

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

眼科MOOK(書籍) (1987.10) 34号:76～86.

近視の眼内バリアー

吉田晃敏

# 近視の眼内バリアー

吉 田 晃 敏\*

## Summary

近視眼における血液眼内柵 (blood-ocular barrier) の機能を、近年注目されている硝子体蛍光測定法 (vitreous fluorophotometry) を用いた *in vivo* の研究から解説した。本章前半では、硝子体蛍光測定法の歴史と装置を概説し、次に近視眼を測定する際の留意点と測定の意義について述べた。

本章後半では、近視眼の血液房水柵、血液網膜柵について述べた。後房を含む前部硝子体値の検討から、近視眼ではその初期から血液毛様体柵の内方透過機能が亢進していることを述べた。次に、computer simulation 法を用いた解析から、血液網膜柵の内方透過性機能も近視眼の初期から亢進していることを述べた。最後に、近視眼における血液毛様体柵と血液網膜柵の障害の相関について言及した。

## はじめに

近年、驚くべきことに近視は世界的に増加の傾向にあり、とりわけ軽度近視の増加が注目されている<sup>1-4)</sup>。この近視という眼科領域でもっとも頻度の高い疾病のため、眼鏡、コンタクトレンズ、医療機械等を含めた眼屈折学の急速な進歩が促された。また近年では、眼科手術学の領域でも、近視を角膜の手術によって正視にしようとする試みが注目されてきている。一方、近視眼では網膜剝離等のさまざまな眼合併症が生じることが知られ、近視眼の問題点は単に眼屈折学の領域に限ってはいない。しかしながら、近視眼の組織病理学的研究は別として<sup>5-8)</sup>、近視眼では何がどのように異常なのかという病態生理学の面では、未知の領域が多いことも現状である。

本章では、以上の点を踏まえて、近視眼にお

ける *in vivo* での病態生理学的一面を、近年注目されている硝子体蛍光測定法 (vitreous fluorophotometry) を用いた、血液眼内柵 (blood-ocular barrier) の観点から解説したい。近視眼における血液眼内柵の組織病理学的な解説は本章に譲った。

## I. 硝子体蛍光測定法

近視眼における血液眼内柵を論じる前に、まず硝子体蛍光測定法について概説する。

### 1. 歴史と装置

生体眼における蛍光測定法 (fluorophotometry) の歴史は、1946年の Amsler と Huber<sup>9)</sup> の前房蛍光測定法 (aqueous fluorophotometry) に始まる。以後本法は、Goldmann<sup>10,11)</sup>、Hager<sup>12)</sup>、Lugossy<sup>13)</sup>、Maurice<sup>14)</sup>、Mishima<sup>15)</sup> らにより次々に新しい装置が開発され、発展した。

一方、硝子体蛍光測定法 (vitreous fluoro-

\* Akitoshi YOSHIDA 旭川医科大学眼科, 講師

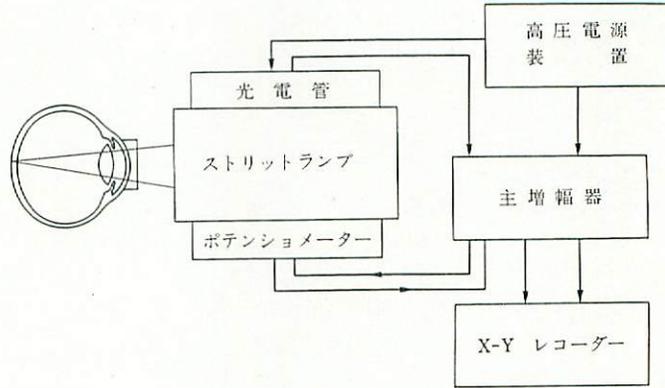


図 1.  
VFP 測定システムの概略図<sup>25)</sup>

photometry, 以下 VFP と略) は, Cunha-Vaz & Maurice<sup>16)</sup> によってはじめて試みられ, 以後数機の装置が開発され<sup>17-21)</sup>, さまざまな疾患および被手術眼における血液眼内層の検討に用いられてきた。本邦では, 市川ら<sup>22)</sup>, 三宅ら<sup>23)</sup>, 萱沢<sup>24)</sup>, 吉田ら<sup>25)</sup>の装置が報告されている。これらの装置の原理は同一で, 白色光源からの光を, フルオレスセイン励起フィルターを通して一定の光束幅で眼内に入射させ, これと一定の角度をなす蛍光検出光束幅との交点領域 (sampling volume) の蛍光強度を干渉フィルターを通して測定し, 眼内のフルオレスセイン濃度として換算するものである (図 1)。各装置はこれらの測定過程に工夫が凝らされ, おおむね  $10^{-10} \sim 10^{-9}$  g/ml の fluorescein-Na 濃度まで測定可能な精度を有している。

## 2. VFP 測定上の留意点

VFP は鋭敏な検査法であるため, その測定と測定結果の解析, 解釈には留意すべき点が多い<sup>19, 26-29)</sup>。詳細は個々の文献を参照していただきたいが, 測定誤差の項目のみを列挙すると表 1のごとくである。

近視眼を対象に VFP を施行する場合, とくに以下の 3 点に注意が必要となる。第 1 は, 現在もっともよく用いられている Fluorotron Master (Coherent 社製) のように測定時に眼底コンタクトレンズの装着を必要としない装置の場合には, 装置に内蔵されている屈折中和レンズのために, 通常の測定は正視眼に限られる

表 1. VFP の誤差の分類<sup>29)</sup>

I) Instrument に起因するもの	
①	sensitivity
②	measurement
③	size of sampling volume
④	retinal peak
II) Subject に起因するもの	
①	degree of ocular pigmentation
②	lens autofluorescence
③	vitreous detachment
④	plasma fluorescein concentration
III) Data analysis に起因するもの	
①	retinal peak
②	correction

