

総 説

Jules François 記念講演

倫理綱領と眼科におけるその実践

三 島 濟 一

東京厚生年金病院, 東京大学医学部眼科学教室

要 約

故フランソワ教授の著した眼科の倫理綱領の中から, いくつかの条文を示した. 眼科臨床の歴史の中から, これらの条項に添っている事例を紹介した. 特に高齢化社会においては, 眼科手術は生涯にわたり, 質の高い生活を保証するような長期予後を考慮に入れた上で行うべきである. このためには, 非侵襲的方法を駆使して臨床的研究による長期にわたる連続的観察と治療が必要であり, このような実践が医師の良心である. (日眼会誌95: 3-15, 1991)

キーワード: 倫理綱領, 眼科検査法, 手術後眼障害, 光凝固, 臨床研究

Professor Jules François Memorial Lecture

Code of Ethics and its Practice in Ophthalmology

Saiichi Mishima

Tokyo Kosei Nenkin Hospital

Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo

Abstract

Several Articles are shown from the code of ophthalmological ethics written by late Professor Jules François. Some examples found in the history of ophthalmological practice that complied with these articles are demonstrated. In the modern society with aging population, ophthalmic surgery must be done with great care; long-term prognosis should always be taken into consideration for the patients to be able to maintain high quality of life throughout their life-span. To achieve this, meticulous and continuous care of patients by means of best possible noninvasive techniques must be exercised and this is a conscience of ophthalmologists. (This paper will be published in English in the *Bulletins de la Société belge d'Ophthalmologie.*) (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 95: 3-15, 1991)

Key words: Code of ophthalmological ethics, Noninvasive observation methods, Postoperative ocular damage, Photocoagulation, Clinical trial

別刷請求先: 162 東京都新宿区津久戸町5-1 東京厚生年金病院 三島 濟一

(平成2年11月9日受付, 受理)

Reprint requests to: Saiichi MISHIMA, M.D. Tokyo Kosei Nenkin Hospital

5-1 Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, JAPAN 162

(Received and accepted November 9, 1990)



図1 Professor Jules François, (From Twenty-five Years of International Ophthalmology (1957~1982), ed. J François) by permission of Oogheekundinge Kliniek, Ghent

Jules François Medal を受けることは、眼科医にとって最高の光栄であり、Jules François 財団各位および国際眼科学会理事会の理事各位に深く感謝します。

François 教授(図1)は、学問的に多くの功績をあげられただけでなく、世界の眼科医を一つの家族のように結び付ける役割を果たされました。特に日本には度々来訪され、多くの助言を与えられましたが、中でも1978年、京都において行われた第23回国際眼科学会を、日本眼科学会が準備するにあたって大きな御援助をいただきました。また、François 教授は日本眼科学会の名誉会員として我々を指導されました。

さて、今回、私が頭書の演題を選びましたのは、次のような理由からです。François 教授は1976年、Academia Ophthalmologica Internationalis を設立されましたが、その目的は、眼科学における伝統、倫理の高揚、先輩の遺産の保存と眼科の歴史を次の世代に伝えるということであり、1978年、François 教授は108条から成る眼科倫理綱領(文献15)を発表されました。

現代の我々は、高度の技術的進歩と情報の氾濫する時代に生きています。従って、これらの情報を消化し、

新しい技術を習得することに、殆どの人が非常に多忙な日々を送っています。そのため、ややもすれば、医療の根本である「医の倫理」を忘れがちになるのではないのでしょうか。従って、こういう時代にこそ、François 教授が書かれた眼科倫理綱領を読み、十分反省する必要があると思います。

本日の講演では、François 教授の倫理綱領のいくつかの条文について、眼科学の歴史の中で、これがどのように守られてきたかということのを例にあげながら説明したいと思います。

ARTICLE 65: The use of new drugs and techniques will only be permitted after adequate animal experimentation and then only with the informed consent of the patient who must fully understand the nature, objective, dangers and possible benefits.

この条件を満足する2つの例を申し上げたいと思います。1884年、ウィーンの眼科医 Carl Koller は、ハイデルベルグ眼科学会で、コカインの表面麻酔について短い報告をしました(文献29)。彼は、まず兎および犬について実験し、コカイン点眼により約10分間麻酔が得られること、眼の機能には全く影響がないことを確かめ、また、次いで、自分の眼および同僚医師の眼について同じ実験を繰り返し、その結果を報告しました。同年の暮から次の年いっぱい、コカインに関する論文

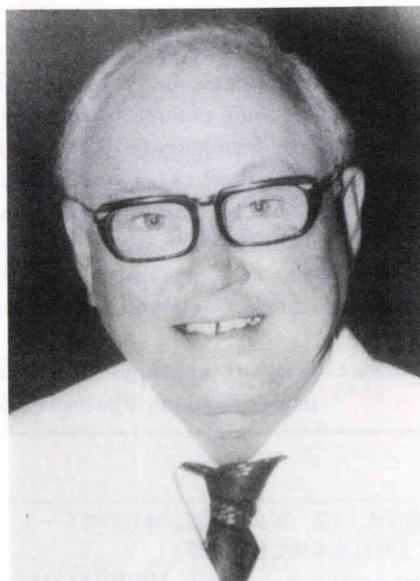


図2 Professor G Meyer-Schwickerath, by personal permission.



