

第 111 回 日本眼科学会総会 特別講演 II

偽(無)水晶体眼の臨床病態生理を巡る 40 年

三宅 謙作

医療法人湘山会 眼科三宅病院

共同研究者

西村 和夫¹⁾, 三宅 三平¹⁾, 太田 一郎¹⁾, 三宅 武子¹⁾, 三宅千佳子¹⁾, 前久保久美子¹⁾, 長谷川慧子¹⁾, 浅野さやか¹⁾
近藤 永子¹⁾, 三宅由美子¹⁾, 窪田 正明¹⁾, 張野 正誉²⁾, 茨木 信博³⁾, 後藤 洋子⁴⁾(¹⁾医療法人湘山会 眼科三宅病院, ²⁾淀川キリスト教病院眼科, ³⁾自治医科大学眼科学講座, ⁴⁾日本医科大学千葉北総病院眼科)

研究協力者

龍岡 光一, 白澤 榮一, 堀 清貴, 安田 学(医療法人湘山会 眼科三宅病院)

要 約

著者の眼科医としての活動時期は、折しも眼内レンズ (IOL) 手術の揺籃期から完成期に重なった。安全な白内障/IOL 手術の完成に貢献することをテーマとした。合併症の顕生化には時間を要するが、鋭敏な生理学的指標を使用したり、前臨床的評価法などを開発することによって、合併症を予見したり予防したりできる。本総説では、このような単純にして明快な動機付けにて行われた白内障/IOL 手術と手術後の臨床病態生理学上の諸問題を著者自身の研究を中心に解説する。

白内障/IOL 手術の発展初期の背景には、水晶体嚢内摘出術 (intracapsular cataract extraction; ICCE) と水晶体嚢外摘出術 (extracapsular cataract extraction; ECCE) のどちらが生理学的に優位であるかとの議論があった。我々は、フルオレセインという非生理的物質の眼内液から眼外への輸送という観点から、ECCE が ICCE より生理学的に優位であることを示した。

眼内液(硝子体、房水)から生理的、非生理的物質の輸送という生理学的機能は多くの眼内疾患の成立に関与していると考えられる。フルオレセインの次に、炎症性 mediator の一つである prostaglandin (PG) の生合成とその能動輸送に興味をもった。そして、ICCE では ECCE より PG が眼内に貯留する傾向があることや、慢性の嚢胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema; CME) 眼では PG が眼内液に貯留することを見出した。

以上の考察と観察と並行して、術中術後に、ぶどう膜、水晶体上皮細胞の創傷治癒機転で生合成される PG を非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) の局所投与で抑制することにより、CME を予防できるとの仮説を立てた。この仮説

のもとに、臨床実験を行い、1977 年に ICCE の CME 頻度が、NSAIDs の 1 つである indomethacin の点眼により抑制されることを、世界で初めて証明した。この結果はその後、国際的に 40 篇近い論文により追試され、近年の meta-analysis により有効性が確立した。

現在、黄斑浮腫、CME は多くの疾患の合併症として注目を集めている。偽(無)水晶体眼性 CME は、その成因が他のものと比較して単純であり、自然経過も理解されていて、その再現性も高い。偽(無)水晶体眼性 CME 成立機序は、他のより複雑な成因を有する CME の成因の考察に示唆を与える。

我々の研究は、偽(無)水晶体眼性 CME において化学的伝達物質である PG の関与を系統的に示し、血液房水柵の破壊と CME の発生が平行すること、全視野網膜電図 (ERG) の律動様小波の減弱、および最近、術後早期の脈絡膜血流量の低下を明らかにした。そして、これらの諸現象が NSAIDs の点眼で抑制されることを示した。これらのことは、他の疾患などに合併する CME の成因の機序と治療法を考える場合に示唆を与えると考える。

我々は初期のきわめて primitive な方法で、抗 PG 薬の点眼で術後の血液房水柵が修復されることを知り、血液房水柵機能がきわめて敏感な機能であることを見出した。その後、fluorophotometry、レーザーフレアセルメトリーを使用し、血液房水柵機能を指標として、血液房水柵破壊の交感性反応、IOL 固定法、房水柵機能破壊の人種差、手術関連薬、IOL の生体適合性、防腐剤の影響などを検討した。防腐剤の検討により、対緑内障薬により惹起される偽水晶体眼の CME が主剤よりも防腐剤の影響が強いことを明らかにし、防腐剤黄斑症とい

別刷請求先: 462-0825 名古屋市北区大曽根 3-15-68 医療法人湘山会 眼科三宅病院 三宅 謙作

(平成 19 年 10 月 31 日受付, 平成 20 年 1 月 7 日改訂受理) E-mail: miyake@spice.or.jp

Reprint requests to: Kensaku Miyake, M.D. Shohzankai Medical Foundation, Miyake Eye Hospital, 3-15-68, Ozone, Kita-ku, Nagoya 462-0825, Japan

(Received October 31, 2007 and accepted in revised form January 7, 2008)

う新しい概念を提唱した。

我々は、白内障の超音波乳化吸引法が行われる部位、後房レンズの固定部位、そして PG の能動輸送機能の局在が虹彩裏面、毛様突起、および前部硝子体膜などに関連する部位にあり、この部分を観察したいという動機から、Posterior video technique(Miyake-Apple view)を開発した。この方法は、白内障手術手技、合併症の分析評価法、IOL のデザインや固定手技、手術関連デバイスなどの前臨床評価法として、また手術に関連する局所解剖学的興味を持った検討などにおいて、現在、世界的に広く使用されている。本法はまた、これらの情報の伝

達、教育用ツールとしても有用である。

以上述べた偽(無)水晶体眼 CME の成因論、血液房水柵機能を中心にした生理学的検討、および Posterior video technique による前臨床評価は、安全な白内障/IOL 手術の方向付けに一定の役割を果たしたと信じている。(日眼会誌 112 : 214—246, 2008)

キーワード：嚢胞様黄斑浮腫、血液房水柵、Posterior video technique、プロスタグランジン、偽(無)水晶体眼

A Review

Studies on Clinical Pathophysiology of Pseudophakic/Aphakic Eyes —A Journey of 4 Decades

Kensaku Miyake

Shohzankai Medical Foundation, Miyake Eye Hospital

Abstract

My prime years as an ophthalmologist began as intraocular lenses (IOLs) were just entering into the developmental stage, and I took on as my mission to contribute to perfecting safe and reproducible cataract/IOL implantation surgery. Identifying surgical and/or IOL-related complications consumed time ; however, these complications soon became predictable and even preventable with the use of sensitive biological parameters and preclinical evaluation. This was a simple goal for me to pursue my studies on cataract/IOL implantation surgery. I discuss in this review article, based on my previous research, clinico-pathophysiological problems of these intra- and postoperative eyes.

The early phase of cataract/IOL implantation surgery development began with a debate as to which is physiologically superior : intracapsular cataract extraction (ICCE) or extracapsular cataract extraction (ECCE). From the perspective of transporting substances from intraocular fluids to extraocular space, which we studied using a nonphysiological substance, fluorescein, ECCE was confirmed to be physiologically superior to ICCE.

The transport mechanism of both physiological and nonphysiological substances from intraocular fluids (such as vitreous and aqueous humor) is believed to be related to the pathogenesis of various ocular disorders. Following the fluorescein study, I next focused my attention on biosynthesis and active transport of prostaglandin (PG), which are inflammatory mediators. My studies revealed that PG were

more likely to accumulate in ICCE eyes than in ECCE eyes ; higher intraocular concentration of PG was also confirmed in eyes with persistent aphakic or pseudophakic cystoid macular edema (CME).

While conducting the above studies and having made some observations, I postulated another hypothesis on the pathogenesis of aphakic or pseudophakic CME as follows : topical application of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) to eyes with PG, which are biosynthesized intra- and postoperatively during the healing process of uveal tissues and lens epithelial cells, prevents CME. Based on this hypothesis experimental studies were then started, and in 1977 I became the first in the world to prove that topical application of indomethacin, one of the NSAIDs, controls the incidence of CME in ICCE eyes. Thereafter, some 40 follow-up studies have been conducted worldwide, and recent meta-analysis has established the efficacy of indomethacin.

Macular edema and CME are recently of significant interest as complications in various ocular disorders. Compared to other forms of CME, the pathophysiology of CME associated with aphakic/pseudophakic eyes is relatively simple, its natural history is well understood and its reproducibility is high. It is possible that the other forms of macular edema or CME having more complicated pathogenesis may be interpreted by understanding the formation mechanism of aphakia/pseudophakic CME.

Our studies have shown how chemical mediators (PG) are systematically involved in the development

of aphakic/pseudophakic CME, and that they concurrently cause blood-aqueous barrier disruption and CME, decrease oscillatory potential of the full field ERG, and decrease choroidal blood flow at an early postoperative period, and this has recently been proven. All these phenomena, however, can be effectively prevented by topical application of NSAIDs. I believe these findings provide significant information when considering the pathogenesis and treatment of CME associated with other ocular disorders.

Using the primitive method of an early phase, I discovered that anti-PG eye drops can treat disrupted blood-aqueous barrier, and confirmed that the blood-aqueous barrier function is indeed a very sensitive function. I next applied fluorophotometry and laser flaremetry. Using blood-aqueous barrier function as a parameter, the following were evaluated: consensual reaction of blood-aqueous barrier disruption, method of IOL fixation, racial differences in disruption of the aqueous barrier function, drugs used perioperatively, biocompatibility of IOL materials, and effects of preservative agents. Research on preservative agents disclosed that the preservative agent in anti-glaucoma drops more strong by induced pseudophakic CME than the anti-glaucoma agent itself. Thus, this introduced a new concept called "pseudophakic preservative maculopathy".

Our desire to closely observe the endosurface of the iris, ciliary processes and anterior vitreous face, all of which are closely related to phacoemulsification techniques, posterior chamber lens fixation, and active transport of PG, led me to the development of "Posterior video technique" (Miyake-Apple View). The technique since then has been used to evaluate cataract surgical techniques, to analyze complications, to review IOL designs and fixation techniques, to pre-clinically evaluate surgical devices, and to study variations of local anatomy related to cataract/IOL surgery. The method is also useful as an educational as well as a presentational tool, and it has now been accepted world-wide.

The pathogenesis of aphakic/pseudophakic CME, physiological evaluation centering on blood-aqueous barrier function, and preclinical evaluation using the Posterior video technique have all played a significant role in establishing today's safe cataract/IOL implantation surgery.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112: 214—246, 2008)

Key words: Cystoid macular edema, Blood aqueous barrier, Posterior video technique, Prostaglandin, Pseudophakic/aphakic eye

I はじめに

白内障/眼内レンズ(IOL)手術は年間 90 万眼以上行われるなど進歩発展をとげている。本総説ではこの過程の中で著者自身が関心を持ち、直接かかわった嚢胞様黄斑浮腫(cystoid macular edema; CME)の成因など生理学的側面の検討を中心に、本手術の過去と現在における臨床病態生理学的研究の知見とその意義について解説を加える。

著者が眼科医になった 1967 年(昭和 42 年)は我が国で水晶体嚢内摘出術(intracapsular cataract extraction; ICCE)がようやく全盛期に入り、これはその後 10 年程継続した。1978 年(昭和 53 年)には超音波乳化吸引法(phacoemulsification and aspiration; PEA)を当院でも導入し、IOL への関心の高まりとともに PEA のみならず再び計画的な水晶体嚢外摘出術(extracapsular cataract extraction; ECCE)への回帰もみられた。著者らの時代は、白内障手術の代表的手技 ICCE, ECCE, PEA さらに各種 IOL 移植術をすべて、かなり詳細に経験できたことが白内障/IOL 手術の病態生理に興味を持つ基本的な背景になった。

ICCE 後の無水晶体眼、特に硝子体脱出眼では CME が多発し、このような症例で蛍光眼底造影を行うと硝子体腔に著しいフルオレセインの透過とその貯留がみられることを経験した(図 1)。この頃、Cunha-Vaz と Maurice のフルオレセインの硝子体腔からの能動輸送に関する有名な実験¹⁾に遭遇した。この実験で彼らはフルオレセインという非生理学的物質の硝子体腔への inward transport より outward transport が約 30 倍強いこと、そして主にそれが網膜血管によって行われることを示した¹⁾。我々は正常に近い人眼を用いて、眼内各細胞によるフルオレセインの能動輸送量を比較定量したが、網脈絡膜血管が 76% 担当しており、虹彩毛様体も 24% 担当している結果を得た²⁾。我々はさらに、vitreous fluorophotometry の手法を用い Blair らの方法³⁾により硝子体腔からのフルオレセインの能動輸送機能が ICCE では ECCE より劣っていること⁴⁾⁵⁾、また慢性の CME を有する症例では極端に低下していること⁶⁾を発見した(図 2, 図 3)。これらの研究はフルオレセインナトリウムという非生理学的 tracer の挙動(硝子体腔から血行への輸送)という指標において ECCE は ICCE よりも有意に生理的であり、慢性 CME 眼ではこの機能に障

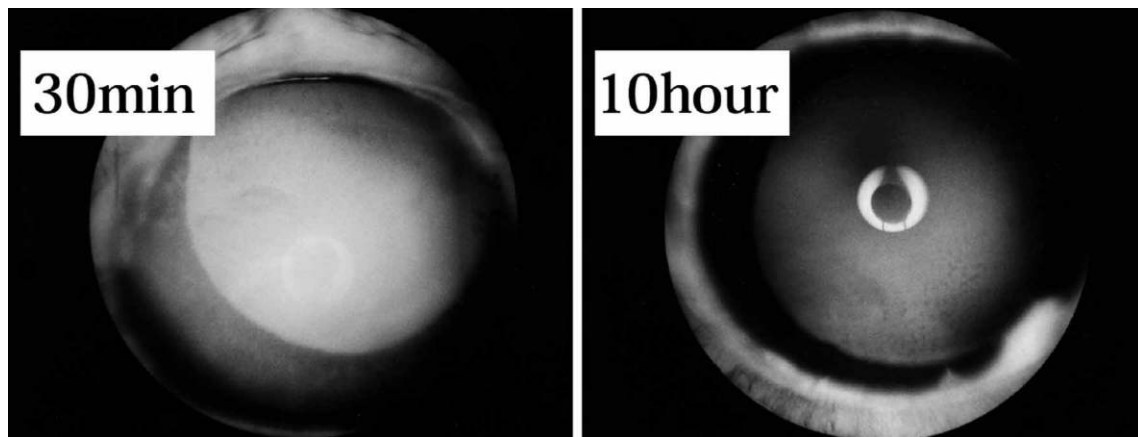


図 1 水晶体嚢内摘出術(ICCE)の硝子体脱出眼の蛍光眼底血管造影。
硝子体腔に著しいフルオレセインの透過(左, 30 秒), 長時間の色素の貯留(右, 10 時間後)が認められる(原図)。

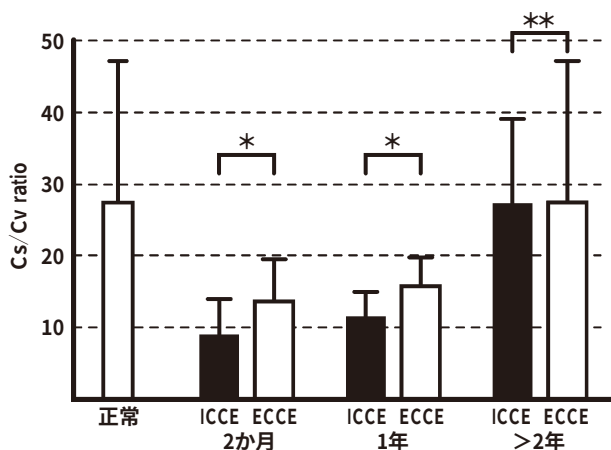


図 2 硝子体腔からのフルオレセインの能動輸送機能。
硝子体腔中の色素最高濃度(Cv)と同時点の血漿中の濃度(Cs)の ratio により検討した結果, 術後 2 か月, 1 年まで水晶体嚢外摘出術(ECCE)は ICCE より輸送機能が大きい, 2 年後には ICCE と ECCE に差がなくなり, 正常化する。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

(文献 4 より許可を得て, 改変転載)

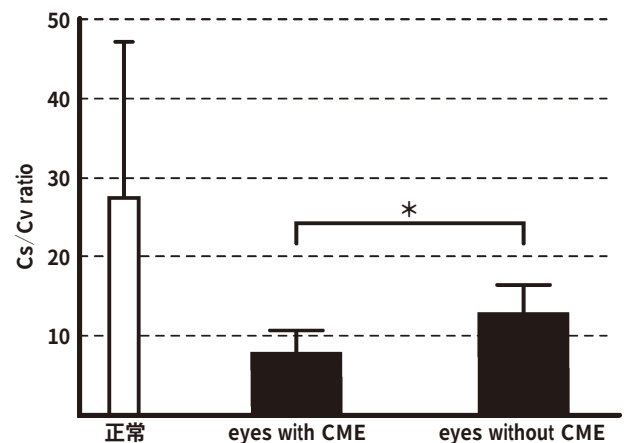


図 3 慢性嚢胞様黄斑浮腫(CME)を有する偽(無)水晶体眼と CME のない偽(無)水晶体眼の比較。

図 2 と同様の方法で比較した。前者のフルオレセインの能動輸送機能の低下を示す。* : $p < 0.001$ 。

(文献 6 より許可を得て, 改変転載)

害あることを示している。

上述の事実はフルオレセインナトリウムという非生理的物質の挙動において, ある種の術後無水晶体眼ではこれらの物質が貯留しやすいことを示した結果である。それでは CME など術後炎症にかかわる物質とその挙動はいかなるものであろうか。さらにその物質の挙動は ECCE, ICCE あるいは CME が出現する無水晶体眼の間で差があるのであろうか, という疑問が出てくる。

折しも, 1970 年代に入り, IOL はさまざまなデザインが試みられ始めた。ICCE 後の無水晶体眼で CME が多発することを経験したが, さらにこれに各種 IOL を挿入することによって CME の頻度はますます高くなった。特に一時期使用された Binkhorst の ICCE 後の iris-

clip IOL はほとんど 100% に CME が出現した。CME はきわめて厄介な術後合併症としてトピックとなった。Worst は水晶体摘出, IOL 挿入などにより房水中に生理学的に有害な物質が発生し貯留が起こるという仮説を報告し, これを彼は Aqueous Biotoxic Complex (ABC) 説と述べた⁷⁾。Binkhorst は眼内に隔壁(水晶体後嚢や硝子体)が生理学的位置に存在しないことにより起こる CME, 角膜浮腫, 網膜剝離などの症候群を barrier deprivation syndrome と呼び, この syndrome からみた場合に ECCE が ICCE より生理学的に優位であるとした⁸⁾。これらオランダ学派の提案は, 文学的ではあるが著者の研究に大きな刺激を与えた。

Ambache 他が前房, 特に虹彩の機械的刺激により房水中に生理学的活性物質の生合成が起こることを見出し, これを irin と呼んだ⁹⁾。その後 irin は prostaglandin (PG) E_2 と $F_2\alpha$ であることが同定された¹⁰⁾。これと前後

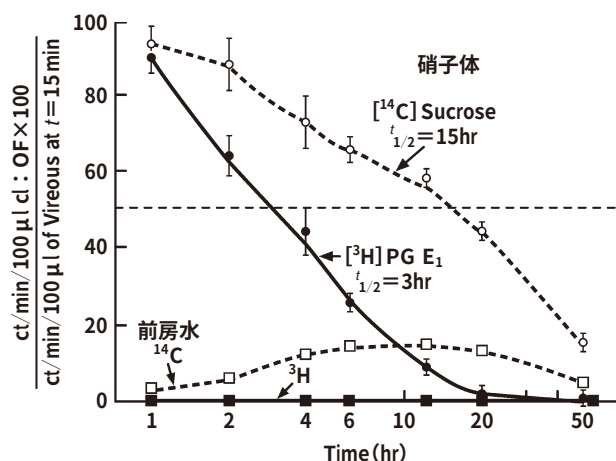


図 4 硝子体腔に注入した $[^{14}\text{C}]$ Sucrose と $[^3\text{H}]$ prostaglandin (PG) E_1 の硝子体と前房水中の濃度の経時的变化の比較.

