲンの産生を証明した。一方，Azuma ら²⁰⁾は胎生 12~40 週の胎児網膜でのヒアルロン酸

の産生をアルシアンブルー染色により組織化学的に示した。一方で、胎児の一定時期を過ぎると網膜におけるコラーゲンやヒアルロン酸の産生能が低下することから、その後の主な産生の場として硝子体細胞も推測されているが明らかではない。最近では、Savontausら²¹⁾や Takanosuら²²⁾がマウス網膜において、主要な硝子体コラーゲンであるII型コラーゲンの遺伝子、COL2A1の発現を *in situ* hybridisation により証明している。網膜を破壊すると、それに対応した硝子体が網膜から産生されず、眼球が発育したとき、その部分の硝子体無形成が結果として液化腔となったのかもしれない。

網膜に対して、広範囲の冷凍凝固や光凝固を行うと、眼球の発育が遅れて硝子体の容積が減少するとの報告²³⁾がある。しかし、今回我々の行った実験は局所的な光凝固であり、その周囲の網膜は正常で、極端な眼球の成長障害はなかったと推測される。

我々の実験は、幼弱な家兎で光凝固による網膜の萎縮が、それに一致する形で硝子体の液化を形成させることを示した。網膜は、生後の硝子体の産生もしくはその形態の維持に必要な不可欠な役割を負っているようである。

III 硝子体サンプルの検索

硝子体はコラーゲンの三次元構造に高分子ヒアルロン酸が絡みつき、ゲルの形態を保っている²⁴⁾。硝子体は乳児では均質無構造なゲルから成るが、加齢とともにゲルの液化が生じる。硝子体コラーゲンの75%はII型コラーゲンから成る²⁵⁾²⁶⁾。II型コラーゲンはまた、関節軟骨の主要成分でもあるため、II型コラーゲンの遺伝子異常によりWagnerやStickler症候群といった眼・関節疾患が生じる²⁷⁾。軟骨細胞では細胞内でII型コラーゲンの前駆体であるII型プロコラーゲンが産生され、それが細胞外に分泌される²⁸⁾²⁹⁾(図3)。プロコラーゲンにはその両端にN末端ペプチドとC末端ペプチドが結合しているが、細胞外へ分泌されると酵素によってペプチド鎖は切断され、コラーゲン分子となる³⁰⁾。このため、整形外科領域ではC末端ペプチド(C-propeptide of type II procollagen, CPII)は軟骨細胞によるII型コラーゲン合成のマーカーとして用いられている³¹⁾³²⁾。

硝子体の代謝を調べるために、128眼で硝子体手術の際に無灌流下で硝子体を1ml採取した。また、術後数日後に液-空気置換を行った15眼では、その際に得られた硝子体液約4mlも検体とした。そして、硝子体コラーゲン産生の指標として前駆体のC末端と、硝子体ゲルを構成するもう一つの主要成分である高分子ヒアルロン酸濃度を測定した。

1. 対象と方法

1) 対象

2001年10月から2002年12月までに群馬大学附属病院で同一術者(SK)が硝子体手術を施行した118例128

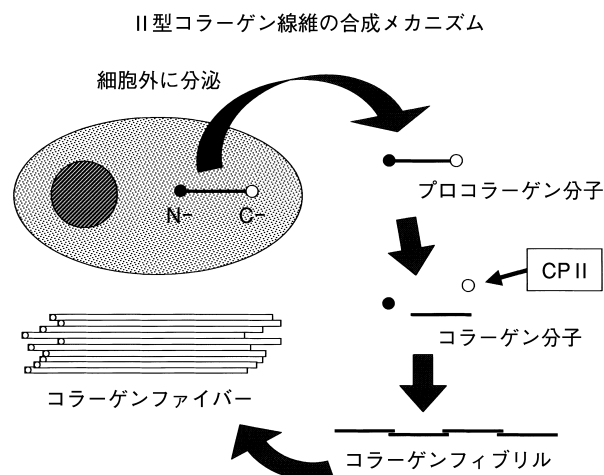


図3 軟骨細胞におけるII型コラーゲン産生のメカニズム(文献29より引用, 改変)。

細胞内で産生されたプロコラーゲンが細胞外に分泌されると、N末端ペプチドとC末端ペプチド(CPII)が特異的酵素により切離され、コラーゲン分子となる。コラーゲン分子は両端で結合し合い、コラーゲンフィブリルを形成し、これが集合してコラーゲンファイバーが形成される。

眼(男性58例64眼, 女性60例64眼, 年齢21~77歳, 平均57.1歳)を対象とした。対象疾患は、糖尿病網膜症(DR)48例58眼(男性26例32眼, 女性22例26眼, 年齢24~72歳, 平均53.1歳), 黄斑円孔(MH)38例38眼(男性17例17眼, 女性21例21眼, 年齢45~77歳, 平均63.7歳), 黄斑前膜(PMF)17例17眼(男性7例7眼, 女性10例10眼, 年齢40~77歳, 平均61.2歳), 裂孔原性網膜剝離(RRD)15例15眼(男性8例8眼, 女性7例7眼, 年齢21~77歳, 平均51.6歳)である。

本研究は群馬大学医学部臨床試験審査委員会の承認のもと行った。すべての検体採取に際しては、研究の主旨を説明の上、患者から文書による同意を得て行った。

2) 方法

(1) サンプル採取

毛様体扁平部に3ポートを作製後、眼内灌流を行う前に硝子体カッターを眼内に挿入し、硝子体中心部から硝子体ゲルを手術用顕微鏡下で確認しながら1ml採取した。硝子体手術の数日後、15眼(DR 11眼, MH 4眼)では、遷延する硝子体出血や非閉鎖の黄斑円孔に対し液-空気置換を行った。その際、硝子体腔から約4mlの液体を採取した。硝子体手術日から1回目の液-空気置換までの期間は5~19日, 平均8.9日であった。さらに、4眼(DR 3眼, MH 1眼)では2回の液-空気置換を必要としたが、この際も初回と同様にしてサンプルを採取した。採取した硝子体液は4°C, 3,000 rpm(1,630 G)で10分間遠心分離し、沈澱物を除いた液体成分を-80°Cで保存した。また、対象患者のうち、DRを有する10例では硝子体手術と同日に前腕部から静脈採血を行

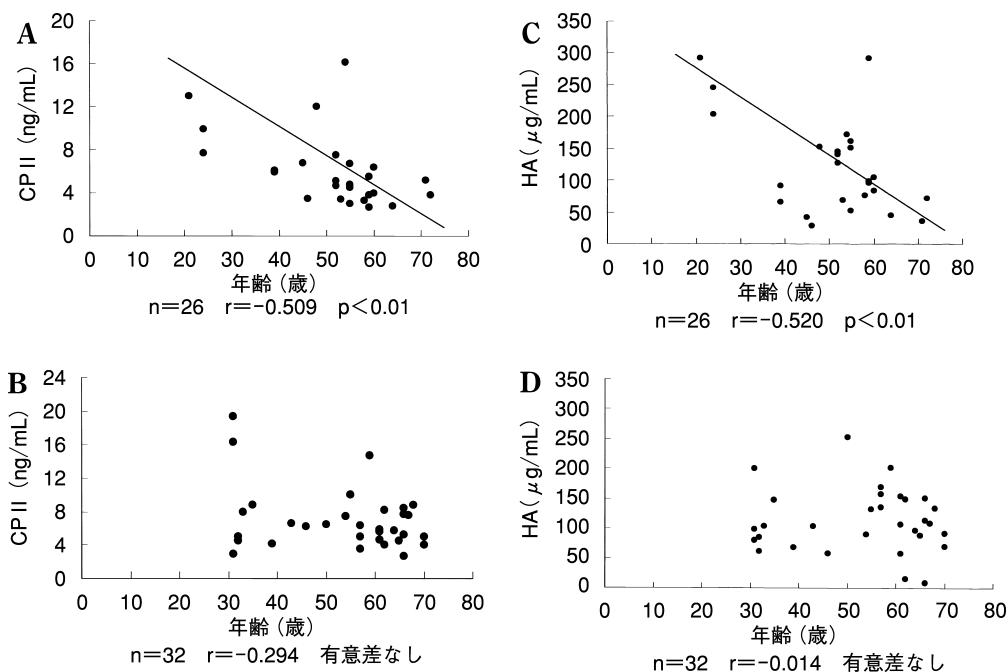


図 4 糖尿病網膜症患者の硝子体中 CP II, ヒアルロン酸(HA)濃度と年齢との関係(男女別).

- A : 女性患者 22 例 26 眼の硝子体中 CP II 濃度は年齢と負の相関があった ($p < 0.01$).
 B : 男性患者 26 例 32 眼の硝子体中 CP II 濃度は年齢と有意な相関はなかった.
 C : 女性患者 22 例 26 眼の硝子体中 HA 濃度は年齢と負の相関があった ($p < 0.01$).
 D : 男性患者 26 例 32 眼の硝子体中 HA 濃度は年齢と有意な相関はなかった.

い, 4°C , 3,000 rpm (1630 G) で 10 分間遠心分離し, 血清を -80°C で保存した.

(2) 測定

i) CP II

CP II の測定には, ボール固相を用いた (EIA) サンドイッチ法³³⁾の測定キット, コンドロカルシンテスト (Sy-smex Co., Ltd., Hyogo, Japan) を用いた.

検体中の CP II をボール上の抗ウシ CP II ポリクローナル抗体 (ウサギ) および POD (ペルオキシダーゼ) 標識抗ウシ CP II ポリクローナル抗体 (ウサギ) と反応させ, ボール上に抗ウシ CP II ポリクローナル抗体-CP II-POD 標識抗ウシ CP II ポリクローナル抗体の複合体を形成, 未反応液を除去後, テトラメチルベンジン (TMB) および基質溶液を加え, ボール上に結合した POD により生成した発色物質の 450 nm における吸光度を測定した.

ii) 高分子ヒアルロン酸 (HA)

HA の測定は hyaluronic acid binding protein (HABP)³⁴⁾を用いた Sandwich binding protein assay 法 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) により行った.

マイクロタイタープレート上に固相化した HABP に検体中の HA を結合させた後, POD 標識 HABP を反応させてサンドイッチを形成後, TMB および基質溶液を加え, POD により生成した発色物質の 450 nm における吸光度を測定した.

(3) 解析

統計解析は Mann-Whitney U test, Wilcoxon signed-ranks test, 相関関係は Spearman の相関係数を用いて行い, すべて $p < 0.05$ を有意差ありとした. 統計処理結果の記載は平均値 \pm 標準誤差とした.

2. 結果

1) 糖尿病網膜症患者の性別と硝子体中 CP II, HA 濃度, 加齢との検討

DR の硝子体中 CP II 濃度は, 平均値において女性 ($6.1 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$) と男性 ($7.0 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$) とで有意差はなかった. DR の硝子体中 HA 濃度もまた平均値において女性 ($119.0 \pm 14.6 \mu\text{g/ml}$) と男性 ($114 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$) とで有意差はなかった.

DR の女性患者 22 例 26 眼から採取した硝子体中の CP II 濃度は年齢と負の相関があった ($p < 0.01$) (図 4 A). 一方, DR の男性患者 26 例 32 眼から採取した硝子体中の CP II 濃度は年齢と有意な相関はなかった (図 4 B). また, DR の女性患者 22 例 26 眼から採取した硝子体中の HA 濃度は年齢と負の相関があった ($p < 0.01$) (図 4 C) が, DR の男性患者 26 例 32 眼から採取した硝子体中の HA 濃度は年齢と有意な相関はなかった (図 4 D).

2) 疾患と硝子体中 CP II, HA 濃度

疾患ごとの硝子体中 CP II 濃度の平均値は, DR : $6.6 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$, MH : $6.6 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$, PMF : $5.8 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$, RRD : $3.9 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ であり, DR に比べて, RRD と MH で有意に低値であった ($p < 0.05$) (図 5 A).