という点である。したがって, この装置を用いて  $\pm 3.0$  diopter (以下 D と略) 以上の屈折異常眼を測定する場合には, 眼鏡またはコンタクトレンズを用いて被検眼の屈折を矯正することが不可欠となる。第 2 は, 被検者の十分な散瞳である。不十分な散瞳下では, 眼軸が長い症例の測定時に, 入射光または測定光の一部が虹彩により遮断され, 人工的に測定値の低下を招くおそれがあるからである<sup>29)</sup>。第 3 は, 後部硝子体剝離の問題である。近視眼では, VFP 測定値に対し大きな誤差を生じさせる原因となる<sup>30)</sup>後部硝子体剝離の頻度が正視眼に比べて高い。したがって VFP を近視眼に用いる場合には, 現在のところ後部硝子体剝離のない症例を対象とせざるを得ない。

## 3. VFP で何がわかるか

眼内には周知のようにいくつかの血液眼内層

表 2. 血液眼内柵

上皮性の柵
網膜色素上皮細胞
毛様体無色素上皮細胞
内皮性の柵
網膜血管内皮細胞
虹彩血管内皮細胞

(blood-ocular barrier) が存在し (表 2), いずれの柵においても血液と眼組織との間の物質の移動は細胞間の tight junction で妨げられることが知られている。これらを眼内の解剖学的位置により分類すると, 眼球前半部には虹彩血管の内皮細胞と毛様体無色素上皮細胞からなるいわゆる血液房水柵 (blood-aqueous barrier) が存在し, 一方眼球後半部には網膜血管の内皮細胞と網膜色素上皮細胞からなる血液網膜柵 (blood-retinal barrier) が存在する。

これらの柵では, 血液中の物質が眼球内へ移行するのを物理的に阻止する反面, 眼球内の物質を能動的に血液中へ取り込んでいることが知られている。VFP を用いた柵機能の研究では, 現在のところ前者の検討を主眼としている。その理由は, tracer として用いている fluorescein-Na は, 血液中です速やかにグルクロン酸抱合を受け fluorescein monoglucuronide という物質に変わり<sup>31)</sup>, 眼内に入ったこの物質がはたしてどの程度血液中へ能動輸送により取り込まれるかに関し不明の点が多いからである。したがって, 以後述べる眼内の柵機能は, 柵を通して血液中から眼内へ tracer が通過する, 柵のいわゆる内方透過性 (inward permeability) 機能を中心とすることをお断わりしておく。

Cunha-Vaz ら<sup>17)</sup>の研究以来, VFP を用いた眼内柵の内方透過性機能に関する検討には, fluorescein-Na の静注後 60 分での測定値が用いられている。以後の研究で, 静注後 60 分という比較的早期では, 血液房水柵と血液網膜柵から硝子体中に漏出した fluorescein が分離しうることが判明している<sup>32)</sup>。したがって VFP により測定された眼内各部の 60 分値を種々の補正を加えて検討することにより, 血液房水柵と

表 3. 屈折度と屈折要素<sup>39)</sup>

項目	相関係数	判定
屈折度と前房深度	$r = -0.0349$	有意でない
屈折度と水晶体厚	$r = 0.0226$	有意でない
屈折度と硝子体腔長	$r = -0.8416$	有意 ( $p < 0.001$ )
屈折度と眼軸長	$r = -0.8255$	有意 ( $p < 0.001$ )
硝子体腔長と眼軸長	$r = 0.9644$	有意 ( $p < 0.001$ )

血液網膜柵の柵機能を個々に推測することができる。また最近注目されている computer simulation 法を用いることにより<sup>32-36)</sup>, 血液眼内柵の機能動態をより明確に把握することが可能となった。

## II. 近視眼における血液眼内柵

VFP を用いて近視眼における血液眼内柵の機能を検討した報告はきわめて少ない<sup>37-40)</sup>。その大きな理由は, 前述したように装置によっては眼鏡, コンタクトレンズによる屈折度の矯正が強いられるためと考えられる。過去の研究を振り返ると, 安藤ら<sup>37)</sup>, 市川<sup>38)</sup>は高度近視眼での血液網膜柵の障害を立証した。それでは, 軽度あるいは中等度の近視眼における眼内柵は障害されているのであろうか。以下にわれわれの教室で行った研究<sup>39, 40)</sup>を中心に解説することとする。

### 1. 近視眼における屈折要素の再検討

周知のように, 近視眼ではその屈折度数 (D) の絶対値が増加するとともに眼軸長, とくに硝子体腔長が延長する。そこで 10 歳から 39 歳までの屈折異常以外に眼科的, 全身的異常を認めない 93 人 164 眼 (+0.5 ~ -18.0 D) の屈折要素の測定を行った<sup>39)</sup>。測定には, コールマン, オフサルモスキャン 200, DBR (ソノメトリック社製) を用いた。この結果 (表 3), 近視眼でのもっとも重要な屈折要素の変化は硝子体腔長の延長であることが再確認された。すなわち, VFP を用いて近視眼を測定する場合には, この硝子体腔長の延長を考慮しなければならず (とくに後部硝子体値の解析に), 一方近視眼にお