図3 Professor H.L. F. von Helmholtz (From Reference No. 5, by permission of Archives of Ophthalmology)

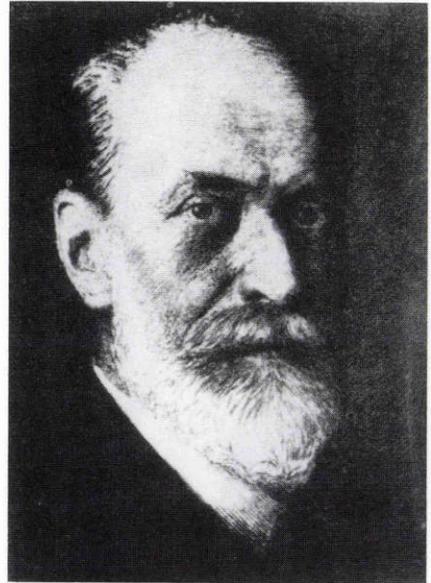


図4 Professor F. Dimmer (From System of Ophthalmology, Vol. VIII, Diseases of the Outer Eye, by permission of Dr. A.G. Leigh and C.V. Mosby Co. St. Louis, Mo)

が多数発表され、情報が世界中に広がり、眼科手術に革命をもたらしたことは周知の事実であります。

第2の例は、今世紀中葉になって、Meyer-Schwickerath教授(図2)による光凝固の導入であります。彼は1949年、1951年および1954年に続けて3つの論文(文献41, 42, 43)を発表しております。これらの論文の中で、有色家兔の眼底および虹彩に対する光凝固実験が記載されています。3年以上にわたる追跡の後、網膜・脈絡膜の組織的検索、両組織の結合状態、方法の安全性などについての詳しい研究結果が記載されています。また、脈絡膜黒色腫患者で、眼球摘出を行う前に患者の同意を得て実験を行っています。古い文献の検索による考察と自己の実験結果により、方法の安全性と有用性について十分な知識を得た上で、各種の疾患にこの新しい方法を応用していったのであります。

ARTICLE 23: The continuity of care with best possible ophthalmology and with respect for medical dignity and confraternity.

ARTICLE 34: No unnecessary examinations and treatments or no superfluous manipulations.

この条文に書かれてあることを実行するためには、各種の検査法や治療法の利点と欠点について、継続視

察・治療に際し、注意深い観察によって知識を集積しなければなりません。その際に患者に対して苦痛を与えないということが要求されます。

眼科学の歴史を振り返ると、それは、非侵襲的で、患者に苦痛を与えず、かつ、客観的で信頼できるデータを提供できる方法の開発の歴史であったといっても過言ではありません。多くの開発・研究の中で、今日、最も日常的に用いられている3つの種類の方法について簡単に振り返ってみたいと思います。

最初の方法は、Helmholtz(図3)(文献26)による直像検眼鏡の発明であります。それに引き続く倒像検眼鏡の開発(文献59)と共に新しい眼科学の時代が開かれた事は周知の通りであります。倒像検眼鏡の原理に基づいて、マールブルグのSchmidt-Rimpler(文献55)によって、他覚的屈折測定の方法が開発され、今日の屈折検査装置につながっています。20世紀初頭にオーストリア、GrazのDimmer(図4)によって世界最初の眼底カメラが製作され、1902年、ハイデルベルグの学会において(文献11)最初の眼底写真が供覧されました。1925年、当時、Uppsalaの教授であったNordenson(図5)は、Zeissと協力してGullstrandの大検眼鏡を改変した眼底カメラを製作しました(文献49)。1955年になって、Zeiss社のLittmann(図6)は、

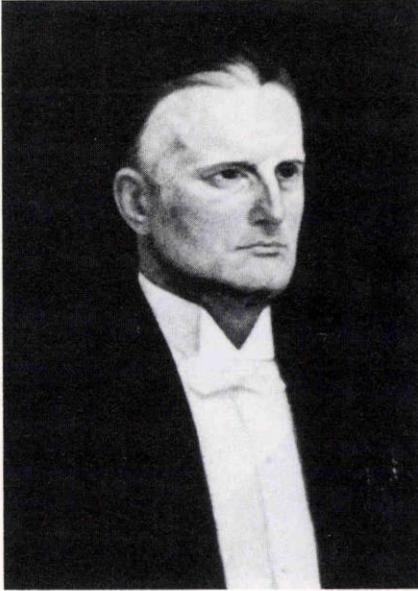


図5 Professor J.S. Nordenson (By courtesy of Dr. U. Laurent, University of Uppsala)



図7 Dr. J.S. Friedenwald (from Arch Ophthalmology, 55: 156, 1956, by permission of Arch Ophthalmology)



図6 Dr. H. Littmann (Gift from Dr. W. Pfeiffer of Carl Zeiss Co.)

非球面レンズ、眼の表面からの反射を除外する装置、ストロボフラッシュを内蔵した新しい眼底カメラ（文献31, 51）を開発、発表しましたが、これが今日の眼底カメラの基本の全てを備えたものでありました。

1882年、Ehrlich は、Deutsche Medizinische Wochenschrift（文献13）に、3編に分けて眼の生理学的研究に対する fluorescein の効用について発表しました。以来、fluorescein は、眼の生理・病理に関する研究に安全かつ不可欠な色素として広えられるようになりました（文献37）。1961年になって、Novotony（文献50）らは、fluorescein を用いた蛍光眼底造影法を開発し、この方法は眼科診療の基本的なものの1つとなったのは周知の通りであります。