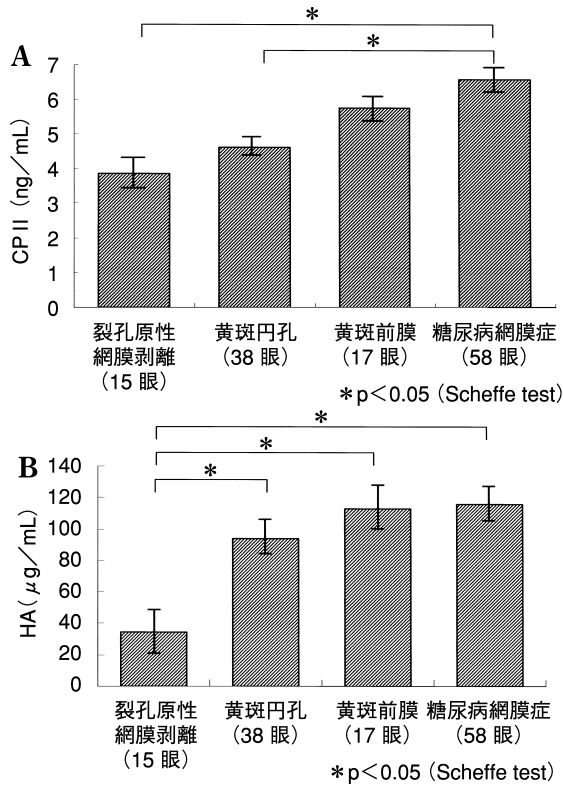


図 5 疾患と硝子体中 CPII, HA 濃度。

A：硝子体中 CPII 濃度は，糖尿病網膜症に比べて，裂孔原性網膜剥離と黄斑円孔で有意に低値であった ($p < 0.05$)。

B：硝子体中 HA 濃度は，裂孔原性網膜剥離が他の 3 疾患に比べて有意に低値であった ($p < 0.05$)。

硝子体中の HA 濃度の平均値は，DR： $116.3 \pm 8.3 \mu\text{g/ml}$ ，MH： $94.3 \pm 8.3 \mu\text{g/ml}$ ，PMF： $113.1 \pm 14.5 \mu\text{g/ml}$ ，RRD： $34.4 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$ であり，RRDが他の 3 疾患(MH, PMF, DR)に比べて有意に低値であった ($p < 0.05$) (図 5 B)。

3) 硝子体手術後の CPII, HA 濃度

硝子体手術後の液一空気置換時にサンプルを採取できた 15 眼の硝子体液中 CPII 濃度は，硝子体手術時に採取したサンプル ($4.8 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$) と液一空気置換時に採取したサンプル ($4.8 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$) との間で有意な差はなかった (図 6 A)。一方，HA 濃度は，硝子体手術時に採取したサンプル ($84.2 \pm 11.6 \mu\text{g/ml}$) に比べ，液一空気置換時に採取したサンプル ($18.1 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$) では有意に低かった ($p < 0.01$) (図 6 B)。

液一空気置換時に採取したサンプル中の CPII および HA 濃度はともに，硝子体手術日から液一空気置換までの期間と有意な相関はなかった。

2 回の硝子体液一空気置換を行った症例では，硝子体中 CPII 濃度は，1 眼は初回液一空気置換時よりも低値であったが，他 3 眼は不変かむしろ増加していた (図 6 C)。一方，硝子体中 HA 濃度は，4 眼すべてが初回よりもさらに低値であった (図 6 D)。

4) 血清中の CPII, HA 濃度

DR 患者 10 例の血清中の CPII 濃度は全例とも測定感度 (0.25 ng/ml) 以下であった。一方，HA 濃度は $45.3 \pm 33.2 \text{ ng/ml}$ であった。

3. 小 括

硝子体コラーゲンは女性の糖尿病網膜症では加齢とともに産生が減少している一方，男性では加齢による差はなかった。高分子ヒアルロン酸はコラーゲンとともに硝子体の主要な構成成分であるが，その濃度もまた女性の糖尿病網膜症のみ加齢とともに減少し，男性では加齢による差がなかった。今回，我々が加齢との関係を調べたのは糖尿病網膜症患者である。一方，黄斑円孔や黄斑前膜は 60 代に発症年齢が集中しているため，加齢による変化の検討が困難である。このため，今回の結果が糖尿病網膜症に特有な硝子体の加齢変化である可能性も否定できない。しかし，硝子体の加齢に伴う変化の様式には少なくとも男女差があることは推測できた。黄斑円孔や黄斑前膜は 60 代に好発し，その 3 分の 2 が女性である^{35)~37)}。これらの疾患は，硝子体の液化やそれに伴う硝子体皮質の牽引がその病因と考えられている¹⁰⁾。また，後部硝子体剥離の頻度は男性よりも女性で高率である¹⁶⁾。今回の結果から，これらの病態に対する硝子体の加齢変化の関与が推定された。

疾患ごとの比較では，硝子体の CPII 濃度，すなわちコラーゲン産生量には有意差があった。裂孔原性網膜剥離や黄斑円孔では低く，糖尿病網膜症は高値であった。高分子ヒアルロン酸濃度もまた，CPII と同様の傾向があった。硝子体の液化が大きい疾患ほど硝子体中の CPII, HA 濃度に低値傾向があり，硝子体ゲルの産生や代謝がこれらの疾患発症に関与しているかもしれない。裂孔原性網膜剥離では，特に CPII, HA の両者ともに低値であった。裂孔原性網膜剥離では液化した硝子体液が網膜下へ流入することから，このための低値の可能性もある。

今回さらに，硝子体が再生されているかという問題について検討した。手術で硝子体を切除した例で，初回手術で得られたサンプル中の CPII と HA の量とゲルを切除した後の硝子体液に含まれる CPII と HA の量とを比較した。初回液一空気置換は初回手術から 5~19 日，平均 8.9 日で行ったが，無硝子体眼の硝子体液中にも初回手術時と同程度の濃度の CPII が含まれていた。この傾向は糖尿病網膜症でも黄斑円孔でも同様であった。さらに，2 回の液一空気置換をした例では初回液一空気置換の際よりも CPII がむしろ増加している症例もあった。硝子体が切除された後も II 型コラーゲンの硝子体腔への分泌が維持されていることが推定された (図 7)。一方，HA 濃度は液一空気置換時には大きく減少した。2 回液一空気置換した硝子体液では HA はさらに減少した。ただし，正確な定量が可能であるのは 100 kDa 以上の

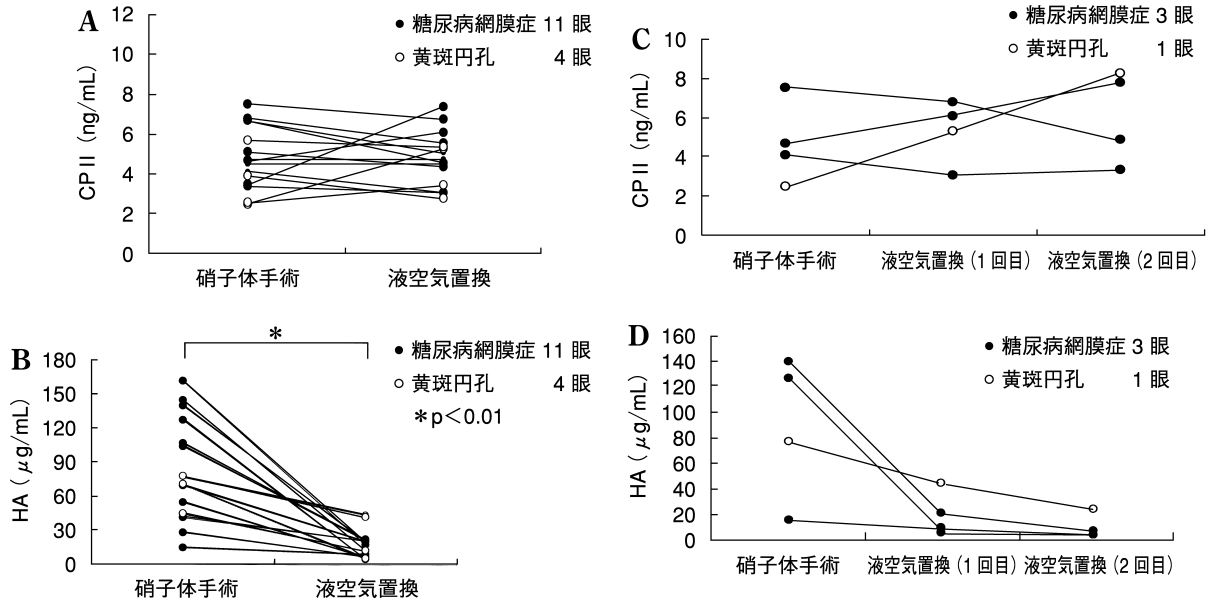


図 6 硝子体手術後の CII, HA 濃度.

A：硝子体液中 CII 濃度は，硝子体手術時に採取したサンプル [4.8±0.4(平均値±標準偏差)ng/ml] と液空気置換時に採取したサンプル(4.8±0.3 ng/ml)との間に有意差はなかった。
 B：硝子体中 HA 濃度は，硝子体手術時に採取したサンプル(84.2±11.6 μg/ml)に比べ，液空気置換時に採取したサンプル(18.1±3.2 μg/ml)では有意に低かった(p<0.01)。
 C：液空気置換を2回行った症例の硝子体中 CII 濃度。1眼は初回液空気置換時よりも2回目の液空気置換時の方が低値だったが，1眼は不変，2眼はむしろ増加していた。
 D：液空気置換を2回行った症例の硝子体中 HA 濃度。2回目の液空気置換時には4眼すべてが初回よりもさらに低値となっていた。

高分子ヒアルロン酸であり³⁸⁾，低分子のヒアルロン酸の分泌については不明である。

血清中の CII 濃度は測定感度以下であった。また，血清中 HA 濃度は文献と同レベルで測定され³⁹⁾，硝子体中に比べて十分に低値であった。硝子体中 CII, HA 濃度への血液の混入による影響はおそらく小さいであろう。

硝子体中 HA の測定は過去にも報告がある。Balazs ら⁴⁰⁾は硝子体中 HA は高齢者で高く，Österlin ら⁴¹⁾は硝子体融解眼で高いと報告している。一方，Larsson ら⁴²⁾は，後部硝子体剥離のある眼では後部硝子体が未剥離の眼よりも硝子体中の HA 濃度が低く，硝子体ゲルと液化した硝子体液中の HA 濃度に差はなかったと述べている。これらは，いずれもヒトの剖検眼で調べた報告である。我々の検討では，女性の糖尿病網膜症では，加齢とともに硝子体中 HA 濃度が減少していた。また，硝子体の液化が大きい疾患ほど硝子体中 HA 濃度は低値の傾向があった。剖検眼の検討では，眼球摘出後に凍結した眼球壁を除去するなどして硝子体を採取しているのに対し，我々は硝子体手術中に硝子体カッターで直接，硝子体を採取した。硝子体手術によるサンプル採取の方が，より正確な定量が可能と考えられる。

硝子体中 CII の定量により，硝子体コラーゲン産生の加齢性変化や疾患差が明らかとなった。硝子体の液化

硝子体コラーゲンの産生 (推論)

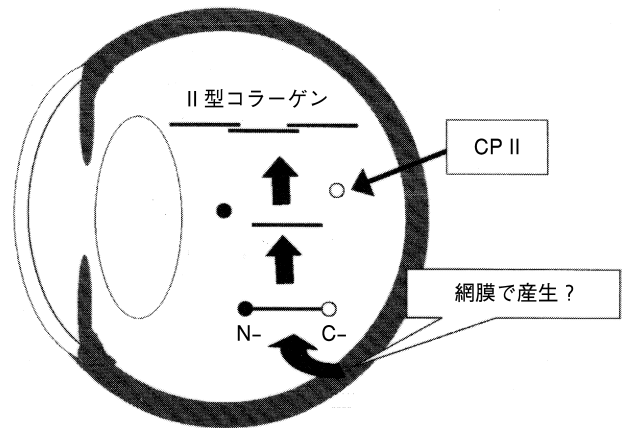


図 7 硝子体コラーゲンの産生(推論).

硝子体切除後も，II型コラーゲンの硝子体腔への分泌が維持されていると推測された。産生部位は定かではないが，可能性として網膜があげられる。

が原因で生じる疾患の発症には，加齢やその他何らかの原因によるII型コラーゲンの産生量の低下が関係しているのかもしれない。

Balazs ら⁴³⁾は剖検眼の検討から，成長に伴う硝子体容積の増加はヒアルロン酸の増加によるもので，生後はコラーゲンの産生はないと考えた。これに対して，

Swan ら⁴⁴⁾はウシの硝子体コラーゲンが眼球の発育とともに増加することを示した。また、Snowden ら⁴⁵⁾は硝子体コラーゲンが軟骨以上に未熟な架橋形成をもっていることから、生後も硝子体コラーゲンは活発に産生されるとした。Bishop ら⁴⁶⁾も成体のウシ硝子体中における II 型コラーゲンの前駆体やそれが II 型コラーゲンになる過程段階を証明し、生後も硝子体コラーゲンは産生されるとの立場をとっている。我々も硝子体コラーゲンの産生は生後も継続する説に同意見である。さらに、硝子体手術後の硝子体サンプルの検討から、無硝子体眼になっても硝子体コラーゲンの産生は続いていることがわかり、硝子体構成成分の再生が推定された。

IV 硝子体の可視化による解剖学的検索

硝子体は透明なゲルから成っているため、生体でその構造を検索するのは困難である。また硝子体の 98% は水分であるため、脱水の過程を伴う組織学方法ではその三次元構造を知ることはできない。このため硝子体の解剖は眼球から強膜、ぶどう膜、そして網膜を剥がして、「むき身」にした硝子体を水中に置いて、実体顕微鏡と細隙光により検索されてきた。

Eisner⁴⁷⁾はこの方法で剖検眼の硝子体を観察し、成人になる過程で硝子体にはベール状の膜様構造が形成されることを報告した。硝子体内のベールは tractus と呼ばれ、網膜側から内側に向かって、tractus preretinalis, tractus medianus, tractus coronarius, tractus hyaloideus と名付けられた。Tractus preretinalis は硝子体皮質と実質の境界であり、tractus hyaloideus はクローケ管の壁を形成する。

