

## 第 108 回 日本眼科学会総会 特別講演 I

## 毛様体の炎症反応の多様性

## —臨床と基礎の融合—

沖坂 重邦

防衛医科大学校眼科学教室

## 要 約

毛様体を場として、眼内炎、血液房水関門破壊、毛様体冷凍凝固、毛様体光凝固で惹起された炎症に際してみられる毛様体上皮、毛様体筋の組織病理像を観察した。また、毛様体ひだ部/扁平部光凝固実験結果に基づいた治療としての房水産生抑制術、経ぶどう膜房水流出路形成術の臨床成績についても報告した。

眼内に炎症が著明に惹起されると、毛様体とともに網膜にも炎症反応による組織破壊が起こった。炎症後の無色素上皮および色素上皮の反応性増殖は、毛様体ひだ部および扁平部前部では軽度であった。これに反し、反応性増殖は扁平部後部および鋸状縁部に強く起こり、毛様体炎膜から増殖硝子体網膜症を惹起することが明瞭になった。豚毛様体無色素上皮細胞を培養すると、毛様体炎膜と同様の増殖組織が形成されたことから、毛様体無色素上皮には線維芽細胞様の形態をとる強い増殖能があることが証明された。

角膜穿孔、前房穿刺、プロスタグランジン  $E_1$  ( $PG-E_1$ ) 結膜下注射、高張浸透圧薬の眼動脈内注入により血液房水関門の破綻が惹起される。この組織障害の局在は、毛様突起起始部および毛様体扁平部後部にあることが明瞭になった。ラタノプロストおよびシクロスポリン A 頻回点眼でも同様の局在が存在した。これらの結果から、毛様突起起始部には脆弱性が存在するものと考えられる。しかし、ラタノプロストでは血液房水関門の破綻であるが、シクロスポリン A では無色素上皮細胞への毒性作用であると考えられる。

毛様体冷凍凝固では、色素上皮とメラノサイトに著明な凝固壊死が惹起され、最終的には色素上皮・毛様体筋の萎縮、無色素上皮の増殖という相反する反応が惹起さ

れた。毛様体冷凍凝固は盲目的な治療であるので、ひだ部が強く障害され過ぎれば、低眼圧、眼球癆を惹起し、扁平部のみに組織破壊が限局されれば、眼圧下降が得られないということになる。したがって、毛様体冷凍凝固は治療効果の予測しがたい治療法であることが立証された。

毛様体ひだ部であれ、扁平部であれ、光凝固では色素上皮とメラノサイトに著明な凝固壊死が起こり、最終的には色素上皮・毛様体筋は萎縮したが、無色素上皮は凝固強度に応じて増殖としての毛様体炎膜を形成していた。低眼圧、眼球癆を惹起するには毛様体ひだ部全体を凝固する必要があることが推定された。

閉塞隅角緑内障に対する房水産生抑制術は中等度毛様体ひだ部光凝固で達成された。これに反し、開放隅角緑内障の中等度毛様体ひだ部光凝固では房水産生抑制効果を打ち消す経ぶどう膜房水流出路閉塞が惹起された。したがって、開放隅角緑内障に対しては中等度毛様体扁平部光凝固により、経ぶどう膜房水流出を増強させる方策を講ずる必要がある。毛様体ひだ部と扁平部の移行領域の中等度・強度光凝固では房水の産生抑制だけでなく、経ぶどう膜房水流出増強も惹起される可能性がある。

(日眼会誌 108: 717-749, 2004)

キーワード：眼内炎、血液房水関門破壊、毛様体冷凍凝固、毛様体光凝固、毛様体無色素上皮細胞、毛様体色素上皮細胞、メラノサイト、毛様体筋、毛様体炎膜、経ぶどう膜房水流出路、経ぶどう膜房水流出路形成術、房水産生抑制術

別刷請求先：359-8513 所沢市並木 3-2 防衛医科大学校眼科学教室 沖坂 重邦

(平成 16 年 6 月 30 日受付, 平成 16 年 8 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Shigekuni Okisaka, M. D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa 359-8513, Japan

(Received June 30, 2004 and accepted in revised form August 12, 2004)

---

## A Review

---

### Variation of Inflammatory Reaction of Ciliary Body

—Harmony between Clinic and Basic Science—

Shigekuni Okisaka

*Department of Ophthalmology, National Defense Medical College*

#### Abstract

Histopathological findings of ciliary epithelium and muscle were discussed in the inflammatory conditions that are induced in endophthalmitis, blood-aqueous barrier destruction, cyclocryotherapy and cyclophotocoagulation. The clinical results were also discussed regarding the reduction of aqueous production and uveoscleroplasty which are introduced by the experimental cyclophotocoagulation at the pars plicata/pars plana.

Tissue destruction by inflammatory reaction occurred in not only the ciliary body but also in the retina if the endophthalmitis had progressed to the point of severity. The post-inflammatory reactive hypertrophy of nonpigmented and pigmented ciliary epithelium was mild at pars plicata and the anterior portion of the pars plana. On the other hands, it was severe at the posterior portion of the pars plana and the ora serrata, and it was clear that the cyclitic membrane developed into proliferative vitreoretinopathy. Adult pig cultured nonpigmented ciliary epithelium showed proliferated tissue resembling the cyclitic membrane. These results show that nonpigmented ciliary epithelium has a strong proliferative activity as much the same as fibroblasts.

The destruction of the blood-aqueous barrier was produced by corneal perforation, paracentesis, prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) subconjunctival injection, and hyperosmotic agent intraophthalmic artery injection. The localization of the tissue destruction was made clear at the beginning portion of the ciliary process and the posterior part of the pars plana. The repetitive instillation of latanoprost and cyclosporin A eye drops showed the same localization of the tissue damage. These results suggest that the beginning portion of the ciliary process is vulnerable to inflammatory agents. Cyclosporin A might produce a toxic reaction on nonpigmented ciliary epithelium, and latanoprost destroys the blood-aqueous barrier.

Cyclocryotherapy produces severe necrosis of the pigmented ciliary epithelium and melanocytes, and atrophy of pigmented ciliary epithelium and ciliary muscle, and the proliferation of nonpigmented ciliary epithelium follows. Because cyclocryotherapy

is a blind therapy, hypotony and phthisis bulbi will occur if the pars plicata is damaged severely, and the intraocular pressure (IOP) decrease will not be achieved if pars plana is damaged locally. Finally, we demonstrated that it is difficult to predict the therapeutic outcome of cyclocryotherapy.

Cyclophotocoagulation of the pars plicata and the pars plana produced severe necrosis of pigmented ciliary epithelium and melanocytes, and atrophy of pigmented ciliary epithelium and ciliary muscle, and the proliferation of nonpigmented ciliary epithelium followed. Cyclitic membrane was developed from the proliferation of nonpigmented ciliary epithelium depending on the severity of photocoagulation. From these experiments the complete destruction of the pars plicata might result in for hypotony and phthisis bulbi.

The reduction of aqueous production for angle-closure glaucoma was achieved by moderate cyclophotocoagulation of the pars plicata. On the other hand, moderate cyclophotocoagulation of the pars plicata for open-angle glaucoma produced the obstruction of uveoscleral aqueous outflow which compensated for the reduction of aqueous production. From these results we suggested that moderate cyclophotocoagulation of the pars plana for open-angle glaucoma might be necessary to effect the increase of uveoscleral aqueous outflow. Moderate and severe cyclophotocoagulation of the transit area between the pars plicata and the pars plana might bring about reduction of aqueous production and the increase of uveoscleral aqueous outflow.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 717—749, 2004)

**Key words :** Endophthalmitis, Destruction of blood-aqueous barrier, Cyclocryotherapy, Cyclophotocoagulation, Nonpigmented ciliary epithelium, Pigmented ciliary epithelium, Melanocyte, Ciliary muscle, Cyclitic membrane, Uveoscleral aqueous outflow, Uveoscleroplasty, Reduction of aqueous production

---

## I はじめに

毛様体は虹彩の後方に続く断面が長三角形をした組織で、通常瞳孔を通して直視することはできない。毛様体の表面を2層の上皮細胞、すなわち後房に面した無色素上皮細胞と実質に面した色素上皮細胞が被覆し、前部のひだ部では房水を産生している。毛様体前部(ひだ部)には平滑筋塊である毛様体筋があり、水晶体赤道部との間に張った毛様小帯を介して水晶体の厚さを変化させて調節機能を司っている<sup>1)</sup>。毛様体筋の細胞外基質を通る房水流出路である経ぶどう膜房水流出路の重要性が注目されてきている<sup>2)</sup>。毛様体後部(扁平部)には特別な機能は付与されていないと考えられているが、炎症に際して生じる上皮細胞の増殖である毛様体炎膜形成の病態の解明が待たれている<sup>3)~5)</sup>。

そこで毛様体を場として、自験例の眼内炎、血液房水関門破壊、毛様体冷凍凝固、毛様体光凝固で惹起された炎症に際してみられる毛様体上皮、毛様体筋の組織病理像を観察するとともに、実験的毛様体光凝固の結果に基づいた治療法としての房水産生抑制術、経ぶどう膜房水流出路形成術の臨床経験についても報告する。

## II 眼内炎症

炎症反応は生体防御反応として重要な意義をもち、組織傷害の原因となる生物学的・物理学的・化学的因子の排除、壊死組織の処理、欠損した組織の修復などの働きを有している<sup>6)~8)</sup>。

毛様体に炎症が起ると、毛様体実質の血管の透過性が亢進し、滲出が起り、白血球が病変部に集簇し、組織損傷がなければそのまま消炎に向かう。しかし組織損傷が生じていれば、欠損部を補修するため、リンパ球、形質細胞、マクロファージ、線維芽細胞の集簇、毛細血管の新生が惹起され、瘢痕組織として毛様体炎膜が形成され消炎に向かう。

表 1 摘出眼球の病因別分類

| 原 因    | 順天堂大 | 防衛医大 | 合 計        |
|--------|------|------|------------|
| 緑内障    | 93   | 49   | 142(36.2%) |
| 眼内炎    | 62   | 48   | 110(28.0%) |
| 腫瘍     | 58   | 20   | 78(19.9%)  |
| 外傷, 手術 | 7    | 6    | 13( 3.3%)  |
| 発生異常   | 6    | 4    | 10( 2.6%)  |
| その他    | 13   | 26   | 39( 9.9%)  |
| 合 計    | 239  | 153  | 392        |

1975~2002年までの27年間に、防衛医科大学校および順天堂大学の眼病理研究室で組織病理診断のされた摘出眼球392眼の中で眼内に炎症反応の生じていた110眼、そのうち現在プレパラートの検鏡のできる89眼の毛様体および隣接組織を光学顕微鏡で観察し直した(表1)。炎症のステージで分けると、急性期22眼、慢性期44眼、眼内炎症の終末状態である眼球瘻23眼であった。

### 1. 急性期眼内炎

急性期では、炎症細胞が無色素上皮細胞あるいは実質に軽度みられるだけのものが7眼あった(図1)。また、炎症細胞が無色素上皮細胞、色素上皮細胞、実質に中等度ないし強度にみられ、かつ無色素上皮細胞と色素上皮細胞間の離開部に炎症細胞の浸潤のみられたものが15眼あった(図2)。そのうちで、ひだ部と扁平部に同程度の炎症のみられたものは10眼(67%)、ひだ部より扁平部に炎症の強く出ていたものが5眼(33%)であった。眼内炎症が強くなると、毛様体扁平部の色素上皮細胞・無色素上皮細胞間の離開が著明に起こり、毛細血管の拡張、組織液貯留ならびに炎症細胞浸潤の程度も強くなる傾向があったことから、両細胞間離開に局在を認めるのは、炎症の起こる程度の相違とともに、毛様体扁平部は網膜鋸状縁に近く、毛様体筋が少なく、立体的な皺襞構造をとらず、平面的構造をしていることとともに、発生

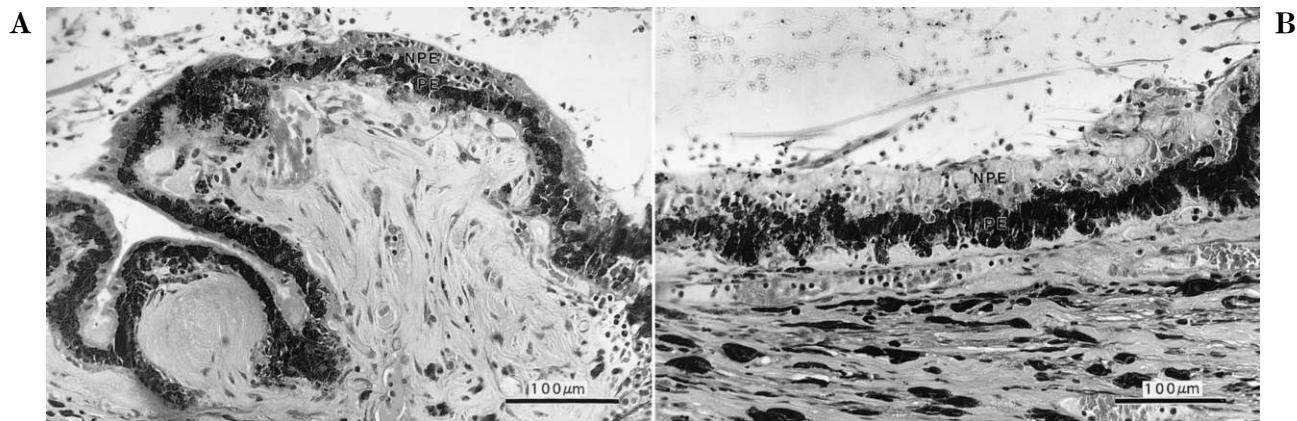


図 1 急性期眼内炎(軽症)(ヘマトキシリン・エオシン染色)。

A: 毛様突起に接する硝子体中にある炎症細胞は毛様体無色素上皮(NPE)の細胞間に浸潤している。B: 毛様体扁平部の硝子体中にある炎症細胞はNPEの細胞間に浸潤している。

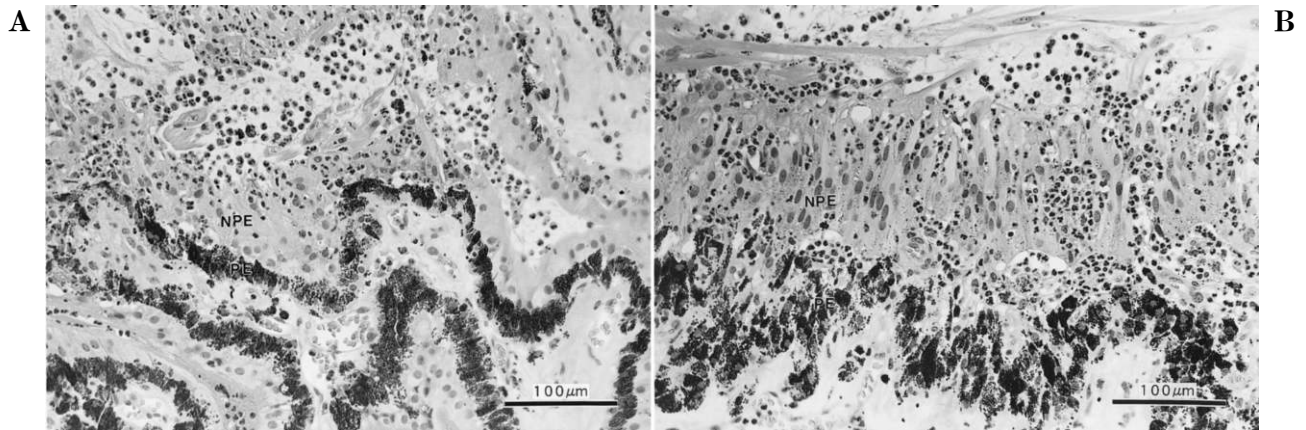


図 2 急性期全眼球炎(重症)(ヘマトキシリン・エオシン染色)。

A: 毛様突起の硝子体中にある炎症細胞は NPE 細胞間の拡大した腔および色素上皮(PE)との間隙中にも浸潤している。B: 毛様体扁平部の硝子体中にある炎症細胞は NPE 細胞間隙の拡大した部分および PE との間隙中にも浸潤している。

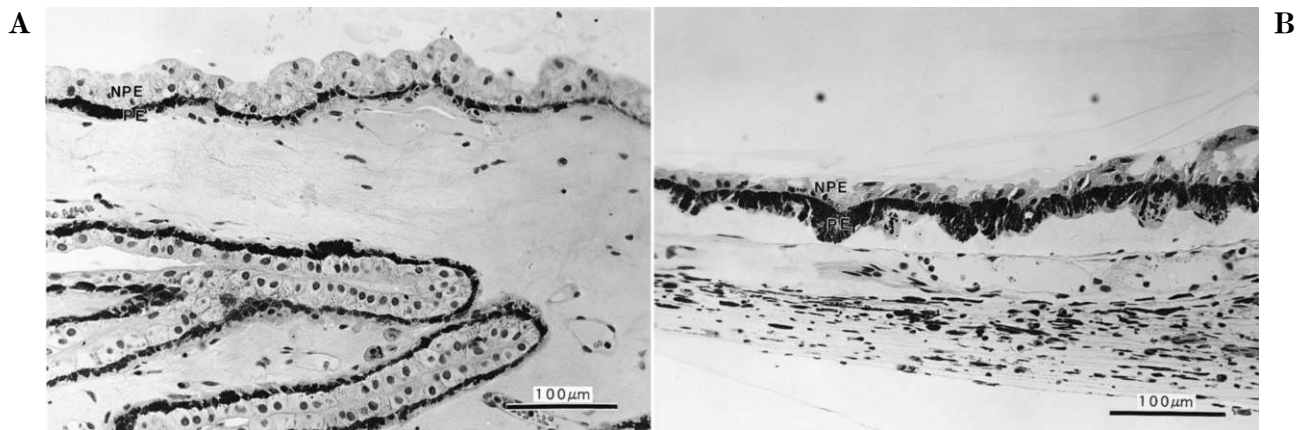


図 3 慢性期眼内炎(軽症)(ヘマトキシリン・エオシン染色)。

A: 毛様体ひだ部の硝子体側, 実質にも炎症細胞はみられず, 上皮細胞間隙の拡大も消失している。  
B: 毛様体扁平部の硝子体側, 実質にも炎症細胞はみられず, 上皮細胞間隙の拡大も消失している。

学的に眼杯の内層・外層の結合が弱いことも考慮する必要があると考える。

## 2. 慢性期眼内炎

慢性期では, 炎症細胞が消失し, ほとんど異常所見のみられなかったもの 26 眼(図 3), 両細胞間の線維性結合組織あるいは線維血管性結合組織のみられたものが 18 眼(図 4, 5)あった。この無色素上皮細胞と色素上皮細胞間に線維性結合組織の増生のみられた所見は, 毛様体ひだ部にはわずか 2 眼しかみられなかった。これに反し, 扁平部では両細胞間に線維性結合組織の増生したもの 5 眼, 線維血管性結合組織の増生したもの 13 眼であり, 計 18 眼すべての症例で両細胞間の離開が固定化されているのが特徴であった。これは, 眼内に血管新生を促すような病変が起ると, 毛様体扁平部と鋸状縁部に潜在性に存在する通路を通して新生血管・炎症細胞がぶどう膜から硝子体に出てくるとよく符合する<sup>9)</sup>。毛様体上皮細胞の増殖が, 毛細血管, 線維芽細胞, 鋸状縁部の網膜グリア細胞を随伴して, 毛様体炎膜として硝子

体基底部である扁平部のみに存在するもの 3 眼, 毛様体炎膜が毛様突起から水晶体赤道部にまで増生したもの 2 眼, さらに毛様体炎膜が水晶体後面にまで伸びたものの 10 眼, 計 15 眼(83%)に毛様体炎膜がみられた。水晶体が毛様体炎膜で取り囲まれた 9 眼中, 2 眼に水晶体嚢が断裂し, 異物巨細胞を含む肉芽腫性炎症(水晶体起因性眼内炎)を起こしていた。毛様体扁平部の色素上皮細胞の増殖である輪状硬結 Ringschwielen が無色素上皮細胞とともに線維血管性結合組織と一緒に増殖した毛様体炎膜として, さらに網膜グリア細胞増殖を伴って周辺部網膜剥離を惹起していたものは 10 眼(56%)にみられた。これらの毛様体炎膜と網膜剥離を伴う症例では, 毛様体剥離を示したものは 9 眼(90%)に, 脈絡膜剥離を併発したものは 7 眼(70%)にみられた。無色素上皮の増殖は 18 眼全例に, 色素上皮の増殖は 10 眼にみられ, 残りの 8 眼の色素上皮は増殖・萎縮もせず, そのままであった。眼内炎では, 後述する毛様体冷凍凝固・光凝固と違って組織侵襲がゆっくりと長時間にわたって加わり, 組

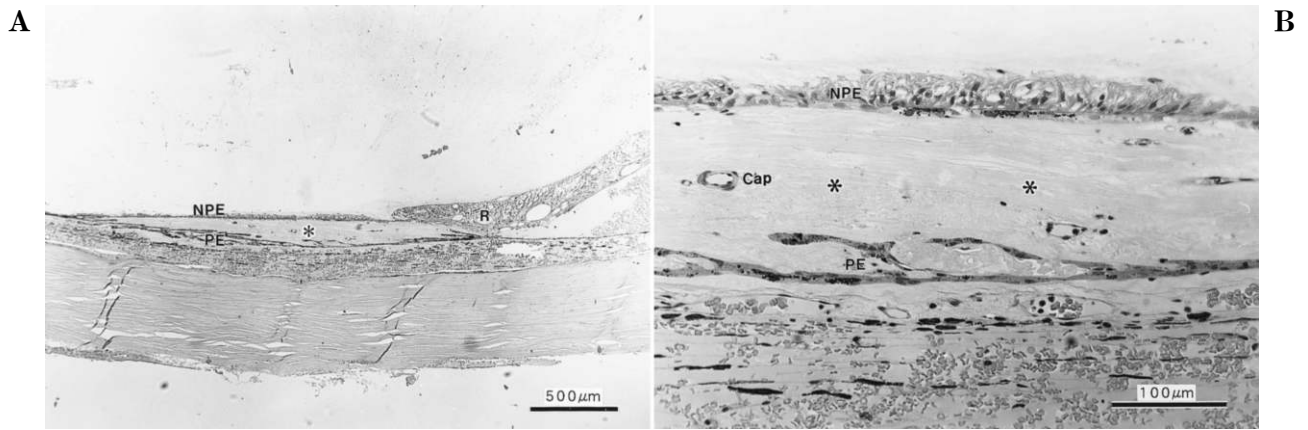


図 4 周辺部ぶどう膜炎(ヘマトキシリン・エオシン染色).

A: 毛様体扁平部の PE と NPE の間隙に線維血管性結合組織(\*)が増生し, 周辺部の網膜(R)も剝離している. B: 毛様体扁平部の NPE, PE ともに増殖し, 両細胞間に線維血管性結合組織(\*)が増生している.

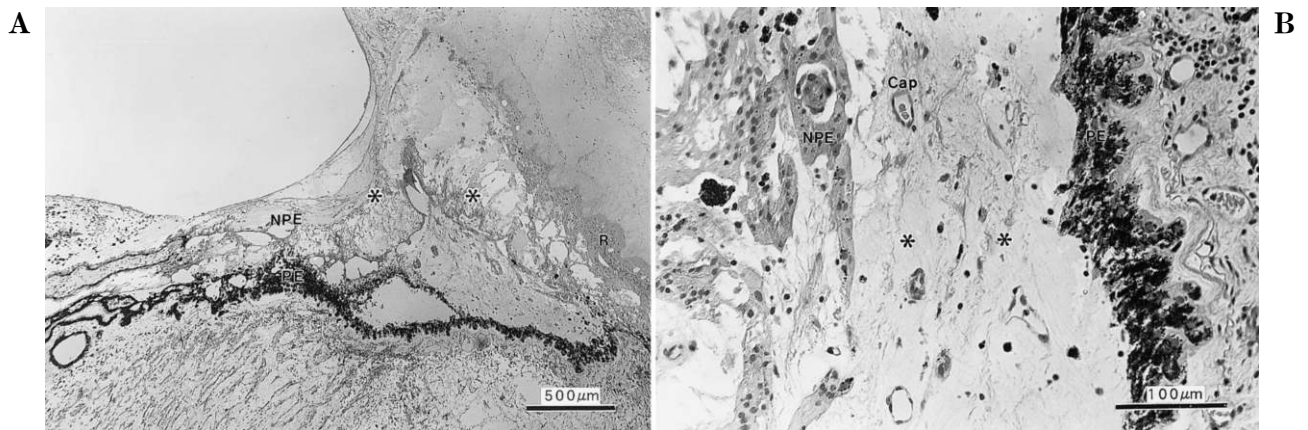


図 5 交感性眼炎(ヘマトキシリン・エオシン染色).