硝子体の濃度は後者は前者の 5 倍の速さで減少し、後者は前房水に出現しないのに対し、前者は出現する。この結果は PG E_1 が後房で能動輸送されて眼外へ出ていることを示し、前者は前房経由で受動的に減少していることが示された。

(文献 11 より許可を得て転載)

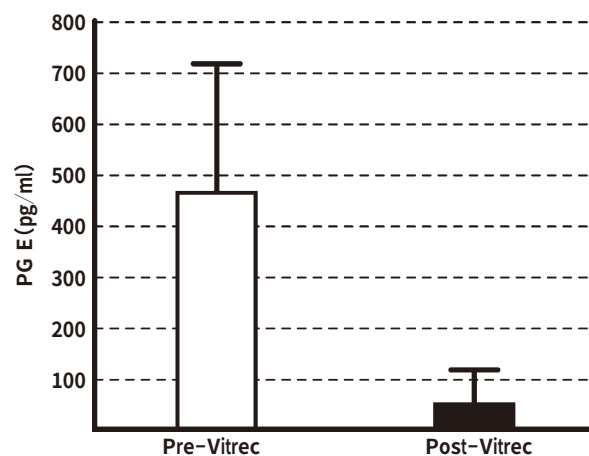


図 5 硝子体脱出を起こし慢性 CME を起こしている偽(無)水晶体眼における房水中 PG E の定量.

硝子体脱出を起こし、慢性 CME を発症した偽(無)水晶体眼で CME 治療のための硝子体切除術を行う前 (Pre-Vitrec) と後 (Post-Vitrec) の房水中の PG E を定量すると、後者は前者と比較し有意に低値を示す. $n = 9$, $p < 0.05$.

(文献 12 より許可を得て、改変転載)

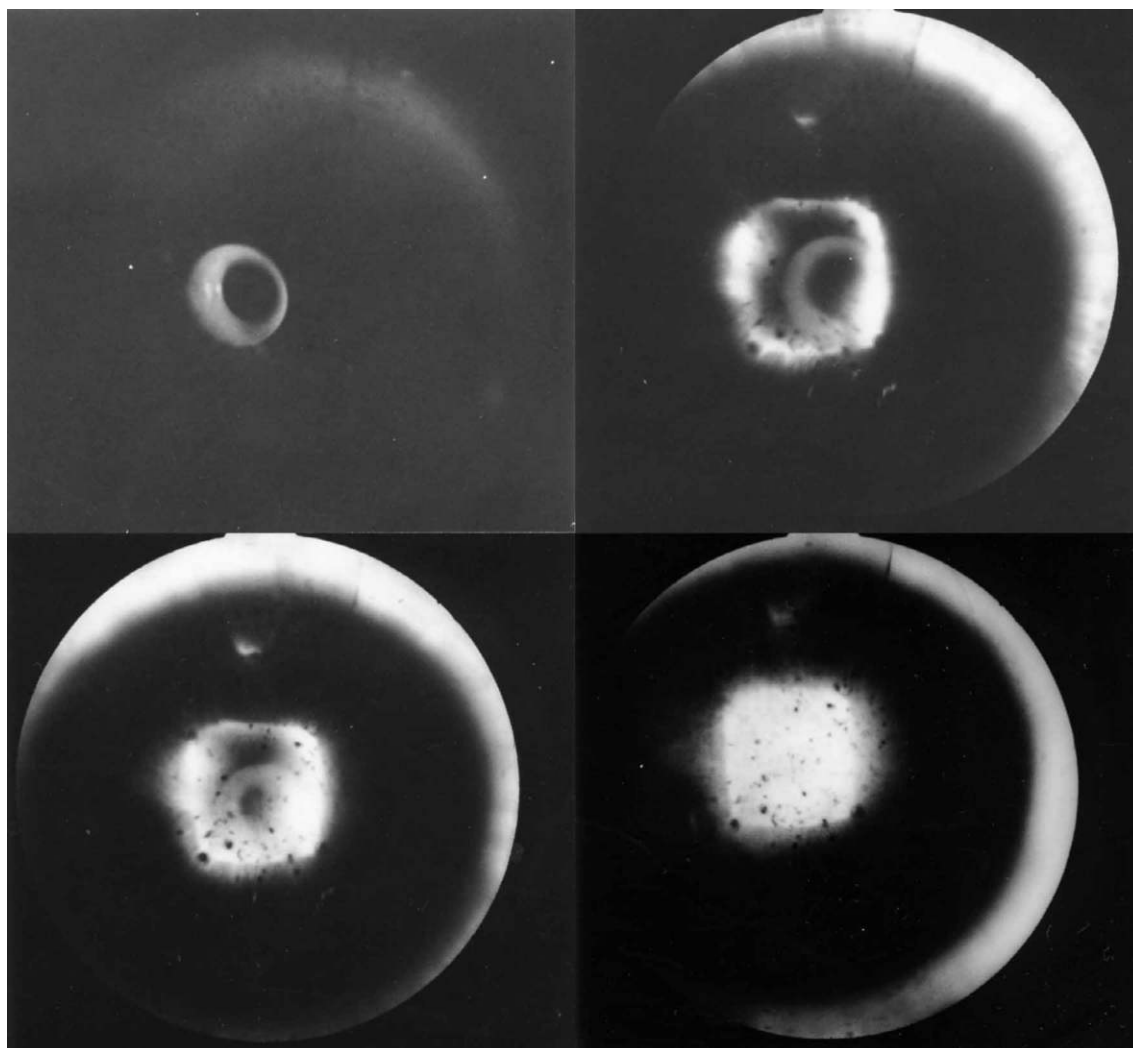


図 6 Binkhorst iris-clip IOL 移植眼の瞳孔縁には著しいフルオレセインの漏出を認めた(原図).

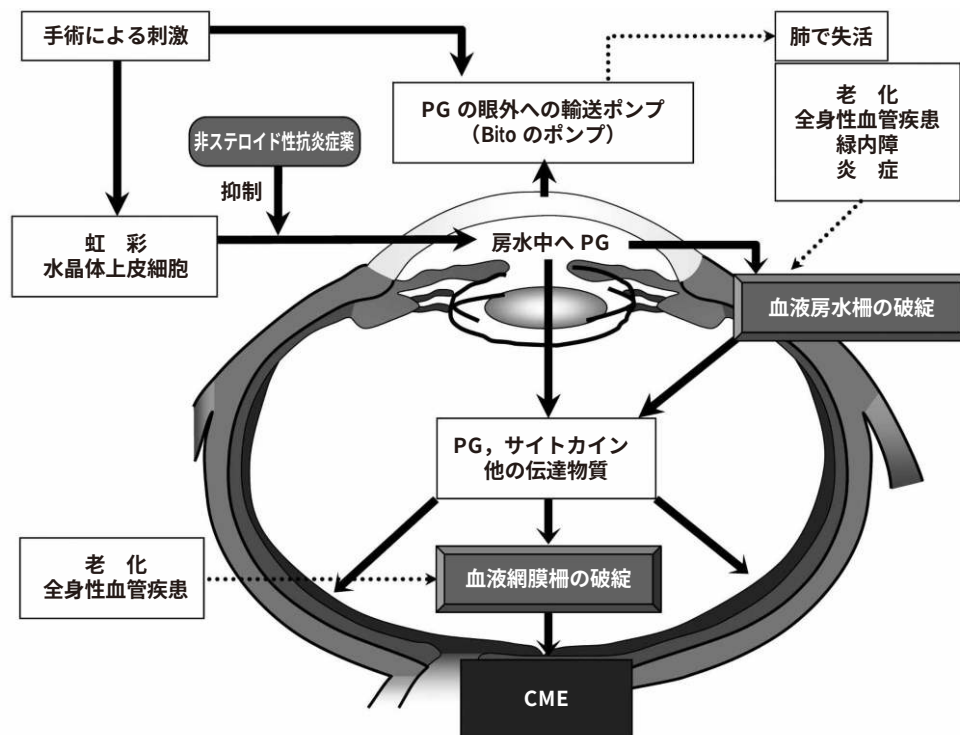


図 7 偽(無)水晶体眼 CME の発生機序に関する作業仮説。

(文献 13, 80 などより許可を得て, 改変転載)

して PG の能動輸送に関する Bito と Salvador の実験¹¹⁾に遭遇したのは幸運であった。彼らはこの実験で PG は硝子体腔あるいは房水中から後房、特に毛様突起と虹彩裏面において眼外へ能動輸送されることを示した¹¹⁾。この PG の能動輸送の現場がまさに白内障/IOL 手術の場所、現場そのものであることは著者にとってきわめて衝撃的なことであった(図 4)。

我々は 1980 年に、硝子体脱出を起こし、慢性の CME を起こしている偽(無)水晶体眼における房水中の PG E の定量を行ったところ、その上昇と硝子体切除による低下を見出した¹²⁾(図 5)。上述の Binkhorst の iris-clip IOL 移植眼は、まさにこの能動輸送の現場を障害する実験的な器具のようにも思えた。このような症例では 100% の CME が発生し前眼部の蛍光像は図 6 に示すごとく、著しい蛍光色素の漏出を示した。

以上の観察と考察から、CME は白内障/IOL 手術の非生理学側面の合算のように考えられ、CME を抑制する生理学的に合理的な手術手技や IOL のデザインと固定法、薬理的な CME の予防法の開発へとテーマは移っていった。

II 非ステロイド性抗炎症薬点眼による白内障/IOL 手術後の CME の予防

1. 成因論に関する作業仮説¹³⁾

白内障/IOL 手術に代表される眼内手術後の CME については、低眼圧説¹⁴⁾、硝子体牽引説¹⁵⁾、炎症説¹⁶⁾など

が成因として提案されてきた。ここでは上述の背景から我々が提案した炎症説の 1 つである PG 説による成因論の作業仮説を述べる(図 7)。本仮説は 1976 年に報告¹³⁾されて以来ほとんど改変していない。

手術刺激により前部ぶどう膜および水晶体上皮細胞により生合成された PG など炎症性の mediator⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾¹⁸⁾により血液房水柵の破壊が起こる¹⁹⁾²⁰⁾。その結果、房水中にさまざまな炎症性の mediator が貯留する。この貯留には虹彩毛様体中存在するいわゆる PG の能動輸送の低下¹¹⁾もかかわっている。

これらの諸物質は、硝子体中を拡散し網膜血管の透過性の亢進を起こさせる。すなわち血液網膜柵の破壊が起こる²¹⁾。その結果、時間の経過とともに CME が発生してくると思われる。この際、血液房水柵および血液網膜柵の破壊の predisposition として老化、高血圧、糖尿病などの存在が CME 発生の増悪因子となると考えられる。

2. 初期の試行錯誤

上記の作業仮説に従い、いくつかの試みを行った。当時、経験的に術後炎症の抑制には副腎皮質ステロイド薬の点眼が使用されてきた。しかし、これらの有効性は低かった。

上記の仮説に従い、我々は抗 PG 薬である非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)による予防に着目した。Indomethacin など NSAIDs の内服薬による予防の試みを行ったが、これは

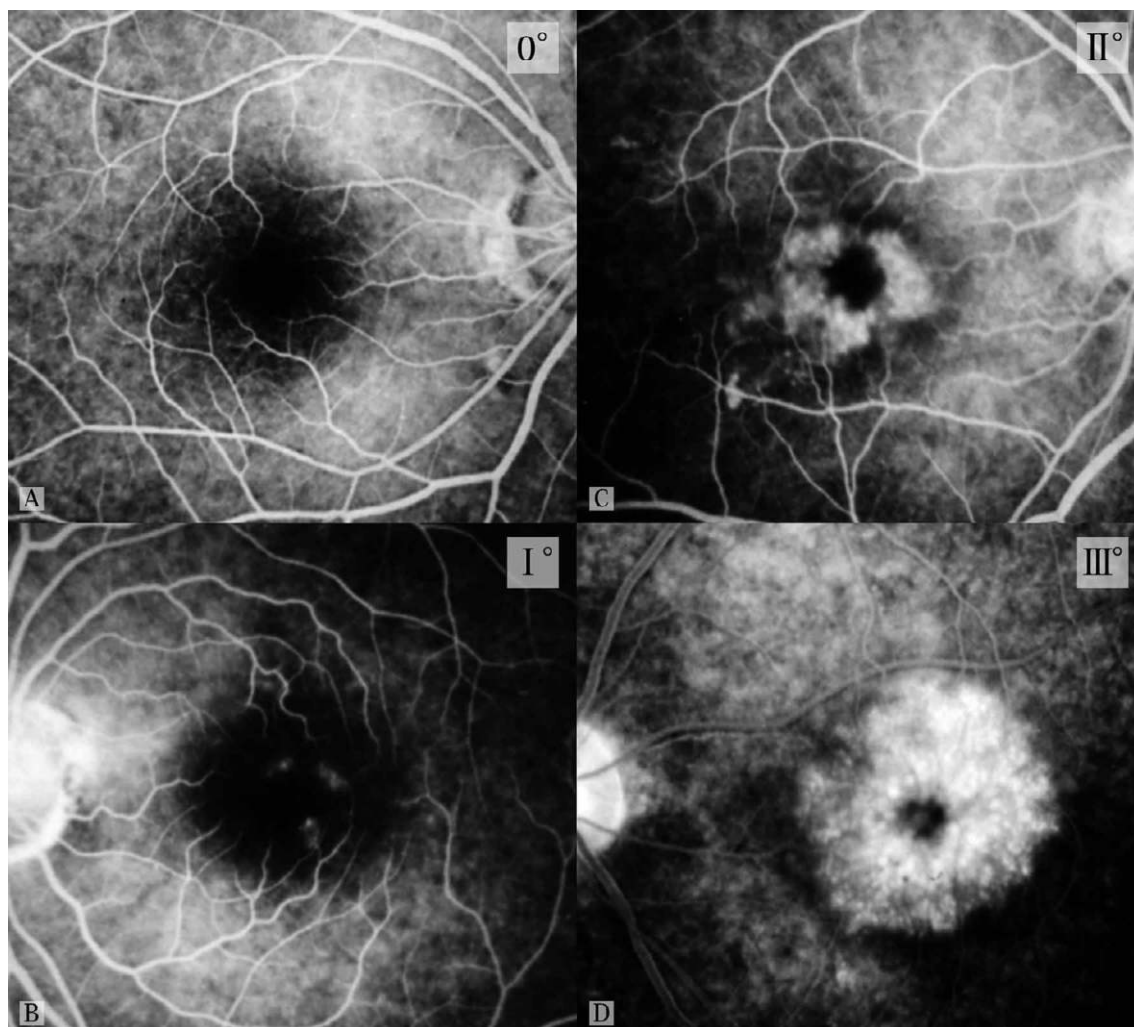


図 8 蛍光眼底造影法による CME の重症分類.

Grade 0° : 蛍光色素の漏出を認めない. Grade I° : わずかな色素の漏出を認める. Grade II° : 星芒状の色素漏出パターンを認めるが直径 2 mm 未満. Grade III° : 星芒状の色素漏出パターンの直径 2 mm 以上.

(文献 120 より許可を得て転載)

全く無効であった. Indomethacin は房水中から能動輸送されているためであった²²⁾.

これに続いて座薬を使用してみた. 座薬の効果は少なからず認められたが, この方法は手術後に使用する方法として全く実用的でなかった.

これらの試行錯誤の最中に Sawa と Masuda による indomethacin の局所投与による軟性白内障の吸引中の術中縮瞳の抑制に関する研究²³⁾に遭遇した. 彼らは 1 % の indomethacin のごま油による懸濁液を使用していた.

我々はこの方法に従い, ICCE 後の血液房水柵ならびに CME の発生様態を検討した.

3. 最初の実験¹³⁾

〔症例〕60 歳以上の症例で(平均 68 歳), 全身疾患のない老人性白内障が選ばれた. 全例で 119 眼で合併症のない ICCE を行った症例である. 30 眼が実験群で残りの 89 眼が 2 群の対照眼になった.

〔手術症例, 手術法〕1 人の術者が通常の冷凍摘出に

よる ICCE を行った. 全症例 140 度の二面角膜切開で周辺虹彩切除が行われた. 10-0 ナイロンを使用し, 3 つの角膜縫合を行った.

〔薬物の投与方法〕実験群には 1 % ごま油, indomethacin, 懸濁液を使用した. 手術前に 3 回点眼を行い, 術後は 1 日 3 回 40 日間, 点眼を行った. Indomethacin の点眼と同時に通常の術後点眼すなわち 1 % betamethasone と抗生物質の点眼が行われた. 2 群の対照群に対しては, 陰性対照として indomethacin 以外の通常の術後点眼のみ, そして陽性対照群には indomethacin を含まないごま油と通常の術後点眼が行われた.

〔結果〕すべての症例において術後 3 週から 7 週にかけて蛍光眼底造影が行われた. CME の grading は次のように行われた(図 8). 蛍光色素, 後期における所見を対象として Grade 0°は蛍光の漏出が全く認められなかったもの, Grade I°はわずかな蛍光色素の漏出を認めた. Grade II°は典型的な星芒状のフルオレセインの

表 1 Indomethacin 処置群と 2 つの対照群における CME の重症度と分布

	疾患の重症度(眼)				
	0°	I°	II°	III°	Total
Indomethacin 処置群	27 (67)	8 (20)	5 (13)	0 (0)	40 (100)
陰性対照群	16 (23)	17 (25)	21 (32)	13 (20)	67 (100)
陽性対照群	9 (23)	12 (31)	14 (36)	4 (10)	39 (100)

眼数(%). Indomethacin 処置群は有意に ($p < 0.005$) CME 頻度が低い.
(文献 13 より許可を得て転載)

漏出パターンが認められたが、その直径は 2 mm 未満であった。Grade III° は著明な星芒状の蛍光色素の漏出が認められ、その直径が 2 mm 以上であった。表 1 に結果を示す。蛍光色素の漏出すなわち grading で I°, II° ないし III° は 2 つの対照群では 77% に認められた。しかし、indomethacin 処置群では 33% にしか認められなかった。この結果は、indomethacin 処置が CME を有意に抑制していることを示している ($p < 0.005$)。

4. その後の結果および meta-analysis の結果

著者の最初の報告¹³⁾以来、36 編 NSAIDs の局所投与による白内障手術後の CME の予防と治療に関する論文がみられる^{24)~59)}。その総合的な評価として Rossetti らの meta-analysis の結果²⁴⁾を記載する。

〔目的〕白内障手術後の CME 発生の予防と慢性 CME に対する NSAIDs の局所投与の効果を meta-analysis の手法で検討することである。

〔研究、デザイン〕無作為な臨床的検討 randomized clinical trial (RCT) の出版されたデータの系統的評価すなわち meta-analysis である。実際に評価の対象になったのは、CME 予防効果に関する 2,898 眼を含む 16 の RCT と慢性の CME の治療効果をみた 187 眼を含む 4 つの RCT の評価であった。

主な臨床的な指標としては、蛍光眼底造影法で診断された CME あるいは臨床的に意義のある CME の頻度、そして視力が含まれた。

〔結果〕CME の頻度は使用された研究計画によって報告ごとに相当な差があったが ODDs 比でみる蛍光眼底造影法で検出できる CME の頻度の予防効果 (ODDs 比 0.36) および臨床的意義のある CME (ODDs 比 0.49) でいずれも効果があった。また、視力改善に関しても ODDs 比で 1.97 の有意な効果を認めた。ただし、検討した 20 の RCT の中にはなお研究デザイン、症例数などで改良の余地を残すものも含まれていた。

〔結論〕偽(無)水晶体眼の CME の NSAIDs による予防および慢性の CME に対する治療は効果があることが判明した。残された問題点として、今日まで行われた RCT はその質において問題点があり、よりよく計画さ

れた RCT が今後必要である。特に臨床的 CME の視力の効果に関しては、検討が必要である。

Sivaprasad らは、NSAIDs の点眼による白内障手術後の CME の治療に関する系統的 review を報告している⁶⁰⁾。

〔目的〕NSAIDs の点眼による白内障手術後の CME 発生の治療に関する効果を検討することであった。

〔方法〕NSAIDs の白内障手術後の CME 治療に関する報告された 7 つの RCT^{55)~58)61)~63)} の系統的評価であった。

〔結果〕7 つの RCT で 266 人の症例に対する検討が行われた。4 つの RCT は NSAIDs の慢性 CME に対する効果、また 3 つの RCT は NSAIDs の急性の CME に対する効果を検討したものであった。Indomethacin の内服と fenoprofen の点眼の効果はほとんど認められなかった。0.5% ketorolac の点眼は慢性の CME で効果が認められ、また急性の CME に対しても NSAIDs の点眼は効果を示していた。RCT の質に関してはいろいろ問題を残していた。

〔結論〕0.5% ketorolac の点眼は慢性の CME の治療に有意な効果を示した。しかしながら、術後の急性の CME に関する NSAIDs の効果についてはなお十分な証明がない。

以上の 2 つの meta-analysis が示すように、薬物の正確な効果の判定には、詳細なデザインの科学的検討と年月を必要とすることを示している。NSAIDs の点眼に有意な効果が明らかになった。しかしながら、この治療法の視力に関する効果や副腎皮質ステロイド点眼との正確な比較において、なお十分な証明がなされていないというのが現状であると考えられる。

5. 最新の我々の検討結果⁶⁴⁾

そこで、我々は現在最も汎用されている 0.1% diclofenac の点眼と有効な副腎皮質ステロイド点眼である 0.1% betamethasone の手術後の血液房水柵破壊および CME 発生の予防効果に関する多施設の prospective randomized trial を企画した。

〔目的〕NSAIDs の点眼である 0.1% diclofenac と副腎皮質ステロイド点眼として 0.1% betamethasone の、最新の術式である小切開 foldable IOL 移植術後の CME の予防と血液房水柵破壊に関する効果を検討することである。

〔研究デザイン〕多施設、前向き、二重盲検、無作為試験であった。

〔症例と方法〕合計 142 名が対象となり男 63 名、女 79 名、71 名が diclofenac を、他の 71 名が betamethasone の点眼を投与された。

患者は PEA 法に引続き foldable IOL を移植された症例で無作為に diclofenac の点眼か betamethasone の点眼に振り分けられ、これらの点眼は術後 8 週間行った。

CME の頻度と重症度が蛍光眼底造影法で検討された¹³⁾ (図 8). 血液房水柵の破壊の程度はレーザーフレアセルメトリーによって毎週検討を行い, 術後 8 週まで行った. CME の頻度は術後 5 週において検討した.