Worst⁴⁸⁾はインクを硝子体内部に注入し、硝子体内部には水槽のような cisternal system があることを報告した。Cisternal system の一部として黄斑部には袋状の空洞があり、Worst⁴⁹⁾はこれを bursa premacularis と定義した。Bursa は紡錘形に剝離した後部硝子体膜の前方にあるとされており、Worst はこの紡錘形の subhyaloid space を subbursal space と名付け、剝離した硝子体膜の中央、すなわち中心窩に対応する部分には小さな窓 (ocellus prefovealis) があるとした。

1. フルオレセインによる硝子体の可視化

我々⁸⁾⁵⁰⁾は硝子体ゲルをフルオレセインで選択的に染色して、水浸状態で硝子体を細隙灯顕微鏡で観察する方法を考案した。この方法は簡便なうえ、網膜を硝子体から剥がさないため、網膜と硝子体の境界面の観察が可能となった。

1) 黄斑前硝子体の観察⁸⁾

(1) 対象と方法

正常の剖検人眼 84 眼を対象とした。このうち 1 例(2 眼)は 2 歳児、1 例(2 眼)は 28 歳のもので、他は 65 歳以上であった。眼球は死後 24 時間以内に 4% ホルムアル

デヒドと 1% グルタルアルデヒドの混合液で固定された。眼球は 1 日以上固定された後、半割され視神経乳頭と黄斑を含む耳側の半割眼球が標本となった。半割眼球は 100 ml の水の入ったビーカーに移され、そこに 10% フルオレセイン溶液を 1, 2 滴、滴下した。フルオレセインは水中に容易に拡散し、硝子体ゲル内にも侵入し、10 分以内にそれを完全に染色させた。標本はその後ビーカー中で水洗した。これによって液化腔のフルオレセインは洗い流され、硝子体ゲルのみにフルオレセインが滞留した。これを水を満たしたビーカーに移し、細隙灯顕微鏡でその光学断面を観察した。

(2) 結果

細隙光を受けた硝子体ゲルは緑色の蛍光を発する一方、液化腔は光学的に空虚なスペースとして観察され、両者の区別が明瞭になった。36 眼では硝子体は完全剝離していたが、48 眼では PVD がないか、部分剝離であった。後者の 48 眼では全例に血管アーケードに囲まれた眼底後極部の前方に液化腔があった。液化腔の後壁は薄い硝子体皮質から成っていた(図 8 A)。液化腔の前方はゲルにより境されていた。液化腔の前壁のゲルは若年者(28 歳)では液化がなくドーム状であった(図 8 B)が、高齢者眼では硝子体中央の液化腔に移行するため、境界が不明瞭であった(図 8 C)。2 歳児の眼では黄斑前方では均一なゲル構造が失われ、硝子体線維が析出していた。これは液化の初期段階の変化である。一方、PVD 眼では、液化腔が虚脱しており、その同定が困難であったが、36 眼中 19 眼で硝子体皮質と硝子体ゲルが分離しており、液化腔が虚脱した状態と考えられた。PVD のあった 36 眼中 10 眼では剝離した後部硝子体皮質に楕円形の欠損があった。

(3) 小括

黄斑前方に液化腔があることは Österlin⁵¹⁾, O'Malley⁵²⁾, Balazs⁵³⁾らによって指摘されてきたが、その形状を客観的な解剖学的構造としては提示していない。硝子体の染色をしていないからである。我々は当初、Worst にならってこの液化腔を bursa premacularis と呼んでいた⁵⁰⁾。しかし、bursa preretinalis は紡錘形に剝離した後部硝子体皮質の前方にあるとされており、網膜に接した黄斑前硝子体皮質そのものが、この液化腔の後壁であり、この事実こそが黄斑硝子体疾患の発症原因を考えるうえに重要である。このため、我々はこの液化腔を「後部硝子体皮質前ポケット」と定義した⁸⁾(図 8 D)。PVD の起こった硝子体皮質後面には円形欠損があることは、PVD の際、ポケット後壁の硝子体皮質が網膜側に残存する可能性を推定するものである。

2) 前部硝子体の構造

(1) 対象と方法

前項で述べた方法で硝子体を染色し、前部硝子体の構造を観察した。対象は剖検人眼 36 眼である。32 眼が 60

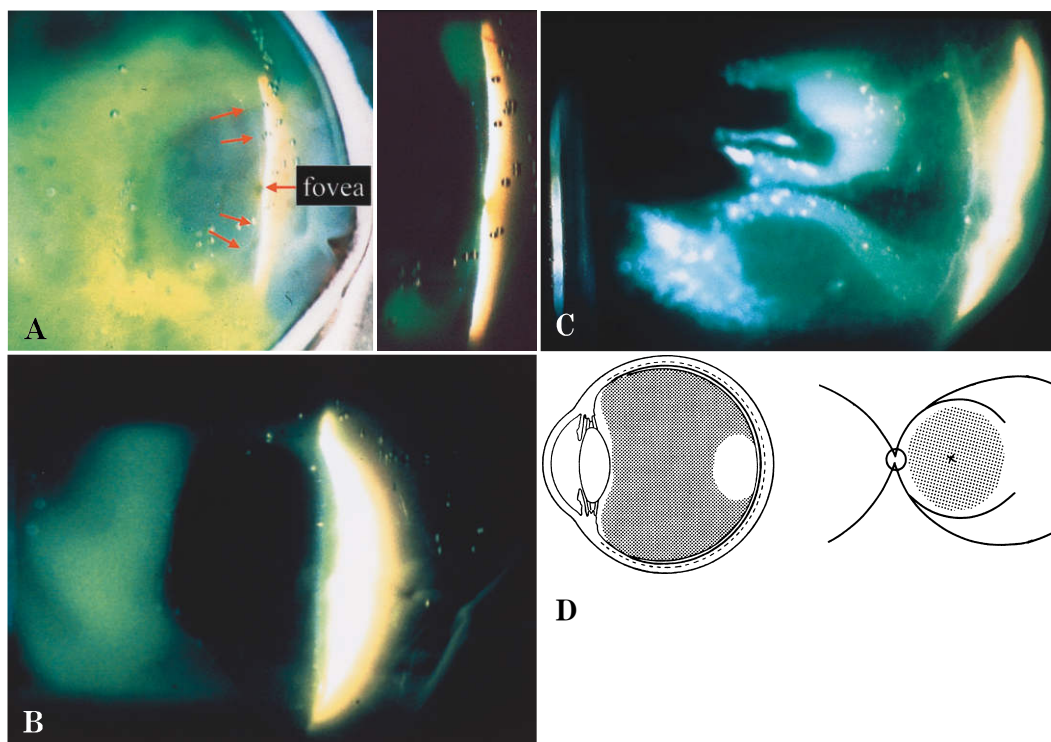


図 8 剖検眼の硝子体をフルオレセインで染色し、水浸状態で観察した所見。

- A：眼底後極部前方の液化腔。液化腔の後壁は薄い硝子体皮質(矢印)から成り、液化腔の前方はゲルにより境されている。
- B：若年者の硝子体。液化腔の前壁のゲルは液化がなくドーム状である。
- C：高齢者の硝子体。液化腔の前壁は硝子体中央の液化腔に移行するため、境界が不明瞭である。
- D：後部硝子体皮質前ポケットの概念図。ポケットの基底部分は血管アーケードに囲まれた眼底後極部である。ポケットの後壁は薄い硝子体皮質から成り、前壁はゲルに境されている。前壁の境界は硝子体液化が進むと不明瞭になる。

歳以上であり、19歳と17歳が各2眼であった。

(2) 結果

全例で前部硝子体に数葉のベール状の膜が観察された。最も眼底に近いベールは鋸状縁から発し後極に向かって伸びていた(図9A)。この硝子体ベールはEisner⁴⁷⁾のいうtractus preretinalisに相当し、他のtractusより明瞭な線維膜であった。Tractus preretinalisは硝子体中央では消失し、それより後極ではたどれなかった。この内側に毛様体扁平部の中央からもう一葉のベールが立ち上がり、いったん眼底に平行に走行してから、鋸状縁で硝子体中央に向かって伸びていた。これはtractus medianusに相当した。これも硝子体中央では消失していた。さらに、内側には毛様体扁平部とひだ部の移行部からベールが立ち上がっていた。これは他の2葉のベールより不明瞭で長さも短かった。これはtractus coronariusに相当した。半割眼球での観察のためか、tractus hyaloideusは同定できなかった。硝子体剝離眼では鋸状縁よりわずか後極で剝離した硝子体皮質が網膜に付着しており、その内側にtractus preretinalisが走行していた(図9B, C)。網膜最周辺部で硝子体を前額断で輪切りにすると、3葉のtractusがたまねぎの

被殻のように重層化していた(図9D)。硝子体基底部の断面は硝子体線維が毛様体上皮に直角に刺入しており、その接着の強さがうかがわれた(図9E)。フルオレセインの染色が弱い部分では前部硝子体の実質はたまねぎの皮が重層してできていることが観察された(図9F)。

(3) 小括

フルオレセイン染色により剖検眼で観察された硝子体ベールのうち、tractus preretinalisはGoldmann三面鏡と細隙灯顕微鏡でみることができる。この線維膜はあたかも剝離した後部硝子体皮質に見える。鋸状縁裂孔では裂孔の前方の境界部、すなわち鋸状縁からtractus preretinalisが発しており、この線維膜に牽引により裂孔が生じたかのような印象を与える(図10)。格子状変性の前方をtractus preretinalisが横切ると、tractusには変性に一致した長楕円の孔があるのが観察される(図11)。これは格子状変性前方に形成される液化腔がtractusも貫いていることを意味する。このことは硝子体ベールも硝子体ゲルと同様に網膜から作られること、格子状変性のある網膜からはその産生がないことを推定する。

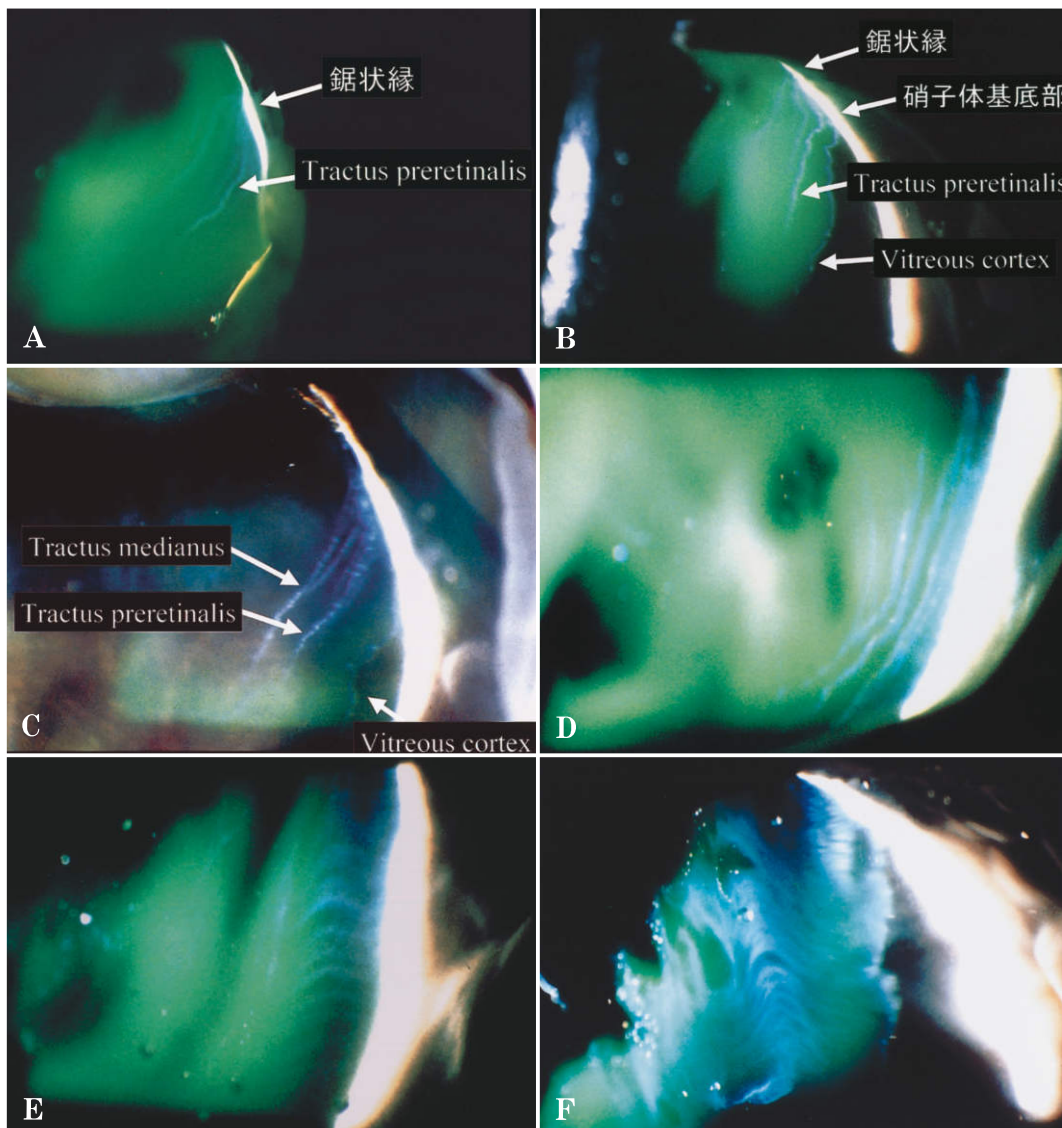


図 9 剖検眼の硝子体をフルオレセインで染色し、水浸状態で観察した前眼部所見。

- A：硝子体未剥離眼。鋸状縁から後極に向かう tractus がペール状に観察された。Tractus preretinalis (矢印) は他の tractus より明瞭な線維膜であるが、硝子体中央では消失し、それより後極ではたどれない。
- B：硝子体剥離眼。鋸状縁よりわずかに後極で剥離した硝子体皮質が網膜に付着しており、その内側に tractus preretinalis が走行している。tractus preretinalis は一見、後部硝子体膜のようにみえるため、間違われやすい。
- C：硝子体剥離眼。tractus preretinalis の内側に毛様体扁平部の中央からもう一葉のペールが立ち上がり、いったん眼底に平行に走行してから、鋸状縁で硝子体中央に向かって伸びている。これは tractus medianus に相当する。
- D：網膜最周辺部で硝子体を前額断で輪切りにした所見。3 葉の tractus がたまねぎの被殻のように重層化している。
- E：硝子体基底部では硝子体線維が網膜と毛様体上皮に垂直に刺入しており、同部での網膜硝子体癒着が強くであることを推定する。
- F：前部硝子体の内部はたまねぎの断面のような線維配列を示す。