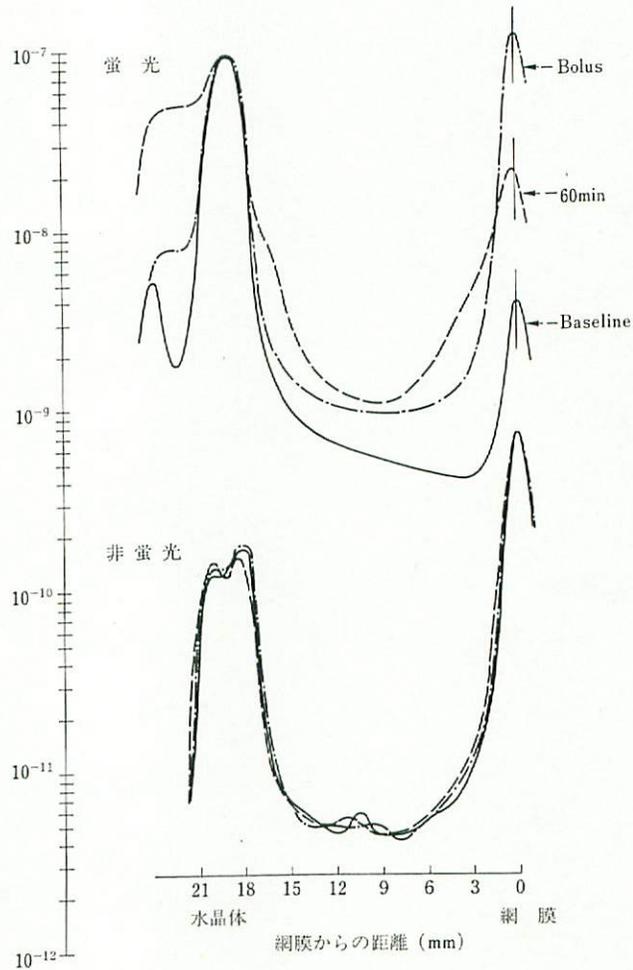


図 2. VFP 測定曲線<sup>25)</sup>  
 27 歳正常正視眼から得られたもの。  
 上段は蛍光 (Fluorescence), 下段  
 は yellow filter を用いて測定し  
 た非蛍光 (Non-fluorescence) の曲  
 線。縦軸は蛍光強度を fluorescein  
 溶液濃度に換算したもの。網膜ピー  
 ク上の縦線は網膜の解剖学的位置を  
 示す。

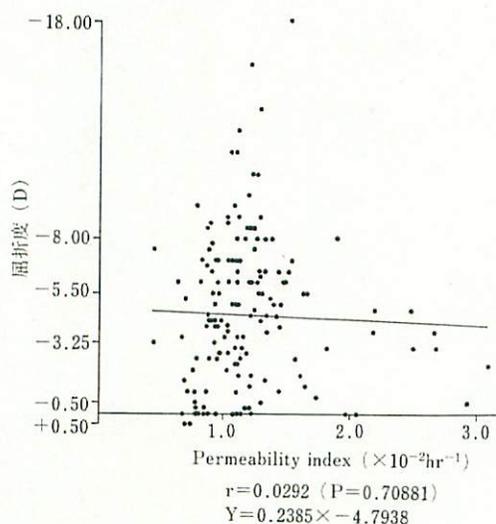
ける他の屈折要素の変化は小さいことから (表 3), 近視眼を測定する場合眼内での sampling volume の変化は無視しうると考えられる。近視眼内でも sampling volume の大きさに変化がないであろうことは超音波で測定した眼軸長と, VFP で測定した axial ocular distances がきわめてよく一致するとする報告<sup>41)</sup>からも推測され, またわれわれのこの点に関する追試の結果も同様であった。

2. 近視眼の血液房水柵, 血液網膜柵

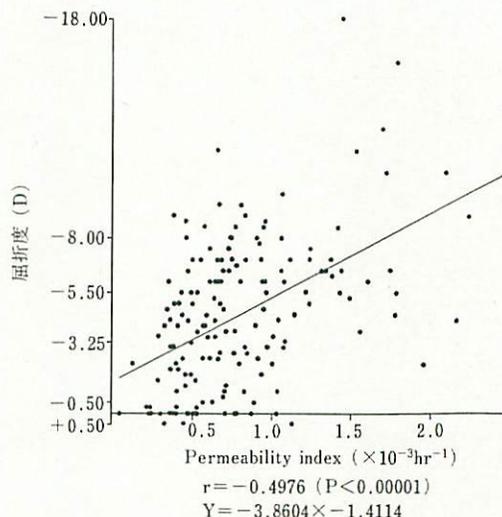
われわれの開発した高精度な vitreous fluorophotometer<sup>25)</sup> を用いて, 前述した 10 歳から 39 歳までの 164 眼 (+0.5 ~ -18.0 D) を測定した。後部硝子体剝離例<sup>30)</sup>および 1.5 D をこえ

る全乱視は除外してある。年齢を 39 歳までと限定した理由は, 血液眼内柵に対する加齢による影響を除外するためである<sup>36,42)</sup>。

VFP は被検眼の十分な散瞳下で, fluorescein-Na (体重 kg あたり 7 mg) の静注前, 静注 3 分後, そして 60 分後の 3 回施行した。図 2 に 27 歳の正視眼から得られた測定曲線を示す。同時に fluorescein-Na の静注後, 10 分と 65 分に血漿中 protein-unbound fluorescence (PUF と略) を測定し, われわれの報告した方法<sup>43)</sup>に従って 0 分から 60 分までの濃度曲線下の面積 (S) を算出した。一方, VFP 測定値として, 60 分測定曲線から以下の 3 点を求めた。すなわち前房値 (AQ), 水晶体中央より 4.5 mm 後方で sampling した値 ( $L_{(60,4.5)}$ ), そして網

図 3. 屈折度と前房値<sup>39)</sup>

横軸は AQ'PI 値を示す。詳細は本文参照

図 4. 屈折度と血液毛様体柵<sup>39)</sup>

横軸は L' (60, 4.5) PI 値を示す。詳細は本文参照

膜より 3 mm 前方の後部硝子体値 ( $F_{(60,3)}$ ) を求め、眼内の自然蛍光で補正して<sup>25)</sup> AQ' 値,  $L'_{(60,4.5)}$  値,  $F'_{(60,3)}$  値を得た。さらに、これらの値を前述した S 値で除し、眼内柵の inward permeability の指標 (permeability index, PI と略) を求めた。以下にこのように定義した AQ'PI 値,  $L'_{(60,4.5)}$ PI 値,  $F'_{(60,3)}$ PI 値が、近視眼ではどのように変化するかを解説する。

### 1) 近視眼の血液房水柵

屈折度と AQ'PI の関係を調べると、両者間には統計学的に有意な相関が存在しない (図 3)。この AQ'PI は、2つの柵 (虹彩血管内皮細胞と毛様体無色素上皮細胞層) の内方透過性機能と、前房隅角を中心とした前房からの色素排出能、そして虹彩血管および毛様体無色素上皮からの能動輸送能の総和を示す。したがって、近視眼では、これらの広い意味での房水循環機能には異常がないことが推測される。

一方、屈折度と  $L'_{(60,4.5)}$ PI の間には、統計学的に有意な負の相関を認める (図 4)。すなわち近視が強くなるにつれて  $L'_{(60,4.5)}$ PI は上昇する。この  $L'_{(60,4.5)}$ PI は、fluorescein-Na を静注後 60 分での後房と前部硝子体の一部を sampling した fluorescence である。この値の上昇