A: 毛様体扁平部の NPE は著明に増殖し, 周辺部網膜(R)と一塊となり毛様体炎膜(\*)を形成している. B: 毛様体扁平部の NPE は増殖し, PE との間には線維血管性結合組織(\*)が増生している.

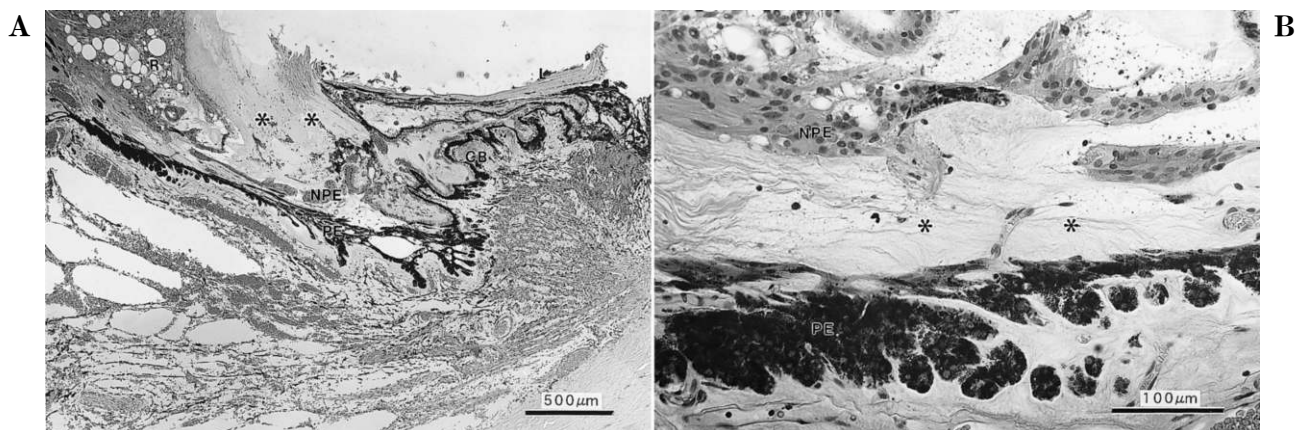


図 6 眼球癆(ヘマトキシリン・エオシン染色).

A: 毛様体扁平部の NPE は増殖し, 毛様体炎膜(\*)として R を牽引し, 毛様突起(CB)と水晶体(L)との癒着を惹起している. B: 毛様体扁平部の NPE, PE はともに増殖し, 両細胞間に線維血管性結合組織(\*)が増生している.



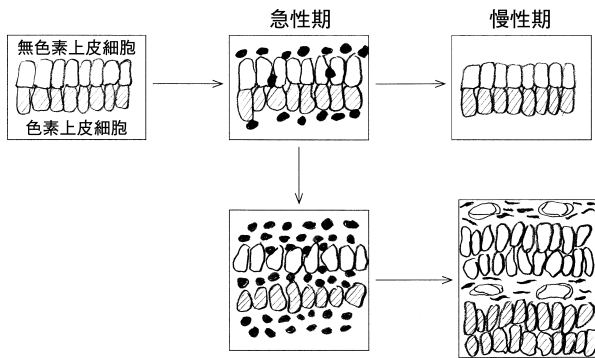


図7 眼内炎症における毛様体上皮の変化の模式図。

織反応として無色素上皮・色素上皮ともに増殖する余裕が残されているために上皮の萎縮は起こらないのではないかと考える。

### 3. 眼球瘻

眼球瘻23眼では、毛様体ひだ部で無色素上皮細胞のみが増殖しているもの3眼、無色素上皮細胞と色素上皮細胞間に線維性結合組織の増殖したもの2眼、線維血管性結合組織のみられたのは1眼のみであった。これに反し、扁平部では線維性結合組織増殖が4眼(17%)、線維血管性結合組織増殖が18眼(78%)、計22眼(96%)がみられ、増殖網膜症による網膜剥離は全例にみられた(図6)。毛様体炎膜が扁平部のみに存在したもの3眼(13%)、毛様突起から水晶体赤道部まで増殖したもの1眼(4%)、さらに水晶体後面にまでのびたもの17眼(74%)、計21眼(91%)であった。また、毛様体剥離と脈絡膜剥離は22眼(96%)にみられた。

眼内炎症における毛様体上皮の変化の模式図を図7に示す。無色素上皮細胞と色素上皮細胞間の離開の有無が組織修復の要であり、両細胞間離開が固定すると眼内炎症が重篤化する。重篤な眼内炎症では毛様体扁平部が強く障害され、毛様体炎膜・増殖硝子体網膜症による網膜剥離、毛様体剥離、脈絡膜剥離が高頻度に発症することを特徴としていた。

### 4. 培養豚毛様体無色素上皮細胞増殖の特異性

生体豚眼球から毛様体扁平部上皮細胞層を採取し、コラゲナーゼ、トリプシン処理後、牛胎児血清添加培地で培養した。植え継ぎ前に位相差顕微鏡下で毛様体無色素上皮細胞以外の細胞を除き、免疫組織化学染色を用いて線維芽細胞、Müller細胞、毛様体色素上皮細胞が混入していないことを確認した。植え継ぎ後、位相差顕微鏡(図8)、光学顕微鏡、透過電子顕微鏡(図9)で形態を観察するとともにDNA合成と細胞の老化を調べた<sup>10)</sup>。

毛様体色素上皮細胞は培養後ほとんど増殖せず、無色素上皮細胞が培養開始後5日頃から活潑に増殖しはじめた。細胞は増殖の接触阻止を示さず、重層化しながら増殖した(図8, 9)。培養期間の延長とともにDNA合成は低下したが、わずかではあるが、2か月以上にわたり

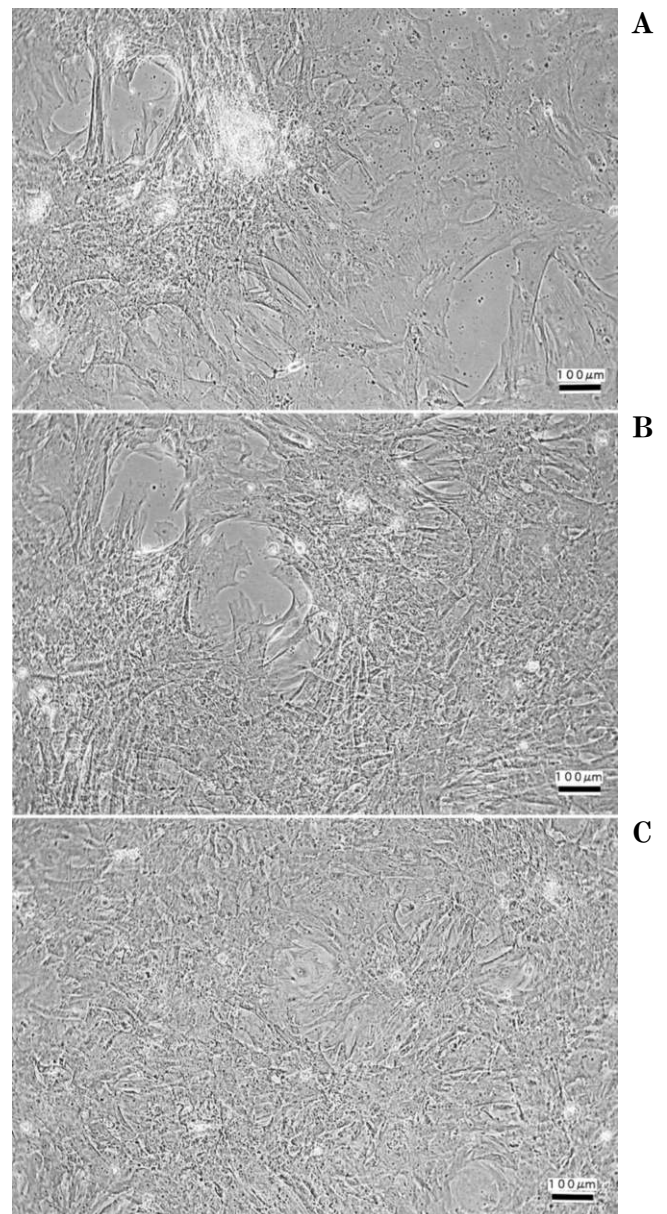


図8 成体豚培養毛様体無色素上皮細胞13日目の位相差顕微鏡写真。

A: 紡錘形の著しく肥大した細胞が多くみられるが、小形の細胞も集簇している。

B: 円形ないし不規則な形状の巨大な細胞もみられるが、比較的大きさのそろった紡錘形細胞が多数を占めている。

C: 小型から中等度の大きさの紡錘形細胞が重なり合って増殖している。

DNA合成を続けた細胞もあった。細胞は次第に大型化し、老化随伴 $\beta$ ガラクトシダーゼ陽性細胞が増加した。透過電子顕微鏡観察では、上皮細胞は特徴的な細胞の極性はなく、重層化した細胞間にまれに細胞間結合装置が形成されていた。密着結合の成分であるZO-1の免疫組織化学染色は陰性であった。

一般に上皮細胞は細胞間に接着装置を有し、細胞の先端(apex)側と基底(base)側の分化が起きており、増殖

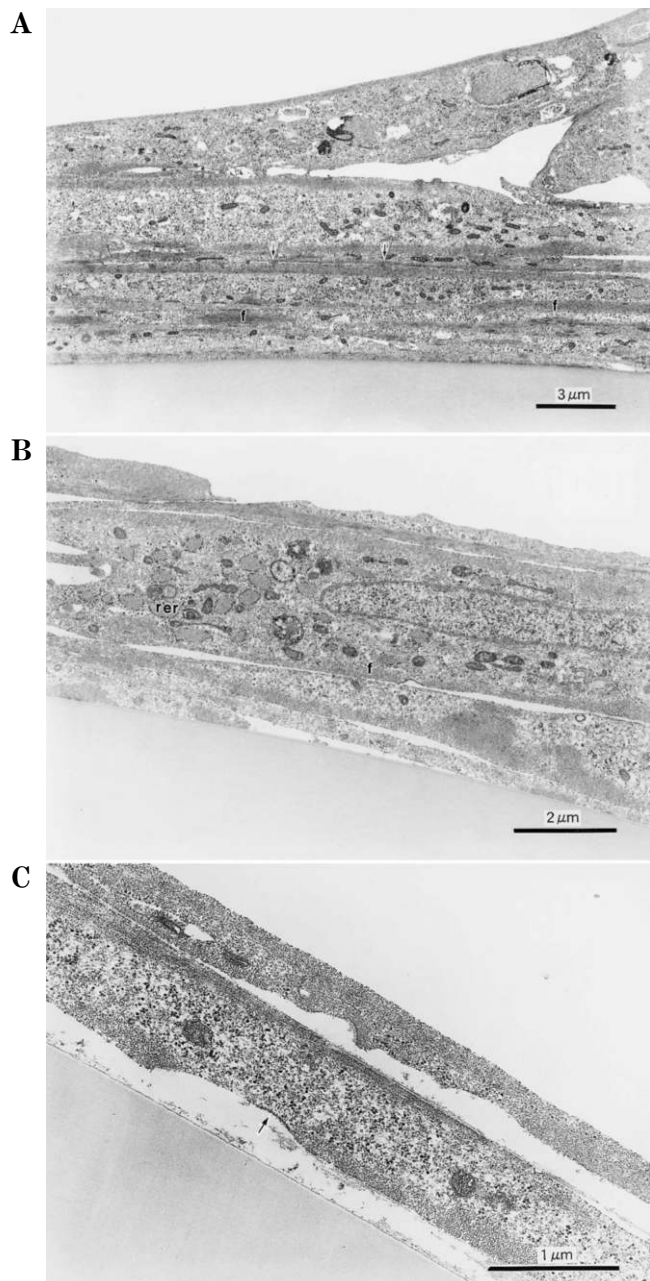


図 9 成体豚培養毛様体無色素上皮細胞 13 日目の電子顕微鏡写真(図 8 の A~C の微細構造を A~C に示す)。

A: 3~4 層に重なり合った扁平な細胞は所々で接着斑(デスモゾーム)様の接着をしている(矢印)。細胞内小器官としてフィラメント(f)の集束が所々にみられる。

B: 3~4 層に重なり合った扁平な細胞は著しく薄いものから厚いものまで種々である。厚くなった細胞には拡張した粗面小胞体(rer), f が目立つ。

C: 比較的薄い 2 層の細胞には接着装置はほとんどみられないが、一部矢印の如く接着帯がみられる。

に対して接触阻止を示すが、これらの性質を有せず、細胞は重層しながら線維芽細胞様に増殖していった(図 8, 9)。すなわち、基底膜成分の分泌と細胞間接着装置の形成はわずかにみられたが、線維芽細胞のマーカーである

表 2 血液房水柵破壊の原因

| I. 外傷         | II. 病態生理学的傷害    |
|---------------|-----------------|
| A. 機械的傷害      | A. 血管拡張         |
| 1. 前房穿刺, 角膜穿孔 | 1. ヒスタミン        |
| 2. 角膜擦過       | 2. 交感神経遮断       |
| 3. 鈍的外傷       | B. 角膜潰瘍, 眼内感染症  |
| 4. 虹彩損傷       | C. 眼内炎症         |
| 5. 内眼手術       | D. 前眼部虚血        |
| B. 物理的傷害      | III. 薬物         |
| 1. 放射線照射      | A. メラノサイト刺激ホルモン |
| 2. 放射能照射      | B. コリン作動性阻害薬    |
| C. 薬物傷害       | C. 高張浸透圧薬       |
| 1. アルカリ       | D. 頻回点眼         |
| 2. 毒ガス        |                 |

ビメンチンは陰性であったことから、培養毛様体無色素上皮細胞は上皮の性質をほぼ失い、形態としては線維芽細胞様になったものと考えられる。この現象は、毛様体扁平部炎(周辺部ぶどう膜炎)や毛様体冷凍凝固・光凝固後に形成される毛様体炎膜の形成過程と類似している。したがって、毛様体無色素上皮の培養は周辺部ぶどう膜炎や増殖硝子体網膜症の主要病態である毛様体炎膜形成のモデルになり得ると考える。

### 5. ま と め

眼内に炎症がある程度の強さで起こると、毛様体とともに網膜にも炎症反応がびまん性に起こるが、組織障害後の上皮細胞の反応性増殖は毛様体ひだ部および扁平部前部では軽度であるが、扁平部後部および鋸状縁部には強く起こり、毛様体炎膜・増殖硝子体網膜症を惹起することが明瞭になった。豚毛様体無色素上皮細胞の培養において、毛様体炎膜と同様の増殖組織が形成されたことから、毛様体無色素上皮には線維芽細胞様の形態をとる強い増殖能のあることが証明された。

## III 血液房水関門破壊

血液房水関門は眼に対する種々な刺激によって破壊される(表 2)。角膜穿孔、前房穿刺のような機械的刺激により虹彩からプロスタグランジンが分泌され、その働きで、房水中の蛋白量の増加を伴った眼圧上昇が惹起される。高張浸透圧薬の頸動脈内注入でも房水中の蛋白の増加が認められる。シクロスポリン A、ラタノプロスト頻回点眼時にも化学的・機械的刺激により前房のフレアが増加する。血液房水関門の破壊の生理学的研究成果に相応する形態学的裏付けが未だ十分であるとはいえないので<sup>11)12)</sup>、血液房水関門破壊の臨床病理学および実験病理学的研究を行った<sup>13)~17)</sup>。

### 1. 角 膜 穿 孔

摘出眼球 392 眼のうち、穿孔性外傷を起こしたために眼球摘出に至った症例は 5 眼、眼球破裂を起こしたため眼球摘出になったのは 4 眼であった(表 3)。角膜穿孔が

表 3 穿孔性眼外傷, 眼球破裂症例

|         | 年齢 | 性 | 眼球摘出までの日数    | 毛様突起病変 |
|---------|----|---|--------------|--------|
| B 87089 | 81 | F | 穿孔性眼外傷後 36 日 | —      |
| B 87240 | 58 | M | 穿孔性眼外傷後 22 日 | —      |
| B 89165 | 78 | F | 穿孔性眼外傷後 14 日 | —      |
| B 90092 | 85 | M | 穿孔性眼外傷後 1 日  | +      |
| 85116   | 70 | M | 穿孔性眼外傷不明     | —      |
| B 91066 | 88 | F | 眼球破裂後 1 日    | —      |
| 77120   | 34 | M | 眼球破裂後 1 日    | —      |
| 81217   | 58 | F | 眼球破裂後 1 日    | —      |
| 84005   | 24 | M | 眼球破裂後 19 日   | —      |

F: 女性 M: 男性

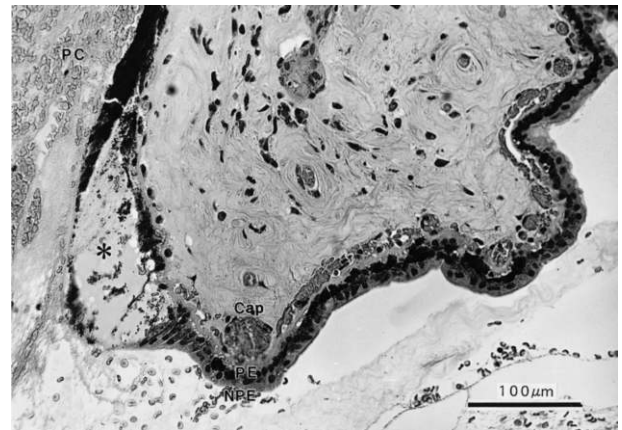
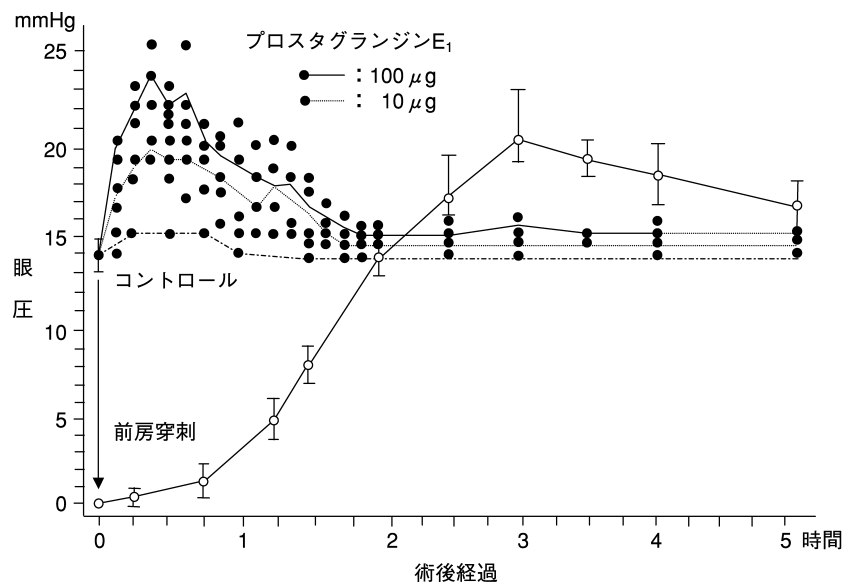


図 10 角膜穿孔後 1 日で摘出された眼球(ヘマトキシリン・エオシン染色)。

後房(PC)は出血で充満し, 毛様突起起始部の NPE と PE 細胞との間隙が拡大し組織液(\*)が充満している。

図 11 PGE<sub>1</sub> 10 ないし 100  $\mu$ g 結膜下注射および前房穿刺後の眼圧の変化。PGE<sub>1</sub>: プロスタグランジン E<sub>1</sub>

ら眼球摘出までの期間が 1~36 日までの 5 眼を検鏡すると, 外傷後眼球摘出まで 1 日経過した 1 眼の毛様突起起始部の無色素上皮細胞と色素上皮細胞間に組織液が貯留し, 嚢胞様の形態を呈していた(図 10)。眼球破裂から眼球摘出までの期間が 1~9 日までの 4 眼を検鏡したが, 毛様体ひだ部の嚢胞様変化は認められなかった。毛様突起起始部の嚢胞様変化は外傷後の時間と創傷の形態に関係するものと思われた。

## 2. 前房穿刺, PGE<sub>1</sub>結膜下注射

角膜穿孔時の毛様突起起始部の変化と同様な組織像が前房穿刺およびプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) 結膜下注射によっても惹起される<sup>13)~15)</sup>。28 匹の猿眼を用いて前房穿刺および PGE<sub>1</sub>結膜下注射時の経時的変化を観察し

た。前房穿刺, PGE<sub>1</sub>結膜下注射においても角膜穿孔と同様の変化が毛様突起起始部にのみ認められたが, 毛様体ひだ部後部, 扁平部には異常所見を認めなかった。

PGE<sub>1</sub> 10, 100  $\mu$ g 結膜下注射では, 眼圧ははじめの 30 分以内に最高値に上昇し, その後徐々に下降して 2 時間後にはほぼ術前の眼圧に戻った(図 11)。

PGE<sub>1</sub>結膜下注射後 5 分では, 毛様突起起始部の毛細血管の拡張が軽度みられた。PGE<sub>1</sub>結膜下注射後 15 分では, 毛様突起起始部の毛細血管の拡張は著明となり, わずかに血漿蛋白が血管腔から実質に漏出していた。毛細血管内皮細胞の窓の隔壁は消失し, 窓の直径はやや拡大していた(図 12)。45 分後では, 毛細血管拡張は極期に達し, 内皮細胞の窓の隔壁消失部は微細顆粒状物質で



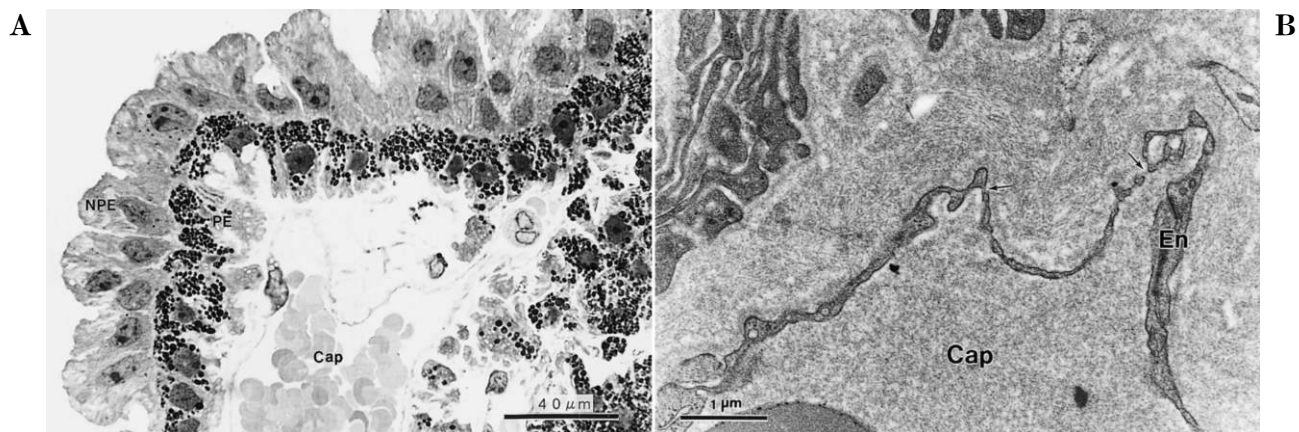


図 12 PGE<sub>1</sub> 100 μg 結膜下注射後 15 分.

A: (トルイジン青染色). 毛様突起先端部では毛細血管 (Cap) が拡張している. B: Cap の内皮細胞 (En) に窓の隔膜の消失している所 (矢印) がみられる.