2. トリアムシノロンによる生体眼での硝子体の可視化

Peyman⁵⁴⁾, Sakamoto ら⁵⁵⁾は硝子体手術中にトリアムシノロン懸濁液を注入することで、硝子体ゲルと後部硝子体皮質を可視化する方法を報告した。

1) 対象と方法

我々は Sakamoto ら⁵⁵⁾の方法に準じて、生体眼で硝子体の構造を観察した。3 ポートを作製後、硝子体中心部のゲルを 1 ml 切除した後、8 mg/ml に薄めたトリアムシノロン懸濁液の少量(0.3 ml 以下)を硝子体の中央に注入した。対象は特発性黄斑円孔 62 眼、PVD を伴わ

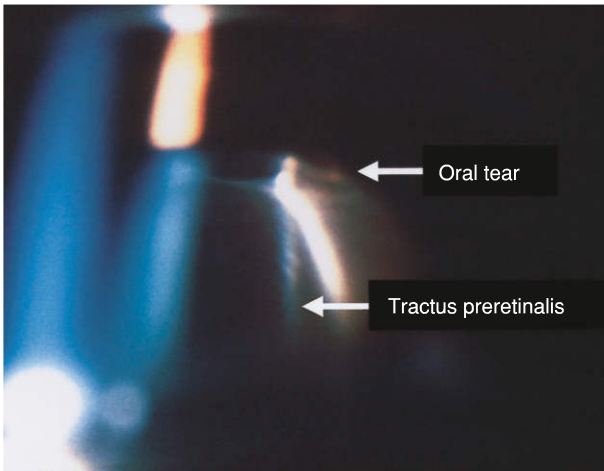


図 10 鋸状縁裂孔と硝子体ペール。
裂孔前方の境界部(鋸状縁)から発する tractus preretinalis が観察された。このペール状の線維膜は後部硝子体剥離と誤認されやすい。

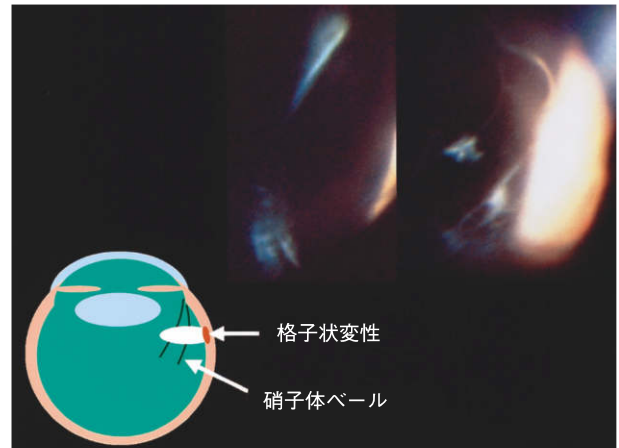


図 11 格子状変性と硝子体ペールの欠損。
格子状変性の前方を横切る tractus preretinalis には網膜変性巣に一致した長楕円の欠損が観察された。

ない黄斑前膜 3 眼, 糖尿病黄斑浮腫 15 眼, 増殖糖尿病網膜症 25 眼, FEVR 1 眼である。

2) 結果

硝子体が未剥離の眼では, 全例で懸濁液は黄斑前方の後部硝子体皮質前ポケットと視神経乳頭前のクローケ管膨大部(Martegiani area)に貯留し, 大小 2 つのポケットがみられた(図 12)。黄斑前のポケットは直径が約 3 乳頭径であり, その外縁は袋状に立ち上がっていた。乳頭前のポケットは 1.5 乳頭径であった。両者は疾患に関係なく普遍的にあった。黄斑円孔では人工的に PVD を起こすと, クローケ管付着部は Weiss ring となり, ポケット後壁は蓋が付着したまま剥離した。ときにポケット後壁が網膜に残存した状態で後部硝子体皮質が剥がれてくることがあった。増殖糖尿病網膜症では血管アーケード内部のポケット後壁は網膜に接着しており, ポケットの外側でさまざまな程度の不完全 PVD があった。7 歳の FEVR に伴う牽引性網膜剥離では耳側周辺の増殖組織により黄斑が耳側に偏位していた(図 13)。PVD はなかった。トリウムシノロン懸濁液は耳側に偏位したポケットに貯留した。

3) 小括

トリウムシノロン懸濁液により, 後部硝子体皮質前ポケットの立体構造が明らかになった。ポケットは眼底疾患に関係なく普遍的に存在していた。黄斑偏位のある例ではポケットもそれに対応して耳側に偏位していた。このことから, ポケットは黄斑によって規定されると考えられた。

V 黄斑疾患と硝子体

黄斑部には硝子体が関係したさまざまな眼底病変が好発する。黄斑円孔, 黄斑前膜, 糖尿病網膜症での輪状増

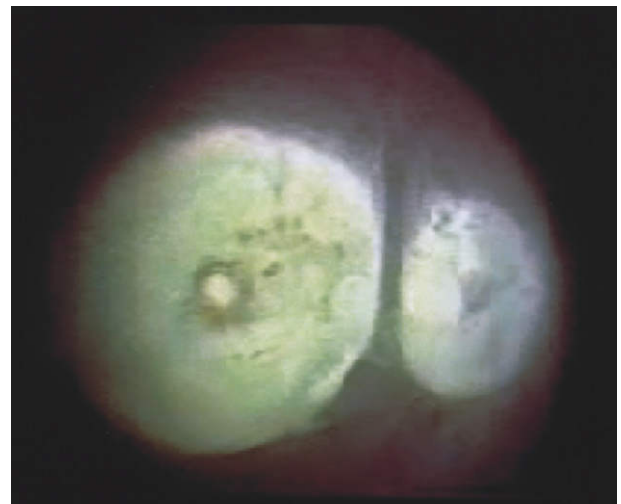


図 12 トリウムシノロン懸濁液による術中硝子体の観察(黄斑円孔の術中所見)。

硝子体未剥離眼では, 黄斑前方の後部硝子体皮質前ポケットと視神経乳頭前のクローケ管膨大部(Martegiani area)にトリウムシノロン懸濁液が貯留し, 大小 2 つのポケットが観察された。黄斑前のポケットは直径が約 3 乳頭径で, 外縁が袋状に立ち上がっていた。乳頭前のポケットは 1.5 乳頭径であった。

殖膜, 黄斑浮腫, 硝子体黄斑牽引症候群がその代表である。これらの病変の成立には硝子体が関与していることは知られていたが, その具体的な機序は不明であった。我々は後部硝子体皮質前ポケットの概念から, これらの疾患の発症機転を検索してきた。近年導入された光干渉断層計(OCT)は網膜の断層と黄斑前硝子体皮質を生体眼で描出することができ, 黄斑疾患の解明に大きく寄与した。

1. 黄斑円孔

黄斑円孔の発症に硝子体牽引が関与する考えは古くからあった。それは PVD があれば円孔の発症はなく, 黄

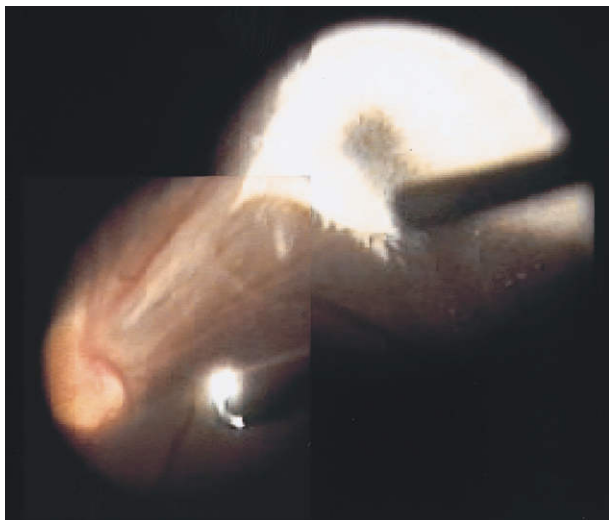


図 13 黄斑の偏位に伴うポケットの偏位(FEVR, 7歳男児).

家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) に伴う牽引性網膜剥離では耳側周囲の増殖組織により黄斑が耳側に偏位していた。後部硝子体剥離 (PVD) はなく、トリウムシノロン懸濁液は耳側に偏位したポケットに貯留した。

斑嚢胞があって硝子体が未剥離だと円孔化の危険が高いという事実によっていた。1980年代前半までは、何らかの原因で黄斑に嚢胞ができ、そこに PVD による牽引がかかって円孔が完成すると考えられていた。当時の報告では黄斑円孔には PVD がほとんどに合併するとされていた。しかし、硝子体の観察に注意が払われるようになると、円孔は硝子体が未剥離の状態で発症することがわかってきた。Avila ら⁵⁶⁾、Sebag ら⁵⁷⁾は硝子体内の線維により中心窩が前後方向に牽引されるのがその病因と考えた。一方、Gass⁵⁸⁾は黄斑前の硝子体皮質の接線方向の収縮が発症因子であると考えた。

1) 細隙灯顕微鏡所見

我々は後部硝子体皮質前ポケットが従来の報告では PVD と誤認されていたと考え、黄斑部におけるゲルの分離はポケットであり硝子体未剥離と判定し、Weiss ring を伴った硝子体皮質の剥離がみられたときのみ PVD と判定することにして、特発性黄斑円孔と切迫円孔の硝子体所見を観察した⁵⁹⁾。新鮮な黄斑円孔と切迫円孔ではすべて硝子体は未剥離であった。PVD は円孔が完成してから数か月から数年かけて続発することを報告した。

2) 硝子体手術中の所見

ステージ 1, 2, 3 の黄斑円孔では術中に黄斑前に液化腔があることが確認された。また人工的に PVD を作ると、黄斑前方には Weiss ring の 2~4 倍の直径の円形の縁取りがあり、その内側は弾力性に富む薄い硝子体皮質から成っており、しばしば破れたり欠損していた。この黄斑前硝子体皮質はポケットの後壁に相当した。黄斑円孔の原因となる接線方向の硝子体収縮はポケット後壁の

みで生じると考えられた。

3) OCT による観察⁶⁰⁾

我々は黄斑円孔 89 眼 (ステージ 1 が 15 眼, 2 が 16 眼, 3 が 50 眼, 4 が 8 眼) 全例を OCT で、ステージ 1 の全例, 2 の 6 眼, 3 の 19 眼を走査レーザー眼鏡 (SLO) でも観察した。ステージ 1 円孔は 73% で中心窩の嚢胞または網膜層間分離で、27% が網膜剥離であった。硝子体皮質は中心窩のみで接着しており、周囲ではうすく剥離していた。ステージ 2 では中心窩の全層円孔の弁にうすく剥離した硝子体皮質が接着していた。ステージ 3 では黄斑部でうすく剥離した硝子体皮質に蓋が付着していた (図 14)。

4) 黄斑円孔の予後と硝子体皮質

我々は黄斑円孔の前段階と考えられる病態の経過を OCT で観察した。黄斑円孔がステージ 1, つまり黄斑嚢胞か中心窩での網膜剥離の段階で、中心窩を挙上する硝子体皮質が網膜から剥がれると、それらの病変は自然寛解があり得る⁶¹⁾⁶²⁾ (図 15)。嚢胞の前壁または層間分離の内側網膜のみが蓋としてはずれて網膜外層が残れば、分層円孔が成立し得る⁶³⁾ (図 16)。OCT はそれらの仮説の合理性を証明した。