原因として、以下の 2 点が考えられる。すなわち、第 1 は毛様体無色素上皮細胞からの内方透過性機能の亢進、第 2 はこれとは逆方向に働く血液中への能動輸送能の低下という 2 点である。ここで  $L'_{(60,4.5)}$ PI 値は、色素静注後 60 分という比較的早期の値であること、また能動輸送能の大小は静注後後期の値に反映することから、われわれはこの結果を近視眼の毛様体無色素上皮細胞での内方透過性機能が亢進した結果と考えている。

次に、軽度近視眼の血液毛様体柵について言及する。前述したように、近視眼の解剖学的特徴は硝子体腔長の延長である。そこで、正視群 (+0.5 ~ -0.25 D) の硝子体腔長の平均  $\pm 2$  S. D. の範囲を仮に正常域とし、この中に入る正視群 23 眼、軽度近視群 (-0.5 ~ -3.0 D) 30 眼を  $L'_{(60,4.5)}$ PI について比較した。当然ながら両群間には、硝子体腔長に関し統計学的有意差はない (正視群;  $16.2 \pm 0.8$  mm, 軽度近視群;  $16.6 \pm 0.8$  mm,  $p > 0.05$ )。ところが、表 4 に示すように、軽度近視群の  $L'_{(60,4.5)}$ PI は、正視群のそれに比べて有意に大きい ( $p < 0.05$ )。したがって、この事実は今後の検討を要するとはいえ、軽度近視眼においても、硝子体腔長の延長

という解剖学的変化が生じる以前に、毛様体無色素上皮細胞の柵機能に異常（内方透過性の亢進）が起きていることを示唆している。

2) 近視眼の血液網膜柵

屈折度と  $F'_{(60,3)}$ PI の関係を調べると、両者間には統計学的に有意な負の相関を認める（図5）。前述したように  $F'_{(60,3)}$ PI は、網膜から 3 mm 離れた後部硝子体値をもとにした permeability index で、血液網膜柵（網膜血管内皮細胞と網膜色素上皮細胞）の透過性機能を反映する。fluorescein-Na 静注後 60 分という早期では、後部硝子体中の fluorescence は、主に上記の柵の能動輸送能ではなく内方透過性機能により決定される<sup>32)</sup>。しかしながら、ここでこの  $F'_{(60,3)}$ PI 値から血液網膜柵の機能を推測するうえで、問題点が2つある。その第1は、近視眼に特徴的な後部硝子体ゲルの液化である。この液化により色素は後部硝子体腔で速やかに拡

散され、見かけ上の  $F'_{(60,3)}$ PI 値の上昇をきたす可能性がある。第2は、硝子体腔長の延長に示される近視眼での硝子体腔容積の増大と、血液網膜柵の表面積の増大である。この両者が同一でない条件下で、正視眼と近視眼の血液網膜柵の機能を比較することは、通常の方法では不可能である。そこでこの2点を解決すべく、次の手法を用いた。

3) VFP と Computer Simulation 法を用いた血液網膜柵の再検討<sup>40)</sup>

i) VFP 検査と測定値：前述した症例群とほぼ同様の対象を用いた。すなわち、10歳から

表 4. 血液毛様体柵  
p 値は両群間の比較。詳細は本文参照

	$L'_{(60,4.5)}$ PI ( $\times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ )
正視群 (+0.5 D ~ -0.25 D) n=23	0.51 ± 0.26
軽度近視群 (-0.5 D ~ -3.0 D) n=30	0.68 ± 0.30
	p < 0.05