〔結果〕術後 5 週における CME は diclofenac のグループで 18.8%, betamethasone のグループで 58.0% であり, 統計学的有意 ($p < 0.001$) に diclofenac グループの頻度が少なかった (表 2). 術後 1 および 2 週において, 前房フレア値が diclofenac グループにおいて betamethasone グループよりも有意 ($p < 0.05$) に低値であった (表 3). 眼圧は, 術後 8 週において betamethasone グループの方が有意に高値を示した ($p = 0.003$). 視力は術後 8 週まで両群の間に有意差を認めなかった.

〔結論〕Diclofenac の点眼は betamethasone の点眼よりも術後の CME の予防と血液房水柵の破壊に対し有意に効果的であった. Betamethasone で認められた眼圧の上昇も diclofenac では認められず, 術後早期の炎症の抑制には NSAIDs を最初に考慮すべきと考えた.

この比較的良質な prospective randomized trial においても NSAIDs の点眼は副腎皮質ステロイド点眼よりも有効であることが示された. さらに, 眼圧上昇などの副作用を認めなかったことも臨床的に意味がある. しかしながら, 最近の他の研究^{(65)~(67)}を含めこの検討においても術後視力にどのような影響を及ぼすかに関しては一定の結果が得られていない.

表 2 Diclofenac と betamethasone 処置群における CME 重症度と頻度

	CME Grade				発生頻度	統計解析
	0°	1°	2°	3°		
Diclofenac	56	9	3	1	18.8%	$p = 1.638 \times 10^{-6}$
Betamethasone	29	20	17	3	58.0%	

有意 ($p < 0.001$) に前者の発生頻度と重症度が低い.

Statistical analysis: Mann-Whitney's U-test

CME 重症度の判定は蛍光眼底造影法による Miyake 分類に基づいた.
(文献 64 より許可を得て転載)

6. NSAIDs 点眼による白内障/IOL 手術後の CME の予防: 小活

CME と血液房水柵破壊を含む術後炎症の予防には, NSAIDs の点眼は副腎皮質ステロイドの点眼に比較し, 有効である証拠が長い年月をかけて蓄積されてきた. 現在, 手術直後の quality of vision 改善として術後早期の視力の回復も重要な要素となってきた. そのような時代の要請に合致したより眼内移行のよい, 例えば Pro drug である nepafenac⁽⁶⁸⁾ などの NSAIDs の開発や NSAIDs 点眼自身の合併症の減少などが今後の問題である. また, 基礎的な問題として, なぜ NSAIDs 点眼が副腎皮質ステロイド点眼より有効に関する機序が明らかでない.

III 偽(無)水晶体眼—CME 成因研究の他の原因による CME 研究に与える意義

CME あるいは黄斑浮腫は, 表 4⁽⁶⁹⁾ に示すごとく, 眼内手術後のみならず多くの疾患の合併症として今日, 最も注目されているものの 1 つである.

それらの多くの CME の中で, 偽(無)水晶体眼 CME はきわめて再現性の高い現象で, かつその病態生理が他疾患に合併する黄斑浮腫や CME より比較的単純であり, 他疾患などに合併する CME の病態生理考察に示唆を与えるものと考えている. ここでは, 偽(無)水晶体眼性 CME の成因として PG の関与性を示唆した我々の一連の研究を中心として, その研究の結果が一般的な黄斑浮腫あるいは CME の成因, 研究にどのような示唆を与えているかを要約する.

1. 化学的伝達物質の関与を系統的に示唆した

一般的に黄斑浮腫の成因は, ① 血管内外の静水圧勾配の上昇, ② 内方, 外方血液網膜柵の破壊, ③ 血管透過性の亢進などが考えられる⁽⁷⁰⁾. 表 4 に示した各眼疾患などに続発する黄斑浮腫では, 上記 3 点の異常をさまざまなプロセスを通じて発現する.

網膜組織では, 血管外組織における液の貯留は正常状態では血液網膜柵の存在によって抑制されている. 血液網膜柵は一般に網膜血管の内皮細胞(内方血液網膜柵)と網膜色素上皮細胞(外方血液網膜柵)に分類され, これら

表 3 Diclofenac と betamethasone 処置群における前房フレア値の術後比較

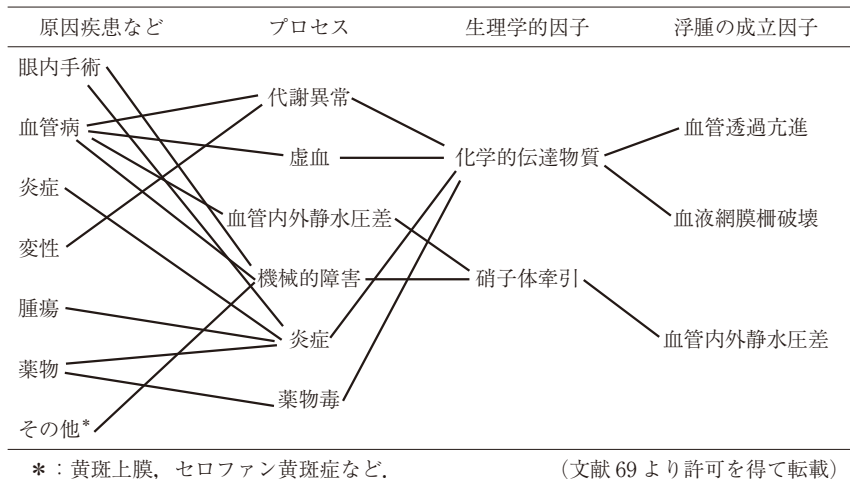
	術前	術後					
		1 日	3 日	1 週	2 週	5 週	8 週
Diclofenac	7.37 ± 4.67 (n = 71)	14.71 ± 10.35 (n = 70)	13.19 ± 9.18 (n = 71)	12.10 ± 7.42 (n = 71)	11.67 ± 6.99 (n = 71)	9.45 ± 6.75 (n = 70)	8.45 ± 5.99 (n = 65)
Betamethasone	7.38 ± 5.19 (n = 70)	12.92 ± 6.84 (n = 70)	15.27 ± 13.13 (n = 71)	15.65 ± 12.99 (n = 71)	16.02 ± 12.14 (n = 71)	9.45 ± 5.73 (n = 70)	7.98 ± 3.78 (n = 62)
P 値	p = 0.984	p = 0.230	p = 0.275	p = 0.048	p = 0.010	p = 0.989	p = 0.589

術後 1 週と 2 週において有意 ($p = 0.048, 0.010$) に前者のフレア値が低い. (文献 64 より許可を得て転載)

データは平均値 ± 標準偏差.

Statistical analysis was performed using Welch's t-test.

表 4 黄斑浮腫の成因に関連する諸因子



が協調して網膜柵の健全性を維持している。この柵機能はさまざまな機序で破壊される。

近年、各種疾患、病態などにおける血液網膜柵の破壊、そして引き続き起こる黄斑浮腫の成因として注目されているのは液性の化学的伝達物質の役割である(表 4)。最近、Kent, Viores, Campochiaro は、その役割に関する優れた総説⁷¹⁾を表している。彼らは液性伝達物質と、その内方血液網膜柵破壊に対する関与の研究を以下のごとく review している。

糖尿病網膜症をはじめとするいわゆる虚血性の網膜症では、vascular endothelial growth factor(VEGF)、アデノシン、ヒスタミンなどが血液網膜柵を破壊する主な伝達物質として注目されている^{21)72)~75)}。また、実験的に全身投与あるいは硝子体内に投与した insulin-like growth factor (IGF-1) も血液網膜柵の破壊を起こす^{76)~78)}。手術的侵襲を含む外傷が眼組織に加えられた場合には、細胞膜のリン脂質から phospholipase が活性化され、いわゆる prostaglandin cascade が作動する。そして、PG, leukotrien, platelet activating factor (PAF)⁷⁹⁾などが生合成される。PG は広く術後の炎症および炎症性の CME の成因と考えられるようになった^{12)17)80)~82)}。Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 α , β) は、眼球の炎症性疾患に関連するサイトカインと考えられている⁸³⁾。また、前述の VEGF は自己免疫ぶどう膜炎では生合成の増加が認められ、炎症性疾患にもかかわっていることが示唆されている⁸⁴⁾。

上述の炎症性伝達物質の関与に関する研究は、すべて基礎の領域でこれらの諸物質が同定されてから約 10 年を経て眼科の領域で検討されている場合が多い。そのような意味から、著者らが中心になって行った術後 CME に関する PG の関与は、基礎領域で最も早い研究であったため、臨床的にも、化学的伝達物質の関与に関する最も早い系統的研究になった。以下に概要⁸⁰⁾⁸¹⁾を示す。

古典的な炎症学において、既に炎症に関する液性伝達

表 5 Menkin による炎症に関する液性伝達物質関与の証明の条件

- 原因物質を局所で証明
- アンタゴニストによる原因物質の抑制
- 原因物質の量と症候の平行
- アンタゴニストによる症候の抑制

物質の関与が示唆されていて、Menkin は表 5 のごとくその証明に関するいくつかの条件を示している。我々の PG の CME に関与する可能性の研究をこの条件に従って示す。

1) 原因物質の局所での証明

我々は一般的な ICCE 後の前房水中に PG が発生することをヒトの眼で定量している⁸²⁾。また、慢性の CME を有する症例の同じく房水中において、PG が増加しこれが硝子体切除により減少することを認めた¹²⁾。さらに、高等哺乳類ヒトの眼を使用し、白内障/IOL 手術後の前房水中に PG E₂が対照と比較し増加することを示した¹⁷⁾(表 6)。

2) アンタゴニストによる原因物質の抑制

ヒトの眼を使用した実験的な白内障/IOL 手術眼において、PG E₂の増加を認めた¹⁷⁾ことは上述したが、この実験系において、NSAIDs の点眼によってこの増加が抑制されることを認めた。さらに、この増加が術後 1 日目よりも 8 日目に大きいことや PEA 単独眼よりも水晶体嚢内に IOL を挿入した症例において増加していることを認めた¹⁷⁾(表 6)。これらはいずれも術後炎症や CME の術後の自然経過と一致するものである(後述)。

3) 原因物質の量と症候の平行

我々は近年、血液房水柵破壊と CME の発生頻度に関する多施設の前向きな二重盲検的研究を行った⁸⁵⁾。

図 9 に示すごとく、血液房水柵の破壊が diclofenac 投与群では術後 1 日目をピークとして以後フレア値が漸減するのに対し、fluorometholone 点眼処置では術後 1 日

表 6 ヒヒ眼前房水中プロスタグランジン E₂ 定量の結果*

	Group 2 (PEA)	Group 3 (PEA, PCL)	Group 4 (PEA, PCL, Indomethacin)	Group 5 (PEA, PCL, Betamethasone)
術後 1 日目 (ng/l)	57	840	147	600
	42	332	42	243
	33	155	57	2,990
	172	309	82	1,325
平均値±標準偏差	76.00±32.38	409.00±148.94 [†]	82.00±23.18 [‡]	1289.50±609.89
術後 8 日目 (ng/l)	606	7,020	146	9,000
	698	2,670	87	8,030
	219	10,470	63	8,690
	245	...	...	...
平均値±標準偏差	442.00±122.80 [§]	6720.00±2256.66 [†]	98.67±24.66 [‡]	8573.33±286.03 [§]

Group 2: 超音波乳化吸引法 (PEA) のみ, Group 3: PEA と後房レンズ (PCL) 移植で無処置, Group 4: 同じく indomethacin 点眼処置, Group 5: 同じく betamethasone 点眼処置.

すべて, 無手術の対照 (Group 1, 省略) と比較して, PG E₂ の増加が示され, この増加は PCL を移植した方が大きく, 術後 8 日の方が 1 日より, また betamethasone 処置群が indomethacin 処置群より大きかった.

*: All readings of group 1 (control) subjects were less than 25. For group 1, $p < 0.01$. PEA indicates phacoemulsification and aspiration, and PCL, posterior chamber lens implantation.

†: $p < 0.05$ (Group 2 との比較)

‡: $p < 0.05$ (Group 3 および 5 との比較)

§: $p < 0.05$ (術後 1 日目との比較)

(文献 17 より許可を得て転載)

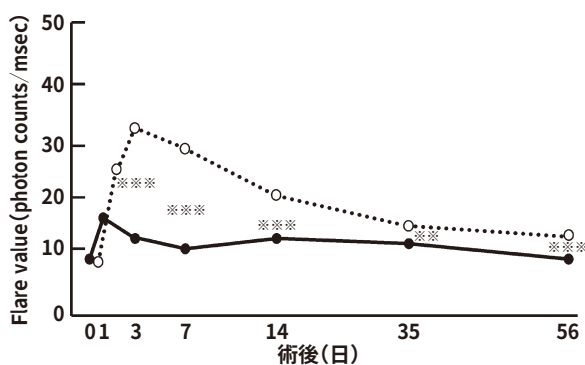


図 9 Diclofenac 処置群と fluorometholone 処置群の前房フレア値, 術後経過の比較.

前者は術後 1 日をピークに漸減するのに対して, 後者は始終高値を示し, ピークは術後 1 日ではなく 1, 2 週にスパイク状の上昇を示す.

—●—: Diclofenac, ...○...: Fluorometholone.

: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$, Welch t-test.

(文献 85 より許可を得て, 改変転載)

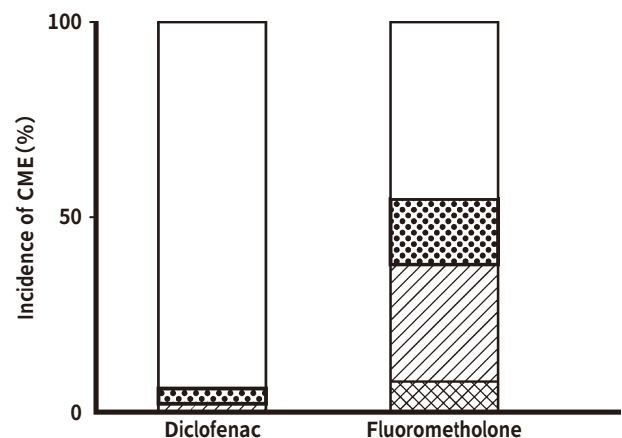


図 10 Diclofenac, fluorometholone 処置群の術後 5 週の CME 頻度, 重症度分布.

後者は前者より有意に頻度が高い.

□: 0°, ■: I°, ▨: II°, ▩: III°, $n = 53$, $p = 3.4 \times 10^{-8}$.

(文献 85 より許可を得て, 改変転載)

ではなく 3 日から 1, 2 週にピークを有するスパイク状の上昇が起こることを認めた. これは血液房水柵破壊に対する NSAIDs の作用機序を説明している. すなわち, 手術的外傷が主に水晶体上皮細胞に加えられると水晶体上皮細胞によって PG E₂ などの炎症性 mediator の生合成が起こる. Diclofenac 投与ではこれが術後早期に抑制されるのに対し, 副腎皮質ステロイド投与群ではこれが自然経過にまかされ術後 1, 2 週にピークをむかえ, 血

液房水柵の破壊と一致していると考えられる. これは上述のヒヒの実験における PG E₂ の定量結果と一致する¹⁷⁾. これと平行するように, 術後 5 週における CME の発生様態を図 10 に示す. 血液房水柵の破壊と平行するように diclofenac 群では発生率が 5% に抑制されているのに対し, fluorometholone 群では 55% の発生頻度を認めている.

すなわち, これらの現象は上述の原因物質の挙動と,

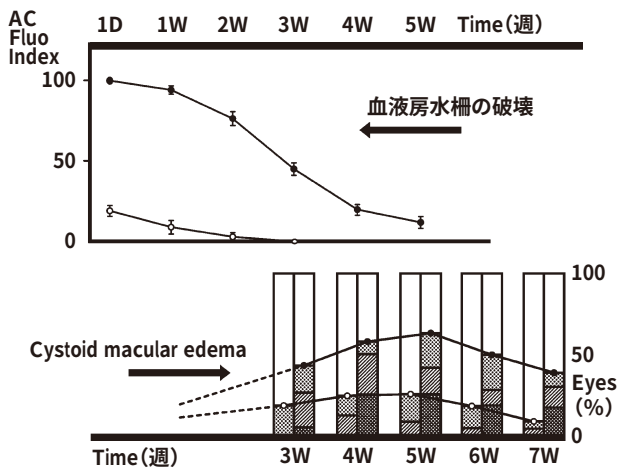


図 11 ICCE 後の血液房水柵破壊と CME 発生。いずれも indomethacin (IM) 処置で抑制され、かつ、平行していることを示す。

—●—: 対照眼, —○—: IM 処置眼。□: 0°, ■: I°, ▨: II°, ▩: III°。

(文献 40 より許可を得て転載)

臨床上の症候がよく平行していることを示している。

4) アンタゴニストによる症候の抑制

上述したように CME の発生がアンタゴニストである NSAIDs によってよく抑制されていることが既に多くの報告で示されてきた^{13)24)~68)}(II で述べた)。

5) まとめ

以上のごとく、多くの黄斑浮腫、CME の発生の中では偽(無)水晶体眼 CME の発生とこれに液性伝達物質の関与に関する研究が、我々の研究を中心にして比較的詳細に検討されてきた。これら化学的伝達物質の証明を、例えば糖尿病網膜症における VEGF の関与に関して、4 つの条件を満たして同様に行うことは大変困難な仕事になると考えられる。最も単純な CME とも考えられる偽(無)水晶体眼の CME におけるこれらの結果は、CME の発生機序を考える際に大きな示唆を与えている。

2. CME 頻度は血液房水柵の破壊と併存し、あるいはその強度と平行する

表 4 に示すごとく、黄斑浮腫あるいは CME は各種眼疾患などに併発して起こる。

これらの疾患における血液房水柵の機能が近年、検討されてきた。そして、ほとんどすべての眼疾患で血液房水柵破壊も併存していることが分かってきた⁸⁶⁾。

この現象は、眼球という閉鎖腔において上述の化学的伝達物質の役割がかかわるとすると、その伝達物質によって眼内各細胞層が広く影響を受けていることを示す 1 つの証明となる。その意味で我々はこの現象に深く注目してきた。

1) 偽(無)水晶体眼 CME

1978 年、我々が prostaglandin と CME の発生のかわりに注目した当初から、この点について明らかにして

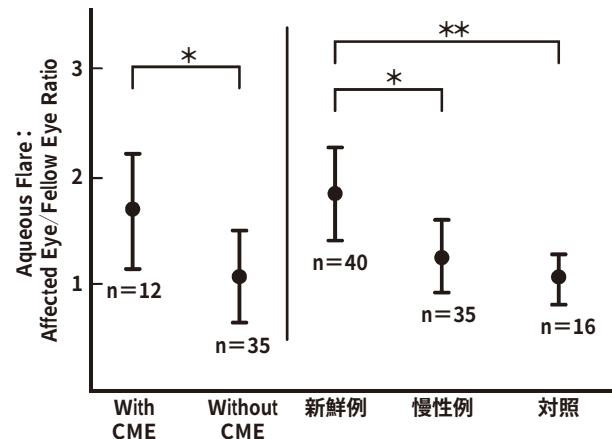


図 12 網膜静脈閉塞症において、CME を併発する群としない群(左側)、新鮮例と慢性例(右側)のフレア値の比較。

いずれも罹患眼/僚眼比。

* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.001$.