(1) 小括

硝子体皮質は黄斑部と周辺では性質が異なる。黄斑部では硝子体皮質はゲルから分離した弾力性のある薄い線維膜から成っている。これが硝子体ポケットの後壁を成す。一方、ポケットより周辺では硝子体皮質はゲルの最外層を構成している。眼底は球面の一部である。このため、ポケットの後壁が収縮すると、弧が弦になろうとする前方へのベクトルが発生する。しかし、中心窩には網膜と硝子体に強固な接着があるので、前方への牽引が持続する (図 17)。OCT は中心窩では接着し、その周囲ではうすく剥離した硝子体皮質を描出し、上記の仮説を証明した。硝子体牽引の続いた中心窩には多くの場合嚢胞が生じ、その前壁が弁になり、さらに蓋となってステージ 3 の円孔となった。少数例では円孔の初期段階は中心窩での網膜剥離であった。

2. 特発性黄斑前膜

特発性黄斑前膜は主に PVD のある高齢者の眼に発症する。黄斑前膜は Foos ら¹⁶⁾、Wise⁶⁴⁾、Bellhorn ら⁶⁵⁾、Clarkson ら⁶⁶⁾、Smiddy ら⁶⁷⁾の報告をふまえて、硝子体皮質が網膜から剥離するときに生じた内境界膜の断裂を通過して網膜上に増殖したグリア細胞により形成されると信じられてきた。網膜前膜の構成要素としては、グリア細胞、網膜色素上皮、硝子体皮質、myofibroblast, fibroblast などが挙げられている。これらの報告は、続発性例と特発性例の区別があいまいであり、標本の採取部位も黄斑に限定されていない。

従来の説では次の点が説明不能であった。なぜ増殖細胞が黄斑部に選択的に膜を作るのか。なぜ黄斑前膜はめ

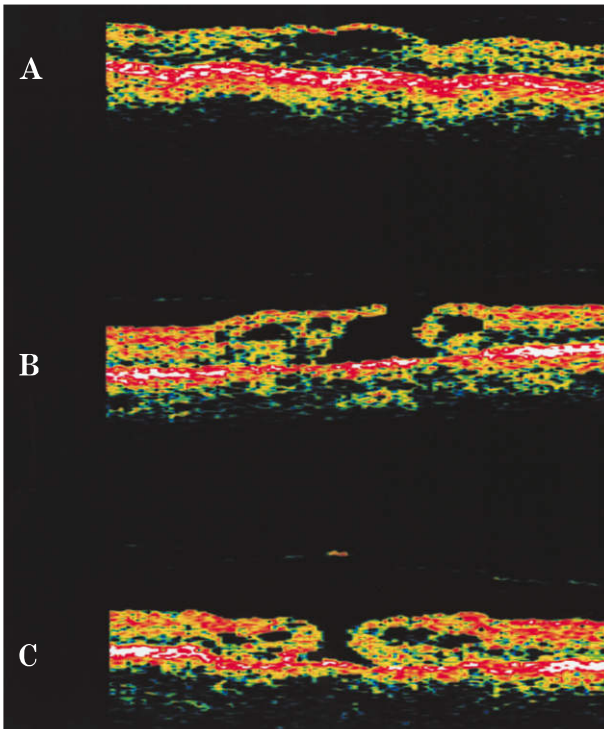


図 14 黄斑円孔の光干渉断層計(OCT)所見.

A：ステージ 1. 円孔は 73% で中心窩の嚢胞または網膜層間分離で，27% が網膜剝離である。
 B：ステージ 2. 中心窩の全層円孔の弁にうすく剝離した硝子体皮質が接着していた。
 C：ステージ 3. 黄斑部でうすく剝離した硝子体皮質に蓋が付着していた。

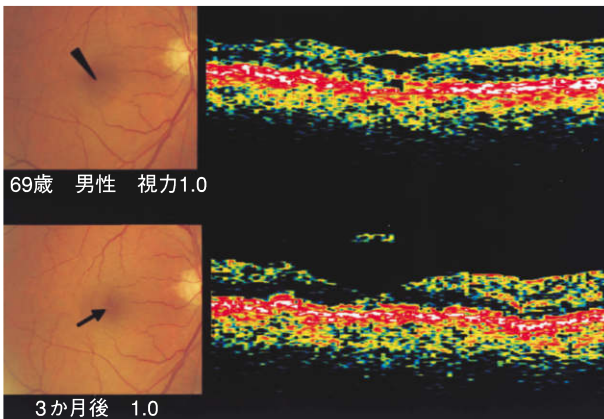


図 15 黄斑円孔の自然寛解例(58 歳女性).

黄斑円孔がステージ 1 の段階で，中心窩を挙上する硝子体皮質が網膜から剝がれ，自然寛解した。

くれて場所が移動したり(図 18)，自然に消失することがあるのか。硝子体未剝離の黄斑前膜(全体の 10%)はどのように発症するのか。

1) 硝子体剝離眼の網膜表面の走査電子顕微鏡(電顕)による観察⁷⁾

我々は PVD の完成した剖検人眼 59 眼の網膜表面を走査電子顕微鏡で検索した。26 眼(44%)に硝子体皮質

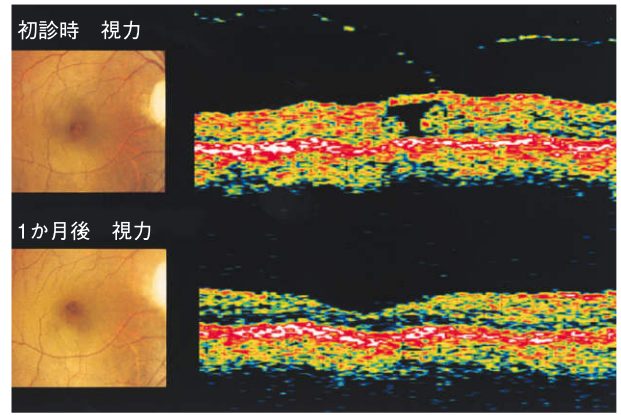


図 16 分層円孔の形成.

嚢胞の前壁が蓋としてはずれて網膜外層が残り，分層円孔となった。

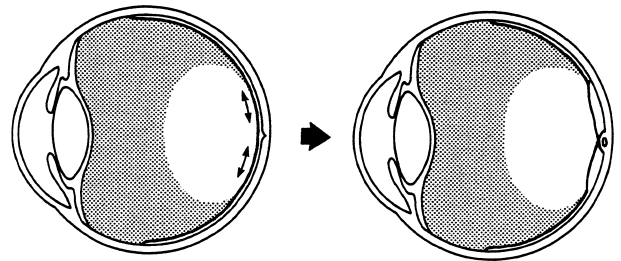


図 17 後部硝子体皮質前ポケットと黄斑円孔の発生.

ポケット後壁の収縮により，弧が弦になろうとする前方へのベクトルが発生する。中心窩には網膜と硝子体に強固な接着があるため，前方への牽引が持続し黄斑円孔の発生につながる。

が黄斑に遺残しているのを観察した(図 19)。硝子体皮質は円形に黄斑部に残存するもの，中心窩の外縁に輪状に残るもの，そして中心窩を架橋し，偽嚢胞の形態をとるものがあつた。これら遺残硝子体皮質による黄斑部の変化は，臨床でみる黄斑前膜や偽円孔に類似していた。

(1) 小括

このことから，著者は「後部硝子体膜黄斑症」というべき疾患単位が存在すると考えた⁶⁸⁾。松村ら⁶⁹⁾は硝子体手術で採取した特発性黄斑前膜の組織を調べ，前膜は硝子体皮質，そのものもしくはそれに細胞成分や内境界膜が付加されたものであることを報告した。

2) 後部硝子体皮質の円形欠損と黄斑前膜

黄斑前膜の構成成分が硝子体皮質なら，剝離した後部硝子体皮質にはそれに対応した欠損があるはずである。我々は PVD のある特発性黄斑前膜 48 眼の剝離した後部硝子体膜を細隙灯顕微鏡⁷⁰⁾もしくは走査レーザー検眼鏡で観察した¹¹⁾。その結果，黄斑前硝子体皮質の円形欠損を 31 眼(65%) (図 20)に，裂隙を 12 眼(25%)にみられた。

(1) 小括

特発性黄斑前膜は黄斑前硝子体皮質を骨格として，そ



図 18 特発性黄斑前膜の移動。
黄斑部にあった黄斑前膜(矢印)(A)は3年後には上耳側に移動し(矢印)(B), 視力と自覚症状が寛解した。

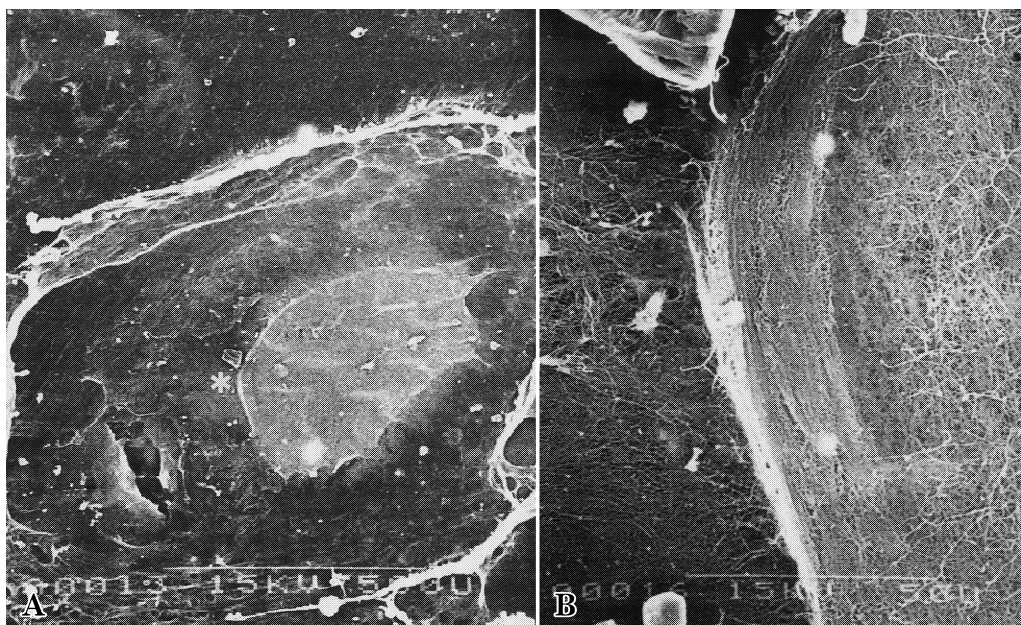


図 19 硝子体剥離眼の網膜表面の走査電子顕微鏡による観察。
A：黄斑部に楕円形に硝子体皮質が残存している。さらにその周囲に同心円に輪状の硝子体皮質遺残がある。
B：*の拡大。楕円形の残存硝子体皮質は太い線維から構成されている。

れにさまざまな程度に細胞成分が加わったものと考えられる(図 21)。黄斑前皮質は後部硝子体皮質前ポケットの後壁に相当する。PVD 眼で黄斑前膜に対応する円形欠損が後部硝子体皮質にあったのはその結果であろう。ポケット後壁が黄斑前膜の骨格と考えれば、前膜が硝子体剥離に伴って移動したり、めくられてゆくことが説明できる。また、硝子体未剥離眼でも黄斑前硝子体皮質はゲルから分離した線維膜として存在している。それに細胞成分が付加されて膜としてふるまえば臨床的の黄斑前膜が成立し得る(図 22)。

3. 増殖糖尿病網膜症

糖尿病網膜症では増殖組織が黄斑を囲むように、輪状もしくは C 字型に形成される傾向がある(図 23)。この

輪状の血管線維膜を構成する新生血管は血管アーケードから発していることが多いため、血管アーケードに沿った網膜硝子体癒着が増殖組織の形を規定しているかにみえる。しかし、増殖膜はアーケード血管のない黄斑耳側でも円の一部分を構成することがある。後部硝子体皮質前ポケットの存在は、糖尿病網膜症ではなぜ黄斑周囲に輪状増殖組織が形成されるかという問いに新たな解釈を与えた。

1) 増殖糖尿病網膜症の硝子体所見

従来、血管アーケードに沿った輪状増殖組織を有する糖尿病網膜症では、増殖病変部でのみ網膜と硝子体に癒着があり、血管アーケード内と外側では PVD が起こっていると解釈されていた⁷¹⁾⁷²⁾。また、なぜ増殖組織が輪

状ないし C 字型を呈するかは不明であった。

我々は硝子体ポケットの存在を背景に、輪状ないし C 字型増殖組織を有する糖尿病網膜症 148 眼の硝子体所見を検索した¹²⁾。輪状増殖組織はポケットの外縁に形成され、血管線維膜から成ることもあるし、ポケットの縁が線維性肥厚を示すだけのことがあった。ポケットの外側ではさまざまな程度に PVD が起こっていた。あるときは血管アーケードの外側が円錐形に剝離することもあ