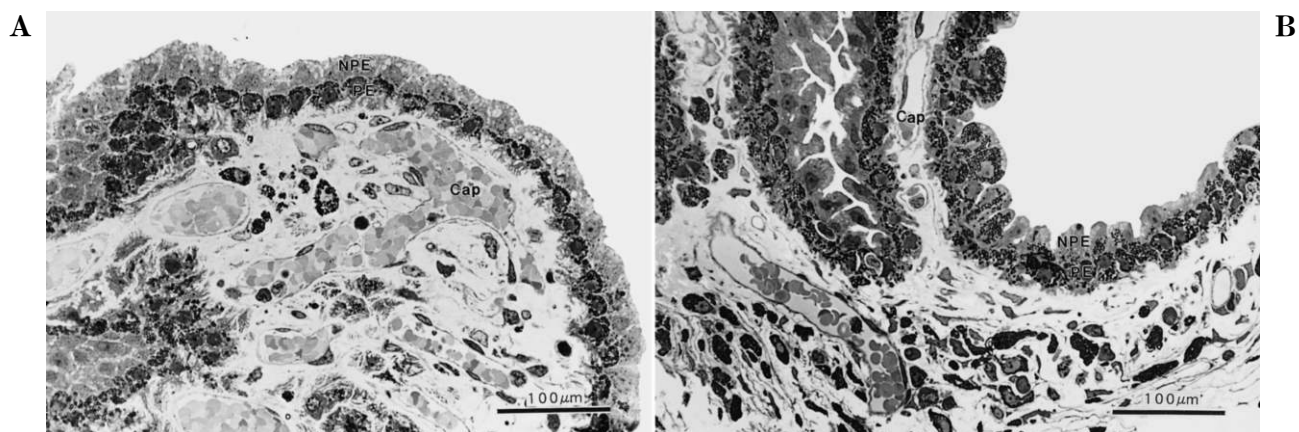


図 13 PGE<sub>1</sub> 100 μg 結膜下注射後 45 分 (トルイジン青染色).

A: 毛様突起先端部では Cap の拡張が著明で血管腔から漏出した液により PE が圧迫されている. B: 毛様突起基底部では Cap の拡張は軽度である.

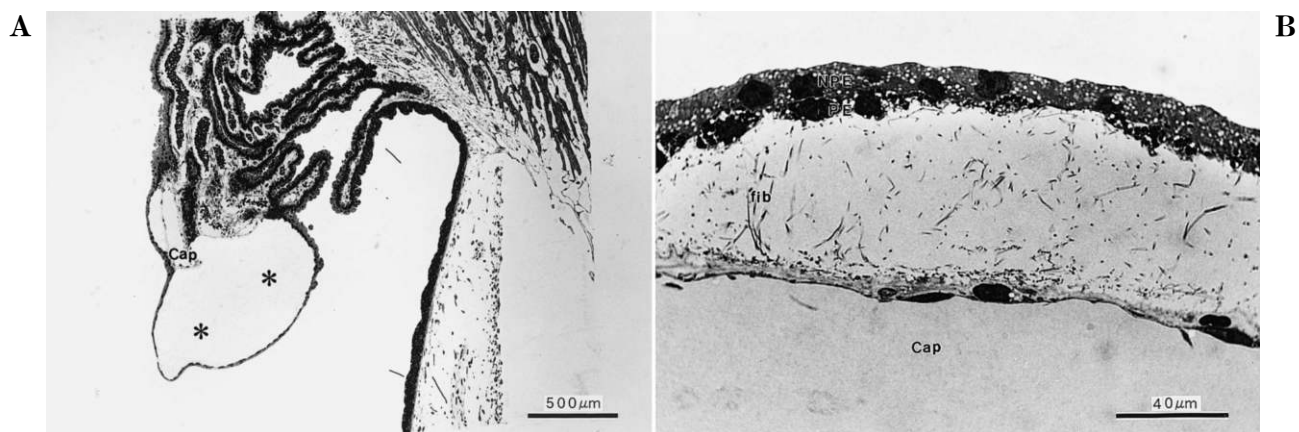


図 14 PEG<sub>1</sub> 100 μg 結膜下注射後 120 分 (トルイジン青染色).

A: 毛様突起起始部の Cap は拡張し、実質中に血管腔から漏出した液 (\*) が著明に貯留し、嚢胞様になっている. B: 毛様突起の Cap から漏出した液中にはフィブリン (fib) が多量に析出し PE は著明に菲薄化している.

補填されていた. 多量の血漿蛋白が血管腔から実質に漏出し、無色素上皮細胞まで達していた (図 13). 2 時間後では、色素上皮細胞と無色素上皮細胞間にフィブリンを

含んだ組織液が貯留し (図 14), この組織液は無色素上皮細胞を通して後房に出る経路と、虹彩根部に移動し、虹彩根部から前房に出る経路が観察された (図 16). 色

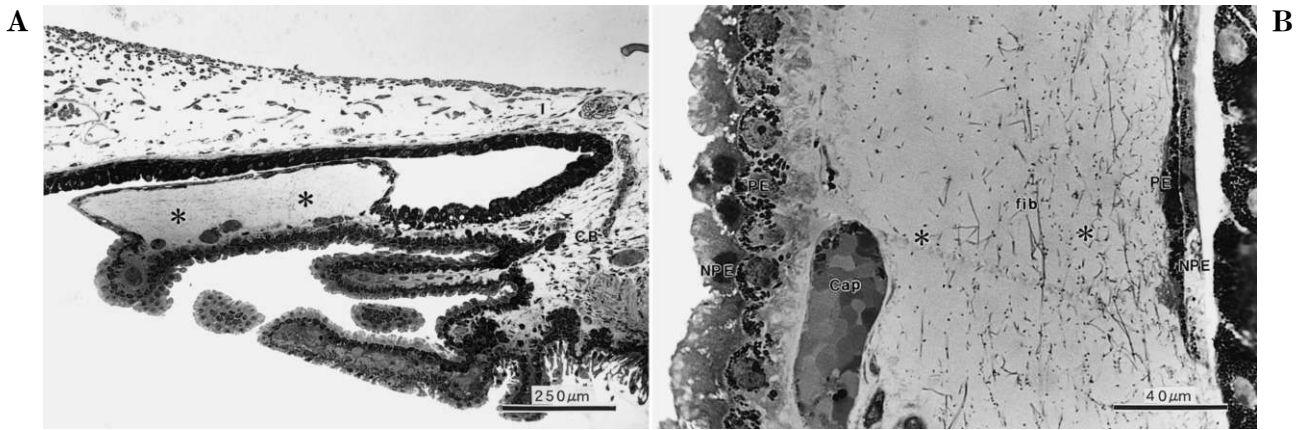


図 15 前房穿刺後 45 分(トルイジン青染色).

A: 毛様突起起始部の毛細血管は拡張し, 血管腔から漏出した液(\*)が上皮下に嚢胞様に貯留している.  
B: Cap から漏出した液(\*)中には多量に fib が析出し, 上皮細胞は菲薄化して, 一部消失している所もある.

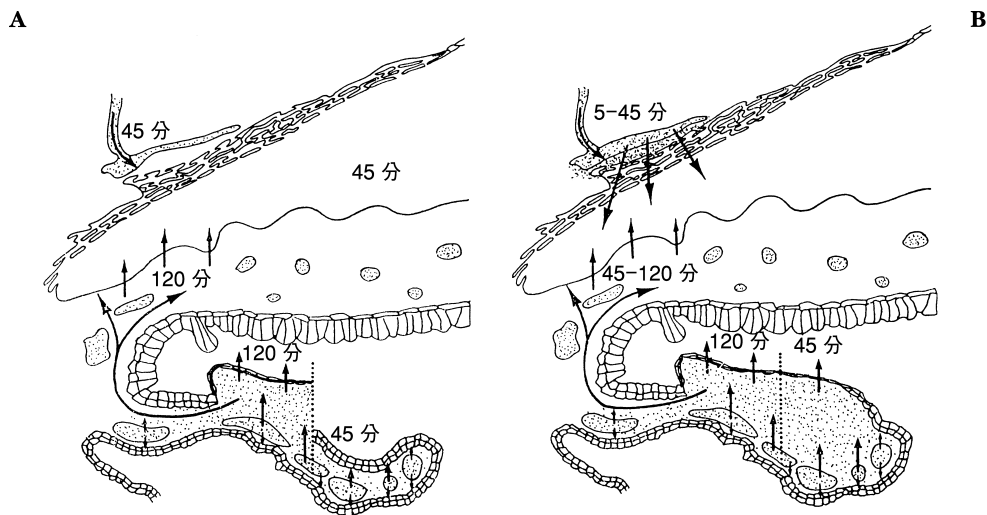


図 16 PGE<sub>1</sub>投与後(A)および前房穿刺後(B)の房水中蛋白増量を惹起する毛様体・虹彩・隅角部の変化の模式図.

素上皮と無色素上皮間の組織液貯留は 24 時間後にはまだ認められたが, 7 日後には消失していた.

前房穿刺により, 大気圧まで下がった眼圧は徐々に上昇し, 2 時間ではじめの眼圧と同じレベルとなり 3 時間後に最高値に達し, その後徐々にはじめの値に戻った(図 11). 組織像は PGE<sub>1</sub>結膜下注射と同様であったが, ほぼ 3 倍の早さで起こっていた. 前房穿刺後 5 分で毛細血管内皮細胞隔壁の消失, 15 分で血漿蛋白の血管外への漏出, 45 分では実質の腫脹, 血漿蛋白の後房, 前房への流入が起こっていた(図 15).

猿眼を用いた前房穿刺, PGE<sub>1</sub>結膜下注射において, まず毛様突起起始部の毛細血管内皮細胞の窓構造の破綻が血液房水関門破綻の初期変化であることが明らかにされた.

### 3. 高張浸透圧薬の眼動脈内注入

高張浸透圧薬である尿素あるいはラクタミドを 24 匹の猿の左側の内頸動脈を通して眼動脈に直接到達する

ように短時間(20 秒)注入した. これに先立ち, 血液房水関門の破綻があるかどうかを調べるために, エバンス青を蛋白の標識物質として静注した.

高張浸透圧薬を注入した側の眼球の眼圧は, 注入後 1 時間以内に約 2 mmHg に下がり, この低眼圧は数日間持続した. 注入後 1 分には毛様突起起始部および毛様体扁平部後部がエバンス青に染まり, その後徐々にエバンス青染色部位は毛様体ひだ部・扁平部から房水・硝子体・虹彩に移り, 血液房水関門の破壊が起こっていることを示していた<sup>16)17)</sup>.

高張浸透圧薬注入後 1 分, 毛様突起起始部および扁平部後部の毛細血管は狭細化し, 内皮細胞周囲組織に浮腫を認めた. 毛細血管内皮細胞の窓の隔膜は消失し, 窓の直径は 300~400 Å から 400~600 Å と拡大し, 細胞質内には多数の空胞がみられた(図 17). 注入後 10 分, 孔の開いた窓は微細顆粒状物質で充填され, 窓を識別することができなかった(図 18). 注入後 1 日, 窓は全く認め

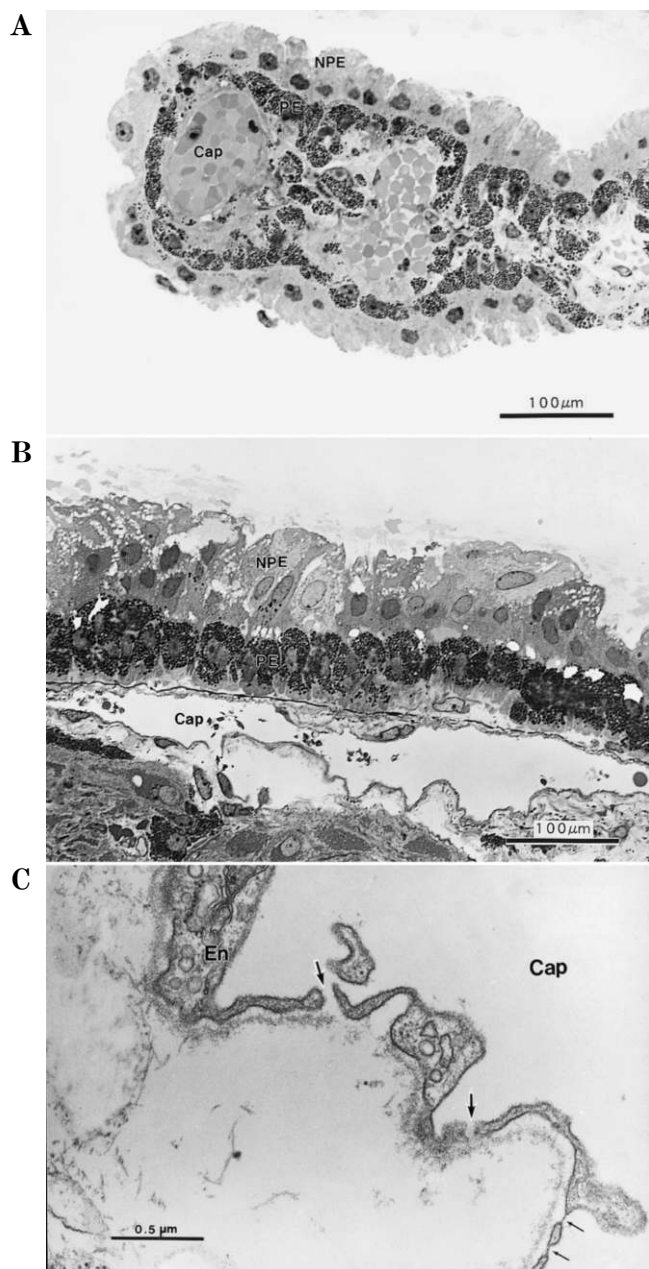


図 17 ラクタマイドの眼動脈内注入後 1 分.

A: (トルイジン青染色). 毛様突起起始部の実質の Cap は狭細化ないし拡張し、血栓を形成している. B: (トルイジン青染色). 毛様体扁平部の Cap は狭細化し、NPE の細胞質に染色性の低下を認める. C: 拡張した Cap の En の窓の隔膜には細矢印の正常なもの太矢印の消失したものとの混在している.

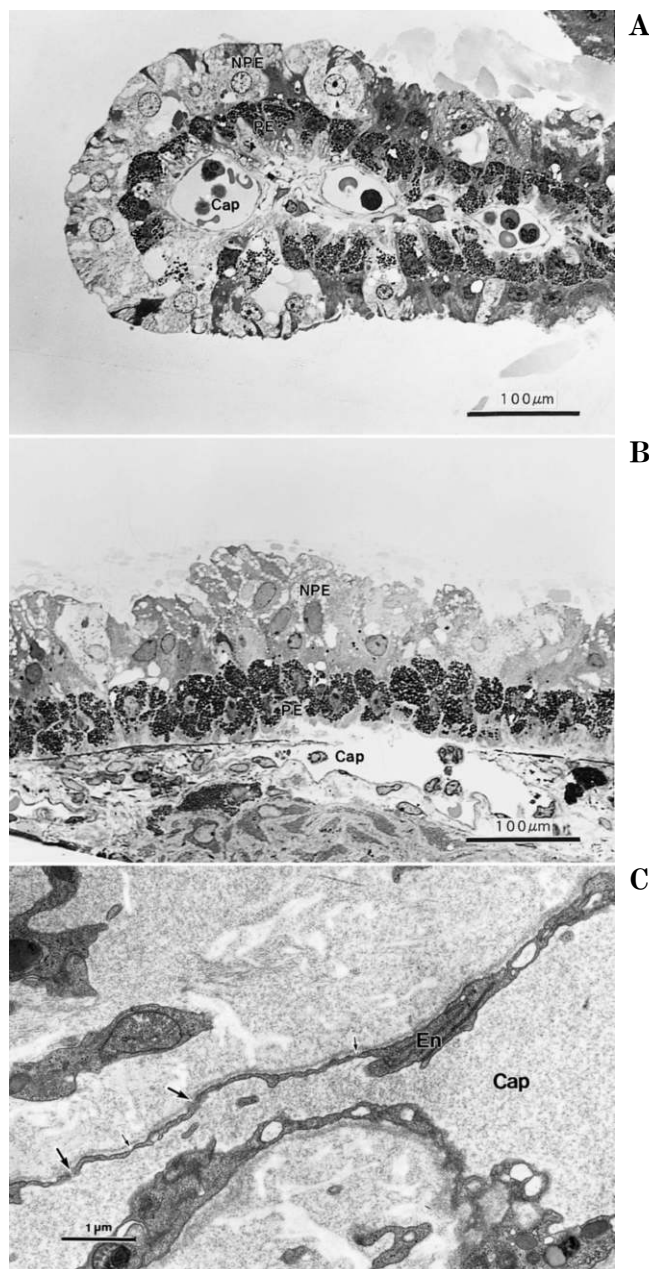


図 18 ラクタマイドの眼動脈内注入後 10 分.

A: (トルイジン青染色). 毛様突起起始部の NPE は空胞変性に陥っている. B: (トルイジン青染色). 毛様体扁平部の Cap の壁と基底膜は消失している. NPE の細胞質内空胞変性は増強している. C: 拡張した Cap の En の窓の隔膜には細矢印の正常なもの太矢印の微細顆粒状物質で充填されているものとの混在している.

られず、網膜や虹彩のような毛細血管内皮になっており、注入後 3 か月でも全く同様の構造を示していた。

毛様突起起始部および毛様体扁平部後部の上皮細胞は注入後 1 分で腫脹し、色素上皮と無色素上皮との細胞間隙、無色素上皮相互の細胞間隙が拡張していた(図 17)。注入後 10～30 分、色素上皮と無色素上皮との間の結合装置が所々で破壊され、2 層の細胞が離れている部分がみられた(図 18)。無色素上皮細胞の障害が色素上皮細

胞より強く認められた。注入後 2 時間を過ぎると、色素上皮細胞の変化が強くなり、反対に無色素上皮細胞には次第に修復反応が認められるようになってきた。

注入後 1 日、好中球の他にマクロファージも壊死細胞を処理するために色素上皮細胞層に出現し、貪食が終了するまで色素上皮細胞の壊死性変化は続いていた(図 19)。これに反し、無色素上皮細胞はほぼ正常の構造に戻っていた。

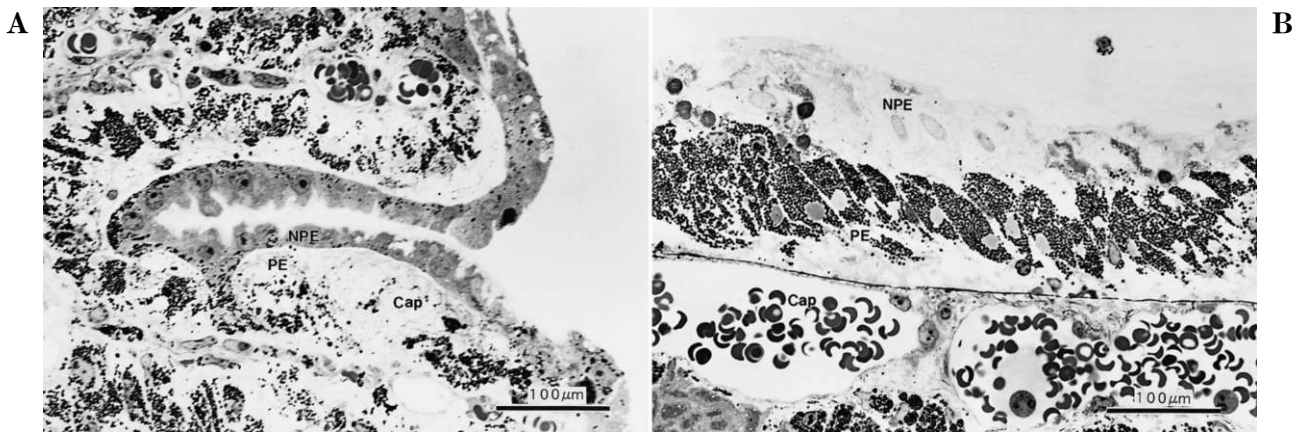


図 19 尿素の眼動脈内注入後 1 日(トルイジン青染色).

A: 毛様突起の PE の壊死は著しく, NPE から剥離している. B: 毛様体扁平部 Cap は拡張し, NPE・PE とともに細胞質の染色性が著しく低下している.

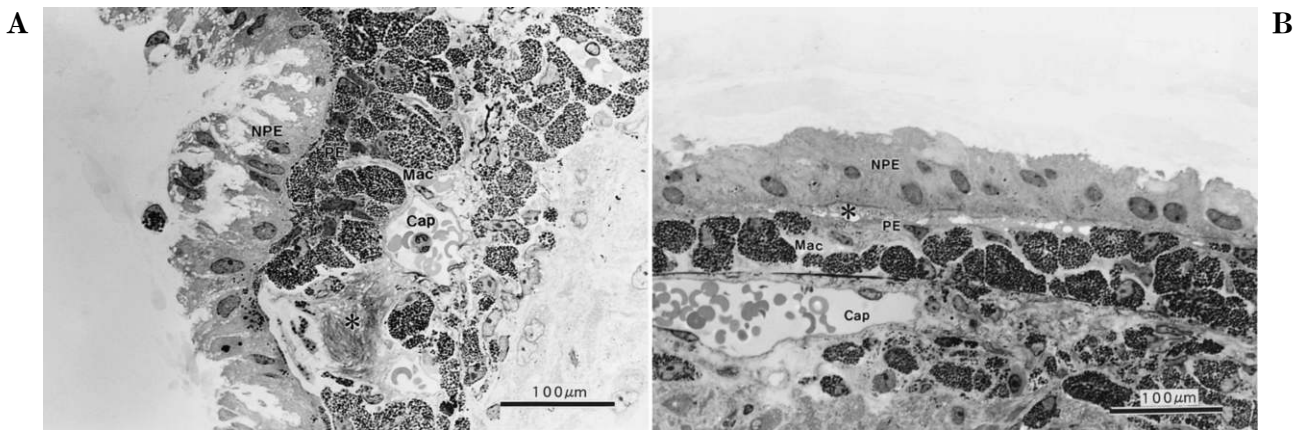


図 20 尿素の眼動脈内注入後 1 か月(トルイジン青染色).

A: 毛様突起の PE の壊死部はマクロファージ(Mac)に貪食されきれいになっている所(\*)と Mac の集簇の著明な所が混在している. B: 毛様体扁平部の PE の壊死部は Mac に貪食されきれいになっている所(\*)と Mac の集簇の著明な所が混在している.

注入後 3~7 日になると, 眼圧は徐々に上昇しはじめ, 色素上皮細胞層のマクロファージは毛様体扁平部で著明に認められた. 眼圧が正常に戻る注入後 3~6 週になると, 色素上皮細胞層を占めていたマクロファージは少なくなってきた(図 20). 注入後 3 か月になると, 毛様突起起始部と扁平部後部は限局性に灰白色を呈していた(図 21). 扁平部後部では正常の構造を示す色素上皮細胞は少なく, 線維芽細胞様の構造を呈し, 膠原線維層により無色素上皮細胞から隔絶されていた. また, 一部では色素上皮細胞はほとんど消失し, 無色素上皮細胞は基底膜に接着し, 硝子体中に著明に増殖している所が目立った. 毛様突起起始部でも同様の変化が認められた. 壊死性変化を受けた色素上皮細胞層が再生する際に線維芽細胞と同じように, 膠原線維を産生したものおよび増殖した無色素上皮細胞が基底膜を産生したものと両者であると考えられた.

高張浸透薬の眼動脈内注入による組織障害の局在およ

び病態の模式図を図 22 に示す. 毛様体の突起起始部および扁平部後部に特異的に毛細血管内皮細胞の窓が破壊され, 実質中に出た浸出液により色素上皮, メラノサイトが壊死に陥り, マクロファージに貪食される. これに反し無色素上皮は増殖し, 線維性結合組織増生を伴って毛様体炎膜を形成する.

#### 4. ラタノプロスト頻回点眼

正常人眼にラタノプロストを頻回点眼すると前房に炎症が惹起される<sup>18)</sup>.

ラタノプロスト点眼液を家兎(白色家兎 A~I の 9 匹, 有色家兎 J~Q の 8 匹)の右眼結膜嚢に 30 分毎 6 回頻回点眼し, 点眼前後における瞳孔径, 眼圧, 前房内フレアの変化を調べた. また, 眼組織へ及ぼす影響についても組織病理学的に検討した. 左眼の結膜嚢には実薬の代わりに基剤のみを頻回に点眼し, 右眼と同様に検索した. 家兎 A の右眼, 家兎 D の右眼と左眼に組織学的変化を認めたが, 他の眼球には何ら異常を認めなかった.