(文献 86 より許可を得て転載)

きた⁴⁰⁾。当時、血液房水柵機能を定量する方法はなく、全身投与したフルオレセインの前房水中の染色を光学的に定量することによって血液房水柵機能を定量化した。その結果を図 11 に示す。Indomethacin を投与した群では CME の発生頻度は低いと同時に房水柵の破壊が軽度であることが分かる。その後の最近の術式においても CME の発生頻度と血液房水柵破壊の強度はよく平行している(図 9, 10)。

2) 網膜静脈閉塞症

網膜静脈閉塞症は、網膜、特にその後極部における動静脈の交叉部位を原発病巣とする。おそらく血管の内皮障害による疾患と考えられている。この疾患においても、血液網膜柵のみならず、房水柵の破壊が必発症状であることが報告されている^{87)~90)}。その自然経過は、初期において破壊が大きく発生後薬物治療ないし光凝固による治療が良好な群では、発生後およそ 6~10 か月で血液房水柵の破壊が安定してくる。さらに我々は、その破壊が CME を有する症例と有しない症例を比較した場合、前者が有意に大きいことを見出した⁸⁶⁾(図 12)。近年、我々は静脈閉塞症における黄斑浮腫の治療に用いられるトリアムシノロンアセトニドのテノン嚢下注入によって、黄斑浮腫の病態と血液房水柵の動向がよく平行していることを認めた⁹¹⁾(表 7, 8)。

3) 網膜色素変性症

網膜色素変性症における CME は、その原疾患の中等度の進行状態において最も臨床的によく認められる⁹²⁾。

網膜色素変性症においても、一律に血液網膜柵の破壊のみならず、房水柵の破壊が起こっている。既報の基準⁹²⁾に従って、原疾患の早期、中期および晩期におけるフレア値を検討すると、病状の進行に平行してフレア値

表 7 分枝および中心網膜静脈閉塞症における房水フレア値の罹患眼/僚眼比の正常者との比較, およびトリウムシノロンアセトニドのテノン嚢下注入(STA)の効果の比較

対象グループ	治療前	治療後(か月)			
		1	2	3	4
網膜静脈分枝閉塞症*‡					
STA 治療眼	1.91±0.36	1.44±0.13†	1.54±0.26†	1.61±0.36†	1.84±0.44
STA 無治療眼	1.96±0.24	1.78±0.22	1.94±0.36	1.90±0.26	1.83±0.32
網膜中心静脈閉塞症*					
STA 治療眼	2.82±0.28	1.49±0.32†	2.38±0.22	2.67±0.33	2.76±0.28
STA 無治療眼	2.77±0.36	2.64±0.61	2.77±0.28	2.75±0.31	2.79±0.33
対照	1.06±0.19				

* : p<0.001(対照との比較)

† : p<0.05(STA 治療群と無治療群の比較)

‡ : p<0.01[網膜中心静脈閉塞症の STA 治療群(治療後 1 か月を除く)との比較]

(文献 91 より許可を得て転載)

表 8 分枝および中心網膜静脈閉塞症における中心窩厚の正常者との比較, および STA の効果の比較

対象グループ	治療前	治療後(か月)			
		1	2	3	4
網膜静脈分枝閉塞症					
STA 治療眼	404±141	292±112*	302±136*	368±141	377±133
STA 無治療眼	409±161	413±121	378±126	367±138	385±126
網膜中心静脈閉塞症					
STA 治療眼	439±148	315±142*	442±143	457±123	449±150
STA 無治療眼	436±133	443±150	467±152	466±139	459±128
対照	222±16				

* : p<0.05(STA 治療群と STA 無治療群の比較)

(文献 91 より許可を得て転載)

の上昇が起きていることが分かった。換言すれば、血液房水柵の破壊が大きくなっていくことが分かる⁸⁶⁾。ただし、中期と後期の間には統計学的有意差はなかった(図 13)。このフレア値を CME のある群とない群で統計学的処理を行うと、統計学的有意に CME を有する群のフレア値が大きかった。

4) その他

糖尿病網膜症やぶどう膜炎においても CME が併発することは周知であるが、これらの原疾患においても血液房水柵の破壊が起きていることはよく知られている。我が国においては比較的まれであるが、脈絡膜腫瘍において CME が併発することがある。脈絡膜腫瘍の血液房水柵の破壊について Kuchle らが脈絡膜悪性腫瘍を有する症例は、その僚眼および対照と比較して、統計学的有意にフレア値が上昇している、すなわち、血液房水柵の破壊が起きていることを報告している⁹³⁾。

5) まとめ

以上述べたごとく、CME を併発する眼内疾患などでは、一律に血液房水柵の破壊が起きている。特に、白内障/IOL 手術後の CME、網膜静脈閉塞症の CME において示したごとく、房水柵の破壊と CME の発生の重症

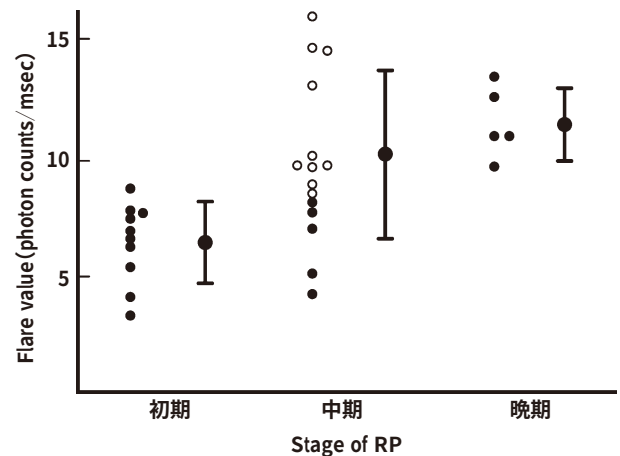


図 13 網膜色素変性症(RP)の初期, 中期, 晩期における前房フレア値.

中期に CME が多発し、フレア値も初期より増加する。○ : with CME, ● : without CME.

(文献 86 より許可を得て転載)

度が平行し、また薬物の効果も平行する。これらの所見は、CME が黄斑に局限した疾患ではなく、化学的伝達物質などの因子により汎眼内播種性があることを強く臨

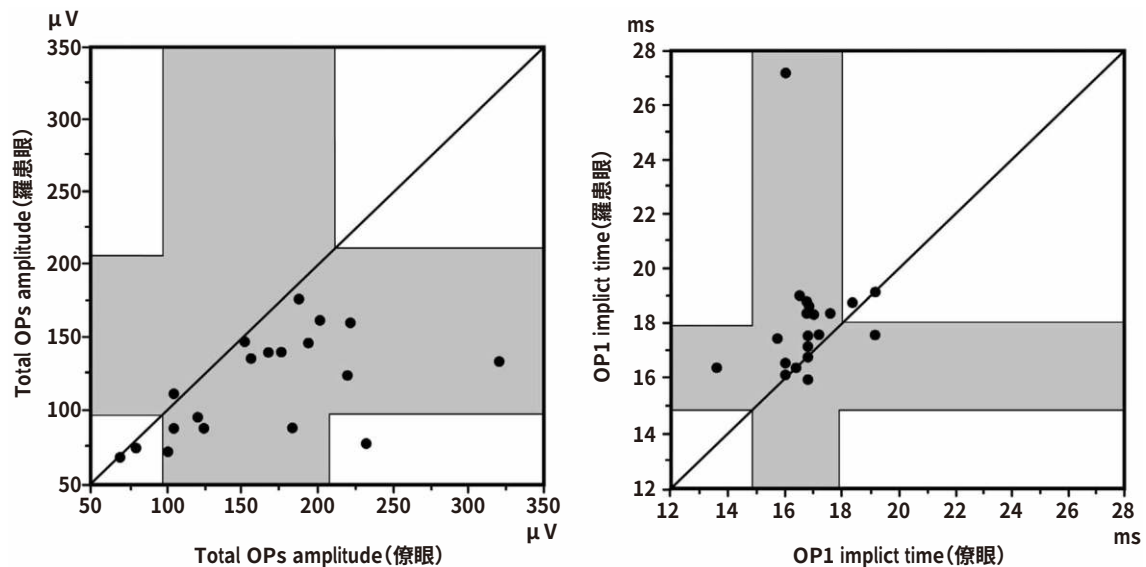


図 14 白色光網膜電図(ERG)における罹患眼と正常僚眼の律動様小波(OPs)とその頂点潜時。
 左：CME 罹患眼の OPs は正常僚眼の OPs と同等か減弱している ($p=0.0003$)。
 右：同じく頂点潜時は罹患眼で正常僚眼と比較し、同等か延長している ($p=0.0089$)。網掛け部は 2 つの指標の平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

(文献 94 より許可を得て転載)

床的に示唆する所見と考えている⁸⁶⁾。

3. CME 症例では全視野網膜電図(ERG)において律動様小波が減少している⁹⁴⁾

〔背景〕著者らが偽(無)水晶体眼 CME の成因として PG など化学的伝達物質を提案した当時、それでは、なぜ CME が黄斑のみに起こるのかという単純にして明解な質問が出された。上述したように、CME を有する症例では、網膜柵のみならず房水柵の破壊が一律に起こっていることは化学的伝達物質の役割を示す間接的な証明にはなる。しかし、網膜が黄斑のみならず全域に障害が起こっていることも証明する必要がある。この研究は、共同研究者である名古屋大学の三宅養三名誉教授が CME の症例では、律動様小波が減少している症例があると何気なく述べたことが大きなきっかけとなった。その言葉をきっかけとして、多数例において CME 罹患眼と正常僚眼との間で律動様小波の量を比較することとした。

〔症例〕53 歳～84 歳の 19 人、19 眼で、いずれも無あるいは偽水晶体眼の CME を片眼に有する症例で白色光全視野 ERG を記録した。症例のうちの 7 眼は、通常の PEA 後に後房 IOL を挿入した例で、6 眼は PEA 中に後囊破壊を起こし、後房 IOL を挿入した症例、4 眼は通常の ICCE 後の CME の症例、そして 2 眼が前房 IOL、ICCE 後に前房 IOL の二次移植を挿入した症例であった。細隙灯顕微鏡による臨床的な所見と蛍光眼底造影法によって CME の診断は行われた。視力は 20/200 から 20/16 にまたがっていた。

〔結果〕全症例において a 波、b 波には罹患眼と僚眼の間に有意差はなかった。律動様小波は、罹患眼で有意

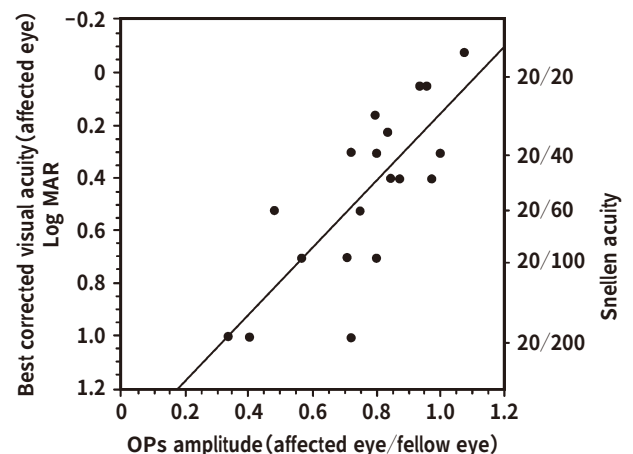


図 15 矯正視力(Log MAR)と律動様小波(OPs)減弱(罹患眼/僚眼比)の関連。

両者に有意の相関がみられた($r=0.779$, $p<0.0001$)。Log MAR : logarithm of the minimum angle of resolution.

(文献 94 より許可を得て転載)

に減少していた($p=0.0003$)。また、律動様小波の頂点潜時は、有意に罹患眼で延長していた($p=0.0089$) (図 14)。この現象は、視力の低下と強く平行していた($r=0.779$, $p<0.0001$) (図 15)。

〔結論〕全視野 ERG の構成要素としては、黄斑のみならず周辺の網膜がより多く関与しているため、CME 罹患眼における全視野 ERG の律動様小波の減弱は、このような症例における黄斑のみならず全網膜の機能的異常を示唆するものである。

CME 症例では、血液網膜柵のみならず房水柵の破壊

表 9 白内障/IOL 手術後早期における, 各々 diclofenac, fluorometholone 処置眼における, 脈絡膜血流速度 (ChBVel), 血液量 (ChBVol), 血流量 (ChBFlow) の変化

	術後				p 値 (Intragroup)
	2 日	1 週	2 週	5 週	
ChBFlow					
Diclofenac	11.03±1.94	11.01±1.74	11.15±1.43	10.80±1.67	0.911 (NS)
Fluorometholone	10.05±1.57	9.35±1.51	8.47±1.27	11.40±1.61	0.000*
p 値	0.226 (NS)	0.003*	0.000*	0.852 (NS)	
ChBVel					
Diclofenac	0.69±0.11	0.65±0.16	0.69±0.14	0.66±0.13	0.707 (NS)
Fluorometholone	0.68±0.18	0.65±0.14	0.63±0.09	0.59±0.09	0.103 (NS)
p 値	1.000 (NS)	1.000 (NS)	0.444 (NS)	0.105 (NS)	
ChBVol					
Diclofenac	0.37±0.07	0.41±0.09	0.38±0.08	0.41±0.12	0.367 (NS)
Fluorometholone	0.37±0.12	0.35±0.10	0.32±0.07	0.46±0.09	0.000*
p 値	1.000 (NS)	0.170 (NS)	0.022*	0.346 (NS)	

データは平均値±標準偏差を示す。Statistical significance was determined by one-way ANOVA for intragroup comparisons and by Student's t-test with the Bonferroni adjustment, for comparisons between the two groups (diclofenac and fluorometholone).

NS: 有意差なし.

*: 統計学的有意差あり ($p < 0.05$).

(文献 95 より許可を得て転載)

が起きていることに関する上述の所見と同様, この研究もまた液性化学的伝達物質が網膜全体に散布性のびまん性病巣をつくっていることを示唆するものと考えている.

4. 白内障/IOL 手術後早期における脈絡膜血流量の減少と NSAIDs による予防⁹⁵⁾

[背景] 上で述べたように, 白内障/IOL 手術後の CME の発生には PG などの化学的伝達物質の関与が示唆され, その臨床的傍証として, 血液網膜柵の破壊のみならず血液房水柵の破壊が必ず起きていること, 全視野 ERG において律動様小波の減弱が起きていることから網膜の病変は黄斑のみならず網膜全域に障害が及んでいることが示唆されてきた. しかしながら今日まで, 房水柵, 内方網膜柵の変化が指摘されているが, 外方の網膜柵あるいは脈絡膜の所見に関する検討はない.

一方において, 虚血性あるいは糖尿病網膜症に併発する黄斑浮腫の成因の 1 つとして網膜色素上皮細胞の障害, 例えば網膜から脈絡膜への水の運搬作用の障害などが示唆されてきた⁷⁰⁾⁹⁶⁾. またサル眼を使用した実験的無水晶体眼 CME においては, 内方の血液網膜柵の破壊のみならず外方網膜柵の破壊も検出された⁹⁷⁾. 無水晶体眼 CME の研究では, 硝子体腔からのフルオレセインの輸送の障害が示された⁵⁾⁶⁾. これらの研究はすべて CME は網膜色素上皮細胞に存在する外方血液網膜柵の失調を伴うことを示唆している.

我々はそのような理由から臨床的に検出できうる脈絡膜の病変として, 脈絡膜血流量の様態に着目した. 通常の白内障/IOL 手術眼において, 脈絡膜血流量の様態を NSAIDs 投与眼と副腎皮質ステロイド投与眼の間で比較

検討した.

[目的] 脈絡膜血流量, 血液房水柵破壊および CME の頻度を術後早期眼で経時的に検討し, これを NSAIDs 投与眼と副腎皮質ステロイド投与眼の間で比較した.

[症例と方法] PEA と foldable IOL 挿入手術を行った 62 症例に対し diclofenac 投与と fluorometholone 投与を術後 5 週間行い, この両群に無作為に振り分けた. 併せて 20 症例の術後長期を経て正常な偽水晶体眼を対照とした. 血液房水柵機能はレーザーフレアセルメトリーで, 脈絡膜血流速度 (赤血球の速度) (ChBVel), 血液量 (赤血球数) (ChBVol), そして血流量 (ChBFlow) はレーザードップラフルオメトリーで術後 2 日, 1, 2, 5 週に測定した. CME の重症度と頻度は, 術後 2 および 5 週に蛍光眼底造影法を使用して評価した.

[結果] Diclofenac 投与群と比較し, fluorometholone 投与群では ChBFlow は術後 1 および 2 週において有意に低下していた ($p < 0.05$) (表 9). これと同様に, 術後 1, 2 週においてフレア値も減少していた ($p < 0.05$) (表 10). Fluorometholone 群における脈絡膜血流量はしかしながら, 術後 5 週には正常化し diclofenac 群との間に有意差はなくなった. 蛍光眼底造影法で検出できる CME は fluorometholone 群で diclofenac 群よりも術後 2 週で頻度が高い傾向があり, また術後 5 週では有意に高頻度であった ($p = 0.001$) (表 11).

[結論] Fluorometholone 処置群では diclofenac 群と比較し, 術後 1, 2 週に, 脈絡膜血流量が減少し, 血液房水柵の破壊も大きく, 術後 2, 5 週で CME の頻度も高かった. 以上のごとく, これら 3 つの現象は, 術後早期の偽水晶体眼で経時的によく平行していた.

表 10 白内障/IOL 手術後早期における, 各々 diclofenac, fluorometholone 処置眼における, 前房フレア値の変化

	術前	術後			
		2 日	1 週	2 週	5 週
Diclofenac	8.9±6.5	12.6±3.9	8.9±2.2	9.2±3.5	8.1±3.8
Fluorometholone	9.7±9.6	15.4±5.7	24.4±18.9	16.7±12.3	9.0±3.0
p 値	0.999(NS)	0.276(NS)	0.001*	0.025*	0.999(NS)

データは平均値±標準偏差. Statistical analysis was performed by using Student's t-test with the Bonferroni adjustment, in which the probability was multiplied by the number of comparisons.

NS: 有意差なし.

*: 統計学的有意差あり (p<0.05).

(文献 95 より許可を得て転載)

[考察] この研究で我々は, 白内障/IOL 挿入手術眼では, 脈絡膜血流量が術後 1, 2 週で減少しているが, これは NSAIDs の点眼で効果的に抑制できることを見出した. NSAIDs の点眼は同時に血液房水柵の破壊や CME の発生を抑制し, これらのことはあたかも, 脈絡膜血流量の減少は CME や房水柵の破壊に関連する mediator として示唆されている PG がかわっている可能性を示唆している. 我々の観察は, 他の眼疾患などに併発する CME や黄斑浮腫の発生の機序に示唆を与えている. 例えば, 糖尿病性の黄斑浮腫の成因の 1 つとして外方血液網膜柵の失調が示唆されてきた⁷⁰⁾⁹⁶⁾. 脈絡膜血流量は, 糖尿病や糖尿病網膜症の患者で計測されているが, その結果は必ずしも一定していない^{98)~102)}. 我々の結果は黄斑浮腫の発生に mediator の関与を間接的に示唆した初めてのものであると考えられるが, 今後のこの方面の研究の方向性に示唆を与えるものである.

5. 偽(無)水晶体眼 CME 成因研究の他の CME 研究に与える意義: 小話

各種眼疾患などに合併する CME の中で最も自然経過が理解され, また, 発生機序が比較的単純である偽(無)水晶体眼の成因研究の中で, 我々は, ① 化学的伝達物質の関与を系統的に示し, ② 血液房水柵破壊と平行することを示し, ③ 全視野 ERG で律動様小波の減弱を示し, ④ 脈絡膜血流量の低下を示し, これらの諸現象が NSAIDs の点眼で抑制されることを明らかにした. これらは他疾患などに合併する CME の発生機序に示唆を与えるものである.

IV 血液房水柵機能は白内障/IOL 手術の評価に有用である

上述のごとく, 1978 年に我々は, 血液房水柵機能と CME の発生頻度が平行するらしいという仮説を検討するために, 全身投与したフルオレセインの前房内染色を光学的に定量する方法によって, 血液房水柵機能を調べた⁴⁰⁾. 図 16 がその結果であって, NSAIDs を使用した群と副腎皮質ステロイドを使用した群で, その染色が明

表 11 白内障/IOL 手術後, 各々 diclofenac, fluorometholone 処置眼における, CME 発生頻度と重症度

	CME Grade				発生頻度
	0°	I °	II °	III °	
術後 2 週					
Diclofenac	25	0	0	0	0/25(0 %)
Fluorometholone	21	3	1	0	4/25(16%)
術後 5 週					
Diclofenac	24	1	0	0	1/25(4 %)
Fluorometholone	13	5	4	3	12/25(48%)

CME 重症度の判定は蛍光眼底造影法による Miyake 分類に基づいた.

(文献 95 より許可を得て転載)

らかに差があることを見出した. NSAIDs の点眼によって, このように房水柵機能に顕著な差が出ることはきわめて衝撃的な事実であった.

この研究がきっかけとなって, 血液房水柵は, さまざまな手術浸襲の定量に有用であると考えた. 文献検索をすると, fluorophotometry という方法があった¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾. 図 17 は, London の Institute of Ophthalmology で Maurice により開発された当時の fluorophotometer の外観である. この原理をもとにして, 我々はイナミ社の協力を得て, 図 18 に示すような slit-lamp 式 fluorophotometer を作った. その後, Sawa らによって光学的にフレア・セルを測定するレーザーフレアセルメトリーが開発された¹⁰⁵⁾ (図 19).