第2の非侵襲的方法として、眼圧計をあげたいと思います。圧入眼圧計の型に属するものは、最初、Graefe や Utrecht のドンデルスの門下らによって、いくつかのモデルが試みられました。最初の臨床応用可能なモデルは、1905年に発表された Oslo の Schiötz（文献54）の眼圧計で、これが今日用いられているものの原型です。Baltimore の Friedenwald（図7）（文献16, 18）は、この眼圧計の規格を定め、正確に眼圧値を出すため、ノモグラムを作りあげました。この方法は、眼圧測定のみならず、房水流出動態を調べる臨床的トノグラフィの開発につながったものです（文献24）。さらに、Friedenwald は房水産生の生理学・生化学および薬理学についての研究を行い（文献17）、これが今日の緑内障治療の開発につながったことはよく知られている通



図8 Professor H. Goldmann (from Twenty-five Years of International Ophthalmology, 1957~1982, ed J. François, by permission of Oogheekundige Kliniek, Ghent)



図10 Professor A. Vogt (from Twenty-five Years of International Ophthalmology, 1957~1982, ed by J. François, by permission of Oogheekundige Kliniek, Chent)



図9 Professor A. Gullstrand (from Our Ophthalmic Heritage, Charles Snyder, by permission of Little, Brown and Company)

りであります。

第2の型の眼圧計は圧平眼圧計で、臨床的に応用できる最初のモデルはMoscowのMaklakoff(文献34)

およびドイツのFickにより製作されました。Goldmann(図8)(文献23)は新しい光学的原理により、圧平面積を決定する方法で、正確な実験を繰り返した末、今日の眼圧計を完成しました。さらに、Goldmannは、fluoresceinを含む非常に多くの方法を用いて人眼における眼房水の流出量と流出抵抗の測定に関する基本的な理論を作り上げました(文献21, 22)。

第3の方法として、細隙灯顕微鏡とそれに対する多くの附属装置をあげたいと思います。Gullstrand(図9)は、生理光学に関する研究によりノーベル賞に輝いた1911年、ハイデルベルグの眼科学会において細隙灯を発明供覧しました(文献25)。その後、Vogt(図10)は、1920年になって、細隙灯を改良し(文献58)、非常に均一で、かつ、強い光束を作り出す、いわゆるVogt-Köhler細隙灯照明を作り、生理的並びに病理的状态についての広範な研究の後、今日でもなお広く読まれている教科書(文献58)を著しました。

細隙灯に対する数多くの附属装置は、D.M. Maurice(図11)の開発によるものであります。角膜の厚さの測定(文献39)、他覚的蛍光光度計(文献36)、および、specular microscope(文献38)などであります。前房深度の測定はハイデルベルグのJaeger(文献28)によって開発されました。また、コンピューターを用い

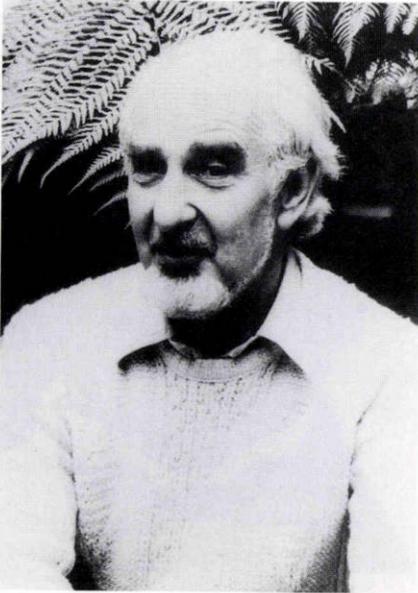


図11 Dr. D.M. Maurice, by personal permission

て硝子体の蛍光を計る方法（文献62）が開発されました。また、極く最近では、前眼部の炎症を定量化する方法として、前房のフレアおよび細胞数を測定する装置が東京大学のグループによって開発されています。

これらの方法を用いることによって、臨床的研究が飛躍的に進歩し、多くの知識が得られることになりました。

Article 3: In order to be able to give his patient the best of care, the ophthalmologist must keep himself current with the latest progress of the science.

この条文に書かれている内容を実現するためには、眼科における科学を発展させる必要があります。このような実験眼科学はハイデルベルグの Theodor Leber (図12)によってその基礎が築かれました。彼は非常に多くの実験を眼の解剖、生理、特に眼内循環及び栄養摂取について行い、その成果を Graefe-Saemisch Handbuch の一巻に集積しました（文献30）。実験眼科学の領域において、もう一人忘れることのできないのはロンドンの Sir Stewart Duke-Elder (図13)でありまして、彼は角膜の生理、房水循環、緑内障の病理や外傷に対する眼の反応について広範な実験を行いました。

Sir Stewart Duke-Elder の仕事のなかで、特に外傷に対する眼の反応について述べたいと思います。1931

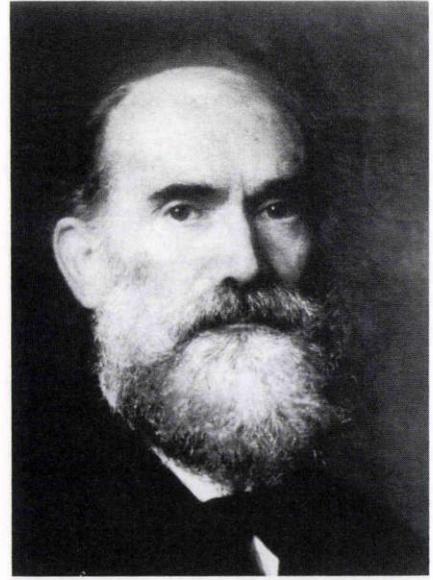


図12 Professor Theodor Leber (Gift of Professor W. Jaeger, Heidelberg)

