

第 47 話

閃輝暗点症と誘因と

閃輝暗点を伴う定型的片頭痛と緑内障の問題については、すでに自分自身の経験をもとに論じたが（第40話）、それから一年ほどして閃輝暗点症の発作が再び頻発するようになった。視野の左側にも、右側にも交互に発症し、毎週1回の割合で計7回も続いた。そして、それっきりで又起こらなくなった。6回は誘因が明確に自覚された。

何れも、朝食後、その日の予定確認のためや、暗い照明のもとで手帳の細字を見つめた瞬間とか、辞書の細字を読み始めた瞬間におこっている。月曜日の朝おこったものが3回、火曜日が2回、あとは木、金曜1回づつ計7回である。

ひとたび朝発作がおこると、その週は同じような細字読みをしても2度とおこならない。

誘因から自己流に理解したところでは、老化とか、脳動脈硬化が多少関係しているかもしれないが、寒い朝の朝食後等の脳血流の低下した状態で、しかもや、暗い所で、細かい文字を判読しようとする、そのために必要なエネルギーの供給が間に合わず、血管運動神経に対するストレスがつよくなり、スパズムを惹きおこすことになるということ。月曜の朝におこりやすいのは、それらと関係深いように思われるが、週1回というのは、春先の三寒四温とのめぐり合わせかもしれない。わが生活のパターンはほぼ毎日、変わらないから奇妙な感じだ。この3週間は何もおこっていない。

私の閃輝暗点発作は、いつも必ず、教科書通りに固視点からおこる。視中枢の血管痙攣であるから、血管を拡張させれば中絶するかもしれないと考え、発作の発生を自覚したら直ちに息をこらえ、CO₂上昇による脳血管拡張を何回か試みた。閃輝暗点拡大速度が多少ゆるくなる印象だけで、中絶することはなかった。つまり、発作発生メカニズムと血管拡張は別の次元の問題なのである。発作はチカチカ光るヂグザグの境界線が次第に拡がって視野周辺に消えるまで続く。ヂグザグ境界部は狭く、虚性暗点状となり、その前後は正常である。假りに車の運転中におこっても、その実態を理解しておれば事故に繋がることはないと思う。発作時に血圧を測定しても、正常値で、高くも低くもなく、脈拍も異常ない。

発作が頻発するときは、ひょっとしたら視野に永久欠損が起るかもしれないとか、脳梗塞が…等と些か恐怖心を抱いたりもしたが、“喉もと過ぎれば熱さ忘れ

る”で、単なるスパズムスという事にしている。急に労働したり、運動したりするときにおこる労作狭心症というものがある。心臓の栄養血管のスパズムスによるものだ。上に述べた私の理解している視中枢の血管のスパズムスの誘因と似ており、何となしに嫌な感じだ。三寒四温の季節も遠のき始めたから今後は発作も遠のくことであろうか。

私が永年管理して来た正常眼圧緑内障の患者さんがいる。この人は私と同様に、時折り閃輝暗点発作がおこる。時に乳頭出血もある。眼圧は10~12mmHgにとどまり、コントロール良好であるが、一眼の固視点に接する耳下側の小分画のみ感度低下が進み、多少見づらくなったという。感度低下のない他眼で補っても何とはなしに見づらいという。このような左右のアンバランスのもとで、細字をみつめたりするときに後頭葉視中枢に歪んだストレスが血管のスパズムスを誘発する可能性があるのかもしれない。しかし、固視点の感度に左右眼差のある緑内障は多いのに閃輝暗点発作を自覚している人は極めて稀であるから、その説は当たらないかもしれない。

進行している事が判っているのに、手の下しようがないと認識することほど情けないことはない。だから罪滅ぼしにいつもそのメカニズムを考えている。

正常眼圧緑内障では、かなり早い時期に注視点の近傍が障害される。視野の中心を通る垂直子午線と水平子午線で中心視野6度以内を四分割すると、上耳側又は上鼻側分画が独立して障害されることが多く、下方の分画は侵され難い。日常生活では下方分画が読み書きの主役なので、上方分画が強く障害されても違和感はない。下方分画でも、一分画残っていればほぼ正常視力を保つが著しく見づらい感じとなる。

夫々の分画を担当している視神経線維束は、乳頭の耳側に上耳、上鼻、下鼻、下耳線維束の順で規則正しく入り込んでいるので、ある分画が侵されていることは、その線維束の入る限局した乳頭部にのみ障害原因があることを意味する。網膜の原発的障害ではこのようにはならないし、球後の障害でおこり得ても極めて稀で、パターンも異なる。

何故、独立して一分画毎に侵されるのか、隣の分画が侵されないのか。ほぼ全ての緑内障に認められる特殊なパターン障害であるから、偶然の血管スパズムスとか血管閉塞による障害ではない。NOによるびまん性障害でもなければ、自己免疫による非特異的障害でもない。とすれば、私の主張する篩状板の局所的独立障害がもっとも考え易いことになる。それ故に、数百ミクロン四方のビームを障害から守ればよいことがわかっているにもかかわらず、手が出せない。例えば特殊な波長の

レーザービームをその乳頭局所に照射してそこだけ補強できないものか。局所的な酵素の活性を人為的にコントロールできないものか。視神経線維というと何か強い線維と錯覚し勝ちだが、単なる神経細胞が細く伸ばされているだけの弱い存在で、トラウマを受けやすく、つねに庇護を求めており、その悲鳴が私を苦しめている。

(2003年春分の日)

第 48 話

視神経管部の視神経損傷と緑内障と

視神経管損傷による視神経障害では、瞬時の失明か高度の視力障害をきたし、眼底は直後からしばらくは異常ないが、経過と共に視神経に下行性萎縮がおこり、視神経乳頭は次第に赤みを失いながら最後は抜けるような蒼白さとなる。その蒼白さは、視神経炎後の輝くような白色萎縮とは異なる。

これはシナプスからの栄養因子が遮断されるために、視神経線維の母体である網膜神経節細胞 (RGC) がアポトーシスに陥り、視神経線維は全長にわたり変性し、間葉細胞でごくゆっくりと処理されて消失されてしまうためとされている。Neuritisのときのようなグリアの増殖が殆んどないので輝く白色ではなくて、抜けるような蒼白さとなる。このプロセスは外傷後1カ月位から徐々に認められる。

POAGとNTGの乳頭萎縮所見は、外傷とは比較にならないほど緩慢に進むが、そのプロセスは外傷後の萎縮と同一である。両者の決定的な違いは、外傷後は乳頭は内容を失ってやや陥凹してみえるが、篩状板に病変はなく、緑内障では篩状板の病変、変形、陥凹が主病変であることである。又視神経束の萎縮、消失にかなり遅れて、不要となった栄養血管網は、需要に見合うだけ残り、あとは消失する。小血管も細くなる。それには数年という長い期間が必要であることが正しく理解されねばならない (私の日眼特別講演)。外傷の場合はより早く、1年位で完成する。

最新のAm. J. Ophthalmol. (2003年136巻361頁) の頁をめくっていたら、信州大眼科黒川徹 (新潟市開業黒川美智子先生の長男、新潟大学卒) 氏グループの論

文が目にとまった。それは光学的に網膜神経線維層の厚み（RNFLT）をGDX-Nという新装置を用いて行った測定報告である。

16才の少年、自転車事故で頭部打撲、失明状況となり、CTscanでは不明確なるも、視神経管骨折による視神経損傷と判定。受傷当日から120日まで定期的にGDX-NでRNFLTを測定し追跡した。乳頭周のRNFLTは次第にうすくなったが、これは視神経線維が消失し続けているわけで当然のことと理解できる。注目させられたのは初期の厚みの逆変化である。つまり、RNFLTの減少の前に、まず厚みの増大が測定されたことである。黒川グループはこの増大は視神経線維の浮腫によるものと推定した。

このような受傷後のRNFLTの一時的増大は未だ記載がなく、GDX-Nにより測定値として初めて記録できたわけで、軸索流の動態についていろいろと示唆を与えてくれる。

この報告には、蛍光撮影がなされていないが私共の同一疾患数例の追跡成績からすれば、初期は全く正常で、血管網は明るく輝き、120日後には乳頭部血管網がややび慢性に疎になり始めている筈である。1年位すると疎は明確になる。緑内障の場合は視神経繊維束の障害はセクター型が基本で、従って、それよりもかなり遅れてセクター型の血管網消失がおこる。

さて、外傷後の乳頭所見は上述の如く篩状板部病変の有無を除くと緑内障のそれと酷似しているが、外傷の方は眼窩先端部の急速な視神経損傷であり、緑内障は乳頭後端部の慢性の損傷なので、網膜にいたる距離と時間に著しい差がある。緑内障では僅かずつの損傷で全体としては極めて緩徐な臨床経過をとることになるが、個々の視神経線維の損傷についてみれば、外傷と同じく比較的速やかなプロセスを取っている筈である。

圧迫や切断により視神経線維（軸索）内を流れる軸索流が遮断されると、損傷の中枢側ではシナプスからRGCに向う逆行性の軸索流が貯溜するし、網膜側では順行性軸索流が貯溜して損傷部を中心に腫脹し、それが中枢側と末梢側の双方に拡がってゆく。軸索流の中でもスピードの速い順流は損傷部から貯溜し始め、やがて軽度ながら網膜面まで軸索腫脹が及ぶことになる。軸索外傷の量が大きいほど腫脹もつよくなる。

一方逆行性軸索流の遮断で軸索流に含まれるBDNF（Brain Derived Neurotrophic Factor）が遮断され、RGCに達しないと、RGCつまり神経節細胞はアポトーシスにより死滅し、従ってその延長である視神経線維は全長にわたり萎縮する。この初期の腫脹が黒川氏らにより捕らえられたということになる。

要するに、長い視神経線維のどこかで損傷がおこれば軸索流の貯溜でまず腫脹し、やがてRGCのアポトーシスの結果視神経線維は萎縮し、消失する。

では緑内障の実態はどうか。動物実験で眼圧を上昇させておくと、篩状板部で圧迫とか絞扼により視神経線維の腫脹が出現することは当教室の諸君がすでに何回か発表しているし、海外文献でもあきらかで、軸索流の貯溜によることが実証されている。

それでは、眼圧の正常又は低い正常眼圧緑内障（NTG）ではどうか。結論は簡単明瞭で、眼圧上昇による視神経障害のメカニズムと全く同一である。これは私共の眼病理組織学によって明確に実証された（私の須田記念講演）。このことは私の学説の源泉であり、万古不滅の真理と自認している。

最近NTGの遺伝子としてOptineurinが同定されたが、その変異はNTGの13%にしか認められず、POAGとの関係も全く不明である。

NTGの病理組織像では、篩状板ビームの変形で挟まれた視神経線維が、軸索流を貯溜して腫脹し、その一部は変性している所見が散在していた。又乳頭周囲の網膜のRNFLはBruch膜端で圧迫されて、網膜側の視神経線維が腫脹しているが、RNFLの内層のみが小範囲で腫脹し、これが網膜実質を中心窩に向けて押し戻し、乳頭周囲脈絡膜萎縮像を形成していた。又腫脹のつよい所が一部変性していた。この程度のものがGDX-Nで捕らえうるか否かは実施してみないとわからないが、小さすぎて捕らえることは困難と思われる。

何れにせよ、POAGでも、NTGでも軸索流が小規模ごとに圧迫とか絞扼で障害され、貯溜していることは明らかであり、視神経の外傷と同様に進行性の視神経障害がこれで説明できよう。将来、現在のOCTがより精度を増せば、その実態が捕らえられるかもしれない。

現在POAGもNTGも眼圧を目標眼圧まで、或いはそれ以下に下げること、進行をある程度まで防ぐことができる。国内外の研究が一致してそのことを実証している。しかしそれは眼圧を下げることにより絞扼とか圧迫の程度をゆるめているに過ぎず、絞扼や圧迫の進行性の本態には何の力も示さない。それ故眼圧が充分に下がっても進行が止まらない傾向が強いのは当然のことである。その本態こそが真の敵であり、それを目標に研究が進められなければ、革命的というか新しい世界は閉ざされたまま、過去150年の歴史をくり返すに留まることであろう。

ついでながら、視神経繊維内の軸索流を止めるのは、絞扼、圧迫、切断等ばかりではなく、虚血でもおこる。緑内障で血流低下が証明されているが、血流が低下したからとて虚血がおこるわけではない。私共の病理組織像は、軸索障害は高

度でも栄養血管は全く正常であるし、証明されている血流低下は、前述のように軸索が変性、消失したために退行性に、血管網が減少、消失することでおこった続発的附随現象にすぎないから、私が反対を唱えている血流障害説は、単なる希望的空想に過ぎないと思っている。

以上黒川氏らの論文を読み、軸索腫脹から自説を振り返ってみた。

(2003年9月1日 関東大震災記念日)

第49話

第14回日本緑内障学会見聞記

第14回日本緑内障学会は新家眞会長のもと、東京は目下自民党総裁選で慌ただしい平河町の日本都市センター会館で9月5日～7日にわたり開催された。1600名を超える参加者を得て大変な盛況で、黒字になったと会長はほくほく顔。形式は2会場制で、一般講演63題、学術展示は110題、須田記念講演1、特別講演1、招待講演1、シンポジウム6、ランチョンセミナー8、その他のセミナー3（モーニング、テータム、イブニング）で、まさに大会である。

今回の目玉は、学会のエキスパート・メンバーによる多治見スタデー（正確には『日本緑内障学会多治見疫学調査』）と、須田記念講演。それに思いもかけなかったが、イブニングセミナーとしてサテライトシンポジウムのあったこと。

このサテライトシンポジウムは欧米の大きな緑内障学会で授与されていた国際緑内障研究賞（IGR Award）の授与セレモニーで、それを今回日本にもって来たというもので、新家会長はご自慢の模様。残念なことに今回の受賞はスエーデンのThe Early Manifest of Glaucoma Treatment (EMGT) Studyの中心人物A. Heijl氏と、米国のOcular Hypertension Treatment Study (OHTS) のKass氏（欠席でGordon女史出席）であった。近い将来日本の研究者が受賞できればと期待している。このセレモニーに、京都大学の成宮周教授が特別講演されたが、この人は国際的な研究賞を総なめされた優れた研究者で、細胞内の分子スイッチとして働いているRhoの機能を明快に説明。細胞内にアクチンとかミオシン等の線維束を誘導し、その収縮により細胞に張力を与えるという。緑内障との関係では、Rho結合キナーゼ、つまりRockの抑制で、房水流出路のTrab. mesh. 細胞間の接

着、収縮を阻害して、眼圧を下げるという新しいアイデアを京大眼科の協力で実証している。見事な研究成果に魅了されたが、現実が目づまりしたPOAGのmeshや、目づまりのないNTGにも有効なのか疑問をもった。続くフランス料理のディナーと日本舞踊にうっとり、ファイザーの資力に恐れ入った次第。

須田記念講演：

大阪厚生年金の桑山泰明氏担当。眼鏡と鼻ひげで、昔のノンキな父さんみたい。交感神経と眼薬理に関する仕事は仲々のもの。眼圧の日内変動で有名で“日内変動に応じた治療をめざして”と題して講演された。

高齢女性のNTG。眼圧平均15mmHgなのに10年間でどんどん悪化。そこで眼圧日内変動をみたら、悪化している方の眼圧は午前中に12mmHg、夜間は20mmHgに上昇。一方悪化軽度の他眼は夜間上昇も小さかったという実例を示し、日内変動測定的重要性を説き始めた。故、湖崎弘氏と共同で開発した非接触ホームトノメーターを使用、問題はいくつかあるが大凡の傾向があきらかになった。2/3の緑内障で9時～18時に高く、ピークが12時なので、この時間帯の眼圧を下げる交感神経系作用薬剤を選ぶべきこと。夜は交感神経作用が生理的に低下するのでプロスタグランジン系が有効となること。CAI系はそれらに関係なく房水産生を抑制するので併用が望ましいこと。圧トランスジューサーで眼圧連続測定を家兎で実施し、眼圧リズムが人と逆なこと、上に述べた眼圧の薬理学実験に有用なこと等々、誠に明快な講演であった。現在、より強力なプロスタグランジン系のTravoprost (Travatan) やBimatoprost (Lumigan) が治験中の由。又国産の強力な眼圧下降剤も近くお目見えするという事で期待が寄せられる。

さて、深く考えてみるに、日内変動で解決できるものはそれでよい。しかし、日内変動を完全に抑制しても、尚悪化進行する例がかなり残る筈だ。そこには緑内障の本質にかかわる根本問題がひそんでいる。

“眼圧は充分に下がった、しかし、進行は止まらない”は過去150年の不落の壁なのだ。

特別講演：

岐阜大公衆衛生学の清水宏之教授は多治見スタデーの指導者として参加していたが、『疫学の原理と方法—緑内障疫学調査を中心に—』という演題。たまねぎの皮を一枚、一枚むいて核心に迫るというスタイルで明快な教育講演であった。拝聴しながら疫学を単細胞的に思い込んでいたわが身を恥じた。

疫学とは『人間集団内の健康事象の分布に関する法則を見出す科学』ということだ。目的の1つは病気の原因を探ること。それには正確な病気の頻度分布が必要で、可能な限りバイアスを減じねばならぬ。現在は更に人間の調査故の倫理、心理、社会的な諸問題をクリアしなければならない。第1回の疫学調査のように日本のいくつかの地方で調査するよりも、例えば多治見地方で疫学科学による完全不作為抽出を正しく行なえば充分であること。調査で得られた頻度は緑内障有病率の確度のかかなり高い推定値ではあるが、高齢者ほど有病率が高いので、対象集団の年齢構成によるかたよりを除去せねば、他と比較できない。そこで、例えば世界人口分布による補正も一つの方法で、多治見より得られた頻度を補正すると、男は5.9%→5.1%に、女は5.8%→5.0%となるという。なるほどと納得した次第。又分析疫学には、病気の原因につきリスクファクターを追究するコホート研究とケースとコントロールとを比較する研究があり、最終的には健常から発症までを追求する研究が必要なりと。それにしても、多治見スタデーは大切なデータであり、関係者の労力に敬意を表さねばなるまい。国際認定の同データの公表が待たれる。

招待講演：

Martin B. Wax氏。現在ワシントン大学（セントルイス）とファイザー社に席をおく研究者で、免疫学で数々の賞を獲得している有名人。「緑内障における網膜神経節細胞の免疫調整」という演題。原題名『Immunoregulation of retinal ganglion cell death』。割りと解りよい英語と感じ、フム、フムと聞いていたが、スピーデーな話しが頭を駆け抜けてしまい、あとにあまり残らなかったみたいだ。免疫は生体の防御力でもあり、逆に悪化促進力にもなるもので、両者がバランスを保つように調整されている。防御力を強めれば病気の悪化を防げようという主旨だ。緑内障においては、網膜神経節細胞（RGC）のアポトーシス（プランされた死）に関係して調整する免疫システムが解明されつつある。その大きな役目はストレスに対してRGCのとる運命を監視することで、もう1つはその細胞の生と死の方向をモジュレートしていることだ。抄録によると、モノクローラーのガンマグロブリン症とか網膜免疫グロブリン沈着、血清自己抗体（乳頭部グリコサミノグリカンとか網膜抗原つまりロドプシン、ヒートショック蛋白、ガンマエノレース等に対する）価の上昇が緑内障で認められているという。要するに緑内障で起こっている視神経の変性に陥るRGCの死と生のホメオスタテックバランスが個々の人の免疫感受性に影響されるもので、液性自己免疫と細胞免疫

が関係するという。

私見では、免疫によるびまん性の神経変性が、きっちりと特異な進行が明確にプランされている緑内障の視神経症にプライマリーに関与するとは到底考えられないと反論したいところだ。おまけに、日本に多い近視と緑内障の合併は、近視によるメカニカルストレスで血液—脳バリアー—が破壊されるためだという説明にいたっては、失礼ながら笑止千万と叫びたいところだ。NTGには自己抗体が多く証明されているが、細菌学で有名なKochの三原則にのっとり、原因であることを証明せねばならないと述べられたのはその通りだし、そのためには人眼の病理が大切で、それは大変な困難を伴うとの結論もその通りだと思う。

私は思うに、病気の本態があって、進行のプロセスで自己免疫が起ることとして、それを防御したところで、独自に進行する本態には何の影響もないのではないですか。私はこの点が、先端的な分子生物学に欠けている最弱点と考えている。

一般講演：

画期的研究が見当たらない。頭に残ったもの少々。乳頭出血で世界をリードしている前岐阜大（現金沢大教授）杉山氏グループが、T-lectomy後は、POAGもNTGも乳頭出血頻度が激減しているとの報告に対し、つい討論に立ち上がってしまった。この報告は、杉山氏自身が今まで営々として積み重ねて来た乳頭出血の病態に関する理論（NTGにprimaryのmicroangiopathyがあるとする一視神経を障害する一つの病因としての一）を自身で否定する結果となったのではないか。出血は眼圧に附随した単純な現象にすぎないことになるし、今春のシンガポール国立研の報告（JOG）でもT-lectomy後は出血は全く認められなくなったとの報告があり、眼圧に関連したsecondaryの出血にすぎないことになるかと反論した次第。

軸索束が変性消失し、そこを栄養していた血管網は不要となった部分だけ退行するし、そのプロセスで陥凹の深さの変動につれて微小血管に牽引力が働き、微小な裂目ができて小出血することは、私がすでに何回か病理所見をベースに明らかにしてきたことである。そこにはprimaryの微小血管閉塞所見は全くみられなかった。杉山氏のグループは私の反論に対して再反論すべく次の学会までに何かを用意されることであろうが、精密に分析すればするほど、私の説が正しいことを証明する結果になると確信している。

Viscocanalostomyは関西系が特に熱心で報告も多い。平均眼圧でみると、まあよいかと思うが、SDを見ると値が大きいのでやっぱり止めようという気になる。

Suture canalisationも良い成績であるが、シュレム管内の異物挿入が果たして長期にわたり無反応に留まるのか、又高齢になると管腔が細くなるし、円周流もないと見るべきで、今一つ理論的にも頼りない。

新潟大学からT-lectomyの成績が報告、術後管理の煩わしいこと、術者による成績に偏りがあること等があげられたが、可成り良好な成績だ。MMCの術中投与に加えて、全例に5-Fu使用とのことで煩わしさが思いやられる。

私は聴かなかったが他の会場で白柏君座長のもと、教室の上田潤君グループが興味のある発表をしていたことを後日知った。プラトー虹彩の発生機序に関する上田假説と、それに基づく治療法についてで、後日、別の機会に上田君の同じ内容の講演を聴いた。毛様体を生理的な位置に保持している毛様体の縦走するBrücke（ブリュッケ）節が加齢等で弱くなると毛様体が前方に偏位してプラトー形の基礎が作られているから、縮瞳しない程度の0.5%位のピロカルピンを与えると、UBMの上でもあきらかに毛様体が後方に牽引され、隅角端も開いてくるというもの。仲々見事な臨床データである。眼圧の上昇しないタイプのPlateau Iris Configurationと、眼圧上昇をきたすP. I. Syndromeの関係が上田假説で説明し切れるか、加齢してもP. I. Configurationtoがおこらないものが多い事実をどのように説明し得るか、問題はあるとしても考え方がユニークで、ピロカルピンで隅角が予想に反して開くところが面白い。これは知る人ぞ知るビッグ・ニュースだ。

学術展示：

いつもながら同窓会の小川一郎、今井一美氏共同研究の成果に敬意を表したい。今回はNTGに対して、ウノプロストンとラタノプロストの約4年間使用による視野に対する効果の比較で、眼圧の下降率はラタノの方が強いが、個々の例で見るとまちまちで、総体的にみると、ウノもラタノも視野効果については有意差はなく、ウノで10%、ラタノで18%の眼が進行したという。

この辺が薬剤治療の限界のようだ。6年後から悪化する例が多いとの報告もあり、より長期の検討を続けていただければと思った。

浜中輝彦氏は血管新生緑内障（NVG）の隅角所見で、国際的に知られているが、2例のDMRでNVGとなり、隅角にPASがないのに眼圧コントロール成功例と不成功例に分かれた原因を、死亡後隅角病理所見からTrab. mesh. 開放例は眼圧正常化していたし、閉塞例はコントロール悪く、シュレム管も閉塞していたという。示唆に富む症例報告だ。

なにしろ110題のARVOスタイルのポスター展示で、個々の討論で賑わったし、興味をもったものが他にいくつもあったが、省略させていただきます。

ランチョンセミナー：

昼休みがなくなるのは残念だが、レストランを探す必要もなく、おいしい弁当と飲物を供されて、セミナーを聞くのは悪くない。学会ではすでに定着しているスタイルだ。おまけにベテラン達が、解りよい話しを、しかも自分の経験を中心に話すので、仲々に魅力がある。このお昼の時間帯に初日は5つのセミナーが同時発車というわけで、1つしか聞けないのは勿体ない。2日目は3つのセミナーが同時発車。結局合わせて2つしか聞けない。初日は阿部春樹教授司会の「 β 遮断剤、PG製剤、そしてCAI—既存薬、および新たな薬剤について—」を聞いた。演者は教室の福地健郎君と、京大の本庄恵女史。薬剤のお話しはあまり興味がない等と勝手にきめ込んで漫然と聞いていたので頭に残っていないが、福地君は、各種薬剤の特性に基づく使用法を解説、各種プロスタグランジン系の特徴、ウノプロストンはその範囲から少しく外れること、目下治験中のアメリカの新しい2種の薬剤との比較を論じた。2種とも現在のものより一層強い眼圧下降効果があるらしいが、実際は期待ほどでないような噂もあるようだ。福地君のお話だったかわすれたが、国産の某メーカーによる極めて強力な眼圧下降剤が治験中の由。しかし、プロスタグランジン系もそろそろ限界が来たのではないか。

本庄女史のは、最初に述べたサテライト・シンポジウムの京大成宮教授の眼科から協力者としてRhoのコントロールでTrab. mesh. の細胞間の接着、収縮を阻害して、房水流出を促進し、眼圧を下げるお話しで、新しいアイデアによる眼圧下降剤となる可能性があるが、上に述べたように、接着し、目づまりしてしまったPOAGや、目づまりなく正常なNTGにも有効なのかどうか、気になるところだ。

その他CAIについても教科書的な解説があった。

2日目のランチョンは山本哲也教授司会の「正常眼圧緑内障の視神経を読む」とのタイトルのもと、教室の白柏君と、岐阜大から金沢教授に転出した杉山和久氏が講演するので聴くつもりでいたら、知らないうちに会場が変更されてしまい、「Perimetry Update」を聴かされることになってしまった。視野の測定と評価は緑内障の臨床に極めて重要であり、測定器械の進歩でほぼ完成の域に達し、あとは進行有無の早期評価法が最大の関心事と思う。自覚的検査による宿命もかなり緩和されたが、しかし、POAGやNTGでは、視野が先行するわけではないのだ。演者2人とも英語講演。方法論とか評価論が中心でぼんやりと聞き流した。

米国のデバース眼研究所のJohnson氏はFDT (Frequency Doubling Technology) を視野測定法に導入で有名な人。網膜の感覚細胞に視野全般に関係するP系細胞、カラーに関係するK細胞系、大型の細胞で動きに鋭敏で、緑内障ではとくに最初に障害されやすいM細胞系について説明。FDTが早期異常発見にすぐれ、しかもスクリーニングは2分足らずで終ること等々。私はこの方法はスクリーニングには有効に違いないが、経過観察には不適と思ひ診療には使っていない。ところが今回の講演では、弓状暗点もきれいに記録できるソフトが24-2FDTとしてデビューし、ハンフリー視野なみになりつつあるようだ。実用性は今後の問題であらう。

第2の演者はスウェーデンのHeijl氏。Humphreyの生みと育ての親である。より鋭敏で、より短時間で確実な異常測定法としてSITAアルゴリズムを、今回はShort Wavelength Automated Perimetry (SWAP) に応用したお話し。感度 (Sensitivity) が上れば特異度 (specificity) が下る。これからは、統計でなくて、個々の例の分析の方が大切と思ったりして、この優等生のお話しは終り。

シンポジウム4 「緑内障における基礎的研究」

基礎研究は臨床研究と違うから、聴衆は少ない筈と思ってロビーでくつろいだ後に会場に赴いたところが、超満員で席もない程で、基礎研究に興味をもっている人の多いことに改めて驚かされた。天井の低い会場で、スライドの上半分しかみえず、理解が一層難しくなる。何れも分子生物学的方法論による実験で、その実験条件下では正しいのかもしれないが、といつもの疑問をもちながら細かいことは兎も角も、何をやりたいのかを理解するに留めた。

第一席中沢徹氏 ミュラー細胞を介するNeuroprotectionの可能性を特にBDNFにつき検討。神経切断モデルの硝子体内BDNF投与でコントロールより有意に網膜神経節細胞 (RGC) のアポトーシスを防いだということ。ミュラー細胞は第ⅡのBDNF供給源になっている筈で、これをRGCの保護に応用しようというものだ。ミュラー細胞には未知の能力が秘められており、保護能力を増強できれば、緑内障にも応用できるのではということ。又MAPKシグナル伝達系の活性化による保護作用の増強も標的という。まあ、シグナル系のバランスを崩すとどうということになるか、要注意だ。

第二席相原一氏 マウスの高眼圧緑内障モデル作製とそれによる緑内障の病態研究がテーマだ。わが教室では、前から盛んにやっている実験で、何も新しいことはなかった。私見では、今更高的眼圧云々ではどうしようもないな、世は正常

眼圧下での視神経障害を問題にしておるのだよ。できれば、ラミナのないマウスの視神経障害パターンを明らかにしてほしいね。

第三席教室の関正明君。初陣ながら教室の検討会の如く落ち着いている。BDNFが枯渇するとRGCのアポトーシスがおこることをベースにした研究で、第一席とかなり似ている。BDNFはRGCだけでなくミュラー細胞にも、アマクリン細胞にも存在することを実証。視覚刺激で3倍に増加するもミュラーには反応なし。ラットの眼圧上昇実験では、高眼圧負荷で2.7倍もBDNF増加し、後漸減。そこでミュラー細胞で内在性にBDNFが発現することに注目、いろいろな方法でその発現を増強することで緑内障のRGCアポトーシスに対する防御に応用しようとの目論みのようだ。

こういう研究を聴きながらよく思うのに、よくも難しいことを手際よくやれるものだと感心すると共に、生体が死んでしまっているのに、角膜だけを生かすことに専心しているように思えてならない。角膜はそれなりに生きていても、生体が生き返ることはないのと似ていないか。

第四席間潤文彦氏 マウス高眼圧モデルによる視神経障害の研究。おなじみのモデルで眼圧上昇量と視神経線維の減少が人と類似することを証明。篩状板のないマウスは障害パターンは人と異なる由。私の考える通りだが、違いをもっと究明すべし。又人と異なり、細い線維が先にやられるという。コラーゲンIと視神経障害の関係に注目しているが、課題が多い。

第五席古賀貴久氏 RGCのアポトーシスに関する研究。先端的分子生物学のようで、よく理解できない。細胞内の小胞体が遺伝子変異で異常蛋白が蓄積し、ストレスとなり、それを回避できないとアポトーシスがおこる。このとき転写因子CHOPがその役を荷っていることはCHOPノックアウトマウスでのアポトーシス減少で証明したと。もっともらしいがよくわからない。演者はいかにして臨床応用の道を開くかが課題と自認しているのはよいが、こと緑内障に関しては上に述べた角膜を生かすことで死んだ生体も生かそう等と不可能なことを夢見ているように思えてならない。

むすび：

以上で私の学会見聞記は終りとするが、一人で聞ける範囲は物理的に限られているし、私の感度をもとに固有のアーテクチュレーションで綴ったので、質と量の偏りは、容赦願いたい。講演はすべてデジタルプレゼンテーションで、画面は大きく、明るく、美しく、NHKのニュースみたいに動的で、流れるような説明と

共に動くので、見るからに楽しくはあるが、考える余知もなく、ぼんやり聞いていると、洗脳されそうになったり、どんどん先に進んであとに何も残らなかったりで聴く側も大変だ。その場でデータなど見返しが出来ないので従来のスライドに比して教育的でないように思う。

視神経保護やら分子生物学の大きな渦が緑内障の世界を捲き込んでしまった。渦の中では右も左も行きつく先もわからない。渦の中に居ても、その位置を確認し、行き先を見守りながら、更に渦の発生する大元を見極める努力を忘れてなるまい。さもないと渦の迷路を右往、左往するのみで埒が明かなくなることであろう。

(2003年9月15日 敬老の日に)

第 50 話

「緑内障」の書評に因んで

先日のこと、出張から帰ると留守電に伝言あり。女性の声で、医学書院の書籍編集室からだけれど、突然で済みませんが、最近出版したばかりの「緑内障」の書評を書いていただきたい、本は直ぐにお送りしますので、という一方的な依頼である。早速、翌日に本が送られて来た。私が依頼を断る筈がないと勝手にきめ込んでいたようだ。それだけに価値のある本だと自負していたものであろう。1200字以内に書いて貰いたいという。

一般に評論というものは、罪作りをする危険性があり、それを避けるために長所を中心に適当にまとめてしまうことが多いものだ。売れゆきに直接ひびくからだ。「緑内障」等の科学的な書物はさして問題がないかもしれないが、しかし買う人の数が限られているから、出版社としては大いに気になるころであろう。

対象が数百万というクラシック・ファンが控えているレコード界では、評論家の評価次第で売れ行きに天地の差を生ずるし、特に第一級の評論家は、若い演奏者の生命の与奪権をもつ閻魔大王みたいな存在なので、迂闊にものが言えなくなる。科学と異なり、芸術には絶対評論基準がないからだ。

送られてきた「緑内障」は単一個人の執筆ではなくて、多数研究者、臨床医たちの分担執筆なので、クラシック界のような患らしい問題はないし、1200字では内容も限定されるので、適当に書いたつもりが以下の書評となった。

書評：

最近緑内障診療に関するガイドラインが、日本緑内障学会より発表された。スタッフの智恵を結集した結果である。ただこのガイドラインは骨子のみを正確に表現したもので、実地に当たっては、血が通い、十分に肉付けされた記述が望まれる。本書はその要望に完全に答えるものとして登場したと見てよい。スタッフがオーバーラップしているので、当然の帰結とも言えよう。

本書は日本緑内障学会 北沢理事長のもとで31名が分担執筆している。何れも緑内障の研究、診療のエキスパートであり、夫々が専攻分野を担当しているので迫力がある。兎角、分担執筆の場合は、一貫性がなく、記述もbusiness-likeで、参考に本を開いてみる程度のもが多いが、本書は対象が緑内障一本槍なので、まとまりがよく、各エキスパートが、自身の研究成果やら経験を熱心に語りかけている様子が読みとれ、本書の魅力ともなっている。ただ学問や経験は各執筆者夫々の成長と共に、より深く、より広くなって来るもの故、余裕をもって読む必要もあろう。

本書は先ず緑内障の定義と分類から始まる。ガイドライン通りだ。高頻度を占める正常眼圧緑内障を緑内障と認め、広義の原発開放隅角緑内障に分類しているのは賛成だ。又眼圧非依存因子の存在を単に推定に留めているのもよい。

本文は、Basic ScienceとClinical Scienceに分けられ、前者に1/5、後者に4/5の頁数を割いている。妥当の分け方だ。留意したいのは、従来の原発先天緑内障の表現がなくなったことだ。Hoskinsに倣ったもので、小児期の緑内障を房水流出路の発達異常によるものと、他の眼疾患に続発するものに分け、前者を発達緑内障Developmental Glaucomaと呼び、早発型と遅発型に分類している。この方が現実的で解りよいことは確かだ。ガイドラインではその事が明確に記載されているが、本書には、早発型の項目が大きく取り上げられているが、遅発型の項目がない。実態が不明確な事によるものであろう。

原発閉塞隅角緑内障の定義や分類に国際的な問題があるようであるが、それは別として、相対的瞳孔ブロックにより急性発作がおこるとの説明は頷き難く、絶対瞳孔ブロックという表現を用いるべきではないであろうか。又レーザー虹彩切開術は瞳孔ブロックを解除する手術とされているが、理論的には瞳孔ブロックによる隅角ブロックを解除するとすべきではなからうか。瞳孔ブロックが解除されることにはならないからだ。

本書は約500頁より成るが、総体的にみて、各項目毎に国際眼科雑誌を中心にした文献が2003年まで網羅され、より詳しく知りたい場合に便利で、現在の世界

の緑内障に関する趨勢を知るのに最適である。参考書と教科書の中間的位置を占め、初心者にとっても、ベテランにとっても良き友となることであろう。臨床に、研究に役立てていただきたい。

緑内障の診療に関する近年の進歩は眼を見張るばかりで、これは“緑内障文明の革命的進歩”と言えよう。反面“緑内障文化”の方はvon Graefe以来あまり進展がなく、些か淋しい。本書をベースに新しい文化の発展に期待をかけよう。

余計なこと。本書の装丁はやや魅力に欠ける。もっと明るく近代的色調にならぬものか。手にとってみたくなるように。

この書評を読み、では買ってみようかなと思われる方が多いことを願っている。文末に記した本の装丁については、第2版から改めたいとの返事であった。本当はもう少し個人的なことを書き加えたのであるが、大人気ないと抹消した。それは私の個人的業績が無視されたり、汎用されている岩田式圧迫隅角鏡も無視されたりしていることである。その代わりに緑内障の文明と文化の問題について自論を挿入した。これは価値論だ。

面白いこと：この書評の依頼を受けてすぐに、この出版社の眼科部門の編集顧問で、国際眼科学会の理事でもある某氏より便りが届いた。辛口書評にならぬよう牽制する内容かと思ったが、必ずしも然らず、批判的内容が記されていた。氏はすでに「緑内障」を十分に読みこなし、誤りや短所を沢山発見したことを私に訴えたかったようにも受けとれた。この人特有の詮索好きの目が、あちらこちらに穴を見つけ出したようだ。

例えばシェッツ眼圧計の目盛りは、-1から始まるのが本場で、国際規格に規定しており、岩田先生の本にも銘記してあるのに、この本は0から始まるとしているのはpriorityへの冒瀆であって、Duke-Elderの眼科学体等にも0から始まるとあるのは、シェッツ氏に対して失礼だとか、文献について原著を見ないで孫引きしているのはよくないとか。又従来からよく用いられた国内外の名著を全く引用していないが、これは無視でなくて、執筆者が何も知らないことによるものだ、情けないではないかと。

この人が昔出版した本のことも全く引用してないので、心穏やかならざるものがあつたものであろう。このことに関しては、私自身も屢々経験しており、穏やかならざるものがあることを否定しない。もっとも、大分昔のこと、今から四代前の東大教授とお酒を飲んだとき、そのようなことを訴えたら、“なに、君だって若い頃は同じようなものだったよ”と言われて面食らつたことを思い出した。

人の世の中が次第に移り変わるの、上流からの新たな水がどんどん加わって、河が流れ続けるようなものらしい。

(2004年節分の日に)

追記：この文を書きあげたとき、日本眼科学会より訃報が届いた。上に述べた四代前の東大教授が節分の前日、93歳で逝去された由。お酒に目のない大先輩であった。ご冥福を祈る。

第 51 話

あのころから今もなお

「臨床眼科」誌に毎号「あのころ、あのとき」という欄がある。功成り、名を挙げたと目されている現役を退いた学者、研究者らの回想文を載せて、後進の人達の参考にして貰うという趣旨だ。

年取ったためか、私にもそのお鉢が廻って来た。あふれる情報に多忙な諸君は、学術欄に目を通して、このような読み物欄は目にとまらず、わざわざ読んでみようという人はあまりないかと思う。

さて、緑内障百話も第50話をすぎて折り返し地点を越えたので、温故知新の例えもあり、このあたりで、昔のこと等を幾つかふり返ってみるのもよいと思い、2003年の「臨床眼科」57巻8号に掲載された拙文を改めて記し、何かのお役に立てればと思う。

本文：

小学校四年生の頃、近くの川で魚釣りに熱中していた。ノーベル文学賞のヘッセも幼時魚釣りに夢中で、それは子供の共通の楽しみであった。やがて大物の鯉釣りに憧れ、挑戦し始めたある日のこと、突然巨大な鯉がかかり、狂気していきなり竿を揚げたために鯉が水面に顔を見せたとたん糸が切れて逃げられてしまった。その口惜しかったこと、そして又別の日、当りがなく釣糸を垂れたままにして遊び惚けているうちに、大きな当りが来ているのを近くにいた友がみつけ、私の代りに竿を揚げたところ、これが又大きな鯉であった。それ以来、私の竿には二度と鯉はかからなかった。

稀なチャンスを逃してしまうという宿命の糸が今に尾を引いているように思う。大小に拘らず、新発見に巡り合う幸運は誰にも訪れるものだ。パスツールは「観察の場では、幸運は待受ける心構え次第である」と述べたと言うが、偶然のチャンスを受け入れる準備の有無が成否の分れ目となる。

科学の歴史には偶然による大発見が多い。フレミングのペニシリンを初め、最近のわが国の白川、田中等ノーベル賞受賞者たちも、出合った偶然が新発見を生む動機となった。昔から求めてもいなかったことから新発見の生まれることを識者間ではセレンデピティー (Serendipity) と呼んでいる。18世紀中葉のおとぎ話しの題名から派生した語で、通常、探してもいないのに珍宝を偶然に発見することとか、当てにしていなかったものを偶然発見する才能と解されている。「何かを求めているときに、偶然と叡智によって別のものを見出す素質 (ウォール・ポール1754年)」とするのがオリジナルの解釈のようだ。

わが国でノーベル賞受賞者が続出し始めている現在、己れの瑣事を語るのは赤面の至りであるが、世にひそむ天才たちのセレンデピティーを刺激するきっかけともなればと敢えて筆を執った次第だ。

私の発見の始まりは、ステロイドの点眼が眼圧を著しく上昇させる事実、今で言うステロイド緑内障の発見だ。今から40数年前のこと、当時新潟以北の本州の日本海側には大学がなく、秋田からはるばる新潟へ泊りがけで春季カタルの治療に来た若い男性が、コーチゾンを点眼すると眼がかすむとの訴えから、点眼と眼圧上昇とに因果関係のあることをつきとめ臨眼学会に発表した (1959年)。

当時文献の入手は困難で、あとで知り得たが、ベルギーのフランソワ教授がその数年前に発表したのが最初で、私のは2番目と判明した。私の数年後にゴールドマン教授が「コーチゾン緑内障」を発表し、そのあとでセントルイスのベッカー教授がリスポンダーの法則を発表して世界の注目を浴びた。残念ながら私の発見は無視された。当時、私にはセレンデピティーの能力も素養も準備もなく、無理からぬことではあった。後日、大阪市大の当時の池田一三教授にお会いしたときに、国際学会の折に、日本にもすでにこういう報告があると君のことを紹介しておいたよ、とお褒め頂いたのが唯一の救いであった。

ステロイドと緑内障の関係は未だ充分には解明されていない。ステロイドが Myocillin/TIGR 遺伝子発見を導いたが、それらと眼圧との関係や、視神経萎縮との関係に将来予想外の事が起るかもしれない。

その後ドイツのボン大学に留学（1961～63）、眼研究所でワイゲリン教授のもとで眼動脈圧と眼の血流動態を研究。従来の眼血流動態に関する定説を覆す事実を究明、以来緑内障性視神経萎縮に関する血管説を徹底して批判する立場を固執することになった。私より少し早く、同じ研究所でワイゲリン教授のもとに学んだカナダのドランス教授は私とは反対に徹底した血管説首謀者となった。皮肉なものだ。ドランス教授は緑内障臨床の国際リーダーとして尊敬され、私の機械説は些か蔭が薄い、喉に刺さったとげのように生命をも脅かしかねない脅威を与え続けている。眼の血流に愛情をもつか、鋭く批判するかが別れ道となったが、どちらが正しいか、尚多くの年月を要するであろう。

私は、しかし、生涯自説を曲げるつもりはない。その根拠となるべき証拠を握っているからだ。私共が経験できた正常眼圧緑内障の貴重な眼病理組織学的所見がそれだ。これがなかったら私の学説は軟化し、ドランス教授側に傾いたかもしれない。血管説は物的証拠がない代わりに魅惑に満ちているからだ。魅惑に理論は不要だ。しかし、この病理組織学的所見により私の学説は石の如く硬固となり、以後は緑内障の視神経萎縮の病因に関して、マニエリスム的な通奏低音を奏でている。

私共の症例は世界で最初の報告で、国際緑内障委員会で発表（Glaucoma Update IV Springer 1990）、スペース教授のピットに関する質問を受けたのみで、珍しい1例報告以上には評価されなかった。1例に過ぎずとも、定型例ならばこそ真実を訴えているわけで、怪しげなものを多数例集めて統計学的に処理したからとて何の真実も掴めず、逆に誤った判断を導く危険性が大きい。

後日、セントルイス大学より正常眼圧緑内障1例の病理所見が報告されたが、通り一ぺんの報告内容に過ぎなかった。米国の実験眼病理学のトップのマーク・ツォー（又はチョー）教授に別の学会でお会いしたとき、セントルイスの報告は大まかで、もっと詳細に検討すべきことを伝えたら、あの症例は自分も依頼されて病理組織を診たとのこと、当方些か赤面した。ツォー教授は緑内障にあまり興味なく、依頼されたケースについて参考意見を述べたに過ぎなかったようで、私共の症例には異常な興味を示された。ツォー氏と共同研究して発表したら、大変な反響を呼んだかもしれない。現在、分子生物学ブームで、病理所見などは漫画みたいに思われる傾向にあるが、考えるまでもなく、基本の疾患がなんであろうと最後は細胞死に終わるわけで、細胞のみに眼を奪われている現況では、病気の本態を見失うことになりかねない。本末転倒だ。緑内障は立派なClinicopathological entityなのだから。

さて、眼底のステレオ写真を熟練した眼科医が観察すれば、近年のどんな優れたコンピューター機器にも勝り、鋭敏で、緑内障の早期発見に最高の力を発揮することは私の30年来の自論であり、ロサンゼルスのカプリオリ教授の自論でもある。数限りなくステレオ写真の観察中に、網膜神経線維は一種の棒状凸レンズで、硝子棒みたいに光を屈折することに気がつき、眼光学学会で報告した(1991)。同じ頃、カリフォルニアのワインレブ教授はその複屈折性に着目し、光線のずれを利用して網膜神経線維層の厚みを測定し、現在GDxとして臨床に応用されている。私の発想はそれと異なり、アナログ的で、緑内障等で、網膜神経線維層の厚みが減少し、ある薄さになるとステレオで見た場合に、脈絡膜の血管があろうことか、網膜の前面に浮き出てみえる現象を発見し、「インボス現象」と命名した(ARVO 1991)。これは神経線維層という部厚いレンズ系の焦点距離と脈絡膜血管の位置関係で実像を結ぶことでおこる単純な光学的現象で、それらの相互関係の数式化を目論んだが、不発に終わった。この方法により網膜神経線維層厚の薄くなっている状況や部位が如実に示され、直接観察できることは多くの利点があり、GDxとの併用で、新しいことが生まれる可能性がある。兎に角、このような珍現象を発見した者は、150年前のヘルムホルツの眼底観察以来誰もいなかったわけで、誇りに思っている。

私共が日常観察している眼底所見は、実は虚像で、この細長い屈折力をもった神経線維の凸レンズ作用で、真の眼底所見がやや拡大された虚像となって観察されている。屈折率の強い短波長による蛍光撮影で、網膜血管が異常に太く大きく写るのはその事を実証しているものと言える。このことについて国内外を通じ言及した者はいない。インボス現象と共に新しい視点が開けないかと期待している。

又、ステレオペアで経過を追うことで、乳頭周囲網膜が黄斑部に向けて牽引される現象を確認した(未発表)。加齢性にも、近視性にも、又緑内障眼にもそれが認められ、結論的には共通単純な進行性のコーヌス拡大として表現される所見である。形態学的には、血管閉塞とか血流障害性のもとのパターンを全く異にするもので、ドイツのヨナス教授によるゾーン・アルファとかベータに惑わされると、先入観から血流障害性と誤認することになるので注意を要する。私の観察法はステレオペアを横にしたり、90度廻転したりするもので、この方向にも新しい視点が開けるものと思う。

以上、本文は単に過去の“あのとき”にとどまらず、現在から未来へと尾を引

く問題を取りあげた。私が釣り逃したり、逃しかかっている大魚共が、しかるべきセレンディピティーをもてる人に釣られ、新天地を開拓するよすがともなればと期待している。

第 52 話

第15回 日本緑内障学会印象記

第15回日本緑内障学会は平成16年9月24～26日、新潟市万代島の朱鷺メッセ会議場で華々しく開催された。阿部春樹会長の綿密な企画により、近來まれな大規模で内容も充実した大会となった。そのうえ随所に細かな心遣いがなされ、参会者の満足の声が沢山耳に入った。会場のアプローチには新潟の農村やら産物やらを秋らしくアレンジして眼をやすめ、明るくておおらかな会場、信濃川や日本海の眺め、橋のある風景など、それに新潟の銘酒、新潟の味覚を誇るお弁当、楽しい会長招待会などなど、名実共に心尽くしの学会で、付け加える何物も無いほどに立派であった。会長をはじめその運営に努力された医局の諸君のセンスと行動力に敬意を表したい。