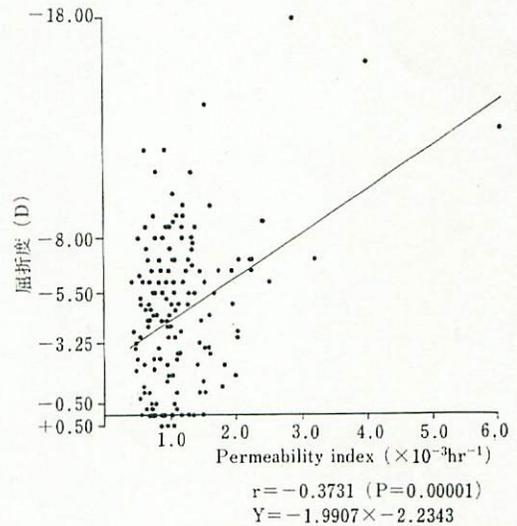


図 5. 屈折度と血液網膜柵<sup>39)</sup>

横軸は  $F'_{(60,3)}$ PI 値を示す。詳細は本文参照

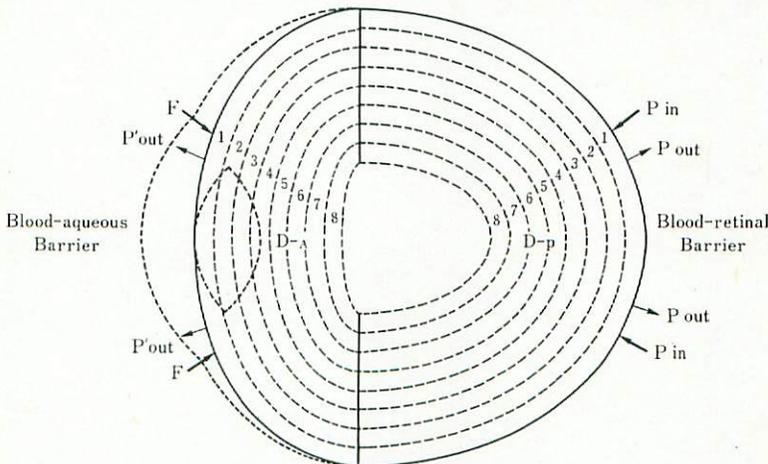


図 6. 近視眼の Simulation Model<sup>40)</sup>。詳細は本文参照

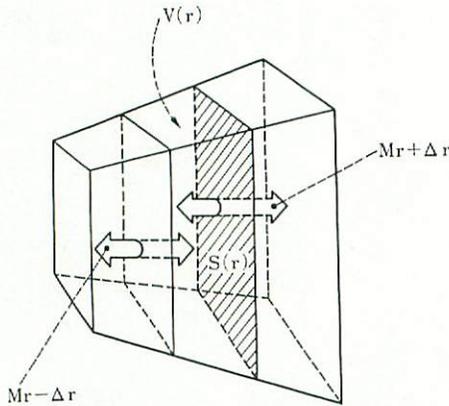


図 7. Simulation Model の動作特性<sup>40)</sup>  
 詳細は本文中の動作特性式とその説明を参照

39歳までの屈折異常以外に眼科的、全身的異常を認めない93人165眼(+0.5~-18.0D)である。後部硝子体剝離例および1.0Dをこえる全乱視は除外した。全例にコールマン、オフサルモスキャン200, DBR(ソノメトリック社製)を用いて各屈折要素の測定を行った。VFP検査およびPUF値の測定は前述した手法によった。

Computer Simulationを行うため、VFP値を以下のように採用した。すなわちまず、前部硝子体値として、水晶体中央より2.5mm後方から5.5mm後方まで0.5mm間隔に7点を、さらに後部硝子体値として網膜表面より3.0mm前方から6.0mm前方まで0.5mm間隔に7点を採用した。これらの値は、すべて眼内の自然蛍光で補正している。

ii) Computer Simulation 法による解析：  
 VFP測定値およびPUF値から血液網膜柵の機能の解析を目的として、近視眼のSimulation modelを開発した<sup>40)</sup>(図6)。これは先に報告した<sup>36)</sup>正視眼のmodelをさらに発展させたもので、眼球を大きく二分している。まず、前半部のmodelは水晶体表面を通る回転楕円体とした。一方近視眼では、その進行にともなって眼球後半部が後方に向かって伸展し、卵型の形状を呈する<sup>8)</sup>ため、眼球後半部に対応するmodelの形状もまた回転楕円体とした。すなわち、

実際の眼球の解剖学的形状に近づけるべく、各症例ごとに測定した硝子体腔長等の各屈折要素の値を与えて、構造を決定した。なお、先の正視眼model<sup>36)</sup>と同様に、前、後半部とも回転半径を12mmとし、また厚さ1mmに細分割したcompartmentをmodelの構成要素とした。

本modelの動作特性は、Fickの第一法則に従っており、次式のように表される。すなわち、眼球後半部では、血液網膜柵に接したcompartment( $r=R$ )および硝子体腔内のcompartment( $r<R$ )でのfluorescein濃度 $C_v$ (g/ml)はそれぞれ

i)  $r=R$  :

$$C_{V(r,t)} = C_{V(r,t-\Delta t)} + \{ [P_{in} \cdot C_p(t) - P_{out} \cdot C_{V(r,t-\Delta t)}] \cdot S_{(R)} \cdot \Delta t + M_{R-\Delta r} \} / V_{(R)} \dots\dots\dots ①$$

ii)  $r<R$  :

$$C_{V(r,t)} = C_{V(r,t-\Delta t)} + (M_{r+\Delta r} + M_{r-\Delta r}) / V_{(r)} \dots\dots\dots ②$$

で与えられる。ここで、 $t$ は時間(min)、 $r$ は硝子体腔の中心からの距離(cm)、 $R$ は眼球後半部の回転軸長(cm)を表す。また $V$ は体積(ml)、 $C_p$ は血中のPUF濃度(g/ml)<sup>43)</sup>、 $P_{in}$ 、 $P_{out}$ (cm/min)はそれぞれ血液網膜柵の内方透過性係数(inward permeability)および外方透過性係数(outward permeability)を表す。さらに、 $M_{R-\Delta r}$ 、 $M_{r\pm\Delta r}$ は、単位時間あたりに隣接するcompartment間を移動するfluorescein量(g)を表し、次式で与えられる。

$$M_{R-\Delta r} = [C_{V(R-\Delta r,t-\Delta t)} - C_{V(R,t-\Delta t)}] \cdot S_{(R-\Delta r)} \cdot D_{(R)} \cdot \Delta t / \Delta r \dots\dots\dots ③$$

$$M_{r+\Delta r} = [C_{V(r+\Delta r,t-\Delta t)} - C_{V(r,t-\Delta t)}] \cdot S_{(r)} \cdot D_{(r)} \cdot \Delta t / \Delta r \dots\dots\dots ④$$

$$M_{r-\Delta r} = [C_{V(r-\Delta r,t-\Delta t)} - C_{V(r,t-\Delta t)}] \cdot S_{(r-\Delta r)} \cdot D_{(r)} \cdot \Delta t / \Delta r \dots\dots\dots ⑤$$

式中、 $S$ 、 $D$ はそれぞれcompartmentの表面積( $cm^2$ )および硝子体腔内のfluoresceinの拡散係数(diffusion coefficient;  $cm^2/min$ )である(図7)。なお、 $D$ については眼球前半部と後半部に分けて考慮し、それぞれ $D_A$ 、 $D_P$ で与

えている(図6)。上式①から⑥は、眼球後半部に関する動作特性式であるが、前半部についても、同様に Fick の第一法則に従っている。ただし、前半部の parameter としては、血液房水柵からの内方透過性係数を  $F$ 、および外方透過性係数を  $P'_{out}$  で与えている。

本 model による simulation では、各透過性係数、拡散係数など未知の parameter を求めることを目的としている。すなわち、本法では、静注後 60 分における前部および後部硝子体実測値とそれに対応する simulation 値とから評価値を求め、それを最小にするように parameter 値を決定した。なお、time unit を 1 分とし、前・後部硝子体の各 compartment 濃度を同時に計算している。

とくに近視眼における血液網膜柵の機能の検討を行うため、 $P_{in}$  と  $D-p$  の解析結果を述べる。ここで求めた  $P_{in}$  は、fluorescein が血液