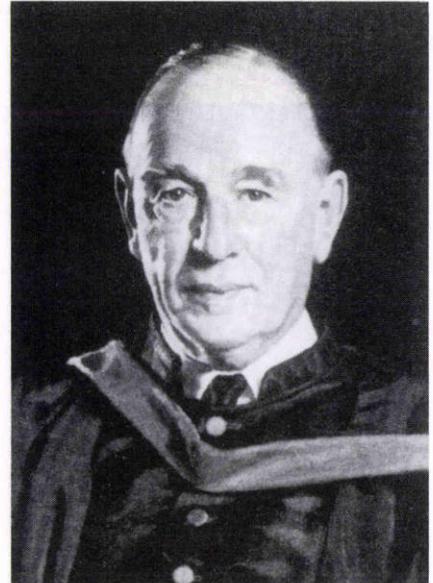


図13 Sir Stewart Duke-Elder (from Twenty-five Years of International Ophthalmology, 1957~1982, ed J. François, by permission of Oogheelkundige Kliniek, Ghent)

年、彼は虹彩の外傷に対する種々の眼の反応について記載し、その中に小血管の拡張、血管透過性の上昇、虹彩温度の上昇、高度の縮瞳、及び眼圧上昇をあげま

した。これらの現象を注意深く解析することによって、彼はこの現象が2つの機構によって現れていることを結論しました。即ち、1. 三叉神経に関係なく局所的に分布される反応、及び、2. 全体的に分布される反応で、正常な三叉神経に依存する反応であります。第1の反応は、彼が主催するロンドンの Institute of Ophthalmology において詳しく研究されました。そこで、Ambache (文献1)は、外傷に引続き、新しい物質が虹彩で合成され、これが眼の反応の mediator となることを発見し、この物質に対して、irin という名前を付けました。後になって、この物質は prostaglandins $F_2\alpha$ と E_2 の混合物であるということが証明されました (文献3)。また、Magitot (文献33)は、眼の前房穿刺に引続き眼圧は時間と共に元の眼圧よりも高くなるという現象を記載しましたが、これも同じ様なメカニズムによるものと考えられます。

2番目のメカニズムに関する知識は1824年に遡ります。Magendie (文献32)は、頭蓋内で、三叉神経を切断する方法を記載し、切断後、瞳孔の極度の縮小と虹彩血管の拡張が起こることを記載しました。Claude Bernard (文献6)は、この現象に関し、彼の有名な教科書において詳細な記載を残しています。今世紀に入り、1953年、Maurice (図35)は、この現象は三叉神経の逆行性伝導による現象であるということを記載しましたが、後になって、Bill (文献7)によって、この現象は三叉神経から、いわゆる、neuropeptide の一つである substance P が分泌されるということによって起こるということが証明されたのであります。

血液眼球柵と炎症におけるその反応

最近の研究によって外傷に対する眼の反応は、いくつかの物質によって仲介、惹起されているということがわかって参りましたが、それらの物質の中には、prostaglandins, leukotrienes, substance P, あるいは、vasointestinal polypeptide (VIP) などがあり、さらにまだ我々の知らないいくつかの物質があらうとされています。これらの物質の内、prostaglandins が最もよく研究されたものであります。今日、細胞膜に対する外傷が起こると、その結果、いくつかの酵素反応が連鎖して起こり、これらが、いわゆる arachidon 酸 cascade として一括して呼ばれております。非ステロイド性の抗炎症剤は prostaglandins の合成にあずかる cyclooxygenase の阻害剤であることが知られています。多くの cyclooxygenase 阻害剤は眼から能動的に排出され、従って、全身的に与えたのでは殆ど眼

に入らないということがわかっています (文献46)。従って、この物質は点眼で与えなければ効果がありません。手術による外傷によって、このような酵素反応の連鎖が起こり、prostaglandins が眼内で合成されます。これが手術による眼の反応、すなわち、術後炎症の一つの発生機序であると考えられました。また、白内障手術の術中に縮瞳がしばしば起こり、手術を円滑に行うことが阻害されることがありますが、術前に cyclooxygenase の阻害剤を点眼しておきますと、この縮瞳が阻止され (文献52)、また、術後の炎症も抑えることができるということがわかっています (文献47)。これらの臨床的な所見は、今まで述べた術後炎症に対する仮説を支持することになり、白内障手術の成績を向上させる一つのきっかけとなりました。

さて、眼の組織は、血流とはある程度隔離されており、これによって、有害な物質が眼の中に入ったり、あるいは必要な栄養物を眼に吸収したりという機能が果たされています。この機構のことを血液眼球柵と呼んでおり、その解剖学的並びに生理学的な諸問題は、Sir Stewart Duke-Elder, Davson, Kinsey や他の共同研究者ら (文献10)によって解明されて参りました。眼に炎症が起こったり、外傷が起きたりすると、この血液眼球柵が破壊され、眼内に対する透過性が高まります。その結果、眼の中に血清中の蛋白や他の物質が入り込んで行きます。血液眼球柵の透過性はフルオレセインを使って調べることにより、これを研究することができますが、このことは、Amsler 達 (文献2)によって初めて証明されました。近代的な他覚的蛍光光度計を用いることによって、血液房水柵のほんのちょっとした変化を調べることができます。白内障の手術後に起こる血液房水柵の破壊は、cyclooxygenase 阻害剤を予め与えておくことによって、防止できるということが知られています (文献4)。

スペキュラーマイクロスコーピー

スペキュラーマイクロスコーピーによって角膜の内皮細胞を見ることが出来るということは、Vogt (文献58)によって最初に記載されましたが、これを実際の臨床的な機械として開発し詳細な研究ができるような方法に発展させたのは、Maurice (文献38)であります。多くの臨床的な研究によって角膜内皮細胞に関する基礎的な知識が得られました。この内皮細胞は角膜の含水量を一定に保ち、これを透明に保つために最も重要な働きをしている一層の細胞であります (文献44)。この細胞の正常状態における細胞密度は 1mm^2 について約