私が会長になって本学会を主宰したのは第2回で、今から13年前のことであったが、第15回の後に来るとすれば、次の世代になろうが、そのようになることを願っている。

学会の参加登録者は1242名で予想を上回り、学会の後続いて実施された市民公開講座も満員の盛況だった由で、宣伝効果は勿論のこと、緑内障に関心のある人の多いことを改めて認識させられた。

学会は3会場同時進行なので一人で聞ける講演はかぎられる。これはやむをえないこと、1/3も聞ければよいでしょう。すぐれた発表が聞けないこともあるが、他の学会でくりかえし論じられることが多いので特に気にすることもない。内容は須田記念講演1、特別講演1、招待講演1、一般講演79、学術展示113、シンポジウム6、ランチョンセミナー6、ロービジョンケア1、それに機械展示である。どの部屋も大きく部屋間の連絡も便利で好評であった。

そんなわけで、私の印象記は興味を持ち、多少頭に残った穴だらけの印象記にすぎないことをお許しいただきたい。

須田記念講演：広島大、三嶋 弘 教授担当

本学会理事として渉外、企画、政策などで活躍、其の弁舌はなかなかのもの。「緑内障薬物療法の過去、現在、未来」と題し、ピロカルピンに始まった緑内障治療がベータブロッカーからプロスタグランジン系にいたった歴史を、特にエール大学留学中にスエーデンのヨハンシャンスカン氏の関与した其の薬剤の生まれ出ずる悩みがロマンチックに紹介された。普及に30年を要したと。反対が多かったのだ。どうか若い諸君もロマンを抱いて研究して欲しいと熱弁、感銘とインパクトを与えた。現在学会理事会では7つのプロジェクトを立ち上げている由、宣伝効果抜群だ。又視神経保護について網膜神経節細胞（RGC）の大量培養が可能となり、アポトーシスの研究に期待がもてること、アルツハイマーにNTGが3倍もみられることは緑内障の病態に関連して興味のあることなど述べられた。それを信じてよいものか、本当にNTGなのか？と問いただしたかった。これは大問題だ。ポスター展示で大阪医大がNTGの20%はアルツハイマー型脳血流パターンを示したと発表、果たして関連があるものなのか。私見では、NTGの診断は一般に除外診断と考える人が多いので、除外できないと皆NTGにされることになり、真実がかくされるのではないかと思っているが、油断がならない。

特別講演：福田 淳 教授（大阪大 情報生理学講座）

過去の日本眼科学会の特別講演でよく知られている人。視神経の移植、再生で有名。阿部会長が、神経眼科学会で親しくなり、今回の特別講演をお願いした由。タイトルは「電気刺激による網膜・視神経保護効果—基礎研究から臨床応用へ—」、内容を解りやすく言えば、実験的に角膜への通電により、死すべきRGCが生存するという大変な発表である。つまり虚血とか圧迫とかによる視神経障害がRGCの死をまねくのを抑制、生き続けさせようとするもの。すでに人に応用し、成績をあげているという。電気刺激でミュラー細胞からIGF-1が産生、分泌され、RGC細胞上の受容体と結合し、視神経栄養的に作用していることを実証出来たという。電気刺激だけで一時的にはともかくも半永久的に効果あるものか疑問がのこるが魅力的だ。緑内障への応用の場合、RGCが生存しても、又アクソンが再生しても、閉塞した師状板を貫けないなら無意味となるのではないか。それはともかく見事な成果でとても感銘を受けた。教室の関正明君のBDNFによるRGCアポトーシス防御実験とも似ており、人に応用できる点で電気刺激が一步前進ということになるか。

招待講演：Remo Susanna Jr（ブラジル サンパウロ大学）

「Examination of the Optic Disc in Glaucoma: Ophthalmoscopic Aspects」

Susannaといえばオペラによく出てくる女性名で女性教授かと思っていたが男性の教授なので驚いた。氏はイタリア系で、スザンナの姓はけっこう多い由（スザンナ夫人のおはなし）。カナダのドランス教授の門下生でもあり、臨床中心の教授と思ったが、予想通り臨床的教育講演であった。緑内障に見られる乳頭陥凹、RNFL欠損などの見え方について、赤と青のセロハンめがねを通してスクリーンの眼底写真を立体観察させたり、片方のみでは判定能力が低下することを示したりで、初心者教育のような内容。緑内障学会に出席するような人達には、あまり得るところがなかったようだ。赤と青のめがねは、立体観察を始められた40年も昔の三国教授時代に戻ったみたいでなつかしい感じ。現在日本のサッカーを牛耳っているブラジル選手の迫力や鋭いセンスからみると些か期待外れの感あり。40時間の飛行で日本に着いた由で、遠い日本の緑内障学のレベルはいまだ低いと見られたのかもしれない。氏は国際緑内障学会の次期会長の由である。

シンポジウム1：「未来の緑内障治療—神経回路の再生と遺伝子治療—」

オーガナイザー 沢口昭一（琉球大）、谷原秀信（熊大）、講演者3名。

1) 「網膜—神経系の再生」 玉置泰裕（東京大）

萎縮した視神経細胞を幹細胞を使用し、目的細胞に分化させ、再生させようというもの。毛様体上皮からの細胞は、網膜の領域特異性を決定する遺伝子を発現しており、網膜への分化の可能性が示されたり、体性幹細胞は少なくともin vitroで視細胞の要素を発現することがわかったという。漸く入り口に差し掛かった状況のように感じた。幹細胞はうまくコントロールしないととんでもないことになりそうで、癌が出来たではどうにもならない。

2) 「視神経再生への制御メカニズム」 稲谷 大（大阪日赤）

よく理解できなかった。視神経交叉が誘導されるメカニズムを分析し、ノックアウトマウスを使用、各部分の誘導に必要な諸因子を同定している。これらをベースに緑内障におけるAxonの誘導を試みる予定らしい。沢口座長より緑内障では篩状板孔がつぶれているのでAxonの誘導が困難ではないかとの質問に、シュワン細胞の移植でいきたいとの答えあり。それは出来ないと思うが。尚、Axonの誘導で畸形の発生はなかったという。

3) 「緑内障に対する遺伝子治療の可能性」 池田康博（九州大）

遺伝子の異常部分のみ切り取って、正常遺伝子を挿入することは現在不可能に近い。そこで異常遺伝子はそのまましておいて、例えば網膜色素変性症に

PEDFをSIV（ウイルス）をベクターとして網膜下に挿入、成功しているという。緑内障にはRGCの神経細胞保護の目的で、栄養因子を発現させたり、アポトーシス抑制因子を導入するとか、循環をよくする因子の導入とか、可能性を探っているとのこと。未だ海のものとも山のものとも状況らしい。是非とも倦まずたゆまず研究を進めていただきたい。

シンポジウム2：「問題点からみた緑内障手術の評価」

オーガナイザー 上野聡樹（聖マリ）、松村美代（関西医大）

手術に関するテーマなので、それぞれが異論をもち、まとまりにくい筈と思いながら聞いた。7名の演者で盛りだくさん。結論から言えば、未だ完全なものなく、何とか工夫して辻褄を合わせているということになろうか。

1) 「MMC併用トラベクトミー」 富所敦男（東京大）

演者は平成元年の新潟大卒、昨年須田賞受賞、血流に関する仕事による。MMCを用いたトラベクトミーは誰も好まぬ、然しやらざるを得ない手術だ。NTGで術後30%の眼圧下降をえたものは4年間で40%にすぎないこと、10%に合併症のあることなど。手術の限界と可能性は、経験に頼らざるを得ないのが現況であると。

2) 「Non-penetrating trabecular surgery in China」

Wang, N（北京 首都大学 トングレン アイセンター）

此の手術NPTのあと前房深度がほぼ不変が長所なのに、講演では浅前房が主たる合併症というのに驚いた。非穿孔ではなくて、穿孔しているのではないか？コラゲン、SK-ゲル、T-Fluxなどインプラントを用いている。羊膜や自己強膜も使用。比較対象がなく成績はどうか。オペ映画のデモではインプラントが無造作に縫合されていたがそれでよいのかどうか。剝離したMeshworkの病理所見は教科書通り。穿孔した失敗率は2.1%というが？成功率3ヶ月で95%、6ヶ月で50%、悪すぎる成績とおもうが。

3) 「NPT in 日本」 福地健郎（新潟大）

要するに、NPTは手技に優劣あり、効果も不確実で、もはや中止したという。現在は優れた点眼薬があるので、トラベクトミーと併用して比較的よい成績を得ているという。苦い経験を踏み越えながら立ち上げた結論で、説得力十分。座長も其のことを褒めたが、然しそれでも足りないのではないかと、私の印象。若い人、早期のオペならよい適応となるものと思う。

4) 「問題点からみた緑内障手術—Advanced—NPT」 南部裕之（関西大）

天理病院、黒田らの術式による成績。結論的にはT-lectomyより眼圧値が高い

こと、濾過手術故、感染の危険のあることが述べられた。その通りだ。私見では、advancedした場合、強膜フラップの基部を持ち上げないとコラップスして房水流出がブロックされるので効果がわるくなるから、不要となった切除した強膜の小片を持ち上げに用いるのが有利で、インプラント使用の意義はそこにあると思う。

5) 「シヌソトミー併用トラベクトミー」 青山裕美子 (聖マリ)

ロトミーの後、強膜片にトレパンで孔をあける手術。濾過手術を加味したものの。術後眼圧は13-15mmHgである由。NTGにはやや不十分と思われるが、この手術をはじめた黒田らは、Deep Sclerectomyを追加することを薦めているので、技術だけの問題ではないと思われる。安全な手術に違いは無いが。

6) 「Vicocanalostomyの術後結果—特に粘弾性物質の違いによる差について—」
三宅三平 (三宅眼科)

演者は5年来、繰り返し学会でこの手術を発表。然しその成績はもう一つ安定していない。永田氏の追試では無効となっている。創始のStigmannの術式はだめということになる。2-3の発表者の成績がよいのはなぜなのか？粘弾性物質をシュレム管に注入し管腔を開き其の後もオープンに留めようというもの。管腔は加齢とともにせまくなりコラップスしかかっているから、管腔を少しオープンしても眼圧は下がりにくいとおもう。粘弾性物質をかえても、それは枝葉末節の問題に過ぎないのではないか。管腔の大きな若い人ならともかく、老人に有効だった例はmeshworkに裂隙が出来たかadvancedのようになったのではないか。

7) 「Suture Canalizationの問題点」 風間成泰 (松江日赤)

この手術の創始者で、5年来続けている。6-0ナイロンをシュレム管腔に挿入するもので、有効例も無効例もあると。ナイロン糸はやがて細胞に取巻かれるから、やがて無効になるのでは？ ナイロン糸を引き抜いたら眼圧が下がったとは情けない。管腔をかなりの範囲で、長期にわたりオープンに保つ方法が無いものか、それが根本問題。学会後、氏は私に個人的にテノン囊の切除効果につき質問したが、眼圧下降の効果がいまひとつ上がらないので悩んでいるようす。テノンを切ると癥痕化が強くなるし、薄いブレイブができて、リークの危険が強くなる。

シンポジウム3：「正常眼圧緑内障 (NTG) その神経症をめぐって」

オーガナイザー 根木 昭 (神戸大)、山本哲也 (岐阜大)

演者4名、若い研究者達のエネルギー溢る発表であったが、意気込みのほどには内容がもう一つといった感じ。

1) 「NTGにおける視神経乳頭微小循環と視野障害との関係」

八百枝 潔 (新潟大)

演者のこの方面の仕事は定評ありよく知られている。いふなればNTGでは視野の進行とともにレーザースペックル法による相対血流速度の減少が有意の相関で起こっていると言う。POAGでは有意ではなかった由。データとしては貴重でその通りと思う。然し、有意の相関あり、だけでは循環障害が視神経障害の原因とも結果とも判定出来ない。POAGでも進行した例だけで統計すればNTGと同じ相関が得られる筈だ。山本座長は循環障害説であり、反対説の私を指名し、八百枝君のデータから私を洗脳させるつもりか、意見をもとめたので、原因と結果論についてはこれらのデータからは何もいえないこと、解決にはもっと別なアプローチが必要なことを述べた。八百枝君には後でこの研究を何処までも進めるよう個人的に告げた。

2) 「POAG (広義) の眼圧と視神経症の関連」 川瀬和秀 (岐阜大)

理解したところでは、NTGでは、よりひくい眼圧のものほど乳頭下方の陥凹拡大が鼻下側まで広がるとの事実を示された。これは大発見と褒めてあげたが、演者はこじつけで血流説で無理な説明をしたので、理論的にも血流では説明できないもので、別な証明法を考えるべきことを薦めた。暗に私のmechanical theoryの正しいことを仄めかしたつもりだ。演者は上の現象を某有名先生に尋ねたら、重力の影響と言われたと皮肉めいた紹介をしていたが、私は本当の事だと思う。篩状板が弱くなれば重力の影響で下方全般に力が加わり変形を強制するからだ。低い眼圧で視神経の障害の来るものほど篩状板が弱く変形しやすいとすればその現象は説明できるのではないか。

3) 「非緑内障性視神経症による乳頭陥凹」 中村 誠 (神戸大)

虚血性、脱髄性、圧迫性、遺伝性などの視神経症には、時として緑内障と鑑別し難い乳頭変化をきたす例があり、緑内障専門医と雖も油断がならない。演者はそれらを例示し反省を促した。Superior Segmental Optic Disc Hypoplasia (SSOH) もその一つという。私はあまり気がつかないし、鑑別容易と思っていたが、山本座長も多治見スタデーで0.3%発見したに過ぎないと追加した。不明なものは経過観察で管理するしかないが、緑内障専門家としては、全知全能を集めて対処すべきものだ。データだけの統計的判断は非専門医のやることだ。なにがあれば緑内障か、永遠の課題だ。

4) 「NTGと近視」 相原 一 (東京大)

近視は緑内障のリスクファクターということになっている。近視眼では1.6-

3.3倍の確率で緑内障が発症するが、そのメカニズムに関する文献的考察だ。La Placeの法則を用い、師状板の張力 $T = IOP \times \text{眼球径}$ となるので径が大きいほど眼圧が低くとも T が大きくなる。だからNTGでも近視で眼軸が大きいと篩状板への力が大きくなり、障害を受け易いとの説明のようだ。然し、高度近視でも大半は緑内障にはならないから、そんな説明では納得できにくい。演者は進行中の近視の乳頭の変形の激しい数例をデモしたが、緑内障との関係については言及なし。私は、SLOで師状板を観察すれば緑内障に進むものとしなないものとの差が驚くほどはっきり認識できることを追加した。

シンポジウム4：閉塞隅角緑内障—病態・診断と治療—

教室の上田君らの出演で興味のあるところ、次のシンポジウムと同時進行で聞けなかったのは残念であった。

シンポジウム5：「検査 —眼底と視機能を中心に—」

オーガナイザー 白土城照（東京医大）、杉山和久（金沢大）

Pre-perimetric glaucomaの語の示すように、早期の緑内障の検出に近年用いられているハイテク機器の有用性や欠点に関するシンポジウムである。日常携帯電話みたいに常に使用中の人もあれば、クラシックな検査で済ます人ありで様々。私はハイテク機器の経験浅く、話が身にしみない。全体の感じは、機器による診断がクラシックの高度熟練者の診断レベルに接近したこと、量的診断が他覚的に可能になったことだ。

1) 「無散瞳ステレオ眼底カメラの有用性」 大久保真司（金沢大）

ステレオ眼底写真のなにものにも勝ることは私どもが30年以上も前から主張し、実施してきた。私の自験例では平面写真の7倍の発見能力がある。量的に経過が追えないのが欠点だ。こまかな変化が手に取るように奥の方まで認識できるが、立体観察の経験のない人には理解できないことだ。見合い写真と実物体験以上の違いだ。

2) 「HRT-2による早期緑内障検出」 国松志保（東京大）

早期発見の検出能力といっても、早期になり過ぎると正常範囲になり判断不能になる。HRT-2には最近Moorfields regression analysisのソフトが出来、小セクターごとの分析ができ、より進歩したようだ。それには批判もあり、Disc areaの小さいものにはよくないとか、それぞれ機器に長所、短所あり、マスターすべく努力せよとの事であった。

3) 「GDXによる早期緑内障の検出」 白柏基宏（新潟大）

白柏君は此の方面のリーダーで、新しいソフトごとにその能力を検定、データ

の蓄積は貴重である。このたびGDXにVariable corneal compensator (Vcc) つまり、角膜偏光代償器が併用され個々の眼毎に代償され、RNFLの厚みがより正確に測定され、Vccのないものとはかなり違った値になり、診断もより正確になったことが示された。白柏君の結論は、診断は最終的には、いろいろな所見をもとに総合的に判定すべきであると。その通りと思う。やはり緑内障に関する豊かな学識と経験なしでは機器によっても正しい早期診断は困難で、誤った判断をしないようにせねばなるまい。

4) 「OCT-3000による早期緑内障検出」 丸山勝彦 (東京医大)

乳頭の立体構築を解析するHRTとRNFLの厚みを測定するGDX、それにOCTを比較したもの。OCT3000には新しい解析の為にデータベースが入り、それによれば感度96%、特異度83%に上昇した由。然し白柏君の結論がここでも言えることと思う。完全なものはないからだ。夫々大同小異に思えたが。

5) 「FDT、SWAP、FLICKER視野における早期緑内障検出」

松本長太 (近畿大)

演者はフリッカー視野の専門家。早期に障害されるとされるM-CELL系の異常検出に簡単ですぐれていると。しかし評価のためのデータベースとか自動のためのアルゴリズムがないのでは。SWAP (K-CELL系)、FDT (M-Cell) の能力が示されたようだが、眠くなって頭に残っていない。慢性の疾患の管理には常におなじ機器を使用せねばならぬところがネックだ。

さて、繰り返しになるが、視野に未だ異常なくRNFLのみ薄い時、prei-perimetric glaucomaと呼ばれているが、正確にはGlaucomaでなくて、Abnormalityに過ぎない。経過をみないとどちらなのか判断出来ない。ではどうすればよいか？それが課題なのだ。

シンポジウム 6 : 「緑内障点眼治療の可能性と現状」

オーガナイザー 三嶋 弘 (広島大)、新家 眞 (東京大)

房水流出系の問題と、眼圧下降作用以外の作用にかんする問題のシンポジウム。

1) 「線維柱帯細胞に作用する新しい作用機序による眼圧下降」

本庄 恵 (京大)

同じテーマですでに須田賞を受賞。要するに房水の主流出路の線維柱帯細胞の骨格を変えて、房水流を増強し眼圧を下げるもので、平滑筋の運動に関するRhoキナーゼの一つRockの阻害剤とミオシン軽鎖酵素阻害剤を投与することで眼圧下降の起こることを動物実験で実証。NTGでは流出に異常無いが、効果はどうか？

2) 「ぶどう膜強膜流出路の基礎と臨床」 塚本秀利 (広島大)

房水流出路にはmeshworkの主流と、ぶどう膜強膜流 (USF) という副経路があり、正常では後者は全房水流出の約10%とされる。プロスタグランジン系 (PGS) 薬剤は、このUSFを増加させる事で、現在、眼圧下降剤の主役に躍りてた。一種の組織流で、細胞外物質の間を抜けて流れている。他に交感神経アルファ1ブロッカも類似の作用がある。それぞれの受容体の質と量により流量も変り、眼圧下降に差がでる。PGSでは9%の例で無効であると。毛様体解離になれば酷い低眼圧になるのでPGSでMMP酵素の細胞外基質の分解をうまくコントロールできれば十分に低い眼圧が得られるかも知れない。そんなことを考えているうちに話が終わってしまった。USFを増加さすべく研究を進めているとの事。NTGではPOAGよりUSF増加が強いのではないかとの印象をもったという。果たしてそうか、興味あるところだ。

3) 「循環に関連して」 間山千尋 (さいたま日赤)

東京大学の研究者に、緑内障における視神経障害と循環障害との関係を追究し、特にレーザースペックル法で解析しているグループがある。演者もその一人らしく、実験動物で眼圧下降作用と血流増加作用のある薬剤の点眼で乳頭部SBR (と思う) が40%増加したとか。多すぎるので私の聞き違いかも知れない。兎に角点眼で薬剤が球後まで達することが動物実験で示されたことは、視神経障害との関係はともかくも、意義が深い。

4) 「緑内障点眼治療の可能性と現状、神経保護効果について」

大鳥安正 (大阪大)

演者は若手リーダーの一人だ。関西弁で早口、矢継ぎ早のスピードで頭を素通りしそうだ。確かに50%も眼圧をさげると予後がよいが、そんなに下がることはあまりないし、神経保護が必要となる。しかし神経保護の目的には現在の、日に1~2回の点眼では量として不十分であること、だからドラッグデリバリーを考えないといけないとか、ベタキサロールとか、ニプラジロールとか、メマンチン等有効の可能性があると、新しい話題は無かったようだ。若い研究者は、うわすべりすることなく、思うところを自信を持って最後までやり遂げていただきたい。

5) 「プロスタグランジン関連薬を中心としたぶどう膜強膜流出路の臨床」

齊藤 守 (東京医大)

話題の新しいPGS薬剤のビマトプロスト、トラボプロスト、ラタノプロストそれにウノプロストンの比較。前二者はいずれ国内販売される予定だ。眼圧下降作

用はここに並べた順に弱くなるし、副作用もその順に弱くなるということ。作用が強ければ副作用も強いわけだ。互いに代替効果が期待できるという。ブナブシンやニプラジロールの併用効果もあるとのこと。NTGでは1mmHgでも、より下がって欲しいところ。三嶋座長より大規模な比較試験が今後必要となるとの追加があったが、比較しなくとも歴然と解るもっと有効な点眼薬ができないものかと思った次第。

ランチョンセミナー2 座長 三嶋 弘 (広島大)

「レスキュラの謎を解く ―正常眼圧緑内障の秘密を教えます―」

どんな秘密を教えてくださいのか、テーマにひかれて出席した。二人の演者による。

1) 「神経保護効果と遺伝子からみた緑内障治療のアプローチ」

真島行彦 (慶応大)

遺伝子と神経眼科学の専門家からみた緑内障治療というわけだ。15mmHgの正常眼圧下でも進行する緑内障の神経症は眼圧以外の因子、例えばエンドセリンやその受容体の各型とかPONI多型がNTGと関係しているという。私には信じ難い。元来、血流に興味をもつ研究者は必ずエンドセリンに突き当たる。然し虚血による視神経症は緑内障の本態とは無関係のはずだ。虚血性視神経症は全く異なった独立したentityである。エンドセリンでAxonが障害されても、それは単なるVasucular Atrophyに過ぎず。緑内障ではない。遺伝子は重要としても、あれも、これも関係ありでは益々カオスの状況になり信じ難くなるのでは。

2) 「北陸の地で実践、NTGの管理・治療戦略」 杉山和久 (金沢大)

先ほど岐阜大より金沢大の教授に就任、新しい地域での緑内障戦略である。氏の臨床的研究、特に乳頭出血に関する研究は広く知られ有名。日常診療では丹念に乳頭を観察すべしと主張、それは基本的で重要なことだ。NTGは早期は管理のみでよいが、外来で15mmHgであっても、入院で日内変動をみると、18% (抄録には10%とある) の例で20mmHgを越えているから注意すべきことと強調。これも重要な事だ。緑内障の発見率は、HRTと平面眼底写真とほぼ同じで、ステレオなら遥かにすぐれた発見率となること。まさにその通りだ。能登の病院で、NTG25例にウノプロストン単独3年間治療し、視野に進行のなかったことを一モデルとして示された。

因みに新発田市の小川一郎、一美氏は一般講演で85例の5年間ウノプロストン単独治療成績を発表、視野進行眼は15眼、17.6%でよい成績で、眼圧は前14.1から最終眼圧11.9 (平均) であったという。参考にされたい。

どうもこのセミナーからは。何の秘密も教わらなかったようだ。羊頭狗肉だ。

ランチョンセミナー 6 座長（北沢理事長）

「Glaucoma Management」

1) 「正常眼圧緑内障の診断と治療」 白土城照（東京医大）

地についてのしかも慎重な研究報告をされることで信頼性の高い人だ。次の第16回日本緑内障学会で須田記念講演を担当する人。いままでの眼底所見の主観的判定が、新しいハイテク機器に変わりつつあるが、それらの有用性は尙未知のレベルにあると。Specificity、Sensitivityがそれぞれテストで優れていても、条件によりかわること、その意義を正しく現実に当てはめて認識すべきこと、比較的早期の緑内障にはOCT3000は、感度96%、特異度83%、HRTでは夫々80%、72%でそれら勘案の上使用すべきことと。GDxVccとFDTも述べられたようだが記憶に無い。同大学の一般講演で、前者の感度81%、特異度93%、後者は83%、84%と報告されている。

手術適応についてはぼんやりしていて記憶に無いのが残念。

2) 「Who, When and How to treat Glaucoma Patients.」

Remo Susanna（サンパウロ大）

前述の招待講演者。タイトルが立派で、すらすらとenglishで述べられたが、あまり新しい知見がなく適当に聞き流し細かいことは覚えていない。居眠りしたらしい。アメリカの大型スタデーをつぎつぎと紹介、例えば高眼圧症のスタデーでEBMによる有用なガイドラインにより、従来の個人の経験による判断から、実証された正確な判断が容易に可能となったとか、視野進行を防ぐ目標眼圧とか、その達成のための薬剤、レーザー、手術方法等、明確に選択出来るようになったなど。それらは最早常識のレベルで、こちらはそれから先が問題と思っているのですが。

イブニングセミナー 2 座長（阿部春樹会長）

「GDxアクセス、Vccによる緑内障早期診断」

1) 「GDx Vccの緑内障診断への応用」 白柏基宏（新潟大）

2) 「The role of the GDx Vcc in current glaucoma management」

Hans Lemij（ロッテルダム病院）

緑内障はRNFがしだいに減少するのが基本病態で、RNFの層の厚み測定で追究すれば、異常の判断も、進行の判定も、あとで起こる視野異常発見より遙か前の時点で診断出来るという機器である。Vccはとくに前眼部の複屈折量を個々の眼で測定、補正するのでより真の値に近く、診断能力も向上、異常の発見率が上昇したという。二人ともその方面のスペシャリストであり、白柏君は機器のメカ

リズムを中心に、Lemij氏は臨床応用を中心に話された。私自身、Vcc検査を受けてみたが、多少時間がかかるが、説得力あるディスプレイの印刷で驚いた。今後、このような機器が幅をきかすようになるかもしれない。大切なことは、機器の奴隷にならぬよう十分に学識を養うこと。

その他：ハルピン大学の呂大光教授（23年前教室に留学）も招待され懐かしい再開。発表も在り、同窓会の皆さんも懐かしんでいた。ハルピンから2時間の直行便とは近くなったものだ。珍しい同窓会の古い方々も沢山みえてにぎやかであった。又、会長招待会には、藤巻篤子君（富山市、開業）が医局時代から有名だった、さらに益々磨きのかかった喉を飛び入り披露、外国の人達にも大好評であった。

終わりに：以上が私の雑駁な印象記である。私の色眼鏡が強すぎると思う方もあろう。つまらないと睡魔に襲われたりで、聞く方も中々大変だ。聞き残した2/3の中に宝石が沢山埋もれているように思えて残念だ。宝石はおのずから光を発するから何処かでお眼にかかれることであろう。

あらためて学会の大成功を祝い、会長初め皆さんのご努力に敬意と感謝を捧げます。

（平成16年10月4日）

第 53 話

緑内障と網膜中心静脈拍動

『眼底の乳頭部の中心静脈の自発拍動を観察することで緑内障の50%は診断が付くし、進行眼ほどそれが明確』となれば、そんな簡単な事ならすぐにでもやってみようとなる。そんなお話。

直像鏡などで眼底を観察すると乳頭部の中心静脈が脈を打って流れているのがしばしば認められる。私はBONN大学に留学中、この血管拍動を相手に眼底血圧（正確には眼動脈血圧）を研究していた。もっともそれは中心動脈の拍動であって、静脈ではない。正常人では特別の場合を除き動脈が拍動して見えることはない。眼球を圧迫し、圧迫力を高めてゆくと、或る時点から拍動を始める。これが眼動脈の拡張期血圧で、さらに圧を加えてゆくと拍動が消え、血流が途絶する。

逆にそれを緩めてゆくと或る時点で拍動が始まる。これが収縮期圧に相当する。

当時、わが国の眼底血圧の専門家達は、それらの値を網膜の血管圧と考えて網膜血圧と呼んだ。それが誤りで、測定された値は、網膜ではなく、より上流の眼動脈圧であることがBONN大学のWeigelin教授により実証された。わかり易く言えば、眼球圧迫で終末動脈である網膜動脈の血圧は上昇させられ、網膜動脈の上流の分岐点部の眼動脈の拡張期圧まで遡ると拍動しはじめ、収縮期圧まで上昇すると拍動はとまり血流も止まると言うものだ。従って内頸動脈領域に狭窄など異常があると眼動脈圧が下がるので有力な診断方法となる。網膜病に依る影響はほとんど無いので眼底疾患の臨床には用いられなくなった。

さて、本題に戻り、網膜中心静脈の自発拍動（以下SVPと略）は正常人によく見られるが、見られないときは静脈圧が上昇していることが経験的にも理論的にも知られている。例えば脳圧亢進があるとその圧迫による静脈圧上昇で鬱滞し、拍動しなくなる。眼球圧迫を強めてもSVPは起こりにくい。鑑別に役立つ。網膜中心静脈閉塞のときも同じ。

SVPと緑内障の関係に付いてごく最近、Ophthalmology誌（2004, 111: 1489p）で西オーストラリアのバースの大学で、面白い報告がなされた。SVPは、正常人では98%に見られたが、緑内障眼では54%にしか認められず、緑内障疑い眼では75%に認められたと言う。緑内障ではSVPは進行してしまった例ではわずかとなり10%程度に認められるのみと。つまり緑内障の初診でSVPがなければ、進行した緑内障の可能性がよくなる。

SVP発生メカニズムは、水力学的にほぼ説明できる。元来、中心静脈内の血流はほぼ定常流で脈を打ちながら流れることは無い筈であるが、眼内の大きな容積を占める脈絡膜の血流が脈を打ちながら流入するので、それにより眼圧が1-2 mmHgのサインカーブ的変動をし、それに伴って受動的にSVPがおこる。それで、SVPの位相は眼圧変動のそれと逆の位相になる。又、全身血圧の脈圧が大きい程SVPも大きくなる。正常人の眼底でほぼ100%にSVPが見られるのは、普通の眼圧の下で中心静脈圧が眼圧レベルに近いという条件が旨くかみ合っているからであろう。緑内障眼では46%はSVPがないが、圧迫により眼圧を上昇させると、それにつれて眼内血管の脈圧が大きくなり、眼圧の脈拍変動も大きくなるので、緑内障でもSVPがおこる。さらに面白いことに、進行した緑内障程SVPを引き起こすのに、より強い圧迫、つまりより高い眼圧が必要になるということだ。引き起こすに要する力とMD値との間に強い相関が証明されている。つまり進行眼ほど自発的、SVPが起こり難くなる事になる。その理由はなにか？以下の事が

考えられる。

- 1) 中心静脈流に対する抵抗増大
- 2) 静脈壁の硬化
- 3) 乳頭部静脈の攣縮
- 4) Lamina crib部の圧迫又は変形による静脈流への抵抗増大
- 5) Lamina crib部後方陥凹による眼球という圧箱のそちらへの拡大で、圧落差の場の先送りが起こること

忘れてならないことは、SVPは乳頭部でしか起こらないので、網膜内では起こり得ないことだ。それは眼球という圧箱内では大きな圧落差の場がないため、Lamina crib付近では、眼圧より低い組織圧の中に静脈が開放されて、そこに圧落差が出来、流れが急峻となり、拍動が強調され観察される。眼球圧箱が延長してLamina cribの後ろまで続けば、SVPはその後ろで起こり、其の前では眼内と同様に起こらない。だから静脈血の駆出で乳頭部の圧落差が大きくなるように強く圧迫しないと乳頭部にSVPは起こらない。1) に特発性のものは考え難い、2)、3) は血管硬化眼でもSVPがみられるので関係は無さそう、4) は5) と関連、5) が最大の原因で、それらのない正常眼や、それらが正常眼に近い疑い群ではSVPが見られ、Lamina cribの変形の著しい進行眼ほどSVPを引き起こすのにより強い圧迫力が必要となることは其のことを支持している。

此の論文の著者Morgan氏らはあれこれ説明に苦慮し、血管変化やLamina部より末梢の静脈枝の狭窄を有力視しており、緑内障に乳頭縁出血や中心静脈閉塞の合併し易いことは同じプロセスと考えている。然し、乳頭縁出血が血管閉塞と無関係なことは我々の病理所見で明らかであり、中心静脈閉塞の合併はむしろごく稀に過ぎず、Morgan氏の考えは当を得ていない。氏の功績は緑内障の50%はSVPがないこと、進行眼ほどSVPを誘発するのに強い眼球圧迫が必要となる事実を示したことだ。臨床上参考になるにちがいはない。最近、直像鏡は用いられなくなったので、スリットランプや無散瞳眼底カメラを利用して観察することになるが、眼球圧迫が難しくなる。

最近のレーザードップラーによる研究では、緑内障で眼動脈の血流速の低下が報告され、それが視神経萎縮の一つの原因と主張されている。もしもそれが正しいとすれば、世の中は視神経萎縮だらけとなるであろう。有り得ないことだ。単純な続発現象に過ぎないのではないか。longitudinalな追究がなされねばなるまい。

第 54 話

近未来の緑内障診療

—10年後の緑内障診療の方向を探る—

第109回日本眼科学会総会 シンポジウム I より

2005年、3月24-27日、第109回日本眼科学会総会が西田輝夫（山口大学）会長のもと、国立京都国際会館にて開催された。約3千名の登録で大学会であった。シンボルマークは、岩国の錦帯橋と五重の塔で、メインスクリーンの背景にも学会期間中映され続けていた。会館のあたりは山に近く、雪が舞う寒さで、桜は蕾のまま、庭園には梅がさかりであった。鶯の戸惑ったような鳴き声がきこえた。会長の関西人らしい、袴を脱いだ、斬新な企画が眼を引いた。

初日の最初の演者は教室の福地君で、いきなりシンポジウムで始まった。オーガナイザーは、山本（岐阜大）、吉富（秋田大）両教授で、テーマは、上に掲げた、「近未来の緑内障診療」で、—10年後の緑内障診療の方向を探る—という副題がついている。私は実は現在の学問のレベルからみて、このシンポジウムにあまり期待せず、一番バッターの福地君がどんな講演をするかのみに興味を持ち出席した。寒い朝にもかかわらず、出席者が意外に多かった。

岩田の見解：5人の演者の講演内容に入る前に、今後10年間の緑内障診療の方向に就いて、私の客観的と思える見解を述べておいたほうが理解しやすいかと、敢えて最初に記す。先ず近未来に、それほど革命的なことは起こり得ないというのが私の印象である。山頂を目指しての研究であり、診療であるが、現在多方面からのアプローチは大変に華々しいが、その実態は裾野がどんどん広がっているのみで、山頂にはほど遠い状況だからである。今後も崖で後退したり、滑り落ちたりすることであろう。

1) 眼圧下降には、ベータブロッカー関連、炭酸脱水酵素抑制剤、プロスタグランジン関連薬剤、が当分主流を続けるであろう。新顔のRock阻害剤や、アンギオテンシンⅡの受容体の拮抗薬も候補に上ろう。しかし、もともと低い正常眼圧を、更に数ミリ以上上げる能力に欠ける。特に日本に多いNTGの治療には常に不満が残る。それら全ての薬剤に共通する欠点である。濃度を上げると副作用も強くなるから、もはや限界に来ている。特殊なアイデアなしでは、10年たっても変わりはないであろう。私の思うのに、強膜を抜ける水分を増強するようなこと

がブレークスルーになるかもしれない。前房隅角のメッシュの処理だけでは理論的にはNTGには不十分である。静脈圧などが壁になるからだ。

2) 現在、分子生物学の主流は、網膜神経節細胞のアポトーシスを阻止することに向けられている。インビトロでは確かに有効とするエビデンスがいろいろな方法で確認されている。そして臨床応用への道は近いと信じている研究者が多い。だが私は疑問視している。その理由は、アポトーシスはその語源の如く、不要になった木の葉が、枯れて落ちてゆくことを表現するもので、死が宿命づけられているものだ。この自然の摂理に反して、枯れ落ちないように強制したら、生態環境が脅かされることは想像に難くない。私の持論、To die or not to die that is the great question! つまり死ぬのか、死にたくないのか、どちらにしたいのか、細胞に尋ねなければなるまい。とくに緑内障では、アポトーシスはニューロン死の最終段階であって、それによりその細胞単位だけが消えてしまい、他の疾患にみられる埋め合わせのグリアなどの増殖のために、周囲の網膜まで障害し、透明度を失い、感度の低下を来たすようなことのない合目的な、生態のプロセスなのである。それ故に、仮令、命令に逆らって生かすことに成功しても、視神経繊維は、決して元通りにはならず、Lamina crib. をつらぬけず、更には予測出来ない異常事態が起こる可能性がある。研究者はThat is the questionの気持ち忘れてなるまい。

3) 分子生物学は病気の原因追究に向けられるべきものだ。Lamina crib. が病気の初発部位であり、主座であり続けており、病理組織学的に異常に変形したビームが視神経繊維を圧迫し、軸索流を停滞させて細胞死を招いていることはあきらかなこと故、Laminaと視神経繊維障害との関連の分子レベルでの解明がなされねば、今後の進歩は覚束ない。何故に生理的なメッセージを伝えるmRNAでなくて、多分遺伝子による悪いメッセージでRemodelingに方向づけられるのか、そしてそれによる臨床応用が10年で可能になるかどうか。そうありがたいものだが。ごく最近出てきた網膜初発説には些かあきれている。

次に5人の演者の講演内容について上の見解を交えて略記してみよう。敬称は略す。

I. 福地健郎：“緑内障視神経症からみた近未来の緑内障診療—原点回帰それとも融合さらに……”というタイトルで講演。福地君は私どもの共同研究者で、私の主張し続けている機械説と、その対側にある血管説に視神経障害機構の原点があるとし、だから原点にもどり分子生物学的な解明をするのが王道であるが、両説の融合が真実の説明に役立つ可能性もあると言いたいものようであった。そ

ういえば、昨年の緑内障学会で、教室の上田君がそのことを主張し、私が反対した事があったが、教室の若い研究者たちは、融合説を信ずるようになったのかもしれない。私の恐れるのは、融合説だと文学的解釈に留まってしまい、進歩の道が絶たれることだ。実験には困難を伴うが。

福地君の掲げたスローガンは、「攻撃」と「防御」のバランスということ。とても明快な話ぶりであった。とくに教室の大学院生達の業績なども多く取り入れて、神経節細胞の分子生物学レベルでの攻撃と防御について、従来の文献で知られている事実の弱点をつく新しい実験データ、例えば、ニューロトロフィンが眼圧上昇初期の1週間は内因性に分泌され、防御に働くとか、ノックアウトマウスで、グルタミン酸は早期の障害に関係することを証明。またヒートショック蛋白が眼圧上昇と共に発現し、防御的に働いていること、MMPもTNF- α も増加し、「攻撃」側も「防御」側も共に戦力を増強しバランスをたもっているが、それに支障がくると視神経障害になると。

福地君が最後に気付いたことは、結局分子生物学的な、上に述べたバトルは、眼圧の関与により成り立っているもので、全ては眼圧に連動しているプロセスだということ結論とした。POAGでもNTGでも大半は眼圧を下降させることで視神経障害が止まったり、緩くなったりする事実からの哲学とみた。そして10-20%は眼圧と無関係の、全く別のグループとしている。眼圧と関係のなさそうな緑内障型の視神経障害を別グループとする思想は、国際的にコンセンサスを得ているが、しかし、ここが天下分け目の大問題なのである。簡単に別グループとするわけにはいかないことを私は主張したい。

私が思うのに、10-20%が全く別のグループと考えるのは、現代統計学に毒された結果に他ならないと思う。例えば眼圧が、右15、左11mmHgで、低い左の視野がどんどん進行し、高い右の視野がほぼ正常にとどまっていたら、一低い眼圧のNTGにはよく見られる現象—、統計学的には眼圧と無関係な別な原因グループと判定される。然し、深く考えてみるに、眼圧に連動する攻撃があつて、防御が目覚めるのではなくて、攻撃など何も無いのに、プライマリーに防御力が低下しバランスが保てないという原発タイプが、私共の日常診ている緑内障の実態ではないか、10-20%は別のグループなのではなくて、全て同一グループの違った表現に過ぎないとするほうがより本質的ではないか。一つの視神経乳頭を見ても、2mm足らずの円板の中で眼圧に対する抵抗性が小部分ごとに異なっているから、それが左右眼で違っていてもなんの不思議も無い。つまり、発想の転換が必要ではないか。

II. 相原 一：神経保護から見た近未来の緑内障診療

相原氏の発想は、緑内障は“他因子疾患”と決めてしまっており、そこからの話した。氏はWeinrebのもとで、マウスの実験緑内障に多くの業績を上げているが、失礼ながら、この発想はPhD的発想、つまり臨床を知らない生物、理工学的研究者から起こった考え方だ。眼圧は勿論のこと、眼圧とは無関係な諸因子も含めた網膜神経節細胞死、つまりアポトーシスをきたす諸機構を分子生物学的に分析し、夫々に対する防御方法を追究するもの。これは飛躍的なことでなく、現在の研究を押し進めるだけなので今後10年でどうなるか。緑内障を多因子疾患と決めてしまうと、緑内障の本態がどこかに忘れ去られてしまい、網膜神経節細胞の死のみを対象にすれば、やがては分子生物学の立場からは満足できても、緑内障自身が“わしにゃ関わり無い事でござんす、勝手におやりになさってようござんす”ということになるかもしれない。多因子となると、血流、グルタミン拮抗、神経栄養因子、抗酸化剤、自己免疫抑制、細胞内シグナル抑制、脳疾患との関連、など、対象となるし、それらに対する薬物の開発、点眼薬の薬理作用、メマンチン、スタチン、フラボノイド等などで得られつつあるインビボの実験結果をいかにして人に応用するか、が10年の課題だというものだ。理論眼科学としては魅力にあふれていても、羊頭狗肉にならぬようにねがいたい。

III. 相良 健：房水流出路から見た近未来の緑内障診療

房水の流出路に主経路と副経路とある。主経路解明と改善の研究が未だ不十分なのに、副経路のUveoscleral Flowを増進して眼圧が著明に下がるプロスタグランジン関連薬が専ら注目され、第一選択薬になっている。「PG wars」の到来と演者は表現しているが、ラタノプロスト、ビマトプロスト、トラボプロスト、それに治験中のタフロプロストの先陣争いというわけか。いずれにせよ、濃度と副作用ですぐに行き詰まるであろうが、定着するにちがいはない。この副経路の流量はサルで40-60%、ヒトで5-20%とされている。若いヒトで50%との報告もあり、ヒトでももっと多い可能性があり、この点で将来に期待できよう。

主経路の方は、Rock阻害剤、Angiotensin II受容体の阻害剤などの新しい眼圧下降作用に期待がかけられている。私の印象では、もしも全く副作用がなくて、しかも廉価で、眼圧効果もそこそこあれば、早期から用いられるので、眼圧下降度が著明でなくとも予後をよくするので将来性があるだろう。

しかし、私が上に述べたように、経強膜流出の解明に真の鍵があるのではないか。今回の学術展示で、緑内障の強膜にTIGR遺伝子のmRNAの著明な発現が

あったとの報告（宮崎大）もあり、興味をそそられる。

IV. 石川 均：眼薬理学的見地から見た近未来の緑内障治療薬—眼循環を中心に—

家兎の摘出毛様動脈、つまり視神経周囲の毛様動脈を分離し、実験をしている。詳細な薬理学的実験法にもとづくデータで、血管の収縮と弛緩の神経と伝達物質を明らかにし、緑内障の諸点眼薬がどのように作用するか検討、プロスタグランジン系は、ウノプロストンも含めて、作用機序は不明なるも、ゆっくり弛緩すること、 β -遮断剤も弛緩作用あり、チモロール、ベタキサロールはCa拮抗作用によること、高血糖では弛緩が抑制されること、高脂血症では平滑筋細胞の配列の乱れ、など、病理組織学的にも検討された。私の印象では、家兎の実験はそれなりに正しいとおもうが、循環障害はどの程度になったら、視神経を障害するのか、緑内障の視神経障害に果たしてそれが関与するのか、あるとすればどんな機序によるのか、等々の根本問題が未解決なので、遊離した血管の薬理学的反応のみでは、何もいえないのではないかと。しかし、方法論的にはそれ以上は無理なことかもしれない。

演者は結論で、血管の弛緩には、多剤の併用がよいのではないかと、そして近未来は、神経保護や、神経の再生が中心になるのではないかと。ニプラジロールには神経再生促進作用のあること、又より低濃度で必要な局所に必要な薬剤を作用させる方向に研究を進めるべきことなど希望が述べられた。

V. 柏木賢治：前眼部形態から見た近未来の緑内障診療

例えば乳頭解析や、網膜神経線維層の厚みが定量的に測定表現されるのに、前眼部の方は主観的な表現にとどまっている。それでは困るのだということで、演者は非接触型の装置、例えば、Pentaconとか、ArtemisとかCas Octなどを使用してきたが、いずれも不満足で、結局、閉塞隅角のスクリーニングの目的で、より優れた装置の開発に成功した。自動的に両眼が測定され、判定も自動的になされ、その感度も特異度も優れていることを示した。非医師による実施で十分な成績が得られるという。たしかSPANという名前がつけられていた。これによる隅角の形態は推定値ではあるが、スクリーニングの目的には優れているという。ただし、確実な診断は最終的には、隅角鏡検査が基本になるという。プラトー虹彩の診断ができないのではないかと。そこが気になった。非接触での隅角計測にはどうしても越えられない限界がある。

VI. Discussion：短い演者間の討論であったが、要点をあげると、実験緑内障では初期の急性の変化が中心だから、慢性の緑内障のモデルにはならないのではないか（柏木）。実験緑内障には、NTGに存在する例えば防御機構など背景になるものがないのは問題だ（福地）。眼圧下降が基本で、それに誘発される現象に神経保護が必要になる（吉富？）、BDNF（神経栄養因子）を投与すれば効果があるから、緑内障の視神経障害機構と関係無しに、神経保護は可能と思う（福地）、房水の流出路の研究は現在推定部分が多い、もっと研究が必要ではないか（相良）、既に起こってしまった緑内障を云々するのでなくて、予防する方向に将来向かうべきではないか（柏木）、———といったところだ。

これら若い先端的研究者の考えを客観的に眺めてみると、其の熱意と努力はよく解るが、目標達成に未だほど遠い感じを拭え得ない。今後10年での解決は無理なように思う。一層の努力をのぞみたい。

以上、些か辛口の印象記になったが、考えてみればvon Graefe以来150年をこえる研究の成果でようやく裾野にたどり着いたわけで、後10年で何とかなりそうとの考えは、虫がよすぎる。それには、英雄ではなくて、天才による飛躍が必要かもしれない。

(2005年、4月1日)

第 55 話

How low is low ?