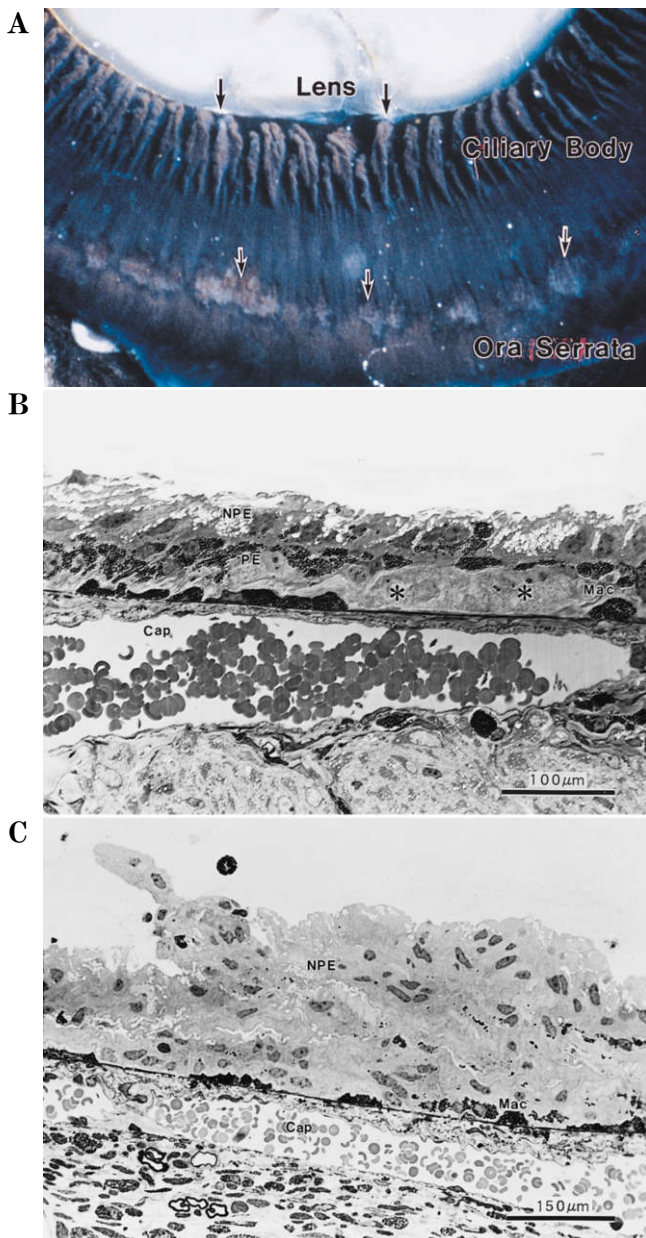


図 21 ラクタマイドの眼動脈内注入後 3 か月。

A：実体顕微鏡写真。毛様突起起始部および扁平部後部が矢印の如く限局性に灰白色になっている。B：壊死に陥った PE は Mac に貪食され、欠損部には結合組織 (\*) が増生している。C：壊死に陥った色素上皮はほとんど消失し、NPE が硝子体側に著明に増殖している。

家兎 A 右眼の虹彩後面の突起の実質中の毛細血管に拡張を認めたが、実質、上皮細胞には異常なかった。家兎 D 右眼では、虹彩後面の突起の毛細血管の拡張は著しく、実質中にフィブリン析出が著明で、2 層の上皮細胞層間の離開部にもフィブリンが析出し、実質中に出血もみられた(図 23)。家兎 D 左眼では、家兎 D 右眼と家兎 A 右眼の中間の所見であった(図 24)。これらの組織像は前房穿刺、 $\text{PGE}_1$  結膜下注射の初期、極期、それらの中間期に相当している。したがって、ラタノプロスト

頻回点眼の白色家兎 2 眼には血液房水関門破壊を起こしたが、基剤の頻回点眼でも 1 眼には血液房水関門の破壊を認めた。このことから、白色家兎ではラタノプロスト頻回点眼による血液房水関門破壊と同時に、基剤の頻回点眼による機械的刺激でも血液房水関門破壊が惹起されることが判明した。しかし、有色家兎の虹彩後面の突起にはラタノプロストあるいは基剤の頻回点眼による血液房水関門破壊が惹起されなかった。このことから、白色家兎には血液房水関門の脆弱性を示すものが存在することが判明した。

##### 5. シクロスポリン A 頻回点眼

0.1% シクロスポリン A 点眼液は家兎結膜嚢に 30 分毎 6 回頻回点眼することにより、血液房水関門破綻による縮瞳と炎症様反応を惹起する<sup>19)</sup>。しかし、他の動物に同様の変化は報告されていない。そこで、より臨床により近い状態として猿眼に同様な実験を行い、種特異性について検討した。

雄猿 4 匹(猿 A, B, C, D)8 眼に対して 0.1% シクロスポリン A 点眼液を 30 分毎に 6 回頻回点眼し、点眼前後における瞳孔径、眼圧、前房内フレアの変化を調べた。また、眼組織へ及ぼす影響についても組織病理学的に検討した。

瞳孔径は猿 D の両眼を除く 3 匹 6 眼では縮瞳が認められたが、眼圧は 4 匹すべてに有意な変化はみられなかった。前房内フレアは猿 A の両眼に有意に上昇したが、他の 3 匹 6 眼にはわずかに上昇したのみであった。

わずかな前房内フレアの増加を来した猿 D 左眼の毛様突起起始部の無色素上皮細胞に、わずかに細胞質の空胞化を認めた(図 25)。空胞化を来した細胞質中で粗面小胞体は消失していたが、ミトコンドリアは残存していた。この空胞に隣接した無色素上皮の細胞質中には粗面小胞体が豊富にみられた。一方、前房内フレアの有意の増加を示した猿 A 左眼では、毛様突起の無色素上皮の細胞間隙の拡大と限局性壊死がみられた(図 26)。細胞壊死部では細胞内小器官は破壊され、細胞質内に無構造物質が充満していた。線維柱帯、Schlemm 管、瞳孔括約筋には異常を認めなかった。

家兎眼のシクロスポリン A 点眼での毛様突起起始部の毛細血管拡張を初発とする血液房水関門の破綻と異なり、猿眼ではシクロスポリン A が毛様突起無色素上皮に対して選択的細胞壊死を惹起したものと考えられる。細胞壊死が軽度であれば、隣接する細胞が代償して粗面小胞体が豊富になるものと思われる。すべての無色素上皮細胞への毒作用ではなく、毛様突起起始部のみの限局性障害というのは前房穿刺、 $\text{PGE}_1$  結膜下注射、高張浸透圧薬の眼動脈内注入と同じ局在であり、興味あるところである。

##### 6. ま と め

角膜穿孔、前房穿刺、 $\text{PGE}_1$  結膜下注射、高張浸透圧



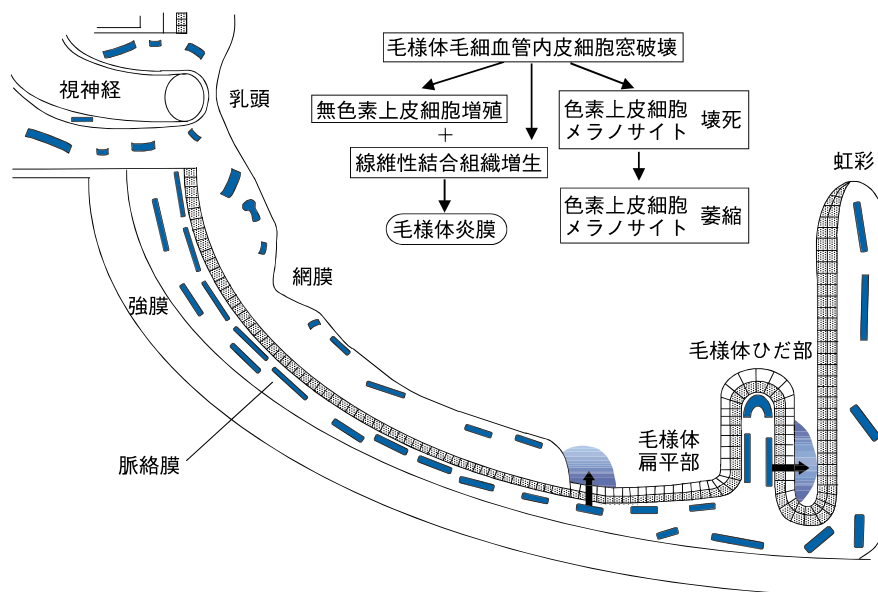


図 22 高張浸透圧薬の眼動脈内注入による組織障害の局在および病態の模式図。

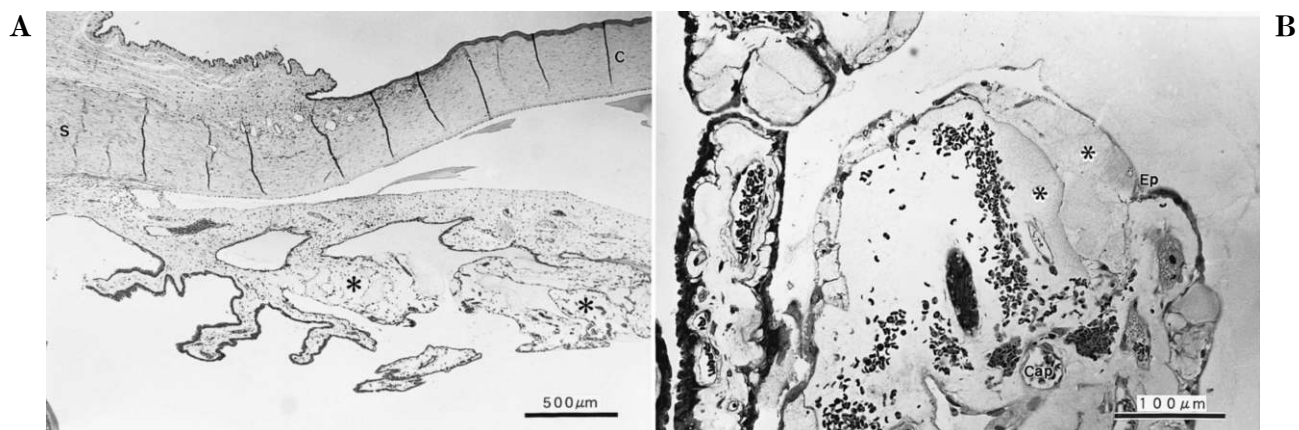


図 23 ラタノプロスト頻回点眼家兎 D 右眼。

A: (ヘマトキシリン・エオシン染色)。虹彩後面の突起の毛細血管は拡張し、実質中に出た漏出液(\*)により上皮は著しく菲薄化している。B: (アズールII染色)。拡張したCapには血栓が形成され、実質中には出血、滲出液貯留(\*)が著明にみられ、上皮(Ep)は著しく菲薄化している。

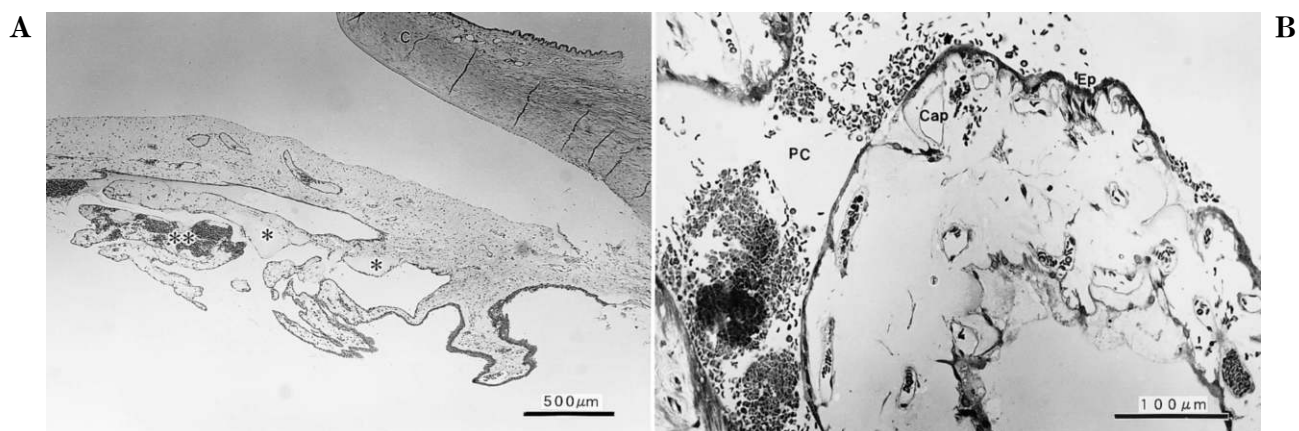


図 24 基剤頻回点眼家兎 D 左眼。

A: (ヘマトキシリン・エオシン染色)。虹彩後面の突起の毛細血管は拡張し、実質中に滲出液(\*)と出血(\*\*\*)が著明である。B: (アズールII染色)。Capの拡張とともに実質は腫脹し、実質中への出血が後房(PC)中にも拡大している。

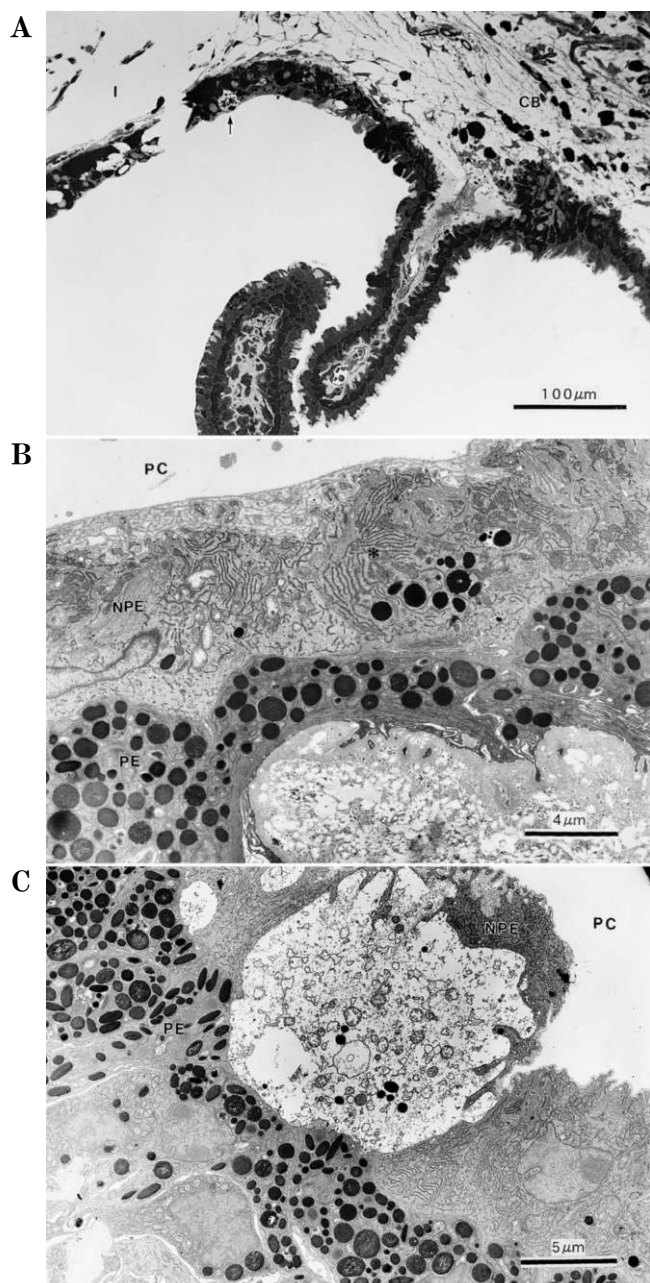


図 25 猿 D 左眼シクロスポリン A 頻回点眼.

A: (アズールII染色). 毛様突起起始部の無色素上皮細胞にわずかな空胞化(矢印)がみられる. B: 空胞に隣接した NPE には粗面小胞体(\*)が豊富にみられる. C: 空胞を示した NPE の細胞内小器官は破壊されている.

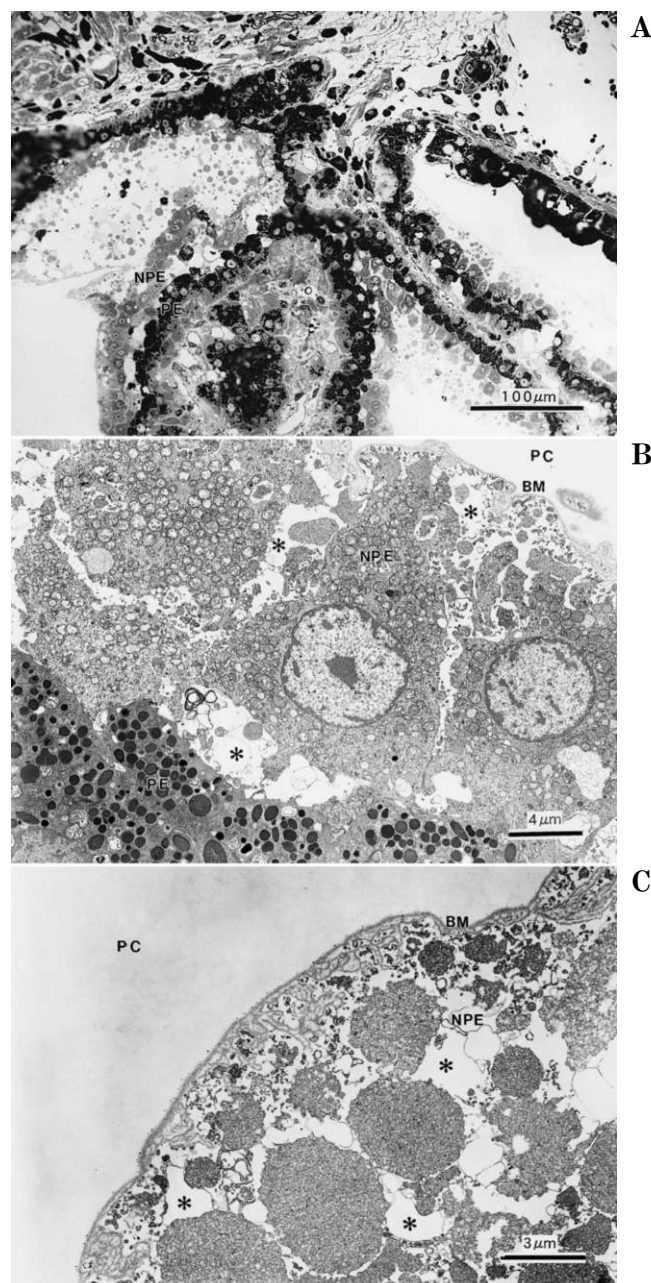


図 26 猿 A 左眼シクロスポリン A 頻回点眼.

A: (アズールII染色). NPE の間隙は拡大し, 限局性壊死を起こしている. B: PE, NPE の相互間の細胞間隙(\*)は拡大し, 基底膜(BM)より剥離している. C: NPE の細胞内小器官は破壊され無構造物が形成され(\*), BM から剥離している.

薬の眼動脈内注入により血液房水関門の破綻が惹起されるが, この組織障害の局在は毛様突起起始部および毛様体扁平部後部にあることが明瞭になった. ラタノプロストおよびシクロスポリン A 頻回点眼でも同様の局在があることは, 毛様突起起始部の脆弱性を示すものと考ええる. しかし, ラタノプロストでは血液房水関門の破綻であるが, シクロスポリン A では無色素上皮細胞への毒性作用であると考ええる. 血液房水関門破壊では, 眼内炎と違って組織侵襲が急激に惹起されるので, 無色素上皮

に比して色素上皮は壊死が著明で増殖する余裕が残されていないために萎縮に陥るものと考ええる.

#### IV 毛様体破壊手術としての冷凍凝固, 光凝固

##### 1. 毛様体冷凍凝固

###### 1) 冷凍凝固を施行したヒト摘出眼球

摘出眼球 392 眼中, 緑内障は 142 眼であり, その中で毛様体冷凍凝固の既往歴を有するものは 5 眼あり, 冷凍凝固後眼球摘出までの期間は 1 年半~3 年であった



表 4 毛様体冷凍凝固の施行された症例

|         | 年齢 | 性 | 冷凍凝固後<br>経過期間 | 凝固範囲 |     | 上皮細胞  |      |
|---------|----|---|---------------|------|-----|-------|------|
|         |    |   |               | ひだ部  | 扁平部 | 無色素上皮 | 色素上皮 |
| 85303   | 65 | F | 3 年           | +++  | +++ | 1 層   | 一部残存 |
| 86150   | 74 | M | 2 年 1 か月      | —    | +++ | 1~2 層 | 一部残存 |
| 91051   | 36 | M | 2 年           | ++   | ++  | 1~2 層 | 一部残存 |
| B 86087 | 76 | F | 2 年           | +    | +++ | 1 層   | 一部残存 |
| B 93122 | 72 | F | 1 年 6 か月      | +    | +++ | 1~2 層 | 一部残存 |

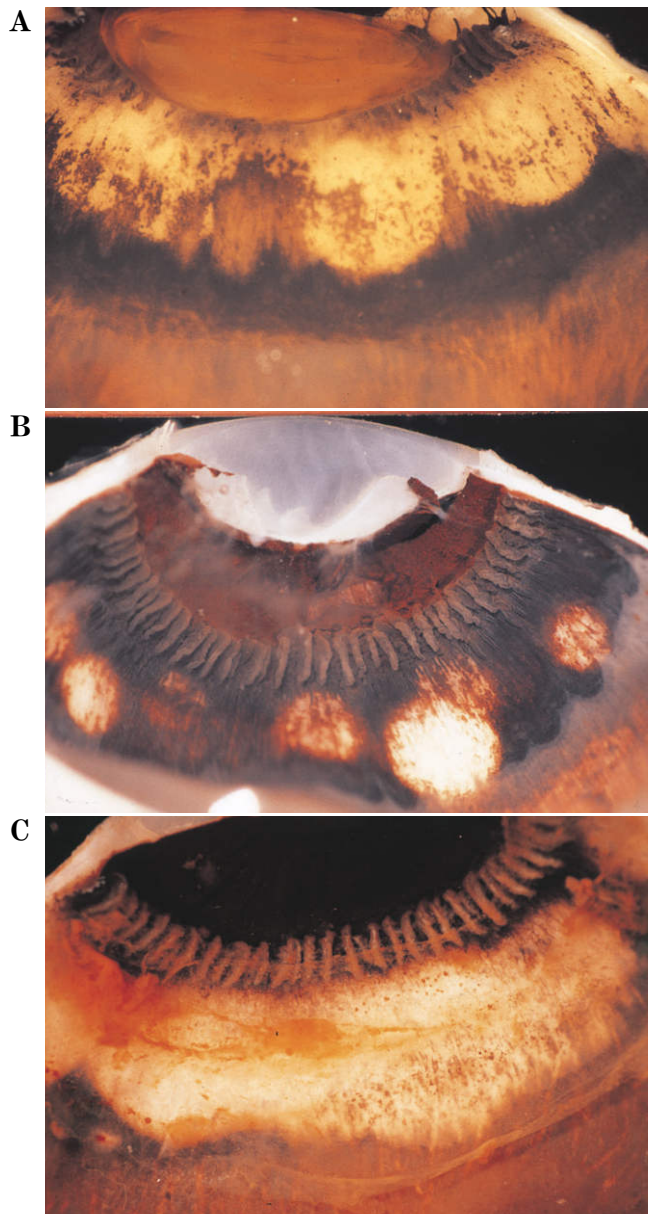


図 27 人眼毛様体冷凍凝固部実体顕微鏡写真。

A: (85303). 大きな凝固斑がほぼ連続して扁平部に並んでいる。B: (B 86087). 大小種々な凝固斑が扁平部にのみ散在している。C: (86150). 毛様体ひだ部は全く凝固されず、扁平部に重複した凝固がみられる。