3,300であり、これは角膜を透明に保つに必要な最小必要数の7~9倍あります。この細胞密度は年齢と共にやや低下し、失われた細胞の部分は隣接する細胞が拡大することによって覆われて行きます。従って、年齢と共に大きな細胞が増加し、細胞の大きさの変動も大きくなります。もし、内皮細胞が手術などによって障害されると、障害された部分の内皮は隣接する内皮細胞の移動によって被覆されます。人間の角膜内皮細胞は殆ど増殖能がありませんので、障害が起きた後は大きな内皮細胞が現われ、細胞の形もまちまちになってきます。また、さらに障害されて密度が少なくなった内皮細胞は健常な内皮細胞に比較してより早く細胞が失われていくということもわかっています。従って、角膜内皮のかなりの部分が手術で障害されましても一時的には角膜は透明になります。これは、内皮細胞には相当の余裕があるからであります。しかし、何年かたちますと細胞の消失が速く起こるために細胞密度はあるレベル以下に低下し、もはや角膜内皮細胞は角膜を透明に保つ機能を発揮することができなくなり、すなわち、内皮細胞層の不全が起き、水泡性角膜症が発生します。こういう状態になると治療がきわめて困難であります。このような内皮細胞の持つ特性は、角膜は白内障手術後一時透明には保たれていても何年かの後には混濁し、水泡性角膜症が発生するという臨床的経験をよく説明することができます。

さて、手術をするかしないかの決定や、また、その方法を選択するにあたっては、術後、長期にわたる予後を十分に考えなければならないという点はいくら強調しても強調し過ぎることはありません。我々の社会は高齢化社会であります。従って、例えばAさんは20歳の時に手術を受けたとしますと、半世紀後Aさんはまだ70歳で、同じAさんであります。我々手術する者にとっては20歳の時に受けた手術的侵襲がAさんにとって一生そのライフスタイルや生活の楽しみを変えるものであってはならないということであり、医師がその治療を選択するにあたって、自由な裁量権を持つということは患者さんの最良の利益のために方法を選び、良い医療を提供するという意味で非常に重要であります。しかし、我々が十分な自制心を持ち、患者さんが高齢化社会を一生にわたって有意義な楽しい生活ができるということを保証するような治療法を選ぶということは非常に大切であるということを確認したいと思えます。

Article 32 : Ophthalmologist must give careful and conscientious treatment which is based on the most recent medical knowledge.

Article 74 : The continuity of health care is an ethical obligation and must be assured in every circumstance.

さて、継続して患者さんに対し最高の治療を施すというためには、継続した注意深い患者さんの観察ということが絶対的に必要であります。例えば、手術を行った後のfollow-upや結果の分析において、しばしば、いわゆる、retrospectiveな観察方法が行われますが、これによって見いだされる手術の利点や手術成績、あるいは合併症などは、非常にしばしば重要な情報が欠けているために正確な結果を出すことができません。これに反し、いわゆる、prospectiveな方法で観察することにより正確な知識が得られるという一つの例として、緑内障の濾過手術後の合併症の研究をあげることができます(文献56)。すなわち、retrospectiveな方法による観察に比べ、prospectiveな方法による観察においては、脈絡膜剥離や、また、白内障の進行の程度がretrospectiveな観察方法よりきわめて高いということが知られています。従って、prospectiveなfollow-upが如何に重要であるかということが強調されなければなりません。このことによって、我々が自分の患者さんに対して何をしたのかということを反省する重要な鍵を与えることになり、また、将来、我々の方法をより良いものにする努力をする根拠も与えることになります。

さて、このように注意深いprospectiveな観察を白内障手術後に行った2つの例について申し上げたいと思います。1953年、IrvineはProctor Lecture(文献27)において白内障嚢内摘出後における硝子体前面の変化を注意深く観察した結果を報告しています。また、彼は硝子体が虹彩に癒着していたり、あるいは、手術創に陥入しているような例においては非常にしばしば黄斑部の嚢状浮腫、cystoid macular edemaが起きることを記載しています。1966年、Gass及びNorton(文献20)は、このような症例を蛍光眼底造影法によって注意深く観察し網膜の血管の変化は単に黄斑部領域に限局するのではなく、眼底の広い範囲に分布していること、そして、蛍光色素の漏出は視神経乳頭からも起きているということを報告しました。また、彼らは、黄斑部嚢状浮腫のある症例では必ず硝子体および前眼部

に術後炎症が見られるということに記載し、黄斑部嚢状浮腫の発生には術後の炎症が関係すると推測しました。このような観点から、1978年、三宅(文献45)は、この炎症を抑えるために cyclooxygenase 阻害剤を点眼したところ、cystoid macular edema を防止し、あるいは、抑制することを発見いたしました。