アメリカの数多くの眼科雑誌を紐解いて、文献をあさっていると、つい、カラフルなコマーシャルページに目がとまる。各社こぞって新しい眼圧下降剤のCM合戦をやっている。簡潔で人の気を引くようなキャッチフレーズをでっかく掲げている。それが面白い。

“How low is low” もその一つ。まるで禅問答だ。どれだけ低ければ低いというのか？（眼圧のこと）それに答え得るのはただわが社のみ、というものだ。

現在、わが国では、キサラタンがプロスタグランジン系の強力な眼圧下降剤として君臨しているが、アメリカでは、新しく2種の同系の点眼薬が発売されてお

り、キサラタンを上回る眼圧下降作用と盛んに宣伝している。我が国に入ってくるのも時間の問題のようだ。日本のCMと違って、キサラタンより優れていることを比較したグラフを大きく載せているが、訴訟問題にならぬのがアメリカ流らしい。日本でもすでにそれら3種について検討がなされているようであるが、CMページの内容を紹介してみよう。

1. キサラタン（ラタノプロスト0.005%）

レスキュラについてわが国で発売、爆発的に普及、世界をも制覇している。眼圧下降の第一選択ともなっている。製造、販売もとのファルマシア社が大手のファイザー社に吸収されて（2年前）宣伝も大規模になった。キャッチフレーズはもっぱら実績の主張だ。そのお陰で、手術例の減ったことは誰もが認めるところ。

The first line approved

（最善のものと実証済み）

Confident control

（眼圧コントロールに確信）

Trusted tolerability

（信頼の耐容性）

動かし難い実績と実力と信頼性を主張。初めの頃のフレーズは、

A New Standard is Taking Shape

（新しい眼圧下降の基準が実現）

と言うものであった。新しいフレーズは、

The one to start on

The one to stay on

つまり、治療を開始し、そのまま続くものこそキサラタンと言うわけ。ごく最近は、“There is nothing more powerful” とのフレーズに、力こぶの盛り上がった男性のヌード写真を添えている。

2. Travatanトラバタン（トラボプロスト0.004%）

大メーカーのアルコン社の新製品、2ページにわたるでっかいキャッチフレーズ“Endurance”（持続性）、その背景に群を抜いて走る競輪選手の力走の写真が迫っている。1日1回点眼で24時間続く眼圧下降、しかもキサラタンに比してさらに3 mmHgも余計に下がると。それを2ページにわたるグラフで

示し、どうだと自慢している。ラタノプロストで16mmHg以下に下がらなかったものが13mmHgまで下がったとなると大問題だ。グラフはスペインの学会で発表されたデータを大きさに載せている。果たしてどうなのか？

3. Lumiganルミガン (ビマトプロスト0.03%)

アラガン社製、三番目に出てきたためかCMも手を替え品を替えして宣伝に努めている。特に眼圧は皆さんの考えよりもっともっと下げなければだめだ、と繰り返し禅問答をして、ルミガンの重要性を主張している。How low is low?はその一つ。ここで考えて見なさいと言うものだ。最近のものは、

“Good enough may not be low enough”

(よろしい、十分だ、とは未だ十分には低くないのだよ)

此のキャッチフレーズの背景は、浜辺で両親と遊ぶ視野障害の女の子をルミガンの両手が、おいで、おいでをして、抱きとめようとしている写真だ。別ページに

“Go Lower with LUMIGAN”

と白羽の矢6本を的に命中させて、ラタノプロストより統計的に優位の眼圧下降を主張。トラバタンとの比較はない。

又別のページには、薬剤の名を一切出さず、視覚を守るには目標眼圧まで下げるべきことと、その理由に私共のデータとアメリカのAGISのデータを上げている。ただ、私共の方がアメリカより10年早いのに表現が逆になっていた。私共の先見の明を自認している。今日の緑内障点眼薬の隆盛を惹き起こした張本人で且つ犯人は岩田先生だと非難する声も聞かれるが、6年間で進行なしのグループの眼圧平均値が12.3mmHgであった事は、銘記されねばなるまい。

眼圧下降が現在唯一の治療手段となれば、より一層眼圧を下げる薬剤へと要求が高まるのは当然のこと。新しいトラバタン、ルミガンはキサラタンより強い眼圧下降が得られる例があり、それがCMの元になっているが、ミシガン大学のリヒター教授の警句の如く、未だ信頼できる方法論による相互比較のデータはない。アメリカのパリーッシュ氏は、上の3種を12週にわたり比較し、眼圧下降効果全般について3種equivalent (同等)と結論、バーンスタインはそれに対し、“有意差なし”が正しいので、“同等”にはならないと反論。キサラタンに比し、他の二つは、充血が2~3倍強いようだ。その他治験例の報告をみると、キサラタンが無効の例に有効だったとの記載もあり、実験的には、リセプターのないもの

は無効のことが証明されているので、夫々のリセプターが違うものらしい。又、ごく最近の報告では、角膜の厚いものほど眼内への薬剤透過率が悪く、有効濃度に達しないものがあると言う。従って此れをリセプター無し、と誤認する可能性があり、効果判定には慎重を要する。

要するに、三者間に大きな差は無いようだ。しかし、スエーデンのよく知られているデータでは、1 mmHgの下降で、視野の進行のリスクが10%減るとあり、僅か1 mmHgをめぐる争うことになるかも知れない。三種とも、周知の如く眼瞼、睫毛、結膜、虹彩等の色素沈着が共通の副作用で睫毛以外は半永久的だ。メラニン色素の増加による。ソフトコンタクトレンズは点眼後15分ははずすこと、妊婦や、授乳中には要注意、無及び人工水晶体眼に黄斑嚢腫が誘発され易いとか、上気道の感染、喘息の誘発。その他、頭痛、肝臓障害、心筋梗塞などなど、事細かに、これ以上ないほど細かな文字でびっしり書いてあり、読む人がいない様な申し訳的記載が、しかも裏のページにしたためてある。然し、副作用は銘記されねばならない。

プロスタグランジン (F2-alpha) 系の上の三種の眼圧下降機序は、房水が前房から毛様体を抜け、uveoscleraのルートで流れる(その先は不明)組織流を(正常では全流出量の10%)、点眼が、抵抗となる細胞外機質を分解して流れを増加し、眼圧を下げるものと理解されている。副作用なしでいかに流れをよくするかが問題点となろうが、やりすぎると毛様体乖離術のように、脈絡膜剝離で低眼圧になる。おまけに、篩状板にまで作用が及び、視神経障害を増強する可能性がある。何とか解決してほしい。適当なものが出来たら、忌むべき緑内障の手術がこの世からなくなるであろうに。

さて、さて、眼圧は下がったが、実はその先が最大の難問なのである。緑内障の未知の本態が高く聳え、人を寄せつけない。私のキャッチフレーズを書けば次の如くだ。

“Despite Marked Reduction of IOP.”

尚、プロスタグランジン系で、やや作用の異なるウノプロストロン(レスキュラ)については、同窓会先輩の小川一郎、一美氏らの執念とも言うべき単独点眼10年間の貴重な成果が第99回新潟眼科集談会(2004年12月)で発表されている。40例10年間のNTG単独点眼の成績では、進行が9眼(22.5%)に過ぎなかったという。生の臨床データとして実質的で説得力がある。進行速度はMD値でみると6年目より10年目のほうが半減しているという。進行すると、その後は進行が緩くなるというものだ。既に雑誌に記載されている氏等の4年目成績では、やは

り、眼圧下降の強かった方が、視野障害も軽度ですんだという。NTGの進行についても示唆に富む成果と言えよう。私は、篩状板の弱い部分で視神経繊維が障害され、弱い部分が無くなると、進行が停止し、また新たに弱い部分が出来ると、進行するというstepwise進行が緑内障進行の特徴と確信している。従って、最後はやや強い部分（主に黄斑繊維）が抵抗して残り勝ちになるが、小川氏らの進行データもそのことを示しているように思う。

第 56 話

最近の眼圧事情

眼圧が、緑内障の診断、治療、管理、に不可欠なことは、昔も、今も、変わりが無い。しかし、その内容はかなり変ってきた。将来もっと変るかもしれない。さして難しいことではないが、その辺の事情をよく理解しておく必要があるかと思う。

最近、角膜を削って、屈折矯正する手術、LASIKが流行しているが、角膜が薄くなると、ゴールドマンの圧平眼圧計（GAT）ではかなり低く測定されてしまい、緑内障の診療に混乱を招いていることから、俄かにGATと角膜の厚みとの関係がクローズアップされ、議論が重ねられている。そんなことから、日本人に正常眼圧緑内障の多いのは、角膜が薄いのではないか、だから実際より低く計られているのではないか、という問題にまで発展している。GATの測定値が最高に正しいと信じて日常の診療に用いて来たのに、必ずしも正しくないとなると、どの程度違うのか、何が問題なのか、どうしたら良いのか、等々、疑問が湧いてくる。

元来、von Graefeの150年の昔には、眼圧計が無く、指で触れて大まかにその程度を推定していた。しかし、眼圧と緑内障に関する基礎概念が既に出来上がっていたのは流石といわねばならない。1905年シェッツの眼圧計が発明されてからは、量的表示が可能となった。若い眼科医は今ではそんな眼圧計を見たこともないであろう。実際、どこにもその眼圧計は置いてないし、製造もされていないので全く過去のものとなった。しかし、今からほんの25年ほど前までは、臨床で盛んに使用されていた。一定の目方の眼圧計を角膜にのせ、眼圧の高さに応じて角

膜にめりこむ可動芯棒の動きの量を拡大し、相当する眼圧値に換算された目盛りを読むもの。したがって、眼圧計の細部に関する規格がやがて厳しく制定され（アメリカ眼科アカデミー1959）、規格に合わないものは販売許可されなかった。ただ検定所がBONN大学と、BERN大学位しかなかったので、規格外品が出回っていた。私は1963年、BONN大学の検定法を新潟に持ち帰り、教室員の松島雄二君がそれを基に規格化し、そのあとを実験助手の荒木幸雄君が受け継ぎ、日本で販売される全ての眼圧計を国産品も含めて検定し、サイン入りの検定書を発行し、それにより業者は検定書付きのみを販売するようになった。すでに遠い過去の事になったが、20年ちかく続けた荒木君の功績が讃えられよう。

さて、角膜の凹みの量的表示なので、角膜や強膜の硬性によって眼圧値の読みが左右される。それらのファクターは正規分布するとの仮定で平均値を用い、誤差に関しては当時の大まかな緑内障の診療レベルではなんら問題にはならなかった。1955年BONN大学のLeydheckerは此の眼圧計で大量の正常人の眼圧値を統計学的に処理し、21mmHg境界説を打ち立てた。之が良しも悪しくも現在までの緑内障診断や治療目標の根拠になった。正常平均値は15.5mmHg。わが教室の黒川美智子君（1969）のデータも類似の分布で、平均値は20歳代で15.5mmHgで、年齢と共に低くなり、70歳代で14.2mmHgあった。そして年齢とともに高くなる白人のデータと対比し話題になった。

一世を風靡し、今も尚用いられている正常眼圧21mmHg境界説は、厳密には続発タイプの緑内障のみに適応されるべきで、原発開放隅角型には用いるべきでないことは、すでに過去に何回か述べたので、繰り返さないが、21mmHg以下だから安全などと決して思ってはならない。それ以下でもどんどん悪化する。留意さるべきこと。

理論的には最高の精度を示すGoldmannの圧平眼圧計は革命的な検査法であり、現在尚ゴールド・スタンダードとなっている。この方法も、角膜の厚みの平均値がベースになっているが、日本人の正常眼圧値は15.7mmHg、（東1970）で、これはArmalyの報告の40歳代の眼圧とほぼ等しい。数年前に日本緑内障学会が行った緑内障疫学調査は、多治見スタデーの名で国際的に知られているが、40歳以上の正常人の眼圧平均値は14.5、14.4mmHg（右、左）であつた（Ophthalmology, 2004, 111; 1641-1648）。大まかにみて白人より1mmHgは低いことになる。また、NTGがPOAGの92%を占め、眼圧平均値が15.4、15.2mmHg（右、左）という極く低い値を示したことも明確に記憶されねばなるまい。全く正常眼圧である。

圧平眼圧測定値は角膜中心の厚み（Central cornea thickness CCT）に影響を

受ける。平均値より厚ければ真の眼圧より高く、薄ければ低く測定される。日本人の正常眼圧緑内障の多いのは、CCTが薄いからではないか、との疑問が国際的に投げかけられた。多治見スタデーでみると、21mmHg以下のNTG群と非緑内障眼のCCTに優位の差はなかった。測定法による差を補正するとほぼ540ミクロンで、白人の556ミクロンと、アフリカ系アメリカンの534ミクロンの間にあり、日本人の正常眼圧緑内障の多い原因をCCTでは説明出来ないとしている。実際に、CCTの20ミクロンの差は眼圧1mmHgに相当する（Ophtalmology, 2004, 111; 2211-）らしいから、白人より0.7mmHgほど低いとしても、わが国の正常眼圧緑内障が異常に多いことを説明出来ない。私の個人的見解では、日本民族の特性はあるとしても、他国での正常眼圧緑内障が、今尚発見されずに潜在している例が多いのでは？ と思う。30年前までは、わが国でも、そのものの発見、診断例はごくごく稀であったのである。之もよく引き合いにしたものだが、私が最初に台湾で正常眼圧緑内障の招待講演をしたときには、台湾には未だ正常眼圧緑内障は殆どないと主任教授のおはなしであったが、数年後、再び訪れたときには、岩田先生のおかげで、台湾は目下、正常眼圧緑内障だらけだ、とのことであった。昔の日本の事情とよく似ているではないか。最近の眼科専門医のレベルの高いこと、NTGに関心の強いこと、スクリーニングの普及、啓発の進んでいる事、高齢者の増加等が、わが国にNTGがとくに多く発見される原因であろう。病気そのものが増えたわけではない。

圧平法で可能な限り絶対値に近づく必要がある場合は別として、実際には、脈波変動、日内、日々変動があり、緑内障の継続管理にCCTは余り重要ではない。LASIKのように人工的に角膜を薄くする場合に測定誤差が大きくなり、問題になる。しかし、現在、信頼できる、補正法はない。近い将来CCT補正の自動眼圧計が出来ることであろう。或いは後で述べるDCTが取って代るかもしれない。

眼圧を1mmHg下げる毎に、緑内障の進行リスクが10%下がる、とのスエーデンのデータがあることから、脈波変動する眼圧の測定時点を、脈波のサインカーブ上で示す、ノンコンタクトトノメーターがわが国で開発され、拍動中の測定時点と視野進行の関係が検討されている。今より一層精密な眼圧管理が可能となる。いずれにせよ、Goldmannの圧平眼圧計がゴールドスタンダードになることに変わりはない。圧平眼圧計には色々のバリエーションが目的に応じて生まれ使用されている。手持ち圧平眼圧計、ノンコンタクトトノメーター、日内変動のためのホームトノメーター、どんな姿勢でも測定出来る、フロンガス使用の空気圧平眼圧計、等等、みなゴールドスタンダードに数値が合うよう調整されている。

Tono-penは角膜を圧してコラップスした時の眼圧が求められ、Goldmannより1.7mmHg高く測られる。動物実験によく用いられる。

Goldmannと原理を異にする、新しい眼圧計が製造販売されはじめた。

Dynamic Contour Tonometer (DCT)がそれで、スイスのメーカーによるもの。角膜の曲面にマッチした凹みセンサーチップ（10.5mm径）を持ち、圧平法ではなく、角膜の性質とは無関係で、スリットランプに装着、眼圧が数値として出てくるもの。角膜の曲率、角膜乱視、前房深度、眼軸長などに影響されない。正常人の眼圧は、Goldmannより1.7mmHg高くであるが、Exp.の上では、このDCTのほうが、真の眼内圧に近いという。詳しい記載がないので解らないが、チップが角膜の湾曲と一致したとき角膜をはさんだ両者の圧が等しいとするものらしい。Kaufmann等（Invest Ophthalmol. 2003; 44: 3790-）によると、LASIKの前後で眼圧測定値に大きな差を示すGoldmannの圧平法と違い、前後で有意の差はなかったという。5秒間、角膜にのせるのが欠点のようだ。

一寸変わったものに眼瞼の上から、スプリングつきセンサーで押し、誘発されるホスヘンPhosphene現象を目標にするもので、Proview Phosphene Tonometerの名で販売されている。安い、簡単、眼球に触れない、誰でも出来て無害、しかし、不正確が決定的。使いなれた熟練者のみの使用に耐える程度のような。他にやりようが無いときに役立つかも。

眼圧を例えば心電図のように、連続的にモニターできれば診断や管理の上で大きな進歩をもたらすことから、以前から要望が強かったが、いろいろな壁が立ちあがり、未だ実現を見るに至っていない。最近、ジュネーブ大学で、その可能性を示す実験データが報告された（Invest Ophthalmol 2004; 45: 3113-）。ソフトコンタクトレンズにストレインゲージを埋め込み、眼圧の変動に相関して変動する角膜曲率を測定するもので、モニター記録も可能という大変な魅力も備えている。麻酔無しで角膜に載せ、視力も障害されない。眼瞼の動き、瞬目にも問題ないという。近い将来臨床に頻用されることであろう。

以上のようにして、正確な眼圧が、より一層身近なものとなれば、診断、治療、管理、の上で長足の進歩をとげることであろう。結局は緑内障による失明を大幅に減らすことになる。望ましいことであり、有難いことだ。

残念ながら、緑内障の本態に関する基本的問題は、それらの素晴らしい発展に比して、未解決のままに行く手を阻んでいる。原発開放隅角緑内障の視神経障害はpressure dependentとされているが、そうではなくて、pressure associatedも

しくは、pressure relatedなのではないか。眼圧に依存する部分があり、眼圧を下げる事で進行が緩くなったり、止まったりすることがあっても、続発緑内障とは根本的に異なり、only pressure dependentではない。緑内障自身の自律的な進行が基本的な姿とするのが私の持論である。それを裏づける余りにも多くの苦い経験的事象があるからである。

(2005年、桃の節句、雪の晴れ間に)

追記：上記エッセーをパソコンに入れたままにしておいたが、2005年も残すところ僅かとなり、ディスプレイして眺め返してみたら、その後2 - 3追加すべきことができた。ニデック社のNT-4000非接触型tonometerが発表され、教室の八百枝君が実験報告している。脈波同期測定により、測定した眼圧が、心臓の脈動でサインカーブを描いて変動する眼圧のどの時点で測られたかがしめされる。最高でピークとトラフで8 mmHgの違いがあるという。

これがはたして緑内障の進行と関係するか。方法論としては難しいわりに、あまり期待できないようにおもわれる。それに、臨床上ピークをカットする方法が無いのではないか。

パキメーターIOP_{AC}がハイデルベルグ エンジニアリング社より発売。一種の計算機で、超音波角膜厚測定値を、3種の補正式のいずれかを選び、圧平眼圧値を補正するもの。補正式がいくつかあるのは考えものだ。

フィンランドからアイケア手持眼圧計TAO1が発売された。パーキンス手持圧平眼圧計に似て、プローブが極小で、点眼麻酔不要、ゴールドマン圧平値と相関がすぐれているという。原理は分からないが、動物実験にも用いられている。測定中に6回ボタンを押すというから、反撥力を測定しているのかもしれない。3 - 4秒ですみ、ゴールドマンの圧平値とよく一致するという。

本年7月、ヴェーンで開催の、国際緑内障協会の学会で、ドン・ミンクラー理事が、5年以内に上に述べた眼圧のモニターが臨床に用いられるようになるであろうと述べているので、眼圧コントロールに新しい時代を迎えるかもしれない。

(2005年、12月1日)

第 57 話

二都物語りとセレンディピティー

物語りTALEといえば、私にはすぐにヨハン・シュトラウスⅡの“Tales from the Vienna Wood”（ウィーンの森の物語り）の美しく、エレガントなチターとウイーナワルツのメロディーが思い浮かぶ。文学上の物語りでは「二都物語り」（A Tale of Two Cities）という英国のCharles Dickensの歴史小説がある。フランス革命を背景にしたメロドラマで、親が敵同士なのに、その子供達、フランス貴族の甥と、ロンドンの下町娘が恋に陥る物語である。人類の続く限り、恋に終わりはないが、ここでとりあげるのは、「二都」ではなくて、緑内障に関する「二つの薬剤」の物語である。

“Tales of Two Drugs”

がそのタイトルである。これはDickensの「二都物語り」の題名を捩ったつもりであろうか。新着の2005年のJournal of Glaucomaの1月号を開いたら、巻頭言がこのタイトルで、興味を惹かれて読んでみた。著者は、Arthur H Neufeldである。この人はPhDで余り知られていないが、立派な研究者で、昨2004年9月の新潟での第15回日本緑内障学会には、その夫人で同じく高名な緑内障研究者で、視神経乳頭のアストログリアの分子生物学で知られるHernandez女史とともに、特別講演に招待されていたが、何かの事情で急に夫婦ともにキャンセル、阿部学会長をこまらせたその人である。何れもBecker's Theoryで有名なセントルイス大学の教授で、Neufeldについては、もう20数年前、名古屋での国際眼研究者会議で、緑内障のLamina cribrosaの走査電顕について、その見事な変形所見を示され、私は大変な刺激を受け、局所特有なパターンの有無を質問したが、目下追究中とのことであった。この講演は私がおのその方面の研究にのめり込む契機となった。Neufeldの方はその後の進展なく、別な方向に進んだ。

さて、Neufeldの巻頭言など読む人は余り無いと思うが、参考になるところも多いので、以下に概略を記してみよう。

人に応用できる薬剤の開発研究の発端には、2つのルートがある。研究から発生する仮説と、セレンディピティー的な発見だ。ラタノプロスト（キサラタン）は前者であり、チモロールは後者である。1970年代の眼のプロスタグランジン研究者達は、それが眼内炎の仲介者で、血液房水柵の破壊で眼圧が上昇すると考えた。我が国でもPosner-Schlossman症候群の眼圧上昇の原因がそれに因ることが

東大の増田寛次郎氏により証明された。Bitoはもっと違った作用もあるはずと信じ、高濃度で眼圧は上昇するが、低濃度では眼圧を下げるかもしれないと考えていた。Bito、Camras等の1977年出版の家兎の眼圧上昇に関する詳細なデータの17枚の図のなかで、1枚の図だけ、プロスタグランジンFシリーズのわずかな量の点眼で、初期上昇もなく眼圧の下がる例が示されていた。これはBitoの仮説を支持しているが、緑内障の治療への応用に触れるまでには至らなかった。Bito等は数年の内に、猿の眼圧を下げることもつきとめた。ファルマシア社がコロンビア大学とジャンスカン（Stjenschantz）氏よりそのパテントの使用ライセンスを受け、製品化に乗り出した。Bitoの仮説からほぼ20年して、ようやく新しい緑内障の治療薬となった。基礎研究から導かれた仮説がベースになって導かれた最大の成功といわねばなるまい。

Bitoが仮説の証明に努力していた頃（1978）、アメリカの夕刊に“緑内障は治癒した”との記事が載った。メルク社が新たに導入したチモロールの眼圧下降効果を激賞したもので、緑内障治療の画期的発見というものだ。実は、このチモロールという役立たずの血圧下降剤で、どうしようもなかったベータブロッカーが、眼圧を下げるとは誰も考えてもみなかった。このものは全身血圧をさげるのが主目的で開発されたが、予想に反して血圧の下がりが悪かったのだ。メルクの化学者は、ベータブロッカーに眼圧下降作用のあることを文献でみたことを思い出し、省みられなくなったチモロールを試しに点眼してみたら、眼圧が下がることを発見、ZimmermanやKaufmanという臨床の大家により、その作用が確認され、今日の隆盛を導いた。これは意図しなかった全く別の作用が、緑内障治療に革命をもたらしたもので、まさに、セレンディピティー的発見と言わねばならない。例えてみれば、シルデナフィル（バイアグラ）も期待されない副作用から生まれているし、毛の発育を刺激するミノキシジルも、もとは血圧下降が主目的であった。

我々アカデミーや工業関係の科学者は、今も、これからも、緑内障はじめ種々の眼疾患の病因や治療法について仮説の実証に大変な努力を払うであろう。アカデミーの科学者として、仮説から発生した研究が、色々の方面で、新薬の開発に成功をもたらすことに期待をかけている。一方、臨床医といえども、新薬の発見に、気付かぬうちに貢献するということもありうる。スタチンが緑内障のリスクを下げるらしいとか、うつ病の薬が網膜神経節細胞を侵すとか、関節炎の消炎剤が視神経変性に影響するとか、現在明らかでなくとも、何かの発見の糸口になる可能性も否定できない。それで、あなた方の患者の使用中の薬剤について、永い間管理している緑内障の状況との関係を尋ねたりして、あなたの心をセレンディ

ピテュー的発見に向けてみていただきたい。我々には貴方方の協力が必要なのです。

以上がNeufeldの巻頭言“二つの薬剤の物語り”の大略である。新しい治療法の鍵が、どこか日常の臨床の身近なところに隠されているかもしれないと思えば、また楽しからずやだ。

最近線維柱帯細胞の骨格を制御するRhoキナーゼの阻害剤の投与で眼圧の下降するという動物実験の報告があり、さらに、高コレステロール血症治療薬スタチンにも同じような作用があり、その上、神経保護効果もあるとされている。また、最近、血圧下降剤であるAngiotensin II receptorの拮抗剤の内服や点眼で眼圧の下降すること、それは流出率の上昇とuveoscleral flowの増大によるという。このように、色々の作用機序をもつ薬剤が選択できることは臨床上、有意義なことである。

私の仮説は昔から変らない。Lamina cribrosaの緑内障遺伝子による新陳代謝異常によるRemodelingが、慢性に、進行性に、しかも特徴的パターンに従いながら進み、後方牽引力とも関連して後方に変形し、視神経繊維を機械的にそのパターンに従って障害し、それに因る軸索流の障害がやがて神経節細胞死を招くとするものだ。同類の遺伝子によるTrab. meshworkの代謝異常が、眼圧上昇をまねき、上記の視神経障害機構を修飾する。これらRemodelingの抑制に新しい治療の鍵が隠されていると信じている。

何時の日か、Glaucomaの全てが解決し、過去のものとなってしまい、“Old Tale of Glaucoma”と昔話りの如くに語れる日の来ることを期待している。

(2005年2月25日 雪解けの日に)

第 58 話

何故に、そんなに、蒼白なの

日常の診療で、偶々失明に近く進んでしまっている緑内障の眼底をみると、その視神経乳頭のあまりの白さに驚かされる。網膜血管もごく細く、血流が高度に障害されているために、白く見えるものと思いたくなる。そして緑内障の視神経障害に、血流障害が強く関与していると信じたくなる。現在の医学の潮流は、そのように教えているからだ。しかし、眼科の専門医ならば、いや、少なくとも、

緑内障を専門とするならそんな単純な理解に留まることなく、もっと詳細に観察分析し、もっと、もっと深く考えねばなるまい。そこで試しに現在、眼科学の領域で先端的研究で知られている人達の、類似の分野に関する見解をここに紹介し、参考に供したい。なんだ、そんなレベルに過ぎないのかと逆に自信を持たれるかもしれない。それはOphthalmology誌（2004、111、September）のEditorialのSadunとSebag両氏の論説で、

“Prithee, Why So Pale?” という奇妙なタイトルで記述されている。

冒頭に、17世紀の英国の詩人John Sucklingの詩の一節が引用されている。

Why so pale and wan, fond lover?

Prithee why so pale?

Will, wenn looking well can't move her,

Looking ill prevail?

詩の前後関係が不明で、正しいかどうか、解らないが、私の受けた印象では、“なぜそんなに蒼白で青ざめているの、大好きな貴方？ どうぞ、言って、なぜなの？ 健康に見えるときは、貴女の心を動かさないので、病気にみせる方がねー”。英文学者に笑われるかも知れない。難しい学問的内容のみでは読んでくれそうもないので、こんな詩を冒頭にかかげて人の目を惹こうという常套手段ではある。此の詩はあまり論説の内容と関係ないが、視神経乳頭の蒼白性にひっかけたものであろう。

かなり長い論説なので、要点をまとめてみよう。1851年のHelmholtzの検眼鏡の発明以来、眼内の病気が多く発見され、病理組織学と相まって、理解が深まった。しかし、この2世紀、何故萎縮した視神経が蒼白にみえるのか？ 未解決のまま問題が残された。病因が異なっても、視神経繊維の消失の最終段階で蒼白になるのは重要なことだ。それに関して2つの仮説がある。一つはAxonの変性のあと、グリア細胞の増殖が起こる為。他の一つは、視神経繊維は光ファイバーとして作用し、深層の毛細血管の赤い色調を乳頭面に齎すもので、Axonの減少で、その効果が減弱するとするものだ。最終的には、蒼白は乳頭前部の毛細血管の退縮（虚血視神経症のごとき）の結果か、視神経の萎縮の後で、自動調整によって不必要の血管が続発性に退縮するかによるものであろう。1982年Sebagらは、動物実験モデルのneurogenic optic nerve atrophyで血管造影で異常なかったが、カラードップラー速度計（LDV）では毛細血管の血流減少が得られ、マイクロスフェア法でも確認した。また人の視神経炎（ON）では、血管は関係ない筈が、LDVでは、前部視神経の血流低下を証明したし、Oximetryでも網膜節細胞の萎

縮に伴う血流低下と共に酸素飽和度の低下が確認された。では血管性が原因する代表者のNon arteritic AION (NAION) (非血管炎性、前部虚血視神経症) でどうか。Collignon-Robe等によると(2004年、Ophthalmology、111、1663-) NAIONは20%の血流低下、ONは10%の血流低下が前部視神経の毛細血管でLDVで証明され、統計学的には有意の差を示したという。方法論的にこの差に問題があるとしても、ONで何故、NAIONに近い血流速度低下があるのかについて2つの考えがある。ONもNAIONも結果的には軸索の変性を来し、それにより循環低下がおこること。他はLDVは誤差などで能力に限界のあることだ。両者の病態は夫々の測定時点によってもことなるし、NAIONの病因は純粋な血管性ではない。Arteritic AIONと比較すべきであろう。さらに、LDVは血流を測定しているわけではない。血管が拡張し血流が増加しても流速が速くなるとは限らず、むしろ遅くなる。要するに、LDVには自由度が多過ぎて、上のデータから差に関して結論は導けない。理論的に正しいと思われることは、視神経軸索の変性の後には、循環の需要が著しく減少し、前部視神経の毛細血管網の萎縮がくるということだ。

さて、最終的に申したいことは、10-20%の血流低下位で眼底観察で見られる乳頭の蒼白性を説明することは困難だということだ。そして“何故、そんなに蒼白なの？”への答えは我々を回避し続けるであろう。

以上が論説の要旨で、冗漫の部分は長すぎるのでカットした。視神経萎縮では病因に関係なく、乳頭が蒼白に見えるので、その血流が減少しているとしても、それが蒼白に見える主たる原因ではなさそうだ、ということになる。緑内障も視神経萎縮をきたす疾患の一つ故、同じメカニズムが働き蒼白に見えることになる。しかし、虚血性、視神経炎性、更には、下行性の視神経萎縮と緑内障性の萎縮の眼底所見が根本的に違う点を明確に認識出来なければ、緑内障を診ているというわけにはいかない。その違いは、

1) 特徴的な乳頭のカップングのパターン 2) 視神経繊維束の脱落(陥凹の拡大)のサイズと程度に比例した赤味の減少 3) 蒼白部の篩状板孔の露出と孔の変形 4) ステレオ観察で、陥凹のパターンは単なるCuppingとExcavationではなく、篩状板の上半と下半とその間の細長い耳側三角の三部分に明確に分かれて夫々が独自に進行すること。それらは、残念ながら、専門的にトレーニングを受けないと、マスターするのは難しい。しかし、緑内障のより正確な診断には欠くことは出来ない。

さて、“何故そんなに蒼白なの”に答えねばならない。Neuritisでは、炎症の修復でグリアが増殖する。いわばグリアの癩痕が乳頭にできる。これが光を乱反

射して真っ白の絵具のようにみえる。透明度はない。此れに反して緑内障の乳頭の萎縮は、透明度が強く、透けてみえ、白というより蒼白なかんじにみえる。これは視神経繊維の小さい束が脱落しても、炎症のあとみたいに、グリアの増殖は殆ど起こらず、その束の通っていた篩状板孔が変形拡大して、残っている神経線維はトコロテンを切り口から縦に眺めるように暗い感じになり、又組織液がその空間を埋めたりで、光が通り抜けてしまい、反射光量が少ないのでやや灰色の板孔モザイクとなる。板孔ビームがコラーゲンやグリアで白く光るので、その程度により全体に透明がかかった白になったり、灰色がかって見えたり、蒼白にみえたりする。Neuritisではグリアで白く光るのみで、緑内障にみられる特徴あるパターンはない。

細い硝子棒を束ねて縦方向から眺めれば、透明な硝子棒がみえるのみであるが、周りから赤いライトで照らすと、硝子棒は内面反射して透明な赤い棒にみえる。視神経乳頭も百万を越える神経線維のグラスファイバーがたてに束ねられているわけで、同様な現象がおこる。神経線維が緑内障の進行で減少してくると、それに応じて周囲の血管の赤い光からの内面反射が減るので、神経線維の抜けただけ乳頭のその部の赤味が減少する。これが緑内障の視神経萎縮の実態である。グリアで白くなるのと根本的な違いである。

下垂体腫瘍や、視神経管骨折などによる下行性視神経萎縮では、やはり蒼白な乳頭所見をしめし、ときには乳頭陥凹が著名で、緑内障を疑わせもするが、それらは篩状板孔の変形や拡大を伴うことはない。これが決定的な違いで、鑑別診断に不可欠である。さもないと、徒に、脳神経学的検査に無駄な時間をついやし、診断を遅らすことになる。それら下行性萎縮は乳頭縁出血を伴うことがないことも参考になる。

さて本題のSadun、Sebagの論説のさいごの、10-20%の血流低下くらいでは、乳頭の蒼白は説明出来ないとの疑問は当然である。コラーゲンやグリアからの反射光が強くて、その奥からの血液の赤い光が遮断されるからだ。卑近な話が、白い強膜に切開を加えると、結構な量の出血がおこるのに似ている。緑内障でも蒼白に見えるからとて、血流に乏しいわけではない。視神経束が消失することで不要となった血管は減弱、消失するが、これは新陳代謝のバランスを保つプロセスとして起こる退行変性である。蒼白部は蛍光撮影でも、病理組織所見からもかなりの毛細血管網が残っており、やはり蒼白性の原因とは考え難い。

念のため申し添えると、上に述べた緑内障の特徴的所見は、倒像検査法では決して得られない。スリットランプと前置レンズが不可欠で、よりインスタントに

は、ポラロイドステレオ撮影が最適である。注意すべきことは、標準露出では乳頭のディテールが飛んでしまうので、最低のアンダー露出にすることだ。陥凹の立体構造のデリケートさに驚かされることであろう。問題は、ごく初期に視神経繊維が豊富にあると、それに被われてレーザー光線でも篩板孔が描出でき難いことだ。なにかレーザー光線に工夫を加えろとか、超精密OCTを応用するとかが必要になろう。

第 59 話

イタリアの眼圧事情から

イタリアの眼圧事情といっても、私がイタリアに出かけて調査したわけではない。2004年5月、ナポリで開催された第9回イタリア白内障、屈折手術学会発表のピザ大学の神経科学学部のMarco Nardi氏の研究は、屈折手術と眼圧との関係に関するもので、イタリアの緑内障事情を知るうえでも参考になると思い、紹介してみよう（Ocular Surgery News Vol. 16. January 2005）。

Glaucoma Incidence Higher after LASER Refractive Surgery, Laser in situ Keratomileusis (LASIK) がタイトルで、“LASIKのあとでの緑内障発症率の上昇”を論じたもの。眼科常識からして些か信じ難いと思うが。前にLASIKを受けた68例の調査では、5.8%に進行している緑内障を発見、これはイタリアの疫学調査による期待値の2倍で、年齢と近視度をマッチしての結果であるという。しかも緑内障も其の疑い例も平均眼圧は13.6mmHgであったと。Dr. NardiはLASIKの後の眼圧測定では、低く測られるのにだまされて、緑内障が見逃されるという。例えば、-12.5Dの近視で、以前にLASIKをうけた31歳の人が周辺視野のボケを訴えて来診、角膜のトポグラフィー所見が悪いので其のためと判断。眼圧14mmHgで問題なく、CCT（角膜中央厚み）は424（右）、454（左）ミクロン、しかし視野は勿論のこと、眼底検査で乳頭所見が酷く進んだ緑内障所見で、眼圧では説明できないので、文献でも同様な例の記載のあることから、緑内障の調査をしたというものだ。調査はDr. Chiara Ferettiが担当した。LASIKを受けた261名のうち、調査は無料にしたのにも拘わらず、参加したものは68名に過ぎなかった。術前の圧平眼圧値は平均で14.5mmHg、術後は13.6mmHgであったと。このうちの

5.8%（4例）に進行した緑内障を発見したというわけだ。ヨーロッパ緑内障ガイドラインによると、さらに7例の緑内障疑いが発見され、追跡中という。緑内障も、疑い例も、平均眼圧が13.6mmHgでは、気付かれぬままに進行してしまうのだと。Dr. Nardiはそこで、ヒトの角膜を用いた実験モデルをつくり、15mmHgの恒状圧のもとで、角膜を100ミクロン削ったら15mmHgの筈が7mmHgの圧平値となった。個々の角膜の偏差が大きく、臨床に役立つ換算表はつくれなかった。LASIKが新たに緑内障を発症させるとの証明はない。誤った低い眼圧の読みは診断を遅らせる結果となる。緑内障患者は、自覚症状がないし、若年者のNTGは稀なので、診断が遅れがちになる。緑内障の予後は早期発見にかかっている。発見が遅れるほど失明に近づく。それが医療過誤として訴訟につながるし、其の例も既にある。そこで注意すべきは、第一に、眼圧の高い眼や緑内障眼にLASIKは実施すべきではない。第二にLASIK後長期のステロイドの使用を避けること、最後に、LASIKは若い世代が受けることが多いし、だから期待寿命も長いので、屈折手術を受けた緑内障の管理はまさに大問題であることを弁えねばならぬ、と結論している。

私の見解：原文は冗漫なので、紙面の都合で、私なりに簡潔に纏めたこと、レーザーによる屈折手術を一括してLASIKと表現したことを了承願いたい。現在LASIK後の眼圧測定値の低すぎることは常識であり、緑内障の適応に異論もあろう。Dr. Nardiのタイトルは、緑内障の発症率IncidenceがLASIK後に高くなるということであったが、内容を吟味するに、発症率が高くなったのではなくて、緑内障を患っている人の発見が増加しているということが主体のようで、何か不明の因子も加わって頻度を上げているのではないかという意味とうけとめられた。また68/261例、つまり26%に過ぎない、応募者の比率では、得られた結果につき、統計学的には明確に物が言えない。通常近視眼での緑内障の頻度はコントロールの1.5-3.0倍とされ、Dr. Nardiの2倍の頻度とは、屈折度をマッチした上でのこと故、実際にはコントロールの3-6倍多いことになる。更に疑い例を含めると16%となり、色々とバイアスが掛かっていることは否定できまい。症状のありそうな人に限って調査に応じた可能性もあろう。又仮に緑内障の発生が多いのが事実とすれば、ステロイドの長期無差別投与が原因とも考えられるが、もっと高眼圧になるはずで、その可能性は寧ろ低い。

もう一つの大きな問題は、眼圧値の分布範囲が記されていないが、術後の平均値が13-14mmHg程度なので、例示された31歳の例をみても、角膜が100ミクロン切除されたとして、それにより5-8mmHg低く測定されるとする現在の常

識からすれば、補正しても眼圧は20mmHg前後であり、術前平均が14.5mmHgなので、殆どが正常眼圧緑内障（NTG）ということになる。もともと術前からNTGであったのではないか。そのことはすでに知られている白人社会のPOAGに占めるNTGの比率に相反するものだ。例えば其の比率は16.8%（バルチモア、アメリカ）、6.5% - 35.4%（イギリス）、39.0%（ロッテルダム、オランダ）、61.6%（スウェーデン）である（正常眼圧緑内障、金原出版、2000年より試算）。最近の調査ほどその比率が上がっているのが面白い。日本の誇る多治見スタデーでは、広義のPOAGの92%はNTGであり、それは日本だけの珍現象と国際的に認識されているが、上に記したように他国でも、最近のデータほどNTGの比率が高くなっているのだから、果たしてどうであろうか？ イタリアでも大半がNTGなのではないか、と思わざるを得ない。尚この問題は、LASIK後の眼圧が正しく測れるとする、チューリッヒ大学の話のDynamic Contour Tonometryにより、正確な眼圧が得られたとしても解決は出来なく、NTGの発見と診断に関する別な問題である。又多治見スタデーでは93.3%はそれまでに緑内障が診断されていなかった由であるが、この事実はイタリアのサーベの結果とほぼ等しいとも記されており、イタリアの事情も推定できようというものだ。

いつも引き合いに出すので、耳に聾ができたといわれそうであるが、日本では30年前頃は、NTGはごくまれとされ、私自身も診断をつけた例はまれであった。だが、いまでは日常みるOpen-angle緑内障の大半はNTGである。頻度が上昇したのではなくて、眼科医の啓発と専門的興味が、埋もれていたNTGの多数を発見したものだ。老人の増加もそれを加速はしたが。台湾でも嘗て私が講演に出かけて以来、日本と同じ状況となった。

私の力説したいことは、眼圧が正常でも発症し、進行するのがPOAGの真の姿であること、眼圧の高い緑内障は僅か8%に過ぎず、従来のPOAGはむしろ例外的存在で、だから眼圧上昇は随伴的現象で、促進因子に過ぎないこと、近い将来、そのことが世界の共通認識となるのではないか。したがって、現在主体となっている動物実験で、虚血や眼圧を上げて起こる網膜神経細胞のアポトーシスの研究のみを目標にしては、緑内障の特異な視神経症に関する問題の全面的解決は難しいのではないか、正常の眼圧下でおこる特異なこの神経症のメカニズム、眼圧を下げて完全には防ぎ得ないメカニズムの解明こそが正道ではないかと思う。

（2005年、3月半ば）

尚、本文は「日本の眼科」76巻5号（2005年、5月）に掲載されたことを付記する。

第 61 話

顔が似ているから あの人に違いない？

誰が言い出したのか知らないが、昔から、世の中には、自分に似ている人が3人いるという。医学生だったときのこと、私もびっくりした経験がある。今度入学してきたS君がわたしにそっくりだという。まさかと思っていたが、或る日、学生食堂で、向こうから歩いて来る人が、鏡でみる私の顔、かたちにそっくりで、一瞬、奇妙な感覚に捉われた経験がある。それがS君であったが、私とは血縁関係は全くないし、生まれた土地もかけはなれている。顔や姿勢が良く似ているからと言って、見間違えることはあっても、仔細に観察すれば、私とS君が同一人と思う人はいない。もしもそんな人がいたら、常識の無い、欠陥人間である。落語の世界だ。

私に似ている人がもう一人いるらしい。名前は知らないが、ローマ大学の眼科の網膜専門の教授だ。日本眼科学会の高明な某理事は、同じく網膜、硝子体の専門家で、国の内外を通じて活躍中の人であるが、何かの会で同席した時に、私とそのローマの教授とよくにているという。専門が違うので其の教授の事は知らないし、お互いに会うことも無いと思うが、私には思い当たることがある。それはローマで国際眼科学会（1986）が開催されたかなり前のことだ。私はローマには行かず、ローマの学会のあとに開催された北イタリアはトリノでの国際緑内障学会にのみ参加した。その国際学会のほとぼりもさめてしばらくしてからのこと、日本で緑内障の学会が開催された。それに招待されたロスアンゼルス教授、眼組織学では最高の権威であるアルバラード氏は、懇親会のおり、私共夫妻と同席し、ドクター・イワタは、ローマの学会で、美人のイタリア女性と一緒にしたね、とメキシコ系と思われるエキゾチックな奥さんと共に、ウインクしながら2人が口をそろえて主張するものだから、ローマには行かなかったと否定すると、益々面白がってひやかしを繰り返す始末。私がローマには行かなかったことを家内は知っているのに、大笑いですが、その後も、アルバラード氏は、学会で会うたびに、絶対、私がローマでうまいことをやっていたといい続けている。うらやましかったらしい。おそらく、私と似ているというローマの教授が、美人の秘書でも連れ歩いていたのではあるまいか。アルバラード氏がそれを私と見間違えたものであろう。

前置きが長くなったが、その真意は、似ているからといって、病因も同じとか、

統計学的にみても同じである確率は極めて高いから、多分同じなどと結論されると、とんでもない誤りを犯すことになりかねないことを指摘したかったまでのことだ。

問題の人は、緑内障の臨床では、自他ともに許す国際的な第一人者であり、幾多の賞を受賞しているフィラデルフィアのSpaeth教授、時折おかしな緑内障哲学を主張することでもよく知られているが、最近のSpaethグループの論文で、上に述べたような誤りを堂々と犯しているのを読み、つい筆を取ってしまった。頑固な彼には通じそうもないが。

Comparison of Arteritic and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathies with the Heidelberg Retinal Tomographがその題名 (Ophthalmology, 112; 1104) で、なんのことはない、動脈性のAION (AAION) には視神経乳頭に有意のCuppingとExcavationがくるが、非動脈性のAIONには何もおこらないというものだ。これはかなり前にアイオワのHayreh教授がサルの実験でも明らかにしたもので、もはや常識になっている。しかし、量的に計測したのは自分たちの論文が最初だとSpaethグループは主張したかったようだ。そもそもはCuppingが緑内障のそれと似ていることから緑内障の視神経障害に“Vascular theory”が有力とHayreh氏が力説し、現在のVascular theoryの基礎が出来上がったといってもよい。Hayreh氏は、私の機械説“Mechanical theory”に関する発表に何時も、文句をつけてくれていたが、こんどはSpaeth氏がHayreh氏に代わったわけだ。次のように述べている。

The changes in optic cup morphology in AAION have similarities to these seen in Glaucomatous Optic Neuropathy. つまり動脈性のAIONの乳頭陥凹は、緑内障性陥凹に計測値が似ているというものだ。そして、This may provide further evidence that it is the interplay of vascular factors with the biomechanical properties of the optic nerve head that results in the development of glaucomatous optic neuropathy. と述べている。つまり緑内障の視神経萎縮性陥凹は、動脈炎性前部虚血性視神経症AAIONによる陥凹と計測の上でもよく似ておるから、乳頭の機構的特性に血管因子が関与して緑内障性陥凹が起こることの証明になるであろうというわけだ。

一方、非動脈炎性虚血では有意の陥凹拡大や、網膜神経線維層の厚みの減少もおこらないというが、虚血には代りないわけで、それらに変化が起こらないとすれば、NTGのそれ等を虚血では説明出来ないから、血管因子を主張する理論が成り立たず、矛盾があると言わざるを得ない。虚血の起こる場と強さの違いが其

の原因というが、病理所見も異なるので、全く別なentityを無理やり同一視していると言わざるを得ない。両者は臨床型やプロセスが全く違うのに、最終的にはほぼ同一のcuppingやexcavationをきたすのは、両者の分母に“虚血”という共通のメカニズムが働いているに違いない、急性と慢性の違いだ、と苦しい説明をして彼らは、己を納得させてる。

私が思うのに、詳細に観察し、分析すれば、両者は全く別物であることはあきらかで、外観や計測値が似ているからといって病因まで同じに違いないと断定することは、非科学的な単なる希望にすぎないと思う。特に、統計学的に多数を処理すると、僅かであっても決定的な差があるのに、無視されがちとなる。私は、陥凹が同じようであっても、Lamina crib. の所見も、病態生理も決定的に違うのが緑内障と知っているし、その根拠もあきらかにしている。

Spaeth氏の如き一流人が言うことは、無批判に受け入れられ易いので、捲き込まれないようにせねばなるまい。私とローマ大学の教授とを同一人物と誤認しているアルバラード教授の轍を踏んではならない。思い込むと、あばたもえくぼの例えで、本当の事が判断できなくなり、研究の方向を誤ることになりかねない。

ごく最近、伝統あるヴァイン大学の眼科から、面白いデータが発表された(Ophthalmology 112: 1337-1342)。従来、正常の眼は、眼内の血流というものは、自動調整能Autoregulationが働いているので、眼圧が変化しても、かなりの変動以内ならば、血流は不変に保たれるとされ、多くの研究が、それを実証している。一方、緑内障では、その調整能が障害されているから、眼圧の変化に対応できず、虚血状態となり、視神経が萎縮するというものだ。これは古典的な学説であるが、現在も信じている研究者が多い。私は、実験方法が極端で、データの解釈がおかしいので、此の説は疑問に思っている。ヴァインの報告では、10-20mmHgの眼圧の変動をあたえても、正常眼も、緑内障眼も乳頭血流量は変わりなかったという。この実験では緑内障眼は視野で10dB以上の進行例はふくまれていない。つまり、私の想像した通り、初期の緑内障には、自動調整能の異常はないのである。ましてや、此のくらいの眼圧レベルで、虚血がおこるわけではないことが明確にしめされている。虚血によるアポトーシスなど起こりえないことになる。又、とかく、正常眼圧緑内障では、その自動調整能の異常が特に著明で、僅かな血流低下でも視神経障害がおこりやすいとの学説が広く信じられているが、このヴァインの研究でも、2004年のRiva教授グループの研究でも、NTGは正常人と反応に差が無いことが実証されているから、そのような誤った学説に捉われてはならない。

只注意すべきは、かなり進行した緑内障では、眼内血管が残っている狭い視野に見合う程度の血液供給をすればよいので、血管が退行して、細くなったり、消えたりしているので、自動調整能の可能なキャパシティーが狭くなる。其れを正確に認識していないと、自動調整能の障害と誤って判断されてしまうことになる。すでにあきらかなように、それは、自動調整能の障害ではない。そのところを深く考えないと、とんでもないあやまりの深みにはまって、自己満足することになる。此のところが、現在の緑内障の病態生理の盲点で、もっと賢明な実験方法が考えられねばならない。

現在、多方面から、驚くほど研究が進められているが、原発型の開放隅角緑内障のPressure dependentとしての従来のIdentificationが曖昧になり、特にNTGとの関連で、Identificationが益々不明瞭になってしまった。学説は百鬼夜行の様相で、面白い研究対象となり、チャンスがあちこち芽生えているように思える。混沌の世界は、真理を求めての渦巻きでなければならない。さもなくば単なる夜行虫にすぎなくなる。Vascular theoryを主張するのなら、難しいが、もっと核心に迫るevidenceをもとめる努力を惜しんではなるまい。

(2005年、7月、19日)

第 62 話

Who Needs Neuroimaging ?