これらの方法を使用し, 我々は白内障/IOL 手術にかかわるさまざまな手術手技, 投与薬物, 生理学的反応などを評価した. 以下にその代表的なものを示す.

1. 白内障/IOL 手術後の血液房水柵破壊とその交感性反応¹⁰⁶⁾

[目的] 白内障/IOL 手術後の血液房水柵破壊とその被手術眼傍眼の血液房水柵破壊を検討する.

[症例と方法] Slit-lamp 型 fluorophotometry を使用し, PEA の後で後房レンズを挿入した症例で血液房水

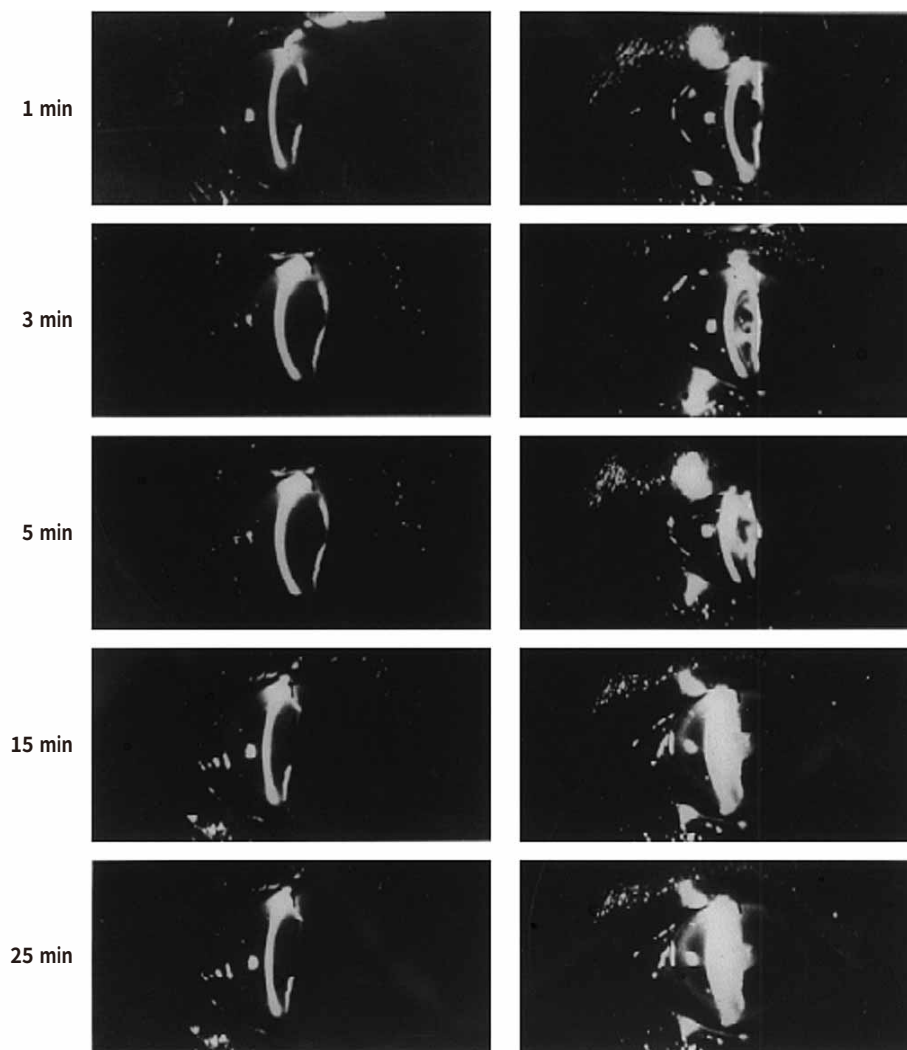


図 16 初期に行った全身投与したフルオレセインの前房染色を定量する血液房水柵機能検査。
ICCE 後 2 日目で左列が indomethacin 処置, 右列が副腎皮質ステロイド処置, 同一患者左右眼。
(文献 40 より許可を得て転載)

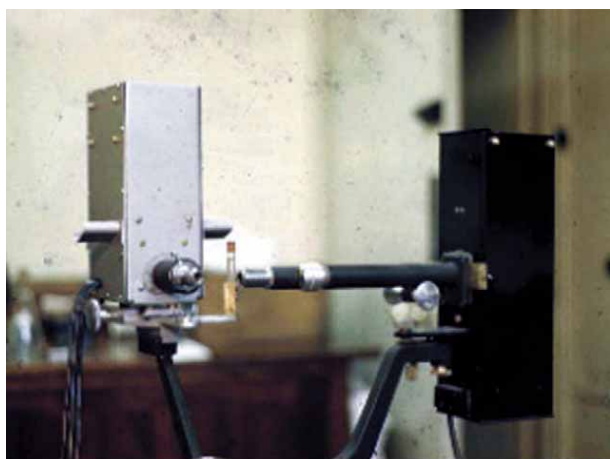


図 17 1960 年頃 London の Institute of Ophthalmology で完成した fluorophotometer.

(出典は Mishima S: Early days and subsequent encounters. Exp Eye Res 78: ix-xviii, 2004 であるが, カラー写真を三島済一先生御遺族の御厚意で使用した).

柵破壊の程度を調べた。Indomethacin の点眼あるいはその placebo を手術眼のみに使用した。Fluorophotometry は術前, 術後 1 日, 1 週, 4 週に行った。

〔結果〕手術眼では indomethacin の点眼は効果的に血液房水柵破壊を術後 1 日, 1 週, 4 週において抑制した。手術をされていない僚眼の反応は抑制されなかった。僚眼における交感性反応は, 予想以上に多く観察された。その破壊の大きさは, 術後 1 日目が術後 1 週, 4 週よりも有意に大きかった。そして, 術後 1 日目の房水柵破壊の大きさは手術された眼の房水柵破壊の大きさに平行した(図 20)。

以上の結果は, 交感性反応という現象がヒトの眼でも予想以上に高頻度に術後早期には起こっていることを示している。その交感性反応のメカニズムは, 非ステロイド性点眼によって抑制できないことから, 化学的伝達物質による伝播というよりは神経性の伝播によることが示唆された。

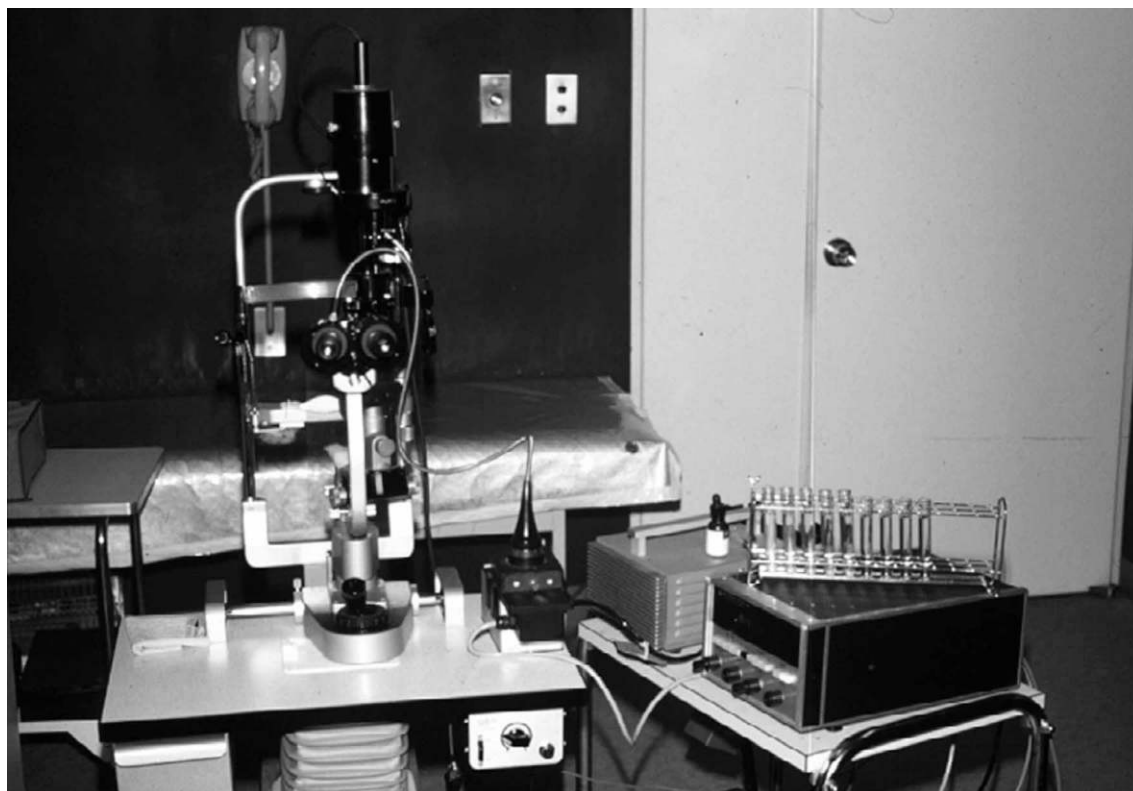


図 18 当院で 1984 年にイナミ社の協力で製作した細隙灯式 fluorophotometer.



図 19 Sawa らが興和社と協力して開発したレーザーフレアセルメーター¹⁰⁵⁾.

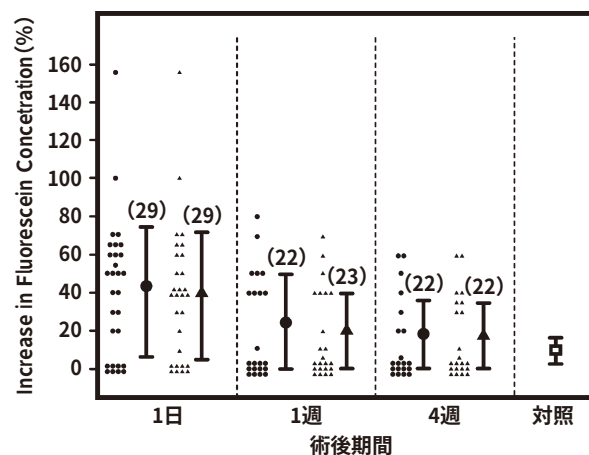


図 20 被手術眼の僚眼における血液房水柵破壊(% increase of fluorescein).

術後 4 週まで示す。術後 1 日目の破壊は 1 週、4 週より大きい。被手術眼の indomethacin 処置の有無は影響しない。●：Indomethacin, ▲：Placebo.

(文献 106 より許可を得て転載)

2. IOL の固定法の血液房水柵に及ぼす影響¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾

〔目的〕さまざまな IOL の固定法が提案されたが、固定法の生理学的機能である血液房水柵に及ぼす影響を調べ、生理学的な安全性を検討する。

〔症例と方法〕術後平均 1.1 年および 3.2 年を経過した IOL を挿入しない無水晶体眼および毛様溝固定の後房レンズ、水晶体嚢内固定の後房レンズ、open loop の

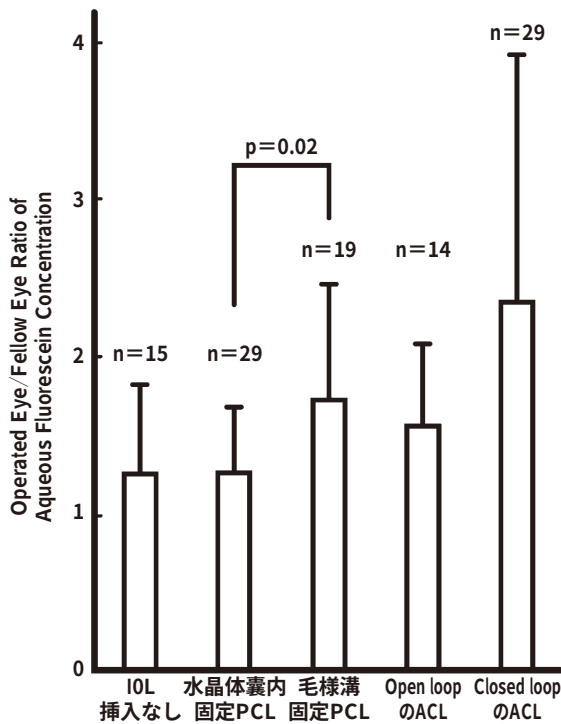


図 21 術後平均 1.1 年における眼内レンズ(IOL)固定法の血液房水柵に及ぼす影響。

Closed loop の前房レンズ(ACL)は他の 3 つの IOL より破壊が大きく、毛様溝固定の後房レンズ(PCL)は水晶体嚢内固定の PCL より破壊が大きかった ($p < 0.05$)。

(文献 107 より許可を得て転載)

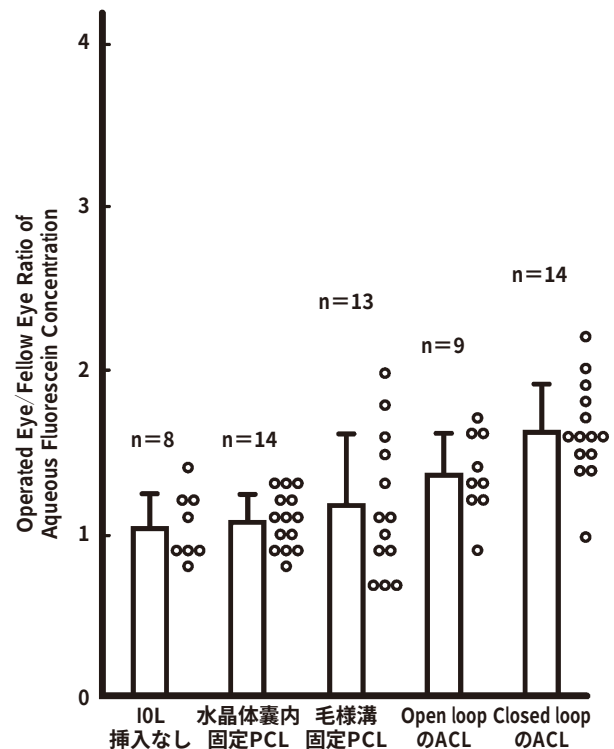


図 22 術後平均 3.2 年における IOL 固定法の血液房水柵に及ぼす影響。

2 群の前房レンズ(ACL)挿入眼はなお、無水晶体眼と比較し破壊が大きい ($p < 0.05$)。

(文献 108 より許可を得て転載)

前房レンズ、closed loop の前房レンズの偽水晶体眼の 4 群について、それらの血液房水柵機能を slit-lamp 式 fluorophotometry を使用して評価した。

術後平均 1.1 年の結果を図 21 に示す。4 群の偽水晶体眼は、無水晶体眼と比べ血液房水柵の破壊が大きかった ($p < 0.05$)。Closed loop の前房レンズは他の 3 群の眼内レンズよりも血液房水柵の破壊が大きかった ($p < 0.05$)。水晶体毛様溝固定の後房レンズは、水晶体嚢内固定のそれよりも血液房水柵の破壊が大きかった ($p < 0.05$)。

図 22 に術後平均 3.2 年の結果を示す。2 群の後房レンズの房水柵破壊は、もはや眼内レンズを挿入しない無水晶体眼の破壊と有意差は認めなかったが、2 群の前房レンズはなお無水晶体眼と比べ有意に血液房水柵の破壊が大きかった ($p < 0.05$)。

〔結論〕以上の結果から、眼内レンズの固定方法は術後長期にわたって血液房水柵に影響を及ぼす。今回の結果から、水晶体嚢内固定の後房レンズが最も安全であり、前房レンズは術後長期にわたって柵破壊を起こし、角膜内皮障害や CME などの炎症性症候の成因の 1 つになると推定された。

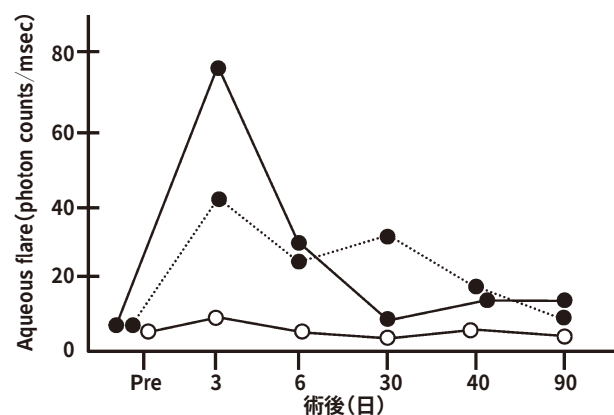


図 23 コーカサス人種は黄色人種、黒人種と比較し血液房水柵破壊が小さい。

—○—：コーカサス人種，…●…：黄色人種，
—●—：黒人種。

(文献 109 より許可を得て、改変転載)

3. 白内障/IOL 手術後の血液房水柵破壊の人種差¹⁰⁹⁾

〔目的〕白内障/IOL 手術後の血液房水柵の破壊に人種差があるか否かを検討する。

〔症例と方法〕黒人種、コーカサス人種(白人)および黄色人種において、ECCE 後の後房型 IOL を挿入した症例において、術前から術後 90 日までの血液房水柵の破壊をレーザーフレアセルメトリーを使用して比較検討

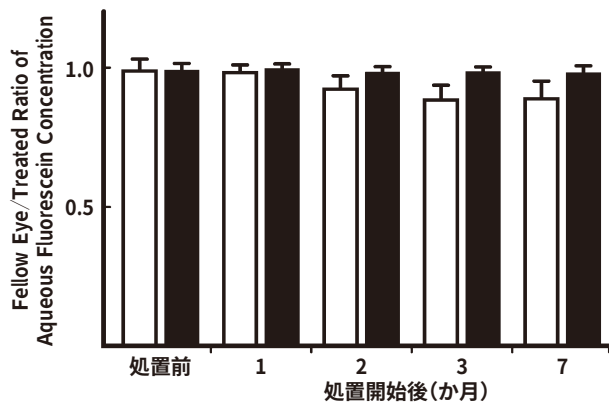


図 24 有水晶体眼で 7 か月間 epinephrine 点眼単独処置と同時に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 点眼処置を行ったものの房水フレアの比較。前者の方がフレア値が高い ($p < 0.05$)。□ : Group 1 (Indomethacin), ■ : Group 2 (Placebo) (文献 110 より許可を得て転載)

する。

〔結果〕図 23 に示すごとく、フレア値の定量で示された房水柵の破壊は、白人種で最も低く、黄色人種がこれに次ぎ、黒人種では最も高かったが、後二者の間には有意差が認められなかった。

〔結論〕白色人種は、術後の前眼部の所見である房水柵の破壊は有色人種と比較し、低いことが判明した。この事実は、例えば術後炎症の治療薬などの国際比較を行う場合、留意すべき重要な所見である。現在までのところ、術後 CME の頻度に人種的差があるという報告はなく、有色人種では房水柵は脆弱であるのに対し、網膜柵は比較的強いという推理も成り立つ。

4. Epinephrine 黄斑症の成因の検討

我々は有水晶体眼で epinephrine を 7 か月間投与した症例で、epinephrine と同時に NSAIDs を投与した群と比較し、これを投与しなかった群では血液房水柵の破壊が大きいことを見出した¹¹⁰⁾ (図 24)。

これに引き続き、複数動物実験を行い、無水晶体眼において epinephrine を局所投与し房水中における内因性の PG の生合成を測定した^{111)~113)}。

これらの研究の結果から、epinephrine の局所投与により内因性の PG が合成されこれが血液眼関門の破壊を起こし CME の原因の 1 つになると推定した。

5. 防腐剤黄斑症の提案⁸¹⁾¹²⁶⁾¹²⁷⁾

上述の epinephrine をはじめとして、dipivefrin, betaxolol, latanoprost, timolol, unoprostone, travoprost, bimatoprost など、むしろすべての対緑内障薬によって、偽(無)水晶体眼において CME が発生するとの報告がみられた^{114)~124)}。この傾向は特に近年、“PG 戦争”といわれる多数の PG 関連薬の対緑内障薬としての導入の結果、一層大きな話題となった¹²⁴⁾。

〔目的〕すべての対緑内障薬点眼により偽(無)水晶体

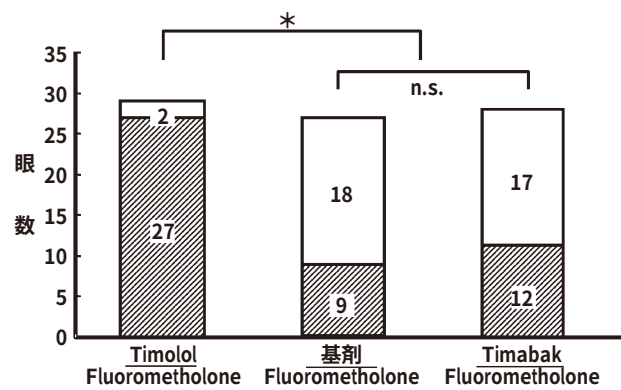


図 25 術後偽水晶体眼に timolol + fluorometholone, 基剤 + fluorometholone, timabak + fluorometholone を各々点眼したもの術後 5 週の CME 頻度。前者は後二者より有意に頻度が高い。□ : CME (-), ▨ : CME (+), * : $p < 0.01$, n.s. : 有意差なし。 (文献 81, 121, 127 より許可を得て、改変転載)