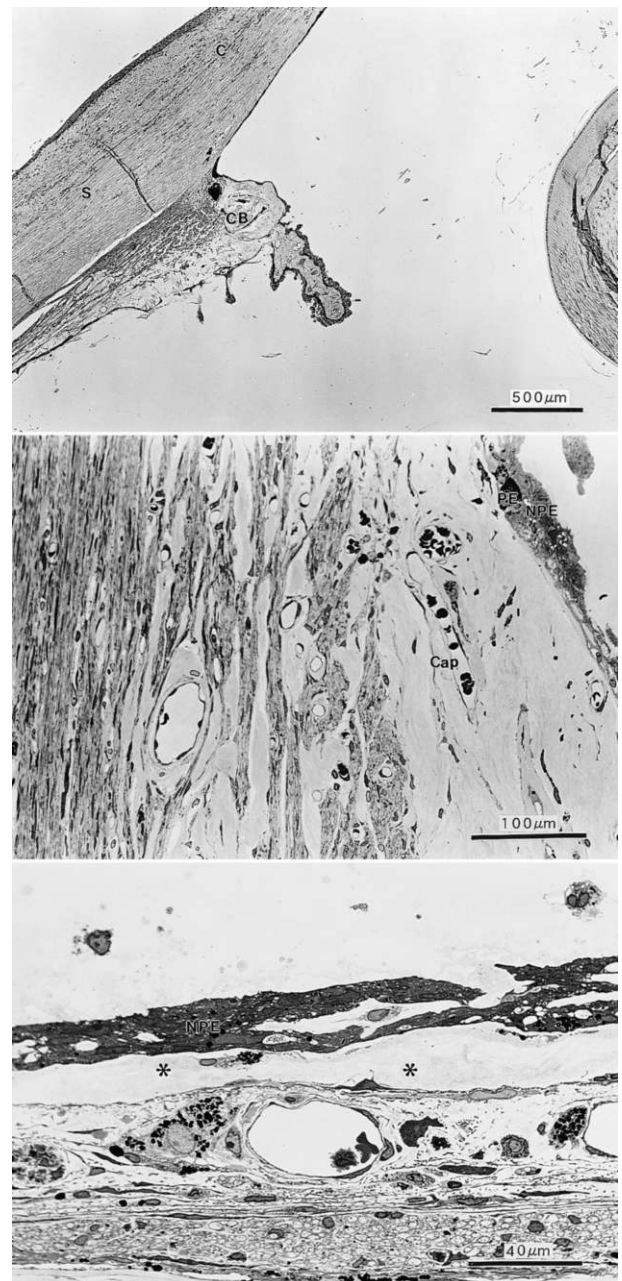


図 28 人眼毛様体冷凍凝固部。

A: (ヘマトキシリン・エオシン染色)。毛様体ひだ部中部から扁平部にわたって上皮細胞の萎縮は著明であり、内層の毛様体筋の萎縮もみられる。B: (ヘマトキシリン・エオシン染色)。NPE は 1~数層に増殖しているが、PE は萎縮しているのが目立つ。Cap は著しく減少し、毛様体筋も萎縮している。C: (トリジン青染色)。NPE は数層に増殖しているが、PE は消失し、NPE と基底膜間に膠原線維(\*)が増生している。

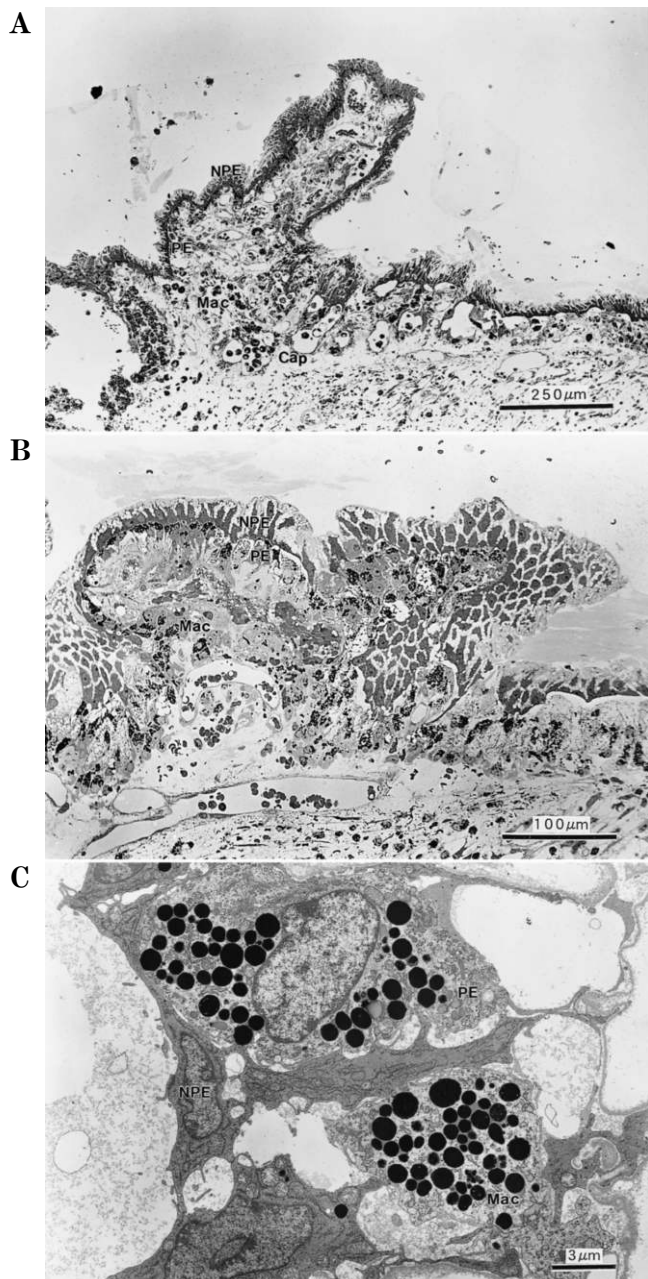


図 29 猿毛様体ひだ部冷凍凝固後 1 日。

A：(トルイジン青染色)。PE の壊死は著明で、Mac が遊走してきている。Cap の拡張も著しい。B：(トルイジン青染色)。NPE 間の細胞間隙は開大し、PE の壊死が著明で Mac もみられる。C：無色素上皮細胞の細胞内小器官に異常ない。壊死に陥った PE は Mac に貪食されている。

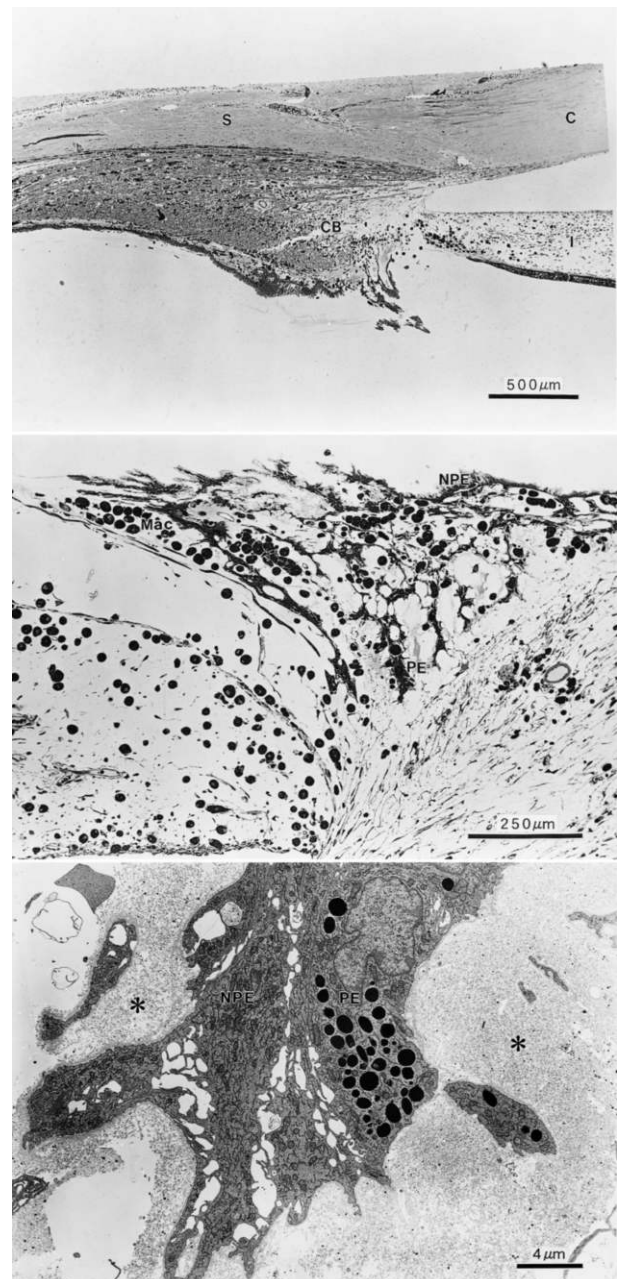


図 30 猿毛様体ひだ部冷凍凝固後 3 か月。

A：(トルイジン青染色)。NPE は増殖しているが、PE は萎縮している。B：(トルイジン青染色)。虹彩と毛様体の色素上皮壊死部に Mac の集簇が著明である。NPE は増殖している。C：再生した NPE および PE とともに基底膜様物質(\*)の沈着が著明である。

(表 4)。房水を産生する毛様体ひだ部を冷凍凝固して眼圧を下降させるのが毛様体冷凍凝固術の目的であるが、毛様体ひだ部のみの冷凍凝固例はなく、毛様体扁平部凝固 1 例、ひだ部と扁平部両方の凝固が 4 例であった(図 27)。毛様体ひだ部の冷凍凝固では、毛様突起は著しく萎縮していた(図 28)。無色素上皮細胞は 1～数層に増殖していたが、色素上皮細胞は萎縮し、実質中の毛細血管は著しくその数を減少していた。実質中のメラノサイ

ト、毛細血管は著しくその数を減少し、線維芽細胞・膠原線維が増生し、結合組織化していた。毛様体筋の萎縮も著明で、メラノサイトはほとんど消失していた。毛様体扁平部の冷凍凝固では、無色素上皮細胞は数層に増殖し、色素上皮は消失し、この部分に膠原線維が増生していた(図 28)。盲目的に行う治療のため、毛様体ひだ部のみの冷凍凝固のむずかしさを示しているとともに、ひだ部が破壊されていないので眼圧コントロール不良で眼



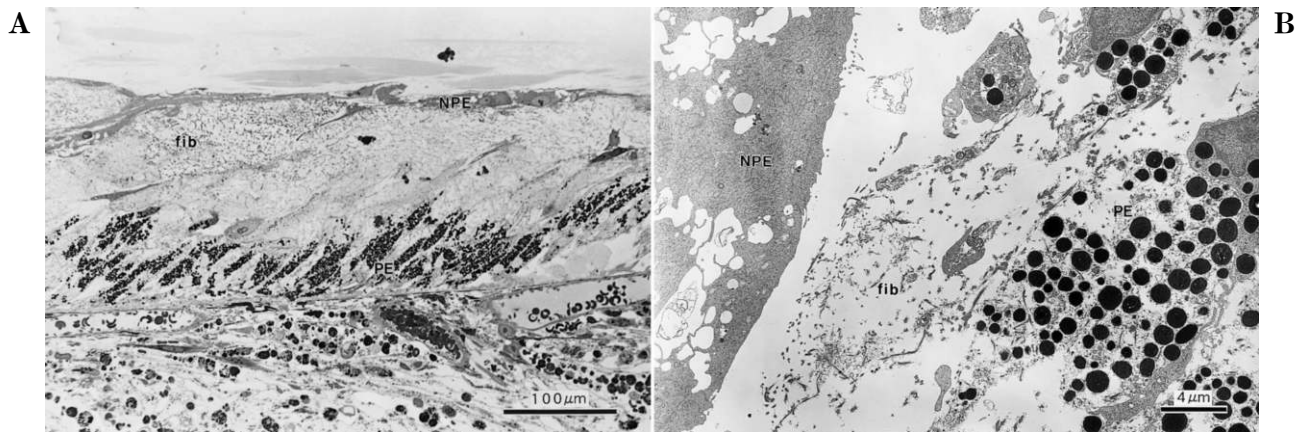


図 31 猿毛様体扁平部冷凍凝固後 1 日.

A: (トルイジン青染色). PE の壊死は著明で, NPE との間隙は拡大し, フィブリン(fib)の析出が著明である. B: NPE の細胞内小器官には異常ない. 壊死に陥った PE との間に fib が析出している.

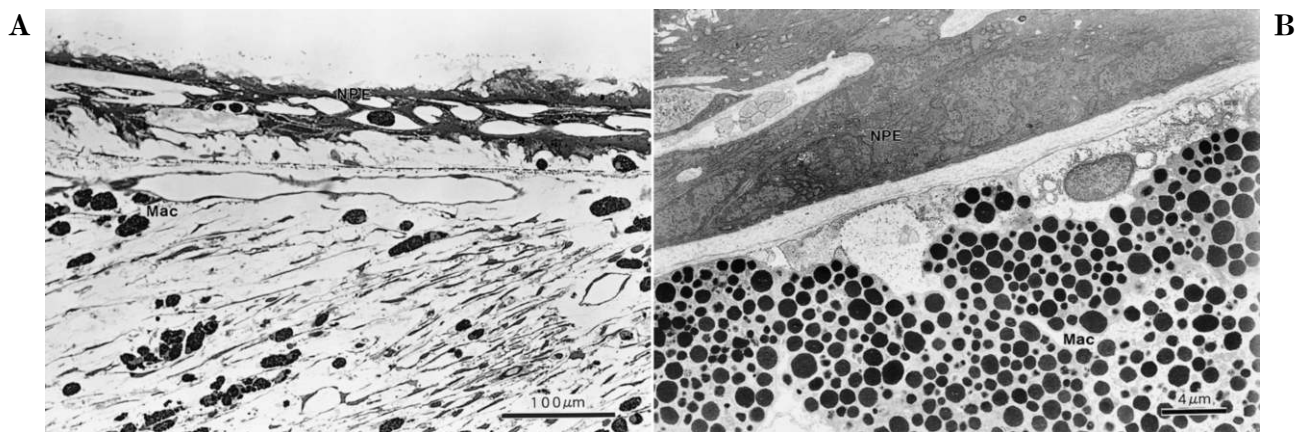


図 32 猿毛様体扁平部冷凍凝固後 3 か月.

A: (トルイジン青染色). PE およびメラノサイトは消失し, Mac が集簇している. NPE は数層に増生している. B: 基底膜の上方には増生した NPE が配列し, 下方には Mac が集簇している.

球摘出に至ったとも考えられる. 無色素上皮は 1~2 層に配列していたが, 色素上皮は消失している部分と残存している部分が混在していた. すなわち, 冷凍凝固後の毛様体上皮の反応として, 無色素上皮は増殖, 色素上皮は萎縮を示していた<sup>20)</sup>.

## 2) 冷凍凝固を施行した猿眼

猿毛様体冷凍凝固の組織病理学的研究は報告されているが, 冷凍凝固による組織障害の程度が一定していないために組織像も多岐にわたっている<sup>20)~22)</sup>.

猿 4 匹 8 眼に毛様体ひだ部および扁平部に冷凍凝固を施行し, 1, 7 日, 1, 3 か月に組織病理学的検索を施行した. 冷凍凝固翌日では, 色素上皮とメラノサイトのみが壊死に陥り, 無色素上皮細胞は色素上皮から剝離していたが, ほとんど組織破壊はみられなかった(図 29, 31). フィブリン析出が著明で形質細胞, 好中球, マクロファージが浸潤していた. 7 日後, 1 か月後には壊死が著明な色素上皮, メラノサイトはマクロファージによ

り貪食され, 色素上皮層には欠損部と残存部が混在していた. 3 か月後でも冷凍凝固部の実質中には毛細血管は著しく減少し, マクロファージが残存していたが, 色素上皮細胞はほとんど消失し, 無色素上皮はほぼ 1 ないし数層に配列していた(図 30, 32). 増殖した無色素上皮の硝子体側に基底膜様物質の増生と線維芽細胞がみられた. 冷凍凝固を受けた毛様体筋は萎縮し, メラノサイトは減少していたが, マクロファージが残存し, 全体として疎性結合組織に置換されていた. 扁平部の実質では毛細血管・マクロファージは減少し, 線維芽細胞が増生していた.

## 3) ま と め

毛様体の冷凍凝固では, 色素上皮とメラノサイトに急激な組織傷害による著明な凝固壊死が惹起され, 修復する余裕がなく最終的には色素上皮および毛様体筋は萎縮に陥った. これに反し, 無色素上皮には増殖という相反する反応が惹起されていた(図 33). 毛様体冷凍凝固は

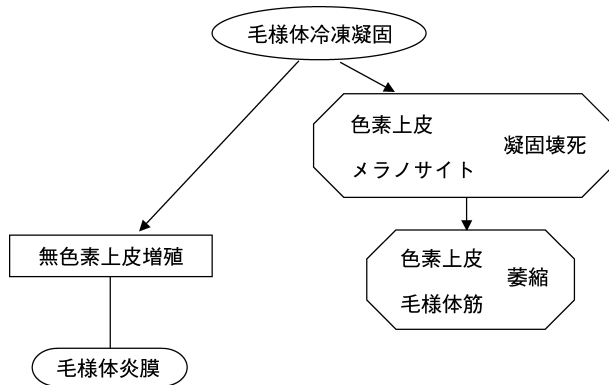


図 33 毛様体冷凍凝固による組織障害の模式図。

盲目的な治療であるので、ひだ部が強く障害され過ぎれば、低眼圧、眼球癆を惹起し、角膜、水晶体赤道部の組織障害を避け過ぎると扁平部のみに組織破壊が局限され眼圧下降がみられないということになり、治療効果の予測しがたい治療法であることが立証された。

## 2. 毛様体光凝固

### 1) 猿毛様体ひだ部中等度光凝固

猿 4 匹の右眼に輪部から 1.0 mm の所にプローブ前端を置き、連続波 Nd:YAG レーザー 3.6 J で全周にわたって等間隔で 32 か所光凝固をした。毛様体ひだ部後方 2/3 に濃い白色の凝固斑が形成され、一部出血を伴うこともあった。毛様体ひだ部全周が凝固斑で占められていた。

光凝固直後に眼圧は上昇し、24 時間以内に最初の眼圧に戻り、7 日後には最低眼圧に達していた。その後徐々に眼圧は上昇してきたが、1 か月後にははじめの眼圧より数 mmHg 低い眼圧にとどまっていた。7 か月後には、はじめの眼圧に戻っていた。前房中のフレアと出血は強く起こったが、徐々に減少して、3 週間後にはほぼ消失した。

毛様体光凝固直後では凝固された無色素上皮細胞層は広範囲に剝離し、色素上皮細胞の配列の乱れが著明であった(図 34)。凝固中央部では無色素上皮細胞、色素上皮細胞ともに凝固壊死に陥り、正常の形態を保っているものはほとんど認められなかった。毛様体筋は膨化し、細胞膜の境界が不鮮明になり、細胞質の染色性が著しく低下していたが、核濃縮はみられなかった。メラノサイトも同様に膨化し、メラニンの減少・消失しているものが多くみられた。

凝固後 1 週では、毛様突起実質にはマクロファージが多量に存在していたが、無色素上皮は再生していた(図 35)。

凝固後 4 週では、凝固部毛様突起は消失し、色素上皮細胞およびメラノサイトは消失し、メラニン顆粒を貪食したマクロファージがまだ残存していた(図 36)。凝固部表層は毛様体炎膜として増生した無色素上皮細胞およ

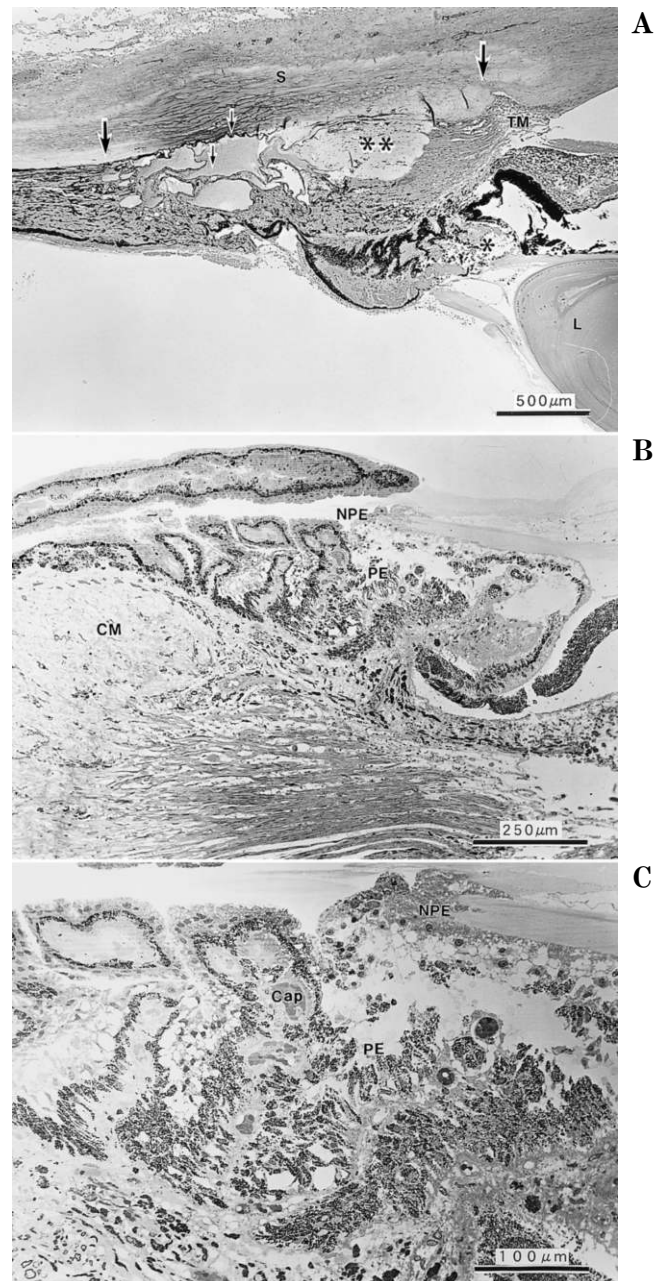


図 34 猿毛様体ひだ部中等度光凝固後 1 時間(トルイジン青染色)。

A: 太矢印の間の凝固部であり、細矢印部の強膜凝固が著明である。毛様体筋(\*\*)と毛様突起(\*)に凝固壊死が起こり、後房側に出血を惹起している。B: 毛様体 PE と毛様体筋(CM)に強い壊死が起こっている。C: PE、メラノサイトの凝固が強く、隣接する Cap には血栓形成がみられる。

び線維芽細胞で覆われていた。

凝固後 7 か月では、毛様突起は扁平化していたが、無色素上皮は後房側に増殖していた(図 37)。

毛様体ひだ部前方 1/3 を残した後方 2/3 の中等度凝固では、毛様体破壊は一部であり、低眼圧、眼球癆のような破壊手術にはならないことが明らかになった。毛様体破壊手術としての光凝固はひだ部全体の毛様体上皮、毛

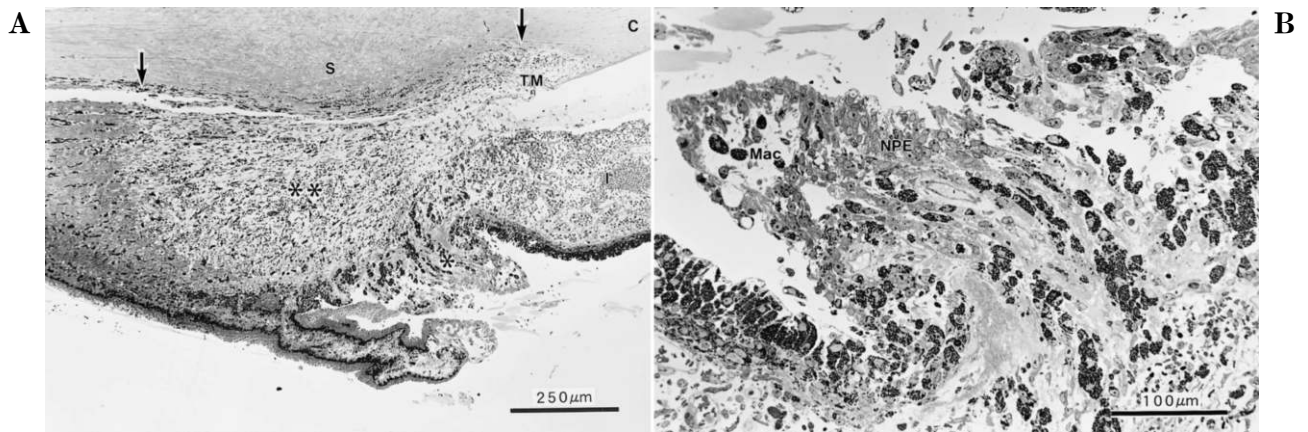


図 35 猿毛様体ひだ部中等度光凝固後 1 週(トルイジン青染色)。

A: 太矢印の間に凝固部であり, 色素上皮(\*)および毛様体筋部のメラノサイト(\*\*)の壊死が残っている。B: 毛様突起実質に Mac が多量に存在しているが, NPE は再生している。