Neuroimagingを必要とするのは、誰か？ ということ。つまり、CT Scan、とか、MRIによる診断が必要になるのはどういう人達か？ というタイトルに惹かれて論文を読んでみた。眼科医として、特に日常の緑内障の診療で、そのことが常に気がかりであり、患者さんを前にしていつも自問自答しているからである。疑わしいものは全てNeuroimagingとばかりに、片端から、神経科に送っていけば、眼科医としては安心であるが、それに要する時間、手数、費用など考えたら、あまり無責任なことは、つつしまねばならない。おまけに眼科医の無知ぶりを示すことにもなる。

普段、緑内障の診断、とくに正常眼圧緑内障NTGの鑑別診断に、Neuroimagingの力を借りたくなることがままある。今から7年前の第9回日本緑内障学会のシ

ンポジウムで、現在はすでに教授になって活躍されているが、当時は未だ新進気鋭のシンポジストであった5-6の人が出演、その全員が、NTGの診断に、全てにNeuroimagingを適用すると異口同音に述べたのには、些かあきれ驚いたものだ。彼等とて、鑑別診断に磨きの掛かった今では、そんなことはしないであろう。もっとも、あくまで真理の追究のために、敢えて実施することもあるろうし、誤診を恐れるあまり、やむを得ず実施せざるを得ないこともあるろう。

そんな訳で、“一体誰がNeuroimagingを必要とするのか”というタイトルに思わず眼がいてしまうことになる。これはマイアミのバスコン・パルマー眼研究所のGreenfieldらの報告である（Ophthalmology, 1998, 105; 1866-1874）。

NTG29名、52眼と、コントロールとして、脳内の視神経圧迫障害のある28例44眼の全ての例のNeuroimagingと臨床症状を比較検討したものだ。じつはNTGは31例あったが、うち一例は右同名半盲とトルコ鞍の腫瘍があり、乳頭リムが蒼白で研究対象から除き、他の一例は海綿静脈洞の髄膜種と、第6神経麻痺があり、これも除いたという。NTG29例中、2例6.9%に視野障害と無関係な、臨床症状のない腫瘍が発見された。一例は、視神経交叉を圧迫していない、小さな脳下垂体小腺腫で、両側に他の一例は、右下耳側の視野欠損あり、左のsphenoid wingの髄膜腫で視神経圧迫のない症例であった。NTGに合併するこれらは、稀に過ぎないから、ルーチンにするNeuroimagingの臨床的意義は小さいという。

結論として、NTGとする最も特異な症状は、乳頭縁出血、家族歴、それに視神経束欠損型視野障害である。一方、圧迫による非緑内障性陥凹の最も特異的な症状は、50歳以下の年齢、陥凹を超えた蒼白性、視野の垂直欠損である。このことを弁えて慎重にNeuroimagingの適応をきめれば、コストに見合う健康管理が、眼圧正常で乳頭陥凹と視野欠損を伴う患者には可能となるであろうという。我々の臨床経験に照らし合わせてもその通りだと思う。

最近、NTGに関するテキスト・ブックがあふれているが、その鑑別診断の記載をみてもすっきりとは書いてない。NTGでは、古典的シンボルである“眼圧の上昇”がないので、緑内障類似の陥凹があれば、脳内のmass lesionによる圧迫で、下行性の萎縮性陥凹である可能性もあり、視野など他の臨床症状をみても、どちらともいえないときは、Neuroimagingに頼らざるをえない。実際には、それでもなお解決できないこともある。また脳内の障害とNTGの合併の可能性も十分にあるわけで、そこが此の論文の盲点でもある。一般に、テキストの説明にあるように、疑わしいときは、注意深く観察し続けなければならない、ということになる。結局、怪しげなものは、すべてNeuroimagingにゆだねざるを得ない

ことになり、無駄も多いが、ときには、思わざる腫瘍が見つかったりすることもあり、現況では、Neuroimagingがオーバーに利用されるのは、やむを得ないことかもしれない。方法論としては、除外診断法なので、NTGらしいと解っても、不確定な要素を常に伴うことになる。それは宿命的だ。それは兎も角、訴訟問題で煩わしいはずのアメリカの論文なのに、かなり日和見的なのが頷けない。「コスト効果」が主問題みたいにかがえた。

神経眼科の分野で有名なワシントン大学のR. P. MILLS教授は、此の論文について発言しているが、現在、Neuroimagingの優れた能力が信頼されているので、眼科医は、つい、安易にNTGの乳頭陥凹の鑑別診断に使ってしまうのだ。しかし、有能な眼科医なら、圧迫による視神経の軸索萎縮による陥凹と、正常な眼圧の緑内障の軸索とグリアの消失によりおこる陥凹とを区別できる筈だ、と述べている。私もこの意見には賛成である。他の眼症状や、他の全ての身体症状を加えて判断すればより正確に判断できるともいうが、それは常識であろう。MILLSが結論するのに、NTGの疑い患者のすべてに実施されているように、長期にわたり観察すれば、診断の誤りはゼロに近づくはずだと。MILLSにいわれなくとも、誰もそのように思い、実施しているはずだ。ただ、経過観察は、するほうも、されるほうもしっかりとそのつもりで綿密に計画をたて、互いに理解を深めた上でやらないと、経過中にわけが解らなくなり、思わぬ失敗を招くことにもなる。

一番現実的なのは、経過観察を要することなく、即時に確診できる方法を開発することであるが、現況では、当分できそうにない。それで、私のやり方がもっとも其れに近いすぐれた方法ではないかと考えている。その方法は次のようになる。

基本は緑内障であることのhallmarkを確認することだ、これがあれば百パーセント緑内障だといえる所見をつかむことだ。sensitivityもspecificityも百パーセントのもの、それはなにか。現在までにそんなものは知られていないが、私の病理組織や実験病理所見から、Lamina crib. とporeの両者の変形こそがhallmarkと確信している。理論的にも正しいと思う。単なる陥凹だけでは、緑内障と確診できない。類似の陥凹を来す多くの疾患があるからだ。緑内障独特の基本病態である、このhallmarkが唯一の鑑別の鍵をにぎっている。現在、それら変形を確証できる完璧な方法はないが、SLOは最もそれに近い。pre-perimetric glaucomaのようなごく早期では、豊富な軸索の重なりに邪魔されて、Lamina crib. の観察ができ難い事がある。専用の高性能なSLOの開拓がのぞまれるが、最近、販売され始めた、820nm波長のレーザーを用いたOCT-Ophthalmoscopeはそれらの点で優

れた能力を発揮する。またスリットランプのスリットをごく細くして、前置レンズで乳頭を観察すると、poreの変形がかなり初期から観察できるので利用価値が高い。眼底写真では、陥凹拡大のあるものは、網膜が写らないほどに露出を最低にすることで、乳頭のデテールが描写され、poreの変形の記録ができる。勿論、二次的所見として、この論文にある鑑別点を参照すべきことは、論をまたない。

私の主張するhallmarkが多数例で検索され、やがて、真のevidenceになることに期待をかけている。

Who needs Neuroimaging? の疑問が、眼科医に向けられたものと仮定したら、それに対する私の答えは、それは、Drs. who do not have any interest in the glaucoma. となるが、いかがであろうか。

(2005年、10月10日、眼の記念日に)

第 65 話

今朝の新聞から

朝日新聞の生活欄に、「慢性の緑内障」ご用心、正常眼圧で発症、早期検査を——と大きな見出しで記事が載っていた。これは「視力を守る」シリーズの記事で、前回は、白内障に関するものであった。今回は、4段の記事で、400字づめで3枚程度の字数。視野測定中の写真と眼の断面図がかかげられ、眼圧と視神経ダメージのかんけいが説明されている。小堀龍之という記者の署名がある。さすが、新聞記者で、開放隅角緑内障についてそつなく、分かりよくまとめている。見出しが慢性の緑内障となっているので、「急性」は別に記事として載せるのか知らないが、そのことの記載がないのが些か気になる。急性も慢性も区別なく、“あおそこひ”または“緑内障”として頭に入っているのが普通の人である。そんなわけで、こんな記事を読んでもすぐに忘れてしまい、昔からの、“あおそこひになるとめくらになる”という言い伝えのみが頭にのこるだけではないであろうか。すでに緑内障で治療をうけている人は、体験から、この記事がよく理解できよう。また、特に関心の高い人も、ある程度理解し記憶できるであろうが、記憶力の衰えた一般の老人には、よほど印象が強かったか、繰り返して何回も読み返すかしないと、記憶には残り難いことであろう。忘れることは、老人の特技で

あり、それによるメリットも多いのである。そして昔に覚えた“あおそこひと失明”のみがあたまにのこる。

今では、すっかり有名になった、多治見スタデーの住民検診で、発見された緑内障患者の90%以上は、それまでになんら自覚もなく診療を受けていない人達であったという。これが現実のすがたである。此の記事には、日本人では、40歳以上のおよそ20人に一人は緑内障であるから、40歳になったら、年に一度は眼科検診をうけるようにという、日本眼科医会の呼びかけを紹介している。それはそれで正しいのであるが。

記事の最初に、視野欠損の話が出てくる。夫々の説明はやや学問的で正しいが、やさしくよくわかる啓蒙にはなっていないと思う。一般には、視力も視野も区別なしである。視力の方は、小学生以来、よく出てきたり、よく測定されたりするので、それが悪くなることは、よくわかるが、視野の概念が殆どないから、視野が悪くなることの理解は困難と思う。其れに関して、取材された眼科医の説明が不十分だったのか、記者の理解が足りなかったのか、紙面の都合でカットしたのか分からないが、「緑内障では、視力は末期に至るまでほぼ正常である」という大変な特徴の説明がなく、記載もないのは、大きなミスといわねばなるまい。視力さえ良ければ、心配はないし、安心だ、というのが一般の理解である。このために、発見が遅れてしまい、気がついたときには、手遅れになるという最大の原因となっている。

もう一つの問題は、記事の中で、患者が耳鼻科受診で総合病院の待合室で待っていたら、壁に、「緑内障チェックシート」があり、ためしたら、見えないところがあり、眼科で診察を受けたら緑内障の疑いと診断されたという。ここで重大な説明がぬけている。緑内障の視野欠損は、かなりひどくなるまで、自分自身では何の異常も感じないという重要な、緑内障の基本的な特徴が、之だけでは理解されないことだ。視野欠損というと、視野の一部が黒くなって、その部分はものがみえないと思うのが普通である。緑内障の視野欠損は、欠損があっても、黒くなるどころか、この患者のように、なにも異常を感じない、つまりじぶんでは正常とおもっている。従って、視野に欠損があっても自分では感じないし、視力も正常であるから、なんら検査を受けるまでもないという誤りを固執することになる。緑内障の末期では、視力も低下し、見えている筈のものが、見えなくて人や物に、ぶつかったり、視野がなんとなしに、見え難かったりすることで初めて診療を受けに眼科を訪れることになるが、すでに、末期で、失明の危険が危惧される状況になる。

生理的に誰にでも在るマリオットの盲点は、視神経乳頭の部には、視覚するための網膜がなく、視神経線維のみなので、それに相当する視野は、無の空間になる。なにも感じない。勿論黒くもない。視野測定で見えない部分のあることが初めて指摘されるが、自分ではなにも感じない。眼科学では、虚性暗点という。緑内障も同じように、視覚情報を伝える、中間の神経節細胞や、そこから出る視神経線維が共に消失する病気であるから、その細胞の消えた部分が担当していた視野が、無の空間となり、何も感じないので、視野欠損があっても、自分では異常の感じがなくて、眼科をおとずれはしない。ここが肝心のところで、そのところをうまく説明しないと、信頼を失うことになりかねない。視野を測定することのみがそれを証明できるわけで、厄介である。

以上の二つの点について、担当医はしっかりと繰り返し説明し、理解を求めねばなるまい。

病気は通常、治療すればなおるべきもので、そのために治療すると考えるのが普通であるが、こと緑内障に関しては、そこがちがう。緑内障は治らないが、治療と管理をうまくすることで、生涯不自由のない状況を保つことが出来るし、ときには、病状が止まってしまうこともある。失われた神経節細胞は、戻ることはないが、それ以上に失わないように治療と管理を十分にすればよいということになる。理解がされ難いときは、“こうするのが一番よい”と結論付けてあげるのが患者にとっては、明快な指導になることが多い。この場合はインフォームドコンセントと違い、医師側が責任を負うことになるが。

最近、緑内障外来の診療でこんな事があった。コンタクトレンズの具合が悪いことで来診し、正常眼圧緑内障（NTG）が発見された20歳の美容師の愛娘を、失明するのではないかと心配した母親が、眼科医の説明に納得がいかなかったのか、あれこれと知り合いから情報をあつめ、それは之に限ると熱心に説明する業者にたどりついた。それは、深海の水になんとか法で処理したものを内服するというもので、ワンクールが、20万円かかるが、それで治った人が多いという。値段が高いため、考慮中で、明日、契約をとりに、業者がくるが、どうしたものであろうか、という相談である。インターネットでもそんなのがあるのかもしれない。そんな高齢でもない母親であるが、医師の説明を信用しなかったのか、理解できなかったのか、溺れるもの藁をも掴むのしんきょうか、兎に角、緑内障になると失明するということばかりが気になり、“治る”という業者の言葉を信用し、それにしても費用は安くはないし、権威の先生に一度診察をうけて、相談したいというものである。このような母親ばかりではないとおもうが、現実の姿は、似

たようなものと思う。振込み詐欺にひっかかる真理と似ている。

この母親には、正常眼圧緑内障は治る病気と違うこと。治す方法はないが、現在なんの不自由もなく仕事が出来ているように、規定通りに治療、管理すれば、生涯問題がないから、心配は不要と説明したが、治る病気でないこと、心配は要らないこと、は理解できたようで、20万円無駄にしないでよかったと喜んで、帰っていった。娘はその後は、ルーチンの治療、管理を真面目に実施している。

此の母親とは全く逆の経験もある。30代のNTGの男性で、近くの病院の眼科で診療を受けているが、すでに、弓状暗点もあり、一度、権威の人の話も聞いてみたいとて来院した。此の人はインターネットを駆使して、緑内障に関する国内のみならず、海外の情報もよく知っており、国内の「緑内障友の会」にも入会しているインテリである。自分の知識をひけらかすつもりもあったようで、血小板が減少してきたのはベータブロッカーを使用しているためではないか、とか、レーザー治療をなぜしないのか、アメリカのセントルイス大学では成績を挙げているし、こんな研究もなされているが、日本ではどうなのか等々。私は国内、国外の文献は広くよんでいるので、夫々の研究の意義や、位置づけなどについて解説してあげたが、こういう人達は、知識だけで、実態は知りえず、得られた情報の価値判断ができないから、正しいと思う情報を信ずることになる。こういう患者は、病気や、病状の説明がやりやすいが、自分の知っている海外情報のほうが、医師の説明よりまさっていると頑固に信じているインテリも、結構多い。こういう手合いには、知識をほめながら、うまく誘導して上げるのがよい。知りすぎて、しかも正しい判断ができないから、ハムレットの悩みをくりかえすのではあるまいか。やがては、緑内障は不治の病と認識することになる。知らない方がよかったり、知りたくない権利もあるのだ。患者の幸福を考えて善処せねばならない。

医療に関する知識で、全く別な一面もあることを知っておく必要がある。医療に関する訴訟で、医学的経験のない、知識だけの裁判官が、情報をもとに、正否の判決をくだすのは、裁判官自身も正しいとは思わぬことであろうが、白か黒かを決めざるをえない人間社会の掟で、止むを得ない事。医学とは別の世界だ。医師たるものは、経験と研鑽をつむことで、ただしい情報の評価ができるよう、平常の努力が大切である。

朝の新聞記事から、話が弾んでしまったが、啓発的な、簡明な記事は歓迎であり、繰り返して載せてほしい。それにしても、日本のみに多い（私はそうは思わぬが）とされるNTGの病態、と病因の解明に、研究者は全力を注がねばなるまい。

(2005年10月31日)

第 66 話

OCTの進歩をめぐる

OCTとは、光の干渉作用を応用して、網膜などの断層画像をうる画期的な装置で、網膜を観察しながら、いわば生きている網膜組織の断面がいながらにして観察できる装置である。「光干渉断層計」Optical Coherence Tomographyが正しい名称で、省略してOCTと呼ばれている。緑内障の分野では、早期の網膜神経線維層の厚みの減少や変動を量的に表現し、早期診断に応用され、高く評価されている。年々改良が重ねられ、現在第三世代が主体となった。

第59回日本臨床学会（平成17年10月）でのことだ。ニデックの機械展示で、OCTの最新型が眼にとまった。評判の装置なので体験してみたくなり、デモしている人に頼んでみた。

“乳頭がどんなに見えるか、あんた、ちょっと試験台になって、デモしてみせて”とセールスマンにモデルになってもらい、特に乳頭部のOCT像をみせてもらった。

“これは大変だよ、私の学説によると、あんたは確実に緑内障の初期だよ”

“本当ですか？眼圧は正常なんですけどね、今まで、実験台になりましたが、そんな話は聞いた事がありませんでしたよ、しかし、岩田先生の診断だから、怖いな。どこで緑内障の検査を受けたらよいでしょうかね？”

このOCT-OphthalmoscopeはOCTとSLOを併せ持つ構造で、網膜の断層像(B-scan)のみならず、網膜の断面画像(C-scan、網膜面に平行な断層像)もえられ、立体解析が可能な優れた面がある。網脈絡膜の病理組織学的所見に近い所見が展開する革命的な装置である。私は、従来のSLOに比較して、乳頭のpore channelの観察がより明確に出来る可能性があるかもしれないと、期待をかけていたので、このセールスマンのLamina poreが累々と変形拡大しているのを見て、びっくりした次第だ。此の程度だと、視野に狭窄がなくとも、視野感度の低下があるはずである。従来のSLOを凌ぐ明確な映像だ。SLOは、赤外780nm、このOCT-OPHは820nmで、それが映像をシャープにしている違いとおもわれる。その鮮明さに魅せられてしまった。

“その学説は私自身が主張しているのみで、他には未だ受けいれられていないので、あんたの眼は異常なしと判断されるとおもうがね、しかし、私の経験から、あんたのが緑内障であることは絶対に間違いないね、驚かせて悪いがね”

念のために、その場にいた2-3のセールスマンに実験台になってもらったから、poreは全く正常で、poreは小さく、規則正しく配列していた。つまり、従来のSLO解析で得られた私のデータを裏付けるものである。脳内の障害による下向性の萎縮陥凹でも、網脈絡膜障害による上向性の萎縮性陥凹でも、その陥凹が見かけ上緑内障にそっくりだとしても、それらの陥凹ではLamina crib. のporeが変形することはない。これは緑内障の持つ決定的な特徴であり、緑内障のIdentificationに不可欠である。緑内障性陥凹と類似の陥凹との鑑別は病理組織所見からも、この特徴をおいては他にない。だから、このことが理解されないと、直接的な診断ができないから、あれでもない、これでもない、だから、多分NTGであろうという、現行の除外診断しかできないという、情けないことになる。

Lamina crib. が原発開放隅角型の緑内障の初発部位であり、障害の首座であることは国際的に認められているが、Lamina poreの変形が、緑内障の視神経に障害をきたす本態であることは、10数年前の私の特別講演で明らかにしたことであり、以来、講演する毎に、そのことを主張してきた。また、日常の臨床で、緑内障か否かの鑑別診断に決定的な切り札となり、不可欠な所見なのである。私はその所見を緑内障のシンボルと呼んでいる。

乳頭陥凹があり、眼圧も正常で、視野も疑わしい時、NTGが疑われるが、直ちにNTGと確診するわけにはいかない。緑内障であることのシンボルがなければ、緑内障と判定できないことになる。それで、経過を見たり、他疾患を除外すべくCTとかMRIを実施したり、ということになる。だからこのシンボルさえ証明できれば、簡単な話が、ほかの検査は不要ということになる。現在のハイテクの成果である、HRTや、GDX-Vccや、OCTなどで、網膜神経線維層の厚みに軽度の現象が実証されても、直ちに早期緑内障とか、Pre-perimetric glaucomaと診断は出来ない。ベースに緑内障が宿命づけられている確実な根拠がないからである。他の疾患でも起こり得るから、確診にはシンボルがなければいけない。

NTGのみならず、高眼圧タイプの緑内障でもこのシンボルは共通している。こんな決定的な意義のある所見が、何故、学会で取り上げられないのか、私には理解できない。欧米の学会で誰も此の所見に言及していないから、日本でも無関心なのだと、いうことらしい。私が過去に統計的処理が不完全ながら、エビデンスに近いいくつかの新事実を発表してきたが、反対やら無視されるやらしているうちに、何時の間にか私の学説が、常識になり、私が忘れ去られるようなことがつづいてきた。常識になるまでに凡そ、10-15年はかかっている。それで、私の

シンボル説も後数年すれば常識になると思っている。この素晴らしい、決定的所見にもっと、関心を払ってもらいたく思う。教わったことの延長や、既存の事実を拡大する程度だと、努力しても国際学会の評価は、弱くなる。

私のシンボル学説の欠点は、私が、国際雑誌一部にしか発表してないこと、シンボルであるporeの変形の判定は、未だ量的判定ではなく、定性的であること、コントロールが不備であること、検査方法が特殊であることなどだ。しかし、いずれは解決できる問題だ。私は、このアイデアは、絶対であり、将来も侵すべからざるものと信じている。どうか、此の問題で欧米に先をこされ、後塵を拝する愚かな事にならぬように願いたい。

(2005年11月、文化の日に)

追記：これまでのOCTはTime Domain OCTで、時間と精度に問題があったが、より高度に精密なSpectral Domain OCT、別名Fourier Domain OCTが出現しつつある。短時間で3.5ミクロンの分解能を持ち、立体画像も可能、血流も測定可能という。Lamina cribの優れた分析画像も得られるかもしれないが、この点は尚不明。Fourier Domain OCTのT社製の国産機器はまもなく発売の予定という。この4月大阪で開催される第110回の日本眼科学会のセミナーで紹介されるという。どこまで進歩するか。元来網膜患者のための解析装置で、生態組織学という新たな分野が生まれ、育つことであろう。

(2006年3月、お彼岸の日に)

追追記：1) 四月の大阪の日眼総会で、ニデックのもう一人の無自覚の緑内障をOTCで発見。聞き正したら、その父は緑内障である由。2) トプコンのフリー・ドメイン・OCTは脅威的機能をもつことがデモされた。

(2006年 四月二十日)

レスキュラ発売10周年記念 緑内障講演会に思う

レスキュラ発売10周年を記念して、東京の帝国ホテルで緑内障記念講演会が開かれ、招待された（2005年、11月5日）。

革命的な点眼薬開発の旗手、レスキュラが、発売されて、もう10周年かと思うと、感慨なきにしもあらずだ。発売の後、やがてアメリカでも、プロスタグランジン系の点眼薬が開発され、日本に輸入され、プロスタグランジン全盛の時代になった。これらのお蔭で、緑内障専門医の好まない、だが止むを得ずやらざるをえない減圧手術の数が激減したことは、各文明国の報告にみられるところであり、患者にとっても、また眼科医にとっても、有難いことに違いない。現在、眼圧を目標に近くまで、下げておくことが、進行を遅らせる、唯一確実な方法であることは、国際的に、EBMとして、証明済みのこと。副作用、合併症、眼圧下降不十分等、で批判の厳しい手術が、新しい点眼薬により避けられれば、こんなによいことはない。

レスキュラは、アールテック・ウエノの上野隆司氏が発明し、後に広いシェアを持つ参天製薬がその優れた効果を確認し、販売に加わり、普及したもの。上野氏は、天才的閃きで仮説をたて、それがやがて真実になるべく努力し、実を結ぶというタイプの研究者である。レスキュラ関係だけでも900件を越える特許を持っているという。氏は、現在、確かワシントンで研究所をもち、更に革命的な治療薬剤の開発に全力を費やしているという。大変な立志伝中のひとだ。その研究所近くに住んでいる、NHKの特派員で、著明な米国政治問題のキャスターの手島氏は、上野氏について、ベースボールの「イチロウ」と共に、日本を代表する英雄であり、あらゆる難関を乗り越え、一番手となって、成功したところが、最高に偉いと、2005年三月、京都での第109回日本眼科学会総会のイブニングセミナーの講演で、激賞していた。

上野氏の、叙述によると、20歳代から、体内のプロストンに注目、それに生理的活性がないという学問上の常識に疑問を抱き、研究を重ね、ついに、秘められた生理活性を発見、その物質は体の水の動きを調節する機能のあることから、房水の流れの異常でおこる緑内障に着目し、眼圧下降作用のあるウノプロストン（レスキュラ）の合成に成功した。現在、世界45ヶ国で50万人を越える緑内障患者が、愛用しているという。講演会で配布された「医学を歌う人」という中央公

論に掲載された記事に次のような上野氏の言葉がのっていた。

「その発見は20代のころでしたね。私は当時から医薬の発明で食べていこうとかがえていましたから、教科書通りの研究を続けても、まったく意味がなかったわけです。学説や常識にしばられていては発明なんてできませんし、それらを覆す仮説をいかにしてたてるかがわたしの重要な仕事なんです」と。現在50歳であるが、「薬になる分子の発見から、実際にくすりにして患者さんに届けるまでには15年の歳月が必要です。私が生きている間にいくつ成果をのこせるか、勝負を挑みたい」と。

目まぐるしいばかりの情報と世のながれに棹をさし、流されながら、問題を処理することで精一杯の現在の研究者達にとって、なんと勇気づけられる言葉であろうか。

現在プロスタグランジン系で、首位を競っているラタノプロスト（キサラタン）とはやや薬理作用がことなり、レスキュラは眼圧作用は少し劣るが、網脈絡膜循環改善作用や、網膜神経節細胞のアポトーシスを防ぐ作用も認められ、小川一郎氏の報告でKaplan-Maier生命表分析では視野の生存確率は、5年以上の経過で、両者に差はないという優れた成績で臨床的効果は同等ということである。

レスキュラの眼圧下降機序は、トノグラヒーで房水流出率が改善することが知られているのみで、必ずしも全てが明らかになったわけではない。そこがまた魅力かもしれない。生体に不可欠な、無数の機能をもつプロスタグランジン系に着目し、理論的に眼圧下降作用に到達した上野氏の研究と、アメリカのプロスタグランジン系の研究で、既にデータにありながら、見逃されていた眼圧下降作用を、偶然に再発見し、キサラタンに至った経過は、時期が互いに合い前後しながらも、両者が無関係に発展してきたところが面白い。前者は「独創的発見」で、後者は「セレンディピティー的発見」ということになるだろうか。

さて、講演会のテーマは「これからの緑内障マネージメント」ということで、内容はレスキュラは素晴らしい薬と、単に持ち上げるだけの講演会ではなく、純然たる記念学術講演会であった。オーガナイザーの新家氏の哲学そのままのもので好ましくおもった。主催者側の上層の人達も同じ思いだったようだ。講演会は3部構成でなされた。

第一部は、日本緑内障学会が、すでに進めてきた、又、進めているプロジェクトが6人の演者により紹介された。「多治見スタデー」、「濾過胞感染調査研究」、「Lowteen眼圧緑内障研究」、「視神経乳頭所見判定ガイドライン研究」、「後期緑

内障研究」「久米島スタデー」である。何れ劣らぬ重要問題であるが、国際的な評価を得た多治見スタデーの大成功で、臍を得て、蜀を望むということか。久米島スタデーは離島の集団検診で、大和民族と違う面が出るかもしれない。特に、プラトー虹彩の発展形式と瞳孔ブロックとの関係は難しい問題だけに、大変なテーマとなるのではないか。その他のプロジェクトは、統計的手法で、特徴とか、予後とか、リスク因子とか、ハザード比などが計算され、より有効確率の高い、診療が可能になることが期待される。岐阜大学に集統計センターが設置され、学会の事業として仕事することは、意義深い。

この部で感じたこと：学会でまとまって、挑戦する、臨床的なテーマとしては、夫々は妥当なものといえる。このように一步一步前進することは、国際トップレベルと肩を並べて、緑内障の歴史に永久に残る貴重なデータを積み重ねる過程でもあり、不動な地位を築くことにもなる。だが、統計学は、事象を合理的に処理し、方針をきめる上で最高の方法には違いないが、なんとなしに事後处理的な感じなきにしもあらずで、根本問題である病因については、可能性を確率で推定するに過ぎないという弱点がある。だから、臨床研究に加えて、真の病因解明に関する基礎研究をもっと、推進せねばとおもう。特に、NTGに関しては、世界最多の患者を抱え、その存在から、緑内障の概念が変わってしまう可能性の強い分岐点にあるわが緑内障学会は、世界をリードするチャンスと考え、一層の独創的研究を進めてもらいたい。

私の希望を述べさせてもらえば、視神経乳頭所見のガイドライン改定の中に、年来、私が主張してきた篩状板孔の変形所見を是非とも入れて貰いたいことだ。この所見は、緑内障にしか出現せず、理論的にも、病理組織学的にも正しく、これさえあれば、緑内障であることのsensitivity、も、specificityも100%である。NTGの診断は他の病気を除外して、残ったものがNTGの可能性が高いとする現行の心もとない「除外診断法」から脱却するためには、必須の所見と信じている。

第二部：「緑内障専門医教育のこれから」というテーマ。これは単に教える仕方の問題ではなくて、研修医がいかにも、モチベーションをもち、努力するかにあるわけで、そのためにはどうすべきかということ。単に、技術の習得とは別の、根本問題。教育にはいろいろの道があり、結局は、指導者の人間性にたどりつくのではないか。江戸末期、貧しい吉田松陰の松下村塾で育った人達が、伊藤博文を初め、明治維新の大立者として活躍したことを考えねばなるまい。安田女史の患者教育にはいつも、感心させられる。熱意のあるところ、巖をも通さずにおかないということか。このような指導者のもとでは、理想的な緑内障専門医が育

つにちがいない。富所氏の点眼における眼内外の薬物動態のお話しはベーシックなこと。それが臨床上どういうことになるのかが、知りたいところであり、これからの重要なテーマだ。国立ガンセンター情報研究部の山本氏の「臨床試験に必要な要件」は傾聴すべき点が多々あった。癌のくすりの治験で、日本だけがよく効くという珍現象の例を引き、情報処理の全ての各過程ごとに、監視機構が必須であると。これは、金と時間がかかり、手弁当でやるつもりではいけないという。結果が診療方針を決定するとなれば、いいかげんな統計処理は、許されないのは当然のこと。

第三部：「NTG治療のこれから」のテーマで、具体的な問題が論じられた。

白土氏は、2ヶ月前、熊本での第16回日本緑内障学会で担当した須田記念講演の内容を中心にしたお話しで、詳細は専門雑誌におまかせするが、氏が、緑内障の診療で真剣に悩み、到達した解決策をのべられた。MDカーブの経過で、年-1 dB以上のものは手術が有効とか、視野を上と下半分に分けて、カーブをみるべきだとか、此のくらのカーブだと、5-10年後には、こんな視野になってしまうとか、シミュレーションで示され、臨床医が最も知りたくとも、予測の難しい予後を推定する方法が、具体例の演繹からみちびかれた。このように予後を推定したくなる気持ちは、我々の共通の願望でもあり、魅力がある。だがこれについて思うのに、緑内障の進行パターンは、各人各様で、MD値や、局所障害を加味した処理法でも、ぴったりせず、ごく長期になると推定カーブ通りにいかないという不安が常に付き纏い、生涯管理ということになる。このことは、緑内障を専門とする眼科医が等しく義務として実施しているところである。又、氏は緑内障手術には懐疑的で、末期例に手術せざるを得ない場合は、片眼だけ先ず手術を試みるのがよいと。同感である。説得力あるスライドが次々と忙しくかわり、頭の中を過ぎてしまった。詳細は、雑誌に掲載されたあとで、再玩味することしよう。

「レスキュラの薬理学的魅力」と題して真島氏は、眼圧下降、乳頭血流増加、神経保護の三つの作用があり、緑内障、とくにNTGの治療には、何れの作用も重要なこと、それら作用にMAX-Kチャンネルが関係していることなど話された。化学的なことは、よく理解できなかつたが、これらの三つの作用のうち、眼圧下降を除いて、夫々が、現実、果たして、緑内障の進行を抑える上で、有効に作用しているのかどうか、本当は知りたいところだ。それらに優れた作用が期待出来るという情報は、すでに溢れるほどに流されて来たが、臨床上のEBMは皆無である。難問であるが、なんとか実現して欲しい。さもないと、空念仏に

すぎなくなる。

レスキュラの臨床的可能性について杉山氏は、NTGでも、進行の早いものと、あまり進まぬものとあるので、先ず、ベースラインデータを正しくもとめることが大切と。それにつけても氏の関係する、関連病因で、緑内障の治療はレスキュラだけという病院があり、その5年間のデータは本剤評価のうえで貴重であると紹介された。データのあきらかなNTG25例では、眼圧が前が14.2mmHgで、5年後12.7mmHgを示した。MD値は4年間不変が84%で、16%は3dB進行したという。先に述べた、小川一郎氏のデータと共に、貴重なものといえよう。海外の文献では、5年では放置しても40%は進行しないとする「CNTGS」のデータもあり、さらに5年-10年と長期の治療管理を続けて欲しいものだ。

かくて、レスキュラ点眼液発売10周年記念講演会は盛会の内に幕を閉じた。新しい点眼薬の恩恵は、計り知れないものがある。上野氏の創造的意欲と努力に敬意を払うとともに、氏の創造的意欲が、単に、レスキュラの如きすぐれた対症治療薬だけに留まらず、緑内障の発症を予防するという独創的な、真に革命的な新薬の開発にも向けてくださればと、期待する次第である。緑内障学の歴史の中で、最高に輝く偉業となるに違いない。私の持論はLamina crib. の代謝制御がその鍵を握っているというものであるが。

(2005年、11月15日 52回結婚記念日に)

第 68 話

楽聖ヨハン・セバスチアン・バッハの失明

楽聖バッハは、楽聖中の楽聖であり、人類の続く限り、尊敬され、演奏され続ける稀有な天才、偉大な作曲家である。音楽に興味のない人でも、バッハの名前は存じていると思う。それに、誰でも知っているG線上のアリアの原曲を作曲した人といえぼうなずけるであろう。

バッハは、1685年ドイツはチュウリングゲンの森の北にあるアイゼナッハに生まれた。ハンブルグから45Kmはなれた内陸には、エリカの花が限りなく咲く荒野があり、其の中心に、リュウネブルグという、Hoch Deutsch (標準ドイツ語)

を話す、古い御伽噺みたいな、小さな町がある。アイゼナッハの遙か北に当たる。私は語学研修で、短期間リュウネブルグのゲーテ研究所ですごしたが、この町の聖ヨハネ教会で、バッハが少年時代合唱隊で歌ったり、オルガンの勉強をしたということで、親しみを感じていた。私は語学研修がつまらなくて、さぼっては電車で大都会のハンブルグに行き、市街をさまよったものであるが、金の無いバッハは、45Kmを歩き、ハンブルグにオルガンの演奏を聞きにいったという。音楽史に詳しい武川寛海氏によると、バッハはその帰り道、金もなしで、空腹をかかえ、疲れ果てて、宿屋の前にたたずんだが、料理の匂いで空っぽの胃が騒ぎ出すしまつ。すると、調理場の窓が開けられて、にしんの頭が数個、ゴミ箱に投げ込まれた。我慢できず、ゴミ箱に手を突っ込み、それらを拾って、口に入れようとしたら、にしんの口の中に、デンマークの金貨が一枚ずつはいついて、お蔭で空腹をみたした上に、其のお金で、何回も、ハンブルグへオルガンの勉強にいけたという。日本の落語みたいなお話であるが、哀れな少年に心を動かされ、仏心で施しをしたものか。当時の音楽理論家のマールブルクの著書「楽聖たちの伝説集」に記載されている事実という。楽聖にもそういう時代があったのである。

最近の米国の眼科雑誌に、珍しいことに、バッハの眼病の関する記事がのっていた。

“The Eyes of Johan Sebastian Bach” (Arch Ophthalmol 123; Oct 2005年) というタイトルで、著者は、R. H. C. Zegersオランダのアムステルダム大学の医師である。膨大な、複雑をきわめる楽譜を書いたバッハが、眼病に苦しめられたなどとは、考え得ないところであるが、ベートーベンの聾のこともあり、興味をもって読んでみた。バッハに関する、17の文献をベースにまとめられたものである。

バッハの生涯は、日本の歴史でみると、徳川8代将軍吉宗の生涯と時代がほぼ一致している。当時、ヨーロッパでは医学も医術も、未熟の時代で、科学的な記述がないので、病気に関しては類推に留まらざるをえない。おまけに、手紙が沢山残されているモーツァルトと異なり、バッハのものは、殆ど失われているので、プライベートの細々したことは分からないようだ。其れはともかくも、バッハといえば、なんといっても、素晴らしい名曲の数々だ。

バッハの無伴奏のヴァイオリンやチェロの名曲は、生涯かけても尚味わい尽くせない奥深い魅力が秘められているという。私のような音楽を聴くだけの者にとっても、計り知れない奥深さを感じてしまうが、演奏家にとっては汲めど尽き

せぬ魅力があるものであろう。チェロの巨匠マイスキーでも、毎朝、バッハの無伴奏チェロ組曲をさらい、其の都度、新しい発見に喜びを見出すという。バッハは不思議な神のごとき力をもっている人らしい。2回結婚し、20名という多数の子供をもうけているが、家族を養うのに大変だったと思われるのに、膨大な、しかも深遠な作曲がよくできたものだ。天賦の才にとっては、何物も障害にはなり得ないようだ。バッハ自筆の楽譜は消失したものが多く、聖典とされる無伴奏チェロ組曲は、2番目の夫人マクダレーナの綺麗な写譜のお蔭で、消失を免れ今日に残されているという。この夫人の音楽の素養は勿論のこと、育児の傍ら、夫の作曲に協力した和やかな姿がうかがえる。

Zegers氏によると、バッハの若い時代は近視だったのではないかという。信頼できる肖像画は存在したし、マクダレーナ夫人がそれを保証したが、それもやがて修復されてしまい、本当の表情は不明となったが、総合すると、瞼裂がせまいこと、鼻筋のしわなどの表情は間違い無いようで、これは遠視、乱視、弱視もあり得ることを示している。しかし、それらでは楽譜の読み書きなどの近業が出来難いこと、オルガンを弾くには、近視なら好都合であること。しかし、-5D以上の近視では20cm以上はぼけるから演奏ができず、結局、オルガンを自由に弾けたとすれば、-2Dくらいの適度な近視と考えるのが、妥当ではないかという。

私共眼科医が近視のラテン語として無意識に使用しているMyopiaという語は元来はギリシャ語から来たもので、squeezing つまり眼を“しかめる”状況を示すものという。それには、屈折異常を初め、色々の病態があり得るが、バッハは-2D位の近視と考えるのが確かに妥当のようだ。また、眼鏡を常用していなかったのは、近業には不要だったわけだし、一般に、屋外で眼鏡を使用するようになったのは、バッハの死後のことだから、と考察している。

中高年時代のバッハは、多数の子供を養い、驚くほど大量の作曲をしており、健康であったとしかかえられない。伝記によると、加齢とともに次第に視力が低下したことが示されているが、近視の進行は考え難い。もちろん、緑内障や、加齢黄斑変性も否定はできないが、白内障がもっとも考えやすいという。之には眼科医の誰もが異論のないところであろう。私が思うのに、緑内障では視力に関しては、末期までよい視力を保ち、作曲にはさして不都合はなかった筈だし、加齢黄斑変性では、中心だけが見えず、細かい仕事が全くできない筈だから、共に否定的で、やはり老人性白内障が進行したと考えるのが妥当ではないかと思う。

66歳になった生涯の最後の年には、視力が酷く低下し、友人の勧めで、ライプツィヒに偶然滞在していた、英国のドクターChevalier John Taylorに手術を受けた（1750年）。評判は高かったが、金儲け主義の悪徳医でもあったらしい。最初の手術は3月28-31日の間に、第2の手術は4月5-7日の間になされている。角膜輪部から3.5mmはなれて、強膜切開し、先の尖ったスパーテルを挿入し、水晶体後嚢を破り、水晶体実質を硝子体内に落とし込むという術式である。1週間後、混濁水晶体が瞳孔に出てきたので、再手術がなされたという。当時の新聞には、最初の手術後にバッハの視力は改善したとの記事がのっているが、Taylor医師の宣伝上手によるらしく、第2の手術で、完全に失明したと伝記にあるという。バッハが失明したという事は、両眼とも手術をうけて失明したものであろうか。手術の術式からみて、術後、水晶体前方移動などによる瞳孔ブロックによる緑内障、ぶどう膜炎、眼内炎、続発緑内障、眼内出血、網膜剥離、眼感染症、交感性眼炎などの合併症がかんがえられるという。眼科学的考察としては妥当な線といえようが、私が思うのに、術後眼痛が酷かったらしいから、ばい菌感染でなければ、ぶどう膜炎や眼内炎と瞳孔ブロックが一緒になり、続発緑内障を来し、痛むうちに失明したのではないかと思う。

バッハは1750年7月28日午後6：15分、66歳の生涯をとじた。死の数日前に急に視力が良くなったというが、Zegersによると、理論的にはありえないことで、Chales Bonnet症候群という発熱などに伴うハルシネーション幻覚、幻影によるものではないかという。2回目の手術から、4ヶ月後のことである。手術の合併症で体が弱っている上に、感染症が加わり発熱したもではないかと考察している。

バッハと並ぶもう一人の大天才で、夭折したモーツァルトの最後は哀れで、誰も看取るものなく、共同墓地に葬られ、遺体が分からなくなってしまったことはよく知られているが、バッハもライプツィヒのセント・ヨハネス教会に葬りされ、100年以上もへた1894年、教会再建で、其の遺体らしきものを発掘し再び埋葬したが、第二次大戦で教会が爆破され、それをセント・トーマス教会に移し現在にいたっているという。

私が診てきた多数の老人性白内障患者が、視力低下にも拘わらず、バラエティーに富んだ生活を続けていることを思うにつけ、若しも、バッハが手術を受けなかったら、視力が不自由ながらも、夫人の助けも借りて、もっと沢山の名曲を残すことができたであろうに、と残念におもう。手術を万能とする現在の世情に対する教訓が含まれているように思われてならない。文明の進歩は必ずしも人

の幸福をもたらすとは限らない。文明と文化の相克だ。

Zegersの締めくくりの文章がよい。バッハの生涯を襲った眼病はなんであれ、それらは決して神聖な音楽を創造する彼を止めることはできなかった、と。

One can only speculate about the fate of this great composer. The only inarguable fact is the body of the music Bach left us, sounding still as fresh today as it did the day he put it on paper. Whatever eye diseases Bach might have suffered during his life, they never stopped him from creating divine music.

(2005年11月23日 勤労感謝の日に)

第 71 話

緑内障治療のPro and Conの軍配は？

2005年10月、第59回日本臨床眼科学会が秋めいた札幌市で開催された。抄録集だけで1kgを越えるボリュームで、その盛会さが想像出来よう。講演会場だけで15会場あり、ポスター会場が13会場で、4つのビルに分散。どこの会場も満員、ランチョンセミナーにいたっては、昼飯弁当つきで、超満員の盛況で、入り口には長蛇の列。昼飯のあと、講演はどこ吹く風で、寝息をたててお休みの方も散見。それはそれで、なにかしら勉強し、少しでもレベルがアップすれば、それでよいのではないか。

さて、学会のシンポジウムは32題あり、その3番目のテーマが「緑内障治療のPro and Con」というものである。かなりのインテリでもProとかConの意味が解らない人が多く、2-3の人に説明してあげた。私は、時折、欧米の文献でこの言葉に接しているので、意味は理解していたが、恐らく、アメリカの学会から、このようなテーマで討論される形式が輸入されたものとおもう。

何のことはない、賛成と否定の両論、つまり、賛成者と反対者が夫々の立場で相反する見解をのべ討論するもので、聴衆は、行司みたいに、賛否両論を聞き、判断の参考にするものだ。特に、緑内障の治療に関しては、色々の見解が錯綜し、主治医が日常、悩むことが多いので、興味もたれようというわけだ。

司会の新家氏（東大）に聞いたら、此のテーマは自分がさだめたものということ

であった。多くのひとに参加してもらうために、人の意表を突く斬新なテーマにしたものであろう。

私の記憶では、確か、The Pros and Consが正しい語源で、Pro and Conという表現は、短く日本語化したものであろう。6人の演者の述べた要旨について、印象に残っている概略をしるしてみよう。

No. 1：「緑内障における神経保護療法に明日はあるか？（富所、東大）」

結論的には、“希望的な賛成”をしたいという。現在、Ca拮抗薬は、期待できそうだし、NMDAの阻害薬のメマンチンは欧州で1000例治験中である。NTGの有名な、多施設協同研究 CNTGSにおいても、30%の眼圧下降でも尚20%の人は進行を止めない。これを日本のNTGにあてはめると、眼圧下降だけでNTGの治療をしても、66万人には、進行を止められないことになる。眼科医としては、これをなんとかしなければとおもう。眼圧下降の重要なことは、既にエビデンスとしてあきらかであるが、今後、我々は積極的に、眼圧下降に加えて、神経保護療法にかかわるべきである。

という訳で、希望を持って、賛成したいと。神経保護に関しては、耳に舐舐ができるほどに情報があふれ、現在使用されているほぼすべての眼圧下降の点眼剤に、神経保護作用があるという。臨床的エビデンスがないので、半信半疑で、だれも信用していないのではないか。

No. 2：「緑内障治療における神経保護治療に明日はあるか？ 明日はない（福地、新潟大）」

自分自身は、“明日は無い”と、否定の立場をとってはいるが、これは立場上そう申しているのであって、真っ向から否定しているわけではない。現在の研究結果を総合的に判断してみると、エビデンスの明らかな、眼圧の下降がどうしても主体にならざるをえない。

RGCsのアポトーシスの経路には、色々な機構があり、一様ではない。すべてに当てはまる完全保護治療法はなにもない。しかも、それらの機構も眼圧に連動している可能性もある。神経保護というが、たんなる延命治療にすぎないのではないか。また、注意すべきは細胞の機能が賦活化されてよくなることと、神経保護が成功することとは、現象は似ているが、基本は全く違うことを念頭におくべきであると。

私はその一ヶ月前に熊本で開催された、第16回日本緑内障学会のシンポジウムの基調講演で、RGCsの神経保護の研究は時代の寵児の如く注目を浴びているが、細胞の立場からすれば、細胞死がプログラムされて、死という最終段階にある状

態であるものに、敢えて、生かし続けようとするのは、植物人間を作成しているようなものだ。シェークスピアのハムレットではないが、細胞にとっては、死すべきか、生きながらえるべきか、それが問題なのだと強調した。それについてはなんの反応もなく、些か、がっかりしていたが、福地君の話で、同じ考えをもつものがあることを知り、少し、嬉しかった。研究者たるもの、流行に身を委ねても、いつでも立ち止まれる洞察力をしっかりと養っておく必要がある。

No. 3：「non penetrating surgeryの明日はあるか？三宅（三宅病院）」

三宅氏は、7年来、日本に導入された当時から、Viscocalostomy (VC) に取り組み、試行錯誤を重ねながら、前向きに検討してきた、信頼すべき術者と、私はうけとめている。データをそのままさらけ出しているのも、VCの評価が過大にも、過小にもならないところがよい。三宅氏の結論は、「VCの明日はある」というものだ。最大の長所は、安全性が極めて高いこと、欠点は、術後の眼圧レベルが高めであることだ。細かい数字は記憶してないが、それなりの効果があるようだ。結局、その特質を弁えて適応症を決めれば、「明日はある」ということになるという。

VCによる眼圧下降機序が必ずしもあきらかではなく、眼圧下降度も満足すべき状況にない。VC創始者のStegmannはシュレム管の全周に亘り、管腔を拡大する新しい方法を実施しているという。しかし、拡大しても、それが永久に拡大している訳ではなく、やがては、あるいは、すぐに元に戻るはずである。しかも、日本では、眼圧の低いままに進行するタイプが多いから、適応が著しく限定される。スエーデンのスタデー (EMGTS) で眼圧1 mmHgの下降で、進行のリスクが10%下がることからすれば、少しでもさがればよいことになるが、点眼薬で十分のこともあり、緑内障の専門家で「VCに明日はある」と信じている人は少ないのではないかな。もっと眼圧をさげる安全な、改良法がのぞまれる。

No. 4：「非穿孔性緑内障手術の適応は、限定的な対象に対してはありえるが、全般的には難しい（谷原、熊本大）」

短時間に、あらゆる新知識を披露するのが得意な演者らしいタイトルだ。VCにはあまり触れてないので、演者はVCを実施してないようだ。その眼圧下降のメカニズムはあきらかではなく、小穿孔もあり得る。そして、白内障手術との併用で効果があがることで、過大評価されている可能性があるようだ。この辺は、あまり解明されていないもので、現在、手術の方が先行しているようだ。

私が思うのに、一番問題のデスメ膜の房水の浸透度は、正確には知られてないのではないかな。あのような弾力膜が、溢れるように房水を通過させるとは、私に

はとても考えられない。デスメ膜を通過するとStegmannの説は誤りでないかとおもっている。Spiegelの兎の実験で、デスメ膜には、上昇した眼圧を下げる程の房水浸透性がないことが紹介されたが、当然の理とおもう。

演者は、いわゆるノン・ペネ法でも、80%の例でYAGによる穿孔がなされているわけで、非穿孔というわけにはいかない。しかし、実際には、房水濾過をたすけるいろいろな方法が加えられ、経験豊富な眼科医がOPすれば、それなりの効果が期待できる。ただ永続効果は、今尚明らかでない。安全性があり、合併症がすくないので、「極めて限定的な適応はありえるが、全般的には難しい」という結論であった。

つまり、条件により賛成もあるというものだ。実際、色々の条件がありうるから、術者により、適応に幅があることになろう。私は、ノン・ペネの積極論者であるが、所謂、アドバンス・タイプで、デスメ膜端のTrab. meshworkの先端部を圧迫すると、房水流出が著しくなり、そのままに放置すれば、やがては低眼圧になる程に流出がよいことから、その状況を長期に亘り温存する目的で、切除した強膜の中間切片から、小片を作り、デスメとmeshworkの間に挿入し、動かぬように下の強膜に縫合している。このようにすると、低い眼圧が保てるので優れている。まだ2年程度の経過であるが、このようにすれば、ノン・ペネの適用はかなり拡大されよう。