網膜柵を脈絡膜側から硝子体腔へ通過する内方透過性係数を表し、また  $D-p$  は、 $P_{in}$  とは独立した後部硝子体内の fluorescein の拡散係数で、後部硝子体内の液化度を間接的に表す指標となる<sup>36)</sup>。

iii) 近視眼における血液網膜柵の内方透過性機能と後部硝子体の液化度：屈折度と  $P_{in}$  の相関を検討すると(図8)、両者間に有意な負の相関を認める。また屈折度と  $D-p$  の間にも(図9)、多少のばらつきがあるが有意な負の相関を認めた。すなわち、これらの結果は近視の程度の増強にともなって血液網膜柵(内方透過性)の機能障害が増強することを示唆している。また、近視眼の後部硝子体ゲルの液化の程度も、近視の程度にともなって増強することを示唆している。

この両者のいずれが近視眼で先行するかを解明する目的で、軽度近視眼の分析を試みた。正

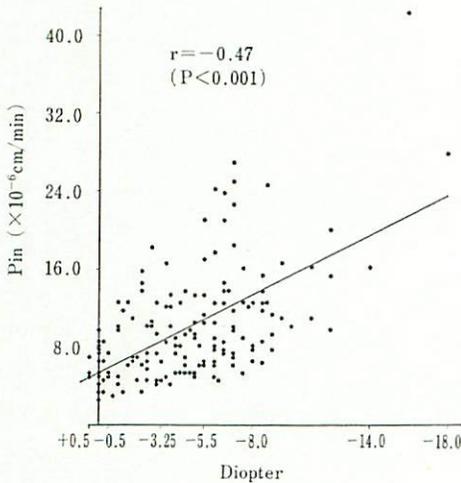


図 8. 屈折度と  $P_{in}$ <sup>40)</sup>

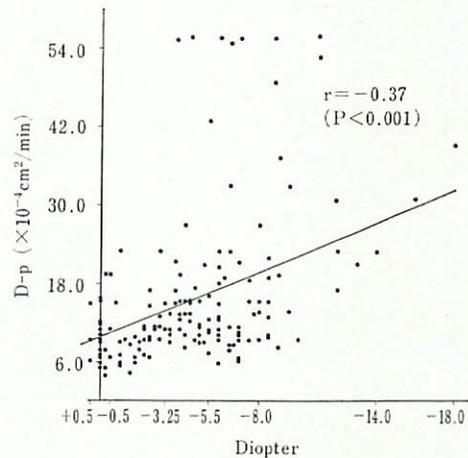


図 9. 屈折度と  $D-p$ <sup>40)</sup>

表 5. 正視と軽度近視の比較 (1)<sup>40)</sup>

	$P_{in}$ ( $\times 10^{-6}$ cm/min)	$D-p$ ( $\times 10^{-4}$ cm <sup>2</sup> /min)	硝子体腔長 (mm)
正視群 (+0.5 D ~ -0.25 D) n=25	6.57 ± 2.39	10.2 ± 5.2	16.1 ± 0.8
軽度近視群 (-0.5 D ~ -3.0 D) n=36	8.29 ± 3.82	11.7 ± 7.9	16.9 ± 1.2
	p=0.027	NS	p=0.007

p 値は両群間の比較。NS：統計学的に有意差なし (p > 0.05)

表 6. 正視と軽度近視の比較 (2)<sup>40)</sup>

	Pin ( $\times 10^{-6}$ cm/min)	D-p ( $\times 10^{-4}$ cm <sup>2</sup> /min)	硝子体腔長 (mm)
正視群 (+0.5 D ~ -0.25 D) n=24	6.63 $\pm$ 2.41	9.7 $\pm$ 4.6	16.2 $\pm$ 0.8
軽度近視群 (-0.5 D ~ -3.0 D) n=30	8.76 $\pm$ 3.91	11.2 $\pm$ 8.4	16.6 $\pm$ 0.8
	p=0.013	NS	NS

p 値は両群間の比較 NS: 統計学的に有意差なし (p>0.05)

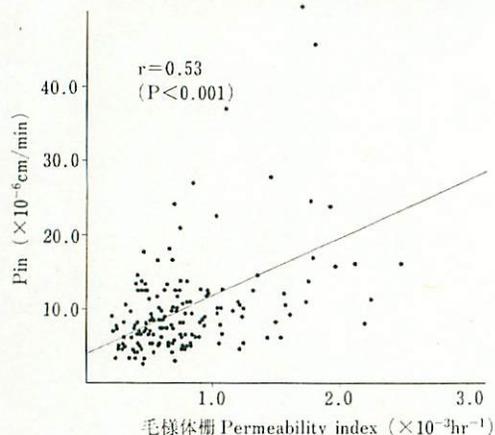


図 10. 血液毛様体層と血液網膜層

横軸は  $L'_{660, 4.55}$  を示す。詳細は本文参照

視群 (+0.5 ~ -0.25 D, 25 眼) と軽度近視群 (-0.5 ~ -3.0 D, 36 眼) を,  $P_{in}$ ,  $D_p$  そして硝子体腔長の 3 点に関し比較すると (表 5),  $P_{in}$  に関しては, 軽度近視群が正視群より有意に高い値を示すが,  $D_p$  に関しては有意差を認めない。一方, この両群間では解剖学的にみて, 軽度近視群の硝子体腔長が正視群のそれより有意に延長している。つまり, 近視眼に初発する現象は  $P_{in}$  の増大, すなわち機能面での血液網膜層の障害と, 硝子体腔長の延長という解剖学的変化の 2 点であることが判明した。したがって以上の検討より, 近視眼では血液網膜層の機能障害が起こり, その後で後部硝子体ゲルに液化が生じてくることが示唆される。

次に, 近視眼における血液網膜層の機能障害発生の時期を探索する。上記の両群間で硝子体腔長の変動による影響を除くために, 正視群の硝子体腔長の平均  $\pm 2$  S. D. の範囲を正常域と仮定し, この範囲内に入る正視眼 24 眼と軽度

近視眼 30 眼を抽出し, 同様に比較検討した (表 6)。両群間では, 硝子体腔長および  $D_p$  に関しては有意差を認めなかったが,  $P_{in}$  では, 軽度近視群が正視群より有意に高い値を示した。すなわち, この結果は, 今後の検討を要するとはいえ, 近視眼では硝子体腔長の延長という解剖学的変化を示す以前から, 血液網膜層の機能障害 (内方透過性の亢進) がどうやらすでに始まっていることを示唆している。