網膜に対し、強く光を与えると視細胞が傷害されるということは、1966年、Noell(文献48)らが記載し、また、1968年、Friedman、桑原ら(文献19)は組織学的にこれを証明しました。しかし、手術顕微鏡の同軸照明によって網膜が傷害されるという最初の例は、1983年、McDonaldとIrvine(文献40)によって発見されましたが、これは術後蛍光眼底造影法による注意深い follow-up の結果、発見されたものであります。この発見は、白内障の嚢外摘出術と眼内レンズの挿入術において、医師は十分に注意しなければならないという警告を与えたものであります。さらに、網膜に対する光の傷害についての研究がこれを契機として多く行われました。まず、網膜に対して、最も傷害を与える光は、波長約450nmの光であるということが証明されました(文献61)。さらに、普通の眼科検査器具、例えば、検眼鏡の光、細隙灯顕微鏡による眼底検査の光、また、手術顕微鏡の光が網膜に傷害を与えるという実験的な研究が、Calkins、Hochheimerら(文献8)によって広範に行われました。眼底検査といえども網膜に対する照明はできるだけ短い時間に行われなければなりません。特に眼底に病変のある患者さんに対しては、長時間、光を網膜に照射すると、視細胞に対する傷害が起こり得るということを十分に注意する必要があります。このような研究に基づいて、近代的な手術顕微鏡においては、網膜に対し必要以上に光を与えないようにするためのいくつかの工夫がこらされております。

Article 44: A surgeon can refuse an operation when he believes that the indication is not sufficiently justified or for any other legitimate motive.

この条文に示されているものと同じ内容のものは、世界医師会のヘルシンキ宣言にも書かれています。すなわち、新しい方法の利点、障害、あるいは、患者に与える苦痛などは現在行われている最も良い診断ならびに治療法の利点と十分に比較対照しなければならない。また、世界医師会のリスボン宣言によると、医師は常にその良心に従い、常に患者さんの最高の利益を

考えながら行動しなければならない。とされています。我々が手術を行うかどうかを決定する場合に、その手技の持っている利点と欠点とを十分に秤にかけて比較検討しなければなりません。手術の欠点とされるものの中には、患者さん側の因子、例えば、精神的な重圧、経済的な損失などがありますが、さらに生物学的な因子もあります。この生物学的な因子というものは、手術そのものに必ず付随するものであって、これについては十分に研究をする必要があります。手術というものは、人の組織に対する連続した傷害であり、同時に必ず、組織の傷害とそれに続く組織の反応を伴うものであるということを十分に知る必要があります。このような組織反応に関する知識は、術後の注意深い継続的観察と、現在、我々の持っている最も良い、かつ、非侵襲的な検査方法によって、注意深い観察と臨床研究を重ねるということによってのみ得ることができます。このような生物学的な障害の知識が無くて手術の決定を下そうとすると、手術の持っている欠点について過小評価する傾向があり、このことは、最高の医療を施すという原則に反することです。我々の治療法が患者さんに対し長期にわたってどのような結果をもたらすか、また、我々高齢化社会において、患者さんが一生涯健康な生活を楽しむことができるような方法であるかどうかということについて、十分な知識を蓄え、これによって判断をすることが我々の、医師としての良心であるということを強調したいと思います。

Article 68: The use of new drugs or the "double blind" method will never deprive the patients of a treatment considered valuable or effective.

この条文は、臨床的に薬物や新しい方法の有効性を調べるという研究のための基本的なルールを書いたものであります。新しい方法の有効性を調べるためには、自然科学的な方法によって偏見の無い判断を下さなければなりません。これにも、倫理的な問題を十分に考慮することが必要であります。この条文に書かれてあるものと内容的に同じものが、世界医師会のヘルシンキ宣言に書かれています。すなわち、如何なる医学的研究においても、全ての患者さん、control groupも含めて、に対しては、その時代に考えられる最も良い診断、あるいは治療法というものを保証する義務がある、ということであります。

さて、新しい方法の有効性を自然科学的に証明する



図14 Professor and Mrs Jules François received the Academia Ophthalmologica Internationalis at their home in Ghent in 1979.

には、いわゆる、randomized trial ということが、必要であります。しかし、この randomized trial というのは、倫理的に見て本当に許されるものであるかどうかということをお我々は問う必要があると思います。このような問題の一つの例として、アメリカ合衆国の NIH が後援し、多くの施設の共同研究によって行われた diabetic retinopathy study の例をあげたいと思います。1975年、Davis (文献9) は、この trial を始めるにあたって発表した論文に次のようなことを書いています。まず、randomized clinical trial の protocol を作成するにあたっては、患者さんの利益、患者さんの視点というものが常に研究の中心になければならない。また、実験的な治療法がある患者さんに行い、他の患者さんに行わないということが果して許されるかどうかという質問をしています。そして、彼は、はっきりと次のように述べています。すなわち、社会に必要であり、また、将来の患者さんに必要であるということは確かに重要なことであるけれども、しかし、だからといって、そういう方法を今、現在、目の前でみている患者さんに対して行うということが果してその患者さんの最高の利益になるかどうかということは保証の限りではないのである、と、また、この発表に続く討論の中で、彼は、protocol の作成にあたって常に我々は患者さんの心を持って protocol を作成しなけ

ればならないし、また、このような protocol が成功するかどうかは日頃から患者さんが医師に対して信頼を持っているかどうかということにかかっている、と述べています。このような倫理的な考慮というものが、この研究を始めるに当たっての第一関門であり、長年の討論の末、倫理的に容認し得る randomized trial の protocol を作り、その結果、今日、我々が知っているように糖尿病性網膜症に対し、光凝固による治療法が有効であるということが証明された訳であります (文献57)。世界医師会のヘルシンキ宣言は、初め1965年、ヘルシンキにおいて起草されましたが、その後、何回かの改訂が行われました。1989年、香港において行われた改訂により、医学研究の protocol は、大学または研究所における倫理委員会の審査を経て、この研究が患者さんに対し倫理的であるかどうかを証明されたものでなければならぬ、と述べていますが、今日、世界の各大学に倫理委員会ができ、このような審査が恒常的に行われるようになったのは喜ばしいことであります。

Article 82: Confraternity is the primary necessity.