No. 5: 「非穿孔性切除術に明日はない (白土、しらと眼科)」

この演者は何時も、辛口の論評をずばりとやることで有名であるが、普段から、ノン・ペネに敵意を感じているような発言が多く、案の定、今回も「明日はない」という結論である。よほど懲りているようだ。みごとな、手数のかかった、アニメ・スライドの数々を惜しみなく次々と提示。非穿孔手術とは、どこをどうするかを説明。先哲の考えたことが、歴史の波にもまれて、現在のようになったこと、しかし、手術の安全性がうたい文句なのはよいが、術後の眼圧が高いのはどうしようもないではないか。代謝拮抗剤を用いたり、YAGレーザーによる隅角穿孔、sinusotomyの併用、など、色々工夫がなされてはいるが、みな、本来の非穿孔ではなくなってしまっている。おまけに、YAG穿孔で良好な経過と思っていたら、突然、虹彩癒着で高眼圧がくることもあり、其の他にも、予測し難い合併症がおこっている。だから、非穿孔型の手術は、スタンダードの方法にはなり難いし、NTGの多い我が国で、より低い眼圧が目標となる場合、適応が極めて限られてしまう、という結論である。

演者自身、ノン・ペネにかなり悩まされた体験からの悲観的なムードの披瀝で

あった。私の上記の工夫をすれば、そんなに、悲観的にならずに済む筈である。

No. 6 : 「Normal Tension Glaucoma-Aspects of Modern Management (Hitchings R. UK)」

国際緑内障学会の有能なリーダーの一人で、緑内障の臨床や視機能や、統計に強い。どうも私には、彼のKing Englishが何時も聞きづらく、苦手だ。講演の印象からすると、進行し難いものに治療するのは無駄で、cost-effectiveな治療であるべきだ、それには何が大切か、というようなことが述べられたように思う。経済的な面で緑内障治療を評価することになると、実利的な面が先にたち、本当に無駄なのかどうかが学問的に評価できにくくなるのではないか。“無駄な治療は止めよう、止めよう”というムードが欧米から、わが国にやってきて、研究者を刺激しつつあるのは如何なものであろうか。私の知りたいことは、“本当にそれが無駄なのか？”ということ。現在の方法論では、現象的に緑内障を観測しているに過ぎず、潜在的進行を測定できないからだ。将来、in vitroで成功しているRGCsの直接量定が、人でできるようになれば、より良いとはおもうが。

演者の言に従えば、NTGは大半の例で、進行がきわめて緩いし、8年の経過で、1/3が進行するだけだ、そして患者の大半は、高齢者なので、それらすべてに、治療すべきなのであろうか、疑問がおこると。例えば、彼のMoorfields Eye HospitalのNTGクリニックでは、500名をfollowしており、うち181名は8年以上にわたり、視野を7回以上測定しfollowしている。10%は進行のスピードがはやい。これらのデータから、緑内障の発見、進行の発見、そして、速いものと遅いものとの現象の違い等を検討しようというもの。理解出来た範囲では、それらを明確に評価するには、年数回の視野検査をベースに、予後を推定するのがよいと。

緑内障の視野の進行を評価する方法には、トレンドタイプ、イベントタイプ、などあり、さらに視野全体、個々の測定点、セクター解析などについての解析法があるが、Hitchingsはそれらを比較し、確かトレンド解析が進行のタイプや予後を知るによい、というようなことではなかったかとおもう。

私のむすび：かくて100分足らずのシンポジウムは終わりをつげた。神経保護療法については、未だエビデンスがないので、その可否をめぐる討論の対象にはなりにくい、それが可能になって欲しい、と国際的に期待がかけられている。しかし、ここが一考を要するところだ。アポトーシスがプログラムされているのは、RGCsの細胞の生存の意義がなくなったことを意味するもので、それに逆らって、生存を強制することの意義をもっと深く考えられねばなるまい。緑内障の病変の首座は、Lamina crib. にあるので、RGCsのアポトーシスは、最終段階に過

ぎない。本末転倒しては、いけない。

眼圧下降はエビデンスのある、最良の治療法であるが、全てに当てはまるわけではない。学問的に重要なことは、正常眼圧下でも視神経が障害されるメカニズムの解明だ。RGCsのみの保護ではあるまい。

現在、目前にいる緑内障患者について、QOLに関する予後が判断出来れば、いろいろな具体的な問題を明快に解決できるし、患者もhappyである。数年間のベースラインデータから、統計学的手法で、短期間ならある程度は類推できようが、全てがそれに従うわけではないし、長い経過中には、想像をこえた経過をとる可能性がある。無駄のないcost-effectiveな治療のみに取り付かれると、思わぬ落とし穴があるのではないか。経済的には無駄であっても、学問上は無駄どころか、不可欠な無駄であることが多いものだ。注意を要するところである。結局、手数がかかるが、一例ごとに、注意深く管理するのが現在の最上の方法ということになる。

手術に関しては、10mmHg前後の低い眼圧が目標の場合は、T-lectomyで、合併症を容認せざるを得ないし、安全性が望ましいときは、非穿孔性手術に工夫を加えて、なるべく低い眼圧が保てるように努力するということになる。だが方法論としては、行き詰まっている。これを脱却する方法がないのか。

The Pros and Consの討論は、今後も繰り返しなされるであろうが、何時の日か、エビデンスが整えられ、賛成だけになることを夢みている。

(2005年10月23日、新潟地震、一周記念日に)

第 75 話

早春と早期緑内障と

「早春」というと、何とはなしに、語感が文学的に響き、未だ寒いけれども、木や草花が芽ぐみだして、春の気配を感じるところを表現しているようにおもう。「浅春」という表現もある。これは、早春より、多少進んだころの、河原やなぎなどの浅緑の葉が顔をのぞかせた季節をおもわせる。

「初春」という表現がある。年賀状によく用いられるが、新しい年のことで、花の咲く春を意味しているわけではない。「孟春」という言葉もあるが、孟は始

めのことで、陰暦正月の異称というから、初春と同じ意味であろう。初という漢字は、物事の前の状態に区切りが付き、次の状態が新たに始まったことをいうもので、前の状態からの移行期を指し示すものではない。つまり、春（新しい年）がすでに始まってしまっていることを示すものだ。

「老人性白内障」が既に始まっている状態を「初発白内障」と診断していることで理解できようが、Cataracta incipienceのincipienceは発端とか病気の初期を示している。早発白内障とは言わない。つまり、慣習としては、「初」より「早」の方が「先」と一般には受け入れられていると思う。

どうも屁理屈を並べているように思われるかもしれないが、早期緑内障か、初期緑内障か、論文発表者が、勝手に解釈して用いているのが気になるからである。

英語では、early glaucomaと漠然と表現しているが、これも人によって解釈がことなり、早期から初期まで広く、適当に使用されている。earlyとは、ある期間のなかで早い時期をいうと英和辞典にある。とすれば初期にあたる。初期緑内障とは、緑内障で、既に器質的変化が認められる状況をいうもので、未だ目鼻だちのわからないが状況を言うものではない。

漢字は中国文化の基本であり、中国文学の華を開かせたが、それだけに、一つの漢字でも、幅広い意味に用いられ、熟語を作る場合は、慣習やら、言葉の響きで変るので、決め付けるわけにいかないという宿命がある。早春はあっても、早夏とはいわない。初夏である。語呂が悪いのだ。漢字は漢詩など文学的表現に最適であるが、科学の述語としては必ずしも適してはいない面がある。

最近の、HRTとかGDXVccとか、OCTstratusとか、フリードメイン3次OCTとかそれらの改良型の超精密機器の出現により、通常の検査では異常がない例でも、明確で精細な形態学的異常が組織のレベルで検出されるようになった。この時期を「早期緑内障の疑い」とすれば一層正しい表現となろう。「疑い」とするのは、やがて本当に緑内障になるのか、別の疾患なのか、老化の進行か、判断出来ないからである。それが緑内障の器質的変化と確認された時点で「初期緑内障」となる。

英語圏では、このような超精密な検査で異常のみられる時期を従来使用されていたearly glaucomaというには漠然とし過ぎるので、最近では、あらたにpre-perimetric stageと表現することにきめたようだ。つまり視野に異常の出現する前の状況をいうものだ。pre-perimetric glaucomaとするものもある。だが、glaucomaとするには、正確には、他眼が緑内障であったり、家族に多発してい

たり、遺伝子に問題があったりして、やがて緑内障の症状が始まるのが宿命付けられているものにもみ用いられるべきものである。上に述べたように、視神経線維層が薄いからといって、緑内障が潜在しているとは限らず、正常の加齢でもあり得るし、他の例えば、AIONなどの視神経疾患でもあり得るからだ。「疑い」という接頭語をつけるべきであろう。さもないときは、事前に断っておく必要がある。

現在、緑内障の研究で最もaggressiveに活躍しているカリフォルニア大学のWeinrebグループは、OCTを用い、網膜神経線維層の厚み（RNFLT）が、ベースライン測定で既に薄いものは、緑内障が疑われ、緑内障性変化への発展の予言者になりうること、平均で10ミクロン薄いと、緑内障に発展するハザード比は、1.5強であると述べている（AM J Ophthalmol 2006; 142: 576-582）。とくに乳頭上方が1.57の比で、予言的の価値を主張している。つまりベースラインで10ミクロン薄いと1.5倍以上も緑内障の早期である可能性があるということだ。実際には、114名、経過平均4.2年で20%に緑内障所見が確認されている。これらは「susp. OCT pre-perimetric Glaucoma」とでも表現すればよいであろう。何れにせよ、“疑いは疑い”で、経過観察を密にしなければいけないもので、他の緑内障症状が次第に明らかになってくることを、明確に実証する必要がある。その場合、乳頭のステレオ所見が診断上最も鋭敏であることは、国際的に定評のあるところである。

緑内障臨床の基礎学者のトップとみなされているQuigleyらのグループの研究では、網膜局所でneural lossが25-30%を越えると、その視野異常が起こることを実験的に実証している（Arch Ophthalmol 2006; 124: 853-859, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41: 741-748）から、RNFLTの10ミクロン減は約10%とみると、確かに暗点の予言者となりうるであろう。ただ、緑内障かどうかは問題だ。

もうひとつの問題は、どれを根拠に、どの時点で治療をスタートすべきなのか、ということ。日本の緑内障診療ガイドラインには、早期発見、早期治療が大切であることが述べられている。この場合の“早期”という表現は、日常会話で用いている“はやめに”という意味と理解できる。このガイドラインでものべられているが、夫々の患者のQOLを考慮して治療すべきことは、論を俟たないが、実際には難しい問題が色々と潜んでいるし、緑内障の本態がいまだ明らかにされていないので、主治医がいつも悩まされているところである。

私の持論であるが、篩状板の、多分、遺伝子による緩慢な代謝異常で惹き起こされる乳頭陥凹の器質的変化、つまり緑内障の本態の特有な表現と考えている Lamina crib. のporeの変形、拡大、つぶれなどが、それらの超精密検査所見にとりまえば、明確に早期緑内障または、pre-perimetric glaucomaとしてよいと思っている。それにはOCT-Ophthalmoscopeを上回る能力が要請されるが、その実現を期待することにしよう。更に、この時期の治療が、進行型にコンバートするのを永久に留め得るのか、或いは遺伝子の介入による発病には不可抗力なのか、未解決で興味深い問題である。

硬い話は兎も角、早春と言え、夢と希望に心の浮き立つような季節である。こんなことを言うと、古いね、お年だねといわれそうであるが、やっぱり書き留めて置きたくなる素朴な詩がある。昭和一桁の終わり頃の小学一年生の国語読本の詩だ。

ポカポカト アタタカイヒニ
ツクシノボウヤハ メガサメタ
ツクシ ダレノコ スギナノコ
ドテノツチ ソットアゲテ
ツクシノ ボウヤガ ノゾイタラ
ソトハ ソヨソヨ ハルノカゼ

生をうけて以来、毎年早春と付き合っているが、道端にツクシを見つけると、いつもこの詩が口をついてでてくる。そしてひとり、早春を楽しむ。

早春のエネルギーはどこからやってくるのか、OCT装置のフーリエ・ドメイン型への改良で、超精密な分析が可能となったら、進行して留まりそうもない緑内障自身のポテンシャルエネルギーの源が解明されるであろうか。

ソトハ ソヨソヨ ハルノカゼ をそっと ノゾキミル ことを“賽の河原”みたいに繰り返すのではあるまいか。

(2006年、3月、お彼岸の日に)

追記：本文は今から1年前に執筆したものであるが、1年後の現在でも、状況は変わっていないと思う。ただ、眼圧の日内変動や体位変動に眼が向けられて来たところが変っている。

第16回日本緑内障学会 シンポジウム 6 原発開放隅角緑内障（広義）：現在の視点

基調講演「緑内障の基本と問題点—Despite reduced IOP」

緑内障 Vol. 16, 42-44, 2006

本講演は、細かいデータの提示ではなく、私のライフワークである緑内障に対する考え方、研究のありかたを述べたものである。以下小項目ごとに問題点を略記する。

1) 多治見スタデーの最大の功績は、POAGの92%はNTGであることをあきらかにしたことだ。角膜厚、定義、眼圧変動、民族差など考慮しても、従来考えられていたよりも、低い眼圧で、発症、進行、するものが極めて多いことが、World wideに真剣に考えられねばならない。von Graefe以来のpressure dependentの概念を覆すものだ。NTGは、POAGの付属物ではなく、将に逆で、主体はNTGである。其の認識のもとに、それに対処すべき日本の研究者の奮起がのぞまれる。ここに緑内障の本態が垣間見れるからである。

2) 低い眼圧でも進行するのは何故か。正常人の眼圧分布からは絶対に理解出来ないジャンルの異なる特殊なentityである。現在、眼圧以外の多くのリスク・ファクターが働くからだ、と理解されている。血流障害、慢性虚血、RGCs（網膜神経節細胞）のアポトーシスをきたす種々の誘因、神経栄養因子の遮断、グルタメート毒性、自己免疫等などだ。しかしそんな雑多なファクターの偶然の混合では、整然たる病態と進行を演出するentityであるNTGを説明できない。

3) 最近、RGCsのアポトーシス所経路の抑制法が注目を浴びている。しかし、アポトーシスは、最後の不要物の処理機構に過ぎないから、それをいじるだけでは、細胞の植物人間作製に努力しているようなものではないか。癌化もありうる。緑内障の本態は網膜にはない。

4) 緑内障そしてGON（緑内障視神経障害）の本態は、川の流れのように、あるときは速く、ときに停止したりゆるくなったりしながら絶えず進行する流れと考えざるをえない。多数例のごく長期追跡経験や多くの報告が、そのことを強く示唆している。眼圧は単にその修飾因子にすぎない。眼圧が高くなる機序は、視神経障害に関係する遺伝子が、多分、共通の機構で隅角線維柱帯を障害し、そ

の程度により、眼圧が低いものから、高いものまで存在するということになるのではないか。NTGの隅角の病理所見でも、異常所見がないか、ある程度までの異常が確認できた（岩田1992）¹⁻³⁾が、それらは正常眼圧の色々な高さに対応している。眼圧は、緑内障本態ではなく、その進行を修飾するに過ぎないとするのが合理的である。

5) 緑内障本態の進行は、不可侵条約的な進行形式をとるのが特徴で、むやみに色々な部分が障害されるものではない。Weinrebらのグループ⁴⁾の12年間の追跡検査によれば、既存の障害部がより深く、より広くなるのみで、新たな部位の障害は起こらなかったという。私共のデータでも、それは明らかで、後述のように、SLOで、Lamina crib. の変形と視神経束障害の関係をみると、視神経束の障害は、すでに存在するLaminaの局所障害部の、弱くなり変形した範囲以内に留まり、それを越えることはない。あらたに弱い部分が出来ると、その範囲だけ障害されて、進行は停止する。別の部位をみても、弱く変形している範囲に局限して障害されている。例えば前述のように、Humphrey視野で、垂直と水平経線で4分割された中心視野では、各分画が独立して視野障害がおこることは、誰しも経験し不思議におもっている筈である。融合して見える例もあるが、それは見かけ上のもので、別個の障害が接しているだけにすぎない。周知のように、臨床経過がそれを実証している。私は、これを不可侵条約的障害と命名している。Lamina crib. の各視野分画の担当部が独立して、限局的に障害されるからである、Vascular theoryでは説明出来ない現象である。この基本を理解しないと、RGCs障害が視神経障害の初発部とする愚かな説が横行することになる。

次に、従来の学説のいくつかの誤りを指摘し、本態論に言及する。

6) 乳頭の下耳側に綺麗なノッチと、続くRNFLのセクター型欠損があると、focal ischemiaの結果RNFLの欠損が起こったとするのが国際常識とされ、focal ischemic glaucomaと呼ばれている。だが、これは、決定的誤りである。虚血はどこにもないことを私は蛍光撮影で追跡することで実証した。これは明確な病態生理学的現象で、RNF束の欠損が起こったあとで、そこの栄養血管系が不要となり、既存のRNFL欠損部に局限した形で、血管、主に毛細血管が退行し、見合っただけの蛍光充盈欠損がおこっているのである。つまり、充盈欠損は原因ではなく、単なる結果にすぎないのだ（岩田1992）^{1,5,9)}。従来のcross sectional studyのみによる判断が、この大変な誤った学説を生んだものだ。現在、尚、この誤った学説が、国内外の高名な研究者により頑なに信じられているのは、学問の進歩

の上で、大変な障害となっている。繰り返すが、Focal ischemiaは存在しないし、実証もない。

7) 乳頭出血 (DH) に関する誤りについて

DHは、NTGにおいては、重要なリスク・ファクターであることは国際的常識となっているが、それは実証がなく、単なる期待にすぎない。明らかなことは、DHがRNFL欠損の原因という意味ではなくて、DHがあると、その付近でRNFL欠損がやがて起こるといふ予言者になるということである。従って、リスクでなくて、単なる症状とみなすべきものだ。だが、現実には、DHがGONの原因とする誤れる血管説が常識みたいにまかり通り、その局所の血管閉塞による虚血がRNFL欠損の原因と信じている研究者が極めて多い。其の誤りであることを実証すべく7項目をあげる。(1) 私のNTGの電顕所見では、網膜神経線維束を失い、フリーとなった毛細血管の血管壁が多分、眼球運動や網脈絡膜の収縮による牽引力をうけ、乳頭縁部で血管壁が僅かに亀裂をつくり、血小板が壁の亀裂を塞ぎはじめているのみで、血管腔に閉塞はまったく存在しなかった。これで出血DHの真の病態は、あきらかである^{1,2,3)}。(2) DHがおこり、そこにRNFL欠損出現するのに平均3年はかかる (Raskerら1997)⁵⁾。これは両者に直接的関係の無い証拠だ。(3) DH以外の部でも、欠損が進む。(4) DHがある例ではそれと関係なく、視野中心10度以内に欠損が起こりやすい (Kitazawaグループ2003)⁶⁾。(5) NTGで減圧手術で眼圧を下げるとDHが起こらなくなる (Chewグループ2003)⁷⁾。眼圧下降で乳頭部毛細血管への牽引が弱まる為か。(6) 乳頭周囲網脈絡膜萎縮 (PPA) の大きいほうに出血しやすい (杉山1997)⁸⁾。私見では大きい程、牽引が強く働くからではないか。出血は表層にすぎないし、PPAの形成と関係ない。(7) DH部は螢光のリークも貯溜も染色もない (岩田1992)^{1,9)}。之も決定的。要するに、DHは、GONの原因ではなく、結果に過ぎないことは明白である。

8) 眼の血流のAutoregulationに関する誤り

従来、正常眼では、眼血流に自動調節能Autoregulationが働き、眼外からのストレスに対し、血流は正常に保たれるとされる。そして、POAGとくにNTGでは、其の機能が低下または欠落しているので、血流の変動に耐えられず、視神経が容易に障害されるとする説が一般に信じられている。それに対し最近、POAGでも (Weigertら2005)¹⁰⁾、NTGでも (Riva, Bechetoille, 2004)¹¹⁾ Autoregulationが正常に機能していることが実証された。故に誤りは正すべきである。私見では、緑内障だけが初期からAutoregulationが減弱、消失するとの考えは、ありえない奇跡を信じているようなものである。進行した緑内障では、上記の如く、続

発性に毛細血管が狭小したり、消失するので、血管腔全体のキャパシティーが減少し、見かけ上、Autoregulationが欠落していると誤認され得るから、慎重な分析なしで結論してはならない。

9) 軸索流はLamina crib. のBeamやPore変形に鋭敏

私どものサルの実験で、T-lectomyで2 - 3 mmHgまで眼圧をさげると、4日目から乳頭浮腫出現、其れは、Lamina beamの僅かな変形で、軸索流が障害され、アクソプラズマの著しい貯溜で浮腫が起こったこと、つまり、軸索流は、beamの変形に極く鋭敏に反応し、障害されることを実証した(1992)^{1, 3)}。また、乳頭縁の軸索浮腫が乳頭周辺組織を圧排し、PPAを拡大することも判明した。GONの決定的な病態を示唆するものだ。

10) 緑内障、GONの本態

私どものNTG眼の電顕、光学顕病理組織所見で、Lamina beamやporeの著明な変形とそれによる軸索圧迫で、腫脹と変性が軸索に起こっていることを実証した。PPAも軸索腫脹で圧排され拡大していた^{1, 2)}。PPAの拡大には、網脈絡膜が加齢で収縮し、乳頭縁から離れてゆく現象も関係していた。これらはNTGという低い眼圧にもかかわらず軸索障害がLamina crib. のBeamの脆弱化と変形で、軸索が圧迫、絞縮されて起こっていることを如実に示している。

このBeamの進行性で、しかもパターンを保った脆弱化がGONの本態ではないかとの自説を主張するものである。

11) 臨床的には、Laminaの陥凹と、Poreの拡大及びつぶれとして、SLOで認識される。とくにSLO Ophthalmoscopeによる画像が明確で、それもRimの減小が殆どない早期から起こっており、PreperimetricのStageの緑内障診断に決定的意義がある³⁾。GDX-VccやOCT3000などでみられる早期のRNFLの異常は、non specificの所見で、緑内障早期所見とは限らないという欠点と、Specificityの低さに問題がある。

12) Lamina crib. の陥凹とPoreの変形こそが、緑内障であることのHallmarkである。他の陥凹を伴う視神経萎縮では、Poreの変形は存在しない³⁾。鑑別上、決定的価値がある。これを除けば、他にHallmarkはない。LaminaのBeamが進行性に、パターンにそって脆弱化することを誘起するあるものが、GONの本態と考える。

以上、原発開放隅角緑内障の大半はNTGで、正常人の眼圧分布からは理解出来ない特殊なentityである。従来の陋習や誤りを正し、その現実を正しく認識せねばなるまい。新しい緑内障学はその認識の上で展開する。緑内障の視神経障害

の本態は、低い眼圧で発症、進行することで、不明の本態が、一部露見している。10) に述べたGONの本態にかんする自説が核心を突くものと確信している。RGCsのアポトーシスのみに眼を奪われず、本態に直接立ち向かわねばなるまい。日本の研究者たちにその権利と義務が与えられている。

引用文献：

- 1) 岩田和雄:低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構. 日眼会誌 96 : 1501-1531, 1992)
- 2) 岩田和雄 : 低眼圧緑内障の病理. あたらしい眼科 1991 ; 8 : 501-508
- 3) 岩田和雄 : 原発開放隅角緑内障および低眼圧緑内障のNeuropathy. あたらしい眼科 1993 ; 10 : 1139-1146
- 4) Boden, Blumenthal, Weinreb: Patterns of Glaucomatous Visual Field Progression Identified by Three Progression Criteria. Am J Ophthalmol 2004; 138: 10029-1036
- 5) Rasker M, van der Ender: Deterioration of Visual Field in Patients with Glaucoma with and without Optic Disc Hemorrhages. Arch Ophthalmol 1997; 115: 1257-1262
- 6) Kitazawa Y, Yamamoto T, Sugiyama K: Characteristics of Visual field Progression in Patients with Normal Tension Glaucoma with Optic Disk Hemorrhages. Am J Ophthalmol 2003; 135: 499-503
- 7) Gus Gazzard, Chew, Seah: Optic disc Hemorrhages in Asian Glaucoma Patients. J Glaucoma 12; 226-231, 2003
- 8) Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y: The association of optic disk hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. Ophthalmology 1997; 104: 1926-1933
- 9) 岩田和雄, 沢口昭一, 福地健郎 : 網膜固有毛細血管の退行性変化. Therapeutic Research 1992; 13: 4356-4359
- 10) Weigert, Kiss, Vass: Effects of Moderate Changes in IOP on Ocular Hemodynamics in Patients with POAG and Healthy Control. Ophthalmology, 2005; 112: 1337-1342
- 11) Pournaras, Riva, Bechettille: Regulation of optic nervehead bloodflow in normal tension glaucoma patients. Eur J Ophthalmol 2004; 14: 226-235

第110回日本眼科学会総会 所感

第110回日本眼科学会総会は、学会長 大西克尚教授（和歌山 県立医大）のもと、2006年4月13-17日大阪市立国際会議場において開催された。前日の評議員会で説明があり、日本眼科学会の田野理事長は国際眼科学会の財務を担当することになったという。次代のプレジデントとなるのではないか。中島章教授に続き名誉のことだ。早速、日本眼科学会の将来をいかにするか、を巡る作戦会議をこの6月にひらくよし。プレジデントNaumann教授の後任として、新たなプレジデントに選ばれたBruce E Spiveyが今回の特別講演に招待された。将来を見すえてのことだ。国際眼科学会の2014年度開催を東京でと立候補したが、インド、フィリピンが対抗馬だという。どうなるか、後8年後だ。

今回の学会の大西会長は、河本教授と共に日本眼科学会を創始された大西教授のお孫さんで、感慨深いものがある。私は、大西式検眼レンズ（+8Dで、眼底を拡大観察するもの）でその名を存じているが、中年クラスの教授達に尋ねたら、誰もしらなかった。

会場は、第1-第9会場まで用意され、第8-9会場は12階にあり、市内が一望のうちに見渡され、抜群の眺め。3階の機械展示場も、ポスター展示場もほぼ十分であった。事前登録は1541名。実際はその倍近くの参加者があったようにおもわれた。シンポジウムが14、宿題報告3、特別講演2、招待講演2、一般講演484、ランチョンセミナー24、イブニングセミナー3、スキルトランスファー2、学術展示90、研究会11、専門医講習会2、などで、大盛会であった。

特別講演で臼井教授はベーチェット病の病因解明に、ライフワークとして取り組んでこられた実験的自己免疫性ぶどう膜炎が、最も近い病態を示したことをあらゆる新しい手法で分析し、それをふまえた治療戦略について、新しい免疫抑制剤、炎症抑制細胞の導入、ぶどう膜炎発症に関与するTh1細胞の抑制などについて述べられた。基礎から、臨床へのトランスレーショナルリサーチの重要性を長い研究の成果として説かれた。其れにしてもベーチェットはなかなかの難物だ。

もう一人の特別講演は、慈恵医大の北原健二教授で、温厚な眼生理学者と理解しているが、「視覚情報処理の生理と病態」と題する講演であった。先ず眼光学

系としての水晶体の加齢変化に関する詳細なお話があり、IOLについて、理想的な着色レンズや眼鏡については特に興味がひかれた。また印象派の開祖であり、私共が親しんでいる「モネ」については、白内障の手術で色覚が変わってしまい、大変苦労したとか、手術後、画風がおかしくなったなどと、いろいろ取り沙汰されてきたが、北原教授は、モネ美術館(?)を訪れ、展示してあったモネの使用した着色眼鏡を許可を得て、その分光特性を測定され、その結果は、確か、北原教授が理想とされているものに近い分光特性であったと言う。とすると、最晩年のジャングルみたいに描かれたご自慢の庭園の絵は、色覚の変化とは別のものと言うことになるなどと、思いながら興味深く講演をきいた。視物質の遺伝子と心理物理学に関しては、先天色覚異常については、視物質の分析で明快な分類が出来たが、分類不能例に特異なアミノ酸配列を発見したり、私の理解を超えるお話しであった。論文として発表されたら、勉強させていただくことにしたい。次に、脳内の視覚情報処理について述べられたが、特に、MR拡散テンソル画像による、神経線維の走行が可視化されて、その限りない進歩に驚かされた。臨床応用にきたいしたいものだ。

専門を別にしている私にとっては、別天地を見る思いで、啓発された。

つぎに聴いた、招待講演はPaul Russell氏の「Curing Primary Open Angle Glaucoma」と題するもので、POAGを治すというわけで、興味を持った。PhDの先生なので、臨床医と違った直接的表現、思考をとるのがおもしろい。抄録にあったが、日本の歴史のなかで、平城天皇が808年に医学にかんする参考書を書くよう命じ、緑内障の記載があるという。それには驚いた。信じてよいものであろうか。現在の進歩した治療でも、医師も患者も失望と不安になやまされているが、生物科学とコンピュータが将来、最初に緑内障を治癒させるのではないかとの結論である。現在のメンデル遺伝では、緑内障は4%程度で、診断力は極弱い。ミオシリンが悪さをして、Trab. mesh. の細胞死をもたらすから、ミオシリン遺伝子を黙らせるsmall interfering RNAs (RNAs) を送り込めばよい。これがmRNAとくっつき、異常と認識、酵素により分解されてしまう。結局、ミオシリンと緑内障を消滅させる、というようなおはなしであった。緑内障の大半は、数個の遺伝子によるもので、バリエーションが複雑で、多形成やら、蛋白の相互作用の変化などで、緑内障になると理解されている。人の遺伝情報のHapmapというhaplotype mapの出版で、緑内障のいくつかのバリエーションを同定するのに役立つのではないか。近い将来に、口腔粘膜細胞で容易に発病前に診断できる

ようになるであろうし、siRNAで黙らせうるであろうし、網膜神経節細胞の死を未然に防ぐことができ、緑内障を治癒させうることになる、——というようなお話であった。

私が思ったのに、この話は、基本的には、眼圧調整機構への挑戦が中心で、視神経障害の原点であるLamina crib.の方は、触れていないので、些かものたりなかった。PhD的な考察ではやむをえないところか。PhD的最新情報ということになるのか。

国際眼科学会の新理事長Spivey氏の講演はThe Internationalization of Ophthalmology : The ICO/IFOS - History and Programsというテーマで、1750年から始まった、国際眼科学会の発展の歴史を半世紀ごとにくぎって詳細にのべ、色々な国際学会の統合過程や、現在から、未来にかけての使命と機構について熱弁をふるわれた。また別のセッションではAmerican Academyの発展の歴史について、苦勞した過程をのべられ、日本の今後の発展に資するところが大きかった。教育と研究と就職など共通の問題が討論された。最後に、二つの哲学：教育により患者のケアの改善に焦点を当てることと、専門性の保持に努力し、専門性の妨害に対し、積極的に防御すること、が述べられた。

宿題報告は「眼と加齢」がテーマで、シンポジウムではなくて、三人の演者が、個別に講演する形式である。加齢による病変のメカニズムを明らかにして、対策を立てようというものだ。坪田一男（慶応大）教授は、加齢の影響を受け難い幹細胞の移植に手懸りを得、またマウス実験から、活性酸素と炎症のコントロールによる加齢の変性、破壊の制御が眼治療への新しい方策となると述べた。弁舌が立て板に水を流すごとくで、今後どこまで行くか、注目しよう。

高木 均 京大助教授は、「加齢と網膜血管障害」について、分子生物学的研究成果を述べた。専門用語が多く、私の理解を超えており、述べられたいくつかの網膜血管障害制御の可能性が臨床応用されることに期待をかけよう。

玉置 泰裕 東大助教授は、ARMDの新しい治療に挑戦、抗血管新生療法と網膜再生について報告。CNV発生のメカの分子生物学的アプローチ、また、PDTをより効率をよくする、delivery systemの開発、幹細胞の網膜下移植について、有望な実験結果が述べられた。

以上三題とも、高度な最新技術を駆使した成果で、その努力に敬意を表すると共にとんでもない事象がおこらぬよう、安全な臨床応用が可能になることに一層の努力を期待する次第だ。

シンポジウム1の「眼循環のメカニズムと疾患への関与」を聞いた。緑内障関係では、点眼薬と眼循環（広石氏）は特別のことなし。ET-1と乳頭循環（奥氏）は、Et-1がNO合成に作用、其れが活性酸素で不活化されてしまうし、ペルオキシ亜硝酸となり、視神経障害をきたす可能性もあると。私はT-1 Hobbyに危惧視している。「眼循環のAutoregulation」については（富所氏）、緑内障では、その調節能が失われているのではないかと言う、従来の、そして氏の持論に期待をよせたお話しであったが、必ずしもそれを証明する実験結果ではなかったようだ。私は、すでに、緑内障だからとて、自動調整能が欠損する筈はないと主張し、さらに、乳頭血管の一本だけ、調整能を失うなどと非科学的なことは起こりえないと主張してきたが、最近、Wien、Swissの夫々の大学で、緑内障でも、自動調整能が存在するとの実験結果が報告されている。血管の減弱による見かけ上の調節能不全を本態的なものにとりちがえてはいけないのだ。

シンポジウム2は「緑内障の病態解明と治療の展望」という大仰なもの。解明が出来ている筈はないので、試論程度かと思考し、聞いた。緑内障の発症、進行の危険因子の遺伝解析（真島氏）については、緑内障感受性遺伝子多型（SNP）の同定に注目。つまり、眼圧下降と共に、非眼圧危険因子にかんするSNP解明で、理想的な治療が出来ようというわけだ。なかなか迂遠な仕事だが、遺伝子学からのアプローチは、単一遺伝子によらないものが大半ゆえに、そういう方針になるらしい。

「緑内障性網膜障害の分子生物学的機序」（金本氏）については、蛋白質解析法のプロテオミクスを活用、緑内障マウスの網膜をサンプルに分析、多くの標的蛋白を見出したという。其れにより阻害剤とか新規薬剤を開拓しようというものだ。

「房水流出路研究に基づく病態解明と新しい治療機序の可能性」（本庄氏）。これは演者のおはこだ。培養シュレム管内皮細胞と線維柱帯細胞を用いた実験で、細胞骨格の分子生物学で、骨格を薬剤で変動、眼圧を下げるもの。一つの大切な方法論だ。だが、正規の流出路だけでは、静脈圧の壁を破れないという大問題がある。

「房水流出路の形態変化と緑内障の発症—ステロイド緑内障からのアプローチ」（久保田氏）。演者は、エルランゲンで眼病理を研修されたとおもうが、最近問題のトリアムシノロン硝子体注入による眼圧上昇例の隅角の病理所見をしめされた。病理所見と眼圧上昇との量的関係をあきらかにすることが可能となり、それを防ぐ薬剤が出来れば、大変な福音となるであろう。

その他一般講演や専門別研究会で多くの報告があったが、何れ優れたものは残り、さらに拡大されるとおもうので、そちらに任せよう。

緑内障の分野でのNEUES：最大の興味は、フリードメインOCT（TOPCON製）による仮称3D-OCTの威力である。主として京都大学でテスト中。高速画像が得られ、三次元OCTが可能となった。Lamina Crib. のPoreや、そこを抜けるNFBが立体的に画像化される。未だプロトタイプで、不完全なるも、かなり期待できそうだ。陥凹もA、B、C、Scanが綺麗にできる。血管紋理も描写でき、血流も測定可能だ。将来フルオヤICG撮影が不要になるかもしれない。現在、計測ソフトはないが、やがて可能になろう。乳頭陥凹のダイナミックな計測が可能になるとよいが、質問したら、リアルタイム計測は、大分先の問題となるようだ。完璧なOCTになることを期待したい。Lamina Poreの描写はNIDEKのOCT-Ophthalmoscopeの方が遥かに優れてきれいだ。それにしても、NTGは多い。計測ソフトや、三次元OCTの完成が待たれる。

(2006年、4月、みどりの日に)

第78話

第17回日本緑内障学会（神戸）印象記

新潟から飛行機で神戸空港に90分、ポートライナーで8分乗ると学会場のポートピア・ホテルに着く。便利になったものだ。6年前の、第11回の神戸の学会では、大阪伊丹空港経由で不便であったが、6年足らずの内に、埋め立ても広くなり、空港まで出来て、そのエネルギーには恐れいった。趣のある綺麗な街だ。

根木 昭会長によると、事前登録が978名で、当日登録をいれると、1600名はこえたものかもしれない。どこの会場も満員の盛況であったから。

なお事前に開催の評議員会では、平成21年の第20回学会は沖縄で沢口教授により開催されることがきまった。またその門下生の酒井 寛君がAIGS Award（国際緑内障学会協会賞）に決定の由である。重ねてお目出度いことだ。

学会は2006年9月8-10日、ポートピアホテルにて開催。学会の内容は年々大

型で、充実し、すぐれた演題が3会場で並列進行するので、ついシンポジウムと特別講演とランチョン・セミナー等に惹かれ、一般講演や学術展示を聞きのがすことになる。しかしそれらで、すぐれたものは、やがてシンポジウムやセミナーに取り上げられるので、まあ、よいとしよう。因みに、一般講演126題、学術展示59題、須田記念講演1題、特別講演1題、シンポジウム5、モーニングセミナー2、ランチョン・セミナー6、イブニング・セミナー2。

総体的にみて、革命的というか、緑内障の諸問題に飛躍的な進歩をもたらすような発表はなかったように思う。以下は頭に残った大まかな印象に過ぎないが、多少とも参考になればと思う。

須田記念講演は、地元の神戸市民病院で活躍された、Angle closure glaucomaが専門の近藤武久氏が「前房・隅角の画像診断」の演題で講演。その年季の入ったおはなしは、説得力があり、持論の、瞳孔ブロックの力学的方程式と量的表示は興味をもたれた。虹彩組織のリジディティーが測定できるようになれば、発作の予測や、手術適応の評価がより正確に可能となるはずとの期待がのべられた。その当否は今後の課題となると思う。また、うつぶせのままUBMで前房の形態変化がわかる方法を考案、水晶体の前方移動を如実に示され、うつぶせ試験の有用性を強調。また瞳孔への光を点滅することで、毛様体の動きが著明におこる実態をUBM映画で示され、一同啞然とさせられたが、ここから何かあたらしいことが始まるような思いがした。うつぶせ陽性なのに隅角閉塞がない例のメカニズムについては、後房圧上昇と説明されたが、私には納得できず、疑問が残った。何れにせよ、この方面のゴールド・スタンダードを示されたことに敬意を表したい。なお、合併症に問題のあるレーザー虹彩切開の適応を明確に決め得る方法の追究も大きな課題と思われた。

特別講演Robert N Weinreb (USA)：今をときめく緑内障研究のトップ、毎月各国際眼科雑誌で氏の名前のペーパーが見られないことがない程にエネルギーな、しかも、頭の切れる人と言うのが一般の評価だ。

「Translating the Science of Glaucoma into Clinical Practice」が演題。4つの項目にわけ詳述。言うなれば、最新のサイエンスの臨床的応用で、緑内障による組織の障害をいち早く発見し、同定しようというもので、早期視野異常発見にすぐれた能力をもつFDTやSWAPなどの視野検査で、異常が出現する遙か前に、早期診断が科学的な根拠をもって量的にも可能になったこと、元来、緑内障は、

眼内の病気に留まるのではなくて、第一次中枢の障害のみならず、後頭葉視中枢にいたる一連の病気であるからそのつもりで対処すべきこと、更に、経過を長い間観察しつづけた事例の紹介で、諸検査で異常の発見されるステージを次々に具体的に示して説明、大変分かりやすく、説得力があった。発病から、失明にいたる経過を連続体として捉え、彼が既にアメリカン・ジャーナルで発表していた緑内障の経過マップの図案を示し、理解をふかめてくれた。10数年以上に亘って、次第に進行したケースの詳細な所見がいくつか示されたが、訴訟でうるさいアメリカでは問題にならないのか気になった。

結局、常識的ではあるが、乳頭、網膜神経線維層、の形態変化と視機能の異常が診断の基本であること、人により、病期により、乳頭の形態により、その他の条件により、最初に発見、同定される所見は異なるから、総合判断が大切で、更に、それらは進行の有無の判定にも重要なことが結論された。現状最高の緑内障の臨床はかくあるべきであるとする、もっとも基本的な、ゆるぎないところがしめされたといえよう。恐れ入った次第だ。

私の印象では、この講演は教育的で、方法論的にも満点があげられようが、例えば、極早期に網膜にRNFLの薄くなった所見があるも、視機能に異常がないとき、正常なのか、異常なのか、緑内障以外の他の疾患なのか、緑内障の早期なのか、だれも決定できないから、他の症状が揃うまでは、疑いのまま、要観察となるが、それが現在の最良の方法だということになるわけである。世界のエキスパートにしては、あまりにも当然過ぎて、なにかプラス・アルファが欲しいとおもった。しかし、そんな秘密情報を洩らすわけがないから、講演が常識的なことになるのはやむを得ないところであろうが、本音を聞いてみたかった。

ランチオン・セミナー4：「The Optic Nerve under Threat（緑内障リスク・アセスメント）」

このセミナーでもWeinreb氏が講演している。その演題名は「The Glaucoma Continuum」で、緑内障の全経過を一つの連続体とみなし、その経過をカラーで図案化し、目の緑内障患者の病期がどのあたりにあるのかを知るのに、乳頭、RNFL、視野の検索が大切で、その進行は夫々の患者のリスクを評価することで判断できるもので、これら3症候の検索は、この連続体の中で、適切な治療が、視機能の消失を防御し、連続体としての進行を中絶させ得るのだ、と言う趣旨と理解した。連続体というので、なんのことかと思ったが、昨年（2015年）の第16回の本学会で、私が、緑内障の本態は「大河」の如きもので、リスクの一つである眼圧は、

その流れを修飾するに過ぎないことを基調講演で述べたが、Weinrebの話も、おなじような趣旨と感じた。

このセミナーでは、山本哲也教授がWeinreb氏の要請で、「Glaucoma Progression along the Glaucoma Continuum—フィボナッチ数列と視野進行の関連」と題して続いて講演。1982年のGrantが発表した、極長期経過の論文がいかにも核心を突いているか、参考に読んで欲しいとのこと。私も昔からこの論文を愛読し、参考にしていたが、一部おかしなところなきにしもあらずで、参考にとどめていた。山本氏の話の細かいことはおぼえていないが、NTGで30%の眼圧下降を維持出来た23例中、16年の経過で悪化したのは1例に過ぎなかったという。そして視野MD値の経過が欲目で見ると何となしに、フィボナッチに数列に似ているようだ。

フィボナッチ数列に緑内障の経過を例えるのは面白いし、一定の綺麗な法則で無限に続く数列に例えてみたくなる気持ちは大いに結構ではあるが、それは単なるたとえに過ぎず、緑内障の本態も、問題点も何ら解決されないお遊びのように思う。山本氏も結局そのような考えのようであった。氏と個人的に話した所では、今回のデータから、NTGの進行を停止させようという信念をもたれたようだが、進行は眼圧を十分に下げても1/3は進行すると言う氏の前の考え方と違うことを指摘したら、そんなことはないとの返事であった。矢張り、連続体ではあるが、途中で連続を中断できる可能性の有無については数列では解決できないようだ。講演の最後は、愛情をもって患者に接することが大切という結論であった。その通りだ。

シンポジウム1：「房水流出路の不思議に迫る—基礎と臨床—」

房水流出路には、シュレム管経路と、Uveo-scleral flow（経ぶどう膜強膜流出路、U-S路と略）がある。5人の演者によるシンポジウム。この方面の権威、浜中氏が「流出路の不思議」について、現在、眼圧を下げるのに、U-S路が日の目を浴びているが、主路は経シュレムである事を忘れてはいけない。眼圧上昇機構をシュレム管内皮に8本のチューブを想定し、それがつまる仕方で病像が説明された。しかし、単純な直列閉塞ではあり得ないから、流出抵抗を並列的に水力学的に分析すべきではないかと感じた次第。

「房水動態と眼圧日内変動の解析」の演題で、相原氏。Goldmannの数式では、不完全で、条件の僅かな変化で、流出量の算定値が大きく異なるというわけで、日内変動のメカの正確な説明は困難であるが、ベータ・ブロッカーで日内変動が

平坦化するから、神経支配も関連すると。これは重要であるが、早朝高血圧などのように、全身的なリズムとの関連も無視できないであろう。具体的に流出か、流入か、両者か、未だに分からないというわけだ。

「緑内障マウスの分子生物学的解析」で岩田岳氏。ヒトの遺伝子をマウスに導入、NTGモデルが出来たという凄いもの。しかし、その病像と視神経障害の発現機序が今一つ納得できなかった。今後の発展に注目しよう。

「主経路を標的とした緑内障治療」は本庄恵女史。数年前からこのことで注目されている。細胞骨格の変形で房水流出を良くし、眼圧を下げるもの。NTGに副作用なく有効なものが出てほしいが。尚、臨床応用に問題があるようだ。

「副経路を標的とした緑内障治療」は相良 健氏。副経路のぶどう膜強膜経路の全房水流出量に占める割合は10-80%と人により、動物により異なり、本当の事はわからない。ラタノプロストが、毛様体マトリックスのリモデリングで眼圧下降を来すとされるが、点眼後すぐに始まる眼圧下降を説明できず、問題が残されていると。

私の感想は、もっと副経路利用の、安全でよい方法がないものか、NTGにはこれしかないからだ。要するにこのシンポジウムでは、従来の見解をブレイクする何物もなかったようだ。そして、主経路抵抗の場合は、シュレム管内皮か、内皮網か、討論でも明確ではなかった。内皮網なら、細胞骨格を変えてもどうにもなるまいに。

シンポジウム2：「目標眼圧の有用性と限界：長期経過からみた考察」は4名の演者による。注目の問題テーマである。

「POAGの目標眼圧」は教室の福地健郎君。君には入局当時から、21mmHg以下でも安全ではないと教えていたが、目標眼圧の概念を多数例の経過から最初に樹立したのは岩田（名誉）教授だと、歴史的事実を明確に主張してくれた。先覚者の業績は、業績のみが独り立ちして、当人は故意に無視されたり、忘れられたりするものだ。わが門下生に再び光をあてて貰って、嬉しい限りだ。講演では、私の結論を新しいデータで検証し、褒められたり、修正されたりした。10mmHg前後や以下の例では進行が停止する事は確かなようで、眼圧レベルとその経過が進行にかかわるのではという事であった。もっと、もっと長いスパンでみたら、停止して見えるものも、緩く進行をつづけるのではないか、というのが私の見解であるが。

「正常眼圧緑内障の目標眼圧」は、山上淳吉氏。細かいデータはわすれたが、

NTGで30%の眼圧下降を得るのは、とくにベースが低いものは困難で、一律30%適用は問題があること、点眼薬に限界あり、15mmHg以下がよいこと、手術に合併症ありで、その適応決定には明確なデータが不可欠など、東大の10年以上のデータをもとに述べられた。高度に進行した例には、誰しも苦慮しているところで、テーラーメイドでやるしかない。

「トラバクレクトミー症例から見た目標眼圧」は石田恭子女史。岐阜大学の10年以上の長期データからの結論で、細かい事は兎も角も、たしか10mmHg以下がよいが、それでも27%が進行、8-9mmHgでも進行した例があるというデータであったと思う。詳しいデータを待つことにしよう。

「トラバクレクトミー症例からみた目標眼圧」は、黒田真一郎氏。このグループは、ロトミー中心で、足りない部分をシヌソトミーで補い、それでも足りないので、Deep sclerectomyを加え、術後4年で14.3mmHgを保てるようになった、だから適用範囲が従来よりも広がったというものだ。しかし、どっち付かずの手術法なので、ロトミーが必要であったのか否か、疑問に感じた。それなしでも眼圧レベルは同等だからだ。

講演のあとの討論で、山本座長から、私あてに、目標眼圧値がすこし変わった部分があることに意見をもとめられ、私の先覚的データが後で修飾されるのは当然で、元来、OAGの本態は進行を止めないもので、眼圧はそれを修飾するのみで、眼圧下降十分でも、進行する機構の解明が最大の問題のことをのべた。このシンポジウムのあと、経験豊富な北沢前理事長との個人的な会話では、“自分も本態に関しては、岩田先生の考え方に近い”ということであった。

シンポジウム3：「緑内障の新展望2006」

「新しい眼圧測定」で塚原秀利氏。角膜中心厚で圧平眼圧値が影響されること、影響され難いDCT眼圧計のことなど、新しいことなし。圧平時の接触部の秒速5千枚の超高速撮影の見事さにはおどろいた。何が生まれるか。

「視野測定の進歩」は富所敦男氏。測定法の進歩と解析法の進歩の両面からのなし。ベースラインの正しい認識が第一歩。だが、それぞれの解析法のSpecificityとSensitivityでシーソーゲーム。多治見スタデーのFDT視野検査では、それぞれ96%、56%であった由、完璧なものはないことなど、将来に期待。

「画像解析の展望」教室のこの方面の専門家、白柏基宏君。HRT、OCT、GDxの解析の究極は、より早期に正常と緑内障を高い確率で分離することが、仕事のひとつだ。そのために色々なデータ解析法が考案されている。夫々に一長一短が