近視眼に対する過去の研究を振り返ると, Giovannini ら<sup>44)</sup>は, Rheo-oculography で眼内血流を半定量的に測定し, 高度近視眼での網脈絡膜の血流障害を指摘した。同様に荻野ら<sup>45)</sup>も, 近視眼での眼底変化には脈絡膜の循環障害が関与していることを推測した。また三河<sup>46)</sup>は, EOG を用いた検討から, 近視眼ではその程度にほぼ並行して網膜色素上皮細胞を中心とした網膜外層または脈絡膜に異常が存在することを推測した。一方, 病理組織学的研究として, 長南<sup>47)</sup>は 20 例の autopsy 眼を検討し, 軽度近視眼の中にも脈絡膜や網膜色素上皮細胞の萎縮を認めた例があることを報告している。すなわちこれらの報告は, いずれも近視眼では脈絡膜の循環障害や隣接する網膜色素上皮細胞に何らかの変化が存在することを示している。

したがって, 上記の結果および過去の研究を総合すると, 第 1 に, 近視眼ではその初期から, 網膜色素上皮細胞を中心とする関門機能が障害されていることが推測される。さらに, 近視眼では, 網膜の変化は常に脈絡膜変化に続いて発生する<sup>48)</sup>ことを考えると, 網膜色素上皮細胞の関門機能障害は, それを支配する脈絡膜の異常

に起因する可能性が推測される。第2に、近視眼における後部硝子体の液化は、この関門機能障害に遅れて出現することから、網膜色素変性症の硝子体液化<sup>47)</sup>と同様に、関門機能の障害により発生した2次的病態であることが推測される。

### 3. 近視眼における血液毛様体柵と血液網膜柵の障害の関係

以上述べてきたように、近視眼では、その進行にともなって血液毛様体柵と、血液網膜柵の内方透過性機能の亢進が認められる。またこれらの2つの柵機能障害は、近視のきわめて早期から認められる。それでは、2つの柵機能障害はどのように相関するのであろうか。

この両者を比較する上で問題となる点がある。それは前述した simulation model では血液毛様体柵の内方透過性係数を正確に算出できないという点である。この model で用いた parameter “F” (図6) は、血液毛様体柵から前部硝子体中へ色素が流入する係数ではあるが、柵の表面積が計算できない以上、眼内全体を simulation するうえでの便宜的に定めた parameter にしかすぎない。そこで血液毛様体柵の内方透過性機能の指標には、前述した  $L'_{(60,4.5)}$  PI 値を用い、他方、血液網膜柵の内方透過性機能の指標には simulation 法で求めた  $P_{in}$  値を採用して、両者間の相関を検討した。

前述した165眼で  $L'_{(60,4.5)}$  PI と  $P_{in}$  の相関を検討すると(図10)、両者間には有意な正の相関を認める<sup>48)</sup>。この結果から、近視眼では血液毛様体柵と血液網膜柵の内方透過性亢進がある程度並行して起こっていることが推測される。

### おわりに

以上、硝子体螢光測定法の概略と、本法を用いた近視眼における血液眼内柵の研究を紹介した。本法は、血液眼内柵を *in vivo* で検討できる現存する唯一の臨床的検査法であり、これを

用いた研究はきわめて活発に行われているが、近視眼を対象とした報告は少ない。したがって本章では筆者らの研究結果が中心となり、また筆者の個人的見解が反映されてしまったことをおわびしたい。

近視はわれわれ眼科医が日常もっとも多く合う疾患である。そしてまた、本章で述べたように、近視眼では屈折の異常のみならず、血液眼内柵、硝子体を含めた眼内の異常が解明されつつある。今後、さらに多方面から近視の病態生理とその原因、対策が研究されることを祈り、本章の結びとする。

保坂明郎教授のご校閲に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Laatikainen, L. and Erkkilä, H.: Proportion of myopia in visual screening of school children. *Doc. Ophthalmol. Proc. series 28* : 1, 1981.
- 2) Fledelius, H.C.: Is myopia getting more frequent? A cross-sectional study of 1416 Danes aged 16 years. *Acta Ophthalmol.* **61** : 545, 1983.
- 3) Young, F.A.: The distribution of myopia in man and monkey. *Doc. Ophthalmol. Proc. Series. 28* : 5, 1981.
- 4) Bedrossian, R.H.: Problems in myopia research and therapy. 2nd Intern. Cong. on Myopia, San Francisco, 1982.
- 5) Stocker, F.W.: Pathologic anatomy of myopic eye with regard to newer theories of etiology and pathogenesis of myopia. *Arch. Ophthalmol.*, **30** : 476, 1943.
- 6) 長南常男: 近視眼の病理組織学的研究. *日眼* **81** : 2144, 1959.
- 7) Blach, R.K., Jay, B. and MacFaul, P.: The concept of degenerative myopia, *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* **58** : 109, 1965.
- 8) 沖坂重邦: 高度近視. *眼科* **28** : 786, 1978.
- 9) Amsler, M. & Huber, A.: *Methodik und reste klinische Ergebnisse einer Funktionsprüfung der Blut-Kammerwasser-Schranke.* *Ophthalmologica* **111** : 155, 1946.
- 10) Goldmann, H.: Enthalten die Kammerwasser-venen Kammerwasser? *Ophthalmologica* **117** : 420, 1949.
- 11) Goldmann, H.: Ein neues Spaltlampenfluorometer. *Ophthalmologica* **123** : 277, 1952.
- 12) Hager, H.: Eine einfache Apparatur zur Fluoresceinmessung in der Augenvorderkammer. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **119** : 81, 1951.