Article 83: Ophthalmologists must help each other from both a moral and a profes-

sional point of view.

François 先生は、ここに掲げてある条文を熱心に推進した人であり、国際学会のあらゆる機会をとらえて世界の眼科医を一つの家族のように融合しようと努力した人であります(図14)。彼の努力によって、現在、世界の眼科学会は非常に親密な友情でもって結ばれ、また、我々がこのような家族の一員であるということに誇りを持っています。世界の眼科医が共に友情をもって結ばれるべきであるという哲学は、1857年、Fallot によって最初の国際眼科学会(文献60)がブラッセルにおいて行われた時からのベルギーの伝統を継承するものであると思います。François 教授はこのような伝統をさらに高め、そして次の世代へと引き継いで行くことを我々に希望しておられたものであると思います。

謝 辞

私の講演を終わるにあたり、François Foundation の方々に、また、この講演に遠方から御出席いただいた多くの友人に心から感謝すると共に、フランソワ先生に対して私の考えを捧げる機会を与えられたことを深く感謝します。

*この講演は1990年5月12日 Ghent 大学において行ったもので、Ghent 大学 DeLaey 教授及び François Foundation の許可を得て、日本語に訳したものです。

この講演は英文で *Bulletins de la Société belge d'Ophthalmologie* に掲載される予定である。

References

- 1) **Ambache N**: Irin, a smooth-muscle contracting substance present in rabbit iris. *J Physiol* 129: 65—66, 1955.
- 2) **Amsler M, Verry F, Huber A**: L'humeur aqueuse et ses fonctions. Masson & Cie, Paris, 1955.
- 3) **Anggard E, Samuelsson B**: Smooth muscle stimulating lipids in sheep iris. The identification of prostaglandin F₂. *Biochem Pharmacol* 13: 281—283, 1964.
- 4) **Araie M, Sawa M, Takase M**: Effect of topical indomethacin on the blood-aqueous barrier after intracapsular extraction of senile cataract: A fluorophotometric study. *Jpn J Ophthalmol* 25: 237—247, 1981.
- 5) **Aub JC**: An early photograph of von Helmholtz with explanatory letter. *Arch Ophthalmol* 41: 570—571, 1949.
- 6) **Bernard C**: Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. T. II, J-B Bailliere et Fils, Paris, 1958.
- 7) **Bill A, Stjernschantz J, Mandahl A, et al**: Substance P: Release on trigeminal nerve stimulation, effects in the eye. *Acta Physiol Scand* 106: 371—373, 1979.
- 8) **Calkins JL, Hochheimer BF**: Retinal light exposure from ophthalmoscope, slit lamps, and overhead surgical lamps. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 1009—1015, 1980.
- 9) **Davis MD**: Application of the principles of clinical trials. *Am J Ophthalmol* 79: 779—789, 1975.
- 10) **Davson H**: The intraocular fluid. Ed Davson H, *The Eye*, Vol 2, 2nd ed: 67—186, Academic Press, New York, 1969.
- 11) **Dimmer F**: Demonstration von Photogrammen des Augenhintergrundes. *Ber Ophthalmol Ges Heidelberg* 30: 285—290, 1902.
- 12) **Duke-Elder PM, Duke-Elder WS**: The vascular responses of the eye. *Proc Royal Soc B* 109: 19—28, 1931.
- 13) **Ehrlich P**: Ueber provocerite Fluorescenzerscheinungen am Auge. *Deutsch Med Wochenschr* 8: 21—22, 35—37, 54—55, 1882.
- 14) **Fick A**: Ueber Messung des Druckes im Auge. *Arch gesamt Physiol* 42: 86—90, 1888.
- 15) **François J**: Code of ophthalmological ethics, *Academia Ophthalmologica Internationalis*. *Jpn J Ophthalmol* 23: 104—114, 1979.
- 16) **Friedenwald JS**: Contributions to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol* 20: 985—1024, 1937.
- 17) **Friedenwald JS**: The formation of the intraocular fluid. *Am J Ophthalmol* 32(Pt 2): 9—27, 1949.
- 18) **Friedenwald JS**: Tonometer calibration. An attempt to remove discrepancies found in the 1954 calibration scale for Schiötz tonometers. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 61: 108—123, 1957.
- 19) **Friedman E, Kuwabara T**: The retinal pigment epithelium. IV. The damaging effects of radiant energy. *Arch Ophthalmol* 80: 265—279, 1968.
- 20) **Gass JDM, Norton EWD**: Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: Fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 76: 646—661, 1966.
- 21) **Goldmann H**: Ueber Fluorescein in der menschlichen Vorderkammer. Das kammerwasser minutenvolumen des Menschen. *Ophthalmologica* 119: 65—95, 1950.