あるようだ。Weinrebのいう、組織と機能の総合判断が現在の最高の判別能となるのか、最後はどういうことになるか期待しよう。誰しも、一発で決めたいと思っはいるが。

「Pathophysiology of glaucomatous damage」は、スイスの高名なFlammer教授。私のmechanical theoryの対極にいるvascular theoristである。眼圧、虚血、アストログリアの機能異常でRGCsのアポトーシスを来たすストーリーをカスケードで説明。なお仮説の域で、信じてよいのやら分らない。Primary vascular dysregulation (PVD) の存在を想定しそれが乳頭出血やら、視神経障害を起こすという彼の仮説が、一人歩きしているようだ。おまけにそれでは緑内障特有の障害パターンを説明出来ないではないか。治療法の一つに「銀杏」とあり、やはりヨーロッパではまともに使用されているようだ。三島座長が、日本に多いNTGの病因につき彼の見解を質問、PVDで説明したようだが、どうもいまひとつ納得できかねた。血流で説明できれば誰も苦勞しない。

シンポジウム4：「閉塞隅角緑内障の新しい動き」

このセッションは沖縄の沢口教授の独壇場だ。何が新しい問題かという、分類と定義のことだ。つまり隅角が閉塞しておれば、現在までClosed Angle Glaucomaと診断されたが、閉塞のみで、視機能障害が証明されなければ、緑内障ではなく、Primary angle closure (PAC) となる。緑内障発作があっても、視神経障害が認められない限りAcute Primary Angle ClosureでGlaucomaとしないというものだ。屁理屈みたいだが、世界的基準にあわせるためには、止むを得ないというわけだ。緑内障と診断するか、しないかで、色々の社会事情が絡んでくるためとおもうが、視機能検査のレベル如何によって、障害があったり、なかったり、判定が変わるから、複雑な問題が起こらなければよいが。柏木賢治氏がそれらについてのべた。ついで沢口教授より日本緑内障学会のスタデーである久米島検診のあらましのデータが示された。百キロはなれた孤島に50回も出張したよし。81%の受診率は国際的にも誇るべきもので、関係者の努力に敬意を表する次第。閉塞隅角緑内障が極めて多く、新潟県の約8倍もあるという。Plateu Irisの介入、遠視の多いこと等など、関連の原因について述べられた。分析結果は貴重なデータとして、やがて世界に登録されることであろう。森 和彦氏は、LIT後の水泡性角膜症について、角膜自身や過剰凝固に問題、潜伏期の長いもののあること、角膜移植の実態など、具体的にのべられたが、LITの適応の厳正化が次の問題。近藤雄司氏は、Plateu Irisについて、瞳孔ブロックとの合併の多いこと、

治療は隅角形成術、水晶体摘出術など述べられたようにおもうが、その効果も含めて、私の頭に残らなかった。栗本康夫氏は、外科的治療、IOL手術の効果とLITの適応の合理的決定法につきのべられたが、記憶さだかならず、居眠りしたかな。北京の王 寧利氏は、PACGという診断名からPrimaryを削除すべしとの主張。理由は、続発性なのに、急性のPACGと同一症状を示すものが多く、Acute High Pressure Symptomsとの表現がよく、“Primary”を除くのがよいと。これは然し、中国の政治的な発言で、学問上の討論ではないとおもった。例えば、瞳孔ブロックが原因で発作が起こったからとて、ブロックの直接原因が不明のままに、ブロックによる続発緑内障といっても、受け入れ難いのではないか。「原発」はそれなりに意義があると思う。

定義の問題で一言：ステロイドで眼圧上昇が来た場合、「ステロイド緑内障」と習慣的に表現しがちであるが、上のPACと同様、視神経障害がなければ「ステロイド高眼圧」で、緑内障ではないことに留意したい。訴訟の例があるので。

シンポジウム5：「NTG 2006」という壮大なテーマで、演者7名。私は残念ながら帰る時間の都合で初めの部分だけ聞いたが、抄録をみても、残念ながら、現状認識で終わり、特に新しいことはないように感じた。此の分野は、わが国が世界をリード出来る、或いは、リードせねばならぬ分野なのだ。一層の努力が要望される。

一般講演ではフリードメインOCTを聞いたが、篩状板解析機能が前回よりやや改善、どこまで進むか期待したい。指導者の京都大の吉村教授と個人的に話したところでは、篩状板解析は、量的評価が難しく、これ以上は無理という。私の持論であるが、緑内障のシンボルはここにあるわけで、どうも情けなくなった。

以上が私の出席したセッションのみの大雑把な印象記である。この他に大変な数の講演や展示があったが、時間的、空間的に不可能で、見たり聞いたりができなかった。優れたものは必ず再登場するから、慌てることもあるまい。

総じて、この学会では、現在の日本緑内障学会の実力が示されたわけで、その評価は時が決めてくれることであろう。

尚、根木会長の発案か、新しい試みとして、一般講演のセッション毎に、座長賞が設けられ、教室の上田 潤君グループの、後期緑内障の濾過手術でも、wipe outが起り難いという内容の演題が受賞している。

(2006年9月18日敬老の日に)

第 81 話

想いは ひそかに 燃やすもの

藤沢周平の時代小説「せみしぐれ」は、長い間心に深く秘めたままに、燃やし続けた、武士社会の恋物語であるが、その詩情溢れた文章は、読む人の心に奥深い感動を与えてくれた。昔は、そのように想いはひそかに激しく燃やすものときまっていた。そして積もる想いがマグマとなり、エネルギーとなり、幾多の詩や文学を生んできた。

現代の情報過多の時代ではどういうことになっているのか、至極簡単に胸のうちを打ち明けたり、ただちにメールで返事が返ってきたら、それで終わり、積もる想いが消えてしまって、詩も文学も、芸術も、時には、学問も生まれないのであるまいか。ビジネス・ライクにあっけらかんとするだけではないか。簡単に充たされたあとには思い出しか残らない。

現代の若者には、古い、古いと笑われるかもしれないが、人間の本質は、大昔から、そして永久に変らないのが原則だ。変りようがないのに、情報が、其れを曖昧にごまかして変ったように見せかけているだけだ。そのようにして平和に済んでしまうなら、それはそれでよいのかもしれないが。

学問上の疑問や悩みがある時、現代の多くの情報源が其れに答えてくれることが多く、すぐになるほどと思い、問題解決と信じて安心してしまう。その人の受けいれるリセプターの程度にもよるが、通常はそれで満足し、単純に済んでしまう。だが深く思い詰めている人のリセプターは深遠で、入手できる情報くらいでは決して満足せず、深みへ、深みへと追究して止むことはないであろう。そのような深く優れた、リセプターがなかったら、ただ右倣いで終わるのみだ。現代の平均値で進む世情をブリークスルーすることはできないし、ましてや、創造は不可能だ。

前置きが少し文学的になったが、最新の眼科の雑誌に、たまたま日本の神経眼科学のリーダーとされている某氏の緑内障の視神経障害に関する論説をよみ、些か頭に来た私は、つい筆を執って、といってもパソコンであるが、かきはじめてしまった。また何時もの論説が始まったと呆れられることであろうが、私のリセプターがいきりたってしまい、どうしても止められないのである。

この人の論説の主題は、緑内障視神経症を神経眼科医から見ると、というもの。其れによると、一般に、緑内障でないのに、緑内障と診断、加療されている例の

なんと多いことか、其れはすでに繰り返し述べてきたからやめて、ここでは、緑内障と、虚血性視神経症の、知られていない共通点を探って、両者の関係を明らかにしてみようというものである。私は、この論説ほどに緑内障の誤診がそんなに多いとは少しも思っていない。むしろ誤診の原因がこの論説に起因しているように思える。

そしてこの論説では、緑内障（POAG）と虚血性視神経症は全く異なった疾患であると前置きしながら、NTGでは、眼循環の低下が肯定されているし、眼圧の重要性がなくなり、多因子疾患と認識されている上に、虚血でも慢性のものがあろうから、両者の境界は必ずしも明確ではなく、両者を区別するのはやめて、個々の例ごとに、病態の成り立ちを明かすほうがずっと意味があると主張している。そして両者の病因関連図をしめしている。其れは、一般に良く用いられている説明図でしかなく、眼圧の高い緑内障は遺伝が強く関係し、循環障害の介入は軽い、一方眼圧の関与が少ない、つまり眼圧の低い緑内障ほど、循環障害が強く関わり、遺伝子よりも、環境の影響の方が強く働くというものである。そして、眼圧の介入の少ないほど、虚血性視神経症の関与する部分が大きく明確になってくるといふ。

私は、そのようなことは、とんでもない誤りとEBMに基づいて反論し、主張してきたが、それに反して、国際的にはNTGの視神経症に慢性の虚血が強く関与するとの仮説が妥当な説と信じられ、常識となってしまうっており、何も神経眼科の専門家でなくても、雑誌や学会の講演で、だれでもそのようにかंगाえていることである。私は、そのような誤った流行説を緑内障学の立場から、いつも苦々しく思っている。

神経眼科医としてなにかを主張するのであれば、そんなEBMのない常識をもちだすべきではあるまい。もっと、深いneurologicalな立場で見解を述べるべきではないかと思う。両者は全く異なった疾患と前置きしながら、両者は幅広い同じスペクトルの連続した疾患のように説明しているのはひどい矛盾ではないか。おまけに、多因子疾患の機序が明らかにされるまでは、両者の境界を争っても無意味であると述べられている。私なら、それをあきらかにすべく研究するのが、学問だと言いたくなる。おまけに、慢性虚血性視神経症などというものが現実にあるのか疑問である。血流が慢性に減少しても、組織の変性が起こるわけではない。微小血管単位の閉塞がそのプロセスの経過中に起こり、変性に陥るものだ。脈なし病でも、可なり血流が減少しても、変性は起こらず、最終的には血管自身が突然閉塞して症状が出るものだ。

その辺りの事情が理解されず、慢性虚血で変性が起こると文学的に信じられているのは非科学的である。嘗て、神経眼科学の泰斗でもある、HOYT教授に慢性虚血性視神経症の存在について質問したことがある。彼は、そんなものは考えられないとの返答であった。泰斗の見解は兎も角も、慢性虚血と単純に信じてはいけないのではないか。糖尿病retinopathy DMRであっても、慢性虚血にみえるが、最終的には血管閉塞が微小血管単位でおこり、それをベースに血管新生が起こるもので、“血流が減少したから虚血病変が起こった”というものではない。慢性虚血という病態を考え、それを病名にしたのは、Hayreh教授であるが、かならずしも確信を持っていたわけではないような節がうかがえる。彼の実験はすべて、急性虚血実験である。

各論の場で起こっている微小血管閉塞を、総論の場で、慢性の虚血と表現してしまうことにより、恰も慢性の血流減少が病変を誘起しているとの大変な誤謬を生んでしまっていることが、厳しく理解されねばなるまい。

POAGであろうと、NTGであろうと、虚血により視神経障害が惹き起こされているとするEBMは全く存在しない。ただ希望的推測にすぎない。又、かりに“網膜に慢性の虚血”が関与するとしたら、なぜ緑内障ではDMRのように血管新生が起こらないのか、説明できないではないか。それを無視して論ずるのは、学問ではない。視神経内の虚血は、血管新生を伴ない難いが、網膜はべつである。

頭書の神経眼科専門医の論説では、上に述べたように、緑内障と虚血と同一スペクトルで考えているのに、両者は異なった疾患と最初に述べた手前、收拾がつかなくなり、両者の境界をそんなに争わなくともよいとの逃げ道的な口実をかけた、其れは、両者の共通項が網膜神経節細胞（RGCs）若しくは視神経の細胞死であるから、神経保護が大切であると結論している。

私の見解では、この神経眼科専門医の論説では、緑内障と虚血性視神経症は異なる疾患としながらも、正常眼圧緑内障のような眼圧の影響のあまりないものは、虚血視神経症の範囲にはいる疾患に違いないと考えていることを、曖昧に表現したに過ぎないと思う。失礼ながらNTGを深くご存じない人のレベルと一緒に、それが誤った方向へ導く情報になることを危惧するものである。少なくとも、専門家のリーダーと自認するのであれば、もっと、深く、厳しく考え、胸に秘め、真実をもとめて、探求を重ねるべきではないか。自分の考えているNTGが、真のNTGなどと過信してはいけないので、もっと謙虚であるべきではないか。

また、実験的な視神経切断とか完全虚血では、もとになっているRGCsが全てアポトーシスで変性、消失するが、神経保護療法により、アポトーシスを免れて

生存する細胞が可なり残存することが知られているが、機能保持が可能か否かを抜きにして、ただ神経保護が大切というのも、おかしなことだ。本当に大切かどうか、重大問題で、植物人間的に細胞を生存させるだけでは、少なくとも、緑内障に関してはどうにもならぬ。

NTGは頭の下がるほど美しく、整った、立派な、Clinikopathological Entityであることを緑内障専門医として主張したい。本態が不明なればこそ、想いを密かに、激しく燃やしつづけているのである。

(2006年、5月1日)

第 82 話

緑内障は、きゅうすれば通ずるか

夏目漱石なら「草枕」の冒頭にあるように、こんな風にいうかも知れない、“山にのぼりながらこう考えた、とにかくこの世は住み難い、だが、窮すれば通ずるのたぐいか、難病の白内障は、最早IOLでけりがつき、失明の重荷を背負った網膜剥離も、重荷が消えた。皆窮した結果、生まれた医学の進歩だ。未だ先の見えない「あおそこひ」は、まだまだ窮し方がたりぬ。窮することなく情に棹させば流されるのみ”と。

たまたまテレビのスイッチを入れたら、ヴィーン・フィルのコンサートで、指揮者は話題のアーノンクールというので、どんな演奏になるのかと好奇心を刺激されて聴きはじめた。曲目はモーツアルトの三大交響曲。あまりにも有名な曲であり、これらは、流れるようにロマンチックに、しかも端正で、エレガントな演奏が要求されるが、それだけでも難しいのに、そこに指揮者の個性を盛り込むのは至難の業で、指揮者や、オケの力量が如実に示されるので、敬遠され気味で、これらの曲名を選ぶにはかなりの決断が必要とされるようだ。

この指揮者アーノンクールの、眼球突出気味な顔が、TVの画面いっぱいに写され、素手で指揮が始まる。モーツアルトの演奏には似つかわしくないような鬼気迫るような表情が気になる。聴きなれた曲なので、私の頭の中にインプットされている曲を追いながら聴いてしまう。と、私の頭のなかで次々と浮かぶメロデーの演奏と、この演奏のリズムやアクセントや息のつき方やアーテキュレー

ションというか、しゃべりかたみたいなりズムが食い違って、驚いたり、合わなくなったり、とまどったり、一体この指揮者は、何を表現したいのか、あらためて考えさせられる。でも次々とでてくる違いが次第に面白くなり、朴訥なというか、素朴な音の流れについて最後まで聴いてしまった。

そして、こういう演奏も悪くないなと思わせられてしまった。悪くいえば“もんりきりがた”の演奏だ。聴きなれた“エレガント”な演奏とは程遠い。要所、要所は名楽器の純粹音の多重協奏みたいで、鋭くきまり、近代的というのか。とにかく変っている。ところどころ、フレーズの最後で、急にテンポを緩めて、一でーしょうーねーというか、わかーりーまーしーたーねーと言わんばかりのテヌートというかモーツァルトの機知が顔を出すような演奏になる。それがまた面白い。

このような印象は、中国の古い南宋時代の青磁の器に、オレンジとかレモンを盛った感じに似ている。一見不調和に見えるが、じっとみているとなかなか趣きがあり、それなりに面白い。逆に、最近出来たばかりの白磁の器に、レモンとオレンジを盛ったとしたら、清潔で、綺麗な感じとなり、なんの違和感もなく、あたりまえの日常茶飯事的で、特別に興味をそそることはなくなる。クラシックをこんな卑近のことにたとえたら叱られそうであるが、そのほうがよく理解できそうだ。そのような不調和のコントラストが、新しい演奏と言うことになるのかもしれない。

昔から、数奇者と言われた風流な人種は、形も、デザインも幼稚というか、くすんだ極く古い、時には有史前の器に、新鮮な花を生けてはそのコントラストの美しさに心をときめかせていたようだ。好んで用いられる開きかけた花のつぼみは、古色蒼然たる器のなかに、あたらしさを強調し、逆に、古い器をひきたてる。快い感覚刺激だ。

数百年、数千年も大切にされ生き残ってきた古い器は、それなりに面白く、床しく、美しいものだ。それだけでも十分に素晴らしい。だが、毎日、毎日、それをながめていたら、何も感じなくなってしまう。人間の感覚生理学の現象に支配される単純な反応である。そこで花を生けたり、色とりどりの花を差し替えたりして、新しい感覚を刺激する。ここで、思い出すのはピカソの絵だ。

私のエッセーによく引き合いにだされているが、新潟市立美術館の自慢の傑作とされているピカソの「ギターとレモン」の絵について、理解に苦しむ私は、駄作、といつも酷評してきたが、あれは新、旧の対比を狙ったものではなくて、うらぶれた孤独な部屋に、こわれかけたギターと汚らしい古ぼけたレモンが2－3

個あって、現代のやるせない感じを表現したもので、なにも最高傑作などということもなかろうというわけだ。

たとえば、眼をつむったときに頭に描かれる印象だけを表現したら、それは細部が省略されて、あんな風に、色彩もなく、物のサイズもめちゃくちゃ、透視法も矛盾だらけとなるに違いない。それが新時代の天才芸術というわけだから、評価と言うものは分からないものだ。古典的な画法にいき詰まり、窮した結果の知的産物なのではないか。

話をもどして、長く輝かしい伝統を踏まえ、つねにエレガントな演奏で世界最高のオーケストラと自他ともにゆるし、指揮者は自分たちで選ぶという誇り高きヴィーンフィルオーケストラが、この一風かわった指揮者を選び、よくも演奏したものだ后感心する。もっとも古い伝統ある京都とかヴィーンのような街では、極めて保守的な反面、とても進歩的でもあり、伝統が新しいエネルギーを吸収しながら生きつづけているので、そんなに突飛なことではないし、ヴィーンの国立オペラの総監督に日本の小沢征爾が選ばれていることでも理解できよう。

指揮者のアーノンクールは、かの栄華をほこったヴィーンのハプスブルク系の末裔らしい。古楽器演奏に関して造詣が深く、半世紀にも亘る研究で、音楽学者として知られている人である。現在、古楽器演奏のスタイルは「ピリオド奏法」といわれているが、弦楽器の生命でもある、“ビブラート”つまり弦をふるわせて快い響きにする奏法をせず、アーテキュレーション、テンポなどもまったく違う音楽になるというわけだ。それは20世紀の各名演奏を堪能して来た快いロマンチックな演奏とは全く違ったものだ。こころよいのではなくて、純粹と素朴と一緒にしたようで、京都弁が、すかっと切れのよい江戸弁にかわったような違いである。

アーノンクールのTVに挿入されたインタビューによれば、“ピリオド奏法”とは単に作曲された18世紀当時の演奏を再現することではない。単なる再現は、その時代の演奏はそうだったというだけで、博物館にすぎない。自分はそんな演奏はしたくない。音楽の本態はなにか、それは生命だ、その生命を音楽にあらたに吹き込むために、まず原点を知り、いろいろ工夫し実施しているのだ、「Was ist das Leben, und dieses Leben muss das heute gelehrt bekommen」と叫ぶ。

要するに、18世紀に作曲された当時の音楽の原点を解明し、真の音楽の生命を求め、その生命を原点に吹き込むために、ちがった奏法を工夫、21世紀の音楽作りをしているというものだ。20世紀の時代では、アーノンクールの演奏法は、賛否交々で、醜い批評も多く、そんな演奏もあるか、と問題にされなかったようで

ある。それが現在は、新しい音楽の誕生とばかりに、21世紀の新しい方向として、肯定することが主流となったようだ。このヴィーン・フィルの演奏では、TVを見ると、コンサートマスターのキュッヘルがけっこうビブラートをかけて演奏していたから、完全にアーノンクルの望み通りの演奏ではなかったかもしれないが、結構、ピリオド的スタイルの演奏になっていたようにおもう。とにかくすっきりと男性的なのである。何れの交響曲の第三楽章も素早いテンポで驚かされる。馬のギャロップのように爽快である。男性的響きのあいだに、ヴィーン・フィルの柔らかな弦が優雅に入ってくると、まるで天上の音楽みたいにきこえる。なかなかの演出だ。

しかし、いつでもこのような演奏法にかぎられてしまうのでは、耐えられないのではないか。ときには、情緒ゆたかな、エレガントな演奏も必要である。曲目にもよろうが、長い伝統に築かれたヴィーン・フィルの特性はどんな偉い指揮者でも根本から変えることは出来ない。それこそ伝統の中に、新しさを取り込み、生命を若返らせることを常に繰り返しながら、育ててきた根強いLebenであり、それを失なって、新しさのみを追い続けたら、ヴィーン・フィルではなくなるであろう。

イギリスのバーミンガム市立交響楽団から、ベルリンフィルの音楽監督に抜擢され、これぞ大物と期待され、新時代のスターとみなされている、サイモン・ラトルも、ピリオド演奏の旗手である。ヴィーン・フィルもラトルとベートーベンの交響曲の全曲演奏している。それを聴いたことはないが、ラトルの要求を、どんなふうにヴィーン・フィル風に料理したいのか、いつか聴いてみたいものだ。もう一人、若手指揮者の逸材と讃えられている、31歳のダニエル・ハーデングがいる。ピリオド演奏法のスプリンターの存在らしい。このようにみてくると、21世紀の演奏のパースペクティブとして、ピリオド演奏法によるあたらしい音楽作りが、定着しつつあるということになるようだ。20世紀の演奏方法がいき詰まり、窮した結果、それを先取りしていた、先見の明のある指揮者達が、新しい世界を開拓し始めたと言うものであろう。

窮すれば通ずという下世話なたとえは、行き詰まって困り抜いているうちに、新しい活路が見出されるようになるという、人生訓である。困り抜いて活路もみいだされず、自殺にいたる例が毎日報道されているが、人生は色々である。窮したからといって、通ずるとは限らない。“窮鼠猫を囓む”ということわざもある。絶体絶命の立場にたたされたら、ねずみだって猫に囓み付くかもしれない。そこに何かが生まれる余地はあろう。

己の研究に行き詰ったらどうするか。死を選ぶほどのことはないから、易しい研究で、まぎらわすことになるかもしれない。ローマへの道はひとつではないから、別の道を進むかもしれない。苦しみの後、飛躍的發展が生まれれば最高である。科学は実証の累積であるが、飛躍的發展なしでは進歩がなく、その飛躍を来たしたもとは、全て天才の閃きである。りんごが下に落ちるのはあたりまえと受け取る凡人の考えでは、何も生まれないのだ。

おかしな方向に飛躍してしまったピカソの気持ちも分からないわけではない。あれも打開策の一つにちがいない。アーノクールのように、昔に戻るとみせかけて、新しい世界に飛躍しようとする試みも理解できる。それがどういう結果を招くのか。評価が気になるようでは、何も生まれないことは確かである。

結論がいつも緑内障に傾いてしまうのは、私の宿命みたいなもの。現在、緑内障の本態論は、ますます行き詰まって150年をこえる永い休眠から醒めないで、“春眠暁を覚えず”の状況が続いている。だが検査法も、解析法も、分子生物学も、現在では革命的な進歩を遂げているのではないかと反論され、“汝の石頭”は死ななきゃ治らないと非難されることは承知の上で、敢えて申したい。見かけ上では、革命的進歩のように思われるが、一步引き下がって考えてみると、りんごが木から下に落ちるのは、当然のことと信じ込んでいると大差がない状況ではないかと。このままでは、150年の休眠を続けるだけで終わるであろう。飛躍が必要なのだ。グリム童話の世界でも、チャイコフスキーのバレエ音楽でも、魔女に数百年も眠らされていた王女が、どこからかやってきた王子のキスで眠りから醒め、めでたし、めでたしと結末を迎えるではないか。窮し切ったところに飛躍の生まれる可能性が秘められている。だが、飛躍できるのは天才にかぎられる。そこが大問題だ。

きょうは、65年前のこの日に、日本軍の英雄共が行き詰まりを打開すべく戦争を始めた日である。“窮鼠猫を噛む”の無謀を取行し、敗戦で全てを失い、どうしようもなかったところから、新たな日本がうまれた。窮すれば通ずるの類だ。だが窮しても戦争してはならない。

(2006年12月8日、65年前の開戦記念日に)

第 84 話

緑内障は視神経症なのか

朝、4時半。夜が白み始めると、ウグイスが美声で啼き始める。今年はどうしたわけか、うぐいすが、よく啼き、家の庭やら、近くを飛びまわっては、啼いている。花の蜜やら、食べ物が豊富なのかもしれない。そして不思議なことに、うるさくて貪欲なカラス共の姿が消えてしまった。ウグイスに駆逐されたわけでもないと思うが、奇妙だ…、等などと目覚めたままに考えている内に、先々週、大阪での第111回日本眼科学会総会のおり、ホテルの朝飯でご一緒した、元国際眼科学会理事長で順天堂大学名誉教授の中島 章先生との会話を思い出した。先生はかなりのお年であるが、あらゆる学会に、今尚出席され、新知識を吸収されている方で、「緑内障も内容がすっかり変わってしまったね。緑内障は、視神経症というわけなんですな」といわれて、私は些かどきどきとした。なぜなら、私はそんな風に緑内障の視神経障害を考えるべきではなく、障害機構からしても、“視神経自身の病気ではない”と考えていたからである。もっとも、賢明で、頭の回転の速い先生なので、緑内障の中心は、眼圧でなくなり、視神経に移ったという理解を示されたものであろう。その場は別の問題を提示して神経症の議論は避けたが、どうも気になっていた。

日本の緑内障ガイドラインには、緑内障分類の最初に「緑内障の機能的、構造的異常の本態は緑内障性視神経症Glaucomatous Optic Neuropathyである」と明記してある（約してGON）。だが、この表現が私の頭にいつも引っかかっていた。これは、本態というよりは、「緑内障の視神経障害をGONと表現する」という意味合いにすぎないと受けとめるべきものと考えていたからである。

緑内障に関する論文の数々を読むと、GONの表現が多いのにあらためて驚く。なんとはなしに、緑内障性視神経障害の全体を、GONと表現する習慣になってしまっているようだ。討論するにも略号で済むので便利だ。習慣なら、敢えて、抗弁することもあるまい。瞳が青緑色でもないのに、Glaucomaが何故Glaucomaといわれているのか？といったところでいたし方ないことで、ギリシャ時代からの習慣だと思えばなんともないのと似ている。だが、それにも拘わらず釈然としない気分が私の頭に残る。

緑内障特有の進行性視神経障害が、視神経自身の自発的な病気なのか、他の原因で誘起された視神経障害なのか、その両者なのか、もっと別な原因なのか、一

時一世を風靡した表現であるmulti-factorialなのか本当のところは未だ明らかではない。諸説が錯綜しているのが現況で、これの解明こそが、研究の目標でなければならぬ。

国語の辞書には、「神経症とは、心理的な原因によって起こる精神の機能障害で、器質的病変はなく、ノイローゼ、不安神経症、ヒステリー、強迫神経症など色々病型がある」として記されている。

現在、医学的にはそれと違った意味で使用されているところがまぎらわしい。神経症という名称は、炎症ではなくて、視神経障害を来たす疾患を包含してもちいられる傾向のようだ。Anterior ischemic optic neuropathyとか、Leber hereditary optic neuropathyとか、Sub-Acute myelo-optic neuropathyなど、など。然し、漠然としていることに代わりない。

結局、私の頭にひっかかっていたのは、GONという表現は、本態が視神経自身の一例えば自己免疫的な—primaryの変性と受けとめられているむきもあるのではないか、もしそうなら、話はちがいますよ—と言いたかったというわけだ。GONが、Neuritisのようなprimaryの視神経疾患であるとするエビデンスはないし、虚血症視神経症とすべき明解なエビデンスもない。網膜神経節細胞の初発説もあるが、病理所見からすればprimaryの変性とは程遠い。

最終的にGONは、視神経が、変性、萎縮し、消えてゆくわけで、その意味では漠然とneuropathyとしてよいとおもうが、それはprimaryな病変ではなくて、緑内障と深くつきあっていると、いまだ明らかではない強烈なprimaryの病因が作用した結果、萎縮に向かってプログラムされたsecondaryのneuropathyに過ぎないと考えざるを得ない。それほどに、すっかりした特徴を示す。分子生物学的に、普遍的なニューロン死のメカニズムが解明されても、本態に迫ることはできない。経過を微分的に分子生物学的に分析すると、その病変のメカニズムは明確に理解できようが。細胞の生物学的反応を超精密に見ているのみで、その病変の基が、Primaryかsecondaryかを判定することはできない。その火事は物質の酸化現象により燃焼したことが判明しても、もとの放火なのか、失火なのか、漏電なのか、その他なのか、を解明することは出来ない。つまり、GONは炎症ではない視神経障害であるという意味にすぎず、なんら特定の病態を指すものではない。

それ故、ガイドラインにある上述の表現は「緑内障の機能的、構造的異常はGONと表現される」とするのが正しいと思う。

Primaryとは、本態がいまだ不明の時に用いられる表現である。これは自然の

シークレットなのであり、人智の及ばぬ存在なのかもしれない。Geneticでも説明しきれないことが多い。いつもの私の比喩話であるが、Mozartの脳をどんなに超精密に分析しても、万世に残る名曲の数々を生むに至った天才の本態を知ることには出来ない。

GONに付随して、その周囲にsecondaryに病変（多分自己免疫的に）が波及する部分のあることが推定されているので、一応理解しておく必要がある。また、緑内障で、後頭葉の視中枢にも変性が起こりうるという研究もあるので、大きな立場で見ておく必要がある。しかし、primaryかsecondaryかの認識を常に弁えておかねばなるまい。

GONという表現は、アメリカの論文で盛んに使用されているが、ヨーロッパは余り積極的には使用していないようだ。ヨーロッパの緑内障ガイドラインの分厚い冊子のなかで、GONは私の見た限りでは、一回しか使用していない。

眼圧が低いのにGONになるのは、虚血性神経症の関与する部分が大きいからだという根強い常識的期待が、真実を糊塗してしまい、エビデンスの如く信じられてしまっている国際的傾向は、新興宗教の如くで、いささかあきれている。Nicola, Dranceら（1996）の乳頭形態四分類で、局所に切れ込んだ萎縮は、focal ischemic discsつまり局所虚血型乳頭としており、これが国際常識となっているが、なんの根拠もないフィクションである。

例え話が大きすぎて恐縮であるが、それは、現在の安倍首相や政府が、世界でも有数な経済大国なのに、財政破綻という虚名をかかげて、こともあろうに、医療費を平気で削減し、世界に誇るわが国の医療システムを壊し、改悪していることや、憲法改正という名目で、本当は改悪なのに、改正と謳い、それを強行し、戦争する軍隊をつくり、皆さんの子供達が集団で人を殺したり、殺されたりするというとんでもないことを平気でやらかそうとしているのと同じである。世の潮流に流されるだけで、本態というか、基本となる哲学がなければ、国のメンツが立たないのみならず、人格が疑われ、誰も信用しなくなる。

せめて、緑内障の研究では、厳しく、慎重で、素朴に科学的態度を持ち続けねばなるまい。

（2007年5月の連休にて）

本物と贋物と正常眼圧緑内障と

現在は、すべてデジタル化した規格のなかに、デリケートなものまでも閉じ込めて、簡略化してしまい、世の中が非人間的な方向に怒涛の如く流されて、何も感じなくなり、その自覚さえなくされつつある。精神医学の分野では、病気の自覚が無いのは病気が確実に始まっている証拠と判断される。世界の流行病だ。恐ろしいことだ。

医師の診断技術も、アナログから、デジタル化して、教科書的画一化とエビデンスという非人間的な、箇条書きで割り切られてしまいつつある。深く考えるまでもなく、それは、最低限の知識と技術にすぎず、“ガイドライン化”は啓蒙の上では不可欠で、レベルを上げるためには止むを得ないと思うが、パターン化は医師としての尊い人間性の存在を麻痺させる二面性のあることを認識しておく必要がある。それを強く主張できる、人の根源にかかわる基本的プライドを、医師はいつももちつづけなくてはいけない。

話は飛躍するが、美を評価するセンスに恵まれ、文明開化が盛んであった当時、わが国で中国陶磁器の鑑賞という分野の開拓に大きな功績のあった広田不狐齋の言語録が、医師の自己形成の上で参考になるかも知れないと、少しく引用してみよう。

“よいものを見て、自分自身で覚えろ。百回見るより一回のスケッチのほうが頭に残る”。このことは、医師として、レベルを越えて自己形成するのに、それは不可欠で、単純にパターン化することの愚を戒めるものであろう。広田氏は真贋鑑識の方法を尋ねられると「私共業者でも、苦い経験をいくらかも舐めております。骨董が真物ばかりで、贋物がなければ鑑識などというものは必要ありません。鑑識とは真贋鑑定の知識と眼力と申せましょう。之は一朝一夕に養われるものでなく、玄人でも、小僧のときから色々のものにぶつかって教えられ、勉強し努力して段々と会得して参りますものです。之ばかりは学校もありませんし、教科書もなし、促成教育も出来ません。鑑識を深められんとする方々へ先ずおすすめ致したいのは、真物のよいものを現実に見ることです。これは博物館や展覧会の陳列品がガラス越しに見るのでも結構です。然し、できることなら、直接に近くでか、或いは手にとって見られるような機会がありましたら、のがさないでよく見ることです。骨董屋の小僧の修業には、よいものだけを見せよ、とい

うことを申します。真物だけを見ておきますと、この真物はこういうのだという概念が出来てまいります。こうして修業しておきますと、真物と贋物とが入り交じっております中から真物だけを見分ける能力が養われてまいります」(骨董・裏おもて 昭和32年 広田不狐齋の著書より)

さて、骨董品や古美術品はオリジナルの物が厳然として存在するから、贋物は価値がないのである。だが、贋物をほんものと信じている人にとっては、それなりの価値があり、なにもあげつらうことはない。カラオケで、己の歌唱力に陶醉するのと同類で、別の次元の問題だ。コピーは、ほんもののコピーとしてそれなりの価値がみとめられている。しかしオリジナルを意識した極めて巧みな贋物は、ときには、超専門家でも診断を誤ることがある。

私は、いきさつはよく知らないが、嘗て、その道のオーソリティーであった小山富士夫氏が、後年真似て作られたものを、真の「永仁の壺」と誤診し、ジャーナリズムを騒がせた真贋騒動があった。その壺の贋作者は加藤唐九郎という、陶芸界の重鎮で、昔、日支事変の頃、依頼により、鎌倉末期の古瀬戸をまねて、そっくりさんを作ったことであきらかとなったが、小山氏はその誤診のために、公的な地位をうしなったようだ。氏は日支事変の最中、中国で宗の時代に人類最高の白磁を作った、定窯窯地址を弾丸の飛ぶ中で発見、全世界の注目を集めた人物で、学者であった。氏が永仁の壺と診断する根拠となった鎌倉時代の「陶片」は、当時本物として、いくつかの学術雑誌に報告され、美術館に所蔵されていたもので、その点では正しい判断であったが、実はその破片も、加藤氏が昔、製作した贋物であったという。現在とは違い、情報の少ない時代のこと故、やむを得なかったともおもうが、加藤氏の態度が解せない。もっと早くそのことを明らかにすべきだったのではないか。悪意がなかったとすれば、昔のことで忘れたのか、問題の件を知らなかったのか。何れにせよ、どんな名人でも、誤診を招く条件がそろると、誤診してしまう可能性があることが理解できよう。

本物と贋物のはなしが、医学におよべば、正しい診断と誤診の話になる。一度誤診すれば、骨董と異なり、生命や生活を脅かす現実が待っている。現在の医学では、検査技術の長足の進歩で、誤診率が減少したのみならず、病態への理解が著しく深まり、診、療の両面で高度のレベルに達している。しかし最後の決定は人自身がするものであるところに問題が常に残る。対象は物質とことなり、人という生き物であるから、一様ではなく変化に富むものであり、現在も誤診はある

し、真とも贋ともいえない情報をもとに、判断せざるを得ないことも多い。

従って小山氏の二の舞になることも結構多い。卑近の話が、緑内障についてみれば、正常眼か緑内障かの鑑別やら、緑内障と偽緑内障、非緑内障の違いを論ずることと一緒だ。緑内障は多くは進行性なので、ある期間経過を観察することで、鑑別することが多いが、どうしても鑑別でき難いものもある。それらの合併症もありうる。

眼圧正常の正常眼圧緑内障（NTG）でも定型的所見があれば、誤診することはない。眼底所見だけでも診断が可能となる。美しい定まった所見があるからである。だが、より早期、早期へと診断時期をはやめると、正常との鑑別ができ難くなる。部分的には、超精密な検査法でその部の異常をある程度の統計学的確率で判断できるが、部分的な異常が緑内障か否か、判断できないことになり、あえて診断すれば誤診率が高くなるので、賢明な方法は、疑いの診断で、経過を見ることになる。

現在緑内障の分野でもっとも活躍しているWeinrebグループの報告では、視野に異常のない視野前期（Pre-perimetric）のステージで、OCT装置によれば緑内障と他の視神経疾患と鑑別可能の確率が高いという。RNFL厚み10%の減少は、緑内障の確率が高いという。だが確率だけで正しい決定はできない。

大量の経験をベースに積み上げた緑内障のベテランによる質的早期診断法は、感度も、特異度も高いが、一方では、経験という個性的なものが基礎になっているから、不安定であるし、誰にもできるものではない。だから、誰にでも可能な方法としては、安定した客観的測定法で、診断に関わる諸条件を量的に表現し、統計学的手法で、正か否かの確率で、病気が始まっているのか、否か、を推定するやり方をとることになる。だから確率に基づく推定法である。諸条件が揃っているほど、確率がたかくなるが、早期になるほど、確率が低くなるから、やはり、疑いの確率のまま、経過を見ることになる。現在までの報告ではGDX-Vccや、OCT、特に高分解能のフーリー・ドメイン型がその目的に適しているようだ。しかし、確率は確率でしかないことの認識を忘れてはならない。

古美術品も、科学的な手法でかなり真偽の判別が可能となってきたが、全てにそれが可能ということにはならず、又病気と違って、経過をみても真偽が明確にはならないところが難しいところだ。経験的に、真である確率を求めることになり、センスとか、優れた洞察力なしでは出来ないことだ。そこで、どこかの大名

が大切にしていたとか、そのことが記してあるとか、高名な人の鑑定の記載があるとか出所の明確なことなどが参考になる。それも、偽の書付だったり、偽署名があったりするので、最後は決断という賭けをする事になる。

最近中国系のアメリカ住民の若-中年で、正常眼圧緑内障なのか、たんなる構造上の異常に過ぎないのか、判断に困ってるケースがまとめられて、報告された。

Non Progressive Glaucomatous Cupping and Visual Field Abnormalities in Young Chinese Males. A Doshi等、(Ophthalmology 2007; 114: 472-479)、16例の報告。25-66歳。男性。Tilted discが75%にある。又81.3%はPPAあり。0.56の平均C/D。平均ピーク眼圧は17.9mmHg、但し29mmHg、27mmHg、26mmHgが3例。半数以上が眼圧下降療法中。家族歴らしきが25%、43.8%は-6D以上の近視、7年以上の経過観察中のもの。

其の結論：これらは、緑内障、またはその疑いであったが、7年以上に亘り治療とは関係なしに、進行なし。特徴は、傾斜乳頭と近視を伴っていたことだ。何か新しい、中国人特有の病気かもしれない。

以上の論文は、日本人の研究者なら、NTGに他ならないと判断するほどにありふれていると思ひ、特殊なentityとは誰しも思わぬのではないか。

岩田の見解と反論：

- 1) NTGで7年位、停止しているものは結構多い。だから上の結論はおかしい。
- 2) 点眼治療しているのが半数以上あるから、進行しなかったこともありうる。
- 3) 提示された事例の視野では、やや進行しているとおもう。
- 4) 16例では、セレクション・バイアスあり、結論できない。
- 5) 緑内障の篩状板には、特有な変形所見があると言うのが私の主張で、病態とからんで、決定的所見とみているが、その所見に関する言及がない。
- 6) 高度近視で緑内障類似の陥凹所見があっても、緑内障とそうでないものとは、基本病態が違う。
- 7) SSOHの変形か、それともNTGであって、長い眼で見たら、緑内障とわかるのではないか？

残念なことに、この辺のことになる、古美術品の真、贋の鑑別法は余り役に立たないが、しかし、論文に提示された眼圧写真をみたら、専門家は緑内障の疑いが強いと判断するのではないか。

私の理論から、5)があれば真の緑内障と判断できるが、此の理論を認めない

専門家達は、緑内障かどうか、わからないから、疑いの診断で、経過を、ということとなる。これら症例を、アンダー露光で、ステレオで、乳頭陥凹底にピントを合わせて撮るか、深部撮影モードによるフリー・ドメイン型OCTで撮れば確実な判断ができよう。それは私が、永年、ひたすら、緑内障の真の乳頭所見を観察し続けた結果の真贋鑑別法である。

結局此の論文は、未解決のままに、緑内障及び、正常眼圧緑内障とはなにかという最大の問題点を、何ら意識することなく、提出したということになろう。更に、今まで無関心でいた正常眼圧緑内障の存在に、中国眼科学会が気づき始めたといえるのではないか。

(2007年3月下旬)

略語説明：

NTG：正常眼圧緑内障。

SSOH：Superior Segmental Optic Hypoplasia（定訳なし、上方分節型視神経低形成で、先天性、SS Optic Nerve Hypoplasiaがより正しい。教室の阿部教授、高木講師らによる）。

OCT：Optical Coherence Tomography（定訳なし、光干渉による超精密な眼底のCT、MRIスキャンの如きもので、眼底の組織断面像が瞬時に撮影される）。

GDX-Vcc：網膜神経線維層の厚みを複屈折の原理で、測定し、角膜の影響を補正するもの。

第 87 話

第18回日本緑内障学会で印象に残ったもの

第18回日本緑内障学会は2007年、9月14～16日、山本哲也（岐阜大）学会長の主催で、岐阜市の長良川国際会議場で開催された。雨模様であったが、連日熱演が続き、様変わりした緑内障学会は中々魅力的であった。会場数がポスター会場を含めて、6会場。其のうち3つの会場で、平行して講演がなされ、的を絞るのが大変で、移動するのが面倒で、メインホールを中心に聞くことにした。「緑内障オールスターズ2007」とか、「緑内障フォーラムin岐阜：若い力、日本の力」

とか、「優秀演題セッション」とか、あらたな企画が面白いし、須田記念講演、須田賞関連プログラム、招待講演、シンポジウム、教育セミナー、モーニング、ランチョン、イブニングセミナーという盛り沢山のプログラム、おまけに、第5回アジア閉塞隅角緑内障クラブの学会も併設、さらに、第7回日本眼薬理学会も平行して開催され、合同シンポジウムももたれ、エネルギッシュな会長の意欲が其のまま実現した学会となった。私個人の聞いたのはその一部に過ぎないが、その中でも印象に残ったところを記してみよう。

1) 三月不知肉味：山本会長は本学会のテーマに「三月不知肉味—国際化の中での日本人の生き方」を上げている。これは、会長の説明にあったが、国際化の著しい世情のなかで、日本人はあんかと過ごしてはいけないので、国際的にその存在を示すには、肉の味を忘れるほどに、若い者は学問に没頭しなければいけないという山本哲学を示されたものである。私は全くその考えに同感で、わたしの出演した話の中に、数回引用させてもらった。それは論語のなかの言葉で、孔子が聖天子舜をたたえる音楽「韶」を学ぶこと三月、あまりの美しさに肉の味わいがわからなくなる有様だったという。それだけ熱中、没頭すれば、国際的にも胸をはって、リード出来ようというもの。

2) 招待講演：ソウルのGong je Seong教授はAlpha 2 agonistのAgumatin神経保護についてのお話。虚血とかTNA alphaによるRGCsの細胞死を実験的に防げたというものだが、私には、緑内障の視神経症と関係ないExp. に過ぎないという批判で聞いてしまった。

ニュージャージーのRobert D. Fechtner教授は現在アメリカの諸学会の若手のリーダー的存在で、色々な臨床協同研究で活躍している人である。10数年前、日本に講演に来たさい、岩田式圧迫隅角鏡が欲しいというので、プレゼントしたが、それ以来会ったこともないが、私をよく覚えていてくれたものだ。今も使っていること、前のボスだった、国際的リーダーWeinrebも好んで使用していたという。Fechtner氏は、しばし、家内との雑談を楽しんでいたが、毎朝、大西洋のサンライズを見るのが楽しみで海岸を散歩するという。講演の内容は「Advances in Glaucoma」というもので、私が何時も考えていることと同じような内容で、緑内障の視神経症の真の病因はいまだ不明で、色々と新しい眼圧下降薬や、超精密器械が出来て、進歩には違いないが、尚小さな進歩というべきで、眼科医には、生涯有用な視機能を保持してあげるためにそれらを駆使して努力すべきこと、緑

内障が始まったら、我々はそれを止めることは出来ないのだと。

私は、之まで、海外のエキスパートの講演をふんだんと言えるほど聞いたり読んだりしてきたが、このFechtner氏ほど、謙虚に進歩の内容を批判したのを知らない。正直でよろしいと思った次第だ。雑談のときに、「それが緑内障であることを示すシンボルはなにか？」と質問したら、うーんと言って、目玉をくりっとさせた。

3) 緑内障オールスターズ2007：第1部から8部まで、44名の出演である。選ばれた44名が、自分はどんな研究をしているかを聴衆にさらけ出したわけで、おたがいを知ったり、己のレベルを客観視したりで、それなりの効果があったものと思う。トップを切ったのは、新家眞氏で、NTGのグレーフェ以来の歴史が中心。私が大分前に「日本の眼科」に投稿した内容に色をつけた程度。谷原秀信氏はアミロイドニューロパチーのGlau. Sec. のレクトミーの癍痕化を分析、臨床応用への道を歩んでいる話。松村美代氏はDMのNVGのレクトミーの成績分析、30% PAS以下なら成績がよいと。沖波聡氏はUveitic GLでMMCとレクトミーがよいと。上野聡樹氏は、AACGの対処法のスタンダードを示されたが、LIにはYAGもArgonも内皮減少率に差がない由、水晶体摘出も有用なるも問題ありと。傾聴すべきことだ。

第2部で、沢口昭一氏は緑内障遺伝子と目されたミオシリン蛋白はどんなに多くとも眼圧は上昇しないこと、プロテオミクス法では、ステロイドによる眼圧上昇で、I型コラーゲンの減少が証明された。これと眼圧上昇がどう結びつくのか、Laminaの話と似ているではないかと思った。あとの講演は興味なく割愛。

ただ最後に、杉山哲也氏は、NTGの23%にアルツハイマー型脳血流低下が証明されたと、それらに、アルツハイマー治療薬の塩酸ドネペジル投与で、(5例、6ヶ月)視野感度が改善したという。どうも信じ難いが、この23%の解析が必要ではないか。感度云々にも問題があろう。簡単に、類似疾患と結論はできまい。

第3部では、多治見スタデーの岩瀬愛子氏が、世界の緑内障疫学調査のデータを分析、日本だけが、眼圧が低いわけではないし、NTGもけっこう多いのだと。私も、前から、そのように思い、NTGの病態こそが開放隅角型緑内障の真の病態を示すものと主張してきた。今回参加した台北大のワン准教授に聞いたら、大学の患者では、NTGは緑内障の20%と答えていたが、私は、台湾でも疫学調査したら、日本並に多いのではないかと思っている。その近くの久米島の調査では、ACGは多いが、NTGの頻度は本土なみとなっている上に、多治見スタデー

で緑内障の90%のひとは、無自覚で、それまで眼科医の診察をうけていないことがわかったからだ。

後は、あまり興味を惹く演題がなかったので、中止。

4) シンポジウム1：「緑内障関連イメージング」の技術革新

4-5番に注目した。4番は「スペクトラルドメイン光干渉断層計の緑内障検出ポテンシャル」は板谷氏。従来のフリードメインという名称は、あまりに範囲が広いので、昨年のARVOから、スペクトラルドメインと表現することになったと座長の吉村氏より説明あり。講演は網膜の部分的計測が精密に可能故に、緑内障の診療に期待がかけられるというものだ。そうともいえないと反発しながらきいた。次の5番が凄い。秋葉氏による「フルフィールドOCT」のはなしで、現在のOCTと異なり、固定し染色した網膜の組織を顕微鏡でみるように、神経線維、RGCsなどが映し出され、まさに恐れ入ったといわざるをえない、革命的発明だ。私は、追加発言として、そのことや、病態生理へのアプローチに期待されると演者を褒めてあげた。問題は、今回のものは、摘出眼球であり、生体で観察するには、なお解決を要する難問があること。何れ解決可能となろう。

緑内障フォーラムin岐阜：若い力、日本の力

次の時代のリーダー達が現在どんなことを思い、研究しているのか。日本の実力を示そう、という会長の思い入れの表れと理解した。11名が選ばれている。教室の上田君もそのひとりだ。殆どが須田賞受賞者たちである。彼等の後を追っている若い研究者達にはよい刺激になったのではないかと、私には、しかし、ずばぬけた意欲が感じられなかったので、失礼して器械展示をみることにした。