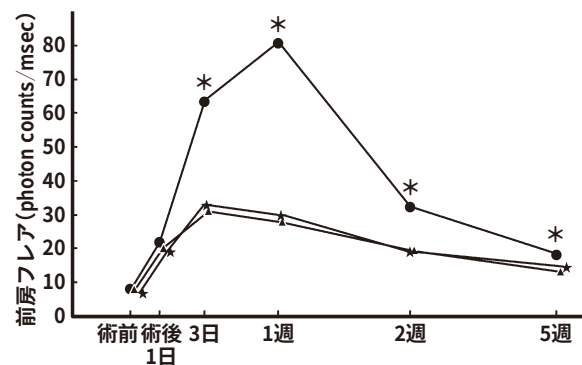


図 26 術後偽水晶体眼に timolol + fluorometholone, 基剤 + fluorometholone, timabak + fluorometholone を各々点眼したもの術後 5 週までの前房フレア値。前者は後二者より有意に高いフレア値を示した。—●— : Timolol/fluorometholone, —▲— : 基剤/fluorometholone, —★— : Timabak/fluorometholone, * : $p < 0.05$ 。 (文献 81, 121, 127 より許可を得て、改変転載)

眼で CME が起こることから、我々はその主剤というよりも添加された防腐剤が有意に関与するとの仮説を立て、この関与を検索すべくいくつかの検討を行った^{81)120)121)125)~127)}。

〔方法〕防腐剤の入った latanoprost と timolol, 入っていない timolol および防腐剤の入った基剤, 入らない基剤を使用した術後早期偽水晶体眼の房水フレア値、蛍光眼底造影法で検出できる CME の頻度を比較した。

併せて、術後炎症の主役であるヒト水晶体上皮細胞のセルラインを使用し latanoprost と timolol の主剤および塩化ベンザルコニウムの細胞形態障害、サイトカインと PG の産生能を指標に検討した。

〔結果〕房水フレア値と CME 頻度の増加は、防腐剤

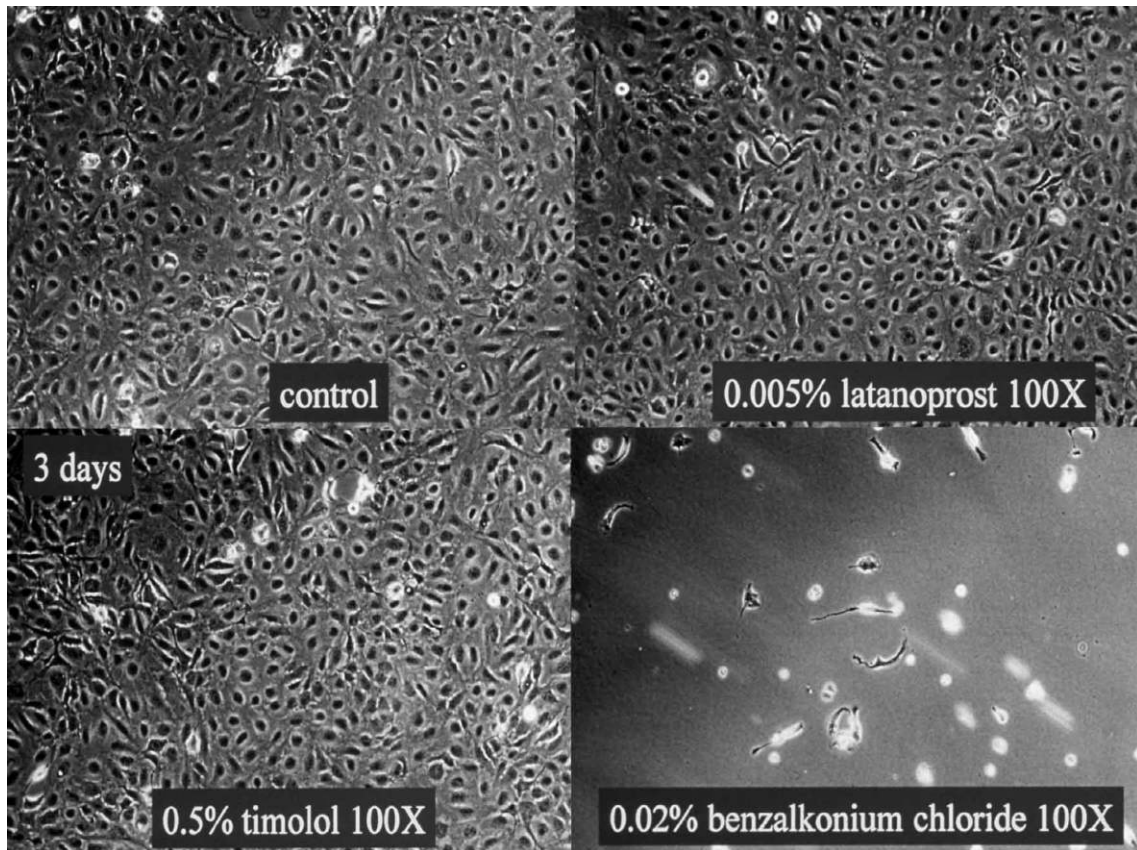


図 27 ヒト水晶体上皮細胞を latanoprost, timolol, 塩化ベンザルコニウム (benzalkonium chloride) 各々通常投与量の 100 倍希釈で培養した結果。前二者は対照と形態などに差を認めないが、後者では細胞が死滅している。

(文献 125 より許可を得て転載)

の入った latanoprost, timolol および防腐剤の入った基剤が他のものより有意に高値であり, CME の頻度はこの三者の間で有意差はなかった。これらの現象は, fluorometholone 群と diclofenac 点眼群と比較すると後者で有意に減少した。図 25 と図 26 に結果の一部を示す。ヒト水晶体上皮細胞の培養系を使用した結果では, 塩化ベンザルコニウムによる細胞障害やサイトカインと PG 産生能は主剤に比べはるかに強いことが示された(図 27, 28)。

〔結論〕以上の検討結果は, 防腐剤が術後眼の水晶体上皮細胞など創傷治癒過程にある眼内細胞に点眼されることにより, PG などの起炎症性物質の合成が増加し, CME, 血液房水柵破壊などの術後炎症が増強することが示された。このような機序から, latanoprost, timolol などの対緑内障薬点眼で惹起される CME が防腐剤黄斑症と呼べる側面があることを述べた。同時に我々は上記の検討から, 術後早期に対緑内障薬点眼を使用する場合は抗 PG 薬である NSAIDs 点眼の同時使用を推奨している。

以上の検討に引き続き我々は, 対緑内障薬の術後偽水晶体眼に対する点眼は, いつまでが危険なのかという点についても検討を加えた。我々は上の実験系で NSAIDs

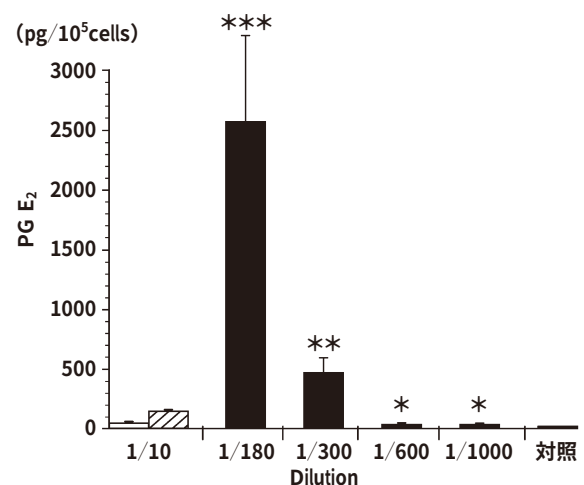


図 28 ヒト水晶体上皮細胞を latanoprost, timolol, 塩化ベンザルコニウムをさまざまな希釈下で培養し PG E₂ の産生能を比較。

後者が低希釈でも産生能を示す。

□ : Latanoprost, ▨ : Timolol, ■ : 塩化ベンザルコニウム, *** : $p < 0.01$, ** : $p < 0.05$ (latanoprost, timolol, 対照との比較), * : $p < 0.05$ (対照との比較)。

(文献 125 より許可を得て転載)

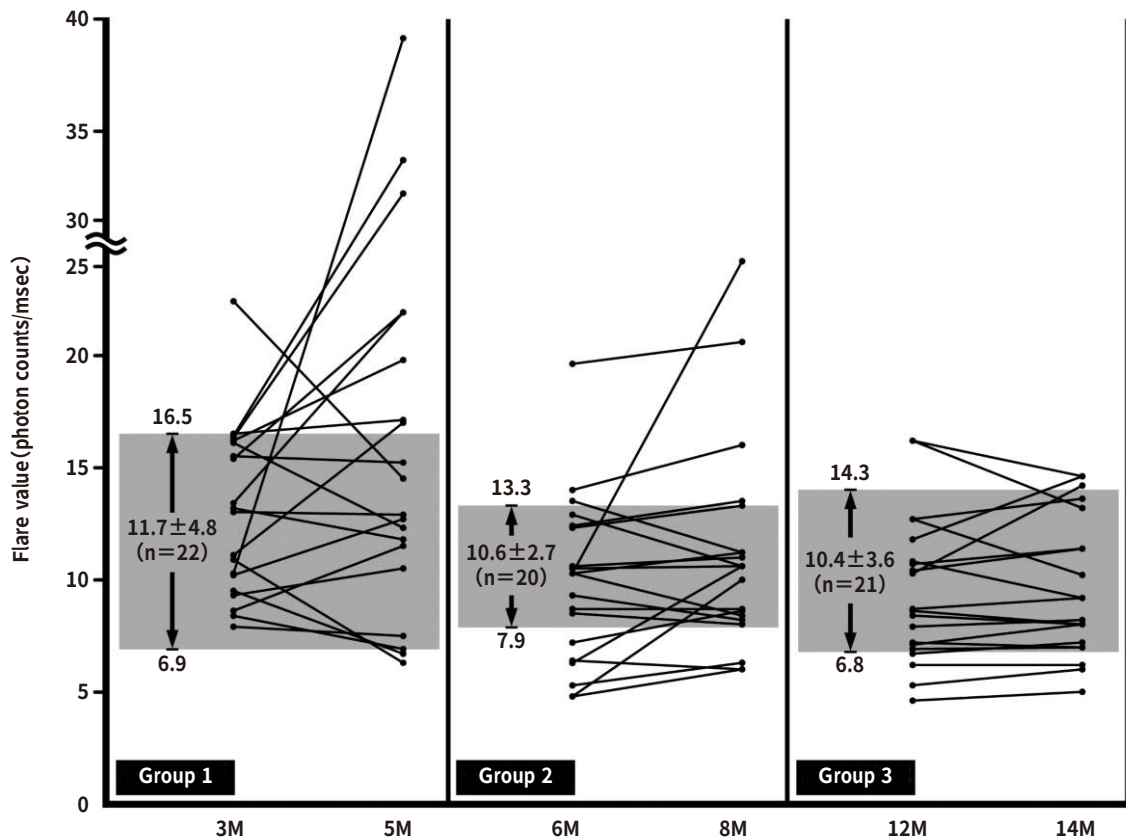


図 29 各種対緑内障薬点眼と NSAIDs 点眼を Group 1 では 3 か月、2 では 6 か月、3 では 12 か月併用し、そこで NSAIDs を中止し、各々で中止時点と 2 か月後の前房フレア値を測定。
Group 1 では多数例で、2 では少数例でフレア値の上昇を認めたが、3 では認めなかった。(原図)

の点眼と対緑内障薬の同時投与によって、房水柵の破壊や CME が抑制される傾向であることを同時に示している。この所見を利用して、これらの薬物の術後同時投与をいつまで続けるかを比較した。3つのグループで検討している。グループ1は術後3か月まで、グループ2は術後6か月まで、グループ3は術後1年まで、2つの薬剤の同時点眼を続けた。いずれのグループにおいても、その時点で NSAIDs の点眼を中止し、その後2か月における房水柵の破壊に増強があるか否かを検討した。結果は図 29 に示すごとく、術後3か月ではなお多くの例で房水柵の再破壊が起こっており、術後6か月ではこれが少数例になり、術後1年では全くみられない。したがって、緑内障を有する偽水晶体眼において対緑内障薬の点眼が術後早期から必要な症例は、とりあえず術後6か月まで NSAIDs の併用がすすめられる。

6. その他の血液房水柵を破壊した術後眼の検討

我々はこの他にも眼内灌流液¹²⁸⁾、粘弾性物質¹²⁹⁾、高浸透圧物質¹³⁰⁾、IOL の生体適合性¹³¹⁾などの術後眼に及ぼす影響や瞳孔フィブリン膜の成因¹³²⁾などを、血液房水柵を指標として検討した。

我が国からは Sawa らのレーザーフレアセルメトリーの開発¹⁰⁵⁾が引き金となり、この分野の研究が多く行われ世界に発信された^{133)~137)}。これに影響を受け、特に

レーザーフレアセルメトリーではその非浸襲性も長所となり国際的に多くの研究がなされ、近年では review も報告されている¹³⁸⁾。国際的な研究の一部としては、術後抗炎症薬、IOL の固定法、角膜切開法の効果、網膜光凝固や冷凍凝固の影響、角膜移植手術の術後経過、病的眼における眼内レンズ手術の影響などが検討された^{139)~146)}。

7. 血液房水柵機能は白内障/IOL 手術の評価に有用：小活

血液房水柵機能は敏感な機能であり、我々は交感性反応、IOL 固定法、人種差、手術関連薬、生体適合性、防腐剤などの影響を検討し、その先鞭をつけた。国内外において、これらの検討を含め、手術手技、関連薬剤、手術適応などについて房水柵を指標に多くの検討がなされ、白内障/IOL 手術の生理学的安全性の方向付けに大きく貢献した。

V Posterior video technique (Miyake-Apple view) の開発¹⁴⁷⁾とその前臨床評価法としての意義

1. 本法の開発の発端

1977 年から 1985 年にかけて、後房レンズの水晶体嚢内固定と毛様溝固定の適性について議論が行われた。併

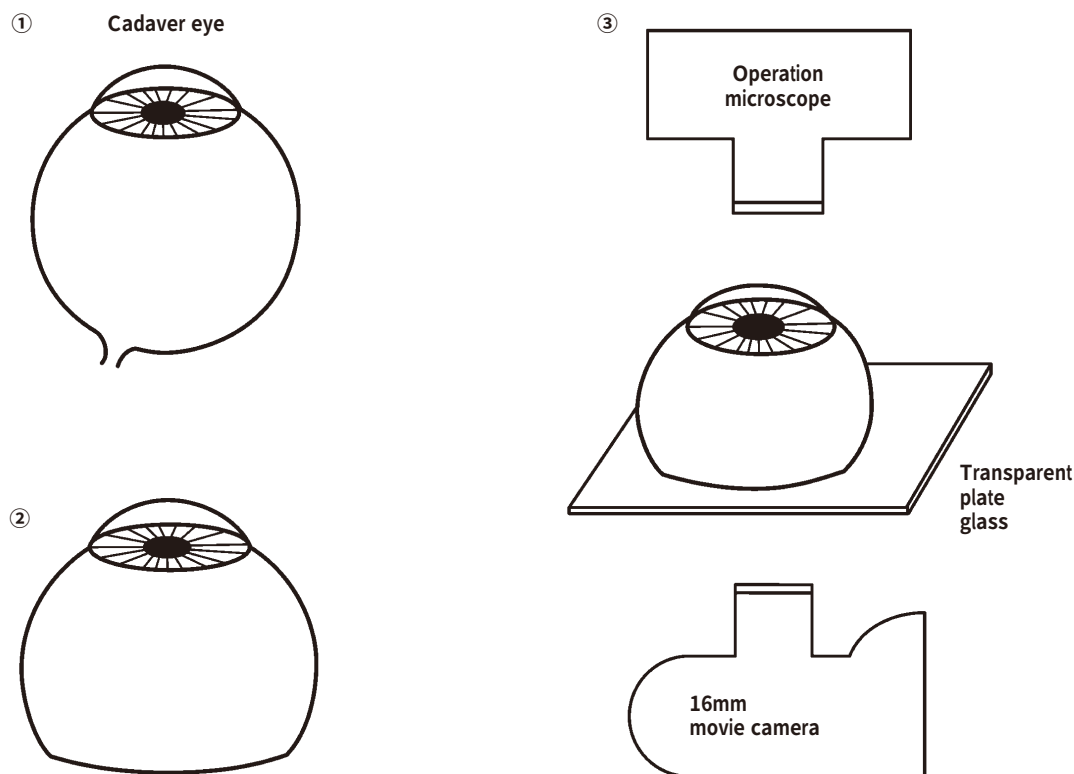


図 30 Miyake view の原法の模式図.

このときは video camera ではなく 16 mm movie camera を使用した.

(文献 147 より許可を得て転載)

せて、さまざまなレンズループのデザインに関しても定説がなかった。これらの議論は手術手技のみからは解析困難であり、是非これを客観的に解析する方法が必要となった。

本法開発のもう 1 つの大きな動機は、いわゆる Bito のポンプの局在部位¹¹⁾である。前述のごとく、Bito のポンプは PG など炎症性物質の眼内液から眼外への能動輸送の部位であり、これは後房、特に毛様突起、虹彩裏面に存在していた¹¹⁾。これは後房レンズを含む各種 IOL の固定や白内障/IOL 手術の行われているまさに現場であった。残念ながら手術中のこの部位に及ぼす影響は十分に観察ができない場所でもあった。

当時、この 2 つの理由から我々は、術中のこれらの解剖学的部位を観察する方法の必要性にせまられた。

2. 方法

輸入した角膜移植のための人眼を使用する。眼球赤道部よりやや後方で眼球を半切する。生体接着剤を使用し、ウォータータイトに透明なガラスプレートに眼球の前半分を接着する。

各種手術手技は、通常角膜を除去(角膜移植のため)し、いわゆるオープンスカイシステムで各種手術が行われた。虹彩は通常、縮瞳しているので粘弾性物質を使用するか、場合によってはこれを半切あるいは除去して手術手技を行った。図 30 に原法¹⁴⁷⁾を示す。この原法は、

その後 Apple らによって改良された¹⁴⁸⁾。その改良の要点は、原法が 16 mm film 撮影を基本にしていたのに対し、ビデオシステムを組み込んだこと、粘弾性物質を多用し硝子体の健全性、形を維持したことである。図 31 に現在当院で使用している Apple らにより改良¹⁴⁸⁾されたものの全体図を示す。我々は 1993 年、Apple の貢献を評価し、それまで Miyake view と呼ばれていた方法を、Miyake-Apple view と呼ぶことを提案した。南も側方から観察する方法を考案し、観察に多様性が出てきた¹⁴⁹⁾。

ビデオをはじめとするテレビ技術の導入は、本法にとってきわめて有意義であった。我々もその後、高画質ハイビジョンテレビジョン法¹⁵⁰⁾をこの方法に適用しハイビジョンの長方形画面を利用し、前方の観察と posterior view を同時に記録できる方法を開発した¹⁵¹⁾(図 32)。

3. Posterior video technique (Miyake-Apple view) で評価されている項目^{147)~164)}

表 12 に現在まで Posterior video technique (Miyake-Apple view) を使用してビデオおよび論文として発表された評価の内容を示す。手術手技に関しては、PEA に関連した continuous curvilinear capsulorhexis (CCC) と can opener 法、圧しがけと引きかけの比較、核分割法、phaco chop 法などの代表的な手技のチン小帯、水晶体囊



図 31 現在使用している Posterior video technique (Miyake-Apple view) の外観。

A : 手術用顕微鏡 (Carl Zeiss, OPM1), B : VTR カメラ (Ikegami, MKC-305D), C : テーブルと本体部分 (Sanritsu Kougei), D : 実体顕微鏡 (Carl Zeiss, Stemi SV6), E : VTR カメラ (Ikegami, MKC-305D), F : 照明装置 2 セット (Carl Zeiss, KL-1500), G : フレキシブルファイバー 2 セット (Carl Zeiss), H : 実体顕微鏡用, 試料ステージ, XY 装置 (Sanritsu Kougei), I : カジヤマプロテゼ (義眼) とマイクロスライドグラス (Matsunami)。

に及ぶ障害を指標として、これらの長所、短所が評価されてきた。最近では aqualase, torsional PEA などの新手術も前臨床評価法として本法が使用されている。