り、網膜新生血管による癒着のため、部分的な PVD にとどまることもあった。一方、血管アーケードの内側、すなわち後極部では硝子体ゲルが網膜から分離しており、一見、PVD があるかのようにみえた。しかし、硝子体皮質の剝離はなく、ゲルの分離はポケットの存在によるもので、硝子体皮質は網膜側に接着していた。ポケット内部の出血が貯留すると、透明で見えなかったポケットの円形の輪郭が顕性化した。

(1) 小括

輪状増殖組織の発症機序は以下のように考えられる(図 24)。糖尿病網膜症があると、硝子体は徐々に収縮する。黄斑部以外ではゲルの収縮に伴って硝子体剝離が起こるが、後極部ではポケットがあるため硝子体皮質は網膜に接着したままである。結果として後極を基底とする不完全硝子体剝離が起こり、それに沿って輪状に血管線維膜が形成される。血管線維膜によって同部では強固な硝子体癒着ができ、そのために牽引性網膜剝離が続発

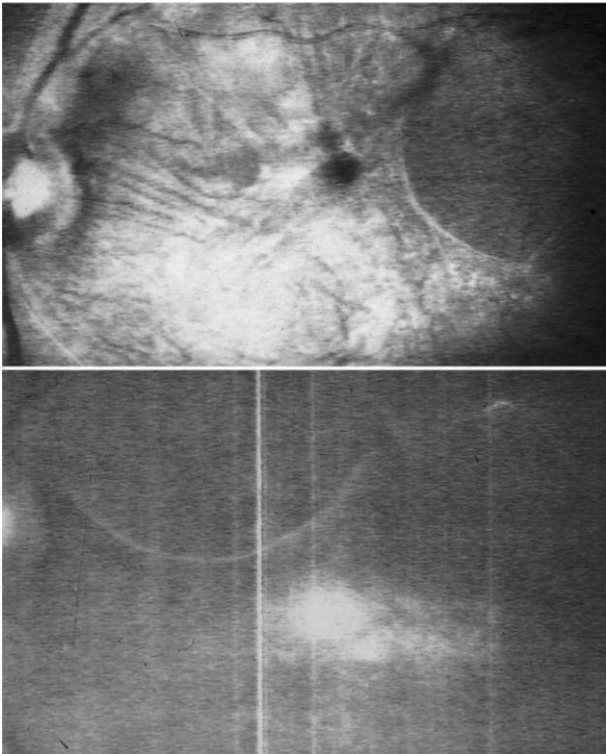


図 20 後部硝子体皮質の円形欠損と黄斑前膜。走査レーザー検眼鏡で黄斑前膜があり(上)、焦点を前方にずらすと、剝離した硝子体皮質に円形の欠損があった(下)。

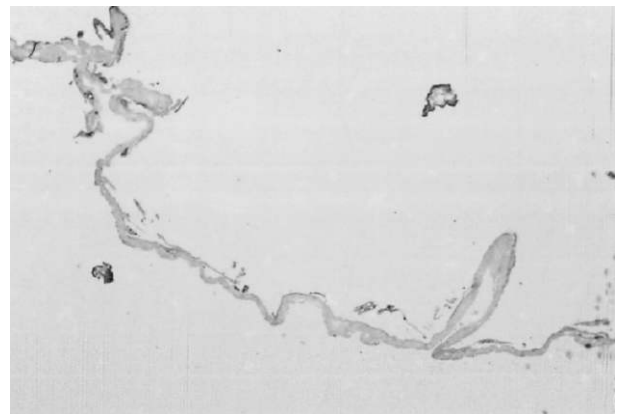


図 21 硝子体手術で採取した特異性黄斑前膜の組織所見。前膜の主体は硝子体皮質であり、それに少量の細胞成分が付着している。

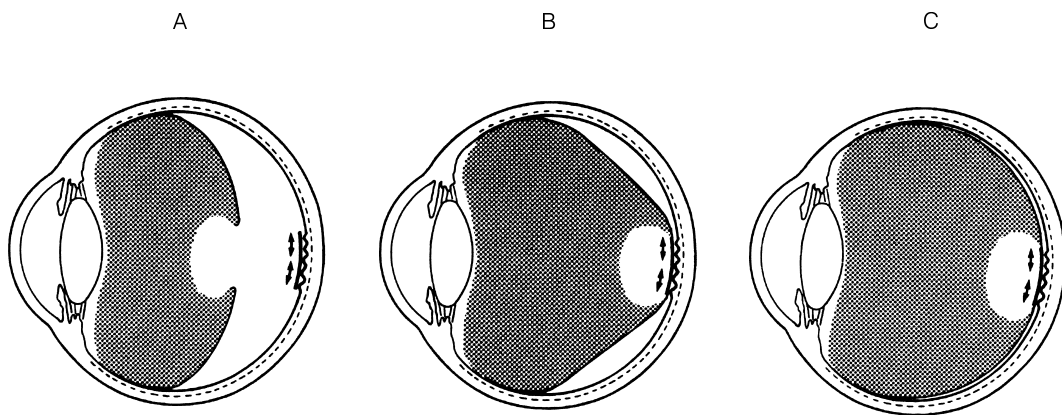


図 22 ポケット後壁と黄斑前膜。

- A：硝子体剝離眼。黄斑部に遺残したポケット後壁が黄斑前膜の骨格となる。
- B：不完全硝子体剝離眼。硝子体牽引がかかると「硝子体黄斑牽引症候群」と区別ができなくなる。
- C：硝子体未剝離眼。黄斑前硝子体皮質はゲルから分離した線維膜として存在する。それに細胞成分が付加されて膜としてふるまえば黄斑前膜が成立する。

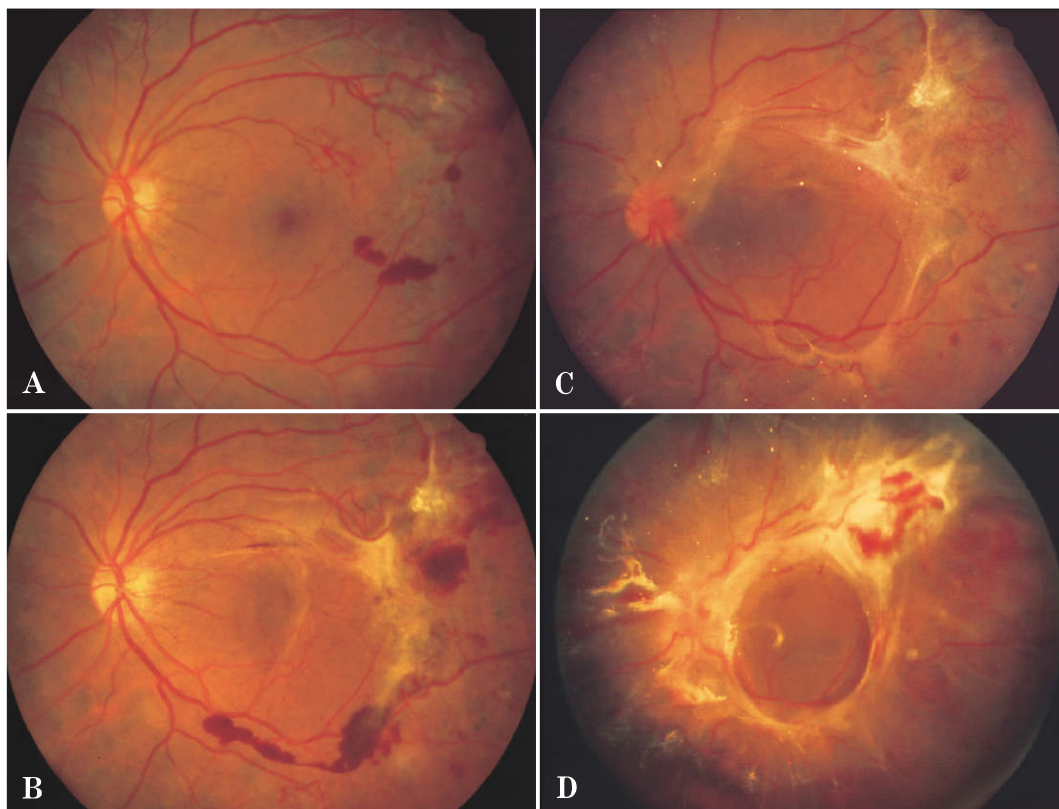


図 23 増殖糖尿病網膜症における輪状増殖病変の形成過程(18年前の症例, 53歳, 男性).

- A : 汎網膜光凝固を施行したが, 黄斑耳側の新生血管は消退しなかった。
 B : 光凝固後3か月, 耳側に弓状の増殖膜が形成され, 牽引性網膜剥離が生じた。
 C : 硝子体手術後, 1985年に単純硝子体切除とシリコンオイル硝子体置換を行ったが, 黄斑を囲む増殖膜が成長し, 牽引性網膜剥離の増強がみられた。当時は人工的PVDは作製していなかった。
 D : 増殖組織が輪状になり, シリコンオイル下で網膜は全剥離となった。

する。黄斑部ではポケット後壁の硝子体皮質の収縮により, 黄斑は前方, もしくは接線方向に牽引される。

2) 輪状増殖病変の形成過程

我々は糖尿病網膜症 20 例 24 眼で輪状増殖病変の形成過程を観察した⁷³⁾。初診時には全例硝子体は未剥離であった。汎網膜光凝固の開始から平均 4.6 か月で血管アーケードの外側で全周もしくは部分的な PVD が起こった。後極部にはポケットによるゲルの分離があったが, 19 眼では経過観察期間中, PVD が起こらず, うち 6 眼で黄斑部の牽引性網膜剥離を生じた。5 眼ではトランポリン状の浅い PVD が起こった。輪状増殖病変は 8 眼では後極部を底としたすりばち状の不完全な PVD が生じ, それを足場にして発達した新生血管膜で形成された。新生血管の由来は主に視神経乳頭と耳側血管アーケードであった。輪状病変の形成には血管線維膜以外に, ポケットの輪郭が硝子体出血やゲルの混濁で顕性化すること(4 眼)や, ポケットの外縁のゲルが線維化(5 眼)することも関与していた。

4. 糖尿病黄斑浮腫

黄斑浮腫は糖尿病網膜症で視力が 0.1 以下になる最大の原因である。黄斑浮腫の原因は黄斑部の網膜微小血管

障害によると考えられていたが, 近年, 硝子体の関与が注目されるようになった。実際, 硝子体手術が黄斑浮腫の消退に効果的であることが知られるようになった⁷⁴⁾。

1) 糖尿病黄斑浮腫への硝子体手術と網膜断層像

我々は糖尿病黄斑浮腫 9 例 13 眼に硝子体手術を行い, OCT で網膜断層像をプロスペクティブに観察した⁷⁵⁾。全 13 眼に網膜の膨化があり, 5 眼には嚢胞様浮腫が, 3 眼に漿液性網膜剥離が, 3 眼に両者が合併していた。術後 6 か月の時点で中心窩厚(色素上皮から網膜表面までの距離)は術前 $630 \pm 170 \mu$ が $350 \pm 120 \mu$ にうすくなっていた。網膜自体の厚さは $540 \pm 160 \sim 320 \pm 140 \mu$ に減少していた。視力は 2 段階以上の改善が 38%, 不変が 54%, 悪化が 8% (1 眼) であった。OCT で浮腫の吸収過程を組織切片に近い精度で観察できた(図 25)

2) 同一患者での硝子体手術の効果の判定

両眼に糖尿病黄斑浮腫を有する 7 例 14 眼を対象とした。両眼の黄斑浮腫の程度と発症期間は同程度であった。各症例の片眼のみに硝子体手術を施行し, 術後 5 か月間にわたって OCT 網膜断層像と視力の変化を観察した⁷⁶⁾。手術をした 7 眼では中心窩厚(色素上皮から網膜最内層)は術前平均 $622 \sim 269 \mu$ に減少した。一方, 非手

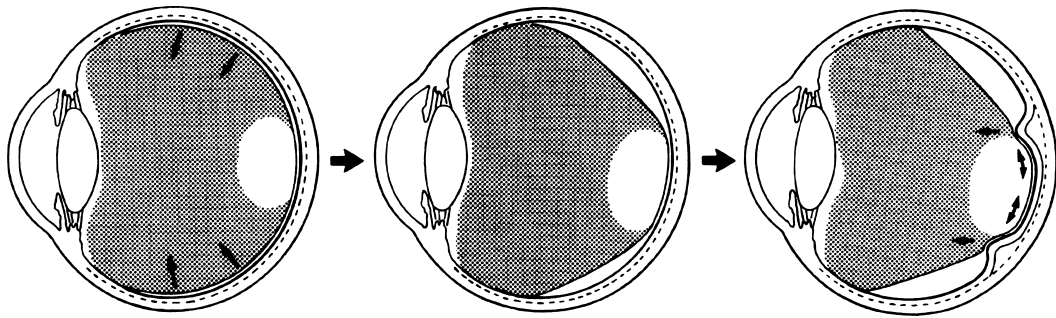


図 24 増殖糖尿病網膜症と硝子体。

糖尿病網膜症があると硝子体は徐々に収縮する。黄斑部以外ではゲルの収縮に伴って硝子体剝離が起こるが、後極部ではポケットがあるため硝子体皮質は網膜に接着したままである。結果として後極を基底とする不完全硝子体剝離が起こり、それに沿って輪状に血管線維膜が形成される。血管線維膜によって同部では強固な硝子体癒着ができ、そのために牽引性網膜剝離が続発する。黄斑部ではポケット後壁の硝子体皮質の収縮により、黄斑は前方、もしくは接線方向に牽引される。