須田賞受賞講演：

(1)中沢徹(東北大)：「Tumor Necrosis Factor- α Mediates Oligodendrocyte Death and Delayed Retinal Ganglion Cell Loss in a Mouse Model of Glaucoma」マウス高眼圧モデルの視神経保護に関する研究で、RGCsが変性する前に、マイクログリアの活性化、オリゴデンドロサイトの細胞死がみられるが、TNF- α を抑制すると、RGCsの細胞死も抑制すると言うもので、将来の臨床応用に期待される。この種の実験は、期待倒れになりやすい。是非とも研究を続けて欲しいところだ。

(2)東出朋巳(金沢大)：「In Vivo Imaging and Counting of Rat Retinal Ganglion

Cell Using a Scanning Laser Ophthalmoscope」SLO検眼鏡によるラットのRGCsの生態内定量的評価法の確立というもので、ラットの上丘に蛍光色素を注入、SLOでRGCsの変化を量的に評価できる方法を確立したという。これも、応用のための継続研究に意味があり、将来に期待しよう。

須田記念講演：布田龍佑（前熊大准教授）「落屑症候群と落屑緑内障の臨床—診断と治療の問題点—」この方面に代表的研究者で、著書も多い。微にいり、細にわたり、ゴールド・スタンダードが、己の経験を通して、具体的に述べられた。特に目新しいことはなかったが、本症の全身疾患への関与は注目すべきものがある。何れ論文として発表されるので、詳細はそちらを参照させていただくことにしよう。

須田賞発足20周年記念特別企画

鼎談：「緑内障今昔」語り手は、東、北沢、岩田の3名の名誉教授たちで、司会は井上洋一氏。何れも緑内障研究会発足前から活躍してきたベテランというか老兵達で、夫々が感慨やら、将来への期待などを語った。その一人として、私は後輩に何かインパクトを、と熱弁を奮ったつもりなるも、果たして、効果は？

ランチョンセミナー：(1)と(8)を聞いた。

(1)—プロストンを科学する— 座長の阿部春樹教授より、プロスタグランジン誘導体のプロストと、代謝型のプロストンでは、作用が異なり、前者はFPリセプターを介してuveoscleral flowを増加するし、後者はFPリセプターと関係なく、Trab meshworkのMaxi-Kチャンネルを開きTrab-cell弛緩で房水流出増強で眼圧が下がる。そのほか血管拡張とか神経保護作用があると説明あり。真島氏（アールテックウエノ）はそれをさらに、科学的に説明し、プロストンの応用が今後益々開けるといふ。杉山氏（大阪医大）は、ウノプロストンがエンドセリンの血管収縮作用を抑制すること、神経保護作用を有することをラットの実験で証明している。しかし、それがほんとに緑内障に有効なのか、いまだ大きな理論的ギャップがあるとおもう。金沢大の杉山和久氏は、管理下の病院で、ウノプロストン単独で5年間治療管理中のデータの揃った25例、25眼、48ヶ月では、平均眼圧が前14.7mmHg、後が12.7mmHg、MD値がコントロールよりはるかに良くなっていたという。わが同窓会の小川一郎氏の、10年に亘る長い間のデータもすでに報告されており、眼圧下降度は弱くとも、視野維持に或る程度期待できるのかもしれ

ない。何が、本当に効いたのか、真実の解明を待ちたいところだ。

(8)緑内障の治療アルゴリズム—日本とアジアと— 山本学会長の肝いりのランチョンセミナーということで、参加してみた。シンガポール国立大のTin Aung氏は、「Considerations for Treatment of Glaucoma in Asia」と題して講演。失礼ながら、何をいっているのかわからないような英語の発音で、(しかし、中国やタイのドクターらはわかったみたい)閉口した。随分と早口でまくしたてたが、大した内容でもないから、もっと、ゆっくり、やさしい表現で、講演すべきであろう。モンゴルと中国が閉塞隅角(PAC)とPACGが多いのに比べて、日本とインドではPOAGがメインの病形であること、眼圧を下げる薬剤は高価で、国の経済事情により、選択がことなり、濾過手術が合併症の多いことがわかって、実施せざるをえないこと、最近の広範な研究データにより、緑内障の実態がより明らかになってきたので、アジアの失明予防に大きな力となる等等、よく分かりましたといわざるをえない。

谷原(熊大)は「Made in Japanの緑内障治療アルゴリズムを検証する」との演題。現在の日本の治療がガイドラインの形で収斂してきた歴史的、社会的背景が説明された。

他のアジアの国と対比する目的であったと思う。したがって、日本人にはどうとも言うことなし。

日本緑内障学会、Asian Angle-Closure Glaucoma Club合同シンポジウム：台北の有名な洪教授、山本教授オーガナイザーによる、9ヵ国代表のシンポジウムである。

折角な催しなので、わかりにくい英語を我慢して聞く。夫々の国、個人、のなまりが強いので、簡潔でゆっくりと、明快な発音で講演、討論してもらいたいが、なかなかむずかしいようだ。臨床の現場で活躍し、悩んでいる若い研究者だから、あれこれと早口でまくしたてるのも仕様がなのであろう。我々でも若いときは、類似の状況だったように思う。洪教授はシンガポールの英語は全くわからないと述懐していた。山本教授は、各国でいろいろ見解が違うものですね、と述懐、その通りだ。

めぼしいのは、琉大の酒井氏のUveal effusionとPACG発症との関係、タイのPrin Rojana Pongou氏の慢性PACGの薬剤療法にtimololよりプロスタグランジン、 $\alpha 2$ -agonistがよいと。そんなものか。森氏(京都府立)はLIにはスペキュラー

による内皮の監視が必須で、最低のレーザエネルギーを使用すべしと。もっともなことだ。マレーシアのSeng kheong Fang氏は、LIでも完全ではないし、水晶体摘出だけでよいのか、検討中という。栗本氏（神戸大）は、白内障なくとも瞳孔ブロックのないPACでは、水晶体摘出が第一選択となるべきと主張、理論的、病理組織学的解明が欲しいところだ。

特別講演：洪伯延（台北大）。新潟にも嘗て講演に来てもらったことのある、おなじみの教授。ゆっくりとした英語で話された。PACGの過去、現在と未来というタイトル。台湾では、近視が急増したが、隅角構造がそのために変わり、閉塞隅角緑内障が減少しているという持論の具体的数値が示された。現在のように研究が進めば、病因が明らかになって、原発性という表現が消えてしまうのではないか。NTGの神経症が眼循環障害によるとすれば、PACGにもPOAGのようにNTGが起こっても良いのではないか…等等ベテランらしい考えをのべた。“我々の知っていることは、未だ知らない真実の僅かに過ぎない”との締めくくりは、説得力あり流石、立派、と納得したが、PACG型NTG説には賛成しがたいと思った。

沢口教授が座長していた時に、急性発作緩解のために、前房穿刺するか否かが問題となり、する人の挙手を求めたら、日本はゼロで、他の諸国は結構実施しているという。日本では、感染、悪性緑内障の誘発の危険があり、点滴、内服で発作を緩解できるので誰もやらないし、日本のガイドラインにも記載はない。洪教授に質問したら、原則的には危険で、穿刺はしないが、薬剤が無効のときはすることもあるという。

私は、他の用で、ここで失礼したが、抄録をみると、モンゴリアの女医さんは、LI6年の経過で、約60%はOpenのまま、PACの18%はPACGになったという。その病態の解析が必要だ。瞳孔ブロックだけではないのであろう。タイのEuswas氏は瞳孔ブロックの部分を除くのにLIは必須で、プラトー虹彩合併しても同じだと。フィリピンでも同様の見解発表。急性発作眼のT-lectomyは、60%有効に留まった（台北Lu氏）、POAGよりPACGのT-lectomyが眼圧効果がよいと（Wong女医シンガポール）、PhacoとIOLがACGに有効（Ge氏中国）、LI後のBullous Keratopathy（BK）の日本の問題のセッションでは、沖縄でAPACの半数以上がBKになった（Arakaki）、予防的LI後のBKの角膜移植の成功率が低い（チカマ、山口大）、BK発生のジェット流説（ウノ、愛媛大）、Shear stress説（カジ、筑波大）等等、未だ定説なし。狭隅角の自然経過では、PASはPAC疑い例もおこ

るし、狭隅角でPAC疑い例では、PASなしでPACGになりうる（Kangらソウル大）、沖縄では、本州よりもoccludable angleが約6倍も多い（沢口、琉大）、PACGの新分類提案（新潟の北日本学会でも発表したWang北京）、非瞳孔ブロック要素の重要性と、PACGになる暗室うつ伏せ試験の関係（Hong氏本会のPresident、ソウル）、そのAnterior segmentのイメージソングの話が続き、柏木（山梨大）氏のSPACも有名になった。白柏君はHRT IIで日本人のPOAGとPACGとでは、乳頭諸計測値に有意差なしと。つまり計測出来ない部分に差があるのかも知れない。最後は、ソウル大のPark氏で、Optic Neuropathyのパターンは、POAGと類似という。このことは、わがメカニカルセオリーに都合がよろしい。眼圧が正常でも同じというところが問題なのだと申し上げたいところだ。以上34題で終わり。ご苦労さんでした。

以上は私の印象の残ったものだけで、学会のほんの一部に過ぎないし、一般講演は聞けなかったが、或る程度雰囲気を描きだせたと思っている。あまりにも盛り沢山で、一人だけではとても消化しきれないし、全てを伝える必要もないと思う。一種のFestivalであり、沢山の研究者が集まり、いろいろと己の見解を述べ合い、討論しあうところに意義があるもので、結論のでてしまっていることを述べても進歩はない。それにしても、PACGにしても、POAGにしても、間口がどんどん広がってきて、逆に終着点が見え難くなってきたようだ。研究者にとっては、寧ろ、良い時代になったのではなかろうか。

(2007年9月23日秋分の日)

第91話

緑内障のテーマが宿題報告に選ばれない理由

従来、日本眼科学会では、毎年評議員会が開かれ、現在最も注目されながら未解決のままであり、最新の方法論を駆使した総合的研究が緊急に要請されるテーマを定め、其の研究にもっとも相応しい新進気鋭の研究者3名ほど選定し、2年後の総会で成果を求める「宿題報告」という制度があり、最初にテーマが、次いで演者の夫々が投票で決定されていた。

「宿題報告」に選ばれる演者は、専門の研究領域を持つ教授やら、将来、教授とか、日本眼科学会のリーダーとして期待されている少壮の研究者達で、日夜を分かたず、研究に没頭している人達であった。

この制度は、大正15年に始まったようで、初回は、石原忍教授（東大）、と増田胤次教授（東大、耳鼻科）が担当している。昭和38年には、私の先代の三国政吉教授が、10年後の昭和48年には、私が「宿題報告」を担当した。それこそ寝食を忘れて研究に没頭し、些か家族を犠牲にしてしまったが、協力を惜しなかつた研究者達が、それを契機にどんどんその才能をのばし始めて、ほんとによかったと思っている。

最近問題が生じた。「宿題報告」という制度は、学問の飛躍的推進という意味では不可欠と思われるが、他科にはない制度なので、その価値とか真意が一般には理解され難く、小学校のときみたいに、出来が悪いから、宿題を命じられたみたいに受けとめられかねないし、一般には学問的業績と認められないという、不利な面がでてきた。さらに、英語に訳しようがなくて、その面でも不利となるので、評議員会で名称を変更することが審議され、平成19年に「評議員会指名講演」と改名する事になり、演者には、学会報告がすむと、その功績を讃え「日本眼科学会評議員会賞」が授与されることになった。亦過去に「宿題報告」を担当した人にも、遡ってこの賞が授与され、私も受賞した。

「宿題報告」の制度改定は、かくて、ひとくぎりつき、ルーチン化し、平成19年10月の評議員会を迎えた。第61回日本臨床眼科学会に付随して開催されたものである。私は名誉会員なので、投票権はないが、この会に出席したり、意見を述べることは自由なので、なるべく出席して、学会の現況やら、新たな問題点やら、新たな方針など、認識を深めるようにしているが、「宿題報告」のテーマを巡って投票された結果をみては、いつもわずかの票差で緑内障が選ばれないので慙愧の念に堪えないでいる。

投票の手続きとしては応募された多数のテーマから、選考委員会が5つほどにしぼり、最終的には評議員会で投票し決定する。通常、何れも興味をもたれるテーマ達を選ばれるので、投票しても、絶対多数を得るものはなくて、得票数の多い順に2つのテーマについて、決戦投票ということになる。5つのテーマについての投票では、緑内障がトップの得票で、問題なく、決選投票も“緑内障できまり”と選挙の常識から思いたいところであるが、じつはさにあらずで、僅かな得票差で、緑内障が負けた。つまり、浮動票がアンチ緑内障に回ったというものだ。

私の記憶する限りでは、評議員会で、緑内障はいつも第1位で決戦投票には残るが、決選投票で、つねに僅かの差で、負けているのである。もう十年以上その傾向が続いているようにおもう。決選投票の結果、緑内障が次点と発表されると、“またか”という嘆声があちこちから聞こえてくる。なにか習慣性流産になれてしまっているような感じである。対抗馬のテーマは、緑内障と何らかの関係があるが、別のジャンルのもので、例えば、「眼と神経保護」、「眼の再生医学」、「眼内循環」「眼と加齢」といったもので、何れにも緑内障が負けている。今度こそは、と腕をこまねいている緑内障研究者達には残念であるが、それでもよく対抗馬のテーマの演者に選ばれることも多く、実質的にはそれでもよいとおもうが、せめて緑内障として選ばれて欲しいものだ。緑内障がテーマに選ばれたのは、昭和50年で、その後の30数年は「緑内障」は選ばれてはいないのである。

何故か。それには、“判官びいき”があるとしても、つぎのような世情も強く影響しているものであろう。

人は例えば、とても興味があり、本当のことを知りたく思っているのに、情報が入手出来難いとなると、益々知りたくなり、そのためにいろいろ手段を考えるものだ。逆に、余り知りすぎると、“もういいや”と関心がうすれてしまう。だから、同じように魅力ある研究テーマであっても、これからどんどんと未知の研究成果が生まれそうなテーマと、すでにかなりの所まで知られてしまっているテーマと、どちらが学会進展に相応しいかといえば、通常は前者が相応しいと考える人が多いので、そちらが選ばれやすいことになる。緑内障は、ベータブロッカー、プロスタグランジン等など、機会あるごとに頻繁過ぎるほどに研究会が催され、新進気鋭の研究者が説得力ある講演をするし、眼底の諸計測のための最新、高度の機器を用いた診断法や、各種原理による自動視野計、それらのアルゴリズムによる自動診断等など、ふんだんに発表され、耳に聒聒が出来るほどに聞かされているので、大切なことは判っているが、日常用いられているので、空気みたいな存在になりつつあるようにおもう。どんなご馳走も毎日では魅力がなくなるものだ。

更に、緑内障の診療は、専門、非専門に関わらず、日常、避けることの出来ないかなりの部分をしめているので、より簡潔で、より一層有効な診断法、治療法がもとめられているが、現況では、もう行くところまで行ってしまい、緑内障のいいところは大体終わっていると思われ、研究会が頻繁に開催されているわりには、壁に突き当たってしまっているという感じが否めず、新しいことは当分生まれそうにないと思われているのではないかとおもう。

以上が常に第2位に留まり、後塵を舐めさせられている緑内障研究の真実の姿である。それを脱却するにはどうすべきか。

せめて2-3名でよいから、独自の方法論というか、従来とは全くことなった切り口を持ち、“あつ”といわせる何かを実現できる研究人を養成することだ。外国産の薬や、外国の有名学者のセオリーや方法論に従っているのみでは、其の分野で多少あたらしい事実が出て、2流とみなされ、単なる追試に過ぎず、余りかえりみられないものだ。それは、通常の兵器に過ぎず、そのようなありふれた兵器には誰も興味をもたない。だから誰も気付かない秘密兵器でなければならない。

ごく貧弱で、理念のない、ただ目先に辻褄をあわすだけの愚かな学問体系を強要している政府のもとでは、通常の兵器すらも危ぶまれるが、若い力で何とか盛り返してもらいたいものだ。

あるテーマに食らいついたら、死んでも離さない執拗さが不可欠だ。例えば、緑内障と血流との関係がテーマなら、cross-sectionalな統計に満足している限り、2-3流であり、明日はない。何がそれをそうさせているのかという根本問題を追究しなければ、単なる遊びのレベルといわねばなるまい。長期にわたる執念と努力なしでは覚束ないことだ。最後までやりとげたら、国際的にも“イチロウ”のような存在となり、あたらしい学問が開け、尊敬されるであろう。たとえ未完成に終わっても、切り開きかかった道は、新たなアプローチの方法論を展開し、学会の注目の的となり、更に多くの研究者が育ってゆくことであろう。

どんなことでも、深く突っ込んでゆけば、意外な真実にせまるような何物かにぶつかるものだ。何故なら、なぜ、なぜ、なぜと突っ込んでいけば直ぐに判らなくなることだらけだからだ。

多治見の疫学調査研究や沖縄の沢口昭一教授（新潟大学眼科同窓会員）を中心にした、久米島の疫学調査研究は、従来の「宿題報告」として十分な資格をもち、そのデータは国際間の比較検討にも十分な条件が備わっている。それをベースにグローバルな緑内障学が次の段階として浮かび上がってこなければなるまい。また、高頻度の閉塞隅角緑内障について、その発生メカニズムの解明が残された基本問題であり、評議員会は勿論のこと、国際的にも注目を浴びる大きなテーマである。

緑内障眼の眼圧下降剤は飛躍的に発展したが、より低い眼圧の要望のままに、大きな壁におち当たった。現行の諸手術法にしる、古典的アイデアの修飾に過ぎない。合併症が起こらない程度にUveoscleral flowを一層増強する方法の開発の

みが、眼圧を強度に下降させる残された道のように思う。薬剤による突飛なアイデアがないものか。チューブシャントをもちいる手術方法がドイツのグループから報告されているが、暴力的で、賛成し難い。教室の上田君のシュレンム管内シャントは安全性と長期効果が問題で、Pv圧以下には下がらないから、適応が限られるが、高眼圧型POAGの多い白人にはそれら問題が解決されれば、大きな話題となるであろう。

正常眼圧緑内障は、発症前は正常眼同様であったはずであり、そのときの視神経を、眼圧やその他のストレスから正常に保護していた篩状板の構成要素の強さを維持する方法はないものか。そうすれば、眼圧を極度に下げる必要はなくなり、GONの進行は防ぎ得るのではないかと常に思っているが。

篩状板の代謝はLamina cribrosa cellとAstrocyteが中心となって機能していると考えられているが、緑内障の視神経症のようにRemodelingして病的方向に進み軸索障害をきたすのではなくて、何かメッセンジャーをつかってその代謝をプラスの方向に持っていけないものか、すでに、BMP (Bone morphogenetic proteins) という蛋白のファミリーは、それら代謝をコントロールしていることが知られているが、しかもTrab. meshworkにもリセプターがありというから、何とかかなりそうに思えるが、その辺を解く鍵はないものか。

最終的には、緑内障視神経症のメカニズムの解明がのこる。

単なる空想などと思わずに、真剣に考え、研究していただきたい。そうすれば、「評議員会指名講演」に選ばれるに違いないし、国際緑内障学会に燦然と光を放つことであろう。

(2007年10月中旬、京都、第61回臨床眼科学会の後で)

第 92 話

芋洗いとMRIと緑内障と

今回は、些かお楽しみ番組みたいな内容になったが、散歩も時には悪くあるまい。「一口」と書いて（芋洗い）と読める人は其の地に住む僅かの人を除いては、ありえないことであるが、それなりの意義があるものだ。通常、読めない名称は其の土地の古い歴史と深い関係にあるもので、わけもなく変えてしまう現行の政

策には、些か腹立たしく思っている。大学眼科教室もわけもわからぬ呼び方に換えられてしまった。

歴史の都京都では同じ川が所により名前が変わるのでややこしい。誰でも知っている嵐山の渡月橋という有名な橋を境に、上流は保津川、下流は桂川となり、桂離宮の傍らをながれ、京都南に到る。京都のど真ん中を流れる鴨川は、北の上流では賀茂川で、それが高野川と合流して鴨川と文字が代わり、京都南で上の桂川に合流して鴨川の名はなくなる。

桂川は途中、琵琶湖から流れる宇治川と、三重の山地に発し奈良の町をながれて京都南にはいる木津川と合流して淀川となる。ややこしいが、要するに三本の川が合流しやすい土地の条件が整って、合流が成立しているわけで、合流地点は“一口”と命名されているという。地図にはそんな名前は載っていないが、観光タクシーのベテラン運転手の説明によると、一口と書いて、“いもあらい”と読むことになっているという。最近の京都観光タクシーの運転手には、厳しい資格試験があり、一番上のクラスでは、京都の歴史の専門家でなければならず、英語の試験もあるという。何ゆえに一口が芋洗いと読まれるのか、ついに解からずじまいであったが、大方、豊富な水量で芋でも洗ったものか。辞書に依れば、芋を洗うとは多人数の雑踏するさまの表現に用いるとある。この合流点には、こんもりと御碗を伏せたような男山という小山があり、そこには、徳川三代将軍家光の造営になる石清水八幡宮という、日本三大八幡宮の一つが祭られ、格式の極めて高いお宮様という。定めしお祭りには、芋洗いの状況になったものであろう。

この境内には「エジソン記念碑」がある。あの発明王のエジソンのことで、電球のフィラメントにこの地の特産の竹が使われたことを記念しているという。Thomas Alva Edison (1847-1931) その人で、実際にエジソンがこの地を訪れているということであった。まさかと思ったが、本当のことらしい。昔、中学生の頃、そんな話を聞いた覚えがある。実際にフィラメントに使用された竹は、名前をタイメイチクとガイドが説明したように思うが、根の塊が1メートルも地上に高くわだかまり藪立ちしている細く強そうな竹であった。

一口と書けば、例えば、寄付金一口いくら…とか、べろりと一口にたいらげるとか、一口だけたべてみるとか、一口で言えば、とか、一口話とか、いろいろ用途があるが、どうしても、いもあらいとは結びつかない。今度学会で京都に行ったら、運転手に聞きだすことにしよう。

序でながら、手元に京都の歴史書がないのでよくわからないが、三本の川の合流点は、大阪と京都との間にあったことから、この地をめぐる戦国時代に色々

と合戦があったようである。また全国に松花堂弁当で知られている、箱型弁当の発祥の地としても知られている。寛永時代三筆（近衛信尹、本阿弥光悦、昭乗）の一人と賞賛され、文化人として名を成した松花堂昭乗が、男山に建てた書院、茶室、庭園は、明治になって廃仏毀釈という政策のために、取り壊しの運命にあったが、その難をのがれるために麓に移されたもので、昭乗が農家を訪れた折に、植物の「種」の保存につかっていた箱を書画の道具入れに便利とばかりに貰い受けてつかったという素朴な箱を、後年になって新たに眼をつけた人（吉兆の創始者）が、昭和の初めに、懐石弁当に転用することを思いついたことから始まり、松花堂弁当となったという。現在のものよりは当初は大きかったようだ。この庭園にある料亭で戴いた弁当は、漆塗りの上品な弁当であった。尚、この庭園は茶の湯関係の洛南の名園として知られ、茶会も盛んな由である。竹やぶというと藪医竹庵みたいで具合が悪いが、この庭園には、フィラメントに用いられた竹を初め、黒竹、キンメイモウソウ、キッコウチク、シホウチクなど等ざっと20種類もの色とりどりの竹が藪になって植えられ、それらしい雰囲気醸していた。また、本当かどうかかわからないが、ガイドによると「葉がき」というのは昔、この木の葉の裏に手紙文を書いたことから、「葉がき」と呼ばれるようになったと指し示した木の葉は、細く小さく、余り文が書けそうになかった。その木の名前を忘れてしまった。

いもあらいの連想で、笑い話を思い出した。

現在MRIといえば医師でなくとも一般に知れ渡っているMagnetic resonance imagingの訳語で、磁気共鳴画像のことである。現代の診療に不可欠の検査器具で、軟部組織まで綺麗な断層像が得られ、難しかった診断に強力で有能な助っ人となっている。嚢の外から推定するだけであった診断が、中まで丸見えとなり、秘密の扉がなくなってしまった。眼科でも、診断や鑑別診断に威力を発揮している。もっとも眼球自身の超精密断層にはこの数年、眼科特有のOCT（Optical Coherence Tomography）が主流となっているが。

さて、ある診療所での話し。高齢のおば一さんが、大きな病院から地方の診療所に紹介されてきて、病歴を長々と回りくどく自慢げに述べ始めたが、病院で“いもあらい”の検査してもらったら異常はないといわれたという。聞き正すと、良くはわからないが、芋洗いというおかしな名前の検査をしてもらったという。やがてイモアライとはMRIのことと判明し大笑い。MRIの発音がイモアライと聞こえても不思議はないが、落語的で面白い。

教室の三木君が実施しているFunctional MRIがある。くだんの患者さんによれば、“クシャミ・イモアライ”となり、クシャミみたいな名前のイモアライ検査ということになろう。このfMRIは1990年Ogawaらの開発によるもので、Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) MR信号を測定するもので、この信号は、脳におけるエネルギー消費の総和の間接的測定値であり、神経活動に関する空間的に限局した情報がえられるという。皮質活動が1 mm以下の解像度で計測できるという優れた特質がある。ただ時間的分解能は低いようだ。これを使えば、光刺激のやり方を工夫すれば、視覚野地図が計測できるし、定量的計測も可能となるという。

さて、緑内障においては、第一次視中枢の外側膝状核 (LGN) のニューロンにtranssynaptic atrophyが証明されている。それが後頭葉視中枢にまで障害が及んでいるらしいことが話題にのぼっている。従来そんなことは考えられなかったことで、強いて考えれば、inactiveな機能低下か、後頭葉視中枢に投影された視野図で、視野計で証明された視野欠損部に相当する投影視野野でBOLD信号が低下するに過ぎないのか、また、退行変性まではゆくまい、などと素人考えをしていたが、果たしてどうなのか。

Duncan et alが6名の開放隅角緑内障POAGで、視野に大きな左右差のあるケースについてBOLDを求めたところ、視覚刺激による後頭葉視中枢のレスポンスは、RNFL (網膜神経線維層) の厚みとか乳頭の平均contour heightの差と相関していたという。つまり、後頭葉視中枢のBOLD測定で、視野とか乳頭の状況がわかるということになる。手元に其の文献がないので、詳しくはわからないが、何を意味するのか、単にretinotopicな所見が得られるだけなのか、器質的障害がおこるのか、今後のデータに注目することにしよう。

Yuecel (カナダのトロント大学) とWainreb (カリフォルニア大学)、Kaufman (ワシントン大学) らのアメリカの大学人との共同研究で、緑内障の網膜神経節細胞消失が、外側膝状核、並びに後頭葉視中枢に及ぼす影響に関する研究報告がなされている (Progress in Retinal and Eye Research 22, 465-481, 2003)。詳細は別に譲って、サルの実験緑内障では、外側膝状核から皮質中枢へのリレー・ニューロン数がコントロールに比して、選択的に減少していることが証明され、皮質中枢では選択的に活動性が低下していることも明らかにされた。其の代謝の低下がニューロンの消失によるのか、収縮によるのか、ニューロンの活動性の低下なのか、明らかににはできなかったようだ。後頭葉視中枢に器質的障害があるとなれば、緑内障の治療の基本をゆるがす大事件である。ありえないこととおもう

が、基の解明に三木君らのfMRIに期待したいと結ばれている。

現在では、大脳皮質のみならず、白質線維経路の評価機能もfMRIで可能となっているという。視放線の走行が描かれたように表現される拡散テンソル画像にはおどろかされる。Diffusion Tensor Imaging (DTI)、デーテーアイとよばれるが、“デートの愛ちゃん”などということになるかもしれない。教室の三木君の努力に期待をかけることにしよう。

(2008年1月14日 成人の祝日に)

第94話

第19回日本緑内障学会の印象

日本緑内障学会は、第2回は私が会長、第15回は阿部会長で、新潟で開催されたことはご存知の通りである。光陰矢の如し、で今更ながら驚かされる。

第19回学会は、桑山泰明会長（大阪厚生年金病院）のもと、2008年、9月12-14日にいつもの大阪国際会議場で開催。1600名をはるかに越える盛況で、観光の目的で参加する人はなく、早朝から会場は、立錐の余地も無いほどであった。アメリカのこの種の学会では500名程度（Don Minckler教授談）というから、世界一の緑内障学会ということになる。これだけの大人数の参加は、日本の診療レベルが世界のトップということをしめしている。学問レベルも国際的認識を高めつつあるように思う。

この学会では、「Toward a bright future」が学会のテーマで、明るい未来へというものであろう。“the”でなくて“a”という表現はどんな将来か、先が分からないという意味か。

桑山会長は、如何にも大阪人らしく、重要なことを現実的な立場で合理的に明快に処理される人で、この学会でもその哲学がバックボーンになっていた。

形式は3-4会場制で、3つの会場はつねに同時に進行で、1/3も聞けばよいということになり、あとは抄録で済ませるほかなくなった。一般講演とポスター展示で170題、須田記念講演、特別講演、5つのシンポジウム、それに中日緑内障シンポジウム、3つの教育シンポジウム、モーニングセミナーが4つ、ランチンセミナーが8つ、イブニングセミナーが3つ。

昔とちがって、演者はパワー・ポイントを駆使して、お話しが上手になり、特に、セミナーでは、現実には即した明快な解説で、一つの主題を中心にはなすので、とても評判がよかったようだ。

分かりよいお話は快いが、快調なテンポにつられてわからない部分まで分かったような気分させられ勝ちで、そこが落とし穴か。

立派な仕事は、いずれ原著として記載されるので、詳細はそれまで待つしかない。以下に、参考にはならないかもしれないが、批評ではなくて、私見的印象などを記してみよう。

須田記念講演：根木昭教授（神戸大）「小児緑内障の診断と治療」：自験例をベースに診断、治療、管理など詳細に実質的に述べられた。原著は最良のバイブルとなろうからそちらをみていただきたい。2ヶ月-2歳のロトミーは90%で眼圧OK. という。遮蔽による弱視治療は高率に有効で、チームワークが大切。そのとおりだ。難治例では羊膜でレクトミーのフラップを挟むとよいという。過去に数回新潟大学でも発表しているので比較されたい。

特別講演：岡村均教授（京大システム・バイオロジー）「分子から分かる体内時計」：地球の半分は常に夜で、昼夜のリズムに合わせる体内時計を人類は獲得した。陽性蛋白が日中を支配し、夜は陰性となる。メラトニンは夜のホルモン、コルチゾールは昼のホルモン、視交叉上核に時計遺伝子がある。睡眠、覚醒ホルモンのみでなく、脂質、細胞分裂、骨形成遺伝子を時計遺伝子が支配している。現今の生活に多い夜の残業のように光を照射すると、グルタミン酸が遺伝子に作用し体内時計が後ろに動き、朝覚醒がおくれる。眼圧は勿論、メタボリック症候群まで、影響を受ける。さて、疾患とどう結びつくのか。われら聴衆は朝から暗室で講演を聞いているので、時計遺伝子に命令されて、特に昼飯後は眠くていたしかたなし。散漫な印象しか得られなかったのが、是非、原著として記載してもらいたいものだ。

この方面の生理学的研究者で、南極まで出向いた、故 森田一之教授のことを思い出した（旧新潟大学眼科同窓会員で、私と緑内障の血液浸透圧を研究、マックス・プランク研留学後、浜松医大教授）。

データ解析委員会：6つの解析プランが進行中。多治見（岩瀬）、久米島（澤口）スタデーは有名。開放と閉塞隅角型の疫学は間もなく終点。濾胞感染（山本）、後期緑内障の予後（杉崎）、15mmHg以下例の進行解析（吉富）、ゲノム解析（中村）、これらは進行中で、夫々の将来の結果に期待したい。Max血圧が高いとか、

Min血圧が低いとかで視野の進行スロープが急になるとか。それを信じてよいのか、私は信じたくないが、未だ本当の事は分からない。統計学には慎重を期してもらいたい。

この学会では取り上げられなかったが、最近ではPOAGの脳圧が低いことが話題になっている。追試は困難である。全国唯一の脳研究所のある新潟での追試の可能性はどうであろうか。Trans-laminalの圧差がなにほどの意味をもつか。気になるところではあるが、私としては緑内障視神経症の本態とは病態学的に関係ないといわざるをえない。1996年に7名のNTG患者の脳圧測定では正常であったという報告が日本人とエチンバラの協同研究でBrit J Ophthalmolに記載されている。

第3回中日緑内障シンポジウム「閉塞隅角緑内障」：学会初日に別枠として開催。中国、日本夫々3名ずつの演者が参加した。定義、分類、治療法、について。国際分類、と自家分類、自家治療法など、述べられたが、なにも強いて一致させることもあるまい。中国では急性発作には、前房穿刺がルーチンで、日本では寧ろ禁忌。中国側は、その安全、有効性を主張した。中国は余裕が出来ると、やがて今は無視されているNTGに取り付くのではあるまいか。

シンポジウム1：緑内障疫学調査「東アジアの中の地域性」澤口、岩瀬氏の司会。多治見、久米島スタデー、北京眼スタデー、Namilスタデー（韓国）が、述べられた。韓国ではNTGが3.07%（多治見では3.6%）、POAGが0.78%（多治見では0.3%）PACGが0.52%（多治見では0.6%）で類似の所見である。久米島ではPACGが3.9%であり、これは大変な事実で地域性、民族性がかかわっている証拠か。中国はもっと多いかもしれないが、詳細の報告なし。嘗て台北大の洪伯廷名誉教授が述べ、今回も誰かが述べていたが、最近のアジア地区の傾向で近視が増えているので、PACGは減り始めているのではないか、隅角が深くなって、PACGが発症し難くなっているのではないかとおもわれている。

イヴニングセミナー1：「徹底生（なま）討論会、緑内障って…」これぞ大阪気質そのもののタイトルだ。桑山会長を行司に、3人の演者に夫々「俺が正しい」ということを自由に語らせ、北沢、白土、山本氏のご意見番に判定と見解をのべてもらうという相撲を真似たものだ。つまり、優れた研究者ほど夫々が自分の独特な緑内障学をもっており、相容れない部分も多く、勝ち負けは兎も角もそれが

発展のきっかけにもなればよからう。

沖縄の酒井氏は閉塞隅角PAC、と閉塞隅角緑内障PACGの定義、分類がISGEO (International Society of Geographic and Epidemiological Ophthalmology) が現実にそぐわないままにきめられてしまい、大変困っている、したがって治療適用でも問題があり、何とかせねばならない。だいたい閉塞をよく知らない白人達が決めたからなのだ…という意見であったように思う。これには現段階では疫学に関してはISGEOに従うしかないのでは、とご意見番号締め調であった。愚かなきまりだ。研究は自由であるべきだ。

中村誠氏 (神戸大) は原発性と続発性の境界が不明で、学生の講義でNTGでは説明困難となると。病態未だ不明だから矛盾が出るわけで、眼圧に影響される視神経症といったところで、解決にはなるまい。

福地健郎氏 (新潟大) は高眼圧症はすべて緑内障視神経症の予備軍とみなすべしとの主張であったようにおもうが。遺伝子の有無で神経症になったり、なり難かったりするとおもうが、そこが問題で、臨床上では境界は決め難い。「高眼圧症」とは日本独特で、保険請求診断名に過ぎない。

若い研究者は、既存の説に捉われず、自由に突き進んでもらいたい。壁にぶつかっても、ひるんではいけないのだ。最期までやり通しましょう。意見を求められて私は、Neuropathyといういい加減で、分からない表現に惑わされてはいけない旨をのべた。

シンポジウム2：「どこまで出来る画像解析」白柏基宏氏 (新潟大) らがオーガナイザーで、4人の演者が夫々HRT、GDX、T-OCT、S-OCTについて豊富な経験を専門的に解説した。教室の八百技君はその一人。これらは「金メダル」をねらった感度と特得度のオリンピックみただが、いまだしの感。アナログに対しデジタル解析でどこまでアプローチできるか。

シンポジウム4：「難治緑内障対策」8名の臨床のベテランの夫々が、工夫してうまくしのいだ臨床経験をのべたもの。臨床は多様で一筋なわではいれないが、困った時の参考になろう。煩雑になるので原著にゆずる。

シンポジウム5：「質の高い眼圧治療を目指して」：山本、木内教授司会で演者4名、桑山会長をくわえて全7名がデスカッション。

Brandt氏 (カリフォルニア大) 「角膜中央厚み (CCT) と21世紀の新案トノメ

トリー」：CCTで眼圧値は影響される。しかし換算は意味無し。角膜の生物物理的性質が大問題で、いろいろの方法があるが、24時間の眼圧値がのぞまれる。現在24時間眼圧モニターをコンタクトレンズ使用で、ラボでは成功しつつあるという。角膜のヒステレーシスが問題らしいが、粘弾性がそんなに影響するとは思えないが、まあ期待しよう。

相良健氏（山口大）「眼圧測定に影響する因子」：現在の常識的解説。CCTに影響されることは否定すべきも無いが、生物物理的に超正確な瞬時眼圧が測れても測定者の満足だけで、臨床的意義は余りないとおもうが。

原岳氏（原眼科）「眼圧の日内変動と姿勢変動」：就寝時では臥位で眼圧測定することで自然変動の眼圧が分かるから、これをベースにコントロールすることが大切と。その通りだが、入院と医師の手数で困難があろう。24時間モニターが欲しい。

福地健郎（新潟大）氏「眼圧、治療（薬物、手術）と視野進行速度」：盛り沢山の内容で、豊富な症例から、合理的治療はやはり眼圧を下げることにあること、POAGなど高眼圧タイプは、眼圧値とMDスロープに優位な相関がみられたが、NTG群では有意ではなかった。しかし高眼圧群では12mmHg、NTGでは8mmHgを境に進行速度の速い例はみられないという。統計処理すると、凸凹が平らになって、相関が消えたりするが、眼圧との度数分布でみると、眼圧の低いほど視野進行の速い率は減っているという。後の結論は聞きのがしたが、15年前、私が定年退職前にやったレクトミー（MMC）で、他眼は薬物治療の例では、低い眼圧のレクトミー眼では進行が20年ほど停止しているが、薬物治療眼はかなり進行してしまったという症例の紹介あり。そこがポイントであるが、眼圧下降法の選択は総合的判断で、ということになろう。

全体討論は症例提示で、ステージの7名が参加：45歳女性7年前よりNTG治療、眼圧14、12mmHg（R、L）、MRI異常なし、家族歴無し、年-0.4dB進行。どうすべきか？日常こういう例に悩まされるので興味津々。討論でコンセンサスを得たことは、可能なら点眼のwash outをしてみることに、日内変動測定は、総論賛成、各論では実施が大変。入院できたら正しく点眼でコントロールされるか検討、その上で必要なら手術すべし。だがNTGは先ず上視野がやられるから生活上不自由がなく、下視野がやられ始めたなら手術すべきだ、…という具合で「質の高い」とは現在ではそういうことだと理解。下視野が先にやられる例もありますよ！Brandt氏は房水流出率の解明にこだわっていたが、失礼ながらNTGをご存知ないのではないかと思う。

モーニングセミナー2：「Trabeculotomy ab interno」これはゴニオトミーみたいに内側からTrab. を剥ぎ取るもので、Trabectomという新装置をもちいる。私自身、30年も前に一例で自己流にTrab. をはぎとったが、眼圧下降は思わしくなかったので以後中止した。それより更に前に名古屋の杉田氏が執念深く多数例に実施したが、ことごとくうまくなく、中止したという歴史がある。今回はカリフォ大のBaerveldtとMincklerの両氏が来て講演。途中から聴いたが、思うほど眼圧は下がっていなかった。30mmHg以上の高眼圧の多い白人にはよいのかもしれないが、Mincklerに直接質問したら、手術部の癒痕化が無いわけでもないようだ。シュレム管外壁の開口部がオープンに留まったら、腹圧がかかる度に前房出血してひどいことになるであろうに、剥ぎ取った部分の適当な癒痕化が「神頼み」で、いい加減なところが問題だ。結膜に触れない利点はあろうがab externoに劣るようだ。続いて名古屋の2人の先生が夫々Baerveldt氏に弟子入りした成果を発表、杉田氏以来の名古屋人の執念か。

ランチョンセミナー8：「新世代OCT RTVue-100でここまでわかる緑内障」フーリエドメインOCTの進歩は、発表される機会毎に、よりすぐれたソフトで見事な微細構造と視覚化に成功し、驚くばかりだが、まだまだ進歩が続くとおもうと、適当に付き合うほうがよいかな。千原氏（京都）と富田剛司氏（東邦大）が使いこなしの経験を披露。だが、質から量へのコンバートはどこまで行か、そろそろ限界に来ている感あり。

一般演題、ポスターは私の関係部分で2-3討論したのみで、あとは時間がなく失礼した。

以上は私のキャパシターの限界に留まっているので、結論付けられるような印象ではないが、総体的には診療の部分では足りない部分を埋め、更に前進して、レベルが着実に進歩し、国際的にもコンセンサスが得られる状況となっており、その努力を評価してあげたい。だがなにか足りないものは？と問われたら、真の病因追究のための新たな切り口発見への熱意が薄れていることか。それが一番難しい本態論ではあるが。

(2008年9月23日、秋分の日)

POAG（広義）に血管新生が起こらないのは

初めに、POAG（広義）とは、日本の「緑内障診療ガイドライン」にならい、92%をしめる正常眼圧緑内障（NTG）と、8%のPOAGを含む原発開放隅角型緑内障の総称であることをおことわりしておく。この型の緑内障には決して血管新生は起こらないというお話しである。

眼圧が正常または、それ以下にもかかわらず、緑内障視神経症（GON）が発生したり、多くの症例で進行を止めないのはなぜか？それは眼圧も関係はするが、それ以外の諸原因も作用するからで、その代表者は、血流障害であるとするのが、現在、国際的最先端の学者、研究者達のコンセンサスである。

分子生物学的研究成果では、直接GONと関係している乳頭のアストロサイトとか篩状板細胞の動態やら、色々なサイトカインの作用が明らかになりつつあるが、その大元の原因として教科書的に、必ず虚血とか血流障害がかかわらせている。

私はそれらの説はすべて根拠のない単なる推定に過ぎないことをヒトおよび実験病理組織所見をベースに「虚血はない」と反対し続けている。そしてGONの本態的な原因は篩状板ビームの代謝異常そのものと主張してきた。もしも虚血とか血流障害が持続してGONが進行するならば、その過程で当然VEGFなどの因子が産生されて糖尿病網膜症のように、血管新生が起こらねばならない筈である。そんなことは実際には起こり得ないから、それだけでも、いわゆるVascular theoryは成立しなくなる筈なのに、だれも疑問に思っていないのは自己欺瞞である。虚血とか、血流障害の介入は、理論的、実験的には当然考え得るが、現在信じられている根拠らしきものは、すべて、間接的、或いは統計的なもので、なんら「エヴィデンス」ではなく、ひとつも実証はない。また私の大量の追跡調査から、血流障害が原因と信じられている現象はすべて、プライマリーではなくて、セカンダリー、つまり原因ではなくて結果にすぎないことをあきらかにした。虚血現象の代表と見做されている緑内障乳頭の蛍光撮影でのセクター型充盈欠損は、いかにも虚血性とか血管閉塞性のように見えるが、真実は虚血ではなくて、緑内障の本態に関係した、多分、機械的原因で先ず軸索束がセクター型に抜けた後で、その部分を栄養していた微小血管網が不要となり、セクター型に減弱退行して、乳頭部にセクター型充盈欠損をしめしているにすぎないことを追跡調査で

明らかにした。続発性退行変化なので、綺麗なセクター型に充盈欠損がおこるので、原発性の虚血では綺麗なセクター型にはならないものだ。ベーチェット病では乳頭内毛細血管に血管炎やら、閉塞がみられ、セクター型のRNFL欠損がみられるが、乳頭部の虚血の病状は緑内障とは異なっているし、蛍光所見も全く異なることが正しく認識されねばならない。盲信すれば全ては終わりだ。何の進歩の道も残されない。

軸索が障害される前から、虚血があるという証明はないし、GONの経過からみて常識的にもありえないことである。低血圧の人がPOAGになるわけではない。乳頭血管の血流速度、血流量や酸素分圧が視野欠損に平行して減少することが証明されてはいるが、それら単に平行して存在しているというもので、GONの原因であるという証明は皆無であり、むしろ続発的処理現象に過ぎないことが私のlongitudinal studyから強く示唆される。

またよく見られる乳頭縁出血はGONの原因とみなされているが、それを実証した研究報告はひとつもない。軸索束が消失した後で、支えを失った毛細管が牽引力をうけ、血管壁の小亀裂をきたして小出血したに過ぎないことを電顕病理組織できらかにできた。出血部にはなんら血管腔の閉塞は存在しないこともきらかにした。乳頭縁出血はその部に軸索障害が過去にあったということと、その部で軸索障害のメカニズムが今も活動をしていることを示唆する症状というか、旗印なのであって、原因そのものではない。

話をもどして、既に述べたように、糖尿病網膜症では、慢性の網膜毛細血管の閉塞で、血流障害が慢性に進行することでVEGFなどが産生され、やがて著明な血管新生がおこり、網膜が荒廃する。そして虹彩や前房隅角にも血管新生が起こり、末期的な頑固な血管新生緑内障となる。網膜の慢性血流障害が最後に血管新生を誘発することは病態生理学的常識である。

つまり、緑内障視神経症の原因に慢性の虚血があるとすれば、特にそれはNTGに関係深いとされているが、それならば、緑内障でも糖尿病網膜症同様に血管新生がおこらねばならない。ところが、原発緑内障では末期にいたるも、血管新生が起こらないことは万人の認めるところである。之は決定的矛盾であり、虚血はありえないことを実証しているということになる。

繰り返すが、私は30年ほどまえから、この矛盾を国の内外で指摘してきたが、トップレベルの国際的研究者でもそれには答えられず言葉をにごしていた。それにも拘わらず、依然として血流障害説がGONの有力な原因として国際的にまかり通っているのは常識的な好み、というか無知による天動説みたいなものであろう。

ところが、先日読んだArch Ophthalmol 2008; 126: 679-685の論文に些かショックをうけた。私の疑問に対してのひとつの反対回答が提示されたのである。

一口でいえば、「POAG眼に限り、血管新生を起こり難くしている分子生物学的機構がある」というものである。つまり、GONに虚血が関与してもPOAGに限って血管新生は起こり難いというわけだ。これはHernandez女史の論文で、この人は大変高名な基礎的緑内障研究者で、緑内障で有名なセントルイスのワシントン大学で活躍中に、新潟での第15回日本緑内障学会の特別講演に招待され、期待されていたが、彼女の身の事情でいわゆるドタキャンされてしまったひとである。特に緑内障乳頭での軸索障害原因の研究では他の追従をゆるさない素晴らしい業績がある。彼女の所属をみると、今回は新潟大学眼科から黒澤、沢口、安藤、福地、上田らが相次いで留学したシカゴのイリノイ大学に栄転しているようである。

このHernandez女史らの論文は、乳頭のアストロサイトを正常眼とPOAG眼から分離培養し、Proangiogenic factor (Vascular endothelial growth factor C及びPlatelet-derived growth factor A) とAntiangiogenic factor (Collagen XVIII, とADAMTSL-3) を分析した。ところが、POAGから分離されたアストロサイトは、正常眼からのそれに比して、著明に血管新生を抑制する方向に機能することがあきらかとなったという。

この結果を額面通りに受け止めれば、女史の結論にあるように、緑内障に虚血や慢性の血流障害があっても、血管新生が起こらなくてよいので、血管新生が起こらないからと言って血流障害が緑内障にはないと否定できないことになる。これは私の否定説にたいする強烈な反論である。

だが、この実験的事実だけで血管新生が起こらないことを説明しきれないとおもう。

血管新生の予防とか抑制効果は、正常眼に比してのことで、アストロサイトの培養で、それらに関係している抗血管増殖因子のレベルがPOAGのみ極端に増加しているわけではないから抑制効果は程度問題で、血管新生のある緑内障が存在しても良い事になる。だからPOAGで完全に血管新生が起こらない説明にはならない。

網膜面でもPOAGのアストロサイトが乳頭のそれと同じように機能するものであろうか。POAGの人が糖尿病網膜症になったら、神経節細胞を失った末期POAGは兎も角も、軽度のPOAGでは乳頭部には血管新生が起こり難いものであろうか？

臨床的な詳細な観察からすれば、GONでは、ニューロンも血管も老化と同様に何時の間にか消えてゆくもので、その過程には目立つような細胞浸潤はなく、アポトーシスのようなメカニズムが働いて、退行変性してゆくもので、虚血とは関係のない現象とおもわれる。又前述の如く、臨床的には、虚血を思わせられるような現象はPOAGにはみられない。

つまり、網膜や乳頭血管は、栄養を与えていた対象（視神経線維束）が最初になくなってしまふから、不要となった血管は退縮してしまふもので、血管を新生して栄養を与える必要は全くないので新生は起こらないと考えるべきであろう。Hernandezの実験結果は真の病態を示唆するものではなくて、緑内障の一つの処理過程の特徴を示したに過ぎないと理解される。

POAGにBRVO（網膜血管分枝閉塞症）がよく合併するが、その場合に血管新生が起こりえないものであろうか。起こらないなら、光凝固は意味がないし、寧ろ禁忌となる。残念ながら私のキャパシティーをこえるので明らかにできない。