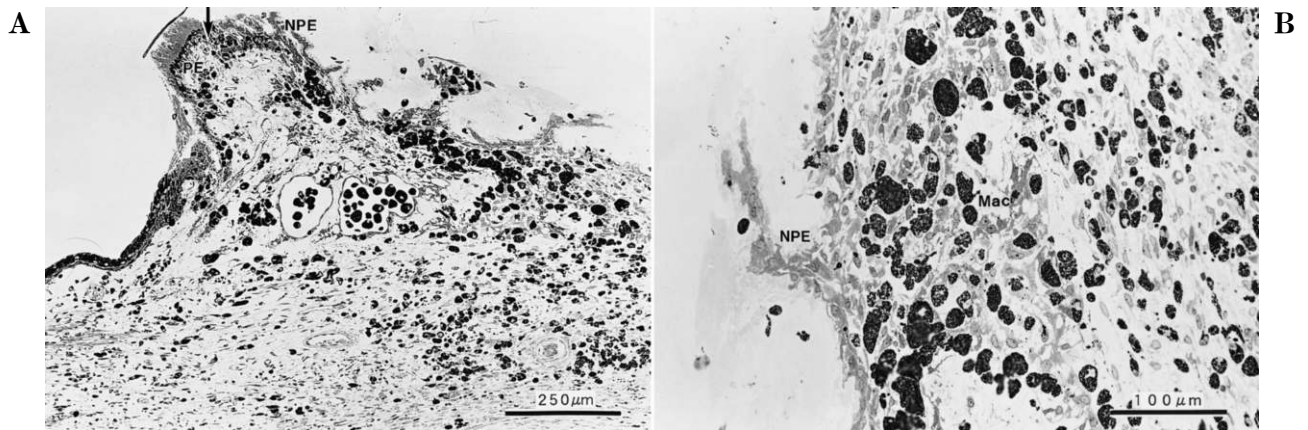


図 36 猿毛様体ひだ部中等度光凝固後 1 か月(トルイジン青染色)。

A: 矢印の右側の凝固部では, PE, メラノサイトの食食は続いているが, NPE は増殖している。B: Mac が実質中に存在し, NPE がその部分を被覆している。

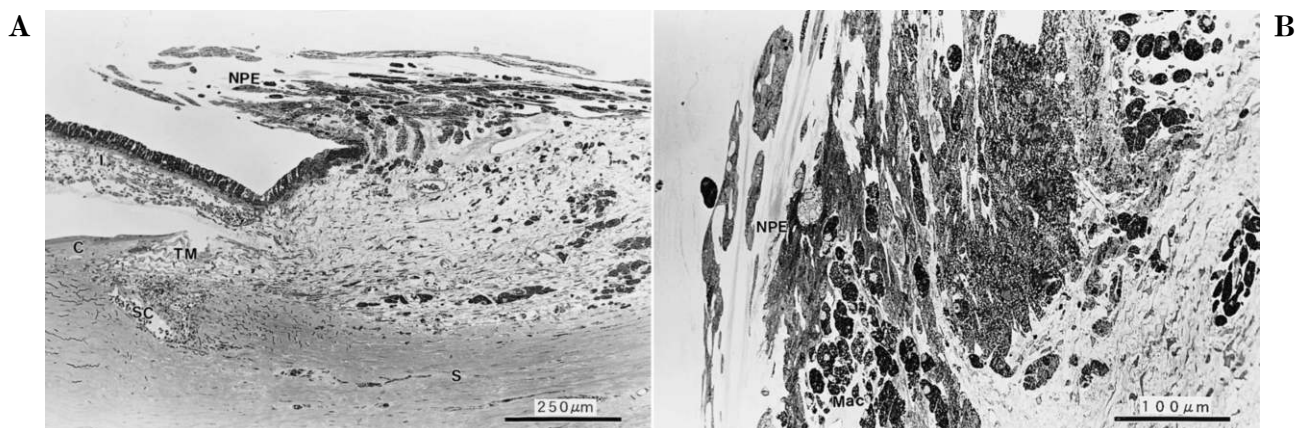


図 37 猿毛様体ひだ部中等度光凝固後 7 か月(トルイジン青染色)。

A: 凝固部の毛様突起は扁平化し, NPE が後房側に増殖している。B: Mac が凝固部に残存しているが, NPE は後房側に増殖している。

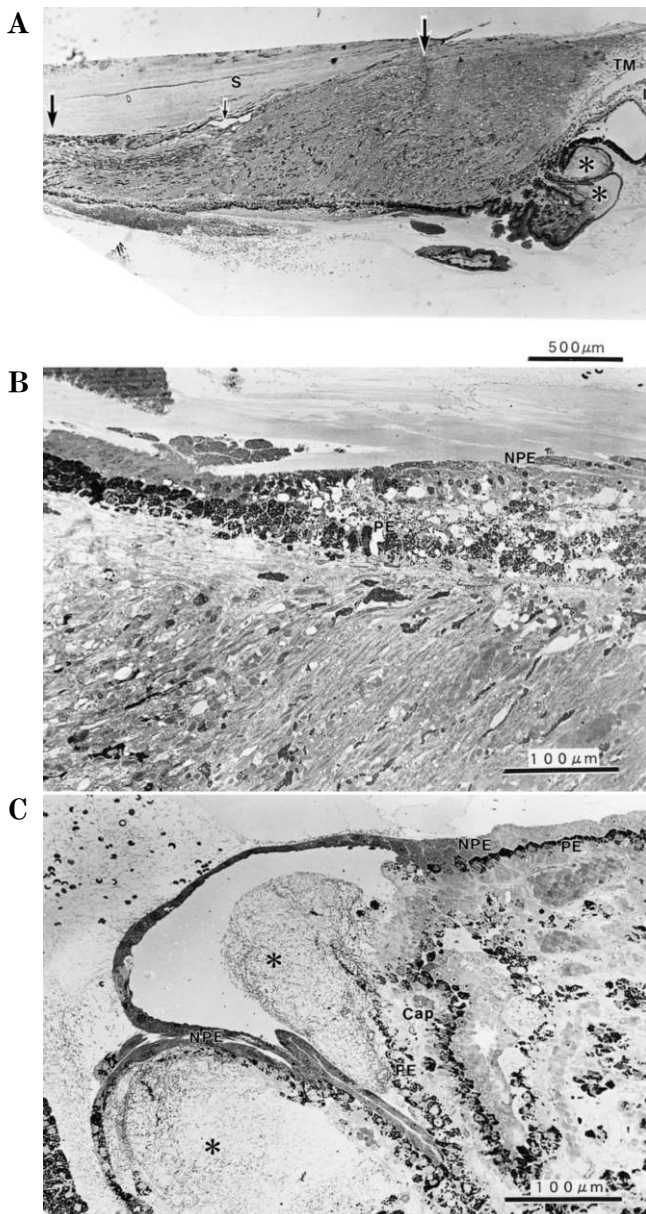


図 38 猿毛様体扁平部強度光凝固後 1 時間。

A：太矢印間が凝固部であり，細矢印部の強膜は凝固壊死に陥っている。光凝固部から後房中に出血し，毛様突起起始部には炎症に伴う漏出液貯留(\*)を認める。B：光凝固により PE が強く壊死に陥り，NPE にも壊死が及んでいる。C：毛様突起起始部の Cap の血栓形成，PE の壊死，PE と NPE 間にフィブリンを含む組織液(\*)の貯留がみられる。

様体筋を障害する必要があると推定される。

## 2) 猿毛様体扁平部強度光凝固

猿 4 匹の左眼に輪部から 2.0 mm の所にプローブ前端を置き，連続波 Nd：YAG レーザー 3.6 J で全周にわたり 32 か所光凝固した。毛様体扁平部中央に濃い白い凝固斑が形成され，中央に出血を伴うものが多数みられた。毛様体扁平部全周が凝固斑で占められていた。

光凝固直後には眼圧は 10～20 mmHg 上昇し，翌日には最初の眼圧値に戻り，7 日後には最低眼圧に達してい

た。その後徐々に眼圧は上昇してきたが，1 か月後にははじめの眼圧より数 mmHg 低い眼圧にとどまっていた。7 か月後には，はじめの眼圧に戻っていた。前房中のフレアと出血が強く起こったが，徐々に減少し，4 週間後にはほぼ消失した。

凝固直後には毛様体上皮，実質，強膜内層が凝固壊死に陥り，中央部では毛様体上皮，実質組織の欠損により強膜が露出したり，出血塊が充填している所もみられた(図 38)。毛様突起起始部では，強い眼内炎症に随伴した変化として毛細血管の血栓形成，色素上皮の壊死，色素上皮と無色素上皮間のフィブリンを含む組織液の貯留がみられた。

凝固後 1 週になると，色素上皮，メラノサイトはマクロファージに貪食され，無色素上皮は線維芽細胞様に増殖していた(図 39)。毛様突起起始部の色素上皮，無色素上皮間の組織液貯留は消失していた。

凝固後 4 週になると色素上皮細胞およびメラノサイトは消失し，メラニン顆粒を貪食したマクロファージがまだ残存していた(図 40)。凝固部表層は毛様体炎膜として増殖した無色素上皮細胞および線維芽細胞で置き換わり，硝子体中に隆起していた。凝固部深層には線維芽細胞が増殖していた。

凝固後 7 か月になると，凝固巣を覆う線維性結合組織である毛様体炎膜は毛様突起から水晶体後面にのびていた(図 41，42)。光凝固部に隣接する上毛様体腔，上脈絡膜腔に明らかな開大はみられなかったが，毛様体炎膜の牽引により毛様体ひだ部の経ぶどう膜房水流出路の房水流出の増加の可能性が示唆された。

## 3) ま と め

毛様体ひだ部中等度光凝固では色素上皮とメラノサイトに急激な組織傷害による著明な凝固壊死が起こり，修復する余裕がなく，最終的には色素上皮と毛様体筋は萎縮したが，無色素上皮は増殖としての毛様体炎膜を形成していた。毛様体扁平部の強度光凝固では，これらの変化に加えて，強膜傷害部からの線維芽細胞増殖が惹起され，無色素上皮の増殖とともに毛様体炎膜形成が著明となった(図 43)。したがって，毛様体扁平部全体が凝固され，経ぶどう膜房水流出路を通る房水流出抵抗は増大したとしても房水産生を障害することはない。また，低眼圧，眼球癆を惹起するには毛様体ひだ部全体を強度凝固し，経ぶどう膜房水流出路を通る房水流出抵抗増大を上回るような房水産生機構の破壊を惹起させる必要があることが推定された。

## V 毛様体の破壊だけでない毛様体光凝固

### 1. レーザー房水産生抑制術

#### 1) 毛様体ひだ部中等度光凝固を散発的(疎)に施行した猿眼

猿 11 匹の右眼に，輪部から 1.0 mm の所にプローブ



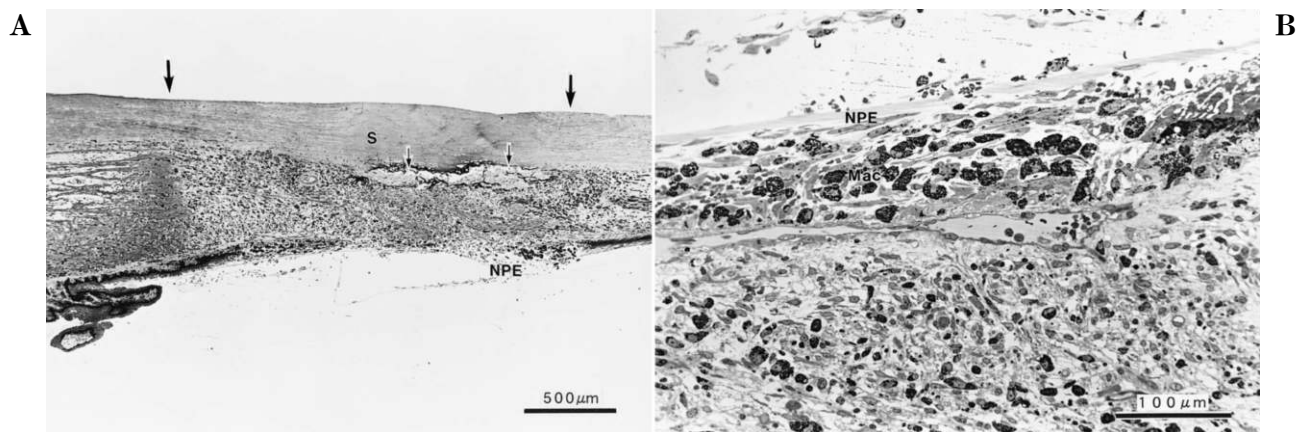


図 39 猿毛様体扁平部強度光凝固後 1 週(トルイジン青染色)。

A: 太矢印間が凝固部である。色素上皮, メラノサイトは貪食され, NPE は後房側に増殖し, 細矢印の強膜壊死部は残存している。B: 色素上皮, メラノサイトは Mac に貪食され, NPE は線維芽細胞様に増殖している。

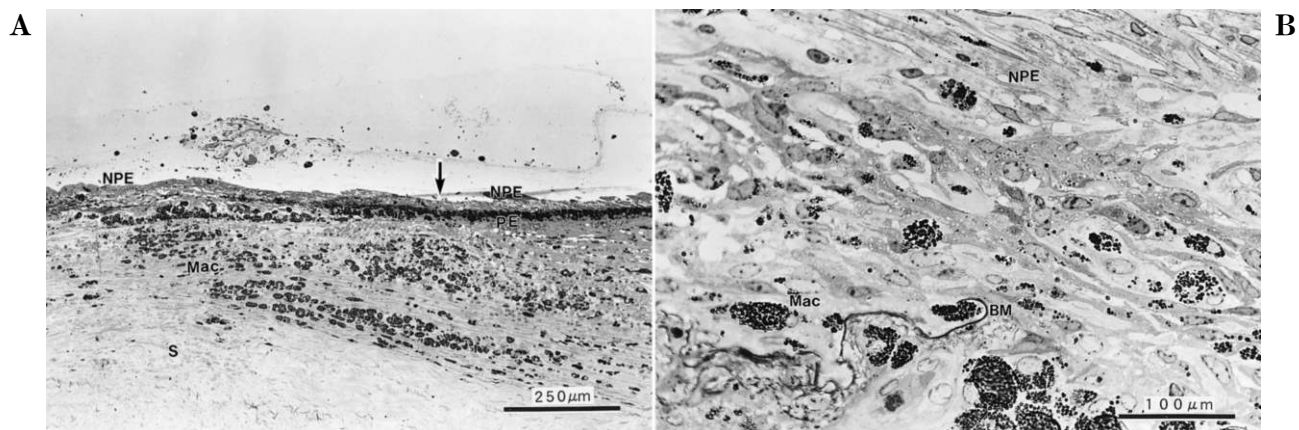


図 40 猿毛様体扁平部強度光凝固後 1 か月(トルイジン青染色)。

A: 矢印の左側の凝固壊死部には Mac が残存しているが, NPE は著しく増殖している。B: 光凝固部では BM は消失し, 色素上皮も認められないが, NPE は著明に増殖している。

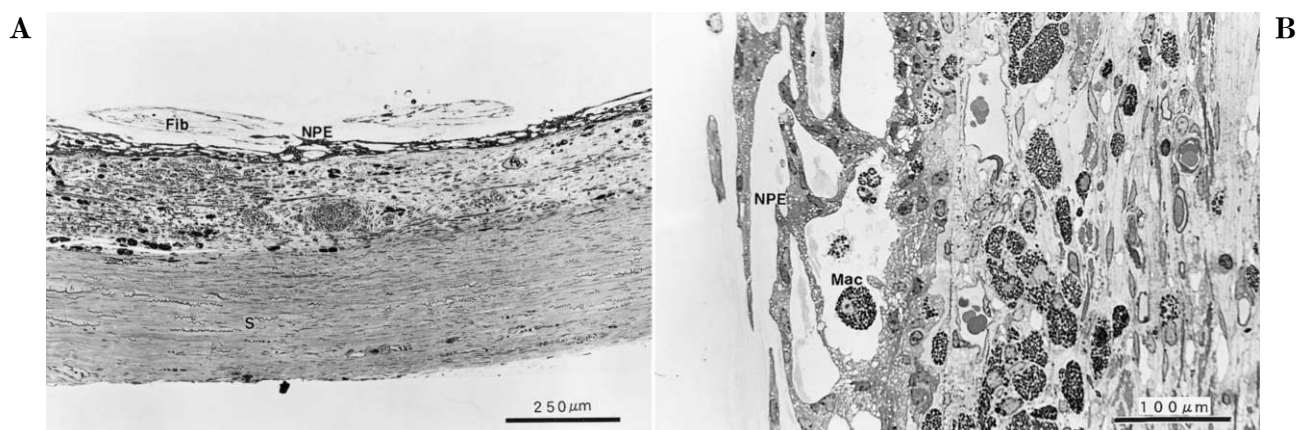


図 41 猿毛様体扁平部強度光凝固後 7 か月(トルイジン青染色)。

A: 増殖した NPE が凝固部を被覆し, その硝子体側に線維芽細胞(Fib)と膠原線維が増生している。B: 光凝固部には Mac が残存しているが, NPE の増殖は著しい。

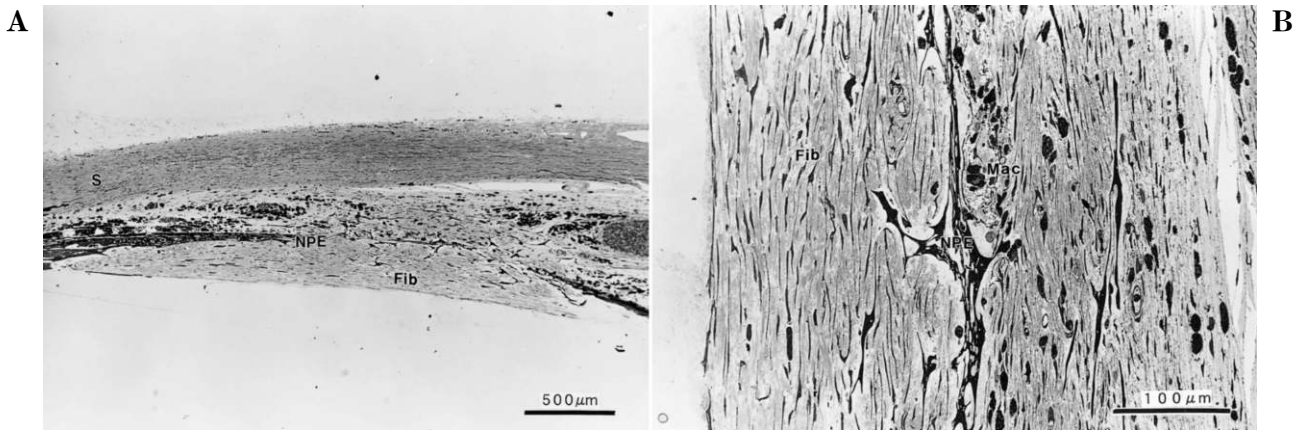


図 42 猿毛様体扁平部強度光凝固後 7 か月(トルイジン青染色)。

A: 光凝固部はほとんど Fib と膠原線維で置換されている。B: Fib と膠原線維の増生部には NPE と Mac が存在する。

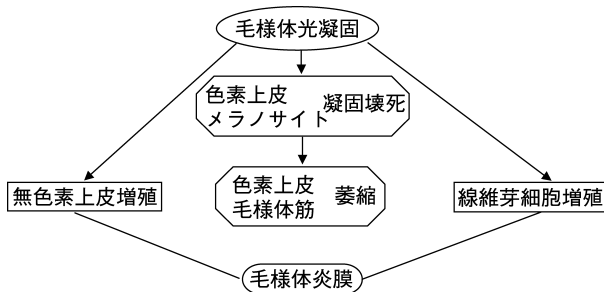


図 43 毛様体光凝固による組織障害の模式図。

前端を置き、連続波 Nd:YAG レーザー 3.6 J で全周にわたって等間隔で 8 か所光凝固し、術後 3 か月まで観察した。毛様体ひだ部後方 2/3 に濃い白色凝固斑が形成され、一部出血を伴うこともあった。毛様体ひだ部面積の 1/4 が凝固斑で占められていた<sup>23)</sup>。

光凝固直後には急激な眼圧の上昇を認め、30~60 分で最高値を示した。その後眼圧は下降し、7 日後に最低値を示し、その後徐々に再上昇し、1~3 か月で最初の値に戻った(図 44)。

毛様体光凝固直後では凝固部の無色素上皮細胞は大きく剝離し、色素上皮細胞の配列の乱れが著明であった。凝固中央部では無色素上皮細胞、色素上皮細胞ともに凝固壊死に陥り、正常の形態を保っているものはほとんど認められなかった。毛様体筋は膨化し、細胞膜の境界が不鮮明になり、細胞質の染色性が著しく低下していたが、核濃縮はみられなかった。メラノサイトも同様に膨化し、メラニンの減少・消失しているものが多くみられた。

毛様体光凝固後 7~10 日では凝固部の毛様突起は縮小し、後房側には無色素上皮細胞が 1~数層に増殖し、凝固壊死に陥った色素上皮細胞はマクロファージに貪食されていた。毛様体筋細胞もほとんど認められず、メラニンを貪食したマクロファージが多数集簇していた。

毛様体光凝固後 3 週では、重層した無色素上皮細胞が

凝固部後房側に増殖しているのが認められた。この細胞は微細な突起を出して相接し重層しており、後房側には基底膜様物質が重層化していた。核には切れ込みがある不整形で、細胞質には豊富な粗面小胞体、微細線維束を持っており、再生した無色素上皮細胞の形態を持っていた。色素上皮細胞の再生はみられず、実質には毛細血管はわずかに観察されるのみであった。毛様体筋が消失した所を線維芽細胞、壊死に陥ったメラノサイトのメラニンを貪食したマクロファージが補充していた。

毛様体光凝固後 1 か月では再生してきた無色素上皮細胞は 1~2 層になり、後房側に連続して増殖し、後房側に突出するような所も認められた。この細胞層の下にはメラニンを貪食したマクロファージが多数集簇していた。基底膜様物質も厚みを増し、コイル状になって集積している部分も観察された。実質にはマクロファージが多数認められた。

毛様体光凝固後 1.5 か月では無色素上皮細胞の増殖はさらに明瞭になってきており、その下方のマクロファージの集簇も続いていた。凝固周辺部の無色素上皮細胞の細胞突起はより密になり、細胞間には中間接合装置を持つものも認められた。細胞質中の線維束は幅を増していた。

毛様体光凝固後 3 か月では、凝固部に増殖した無色素上皮細胞は毛様体炎膜として後房側に著しく突出してきている所もあり、毛細血管とそれを取り囲む膠原線維がその周囲に多数出現しているのが認められた。毛様体筋の消失した後房側半分には無色素上皮細胞が網目状に増殖し、網目の間にマクロファージが多数みられた。毛様体筋の消失した強膜側半分には線維芽細胞の増殖が著明であった。凝固周辺部には色素上皮細胞が再生し、その下に有窓構造をもつ毛細血管もみられた。

毛様体ひだ部面積の 1/4 の中等度凝固では、房水産生抑制効果は非凝固部の房水産生で代償されてしまうのか、経ぶどう膜房水流出路閉塞で帳消しになるのではな

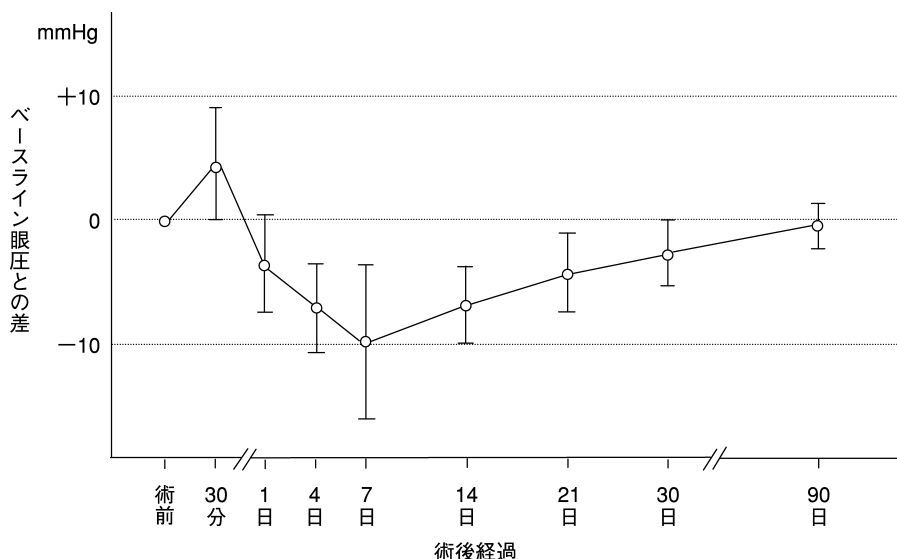


図 44 猿毛様体ひだ部中等度光凝固を散発的に施行後の眼圧の経時的変化。

いかと考える。

## 2) 毛様体ひだ部中等度光凝固をやや密に施行した猿眼

猿 11 匹の右眼に輪部から 1.0 mm の所にプローブ前端を置き、連続波 Nd:YAG レーザー 3.6 J で全周にわたって等間隔で 16 か所光凝固し、術後 6 か月まで観察した。毛様突起後方 2/3 に濃い白色の凝固斑が形成され、一部出血を伴うこともあった。毛様体ひだ部面積の 1/2 が凝固斑で占められていた<sup>24)~26)</sup>。