術の他眼は中心窩厚は $617\sim 546\mu$ になった。視力は術眼で2段階以上の改善が4眼(57%)、不変が3眼(43%)であった。非術眼は改善が1眼(14%)、不変が3眼(43%)、悪化が3眼(43%)であった。

3) OCTによる黄斑前硝子体皮質の観察：網膜からわずかに剝離した黄斑前硝子体皮質は細隙灯顕微鏡では観察困難であるが、OCTでは観察可能である(図26)⁷⁷⁾。嚢胞様黄斑浮腫は硝子体牽引によることがあり、中心窩での硝子体剝離により自然寛解が起こった⁷⁸⁾。

(1) 小括

後部硝子体皮質前ポケットの存在を考えると糖尿病黄斑浮腫への硝子体手術には次のような rationale がある。① ポケット後壁の黄斑前皮質が収縮すると、弧が弦になろうとするため、黄斑に前方への牽引がかかってくる。これは黄斑円孔の発症病理と同じである(図27)。孤立性の嚢胞様黄斑浮腫には中心窩でのみ硝子体が接着しており、その周囲では剝離しているのがOCTでときに観察される。こういう例では硝子体が中心窩から剝離したり、手術で牽引を解除することで黄斑浮腫が吸収する。② 硝子体ポケット内にサイトカインを含んだ硝子体液が貯留しており、これが黄斑症の悪化因子となっている。実際、硝子体手術をすると、黄斑前には濃縮した液体が貯留しているを経験できる。③ 硝子体ゲルを切除すると硝子体腔内のサイトカインが排出されるだけでなく、酸素濃度の高い新鮮な房水が絶えず硝子体腔を循環すると考えられる。

VI おわりに

糖尿病網膜症の増殖病変が血管アーケードに沿ってC字型、あるいは黄斑を囲む輪状に形成されるのはなぜか。著者の硝子体への興味はこの疑問から始まった。1970年代後半の当時、硝子体手術はゲルの単純切除だけであり、増殖化した糖尿病網膜症には無力であった。1983年から網膜表面を走査電顕で観察することで、PV-

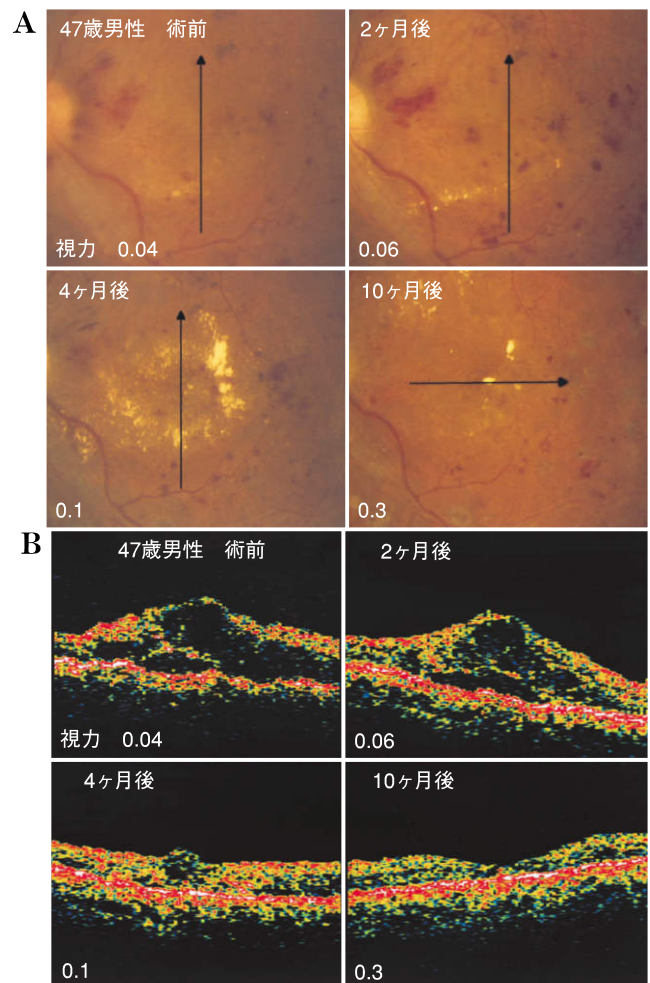


図 25 糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術前後の経過(47歳、男性)。

A：カラー眼底。術前はびまん性の黄斑浮腫があった。術後2か月目には浮腫の程度は同様だが、硬性白斑が析出してきている。4か月後には浮腫は明らかに減少し、硬性白斑が増えていた。術後10か月後には浮腫が消退し硬性白斑も吸収されている。

B：OCT所見。術前網膜内の嚢胞が数個できており、漿液性網膜剝離を伴っていた。手術後2か月ではあまり変化はないが、4か月では中心窩に局限した浮腫を残すだけで、周囲の浮腫は吸収されている。10か月後には中心窩の生理的陥凹が復活していた。

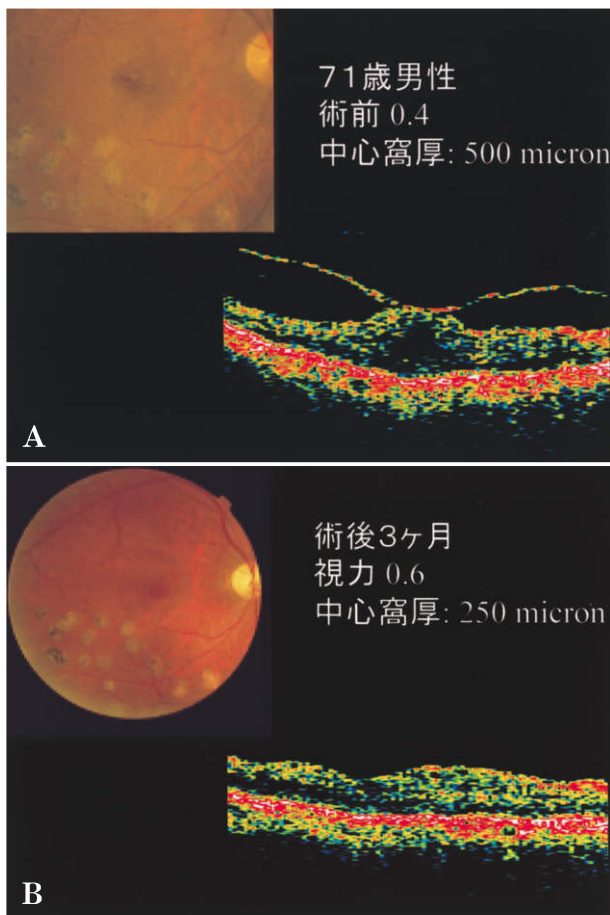


図 26 77 歳男性の糖尿病黄斑浮腫。

硝子体皮質が中心窩で接着し、周囲で剝離しており中心窩が牽引されている(A)。硝子体手術で牽引を解除したところ、術後3か月で視力は術前0.4から0.6へ改善し、OCT上も中心窩の陥凹が復活している(B)。

Dがあっても硝子体皮質が高頻度に黄斑に残存するのを知った。当時は硝子体の構造には定説がなく、著者自身、硝子体の表層のみがPVDの際、網膜側に付着して残るのだと考えていた。1987年に硝子体のフルオレセインで染色法を考案して、成人眼では黄斑前に液化ポケットがあり、ポケット後壁はゲルから分離したうすい線維膜(黄斑前皮質)から成っていることを発見した。この事実は糖尿病網膜症の輪状増殖病変、黄斑前膜、そして黄斑円孔の発症機序への仮説を提供するものであった。その後、OCTの登場により硝子体皮質と黄斑の関係が観察できるようになり、これらの仮説の合理性が証明された。さまざまな黄斑硝子体病変は偶発的に発症するのではなく、もともと存在する「後部硝子体皮質前ポケット」により規定されているのである。最近ではトリウムシノロンにより硝子体手術中にポケットを観察することができるようになった。硝子体サンプルと実験的な硝子体液化腔の研究は、硝子体が網膜から産生されること、ゲルを切除した後もその産生が続くことを推定した。黄斑偏位があるとポケットも偏位した黄斑の前にあ

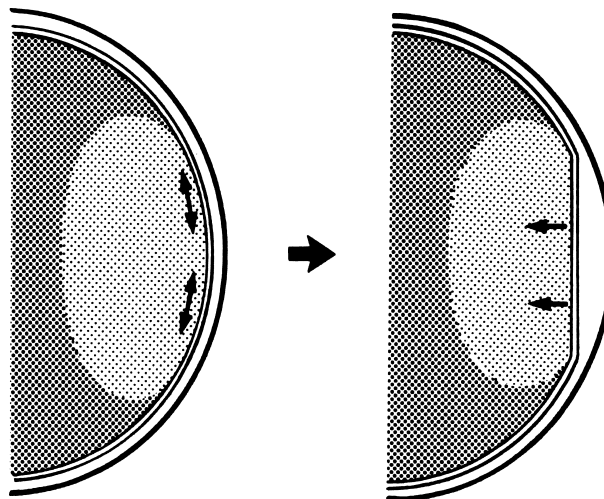


図 27 糖尿病黄斑浮腫での硝子体の関与。

後部硝子体皮質前ポケット後壁の黄斑前硝子体の収縮は前方への硝子体牽引を起こし得る。ポケット内の貯留したサイトカインを含む硝子体液が黄斑浮腫の増悪因子となり得る。硝子体を切除すると、サイトカインの排出、牽引の解除、酸素濃度の高い新鮮な房水による硝子体腔の環流が期待できる。

ることから、ポケットも黄斑網膜によって作られると考えらる。

網膜には硝子体の産生のプログラムが存在するようである。それにより一次、二次硝子体が作られ、さらにポケットや硝子体ベールなど硝子体固有の構造が作られるのであろう。硝子体の代謝は一生を通じて行われるが、加齢により破壊が再生を上回るのであろう。黄斑円孔や前膜がなぜ60代の女性に多いのか。網膜剝離がなぜ起こるのか。今後は硝子体産生の母体である網膜の硝子体遺伝子の検討が必要であらう。

文 献

- 1) **Sebag J** : Structure, Function, and Pathobiology. II Embryology of the vitreous. In : The Vitreous. Springer-Verlag, New York, 7-16, 1989.
- 2) **Smith GN Jr, Linsenmayer TF, Newsome DA** : Synthesis of type II collagen *in vitro* by embryonic chick neural retina tissue. Proc Natl Acad Sci USA 73 : 4420-4423, 1976.
- 3) **Foos RY, Simons KB** : Vitreous in lattice degeneration of retina. Ophthalmology 91 : 452-457, 1984.
- 4) **Byer NE** : Changes in and prognosis of lattice degeneration of the retina. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 78 : 114-125, 1974.
- 5) **Kishi S, Ohtsubo A, Takahashi H** : Vitreous liquefaction and focal staphyloma after photocoagulation for retinopathy of prematurity. IOVS vol. 41, 4. ARVO abstract s 336, 2000.
- 6) **田村卓彦, 横塚健一, 岸 章治** : 光凝固による網