私の結論は、正常眼の乳頭と異なり、POAGの乳頭のアストロサイトのみが血管新生を抑制する機能を有しているとしても、それは比較的な問題であり、また血流減少は網膜にもあるわけで、血管新生が起こらない理由を説明し切れない。しかも上述のように、虚血がGONに関与しているとするエヴィデンスがないので、現段階ではHernandezの新説は、Vascular theoryを肯定する根拠にはならないとするのが妥当とおもわれる。そしてその実験結果はPOAGが視神経軸索が萎縮する際の付随的処理過程といえよう。

私は血管説主張者達を揶揄しているわけではない。寧ろ実験に基づく現在の統計的結論だけでエヴィデンスのないのにGONの原因と考えこんで、安心して終わってしまうのを恐れている。真実がそのために糊塗されて天動説の如く盲信の世界から一步も出られないからである。Cross-sectionalな単純な統計的結果からでは、病因に関してはなにも結論できないことを認識しなければなるまい。最近流行している「リスクファクター」といういい加減な表現に惑わされて安住してはいけぬ。実施は困難を極め、誰もやる人はいないであろうが、意欲のあるひとはProspective studyに向けて挑戦してもらいたい。しかし私の推定では、それによる結論は「GONに虚血は関与しない」となり、私の説を肯定する結果となり、血管説主張者は己自身の説を否定するエヴィデンスを得ることになると予測される。それはそれでありっぱな学問であり、尊い結論であるに違いはない。

(2009年3月春分の日)

第 97 話

眼底のステレオ観察に魅せられて —青い時代から—

今から40年近い前のこと、私は教授就任当初から、特に緑内障の診断に、ステレオ写真による観察が、最高の診断能力を発揮すること、特に拡大ステレオ撮影が極初期の変化も捉える事、平面撮影の7倍もの感度のあること、経過観察には陥凹の僅かの拡大をも捉える事などをベースに発表し、主張し、実際に大量の撮影と観察を実施してきた。もっとも当時教室では、緑内障研究を進めるための装備も、技術も、経済的裏付けも、無に等しい状況で、ありものの活用で、何とか研究を始めたという有様ではあった。

日常、我々は、世の中を両眼でステレオ観察しながら生活しているので、あらためてステレオ観察といっても、あまりピンとこないのではないか。日常の人物やら風景写真は二次元の平面写真であるが、それが生活習慣から立体のように錯覚してきているので、なんの違和感もなく、わざわざ立体撮影して立体を誇張して見る必要は全くないし、誰もその必要を感じてはいない。したがって、立体カメラの製造販売は殆どされていない。おまけに立体写真は立体ビューアーを用いないと観察でき難いという大きな欠点がある上に、誇張された立体感は生理的感覚とは異なっている。つまりなじめないのである。そんな習性からか、眼科医でも、眼底を立体観察すれば多くの情報が得られることは理解してはいるが、それほどのもあるまいとか、立体眼底カメラを購入せねばならない等々ややこしいこともあって、実際にはごくわずかな眼科医が実施しているに過ぎず、それを薦めている指導者自身も余り実施していないようで、結果的には立体眼底カメラは作っても売れず、メーカー側は遂に製造を中止してしまった。だが、視神経乳頭及びその周辺の観察では、立体と平面では天地ほどに違う情報量で、平面のみでは診療レベルが著しく落ちることを覚悟せねばなるまい。残念なことである。

そもそも我が眼科教室で眼底の立体観察をするようになったのは、私の先代の三国教授のアイデアによる。教授はアイデアのみで、ご自身ではステレオ観察されたことは全くなくて、臨床応用よりは、計測に興味をもち、数学の強い門下生に命じて、乳頭陥凹の形態や容積を算定する方法を立ち上げた。これはマニュアルベースで、なかなか大変な手数がかかり、おおまかで、恣意的な面もあり、方

法論にかんする論文作成のみで終わった。

それから約50年あまり経た現在、それらの精密な計測値がコンピューターで一瞬のうちに数値として出てくる時代になり、とくに緑内障の早期診断、経過観察に威力を発揮している。変われば変わったものであるが、三国教授がご存命なら嘗てのアイデアが実現されて“お前らが、もさもさしているから、やられてしまうた！”と佐渡弁で残念がられることであろう。もっともハイテク専門家といえども、それは超エリートにのみに可能で、我々がどんなに頑張ってもどうにもならないことではある。

私は、当初何とか計測の実用化を考え、眼光学に強い武田啓次君（現、長岡日赤副院長）と共に、暑いさなかフーフー言いながら東京の国の地図作成のための航空立体計測センターを訪れ、乳頭陥凹の計測を依頼してみたが、等高線をマニュアルで実施しているにすぎず、大まかな上に、量的表示はできず、それに2週間もかかり、さらに一枚数万円請求され、応用の見込みなしと断定し、方針を変えて、ステレオの精密観察、記録に徹することにした。

計測の方面では、やがてコンピューター技術の進歩につれて、最初はステレオ眼底写真の立体解析によるイメージネットが導入され、更に簡略小形化され、オートマチックに瞬時に計測値が得られるHRT、GDx、OCTへと進歩を続けている。これらは、しかし、ステレオではなくて、モノオクラルの所見を高度にデジタル・パターン化するわけで、ステレオ観察とはかならずしも一致はしないという欠点やら問題点はあるが、大変な進歩である。

かくて、計測による緑内障診断がスタンダードになりつつあり、ビジネスライクに外来で診断が処理されてしまう傾向となった。それは現代社会のありかたに沿うものではあるが、私のごとき古典的、アナログ的に育ってきたものにとっては、そんなジャンルのありかたを受け入れはするが、もっとアナログ的ジャンルも残さないと、緑内障の本態、実態そのものを知らないままに、数値のみで片付けられて、「架空のデジタル緑内障」を創り上げ、本物と錯覚したままに研究方向を誤ったり、興味を失ってしまうことを恐れるものである。

超微細な計測が出来たからといって、決して緑内障が理解されはしない。

私は緑内障眼のステレオ眼底観察に魅せられ、大量の資料と時間と経験を積み、世界広し、といえども私の右に出る者はないであろうとの自負と自信を持つに到った。そしていくつかの新発見をすることができた。めばしいものをいくつか以下に上げてみよう。

- 1) 視野が下半部のみ障害があり、担当のRNFLに欠損があるときでも、正常のはずの視野上半部担当のRNFLにもすでに薄く抜けはじめている事実を確認した。つまり自動視野計は感度が劣り、RNFL異常所見は視野の数年以上前から始まっているのだ。そこで、当時欠損defectという大まかな表現しかなかったのが、Thinningという表現をあらたに導入した。これが早期発見の基礎となったが、ステレオの独壇場である。35-6年まえのことである。ごく最近の論文で、上半視野異常眼の下半正常視野にも既にGONが始まっていることが新発見みたいに述べられているが、今更何を、とあきれている。

Thinningという表現は重要なのに、相変わらずDefect万能で、愚かなことだ。

- 2) NTGでも、僅かの眼球圧迫で眼圧を6-8 mmHg以下に下げると、すぐに乳頭陥凹が浅くなることを観察し、実証できた。つまり、NTGでも正常眼圧という圧レベルは陥凹部では負荷になって視神経を圧迫していることが明らかである。これが、篩状板の進行性の脆弱化という思想を緑内障本態論と結びつける契機となった。
- 3) 陥凹底をステレオで見ると、上外方のセクター型RNFL欠損部の神経束が通っていた陥凹部分が洞窟のように局所的に落ち窪み、篩状板孔が拡大変形している。其の部の脆弱化と変形をしめすもので、緑内障以外にはみとめられない特異な所見である。乳頭陥凹底の浅い層の篩状板poreの変形は、スリットランプでもステレオで観察できる。

後日、最新の3D-OCTを駆使して、篩状板部にみられる緑内障のみ出現する“シンボル”を発見、同定できた。

- 4) 乳頭およびその周辺の、進行に伴う形態変化は、初期には鋭敏で診断能力は抜群であるが、陥凹が50%をこえると鈍くなり、進行の目安としての鋭敏度は視野に劣る。
- 5) 緑内障にみられる乳頭縁出血の大半は、既存のRNFL欠損部に起こり、通常の写真では出血の起始部は網膜面にみえるが、ステレオではそれより先の急峻な陥凹壁途中から発生していることがわかる。ここは牽引力の強く作用する部分である。またRNFLのセクター型欠損に接する健常網膜部に出血が発生して欠損の原因の様にも見え、視神経障害の原因説がはびこっているが、矢張り、ステレオでは出血の起始部は既存のRNFL欠損部相当の陥凹壁にある。既にAxonが消失してしまっていて、支えを失った毛細血管が牽引力をうけ、血管壁の小亀裂による小出血に過ぎないことを電顕で確認し記載した(1993)

し、最近、3-D OCTで陥凹底の表層変性部の牽引による剥離で出血が誘発されていることを推定しめる所見を得た(2009)。

序でながら、最近(2008、Ophthalmology 115: 2132-40) ソール大學で、出血部はRNFLに異常なしに見えるが、red freeではRNFL lossがあるから早期診断に重要と報告し、その後OCTでも確認している。つまり、専門家でも今頃になってそんなレベルでようやく眼底を見るようになったということだ。私にしてみれば今更、なにをいうか、とおかしくなる。緑内障のRNFLの障害は虚血と異なり、その部だけでなく大規模に起こっているのが特徴なのだ。

- 6) ビマンセイ(diffuse) RNFLの抜けと見られている所見は、ステレオでみると、ビマンセイではなくて、セクター障害のいくつかの重なりであることも明らかにできた。篩状板のpore単位の障害が基本ということの実証である。計量では解からないので、アナログステレオの効用である。
- 7) 乳頭周囲のコーヌス状のものは、PPA(Peripapillary atrophy)と表現され、緑内障眼では統計学的にはこれが正常眼より大きく、虚血が原因というのが定説であるが、この説にエビデンスはない。寧ろ事実是否定的で、ステレオでみれば、正常眼同様にZone α も β も綺麗な曲線型のコーヌスであって、決して虚血型の蚕食コーヌスではない。これは視神経線維層を残して、それより深部の網膜、脈絡膜組織が均等に退縮しているもので、網膜や脈絡膜が乳頭縁から牽引、退縮などで離れてゆく機械的な機構によるものであろう。一種の加齢現象で、正常眼でも加齢と共に拡大しており、緑内障特有ではない。

緑内障でしばしばBruch膜端で牽引力のため軸索流が圧迫されて網膜側に腫脹しそれが網膜を圧排しPPAが拡大する例があることを動物実験、NTGの病理所見で証明したが、どうゆうわけか、殆ど理解されていない。最近、OCTでもそれを確認している。

高齢者では、結膜下でテノン囊が輪部より離れ、赤道部に向かって円形に退縮している事実と、よく類似している。弾性線維の退化などによるものであろう。虚血と単純に信じてしまうと、虚構の落とし穴に落ちてお先真っ暗になろう。

尚、近視コーヌスでは、Bruch膜も後退してコーヌス部にその膜がないことが根本的な違いである。

- 8) 「岩田の現象」網膜神経線維層(RNFL)は、恰も硝子棒を重ねたような構

造で、屈折力を持ち、其の重なり程度で、総合された屈折力が異なる。一種のレンチクラールレンズの重なりで網膜が被われているのである。従って、検眼鏡とか眼底写真でみる眼底像は実は凸レンズ効果による“拡大虚像”である。RNFLが緑内障で薄くなると、焦点距離が変わり、眼底の見えかたが違ってくる。具体的には、薄い部分では、透けて見える脈絡膜の紋理の位置が網膜よりも前面に実像を結び、ステレオでは網膜前面に浮いて見えるという矛盾が起こる。

これは自称、大発見であるが、眼科の歴史のなかで、だれもそのことに気付いた人がいないとは驚きである。おこがましいが「岩田の現象」とでも命名したいところだ。

要するに、我々が見ている眼底像は拡大虚像であり、脈絡膜紋理が網膜前面に浮いて見えるのは、そこのRNFLが薄くなって凸レンズ効果が強く働き、逆立体となることの実証なのである。早期診断に鋭敏な力を発揮する。

- 9) 乳頭の蛍光撮影で、セクター型充盈欠損は虚血の証拠と単純に認識されているが、これは誤りである。欠損部といえども、ステレオ観察では微細な血管網が残存し、詳細に長期追跡すると、先ず視神経束がセクター型に欠損し、そのあとに、その欠損部を型取って血管網が減弱しているにすぎないことをあきらかにできた。つまり虚血ではなく、酸素の需要と供給のバランス維持の為の、血管網の退行性減弱という生体反応に過ぎないのである。私はこれまでに繰り返し主張し実証例をしめしてきたが、どうゆうわけか無視されていることは、緑内障研究の方向を誤らせるものと危惧している。学会内のムードに迷わせられて、真実に眼をつむってはならない。日常簡単にできるCross-sectional観察だけによる誤りで、統計学による推定がその誤りを助長しているのだ。我々教室研究グループが手数と労力のいるLongitudinal観察を取って敢行したことにより真実があきらかになった。我々以外にそれを実施した人がいないのは不可思議である。誤った方法論は誤った結論を導くのだ。

GDxという機器は、RNFLが複屈折力を持ち、その時間的ズレがRNFLのレンズ層の厚みに相関することから、RNFLの厚みを算定するもので、角膜などのノイズの補正で絶対値に近づいてきた。その厚みの減少を他角的主症状とする緑内障の診断、経過の量的表示に威力を発揮している。これは私の主張する凸レンズ効果とは異なる現象であるが、RNFLの光学的屈折力に着目している点では同類

である。ただ軸索流の分子構成変化で、サイズが変わらなくとも、複屈折力による遅延時間が変わるという研究があり、興味もたれる。

さて、国際的な著名学者達は、コンピューター機器の著しい発展にも拘わらず、眼底のステレオ観察はもっとも鋭敏であり、その重要性を失うことはないとのべている。私の考えとよく似ていて、緑内障の早期診断に最新の精密機械を駆使して、それらの能力を比較検討してその成績を次々に発表しているカリフォルニア大学、ジュール・スタイン眼研究所のカプリオリ教授のグループは、「Optic Disk and Nerve Fiber Layer Imaging to Detect Glaucoma」(Am J Ophthalmol 2007; 144: 724-732)と題して論文を発表している。ごく初期で確実な緑内障眼について、OCT (Stratus)、GDx Vcc、HRTⅢの夫々と、熟練者によるステレオ眼底写真の緑内障診断能力を検討した。ROCカーブを用いて検討すると、特異度、感度、の共にすぐれているのは、なんと、もっとも単純なステレオ写真であったという。最新のOCTがそれに続いていた。私が経験し主張してきたことを裏付けている。

(2008年1月、末日、寒い日に)

追記：そのあと、4月開催の日本眼科学会総会（横浜）での機会展示場で、珍しくK社が新しい眼底ステレオカメラとその作品をデモしていた。偏光利用のステレオで偏光眼鏡を使用するが、画面が大きく、乳頭がひとの顔くらいの大きさで、その明るくデリケートな描写におどろかされた。まるで、網膜という家の中に入って、部屋のなかを観察している感じである。乳頭も二階から、ロビーを見下ろしているような具合に観察される。これはデジタルカメラの進歩による結果ではあるが、しかし、私が教授就任当時の36年程前、6×6cm版の対という大版のアナログステレオが最高で、微細な眼底の立体所見が得られることを研究に診療に応用した当時のものとさして違いはなかった。これらの欠点は量的表示が出来ないため、論文の材料にはなり難く、研究者にはかえりみられなくなること。しかし、じっくりと観察して、緑内障の本当の姿を深く認識するには必須であり、緑内障研究の本道を誤らないためにもこのような観察は欠かせないのだ。本機は予想を遙かに超えて大変高価で、教育機関に設置されるに過ぎないであろうから、K社に悪いが、僅かな限定数の製作で終わってしまうのではないか。余計なことではあるが、輸出に向けるしかないであろう。本機をテストした某大学眼科は、鬼の首を取ったみたいに俄かにステレオの重要性を主張しているが、今更な

にを…とおかしくなる。そんな高価なものでなくとも、既存のステレオ眼底カメラでも十分に利用価値がある。

もっとも、眼光紙背に通るほどの高度の緑内障研究能力と意欲がなくては、どんなすぐれものを見ても2次元のレベルで終わるであろう。

尚老婆心ながら、現在、各種量的表示法が万能の世界になりつつあるが、それらは流行語で表現すれば“できちゃった痕”を統計学で判断しているに過ぎないので、動いている“現実そのもの”ではないことを理解しておかねばなるまい。

尚又、私が3-D OCTで同定した緑内障シンボルが日常の診療でも「真偽鑑定」に決定的役割を演じ、更に動いている現実そのものをリアルタイムで観察出来て、緑内障の研究に新しい世界が拓けるものと期待している。

(2009年7月初旬梅雨の晴れ間に)

第 98 話

一枚のNTGの乳頭組織像から

—組織像 大寒、立秋 ひもすがら—

私の教授在職中のなかごろに、中等度のNTG眼で、管理中に、右の眼底周辺部に悪性メラノーマを併発している疑いが濃厚なため患者の同意を得て、眼球摘出して診断を確認し、同時にNTGとしての組織像を発表した。慢性型の開放型隅角緑内障の乳頭部の病理組織像に関しては、世界ではいまだ明確な病理組織の記載例はなく、この組織像は“超貴重”なNTGの眼組織像で、日本眼科学会や緑内障学会の特別講演などで、その特徴を繰り返し報告した。私の主張する機械説のかけがえのない根拠となった。

これは当時の教室の黒沢明充君夫妻、沢口昭一君（現琉球大教授）等の眼病理グループが作成してくれた組織像であるが、ただの一例に過ぎぬとは言え、観察しているうちに従来の諸説を覆す驚くべき所見を秘めていることに気付き、朝な夕な眺めくらしただ。中でも眼圧が正常にもかかわらず、篩状板は後方に圧縮され深い陥凹をつくっているという事実、これは篩状板の枠組みが弱くなって、正常眼圧にも耐えられない事実の証明であり、ビームの伸びた輪が中を通る視神経束を、真綿で首をしめるように圧迫し、軸索流の貯溜で神経線維が大きく

脹らんだり、変性したりして機械説が現実にはディスプレイされていること、その部で軸索が激しく障害されているところでも栄養毛細血管には異常がなく、血流障害は存在しないこと、さらに同時に作成された走査電顕像では、陥凹底の篩状板のporeやそれに続くチャンネルが変形したり、屈曲したりしていること、などなど、まるで未だ知られざる新世界を覗いたようで、感動したものだ。

しかし、こんな凄い宝物なのに、学会では、そういうこともあるかといった程度で無視されたり、忘却されたりしてしまった。エリート集団の国際緑内障学会（バリ島1986年）では、Spaeth教授に後天性ピットの可能性を質問された程度で、核心に迫る質問はなく、些か気がぬけてしまった。後日の日本緑内障学会では、実験緑内障のトップDon Mincklar教授に先天異常があるのではないかとコメントされたが、お門違いの発言である。

それは、現在の研究の動向として、臨床研究は兎も角として、他には得難い病理組織所見が一例に過ぎぬと軽視され、専ら分子生物学的所見が重要視されて、それなしでは学問ではないような風潮となったからでもある。私自身は現在の分子生物学のレベルは、まだまだ人間の浅知恵レベルで、真実には遠く及ばないと、高みの見物視している。恰もそれは、“火付け”が原因で大火災がひきおこされているにもかかわらず、それは木材の炭素の強い酸化作用が原因なのだ、と断定して、“そうだ、そうだそれに違いない”と付和雷同しているようなものだ。原因とは無関係の複雑な化学的現象をいくら究明しても、原因には結びつくわけがない。私は分子生物学的諸現象は、障害を受けているニューロンをうまく処理して、視機能障害が拡がらないようにする複雑なニューロン、グリア、ミトコンドリアなどのあいだの未知のcross-talkの過程を示しているものと考えている。

私が、なんと言われようと、頑なに自説（修飾された機械説）を主張しつづけている根拠は、この貴重な組織像によるもので、生涯変わることはない。

この数年、spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) を駆使して、篩状板部における緑内障性視神経障害のメカニズムのimagingに躍起になっているが、まるで乳頭部の組織切片を生体眼で見ているような所見が得られ、段々深みにはまってしまった。実際のNTGの病理組織切片と比較することで、一層理解が深まった。他にも比較すべき病理組織像があればと古今の病理学の教科書を探索したが、緑内障の乳頭から篩状板、視神経に及ぶ詳細な病理組織像に関する記載が一切ないことがわかり、あらためておどろいている。記載はあっても、急性緑内障とか、実験緑内障の病理に限られ、NTGは勿論のこと、

慢性にどんなふうに障害されてゆくのかについては、全く病理所見がないのである。眼球が得難いことが主因であろうが、緑内障は眼圧上昇が原因という古典的解釈に基づき、掲載されている病理像は専ら前房隅角に限られ、それら組織電顕像が豊富に挿入されているのみである。

そんなわけで、最初にあげた拙き俳句のように、ひもすがら、たった一枚の組織像を永遠の恋人みたいに眺め暮らしているのである。OCTと付き合うようになって益々両者の関係が面白くなってきたが、OCTは生きている現在をリアルタイム観察しているもので、固定された組織像とは違った“生々しい”特質がある。

信じられないと思われるかもしれないが、じっと眺めていると、15年前には気付かなかったことを、同じ組織像が色々と教えてくれるので、宝の持ち腐れだったと反省したり、おろそかにしてはならないとあらためて、又“ひもすがら”が始まる。

- 1) 正常眼圧でも高眼圧同様、篩状板が後方に陥凹、その変形ビームが視神経束を圧迫、変性せしめている活動病変の組織像がデモされている。OCTでは篩状板孔が正常型の円形、楕円形から、角ばった型に拡大変形し、断面像では、視神経束、チャンネル共に屈曲している所見が得られる。
- 2) 篩状板（立位）の上方と下方とでは、チャンネルの変形、視神経束圧迫パターンが異なる。上方周辺ではやや細いビームが大量の太い視神経束を絞め、腫脹し、poreもchannelも大きくなっている。下方はやや細いチャンネルが並び屈曲している。
- 3) 組織像では、篩状板チャンネルの前部と、チャンネル後部で視神経束が腫脹、変性し、チャンネルで順流、逆流の軸索流が圧迫され貯溜し、障害を惹き起こしていることを示している。OCTでもそれを推定させる所見が得られ、今の時点での視神経線維障害をまのあたりにできるが、もう一步の解像力がほしい。電顕所見では、視神経障害部の毛細血管は正常で、内腔閉塞や血栓などはみとめられず、機械説実証の有力な根拠となる。
- 4) 篩状板チャンネル内部の組織像では、ビームが視神経線維を絞扼し、軸索流が貯溜し、線維が水泡状に腫脹し変性している。OCTでは、鉛筆様に見えるチャンネル影像の凸凹や不均一性としてみとめられる。ここでも組織像では毛細血管に異常所見は認められない。
- 5) 視神経束の萎縮が進むに連れて、それを包んでいた有髄視神経線維は髄鞘を失うことがOCTでも実証できた。眼底写真による有髄視神経の追跡でも証明。

6) 篩状板孔の拡大変形は、OCTではRNFLやHumphrey視野に異常のない早期から出現している。下半視野のみ異常の上半視野担当篩状板にも、また片眼のみ進行している視野正常の他眼にも篩状板孔変形が顕著である。つまり、この変形は視神経線維束の障害に先行していることが推定できる。この特徴所見を「緑内障シンボル」と呼ぶことにしている。母親がNTGの視野正常の息子にも病的な拡大変形が認められる。脳下垂体腫瘍やCraniopharyngiomaでNTGと鑑別不能な定型的緑内障性陥凹を示す例でも、また、網膜病変による上行性萎縮でも、篩状板孔に変形はみられない。サイズ大の乳頭の大きな生理的陥凹でも変形は認められない。それ故、乳頭陥凹早期診断や早期病態の解明、鑑別診断等に新しい道が展開されよう。SSOHでも緑内障とは全く異なる所見である。

ただしこれらはcross-sectionalな観察で、経過を追ったlongitudinalな観察ではないので、それが今後の課題となる。

- 7) 篩状板孔もチャンネルも拡大、変形したままに留まり、萎縮後に残されたスペースは多分ヒアルロン酸などで埋められている。明確なグリアの増殖は認められない。
- 8) 組織像で、篩状板前部の視神経線維束が腫脹、変性して疎になり、その部分の表層がベースからはなれた分離症のような所見もみられる。OCTでもそれがみとめられる。圧迫と牽引力の活動病変の存在をしめしている。その時の牽引力が、軸索消失で支持をうしなった毛細血管壁を破綻して乳頭出血を惹起している可能性がOCT所見で認められた。
- 9) PPAが大きくとも緑内障ではBruch膜はそのまま残り、Bruch膜の乳頭縁端で視神経線維束が牽引力で折り曲げられ、引き絞られて軸索流が貯溜、線維が腫脹し、その腫脹で、乳頭縁網膜が黄斑部に向けて圧排されPPAが拡大されている。よくみると、圧排部の網膜は変性消失している。ここは視神経症のプロセスがactiveであることを示している。OCTでもその所見が認められ、PPA端で腫脹している所見が明確に捉えられ、視神経障害のリアルタイム観察としての意義が大きい。近視性コーヌスでは、緑内障と異なり、Bruch膜はPPAと共に乳頭から離れる。

眼圧が正常にも拘わらず緑内障視神経症（GON）が発生したり、進行したりするのは、眼圧以外の因子が大きく関与しているからだ、とはエビデンスがないのに、国際的コンセンサスとなっている。なかでも虚血、血流低下、血管痙攣、

などが主因とされ、脳圧低下、免疫不全、ミトコンドリア機能不全、グリアの異常反応、種々アポトーシス誘因、など等あげられている。いずれもエビデンスはない。最近、ようやくNTGでも眼圧がやはりかなり関係していることがコンセンサスとなってきたが、24時間眼圧がコントロールされても進行する例の多いことから、眼圧以外の因子が注目されてはいるが、尚五里霧中である。「鯛の頭も信心から」ではあるまいが、たんなる統計的傍証で満足している現況は学問的とは言い難い。

尚、この組織像とは関係ないが、RNFLの局所的強い欠損は、ischemic typeとかischemic glaucomaと呼ばれ、蛍光撮影で充盈欠損があるので「虚血」が原因と理解されているが、これは誤りで、私度もの労力の要る長期追跡蛍光撮影により、虚血による欠損ではなくて、すでに視神経束脱落が出来上がっているところでは、栄養する必要のなくなった血管網がRNFLの局所的欠損をかたどった形で数年かけて減弱、退行変性した結果に過ぎないことを実証し、すでに特別講演でも報告していることを附記する。

つきつめて考えてゆくと、明確なことは、この一枚の組織像で明らかごとく、正常眼圧でも、高眼圧同様に、篩状板は後方に陥凹拡大し、Poreが大きくなり、チャンネルは屈曲し、内部で篩状板ビームは視神経束を絞扼圧迫し、チャンネル内部、篩状板前部も後部も視神経線維は腫脹したり変性萎縮したりしている。Bruch膜端でも軸索流の圧迫による貯溜腫脹がみられるなどなどである。要するに、篩状板ビームがなにかの機序（これが不明の緑内障の本態）で進行性弱体化がおこり、視神経束を保持できなくなり、絞扼圧迫で軸索流を阻害し、貯溜、腫脹し、視神経線維が緩慢に変性萎縮に陥るものだ。これはエビデンスであって、否定すべきなものでもない。

一枚の組織像であっても、宝の山、それを探索する人のレベルで、砂利に過ぎなかつたり、ダイヤモンドになつたりするのだ。佐渡の金山と言えども、慶長6年（1601年）に（聞くところでは宣教師が）発見されるまでは誰も気付かなかつたわけで、秀吉も家康もそれを利用したにすぎないし、上杉謙信は全く関心がなかつたようだ。

ハイテクの進歩は限りなく、壁がどんどん破られ、優れものが次々と現れて対応に暇が無い。OCTも奥行き分解能は数ミクロンに届き、網膜各層の量定に活躍している。網膜の断層像は見事である。細胞レベルに届くのも遠くないことを思わせるが、横方向への分解能がネックなのだ。

一方、視神経乳頭や篩状板のOCT像は網膜のようにはいかない。篩状板前部のRNFLが200ミクロンより厚いと、光線が浸透し難くなり、篩状板の断層像がぼけてしまう。生理的陥凹部はどうか断層像がえられる。一方、緑内障はRNFLが減少する疾患で、かなり早期から、異常断層像がえられる。それでもリムの厚い部分は断層像は得られない。篩状板の各要素の異常と視神経線維の障害はシンクロナイズして起こるものであろうが、OCTの分解能がより進歩したら、リアルタイムで障害の場と程度と広がりなどが観察できて、治療方針に直接的指針となるであろう。障害が出来上がってしまったあとで初めて異常と判定される精密視野では遅すぎるのである。又進行性に弱体化して視神経束を絞扼する篩状板ビームの矯正（たとえばcross-linkingなど）に新たな光が射し込むのではあるまいか。同じ眼圧なのに、進行に左右差があるとき、進行のすくない篩状板は、ビームの構築がより密でがっしりしている。

NTG：正常眼圧緑内障

PPA：乳頭周囲脈絡網膜萎縮

Ischemic：虚血性

(2009年9月23日、秋分の日)

第 99 話

Primary Angle Closure Glaucomaの不思議

Primary Angle Closure Glaucoma (PACG) は歴史的には、うっ血緑内障として永い間親しまれていたが、閉塞隅角緑内障と改名されて約40年になる。昭和40年の須田経宇教授（熊本大）の日本眼科学会総会特別講演「原発緑内障の診断と治療」では、尚、うっ血型と単性型に分類されていた。究極的には隅角が閉塞して眼圧が異常に上昇し、その結果緑内障性視神経萎縮がおこるものをいう。その隅角閉塞を来すメカニズムが、急性、慢性の他、いろいろあって、再分類されている。それだけのことはあるが、つきつめて考えると、そう単純には理解し兼ねることばかりで、今後の為にも、問題点をあげてみよう。

1) 原発閉塞隅角症 (PACパックと呼ぶ) とは？

国際的分類ISGEO (International Society of Geographical and Epidemiological

Ophthalmology) にのっとったもの。Primary Angle Closureを約してPAC。日本緑内障学会の緑内障診療ガイドライン第2版に記載されている。閉塞隅角型で、眼圧が高いもの、高くないもの何れでも、いまだ緑内障視神経症(GON)がないものをいう。これは定義なので、臨床的にはあまり問題はないが、GONの有無は眼科医自身の方法論上のレベルで異なってしまう矛盾があり、真の境界は不鮮明。

- 2) 瞳孔ブロックは周辺虹彩切除、切開で必ずしも解除されるわけではない。これは岩田の主張で、学会では無視されている。ガイドラインでは、レーザー虹彩切開術は「瞳孔ブロックを解除し前後房の圧差を解消して隅角を開大する」と記載あり、この他どの論文にも、全てのテキストブックにもその様に記載されているが、この定義は正しくない。正確には、瞳孔ブロックが解除されるのではなくて、瞳孔ブロックにより発生する隅角ブロックが解除されるものである。虹彩切開して眼圧が正常になっても、瞳孔ブロックのメカニズムは残存するのである。メカニズムは残っても、隅角は開放されているから眼圧は上昇することがないというだけのことだ。誰もおかしいと気づかないのが不思議である。
- 3) レーザー虹彩切開しても、あとで眼圧が再上昇する例があるのは何故か？文献では24-72%もあるという(緑内障 医学書院2003年)。その理由は、隅角癒着の増大が主で、癒着のない場合は、線維柱帯に流出障害が発生して眼圧が上昇する可能性が示唆されている。瞳孔ブロックによる隅角閉塞が解除されたのに、閉塞増大がおこるのは、別の機構があるはずである。実はそれが問題で、色々の機構が考えられる。水晶体の膨隆や位置の前進、プラトー虹彩が進展する。毛様体、脈絡膜の鬱帯、脈絡膜Effusion、硝子体の透過性など。したがって単純ではない。本年度のE. Jackson Memorial Lectureで講演したWilmer研究所のQuigleyはそれらの夫々の単一リスクファクターが複雑にからみあって起こっていると結論づけている。
- 4) レーザー虹彩切開の90%は必要なかった？虹彩切開はしないですめば合併症も無く、最高であることに誰も異論はない。一方、虹彩切開が発作を防ぐに最良な方法であることにも異論はない。しかしPAC例の90%は発作が起こらなかったというデータもあり(実際にはもっと多い印象であるが)、ムダと危険を避けるには、将来の急性発作を明確に予言できる確実な検査法の開発が望まれる。それまでは、眼科医はハムレット的悩みから解放されることはない。水晶体摘出術は現実的な解決法

ではある。

- 5) 閉塞隅角緑内障の眼圧を完全に正常値にコントロールしたら、緑内障神経症は完全に停止するか？

閉塞隅角型の緑内障は、隅角閉塞による眼圧上昇が原因でGONが起こる一種の続発緑内障とすれば、理論的には、眼圧を正常化すれば、GONも進行停止する筈である。経験的には肯定できるが、しかし其の事実を実証した報告はないように思う。純粋な症例が得難いためだ。寧ろ眼圧が正常化しても、GONが進行する例の報告が多い。其の症例の分析はかなり雑駁で、色々な形の眼圧上昇が含まれている可能性が大きく、信頼し難いが、もしもそれが真実ならば、「車はすぐには止まらない」的な自己免疫的機構の関与が推定されよう。いうなれば“続発正常眼圧緑内障”の存否を問う未解決で、しかし、POAGにも共通する重大問題である。

- 6) 沖縄からの提案（酒井、澤口、琉球大）

沖縄ではACGが本土の3倍の有病率で、久米島スタデーの名で、詳しい分析、報告がなされているが、新たな事実としてUBM検査でUveal effusionが発見され、急性型で60%、慢性型で20%もあり、それだけ前房が浅くなり、更に、毛様体の腫脹と前方回転がおこり、これらが急性発作や悪性緑内障の誘発に関連するのではないかという。それが原因なのか結果にすぎないのか、閉塞への過程をしめす決定的症状なのか、longitudinalな追跡が不可欠で、長期にわたる労力が要求されるが、誰かがやらねばなるまい。

- 7) 最新の考え方と、もっともなQuigleyの仮説

経験と洞察力で仮説を立て、見事に実証することで知られている、Wilmer研のQuigleyは隅角閉塞機構にあらたな仮説を提示している。無視できない重要問題が含まれており、以下に解説を試みる。

閉塞隅角緑内障の占有遺伝子は尚不明だ。急性発作は、PACやACGの20-30%にしか起こらない。解剖学的隅角閉塞的リスクファクターだけでは、隅角閉塞は説明できないので、ダイナミックな変化が問題なのだ。すべての眼に瞳孔ブロックが存在するのだ。後房が狭いほど房水流への抵抗が強く、後眼部の圧が角膜で測定する圧平眼圧より上がっている(1-8 mmHg)ので、同じ測定眼圧値でも、POAGよりACGの方が視神経障害が来やすいのだと。

- a) 氏の主張するスポンジセオリーが面白い。今後の焦点となるであろう。

正常眼の虹彩はスポンジの如し。1 mmの散瞳につき10%容積が減少する。例えば、暗室に入り4 mmも散瞳すれば5-10秒以内に虹彩は水分

を放出して40%も薄くなるわけで、従って正常人では散瞳しても隅角は塞がらない。ところがACGでは、スポンジ能力がなく、散瞳しても水分が放出されず容積が減らないから、当然膨隆して隅角閉塞が起こる。容積の3%も増加するものもある。

このセオリーは大変な事実を暴き出したもので、色々な可能性を含んでおり、今後の重要な課題となろう。アルバラード等の眼組織学のテキストブックをあらためてひもといてみたら、虹彩の表面は、ジャンクションのない繊維芽細胞がならび、200ミクロンの細胞間隙があるという。水の放出は自由というわけだ。それが、ACGではどうなっているのか、器質的か機能的か、解明は金メダルになるかもしれない。

b) プラトー虹彩と緑内障

虹彩付着部の形態異常により、瞳孔ブロックのメカニズム無しに散瞳により隅角が閉塞する機序による緑内障をプラトー虹彩緑内障と称するとガイドラインにたくみに説明されている。UBMでは、毛様体突起が周辺虹彩を前方に押し上げている所見がみられる。周辺虹彩切開しても、散瞳で隅角閉塞して眼圧が上昇する。瞳孔ブロックの10-20%にプラトー虹彩が関与しているとも言われ、もっと多い報告もあり、明確ではない。要するに、虹彩が特に平板台地状で、その周辺が狭いスリット上の間隙を挟んで隅角に迫り、正常隅角のような広い凹みがなく、散瞳などですぐに塞がれてしまう形態異常というのが一般の理解だ。

だがこの形態異常の内容を正しく解明したものはない。これの解明に挑戦したQuigleyの新しい仮説は興味深い。プラトー虹彩では、虹彩周辺にあるDilator-Ciliary Epithelial Junctionのある部分が、正常眼より一層瞳孔側にあるので、毛様体は前方に偏位し、Junctionが関節になるので、散瞳などで台地上の周辺虹彩の折れ曲がり部が正常より前方におこり、虹彩は高い位置で隅角に迫り、閉塞が起こり易いというものだ。これは解剖学的解明ではないが、そのメカニズムは理解できる。UBMの結果から毛様体が前方に偏位し、虹彩を押し上げていると一般には考えられているが、押し上げているのではなくて、Junctionが前方にあることを毛様突起の前方回旋が示しているというわけである。だがこのへんが今ひとつ理解し難い。

また、若年にはなくて、30-40歳代になって初めて多く見られるようになる加齢要素との関係をどのように説明づけるのであろうか。そこが問

題だ。

c) Choroidal ExpansionとUveal Effusion

解剖学的リスクファクターが揃っても、大半はACGにならないとすれば、トリガーとなる付加的なしかも決定的なリスクファクターが必要で、それにはダイナミックなChoroidal Expansion つまりChoroidの厚みのダイナミックな変動が貢献しているというのがQuigleyの新提案の仮説である。Choroidの厚みが100ミクロン増すと容積は20%の増加となり、眼圧が60mmHgも上昇するもので、ACGでは厚みのコントロールが適切になされないのだ。更に、それによる硝子体後部の眼圧上昇が、硝子体の水の透過性の低下とあいまって、硝子体と共に水晶体と虹彩を前方に押し出し、隅角閉塞がおこる。虹彩のスポンジ効果の低下もそれを助長するというものである。抗てんかん薬のトピラマートでChoroidの透過性が増して厚くなり、開放隅角をも閉塞してしまう事実が仮説の基本となっているようである。原田病の隅角閉塞も理解を助ける。

Uveal Effusionは眼圧が正常になっても存在したり、毛様体突起の前方回旋をともなったりでACGと関係が深い、Choroidal Expansionの一表現と考えてよいのかもしれないとおもうが、Quigleyは明言をさけている。Choroidの厚みの精密なダイナミックな測定が可能となれば急性発作を予見できるのではないかという。ACGが女性に多いのもそれが原因と推定しているがその実証はない。

ある時点で急性発作を発現させてしまう意思決定をするのはChoroidal Expansionであるとしても、そのExpansionを発射する契機が今ひとつ解からない。

Quigleyは悪性緑内障にも言及し、Shafferの有名な房水のMisdirection説（房水が硝子体後部に間違っって流入する）を批判し、Choroidal Expansion説を主張しているが、病態生理学的には妥当な説といえよう。

以上、隅角閉塞のメカニズムは単純なものではないことが明らかにされ、新たな観点に立って研究が進められねばならず、病態生理学的に詳細な分析が可能となれば、隅角閉塞や、急性発作も予見可能となり、無駄なレーザー周辺虹彩切開をしなくて済むことにもなる。だが道はいまだ遠いように思われる。

(2009年12月1日暖かい冬の日に)

百話と百話シリーズ終結のご挨拶

定年退官してから、折にふれて緑内障に関するエッセーを書きとめ、新潟県眼科医会報に「緑内障百話」シリーズとして掲載して頂いたり、ときには「日本の眼科」に掲載して頂いたりしてきたが、百話といっても年間精々四話程度なので、年齢からして二十五年先は想像外のこと、多分百に届くことはあるまい等といい加減な気持ちで始めたが、いつのまにやら百話になってしまった。

我が同時眼科入局の長瀬、白柏、土屋の諸君は遠い昔に亡くなってしまっているが、健康に感謝せねばなるまい。私は緑内障視神経症の本態に関しては、一貫して血流とは関係の無いメカニカルテオリー（篩状板ビームの特種な脆弱化）を主張し続けてきたが、県内外から、賛同やら反対意見やら寄せられたり、己の研究室の立場上、建て前の上では反対したが、本音は大賛成というゲーテの「若きベルテルの悩み」みたいな意見もあつたりで、お読みいただいた方々に厚く御礼申し上げる次第である。

百話に達したからには、一冊の本にまとめることが義務づけられるように思うが、どうも気が進まない。私は、永い間、緑内障一本槍でござらせていただいたので、そのような環境をあたえていただいたことに対して、何か恩返しにでもなればと書き始めたのが真意であり、皆さんに読んでいただけるといことが最大の喜びであった。読み返すのが恥をさらすみたいで億劫だったり、途中で尻尾きりの文章もあつたりで、気に入らなかつたり、又、本にしてまとめてしまうと、それで全ては終わりになってしまうような淋しさがつきまとい、気が進まないというのが本音である。何れ纏めねばとは思いますが、そんなわけで、些かあきれられることは承知の上で、別な形で続けたいと願っている。閑話とは、閑に任せた無駄話という意味があり、「緑内障閑話」というシリーズで引き続きお付き合い願えれば幸いである。

(2010年1月11日成人の祝日に)

Glaucoma longa, vita brevis

Ars longa, vita brevisはあまりにも有名な、古代ギリシャの医聖ヒポクラテスの「箴言」にある格言のラテン語訳で、「技術（芸術、医術）は長く、人生は短い」と理解されている。当初は“医術の習得には永い年月がかかるから時間を無駄にしないではげめ、人生は短いのだ”、との教えであったが、現在では哲学的に解釈され、「芸術は長く、人生は短し」と解釈されている。

私など、永い間緑内障と共に歩んで来たものには「緑内障は長く、人生は短し」で、「Glaucoma longa, vita brevis」なのである。何故longaなのか。ヒポクラテスの同じくAphorismsに既にあるGlaucoma以来のlongaな歴史があっても、究めつくせないからに違いないが、まずは哲学的思考にゆだねてみよう。哲学というと難しい感じになるが、もとはギリシャ語で、智を愛するという意味である。古代ギリシャでは学問一般を意味したが、後世では、世界や人生の根本原理を追究する学問となった。

芸術にも哲学がある。20世紀の絵画の最高の天才と評価され、常に先頭を切って新しい挑戦をし続けたピカソについて、私は、批判的で、芸術は美ではなくて生命其のものだという彼の哲学的発想にたてば、一つのアイデアと理解はするが、天才というより、むしろ「奇才」「鬼才」の方が似合っている。一日に何枚も描きなぐり、何れも傑作と讃えられて、ニヤニヤしている狂人もどきに思える。その気になればどんな素晴らしい絵でも描ける能力を持つだけに、後につづく画家や画商や大衆に“いじめ”をやっているのではないか。我々も子供のころ、人の真似できない特技をもっていると、“お山の大将はおればっか(り)”と友達を見下して、優越感に浸ったものだ。ピカソもそれに似ている。“どうだ、お前らには、こうは描けないだろう”と。そのように考えると“ピカソも可愛いところがあるわい”と納得している。彼の実験過程でしかない多くの作品については芸術と認めるわけにはいかないが、美醜と関係なく、生命の躍動と真実を探求し続けたピカソの哲学はそれなりに見事である。だが哲学に終わりはない。最後に描かれた狂気の自画像には、お山の大将の孤独の末路が滲みでている。

クラシック界の帝王と讃えられたフォン・カラヤンは、たぐい稀な能力と、音楽哲学と、流麗な、しかも鋭い指揮振りで一世を風靡したが、カラヤンの音楽には賛否両論あり、奇妙なことに、生前カラヤンの音楽を“カラヤン節”と“糞味

憎”に批判した輩が、最近は賛美に転向したりできれるが、哲学のない論評はうつろい易いのだ。カラヤンは己の哲学で一世を風靡した英雄に違いない。

Ars longaの示す如く、芸術は天才や英雄により拍車をかけられながら、永遠に探求が続けられ終わることのない哲学である。一方、医学的技術はどんな天才や英雄がでて、遂に人は死を免れることはできない、不可思議でそれ故にArs longa哲学なのだ。

緑内障の分野にも、von Graefe以来ピカソのような奇才、カラヤンのような英雄もどきが繰り返し歴史の上に出現しては、色々な分野に広がり、幅広いピラミッドの土台が出来つつある。だが、それにもかかわらず、明確なエビデンスといえば、眼圧を十分にさげておけば、進行が緩くなるか、時には停止もどきになるということだけである。これは、現象的エビデンスに過ぎないものであるが、そのことだけが華やかに一人歩きして、緑内障の本態とは何かという哲学が、どこかに隠されてしまっている。今を盛んな分子生物学のレベルでは、神経節細胞のアポトーシスのみに全力をそそぎ、放火で家が全焼したのに、原因の放火を無視して、原因は木材の高度の酸化燃焼だからと酸素の供給を絶つことに腐心したり、木材に、より多くの水分を与えて燃え難くしようと努力しているにひとしい。また、全盛の統計学は確率予測であって、治療方針の選定、優劣の判定などには有力な手段となるが、それは兎も角も、下世話的表現を用いれば、烏合の衆をまじな方向と思える方向に導くための方針に資するだけのものだ。高級な表現をすれば、科学的思想、論理的思考に、真理にアプローチするための確からしさへの方向性とその確率を示唆するための手段と言える。しかし、最後の判断は、それらを超越した人間の叡智が主役となる。統計学的自体には、元来、事象の本態に直接関わる哲学が存在しない事を認識せねばなるまい。

緑内障は遺伝病に関わる疾患であるとしても、メンデリズムなどの単一遺伝子によらず、多因子遺伝疾患で、SNPsで感受性遺伝子の数々が追究されてはいるが、多型にふりまわされて、先が覚束ない。それに病態を説明できる蛋白のメカニズムの解明にいたっては、迂遠のことだ。

結局、現実主義に徹することしかないということになる。つまり早期発見して、眼圧を厳しく管理すれば、緑内障眼の進行が緩くなり、生存中に失明するリスクがほぼなくなるという期待のもとに治療計画がなされ、失明予定者の過半数が救えるとなれば、現実的には緑内障治療の問題は一応解決されたこととなる。だが科学は留まることを知らない。眼圧が十分に下がっても、緑内障が慢性に進行し続ける現実は否定すべくもない。川は澱んだり、停滞したり、部位によって

流れが変わったりするが、海にいたるまで流れを止めることがないと本態がよく似ている。

緑内障はContinuum連続体とする思想が浸透している。ある状態から徐々に他の状態に移行するが、別方向に飛躍せず、基本的には慢性進行性が本態と認識するものだ。だが、言いだしっぺのWeinrebを初め一般的には中絶できる見かけ上の連続体と考えているようだ。ここが哲学の決定的分かれ目で、中絶するものは連続体ではない。私は中絶して見えるだけで、本態は決して中絶しない連続体とみなさないと、もはや哲学はなくなり、治療で完治する単なる病気に過ぎなくなる。

自問自答が続く。脳圧低下と正常眼圧緑内障について、眼圧が低くとも脳圧がそれを上回って低いと、篩状板前後の圧差が大きく、板は後方に湾曲し、視神経を圧迫萎縮せしめるとの説がある (J Glaucoma 2008; 17: 408-413, Invest ophthalmol VisSci. 2008; 49: 5412-5418)。最近中国の追試で肯定する成績が記載されている (Ophthalmology 2010; 117: 259-266)。物理的にはもっともな見解であるが、眼圧も篩状板前後圧差も左右差が無いのに、両眼間で進行差のある例の多いことを説明できないし、その圧差が低いのに高いものより進行している例を説明できない。又独特な障害パターンも説明出来ない。従って非特異的病態に関わっているに過ぎないのではあるまいか。

失われつつある網膜神経節細胞を蘇生し、軸索を伸展出来たととしても、行く先が不定の上に、中枢の既障害の可能性が未解決だ。

遺伝子や感受性遺伝子を有しても、発病させないことが可能なら真の予防法となるだろうが、そんな方法がないものか。発病前から眼圧をさげても予防できないのではないか。正常眼圧でも発症するのだから。ミトコンドリアの動態、ミクログリアの反応、自然免疫と自己免疫などの間のクロス・トーク破綻が緑内障視神経症 (GON) を惹起するとしてもそれらに命令しコントロールしている本態論がない。血流障害がGOMを惹起し、悪化すると状況証拠は枚挙に暇がないが、エビデンスに乏しく単なる希望的推測に過ぎない。「裸の王様」ならぬ「虚血を着た王様」になりかねない。現行のCross-sectionalな分析では決して真実にはアプローチできない。安直に虚血性と表現すべきではない。

“Graucoma longa, vita brevis” は当分、緑内障ノー・モア “Glaucoma, non iam” になりそうもない。

(2010年3月桃の節句に)

追記：後半の第百話は「日本の眼科」2010年、6月号に掲載される予定。