IOL の固定法やデザインについても、後房レンズ開発時にその水晶体嚢内固定と毛様溝固定の比較、J ループと C ループの比較、スリーピースとシングルピースおよびインジェクターを含む各種挿入手技などの比較が、やはりチン小帯、水晶体嚢に関連するストレスを指標に評価されてきた。最近では、多焦点 IOL についても本法を使用した評価が発表されている¹⁵³⁾。

チン小帯の弾力性や偽落屑症候群など病的眼におけるその脆弱性、Wieger の ligament の術中の破断、後嚢破壊と硝子体脱出のメカニズムなど術中合併症に関連する局所解剖の観察も行われている¹⁴⁹⁾。

粘弾性物質やその眼内における挙動、各種水晶体嚢リングの水晶体嚢内の挙動、最近では CCC の開口部を閉鎖し、水晶体嚢内に薬物を注入するデバイスの評価など

が行われている。

以上の観察は術中には行いにくく、その詳細を前臨床の段階で把握、評価することは白内障/IOL 手術の安全性の向上に貢献した。また、これらの情報伝達のための教育用のツールとしても広く用いられている。

米国ではユタ大学、サウスカロライナ大学、アルコン研究所などに本装置は常設され、これらの施設では特に新しいデバイス、IOL デバイスに関しては、臨床前評価の方法として routine 化している。Apple の所属するユタ大学の Miyake-Apple Labo database によれば、現在まで 7,000 例以上の IOL が調べられ、今後も、標準的および実験的な IOL やデバイスの移植とその評価は幾何級数的に増加していくと述べている¹⁵³⁾。

4. Posterior video technique (Miyake-Apple view) : 小活

Posterior video technique は、白内障手術手技、合併症の分析評価法、IOL 固定手技、関連デバイスなどの前臨床評価法として、また手術に関連する局所解剖学的興味を持った検討などにおいて現在広く用いられている。また、上記各情報の伝達、教育用ツールとしても有用である。

VI おわりに

現在は医療改革が叫ばれ、情報公開, informed consent, 医療評価, peer review, evidence based medicine などの概念が普及している。

しかし、一般に手術の進歩がこのような概念に適合した方式で行われているかについては、大きな疑問の部分がある。Donabedian は手術手技の評価について「治療の全過程で期待しうる効果と予測しうる損失とのバランスの上で、もたらされる患者福祉を最大化できる治療である」と述べた。

この定義で、新しい手術手技は、うまく行った場合、期待しうる効果は比較的、時を費やせず判定できる場合もある。しかし、予測しうる損失の部分は一定の時間的経過を必要とする場合が多い。

手術に art と science の部分があるとは、よく言われることであり、その両者が重要である。優れた手術医の手により、画期的な新手術が開発されることは常である。同時にその手技の妥当性には学術的な評価が必要である。

この目的のためには、生理学的、病理組織学的知識や、これを背景にした敏感な評価法を駆使した術前術後の評価が必要となる。

白内障/IOL 手術の過去、現在の評価についても同様な原則が当てはまる。本総説で解説したような本手術の臨床病態生理に関する研究は我が国で比較的盛んで、むしろ世界をリードしてきた。故三島清一教授の指導により、一部は手術薬理学、手術生理学という概念のも

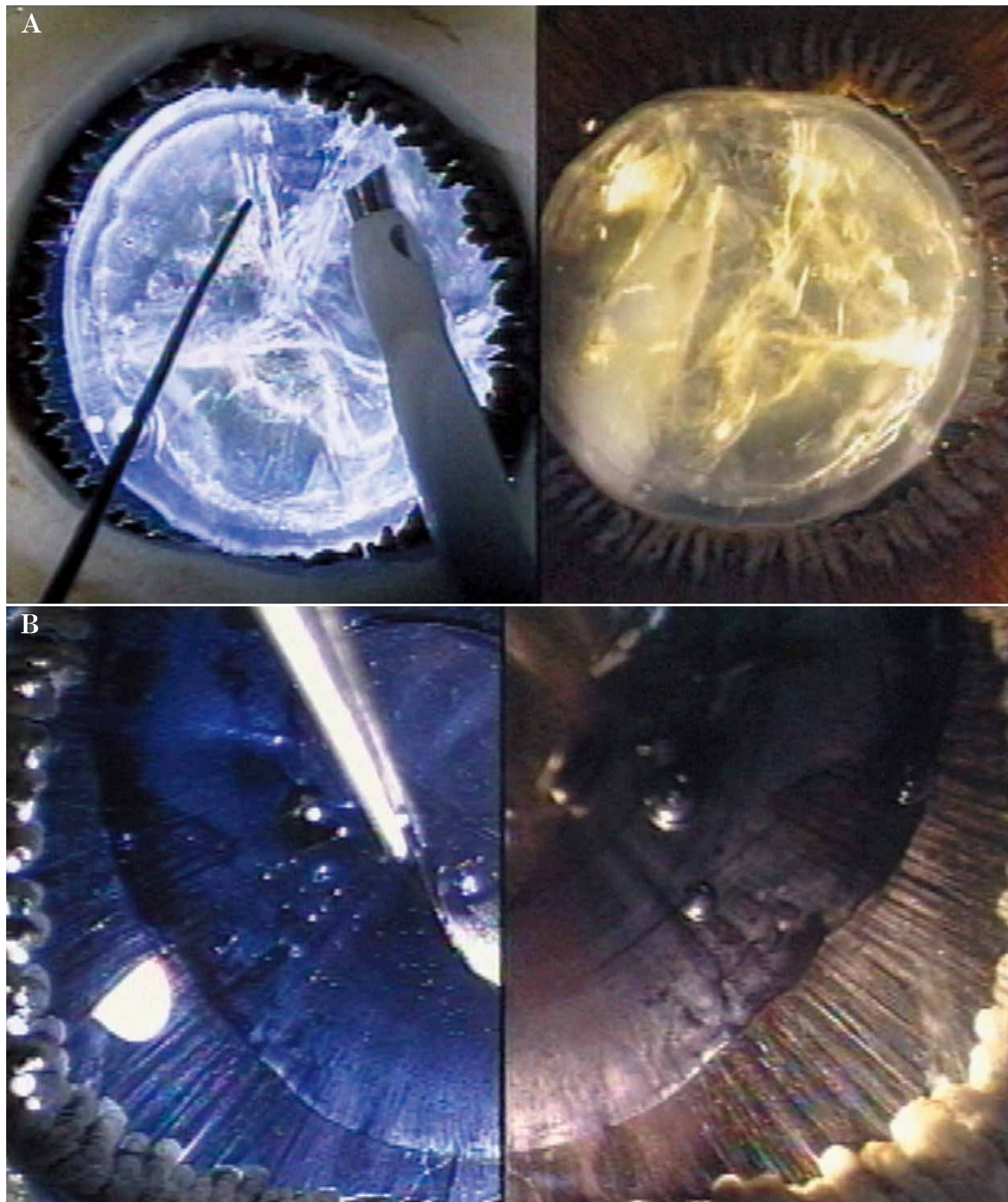


図 32 高画質ハイビジョンで観察した Posterior video technique の改良。
ハイビジョンテレビジョンの長方形画面を利用し, Surgeon view(左)と Posterior view(右)が高画質で, 同時記録が可能になった。A は核分割, B は染色したチン小帯の弾性をチェック。

と¹⁶⁵⁾ Japanese Journal of Ophthalmology も 1 つのメディアになって世界に発信された¹⁶⁶⁾。別に日本発の同一の概念の研究としては, 前述の血液房水柵機能検査法¹⁶⁵⁾, IOL 表面の沈着物の研究¹⁶⁷⁾, 水晶体囊リングを使用した水晶体囊の全体性に関連した研究¹⁶⁸⁾¹⁶⁹⁾, 後発白内障の研究¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾, 高次収差などを指標にした quality of vision¹⁷²⁾の研究なども世界的に注目されてきた。

手術に関連する新しいデバイスや術式の開発は重要であるが, これらの生理学的評価や前臨床評価は同様に必

表 12 Posterior video technique (Miyake-Apple view) で評価されている項目

- 白内障手術手技の分析評価
- 白内障手術合併症の分析評価
- IOL 固定手技の前臨床評価
- 関連デバイスの前臨床評価
- 手術関連 局所解剖学的興味
- 上記情報伝達, 教育用ツール

要である。このことは、情報公開の原則のもと、医療評価の叫ばれる現代に、ことさらに念頭に置くべきことである。このような研究が比較的多いのは我が国の手術関連学会が学術的なお健康であることの証左であり、この伝統は今後も守っていききたいものである。

稿を終えるにあたり、特別講演の機会を与えていただいた日本眼科学会会員、評議員各位の皆様に深甚の感謝を申し上げます。また、本論文作成と関連研究に協力していただいた眼科三宅病院の従業員と関係者にも心から謝意を表します。

文 献

- 1) **Cunha-Vaz JG, Maurice DM** : The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. *J Physiol* 191 : 467—486, 1967.
- 2) 三宅謙作 : (宿題報告)硝子体腔からの物質の能動輸送をめぐって。日眼会誌 92 : 909—945, 1988.
- 3) **Blair NP, Zeimer RC, Rubin MM, Cunha-Vaz JG** : Outward transport of fluorescein from the vitreous in normal human subjects. *Arch Ophthalmol* 101 : 1117—1121, 1983.
- 4) **Miyake K, Miyake T, Miyake C, Asakura M, Maekubo K** : Outward transport of fluorescein from the vitreous in aphakic eyes. *Br J Ophthalmol* 69 : 428—432, 1985.
- 5) 三宅謙作 : Fluorophotometry による手術損傷の評価—各種術後眼硝子体腔からの fluorescein 能動輸送について。臨眼 38 : 1091—1095, 1984.
- 6) **Miyake K** : Vitreous fluorophotometry in aphakic or pseudophakic eyes with persistent cystoid macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 29 : 146—152, 1985.
- 7) **Worst JGF** : Biotoxizität des Kammerwassers. Eine vereinheitlichende pathologische Theorie, begründet auf hypothetische biotoxische Kammerwasserfaktoren. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 167 : 376—384, 1975.
- 8) **Binkhorst CD** : Corneal and retinal complications after cataract extraction. *Ophthalmology* 87 : 609—617, 1980.
- 9) **Ambache N** : Properties of irin, a physiological constituent of the rabbit's iris. *J. Physiol (Lond.)* 135 : 114—132, 1957.
- 10) **Ambache N, Kavanagh L, Whiting J** : Effect of mechanical stimulation on rabbit's eyes : release of active substance in anterior chamber perfusates. *J Physiol (Lond.)* 176 : 378—408, 1965.
- 11) **Bito LZ, Salvador EV** : Intraocular fluid dynamics : III. The site and mechanisms of prostaglandin transfer across the blood-intraocular fluid barriers. *Exp Eye Res* 14 : 233—241, 1972.
- 12) **Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, Ozawa T** : Aqueous prostaglandins in persistent cystoid macular edema secondary to vitreous incarceration : Effects of pars plana vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 24 : 335—345, 1980.
- 13) **Miyake K** : Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 203 : 81—88, 1977.
- 14) **Dellaporta A** : Fundus changes in postoperative hypotony. *Am J Ophthalmol* 40 : 781—785, 1955.
- 15) **Irvine SR** : A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 36 : 499—619, 1953.
- 16) **Gass JD, Norton EW** : Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction : a fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 76 : 646—661, 1966.
- 17) **Miyake K, Mibu H, Horiguchi M, Shirasawa E** : Inflammatory mediators in postoperative aphakic and pseudophakic baboon eyes. *Arch Ophthalmol* 108 : 1764—1767, 1990.
- 18) **Nishi O, Nishi K, Imanishi M** : Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E_2 by lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol* 76 : 338—341, 1992.
- 19) **Waitzman MB** : Possible new concepts relating PG to various ocular functions. *Surv Ophthalmol* 14 : 301—326, 1970.
- 20) **Neufeld AH, Sears ML** : The site of action of prostaglandin E_2 on the disruption of blood-aqueous barrier in rabbit eye. *Exp Eye Res* 17 : 445—448, 1973.
- 21) **Vinore SA, Sen H, Campochiaro PA** : An adenosine agonist and prostaglandin E_1 cause breakdown of blood-retinal barrier by opening tight junctions between vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 1870—1878, 1992.
- 22) **Mochizuki M** : Transport of indomethacin in the anterior uvea of the albino rabbit. *Jpn J Ophthalmol* 24 : 363—373, 1980.
- 23) **Sawa M, Masuda K** : Topical indomethacin in soft cataract aspiration. *Jpn J Ophthalmol* 20 : 514—519, 1976.
- 24) **Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K** : Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 105 : 397—405, 1998.
- 25) **Sholiton DB, Reinhart WJ, Frank KE** : Indomethacin as a means of preventing cystoid macular edema following intracapsular cataract extraction. *Am Intraocul-Implant Soc J* 5 : 137—140, 1979.
- 26) **Miyake K, Sakamura S, Miura H** : Long-term follow-up study on prevention of aphakic cystoid macular oedema by topical indomethacin. *Br J Ophthalmol* 64 : 324—328, 1980.
- 27) **Yannuzzi LA, Landau AN, Turtz AI** : Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of topical indomethacin. *Ophthalmology* 88 : 947—954, 1981.

- 28) **Artaria LG** : Die Prophylaxe des zystoiden Makulaödems mit o-beta-hydroxy-Rutosid (Venoruton) im Doppelblindversuch. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180 : 568—570, 1982.
- 29) **Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Peyman GA, Lieberman HL** : Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 89 : 885—890, 1982.
- 30) **Hollwich F, Jacobi K, Kuchle H-J, Lерche W, Reim M, Straub W** : Zur Prophylaxe des zystoiden Makulaödems mit Indomethacin-Augentropfen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 183 : 477—478, 1983.
- 31) **Urner-Bloch U** : Prävention des zystoiden Makulaödems nach Kataraktextraktion durch lokale Indomethacin Applikation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 183 : 479—484, 1983.
- 32) **Stark WJ, Maumenee AE, Fagadau W, Datiles M, Baker CC, Worthen D, et al** : Cystoid macular edema in pseudophakia. *Surv Ophthalmol* 28 : 442—451, 1984.
- 33) **Keates EU, Gerber DS** : Prophylactic topical indomethacin in patients undergoing planned extracapsular cataract extraction. *Res Clin Forums* 7 : 13—19, 1985.
- 34) **Krishnan MM, Lath NK, Govind A** : Aphakic macular edema : some observations on prevention and pathogenesis. *Ann Ophthalmol* 17 : 253—257, 1985.
- 35) **Rosenthal AL, deFaller JM, Reaves TA** : Clinical evaluation of suprofen in cataract surgery. *Proceedings of the XXVth International Congress of Ophthalmology : Rome, May 4—10, 1986*. Kugler & Ghedini, Berkeley, 2481—2484, 1987.
- 36) **Ahluwalia BK, Kalra SC, Parmar IPS, Khurana AK** : A comparative study of the effect of antiprostaglandins and steroids on aphakic cystoid macular edema. *Indian J Ophthalmol* 36 : 176—178, 1988.
- 37) **Quentin CD, Behrens-Baumann W, Gaus W** : Prevention of cystoid macular edema with diclofenac eyedrops in intracapsular cataract extraction using the Choyce Mark IX anterior chamber lens. *Fortschr Ophthalmol* 86 : 546—549, 1989.
- 38) **Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP** : Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired comparison, placebo-controlled, double masked study. *Ophthalmology* 97 : 1253—1258, 1990.
- 39) **Solomon LD** : Flurbiprofen—CME Study Group 1. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 21 : 73—81, 1995.
- 40) **Miyake K** : Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (II). A control study in bilateral extractions. *Jpn J Ophthalmol* 22 : 80—94, 1978.
- 41) **Tennant JL** : Prostaglandins in ophthalmology. In : JM Emery (Ed) : *Current Concepts in Cataract Surgery. Selected Proceedings of the Fifth Biennial Cataract Surgical Congress*. Mosby, St. Louis, 360—362, 1978.
- 42) **Klein RM, Katzin HM, Yannuzzi LA** : The effect of indomethacin pretreatment on aphakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 87 : 487—489, 1979.
- 43) **Percival P** : Clinical factors relating to cystoid macular edema after lens implantation. *Am Intraocular Implant Soc J* 7 : 43—45, 1981.
- 44) **Fechner PU** : Die Prophylaxe des zystoiden Makulaödems mit Indomethacin-Augentropfen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180 : 169—172, 1982.
- 45) **Kennedy HB, Nanjiani NR** : Indomethacin ophthalmic suspension in the prophylaxis of aphakic macular edema. *Res Clin Forums* 5 : 71—78, 1983.
- 46) **田辺法子, 寒河江豊, 原 和彦** : インドメタシン点眼と水晶体摘出後の嚢腫様黄斑浮腫について. *眼紀* 34 : 178—182, 1983.
- 47) **Yamaaki H, Hendrikse F, Deutman AF** : Iris angiography after cataract extraction and the effect of indomethacin eyedrops. *Ophthalmologie* 188 : 82—86, 1984.
- 48) **Maenhaut M, Meur G** : Incidence of cystoid macular edema in the implant of retropupillary lenses. *Ophthalmologie* 1 : 431—433, 1987.
- 49) **Kaluzny J, Mierzejewsky A** : Cystoid macular edema in pseudophakia. *Klin Oczna* 92 : 17—19, 1990.
- 50) **Kraff MC, Sanders DR, Lieberman HL** : The Medallion suture lens : management of complications. *Ophthalmology* 86 : 643—653, 1979.
- 51) **Lebraud P, Adenis JP, Franco JL, Peigne G, Mathon C** : Oedème maculaire cystoïde du pseudophaque. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 87 : 1437—1439, 1987.
- 52) **François JH, Gauffreteau C, Rahal A** : Etude angiographique rétinienne comparative après implantation en chambre postérieure et antérieure. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 88 : 531—534, 1988.
- 53) **Dirscherl M, Straub W** : Zur Prophylaxe des zystoiden Makulaödems nach Kataraktoperationen. *Ophthalmologica* 200 : 142—149, 1990.
- 54) **Balmer A, Andenmatten R, Hiroz CA** : Complications of cataract surgery. Retrospective study of 1,304 cases. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 198 : 344—346, 1991.
- 55) **Yannuzzi LA, Klein RM, Wallin RH, Cohen N, Katz I** : Ineffectiveness of indomethacin in the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 84 : 517—519, 1977.
- 56) **Burnet J, Tessler H, Isenberg S, Tso MOM** : Double-masked trial of fenoprofen sodium : treatment of chronic aphakic cystoid macular edema. *Ophthalmic Surg* 14 : 150—152, 1983.
- 57) **Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR** : Effectiveness of

- ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 103 : 479—486, 1987.
- 58) **Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo RV, et al** : Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 112 : 514—519, 1991.
- 59) **Severin SL** : Late cystoid macular edema in pseudophakia. *Am J Ophthalmol* 90 : 223—225, 1980.
- 60) **Sivaprasad S, Bunce C, Wormald R** : Non-steroidal anti-inflammatory agents for cystoid macular oedema following cataract surgery : a systematic review. *Br J Ophthalmol* 89 : 1420—1422, 2005.
- 61) **Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S** : Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 107 : 2034—2039, 2000.
- 62) **Rho DS** : Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema : diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg* 29 : 2378—2384, 2003.
- 63) **Flach AJ** : The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96 : 557—634, 1998.
- 64) **Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al** : Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation : Multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg* 34 : 57—63, 2008.
- 65) **Yavas GF, Oztürk F, Küsbeci T** : Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 33 : 804—807, 2007.
- 66) **O'Brien TP** : Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin* 21 : 1131—1137, 2005.
- 67) **Singal N, Hopkins J** : Pseudophakic cystoid macular edema : ketorolac alone vs. ketorolac plus prednisolone. *Can J Ophthalmol* 39 : 245—250, 2004.
- 68) **Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R** : *In vivo* pharmacokinetics and *in vitro* pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 33 : 1539—1545, 2007.
- 69) 三宅謙作 : 黄斑浮腫の病態と治療. 玉井 信 (編) : 第 106 回日本眼科学会総会「20 世紀における眼科学の総括」. 東北大学医学部眼科学教室, 仙台, 138—142, 2002.
- 70) **Bresnick GH** : Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 90 : 1301—1317, 1983.
- 71) **Kent D, Vinore SA, Campochiaro PA** : Macular oedema : the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol* 84 : 542—545, 2000.
- 72) **Ozaki H, Hayashi H, Vinore SA, Moromizato Y, Campochiaro PA, Oshima K** : Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 64 : 505—517, 1997.
- 73) **Murata T, Nakagawa K, Khalil A, Ishibashi T, Inomata H, Sueishi K** : The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest* 74 : 819—825, 1996.
- 74) **Enea NA, Hollis TM, Kern JA, Gardner TW** : Histamine H1 receptors mediate increased blood-retinal barrier permeability in experimental diabetes. *Arch Ophthalmol* 107 : 270—274, 1989.
- 75) **Gardner TW, Eller AW, Friberg TR, D'antonio JA, Hollis TM** : Antihistamines reduce blood-retinal barrier permeability in type I (insulin-dependent) diabetic patients with nonproliferative retinopathy. A pilot study. *Retina* 15 : 134—140, 1995.
- 76) **Hussain MA, Studer K, Messer EP, Froesch ER** : Treatment with insulin-like growth factor I alters capillary permeability in skin and retina. *Diabetes* 44 : 1209—1212, 1995.
- 77) **Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Ellis EA, Aboufrikha M, Guy J** : Insulin-like growth factor I acts as an angiogenic agent in rabbit cornea and retina : comparative studies with basic fibroblast growth factor. *Diabetologia* 36 : 282—291, 1993.
- 78) **Kuijpers RW, Baarsma S, van Hagen PM** : Treatment of cystoid macular edema with octreotide. *N Engl J Med* 338 : 624—626, 1998.
- 79) **Bazan NG** : Metabolism of arachidonic acid in the retina and retinal pigment epithelium : biological effects of oxygenated metabolites of arachidonic acid. *Prog Clin Biol Res* 312 : 15—37, 1989.
- 80) **Miyake K** : Indomethacin in the treatment of postoperative cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 : 554—568, 1984.
- 81) **Miyake K, Ibaraki N** : Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 47 (suppl 1) : S203—S218, 2002.
- 82) **Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, Ozawa T** : Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. (Ⅲ) Radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp*