光凝固直後に眼圧はやや上昇し、24 時間以内に下降し、7 日後にはほぼ最低眼圧に達した。2 週間後から徐々に眼圧は上昇し、1~3 か月後には最初の眼圧に戻り、その後 6 か月まではベースライン眼圧よりやや高い値を示した。前房中のフレアと出血は強く起こったが、徐々に減少して、3 週間後にはほぼ消失した(図 45)。

凝固直後には、毛様体上皮細胞、毛様体筋、メラノサイトが凝固壊死に陥り、毛細血管にも血栓形成が認められた。強膜にはわずかに染色性の低下がみられるだけであった。凝固後 3~5 週になると、凝固部毛様突起は消失し、色素上皮細胞およびメラノサイトは消失し、メラニン顆粒を貪食したマクロファージがまだ残存していた。凝固部表層は毛様体炎膜として増生した無色素上皮細胞および線維芽細胞で覆われていた。毛様体筋は著明に萎縮し、マクロファージと線維芽細胞が増生していた。

毛様体光凝固後長期間経過した猿眼の組織修復をみるために、猿 1 匹の右眼に同様の条件で光凝固した。光凝固後 14 年の眼圧は最初の値に戻り、前房に炎症はみられなかった。組織像では、光凝固部の毛様突起はほぼ消失し、無色素上皮細胞がほぼ 1 層に配列し、色素上皮細胞は消失していた。毛様体筋の萎縮は著明で、マクロファージは認められず、毛様体無色素上皮増殖範囲より

広範囲に認められた。

正常猿眼の実験からひだ部面積の 1/2 の中等度光凝固では房水産生抑制効果は、光凝固部より広範囲の経ぶどう膜房水流出路を閉塞することにより打ち消されてしまうのではないかと考える。したがって、臨床に用いる光凝固条件はまずこの程度よりやや弱い条件から試験的に用いるのが安全であると考ええる。

## 3) レーザー房水産生抑制術の臨床

剖検摘出人眼を用いた接触型経強膜毛様体ひだ部光凝固の照射条件を、弱度、中等度、強度凝固に分けてまとめたものを図 46 に示す。連続波 Nd:YAG レーザーと同程度の凝固を得るために必要な半導体レーザーのエネルギーは、Nd:YAG レーザーの 53~56% で足りることになる。連続波 Nd:YAG レーザー光凝固装置は弱度凝固症例に、半導体レーザー光凝固装置は弱度あるいは中等度光凝固症例に使用した<sup>27)~31)</sup>。

経強膜毛様体ひだ部光凝固の絶対適応は、濾過手術不成功例、濾過手術不成功が予想される症例、絶対緑内障、全身状態不良で手術困難な症例である。相対的適応例として、点眼、内服で眼圧コントロール不良例でインフォームド・コンセントの得られる場合には行っている。

レーザーの照射条件は、術前眼圧 39 mmHg 以下には弱度凝固、40 mmHg 以上には中等度凝固を行った。接触型プローブの位置は輪部から後方 1.0 mm にレーザービームが照射されるようにし、9 時半~2 時半、3 時半~8 時半に各々 10 発照射した。毛様体ひだ部は直径 18.0 mm の外円、直径 14.0 mm の内円に囲まれた範囲であると考えられることができる。毛様体ひだ部に弱度凝固を行うと、直径 1.0 mm の凝固斑が形成され、20 発照射ではひだ部の 15.6% が障害を受けることになる(図 47)。毛様体ひだ部に中等度凝固を行うと、直径 2.0

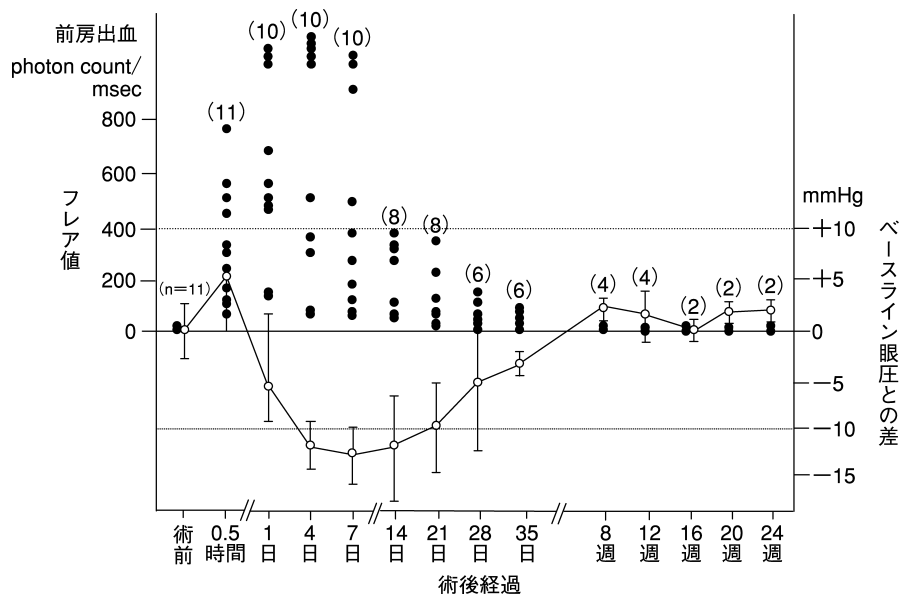


図 45 猿毛様体ひだ部中等度光凝固をやや密に施行後の眼圧(○)と前房内フレア(●)の経時的変化。

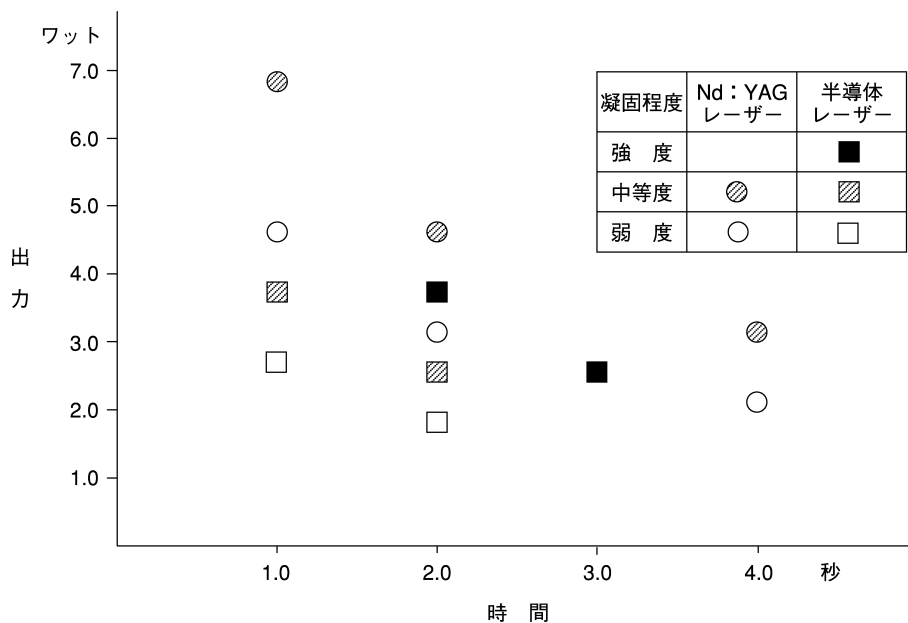


図 46 剖検人眼毛様体ひだ部光凝固の照射条件と凝固程度の相関。

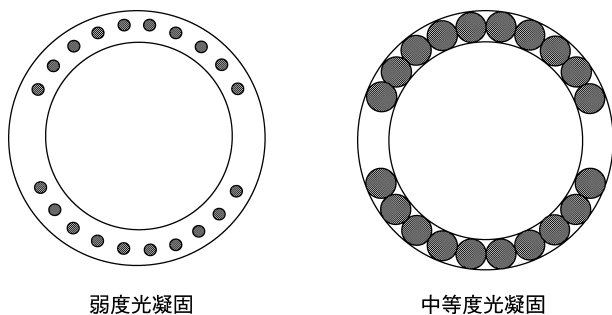


図 47 毛様体ひだ部の弱度および中等度光凝固程度に伴う組織破壊を示す模式図。

mm の凝固斑が形成され、20 発照射ではひだ部の 62.5% が障害される(図 47)。

2001 年 1 月以降に半導体レーザー房水産生抑制術を施行した 35 症例について、隅角所見で閉塞隅角緑内障と開放隅角緑内障に分けて術後の眼圧を比較してみた。閉塞隅角緑内障では術後の眼圧がベースライン眼圧を越えたものはみられず、術後平均眼圧は 25~30 mmHg に下降していた(図 48, 49)。これに反し、開放隅角緑内障では術後 6 か月から 1 年の間にベースライン眼圧を越える症例が多数みられた(図 50)。経ぶどう膜房水流出路の閉塞している閉塞隅角緑内障に対する毛様体ひだ部光凝固の奏効機序は房水産生抑制であるから、単純に毛



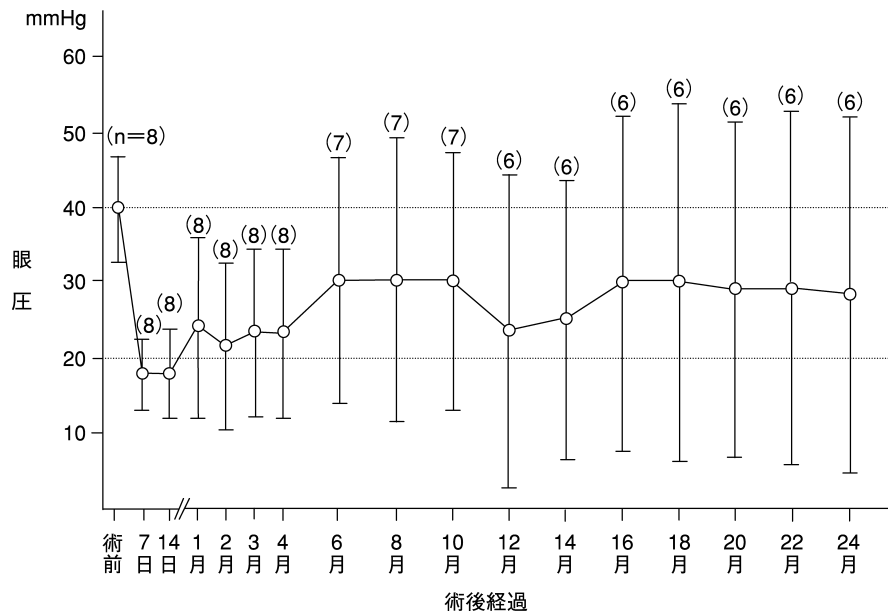


図 48 血管新生緑内障を除く閉塞隅角緑内障に対するレーザー房水産生抑制術後の眼圧の変化。

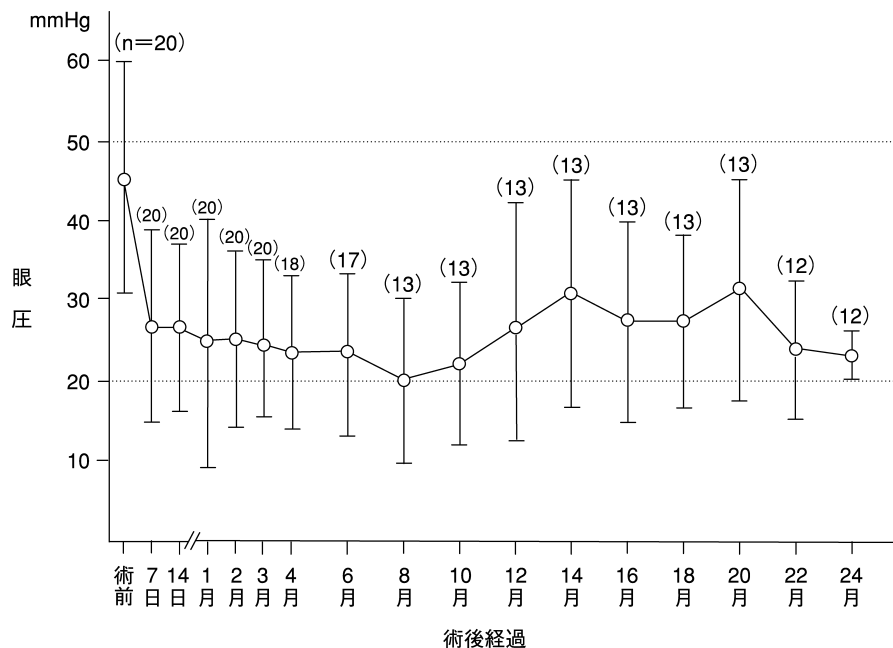


図 49 血管新生緑内障に対するレーザー房水産生抑制術後の眼圧の変化。

様体上皮・毛様体筋の萎縮により眼圧下降が得られたものと考えられる。しかるに、開放隅角緑内障に対する毛様体ひだ部光凝固で術後眼圧コントロールが得られない症例では房水産生抑制効果を打ち消す房水流出抵抗増大、すなわち毛様体筋凝固に起因する経ぶどう膜房水流出路の閉塞が惹起されたためと考える。したがって、開放隅角緑内障に対する毛様体ひだ部光凝固は、眼圧 39 mmHg 以下の弱度光凝固の奏功する可能性のある症例のみが適応となると考える(図 51)。

## 2. レーザー経ぶどう膜房水流出路形成術

1) 毛様体扁平部強度光凝固をやや密に施行した猿眼 11 匹の左眼に輪部から 2.0 mm の所にプローブ前

端を置き、連続波 Nd:YAG レーザー 3.6 J で全周にわたり 16 か所光凝固した。毛様体扁平部中央に濃い白い凝固斑が形成され、中央に出血を伴うものが多数みられた。毛様体扁平部面積の 1/2 が凝固斑で占められていた<sup>24)~26)</sup>。

光凝固直後には眼圧は 10~20 mmHg 上昇し、翌日には最初の眼圧値に戻り、7 日後には最低眼圧に達した。その後徐々に眼圧は上昇してきたが、2~6 か月までははじめの眼圧より数 mmHg 低い眼圧にとどまっていた。前房中のフレアと出血が強く起こったが、徐々に減少し、3 週後にはほぼ消失した(図 52)。

凝固直後には毛様体上皮、実質、強膜内層が凝固壊死

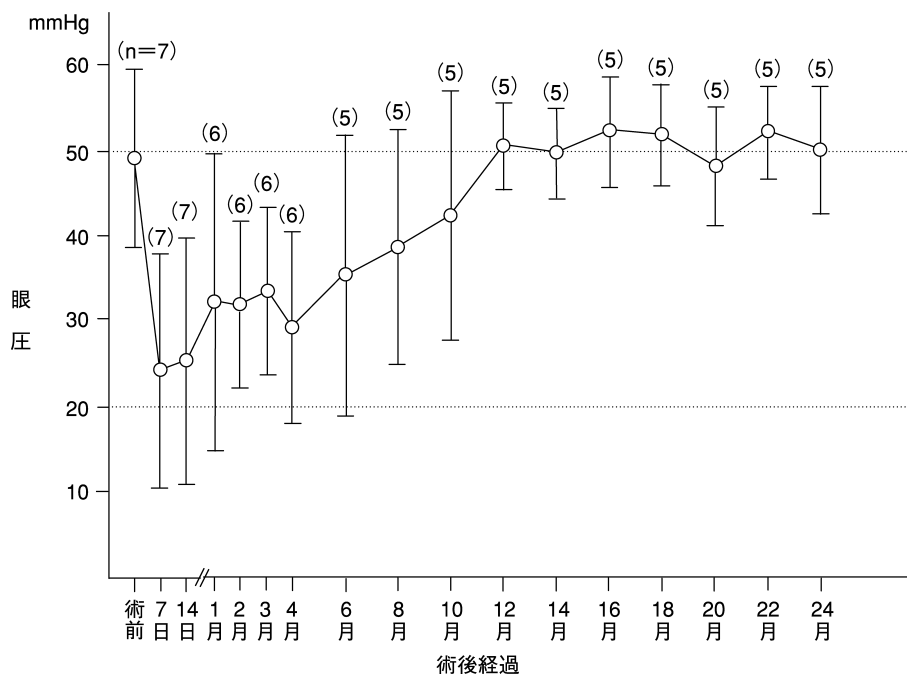


図 50 開放隅角緑内障に対するレーザー房水産生抑制術後の眼圧の変化。

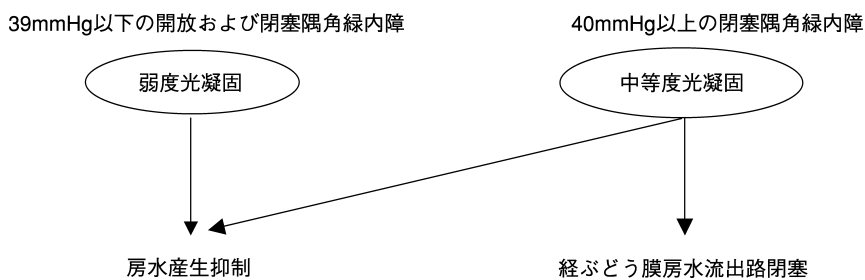


図 51 毛様体ひだ部の弱度および中等度光凝固の作用機序とその適応との関係を示す模式図。

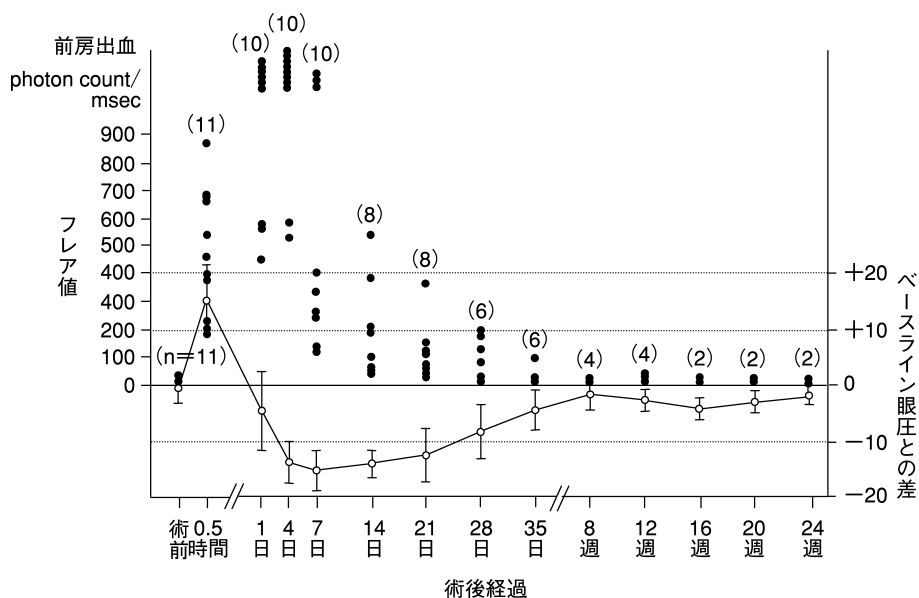


図 52 猿毛様体扁平部強度光凝固をやや密に施行後の眼圧、フレア、前房出血の経時的変化。

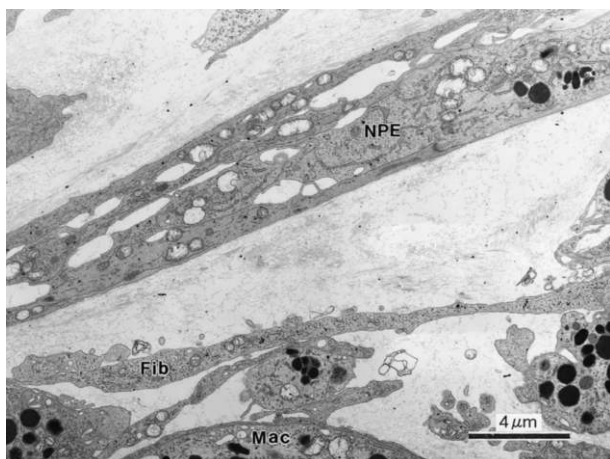


図 53 猿毛様体扁平部強度光凝固後 3 週。  
凝固部表面には NPE と Fib が増殖し、Mac も残存している。

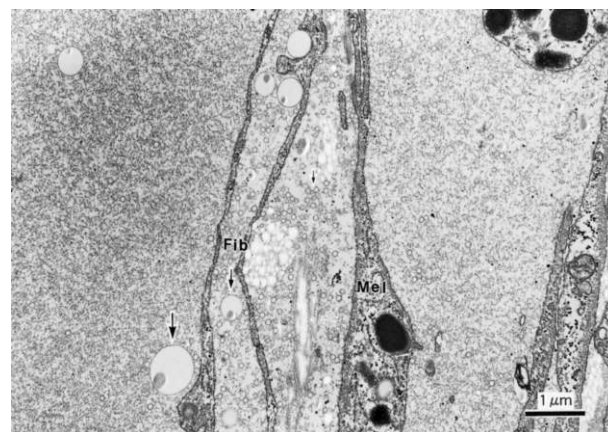


図 54 猿毛様体扁平部強度光凝固後 3 週。  
鋸状縁部の拡大した上脈絡膜腔には Fib、メラノサイト (Mel) の間に多数のラテックス球(大矢印：直径 1.0 μm, 中矢印：直径 0.5 μm, 小矢印：直径 0.1 μm)がみられる。

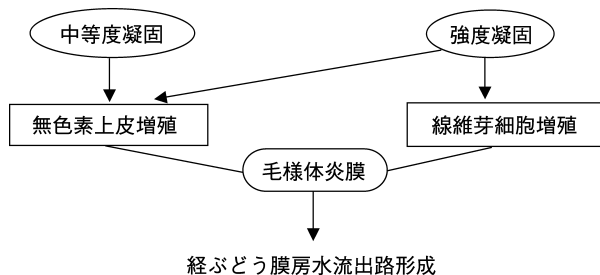


図 55 毛様体扁平部中等度および強度光凝固の作用機序を示す模式図。

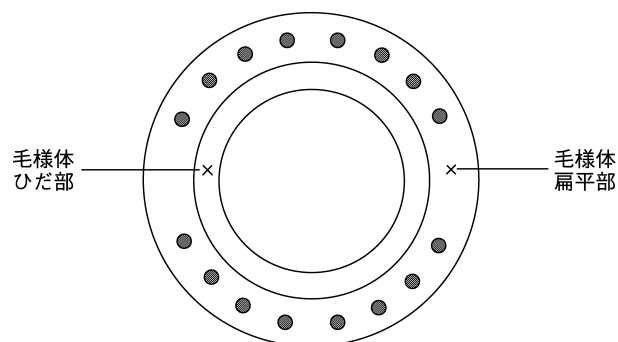


図 57 毛様体扁平部中等度光凝固に伴う組織破壊を示す模式図。

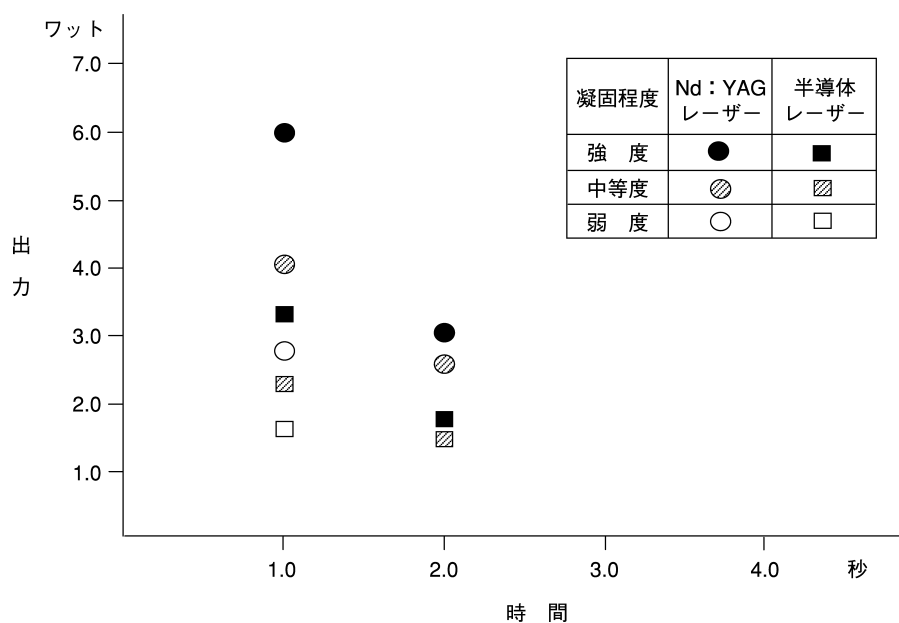


図 56 剖検人眼毛様体扁平部光凝固の照射条件と凝固程度の相関。

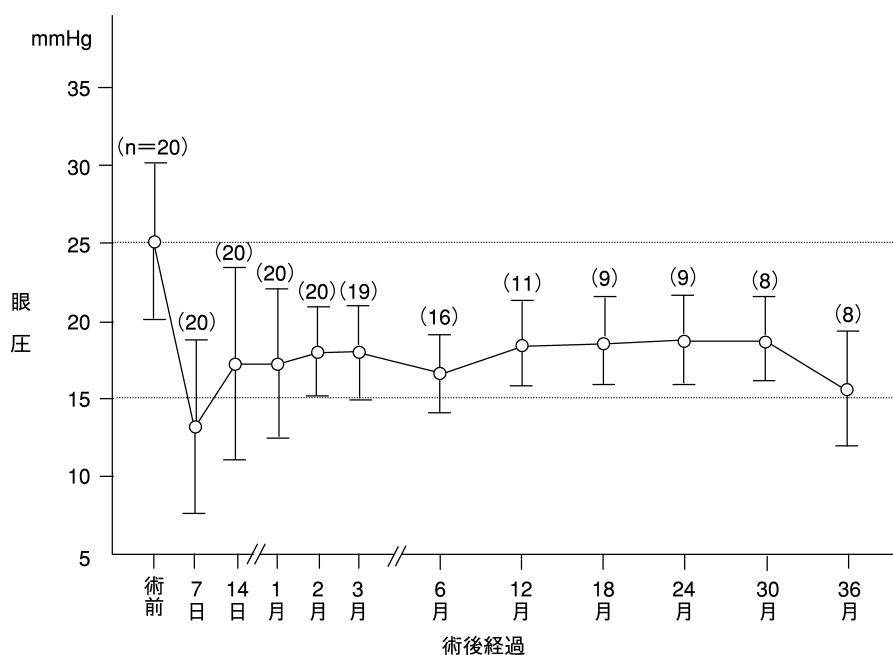


図 58 レーザー経ぶどう膜房水流出路形成術後の眼圧の変化.