- 膜前硝子体液化の誘発. 日眼会誌 98 : 270—276, 1994.
- 7) **Kishi S, Demaria C, Shimizu K** : Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol* 9 : 253—260, 1986.
 - 8) **Kishi S, Shimizu K** : Posterior precortical vitreous pocket. *Arch Ophthalmol* 108 : 7, 1990.
 - 9) **Kishi S** : Diagnostic pearls in the management of vitreomacular disorders. *Semin Ophthalmol* 13 : 2—9, 1998.
 - 10) **Kishi S, Hagimura N, Shimizu K** : The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development. *Am J Ophthalmol* 122 : 622—628, 1996.
 - 11) **Kishi S, Shimizu K** : Oval defect in detached posterior hyaloid membrane in idiopathic pre-retinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 118 : 451—456, 1994.
 - 12) **Kishi S, Shimizu K** : Clinical manifestations of posterior precortical vitreous pocket in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 100 : 225—229, 1993.
 - 13) **宮久保寛, 堀内和光** : ベーチェット病の眼底病変と予後に及ぼす硝子体の影響. *臨眼* 33 : 751—758, 1979.
 - 14) **橋本和彦, 宮久保純子, 多田博行, 堀内和光** : 重症型眼サルコイドーシスと硝子体切除術. *臨眼* 39 : 638—639, 1985.
 - 15) **Foos RY, Kreiger AE, Forsythe AB, Zakka KA** : Posterior vitreous detachment in diabetic subjects. *Ophthalmology* 87 : 122—128, 1980.
 - 16) **Foos RY, Wheeler NC** : Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 89 : 1502—1512, 1982.
 - 17) **Straatsma B, Allen R** : Lattice degeneration of the retina. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 66 : 660—613, 1962.
 - 18) **Barishak RY** : *Embryology of the Eye and its Adnexa*, Karger, Basel, 2001.
 - 19) **Newsome DA, Linsenmayer TF, Trelstad RL** : Vitreous collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes. *J Cell Biol* 71 : 59—67, 1976.
 - 20) **Azuma N, Hida T, Akiya S, Uemura Y, Kohasaka S, Tsukada Y** : Histochemical studies on hyaluronic acid in the developing human retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228 : 158—160, 1990.
 - 21) **Savontaus M, Ihanamaki T, Metsaranta M, Vuorio E, Sandberg-Lall M** : Localization of type II collagen mRNA isoforms in the developing eyes of normal and transgenic mice with a mutation in type II collagen gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 930—942, 1997.
 - 22) **Takanosu M, Boyd TC, Le Goff M, Henry SP, Zhang Y, Bishop PN, et al** : Structure, chromosomal location, and tissue-specific expression of the mouse opticon gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2202—2210, 2001.
 - 23) **Whitmore WG, Curtin BJ, Fox D** : The modulation of ocular growth in rabbits with peripheral retinal ablation. *Ophthalmology* 100 : 1003—1008, 1993.
 - 24) **朝倉章子** : 硝子体におけるヒアルロン酸存在様式—組織学的研究—. *日眼会誌* 89 : 179—191, 1985.
 - 25) **Seery CM, Davison PF** : Collagens of the bovine vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 1540—1550, 1991.
 - 26) **Bishop PN, Reardon AJ, McLeod D, Ayad S** : Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J* 299 : 497—505, 1994.
 - 27) **Francomano CA, Liberfarb RM, Hirose T, Maumenee IH, Streeten EA, Meyers DA, et al** : The Stickler syndrome : evidence for close linkage to the structural gene for type II collagen. *Genomics* 1 : 293—296, 1987.
 - 28) **吉田 衛** : II. 関節軟骨. 藤井克之, 他(編) : 骨と軟骨のバイオロジー. 金原出版, 東京, 101—103, 2002.
 - 29) **Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD** : Collagen are secreted with a non-helical extension at each end. In : *Molecular Biology of the Cell* 3rd ed., Garland Publishing, New York, 980—981, 1994.
 - 30) **Peltonen L, Halila R, Ryhänen L** : Enzymes converting procollagens to collagens. *J Cell Biochem* 28 : 15—21, 1985.
 - 31) **Ruggiero F, Pfaffle M, Mark KVD, Garrone R** : Retention of carboxypropeptides in type II collagen fibrils in chick embryo chondrocyte cultures. *Cell Tissue Res* 252 : 619—624, 1988.
 - 32) **Kobayashi T, Fujikawa K, Sasazaki Y, Aoki Y** : Osteochondromatosis with high concentration of procollagen IIC peptide in joint fluid. *Knee* 9 : 165—167, 2002.
 - 33) **Shinmei M, Ito K, Matsuyama S, Yoshihara Y, Matsuzawa K** : Joint fluid carboxy-terminal type II procollagen peptide as a marker of cartilage collagen biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 1 : 121—128, 1993.
 - 34) **Chichibu K, Matsuura T, Shichijo S, Yokoyama M** : Assay of serum hyaluronic acid in clinical application. *Clinica Chimica Acta* 181 : 317—324, 1989.
 - 35) **The Eye Disease Case-Control Study Group** : Risk factors for idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 118 : 754—761, 1994.
 - 36) **Morgan CM, Schatz H** : Involuntional macular thinning : a pre-macular hole condition. *Ophthalmology* 93 : 153—161, 1986.
 - 37) **Wise GN** : Clinical feature of idiopathic pre-retinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 79 : 349—357, 1975.

- 38) **Laurent TC, Fraser JR** : The properties and turnover of hyaluronan. *Ciba Found Symp* 124 : 9—29, 1986.
- 39) **Laurent TC, Dahl IM, Dahl LB, Engstrom-Laurent A, Eriksson S, Fraser JR, et al** : The catabolic fate of hyaluronic acid. *Connect Tissue Res* 15 : 33—41, 1986.
- 40) **Balazs EA** : Physiology of the vitreous body. In : Schepens CL(Ed) : *Importance of the Vitreous Body in Retina Surgery with Special Emphasis on Reoperations*. CV Mosby, St Louis, 29—48, 1960.
- 41) **Österlin SE** : Changes in the macromolecular composition of the vitreous produced by removal of the lens. *Excepta Medica International Congress Series* 222 : 1620—1623, 1972.
- 42) **Larsson L, Osterlin S** : Posterior vitreous detachment. A combined clinical and physicochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 22 : 392—395, 1985.
- 43) **Balazs EA, Laurent TC, Laurent UBG** : Studies on the structure of the vitreous body. VI. Biochemical changes during development. *J Biol Chem* 234 : 422—430, 1959.
- 44) **Swann DA, Constable IJ** : Vitreous structure. I. Distribution of hyaluronate and protein. *Invest Ophthalmol* 11 : 159—63, 1972.
- 45) **Snowden JM, Eyre DR, Swann DA** : Vitreous structure. VI. Age-related changes in the thermal stability and crosslinks of vitreous, articular cartilage and tendon collagens. *Biochim Biophys Acta* 706 : 153—157, 1982.
- 46) **Bishop PN, Reardon AJ, McLeod D, Ayad S** : Identification of alternatively spliced variants of type II procollagen in vitreous. *Biochem Biophys Res Commun* 203 : 289—295, 1994.
- 47) **Eisner G** : The Vitreous Body. In : *Biomicroscopy of the peripheral fundus*. Springer-Verlag, New York, 16—19, 1973.
- 48) **Worst JG** : Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult. *Trans Ophthalmol Soc UK* 97 : 550—554, 1977.
- 49) **Worst JG** : Extracapsular surgery in lens implantation(Binkhorst lecture). Part iv : Some anatomical and pathophysiological implications. *J Am Intraocul Implant Soc* 4 : 7—14, 1978.
- 50) 岸 章治, 横塚健一, 戸部圭子 : 黄斑前硝子体液化囊. *日眼会誌* 92 : 1881—1888, 1988.
- 51) **Österlin SE** : Changes in the vitreous with age. *Trans Ophthalmol Soc UK* 95 : 372—377, 1975.
- 52) **O'Malley P** : The pattern of vitreous syneresis ; A study of 800 autopsy eyes. In : *Advances in Vitreous Surgery*(Irvine AR and O'Malley P ed.) Charles C Thomas. Publisher, Springfield, 17—33, 1976.
- 53) **Balazs EA** : Functional Anatomy of the Vitreous. In : *Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology*(Jakobiec FA ed.), Harper & Row, Publishers, Philadelphia, 425—440, 1982.
- 54) **Peyman GA, Cheema R, Conway MD, Fang T** : Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloid during pars plana vitrectomy. *Retina* 20 : 554—555, 2000.
- 55) **Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura T, Ueno A, Itaya K, Ishibashi T** : Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 423—429, 2002.
- 56) **Avila MP, Jalkh AE, Murakami K, Trempe CL, Schepens CL** : Biomicroscopic study of the vitreous in macular breaks. *Ophthalmology* 90 : 1277—1283, 1983.
- 57) **Sebag J, Balazs EA** : Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 1867—1871, 1989.
- 58) **Gass JD** : Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 106 : 629—639, 1988.
- 59) 岸 章治, 横塚健一, 亀井 陽 : 特発性黄斑円孔の硝子体所見. *日眼会誌* 95 : 678—685, 1991.
- 60) **Kishi S, Takahashi H** : Three-dimensional observations of developing macular holes. *Am J Ophthalmol* 130 : 65—75, 2000.
- 61) **Ebato K, Kishi S** : Spontaneous closure of macular hole after posterior vitreous detachment. *Ophthalmic Surg Lasers* 31 : 245—247, 2000.
- 62) 下田幸紀, 岸 章治 : 自然緩解した第 1 期黄斑円孔の網膜断層像. *臨眼* 55 : 421—424, 2001.
- 63) **Takahashi H, Kishi S** : Tomographic features of a lamellar macular hole formation and a lamellar hole that progressed to a full-thickness macular hole. *Am J Ophthalmol* 130 : 677—679, 2000.
- 64) **Wise GN** : Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Schoenberg Lecture. Am J Ophthalmol* 79 : 349—357, 1975.
- 65) **Bellhorn MB, Friedman AH, Wise GN, Henkind P** : Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 79 : 366—373, 1975.
- 66) **Clarkson JG, Green WR, Massof D** : A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 84 : 1—17, 1977.
- 67) **Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z, Enger C, Jaeger M, Rice TA** : Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 96 : 811—820, 1989.
- 68) 岸 章治 : 後部硝子体膜黄斑症. *Posterior vitreous membrane maculopathy. 臨眼* 41 : 585—589, 1987.
- 69) 松村美代, 岡田守生, 白川弘泰, 荻野誠周 : 特発性黄斑上膜(IEM)の組織学的分類. *眼紀* 39 : 689—

- 694, 1988.
- 70) 岸 章治, 横塚健一, 戸部圭子, 田村卓彦: 黄斑部網膜前膜と後部硝子体膜の円形欠損. 臨眼 44: 595—599, 1990.
- 71) **Davis MD**: Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 74: 741—751, 1965.
- 72) **McMeel JW**: Diabetic retinopathy: fibrotic proliferation and retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 69: 440—493, 1971.
- 73) 丸山泰弘, 岸 章治, 村岡兼光, 岡野 正: 糖尿病網膜症での輪状増殖病変の形成過程. 臨眼 48: 1253—1257, 1994.
- 74) **Tachi N, Ogino N**: Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 122: 258—260, 1996.
- 75) **Otani T, Kishi S**: Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 129: 487—494, 2000.
- 76) **Otani T, Kishi S**: A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 134: 214—219, 2002.
- 77) 山口由美子, 大谷倫裕, 岸 章治: 視神経乳頭新生血管と硝子体剥離. 臨眼 55: 85—88, 2001.
- 78) **Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S**: Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 135: 116—118, 2003.
-

Comment : 宇山 昌延

硝子体は 98% が水分で、無色透明なので臨床的観察がむづかしい。しかも網膜の表面と広範囲に接着していて何か事が起こると網膜と癒着して牽引し、網膜剥離を生じる。大変厄介な組織である。Machemer によって開発された硝子体手術は、器械の改良と術者の研鑽によって手術成績が格段に向上している。また、透明な硝子体の可視化など新しい検査法の開発が著しい。しかしなお多くの未解決の疑問が残されている。

この論文の著者岸教授は宿題報告の演者として「硝子体と黄斑疾患」の題目で、長年の研究成果をまとめられた。多数の剖検人眼の解剖学的観察を行うとともに、人眼の生体検査、硝子体手術眼について術前、術中、術後の観察、硝子体内の各種因子の測定、家兎を用いた動物実験など多項目の形態学的研究手法を駆使して、このむづかしい硝子体について多数の疑問を克明に解明された。その主なものは次の如くである。

1) 後部硝子体皮質前ポケット posterior precortical vitreous pocket の提唱

多数の剖検人眼をフルオレセイン染色によって観察し、成人黄斑部前方には硝子体内に液化腔があることを見出しこのように命名された。ポケットと網膜の間にはうすい一層の硝子体皮質が残っていて、ポケットの後壁を構成している。後部硝子体剥離と区別を要する。後部硝子体剥離は乳頭近傍に白色輪状混濁 Weiss ring を伴っている。黄斑円孔、黄斑前膜など黄斑疾患の発生進展にポケットが関与していることを示した。岸教授による新知見である。

2) 網膜は硝子体の形成に関与する

網膜格子状変性の部位では網膜は萎縮している。その前方では硝子体は液化して存在しない。家兎に光凝固を行って、網膜萎縮を作るとその前方の硝子体はなくなる。硝子体の形成に網膜が関与していることが示された。

3) 硝子体は再生している

硝子体手術後も硝子体内のコラーゲン量を測定すると、ほぼ一定に維持されている。硝子体手術後の無硝子体眼で再生が行われているらしいことを示された。

4) 黄斑円孔、黄斑前膜は 50 歳以上の女性に多い

硝子体内のコラーゲン、高分子ヒアルロン酸の量は高齢女性のみで有意に低値を示した。その結果硝子体の液化、後部硝子体剥離が進行し上記の疾患が発生しやすくなると思われる。

5) 硝子体の染色による可視化

剖検眼で硝子体にフルオレセイン液を滴下すると硝子体ゲルのみが染まり液化腔は光学的に empty に見える。生体眼で硝子体手術中にトリウムシノロン懸濁液を注入すると白色混濁物は液化腔に貯まる。透明な硝子体をみる新しい検査法を開発された。

その他多くの項目について、着実に実験を行われて、確実な研究成果を示された。いずれもすばらしい研究である。