- 13) Lugossy, G. : Fluorescein permeability of the blood-aqueous barrier. *Adv. Ophthalmol* **9** : 110, 1959.
- 14) Maurice, D.M. : New objective fluorophotometer. *Exp. Eye Res.* **2** : 33, 1963.
- 15) Mishima, S., Gasset, A., Klyce, S.D. and Baum, J.L. : Determination of tear volume and tear flow. *Invest. Ophthalmol.* **5** : 254, 1966.
- 16) Cunha-Vaz, J.G. & Maurice, D.M. : The active transport of fluorescein by retinal vessels and the retina. *J. Physiol.* **191** : 467, 1967.
- 17) Cunha-Vaz, J.G., Abreu, J.R., Campos, A.J. & Figo, G. : Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br. J. Ophthalmol* **59** : 649, 1975.
- 18) Zeimer, R.C. and Cunha-Vaz, J.G. : Evaluation and comparison of commercial vitreous fluorophotometers. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **21** : 865, 1981.
- 19) Prager, T.C., Wilson, D.J., Avery, G.D., et al. : Vitreous fluorophotometry : identification of sources of variability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **21** : 854, 1981.
- 20) Bursell, S.E., Delori, F. & Yoshida, A. : Instrument characterization for vitreous fluorophotometry. *Current Eye Research.* **1** : 711, 1982.
- 21) Zeimer, R.C., Blair, N.P. & Cunha-Vaz, J.G. : Vitreous fluorophotometry for clinical research. I. Description and evaluation of a new fluorophotometer. *Arch. Ophthalmol.* **101** : 1753, 1983.
- 22) 市川 宏, 安藤文隆, 安間哲史, 他 : Blood-retinal barrier 障害の研究 1. 硝子体内 fluorescein 濃度分布測定を試み. *日眼* **84** : 736, 1980.
- 23) 三宅謙作 : Vitreous Fluorophotometry による血液網膜諸病態の研究 1. 術後長期を経た人工的無水晶体眼. *眼紀* **32** : 225, 1981.
- 24) 荻沢文男 : 国産硝子体蛍光光度計の改良について. *臨眼* **37** : 1223, 1983.
- 25) 吉田晃敏, 保坂明郎 : 新しい硝子体フルオロフォトメターの試作. *臨眼* **38** : 1195, 1984.
- 26) Zeimer, R.C., et al. : Studies on the technique of vitreous fluorophotometry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **22** : 668, 1982.
- 27) Zeimer, R.C., Blair, N.P. & Cunha-Vaz, J.G. : Vitreous fluorophotometry for clinical research. II. Methodology of data acquisition and processing. *Arch. Ophthalmol.* **101** : 1757, 1983.
- 28) 荻沢文男, 他 : Vitreous fluorophotometry の研究. 測定条件の検討. *日眼* **87** : 312, 1983.
- 29) 吉田晃敏 : Vitreous Fluorophotometry の誤差論. *眼科* **26** : 839, 1984.
- 30) Yoshida, A., Furukawa, H., Delori, F.C., et al. : Effect of vitreous detachment on vitreous fluorophotometry. *Arch. Ophthalmol.* **102** : 857, 1984.
- 31) Chen, S.-C., Nakamura, H. & Tamura, Z. : Studies on the metabolites of fluorescein in rabbit and human urine. *Chem. Pharm. Bull.* **28** : 1403, 1980.
- 32) Ogura, Y., et al. : Estimation of the permeability of the blood-retinal barrier in normal individuals. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **26** : 969, 1985.
- 33) Palestine, A.G. & Brubaker, R.F. : Pharmacokinetics of fluorescein in the vitreous. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **21** : 542, 1981.
- 34) Zeimer, R.C., Blair, N.P. & Cunha-Vaz, J.G. : Pharmacokinetic interpretation of vitreous fluorophotometry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **24** : 1374, 1983.
- 35) Lund-Andersen, H., et al. : Quantitative vitreous fluorophotometry applying a mathematical model of the eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **26** : 698, 1985.
- 36) 吉田晃敏, 村上喜三雄, 小島 満 : Vitreo-Retino-Ciliary Barrier の研究 5. 正常眼にける網膜内方透過性係数及び硝子体内拡散係数の加齢による変化. *日眼* **90** : 589, 1986.
- 37) 安藤文隆, 安間哲史, 後藤 修, 市川 宏, 大頭 仁 : Blood-retinal barrier 障害の研究 2. 高度近視眼の血液網膜層の変化について. *眼光学学会口講*, 1980.
- 38) 市川 宏 : 老化と眼の機能. *臨眼* **35** : 9, 1981.
- 39) 保坂明郎 : 近視眼の Vitreo-retino-ciliary barrier. *臨眼* **39** : 569, 1985.
- 40) 吉田晃敏, 保坂明郎 : 近視眼における Blood-Retinal Barrier の研究. —Vitreous Fluorophotometry と Computer Simulation 法を用いた解析—. *日眼* **90** : 527 : 1986.
- 41) Krogsaa, B., Fledelius, H., Larsen, J. & Lund-Anderson, H. : Photometric Oculometry. II. Measurement of axial ocular distances with slit-lamp microscopy. Clinical evaluation, and comparison with ultrasonography. *Acta. Ophthalmologica* **62** : 290, 1984.
- 42) 吉田晃敏, 他 : Vitreous Fluorophotometry による Vitreo-Retino-Ciliary Barrier の研究. I. 正常眼の経年性変化. *日眼* **89** : 683, 1985.
- 43) 吉田晃敏, 小島 満 : Vitreous Fluorophotometry 値の血漿内タンパク非結合フルオレスセイン濃度動態を用いた補正法.  
(1) 1時間値までの簡便補正法. *臨眼* **38** : 1287, 1984.
- 44) Giovannini, A., et al. : The hemodynamics of the myopic eye : rheooculographic findings. *Doc. Ophthalmol. Proc. series.* **28** : 135, 1981.
- 45) 荻野誠周, 他 : Subclinical ocular anomalies and diseases in myopes. その 3. 眼底変化について. *眼紀* **28** : 1103, 1977.
- 46) 三河隆子 : 近視と EOG ratio. *日眼* **78** : 265, 1974.
- 47) Takahashi, M., Jalkh, A., Hoskins, J. & Trempe, C.L., Schepens, C.L. : Biomicroscopic evaluation and photography of liquefied vitreous in some vitreoretinal disorders. *Ach. Ophthalmol.* **99** : 1555, 1981.
- 48) 吉田晃敏, 保坂明郎, 小島 満 (未発表データ).