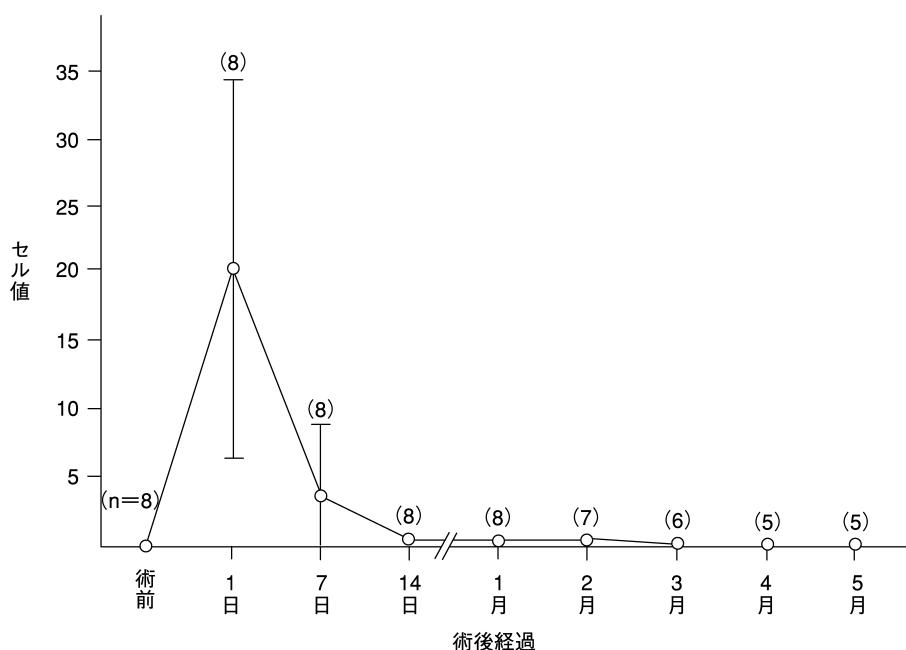


図 59 レーザー経ぶどう膜房水流出路形成術後の前房中セル値の変化.

に陥り、中央部では毛様体上皮、実質組織の欠損により強膜が露出したり、出血塊が充填している所もみられた。

凝固後 1 週では、色素上皮、メラノサイトはマクロファージに貪食され、無色素上皮は後房側に線維芽細胞様に数層に増殖していた。強膜壊死部は組織欠損として残存していた。隣接する光凝固斑間の上毛様体腔に間隙が形成されていた。また、光凝固斑に隣接する強膜と毛様体筋の間隙にも拡大がみられた。

凝固後 3～5 週になると色素上皮細胞およびメラノサイトは消失し、メラニン顆粒を貪食したマクロファージ

がまだ残存していた。凝固部表層は毛様体炎膜として増殖した無色素上皮細胞および線維芽細胞で置き換わり、硝子体中に隆起し、隣接する凝固斑間で連続していた(図 53)。凝固部深層には線維芽細胞が増生していた。凝固斑周囲の実質の細胞間隙は拡大しており、毛様突起は凝固斑に向かって牽引され、上毛様体腔、上脈絡膜腔が開大して経ぶどう膜房水流出路を通る房水流出が増強されたことになる。凝固後 3 週～6 か月で前房にラテックス球(直径  $0.1\mu\text{m}$ ,  $0.5\mu\text{m}$ ,  $1.0\mu\text{m}$ )を注入し、灌流後ラテックス球の所在を電子顕微鏡で観察した。ラテックス球は毛様体筋の細胞間隙から鋸状縁の上脈絡膜



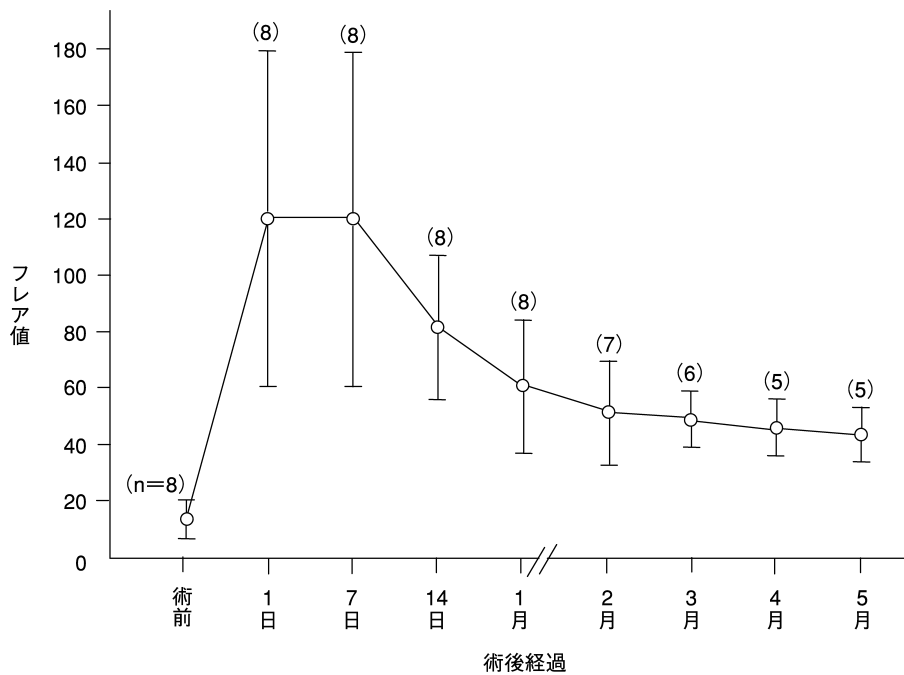


図 60 レーザー経ぶどう膜房水流出路形成術後の前房中フレアの変化。

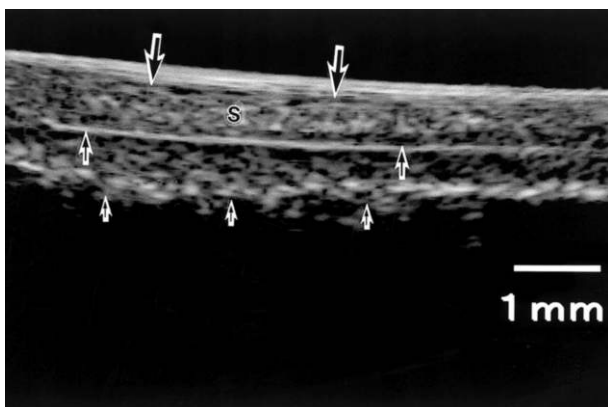


図 61 レーザー経ぶどう膜房水流出路形成術後 4 か月の超音波生体顕微鏡所見。

大矢印間の光凝固部の両側に上毛様体腔開大(中矢印)がみられ、光凝固部の硝子体側に毛様体炎膜(小矢印)が形成されている。

腔まで分布しているのが確認された(図 54)。

毛様体光凝固後長期間経過した猿眼の組織修復をみるために、猿 1 匹の左眼に同様の条件で光凝固した。光凝固後 14 年の眼圧は最初の値に戻り、前房に炎症はみられなかった。組織像では、著明な膠原線維増生を伴った無色素上皮細胞の増殖が毛様体炎膜として新生血管の侵入とともに残存していた。マクロファージはみられなかった。

正常猿眼の実験から扁平部の面積の 1/2 の強度凝固では、経ぶどう膜房水流出路から房水流出増強が達成された可能性が示唆された(図 55)。したがって、臨床に用いる光凝固条件は、ひだ部光凝固と同様に中等度から試

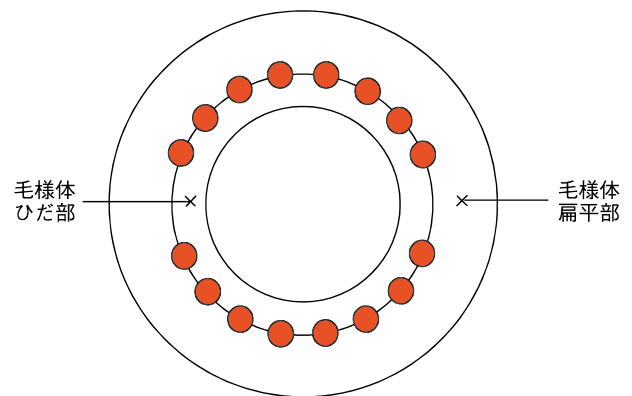


図 62 毛様体ひだ部、扁平部移行部の中等度・強度光凝固に伴う組織破壊を示す模式図。

験的に用いるのが安全であり、眼圧下降効果を慎重に判定していく必要があると考える。

## 2) レーザー経ぶどう膜房水流出路形成術の臨床

剖検摘出人眼を用いた接触型経強膜毛様体扁平部光凝固の照射条件を、弱度、中等度、強度凝固に分けてまとめたものを図 56 に示す。半導体レーザー光凝固装置は連続波 Nd:YAG レーザー光凝固装置より小型で簡便であるので、臨床では半導体レーザー光凝固装置を使用した<sup>32)</sup>。

接触型プローブの位置は輪部から後方 4.0 mm にレーザービームが照射されるようにし、9 時半～2 時半、3 時半～8 時半に各々 8 発の中等度凝固をした(図 57)。

適応はレーザー・手術の既往のなく周辺虹彩前癒着のない、点眼内服で眼圧コントロール不良でインフォームド・コンセントの得られた症例とした。

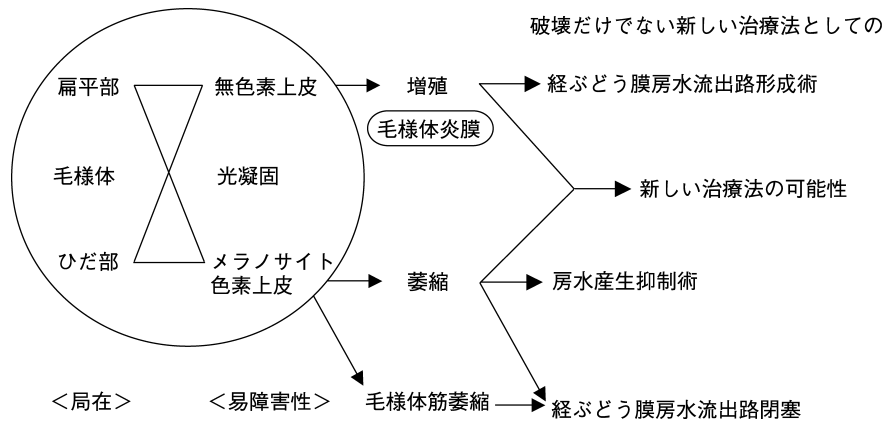


図 63 毛様体光凝固の局在，易障害性を考慮した作用機序を示す模式図。

術後早期の眼圧上昇もなく，術後 1 週間で眼圧は 10～15 mmHg に低下し，その後一時的な眼圧上昇はみられたが，15 mmHg 前後に保たれていた（図 58）。前房中の細胞は術後 1～3 日で上昇していたが，1～2 週間には低値を示していた（図 59）。前房中のフレア値は術後 1～7 日で最高値に達し，その後徐々に減少していった（図 60）。術前の点眼，内服も減量されていた。術後 2～6 か月の照射部位を超音波生体顕微鏡（UBM）で観察すると，光凝固部の硝子体側に毛様体炎膜が形成され，隣接する光凝固部の間に上毛様体腔開大を認めた（図 61）。したがって，毛様体扁平部にやや密に行う半導体レーザー中等度光凝固は，ベースライン眼圧に関係なくすべての開放隅角緑内障が適応となると考える。

### 3. 房水産生抑制および経ぶどう膜房水流出路形成を兼ねたレーザー毛様体光凝固

毛様体ひだ部中部の中等度光凝固では，房水産生抑制は得られるが，毛様体筋の凝固のため術後 6 か月以上経過して経ぶどう膜房水流出路閉塞が合併する可能性を指摘した。プローブからレーザーの照射される位置を角膜輪部から後方 1.5～2.5 mm に置き，毛様体ひだ部と扁平部の移行領域に行う中等度～強度光凝固では，房水産生抑制だけでなく経ぶどう膜房水流出路開放の 2 面を有する可能性があると考えられる（図 62）<sup>33)</sup>。房水産生抑制および経ぶどう膜房水流出路開放を兼ねたレーザー毛様体光凝固の眼圧下降効果と安全性について，今後さらに検討される必要がある。

## VI おわりに

毛様体を場として，眼内炎，血液房水関門破壊，冷凍凝固，光凝固という炎症における病態は増殖と萎縮に分けられる。毛様体扁平部光凝固では，無色素上皮の増殖として扁平部に毛様体炎膜が形成されることにより経ぶどう膜房水流出路からの房水流出が促進される。これに反し，毛様体ひだ部光凝固では色素上皮と毛様体筋の萎縮により房水産生が抑制されるが，経ぶどう膜房水流出

路からの房水流出も抑制される可能性もある（図 63）。病態を正しく理解掌握し適応を選択すれば，破壊だけではない新しい治療法としての毛様体光凝固の可能性が開けてくるものと考ええる。

本稿を終えるに当たり，今日まで厳しくかつ温かなご指導，ご鞭撻をいただいた中島 章名誉教授（順天堂大学），故山中 晃部長（聖路加国際病院），故 Toichiro Kuwabara 教授（Harverd 大学），故 David G. Cogan 教授（Harverd 大学）に心から感謝いたします。また，長年協力していただいた防衛医科大学校および順天堂大学の眼科学教室・同窓会の皆様にも深謝いたします。

## 文 献

- 1) 北澤克明：緑内障。医学書院，東京，22—33，2004。
- 2) 沖坂重邦：房水流出路。日眼会誌 104：517—530，2000。
- 3) Spencer WH：Ophthalmic Pathology, An Atlas and Textbook. 4th Edition, WB Saunders Co., Philadelphia, 24—25, 1996。
- 4) Chan CC, Fujikawa LS, Rodrigues MM, Stevens G Jr, Nussenblatt RB：Immuno-histochemistry and electron microscopy of cyclic membranane. Report of a case. Arch Ophthalmol 104：1040—1045, 1986。
- 5) 沖坂重邦：前部ブドウ膜炎にみられた毛様体上皮細胞間血管結合組織増生の病理組織学的検討。眼紀 30：850—855, 1979。
- 6) 沖坂重邦：眼病理アトラス。文光堂，東京，51—54，78—85, 1992。
- 7) G. O. H. ナウマン：眼病理学 I，改訂第 2 版。シュプリンガー・フェアラーク東京，150，158，162—163, 2000。
- 8) 猪俣 孟：眼の組織・病理アトラス。医学書院，東京，92—93，122—123，158—159, 2001。
- 9) 猪俣 孟：眼の組織病理アトラス。医学書院，東京，124—125, 2001。
- 10) 唐沢容子，沖坂重邦，水川 淳，西川真平：成体豚培養毛様体無色素上皮細胞の細胞特性。日眼会誌

投稿中

- 11) **Freddo TF, Bartels SP, Barsotti MF, Kamm RD** : The source of proteins in the aqueous human of the normal rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 125—137, 1990.
- 12) **Kuchle M, Vinoros SA, Gren WR** : Immunohistochemical evaluation of the integrity of the blood-aqueous barrier in normal and rubeotic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233 : 414—420, 1995.
- 13) **Okisaka S** : The effect of prostaglandin  $E_1$  on the ciliary epithelium and the drainage angle of cynomolgus monkeys : A light and electron-microscopic study. *Exp Eye Res* 22 : 141—154, 1976.
- 14) **Okisaka S** : Effect of paracentesis on the blood-aqueous barrier : A light and electron microscopic study on cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol* 15 : 824—834, 1976.
- 15) **沖坂重邦** : プロスタグランディンズの房水動態に及ぼす影響に関する形態学的研究—プロスタグランディン  $E_1$  結膜下注射および前房穿刺による猿の血液房水柵破壊の局在について—。日眼会誌 80 : 436—447, 1976.
- 16) **Okisaka S, Kuwabara T, Rapoport SI** : Selective destruction of the pigment epithelium in the ciliary body of the eye. *Science* 184 : 1298—1299, 1974.
- 17) **Okisaka S, Kuwabara T, Rapoport SI** : Effect of hyperosmotic agents on the ciliary epithelium and trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol* 15 : 617—625, 1976.
- 18) **Linden C, Alm A** : The effect on intraocular pressure of latanoprost once or four times daily. *Br J Ophthalmol* 85 : 1163—1166, 2001.
- 19) **土至田宏** : シクロスポリン A 頻回点眼による家兎の縮瞳と炎症反応。日眼会誌 102 : 245—254, 1998.
- 20) **河瀬泰子, 沖坂重邦, 水川 淳, 村上 晶** : 人眼および猿眼に対する毛様体冷凍凝固の組織病理学的検討。日眼会誌 108 : 339—346, 2004.
- 21) **Quigley HA** : Histologic and physiologic studies of cyclocryo-therapy in primate and human eyes. *Am J Ophthalmol* 82 : 722—732, 1976.
- 22) **Smith RS, Boyle E, Rudt L** : Cyclocryotherapy. A light and electron microscopic study. *Arch Ophthalmol* 95 : 284—288, 1977.
- 23) **水川 淳, Liu Guo Jing, 沖坂重邦** : 連続波 Nd : YAG レーザー猿毛様体ひだ部光凝固の組織病理学的観察。日眼会誌 96 : 132—145, 1992.
- 24) **Liu GJ, Mizukawa A, Okisaka S** : Treatment parameters for contact transscleral cyclophotocoagulation with CW Nd : YAG laser. *Current Aspects in Ophthalmology*. In : Shimizu K (Ed) : Elsevier Science Publishers, 1420—1427, 1992.
- 25) **沖坂重邦, Liu Guo-Jing, 水川 淳** : 毛様体ひだ部・扁平部に対する光凝固の比較検討。あたらしい眼科 9 : 661—665, 1992.
- 26) **Liu GJ, Mizukawa A, Okisaka S** : Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd : YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Res* 26 : 65—79, 1994.
- 27) **高橋英敏, 沖坂重邦** : CW Nd : YAG レーザー経強膜毛様体光凝固の安全性と有効性の検討。臨眼 45 : 1233—1237, 1991.
- 28) **徳永正一, 沖坂重邦, 劉愷旌** : 経強膜毛様体光凝固術。あたらしい眼科 10 : 1467—1475, 1993.
- 29) **沖坂重邦, 徳永正一, 劉愷旌** : レーザー毛様体手術。眼科手術 6 : 509—514, 1993.
- 30) **奥山美智子, 沖坂重邦** : 血管新生緑内障に対する経強膜毛様体突起部光凝固術の治療成績。眼科手術 10 : 445—449, 1997.
- 31) **宮崎幸治, 沖坂重邦** : 血管新生緑内障に対する毛様体光凝固手術。眼科手術 15 : 465—469, 2002.
- 32) **Okisaka S, Miyazaki K, Morimoto K, Mizukawa A, Sai Y** : Laser uveoscleroplasty : Basic mechanism and clinical experience, *Laser in Ophthalmology—Basic Diagnostic and Surgical Aspect*. In : Fankhauser F, et al (Eds) : Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, 353—361, 2003.
- 33) **沖坂重邦** : 網脈絡膜/毛様体光凝固治療。眼科診療プラクティス 61 : 120—131, 2000.

**Comment：猪俣 孟(九州大学名誉教授)**

毛様体は虹彩の後ろに位置するために、臨床的に直接観察することは難しい。今のところ、手術時に内視鏡を用いて硝子体側から観察するか、もしくはまれに虹彩切除の部位を通して観察する以外に方法がない。人眼組織の中で毛様体の生理と病態に関する解析が他の部位に比較してやや遅れているのはそのためである。毛様体のより詳細な基礎および臨床データの蓄積が求められる。

発生学的に、人眼の前眼部と後眼部は鋸状縁をもって境界とする。そこがかつての眼杯の先端だからである。眼杯から網膜が形成される。眼杯の先端からは網膜毛様体部さらに網膜虹彩部が表層外胚葉側へ向かって伸展し、そこで神経堤細胞と一緒に毛様体および虹彩などの前眼部組織が形成される。胎生 3 か月のころ、後部水晶体血管膜が眼杯の先端を經由して脈絡膜血管と連絡している。やがて後部水晶体血管膜の消退に伴って、脈絡膜との連絡血管は消失する。その結果、脈絡膜と硝子体腔を結ぶ潜在的な通路がそこに残ることになる。この潜在的な通路をもつ鋸状縁および毛様体扁平部から、しばしば眼内病変の組織修復反応が起こる。重篤な眼内炎における炎症細胞浸潤と毛様体炎膜形成、また糖尿病網膜症での眼内血管新生を伴う増殖性病変などがその好例である。

沖坂重邦教授は特別講演「毛様体の炎症反応の多様性―臨床と基礎の融合―」で、下記の点を明らかにした。

1. 眼内炎では、強い炎症反応が毛様体扁平部から鋸状縁部にかけて起こり、毛様体炎膜を形成する。しかもその際に、毛様体無色素上皮細胞が線維芽細胞様に変形して増殖し、毛様体炎膜の一部を構成する。

2. 機械的刺激あるいは薬物点眼による血液房水関門の破綻では、障害部位は毛様体ひだ部の起始部および毛様体扁平部の後部にある。

3. 毛様体の冷凍凝固や光凝固では、毛様体色素上皮細胞は萎縮する。逆に毛様体無色素上皮は増殖して毛様体炎膜を形成する。

沖坂教授の毛様体炎膜形成に関する外科病理学的観察や血液房水関門破綻の実験病理学的所見はきわめて重要で、今後の緑内障、ぶどう膜炎の診療や硝子体手術で参考にされるべき意義深い研究成果である。これらの新知見に基づいて、毛様体研究がさらに飛躍発展することを期待する。

なお、毛様体の冷凍凝固や光凝固は盲目的で、しかも破壊手術である。内視鏡を用いて直視下に毛様体炎膜を比較的初期の段階で切除して、少しでも毛様体の機能を回復させるような治療法の開発を望む。