- Ophthalmol 209 : 83—88, 1978.
- 83) **Claudio L, Martiney JA, Brosnan CF** : Ultrastructural studies of the blood-retinal barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor alpha. *Lab Invest* 70 : 850—861, 1994.
 - 84) **Vinore SA, Chan C-C, Vinore MA, Matteson DM, Chen Y-S, Klein DA, et al** : Increased vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor-beta (TGF-beta) in experimental autoimmune uveoretinitis : upregulation of VEGF without neovascularization. *J Neuroimmunol* 89 : 43—50, 1998.
 - 85) **Miyake K, Masuda K, Shirato S, Oshika T, Eguchi K, Hoshi H, et al** : Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery : a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 58—67, 2000.
 - 86) 三宅謙作 : 汎眼内疾患としての嚢腫様黄斑浮腫. *眼紀* 46 : 219—231, 1995.
 - 87) 三宅謙作, 朝倉当子, 三宅武子, 三浦 花 : 分枝網膜静脈閉塞における血液眼柵(第 I 報). *日眼会誌* 88 : 746—750, 1984.
 - 88) 前久保久美子, 三宅武子, 三宅謙作 : 網膜静脈分枝閉塞症での血液房水柵機能とその経過. *臨眼* 47 : 93—97, 1993.
 - 89) **Miyake K, Miyake T, Kayazawa F** : Blood-aqueous barrier in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 99 : 906—910, 1992.
 - 90) **Oshika T** : Blood-aqueous barrier function in branch retinal vein occlusion. *Folia Ophthalmol Jpn* 41 : 554—559, 1990.
 - 91) **Asano S, Miyake K, Miyake S, Ota I** : Relationship between blood-aqueous barrier disruption and ischemic macular edema in patients with branch or central retinal vein occlusion : Effects of sub-tenon triamcinolone acetate injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 23 : 577—584, 2007.
 - 92) 三宅謙作 : 原発性網膜色素変性症における網膜浮腫発生原因に関する検討. *臨眼* 34 : 237—242, 1980.
 - 93) **Kuchle M, Nguyen NX, Naumann GOH** : Aqueous flare in eyes with choroidal malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 113 : 207—208, 1992.
 - 94) **Terasaki H, Miyake K, Miyake Y** : Reduced oscillatory potentials of the full-field electroretinogram of eyes with aphakic or pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 135 : 477—482, 2003.
 - 95) **Miyake K, Nishimura K, Harino S, Ota I, Asano S, Kondo N, et al** : The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 5647—5652, 2007.
 - 96) **Eagle RC** : Mechanisms of Maculopathy. *Ophthalmology* 91 : 613—625, 1984.
 - 97) **Tso MOM, Shin CY** : Experimental macular edema after lens extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16 : 381—392, 1977.
 - 98) **Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver DM, et al** : Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 77 : 522—525, 1999.
 - 99) **Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M** : Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 52 : 167—173, 1991.
 - 100) **Mackinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D** : Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 75 : 661—664, 1997.
 - 101) **Schmidt KG, von Ruckmann A, Kemkes-Matthes B, Hammes HP** : Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 84 : 1282—1284, 2000.
 - 102) **Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al** : Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 88 : 1060—1063, 2004.
 - 103) **Langham ME, Wybar KC** : Fluorophotometric apparatus for the objective determination of fluorescence in the anterior chamber of the living eye. *Br J Ophthalmol* 38 : 52—59, 1954.
 - 104) **Maurice DM** : New objective fluorophotometer. *Exp Eye Res* 2 : 33—36, 1963.
 - 105) **Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H** : New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous *in vivo*. *Jpn J Ophthalmol* 32 : 132—142, 1988.
 - 106) **Miyake K, Asakura M, Maekubo K** : Consensual reactions of human blood-aqueous barrier to implant operations. *Arch Ophthalmol* 102 : 558—561, 1984.
 - 107) **Miyake K, Asakura M, Kobayashi H** : Effect of intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol* 98 : 451—455, 1984.
 - 108) **Miyake K** : Fluorophotometric evaluation of the blood-ocular barrier function following cataract surgery and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 14 : 560—568, 1988.
 - 109) **Araujo A, Santos BWL, Agmont W, Tomimatsu P, Miyake K, Belfort R** : Post-implant-surgical breakdown of the blood-aqueous barrier among different races. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 (suppl) : 1442, 1993.
 - 110) **Miyake K, Miyake Y, Kuratomi R** : Long-term effects of topically applied epinephrine on the blood-ocular barrier in humans. *Arch Ophthalmol* 105 : 1360—1363, 1987.
 - 111) **Miyake K, Shirasawa E, Hikita M, Miyake Y, Kuratomi R** : Synthesis of prostaglandin E in rabbit eyes with topically applied epinephrine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 332—334, 1988.
 - 112) **Miyake K, Shirasawa E, Hikita M** : Active

- transport system of prostaglandins : clinical implications and considerations. *J Cataract Refract Surg* 18 : 100—105, 1992.
- 113) **Miyake K, Kayazawa F, Manabe R, Miyake Y** : Indomethacin and the epinephrine-induced breakdown of the blood-ocular barrier in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 482—486, 1987.
 - 114) **Kolker AE, Becker B** : Epinephrine maculopathy. *Arch Ophthalmol* 79 : 552—562, 1968.
 - 115) **Michels RG, Maumenee AE** : Cystoid macular edema associated with topically applied epinephrine in aphakic eyes. *Am J Ophthalmol* 80 : 379—388, 1975.
 - 116) **Mehelas TJ, Kollarits CR, Martin WG** : Cystoid macular edema presumably induced by dipivefrin hydrochloride (Propine). *Am J Ophthalmol* 94 : 682, 1982.
 - 117) **Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE, Harman LE, Pautler SE, Misch DM, et al** : Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 126 : 602—604, 1998.
 - 118) **Callanan D, Fellman RL, Savage JA** : Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 126 : 134—135, 1998.
 - 119) **Heier JS, Steinert RF, Frederick AR Jr** : Cystoid macular edema associated with latanoprost use. *Arch Ophthalmol* 116 : 680—682, 1998.
 - 120) **Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S** : Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 117 : 34—40, 1999.
 - 121) **Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, et al** : Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 119 : 387—394, 2001.
 - 122) **Hesse RJ, Swan JL II** : Aphakic cystoid macular edema secondary to betaxolol therapy. *Ophthalmic Surg* 19 : 562—564, 1988.
 - 123) **Wand M, Gaudio AR** : Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 133 : 403—405, 2002.
 - 124) **Wand M, Shields MBM** : Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 133 : 393—397, 2002.
 - 125) **Goto Y, Ibaraki N, Miyake K** : Human lens epithelial cell damage and stimulation of their secretion of chemical mediators by benzalkonium chloride rather than latanoprost and timolol. *Arch Ophthalmol* 121 : 835—839, 2003.
 - 126) 三宅謙作, 太田一郎, 扇谷 晋, 三宅三平, 茨木信博, 後藤陽子 : 防腐剤黄斑症. *臨眼* 56 : 1303—1310, 2002.
 - 127) **Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, Ota I, et al** : ESCRS Binkhorst lecture 2002 : Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 29 : 1800—1810, 2003.
 - 128) 三宅謙作, 朝倉当子 : 前房灌流および灌流液と血液房水柵. *眼紀* 33 : 842—845, 1982.
 - 129) 三宅謙作, 水野勝義 : Healon (sodium hyaluronate) と血液房水柵. *眼臨* 80 : 1347—1349, 1986.
 - 130) **Miyake K, Miyake Y, Maekubo K** : Increased aqueous flare as a result of a therapeutic dose of mannitol in humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230 : 115—118, 1992.
 - 131) **Miyake K, Ota I, Miyake S, Maekubo K** : Correlation between intraocular lens hydrophilicity and anterior capsule opacification and aqueous flare. *J Cataract Refract Surg* 22 (suppl) : 764—769, 1996.
 - 132) **Miyake K, Maekubo K, Miyake Y, Nishi O** : Pupillary fibrin membrane. A frequent early complication after posterior chamber lens implantation in Japan. *Ophthalmology* 96 : 1228—1233, 1989.
 - 133) **Sawa M** : Clinical application of laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 34 : 346—363, 1990.
 - 134) **Oshika T, Araie M, Masuda K** : Diurnal-variation of aqueous flare in normal human eyes measured with laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 32 : 143—150, 1988.
 - 135) **Oshika T, Kato S, Sawa M, Masuda K** : Aqueous flare intensity and age. *Jpn J Ophthalmol* 33 : 237—242, 1989.
 - 136) **Araie M, Sawa M, Takase M** : Topical flurbiprofen and diclofenac suppress blood-aqueous barrier breakdown in cataract-surgery-a fluorophotometric study. *Jpn J Ophthalmol* 27 : 535—542, 1983.
 - 137) **Yoshitomi T, Wong AS, Daher E, Sears ML** : Aqueous flare measurement with laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 34 : 57—62, 1990.
 - 138) **Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ, Rimmer SO, Holland GN** : Laser flare-cell photometry : Methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 50 : 27—47, 2005.
 - 139) **Amino K, Yamakawa R** : Long-term results of out-of-the-bag intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 26 : 266—270, 2000.
 - 140) **Dick HB, Schwenn O, Krummenauer F, Krist R, Pfeiffer N** : Inflammation after sclerocorneal versus clear corneal tunnel phacoemulsification. *Ophthalmology* 107 : 241—247, 2000.
 - 141) **Eter N, Spitznas M, Sbeity Z, Vogel A** : Evaluation of the blood-aqueous barrier by laser flare cell photometry following retinal cryocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242 : 120—124, 2004.
 - 142) **Küchle M, Nguyen NX, Naumann GO** : Aqueous flare following penetrating keratoplasty and in corneal graft rejection. *Arch Ophthalmol* 112 :

- 354—358, 1994.
- 143) **Onodera T, Gimbel HV, DeBroff BM** : Aqueous flare and cell number in healthy eyes of Caucasians. *Jpn J Ophthalmol* 37 : 445—451, 1993.
 - 144) **Schauersberger J, Kruger A, Müllner-Eidenböck A, Petternel V, Abela C, Svolba G, et al** : Long-term disorders of the blood-aqueous barrier after small-incision cataract surgery. *Eye* 14 (Pt 1) : 61—63, 2000.
 - 145) **Tran VT, Guex-Crosier Y, Herbort CP** : Effect of cataract surgery with intraocular lens implantation on inflammation in chronic uveitis : a longitudinal laser flare photometry study. *Can J Ophthalmol* 33 : 264—269, 1998.
 - 146) **Veckeneer M, Van Overdam K, Bouwens D, Feron E, Mertens D, Peperkamp ED, et al** : Randomized clinical trial of cryotherapy versus laser photocoagulation for retinopathy in conventional retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 132 : 343—347, 2001.
 - 147) **Miyake K, Miyake C** : Intraoperative posterior chamber lens haptic fixation in the human cadaver eye. *Ophthalmic Surg* 16 : 230—236, 1985.
 - 148) **Apple DJ, Lim ES, Morgan RC, Tsai JC, Gwin TD, Brown SJ, et al** : Preparation and study of human eyes obtained postmortem with the Miyake posterior photographic technique. *Ophthalmology* 97 : 810—816, 1990.
 - 149) **南 宣慶** : Zinn 小帯線維とその関連組織との関係. *あたらしい眼科* 13 : 109—113, 1996.
 - 150) **Miyake K, Ota I, Miyake S, Tanioka K, Kubota M, Mochizuki R, et al** : Application of a newly developed, highly sensitive camera and a 3-dimensional high-definition television system in experimental ophthalmic surgeries. *Arch Ophthalmol* 117 : 1623—1629, 1999.
 - 151) **Miyake K, Assia E, Apple DJ** : Observation of cadaver eye model for cataract surgery using high-definition television system. *Eur J Implant Ref Surg* 4 : 200—203, 1992.
 - 152) **Yanagawa H, Kobayakawa S, Katayama Y, Tochikubo T** : The effect of edge and haptic design on posterior capsule opacification in silicone intraocular lens. *J Med Soc Toho* 51 : 291—298, 2004.
 - 153) **Kleinmann G, Apple DJ, Chew J, Mamalis N** : New endoscopic technique to analyze various modern specialized intraocular lenses in research eyes and human eyes obtained postmortem. *Ophthalmology* 113 : 591—597, 2006.
 - 154) **Auffarth GU, Holzer MP, Visessook N, Apple DJ, Volcker HE** : Removal times for a dispersive and a cohesive ophthalmic viscosurgical device correlated with intraocular lens material. *J Cataract Refract Surg* 30 : 2410—2414, 2004.
 - 155) **Pandey SK, Werner L, Wilson ME, Izak AM, Apple DJ** : Capsulorhexis ovaling and capsular bag stretch after rigid and foldable intraocular lens implantation : experimental study in pediatric human eyes. *J Cataract Refract Surg* 30 : 2183—2191, 2004.
 - 156) **Auffarth GU, Holzer MP, Visessook N, Apple DJ, Volcker HE** : Removal times and techniques of a viscoadaptive ophthalmic viscosurgical device. *J Cataract Refract Surg* 30 : 879—883, 2004.
 - 157) **Pandey SK, Werner L, Apple DJ, Izak AM, Trivedi RH, Macky TA** : Viscoanesthesia. Part III : removal time of OVD/viscoanesthetic solutions from the capsular bag of postmortem human eyes. *J Cataract Refract Surg* 29 : 563—567, 2003.
 - 158) **Pandey SK, Werner L, Escobar-Gomez M, Werner LP, Apple DJ** : Dye-enhanced cataract surgery. Part 3 : posterior capsule staining to learn posterior continuous curvilinear capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg* 26 : 1066—1071, 2000.
 - 159) **Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Hoddinott DS, Apple DJ** : Dye-enhanced cataract surgery. Part 2 : learning critical steps of phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 26 : 1060—1065, 2000.
 - 160) **Pandey SK, Werner L, Escobar-Gomez M, Roig-Melo EA, Apple DJ** : Dye-enhanced cataract surgery. Part 1 : anterior capsule staining for capsulorhexis in advanced/white cataract. *J Cataract Refract Surg* 26 : 1052—1059, 2000.
 - 161) **Pandey SK, Werner L, Vasavada AR, Apple DJ** : Induction of cataracts of varying degrees of hardness in human eyes obtained postmortem for cataract surgeon training. *Am J Ophthalmol* 129 : 557—558, 2000.
 - 162) **Pandey SK, Werner L, Escobar-Gomez M, Visessook N, Peng Q, Apple DJ** : Creating cataracts of varying hardness to practice extracapsular cataract extraction and phacoemulsification (2). *J Cataract Refract Surg* 26 : 322—329, 2000.
 - 163) **Auffarth GU, Wesendahl TA, Solomon KD, Brown SJ, Apple DJ** : A modified preparation technique for closed-system ocular surgery of human eyes obtained postmortem : an improved research and teaching tool. *Ophthalmology* 103 : 977—982, 1996.
 - 164) **Apple DJ, Kincaid MC, Mamalis N, Olson RJ** : Intraocular lenses : evolution, designs, complications, and pathology. Williams & Wilkins, Baltimore, 107—173, 1989.
 - 165) **増田寛次郎** : 研究Ⅱ—20 世紀の眼科臨床研究. 玉井 信(編) : 第 106 回日本眼科学会総会「20 世紀における眼科学の総括」. 東北大学医学部眼科学教室, 仙台, 138—142, 2002.
 - 166) **大庭紀雄** : 眼科学用語ノート 12. 論文の引用 citation. *日眼会誌* 111 : 296—303, 2007.
 - 167) **Ohara K** : Biomicroscopy of surface deposits resembling foreign-body giant cells on implanted intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 99 : 304—311,

- 1985.
- 168) **Hara T, Hara T, Yamada Y** : “Equator ring” for maintenance of the completely circular contour of the capsular bag equator after cataract removal. *Ophthalmic Surg* 22 : 358—359, 1991.
- 169) **Nagamoto T, Bissen-Miyajima H** : A ring to support the capsular bag after continuous curvilinear capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg* 20 : 417—420, 1994.
- 170) **Nagata T, Watanabe I** : Optic sharp edge or convexity : comparison of effects on posterior capsular opacification. *Jpn J Ophthalmol* 40 : 397—403, 1996.
- 171) **Nishi O, Nishi K** : Preventing posterior capsule opacification by creating a discontinuous sharp bend in the capsule. *J Cataract Refract Surg* 25 : 521—526, 1999.
- 172) **Oshika T, Tokunaga T, Samejima T, Miyata K, Kawana K, Kaji T** : Influence of pupil diameter on the relation between ocular higher-order aberration and contrast sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 1334—1338, 2006.
-

Comment : 臼井 正彦

三宅謙作氏がライフワークとして取り組んできた偽(無)水晶体眼における血液房水機能の臨床病態の変化を生理学的検索と posterior video technique (Miyake-Apple view) を用いた肉眼的な局所解剖学的検討で明らかにした, きわめて興味ある論文である。

まず, 白内障/眼内レンズ(IOL)手術後に発生する嚢胞様黄斑浮腫(CME)が虹彩の機械的刺激で生合成される生理学的活性物質の irin によるもので, これが後の prostaglandin (PG) E_2 と F_2 であったという歴史的背景をあげ, 手術の現場にはこの生理学的活性物質の能動輸送があるという事実に驚き, 研究のモチベーションになったことが述べられている。それからは抗 PG 薬の indomethacin を用いた種々の実験が行われ, この薬剤の点眼によって蛍光眼底造影法で検出される CME の頻度が減少するか否か, 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の diclofenac と副腎皮質ステロイド薬の betamethasone との間における CME の予防や血液房水機能破壊に対する効果があるか否かなどを検討し, 白内障/IOL 手術における NSAID の有用性を見事に証明した。また, 偽(無)水晶体眼以外の疾患でもみられる CME や網膜浮腫の成因についても, これらに化学伝達物質の関与があり, 血液房水機能破壊が平行しており, 全視野網膜電図で律動様小波が減弱し, 脈絡膜血流量の低下が示され, これらの現象が NSAID の点眼で抑制されることも証明し, CME 発生に共通する因子があることを示した。CME の発生機序を解明するうえできわめて貴重な成果である。

その後, 白内障/IOL 手術後の血液房水機能を調べることにより, 術後の交感反応, IOL 固定法による検討, その人種差について検討した。その結果, 手術をしていない僚眼にも血液房水機能破壊が認められ, 固定法では嚢内固定の後房レンズが最も安全であり, 白人で破壊が起きにくいことも分かった。さらに, epinephrine や緑内障点眼薬に含まれる防腐剤による血液房水機能破壊について検討したところ, epinephrine や防腐剤が血液房水機能破壊や CME を引き起こすが, NSAID の点眼でこれも抑制できることを証明した。

Miyake-Apple view を用いた肉眼的研究では, 白内障手術手技, 合併症の分析, IOL の固定手技, 関連デバイスの前臨床評価法などに使われ, より安全な白内障/IOL 手術の開発発展に大きく貢献してきたことは世界に誇れる日本発の研究である。

以上のように, 偽(無)水晶体眼で起きる血液房水機能破壊, prostaglandin 生合成と関与, CME の発現を系統的にまとめ, まさに art と science が結合した三宅氏ならではの論文であると感じた。すべての眼科医はこの論文の趣旨をよく理解し, 種々の原因で起きる血液房水機能破壊とその結果を的確に捉え, 対応することが高齢者の眼, なかでも白内障手術眼を管理するうえできわめて大切である。