- 22) **Goldmann H**: Abflussdruck, Minutenvolumen und Widerstand der Kammerwasserströmung des Menschen. *Doc Ophthalmol* 5: 278—356, 1951.
- 23) **Goldmann H, Schmidt T**: Ueber Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 134: 221—242, 1957.
- 24) **Grant WM**: Tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. *Arch Ophthalmol* 44: 204—214, 1950.
- 25) **Gullstrand A**: Demonstration der Nernstspaltlampe. *Ber Ophthalmol Ges Heidelberg* 37: 374—376, 1911.
- 26) **Helmholtz HV (translated by Hollenhorst RW)**: Description of an ophthalmoscope for examining the retina in the living eye. *Arch Ophthalmol* 46: 565—583, 1951.
- 27) **Irvine SR**: A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 36: 599—619, 1953.
- 28) **Jaeger W**: Tiefenmessung der menschlichen Vorderkammer mit planparallelen Platten. (Ausatzgerät zur Spaltlampe) *A v Graefes Arch Ophthalmol* 153: 120—131, 1952.
- 29) **Koller C**: Vorläufige Mittheilung über locale Anästhesirung am Auge. *Ber Ophthalmol Ges Heidelberg* 16: 60—63, 1884.
- 30) **Leber T**: Die Cirkulations- und Ernährungsverhältnisse des Auges. *Graefe-Saemisch Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Band 2, Abteilung 2*, W Engelmann, Leipzig, 1903.
- 31) **Littmann H**: Die Zeiss-Funduskamera. *Ber Deutsch Ophthalmol Ges* 59: 318—321, 1955.
- 32) **Magendie M**: De l'influence de la cinquième paire de nerfs sur la nutrition et les fonctions de l'oeil. *J Physiol exper et Pathol* 4: 176—182, 1824.
- 33) **Magitot A**: La tension oculaire après ponction de la chambre antérieure. *Comptes Rendu Soc Biol* 86: 844—846, 1922.
- 34) **Maklakoff**: L'ophtalmotonometrie. *Arch d'Ophtalmol* 5: 159—165, 1885.
- 35) **Maurice DM**: Constriction of the pupil in the rabbit by antidromic stimulation of the trigeminal nerve. *J Physiol* 123: 45—46, 1953.
- 36) **Maurice DM**: A new objective fluorophotometer. *Exp Eye Res* 2: 33—38, 1963.
- 37) **Maurice DM**: The use of fluorescein in ophthalmological research. *Invest Ophthalmol* 6: 464—477, 1967.
- 38) **Maurice DM**: Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 24: 1094, 1968.
- 39) **Maurice DM, Giardini AA**: A simple optical apparatus for measuring the corneal thickness, and the average thickness of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 35: 169—177, 1951.
- 40) **McDonald HR, Irvine AR**: Light-induced maculopathy from the operating microscope in extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 90: 945—951, 1983.
- 41) **Meyer-Schwickerath G**: Koagulation der Netzhaut mit Sonnenlicht. *Ber Deutsch Ophthalmol Ges* 55: 256—259, 1949.
- 42) **Meyer-Schwickerath G**: Optische Pupillenbildung durch Lichtkoagulation. *Ber Deutsch Ophthalmol Ges* 57: 144—146, 1951.
- 43) **Meyer-Schwickerath G**: Lichtkoagulation. Eine Methode zur Behandlung und Verhütung der Netzhautablösung. *A v Graefes Arch Ophthalmol* 156: 2—34, 1954.
- 44) **Mishima S**: Clinical investigations on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 93: 1—29, 1982.
- 45) **Miyake K**: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin II. A control study in bilateral extraction. *Jpn J Ophthalmol* 22: 80—94, 1978.
- 46) **Mochizuki M**: Transport of indomethacin in the anterior uvea of the albino rabbit. *Jpn J Ophthalmol* 24: 363—373, 1980.
- 47) **Mochizuki M, Sawa M, Masuda K**: Topical indomethacin in intracapsular extraction of senile cataract. *Jpn J Ophthalmol* 21: 215—226, 1977.
- 48) **Noell WK, Walker VS, Kang BS, et al**: Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol* 5: 450—473, 1966.
- 49) **Nordenson JW**: Augenkamera zum stationären Ophthalmoskope von Gullstrand. *Ber Ophthalmol Ges Heidelberg* 45: 278, 1925.
- 50) **Novotony HR, Alvis DL**: Method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 24: 82—86, 1961.
- 51) **Pfeiffer W**: Zur Entwicklungsgeschichte einiger ophthalmologischer Geräte von Carl Zeiss. *Ophthalmologica* 199: 129—140, 1989.
- 52) **Sawa M, Masuda K**: Topical indomethacin in soft cataract aspiration. *Jpn J Ophthalmol* 20: 514—519, 1976.

- 53) **Sawa M, Tsurumaki Y, Tsuru T, et al**: New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132—142, 1988.
- 54) **Schiötz H**: Ein neuer Tonometer—Tonometrie. *Arch Augenheilkd* 102: 401—424, 1905.
- 55) **Schmidt-Rimpler H**: Eine neue Methode ophthalmoskopischer Refractions Bestimmung. *Berliner Klin Wochenschr* 4: 1—15, 1877.
- 56) **Shirato S, Kitazawa Y, Mishima S**: A critical analysis of the trabeculectomy results by a prospective follow-up design. *Jpn J Ophthalmol* 26: 468—480, 1982.
- 57) The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 85: 82—105, 1978.
- 58) **Vogt A**: *Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges*. Springer Verlag, Berlin, 1930.
- 59) **von Haugwitz T**: The history of optical instruments for the examination of the eye. *Hirschberg's History of Ophthalmology, Vol 11, Part 2* (translated by Blodi FC): A 117—123, JP Wayerborgh Verlag, Bonn, West Germany, 1986.
- 60) **Warlomont E**: *Congres d'ophthalmologie de Bruxelles, 1857*. Victor Masson, Paris, 1858.
- 61) **Wolbarsht ML, Allen R, et al**: Letter to the editor. *Invest Ophthalmol* 19: 1124, 1980.
- 62) **Zeimer EC, Blair NP, Cuhna-Vaz JG**: Vitrous fluorophotometry for clinical research. I. Description and evaluation of a new fluorophotometer. *Arch Ophthalmol* 101: 1753—1756, 1983.
-