

## 視 覚 の 話

## 10. 眼科治療の基本と限界

国立障害者リハビリテーションセンター病院第二診療部長

仲 泊 聡

## 1. はじめに

「医療のゴールは、患者の抱えた疾患を完璧に治すことだ」というのが上岡康雄の医療における基本理念だ。筆者が研修医の頃、上岡が指導医で、その基本理念は筆者の脳にすりこまれた。彼の主な専門は、小児眼科と斜視手術だ。斜視手術は、外眼筋を眼球壁から一旦切り離して、位置をずらして付け直す。0.1mmのズレが術後の眼位に影響する。腱を切ったり、糸を縛ったりする操作のみならず、数滴の出血量の違いが、これに大きく影響する。これらの操作を上岡はまさに完璧に行う。その完璧さへのこだわりは尋常ではない。筆者は、幸いにも助手としてその神業的な手術を間近で頻繁に見学することができた。

手術に限らず、すべての治療のゴールは疾患の治癒にある。しかし、人の体はまだわからないことが多く、すべての疾患が完治するわけではない。視覚障害をきたした者は、少なくとも一度は治療を受けたが、完治せずにその状態となっている者がほとんどだ。この眼の状態を理解するためには、いかなる治療が施されたのかをある程度知るとともに、現状の治療における限界についても理解する必要がある。本稿では「眼科治療の基本と限界」として、薬物治療、レーザー治療、手術治療の主なものについて解説する。薬物治療としては、こうせいざい 抗生剤、しょうえんちんつうざい 消炎鎮痛剤、こうりよくない 抗緑内障薬と最近注目を集めている抗 VEGF 抗体を、レーザー治療としては、もうまくひかりぎょう 網膜光凝固、こうさいひかりぎょう 虹彩光凝固と こうせんりきがくりょうほう 光線力学療法について解説する。そして、手術療法としては、白内障手

術、緑内障手術と網膜剥離手術について解説する。

## 2. 薬物治療の基本と限界

## 1) 抗生剤

抗生剤の定義は「微生物由来の、他の微生物の発育や代謝を阻害する化学物質」だ。その始まりは、有名なペニシリンで、1929年、青カビの周りにブドウ球菌が繁殖しないことをアレキサンダー・フレミングが見つけた。その後10年の歳月を費やして、その成分は精製され製剤化された。これにより、第二次世界大戦で負傷した者の多くが感染症から救われた。ペニシリンの発見後、様々な抗生剤が開発され、医療現場で使用されてきた。抗生剤の作用原理を知るには、我々の体の細胞と細菌との違いを知る必要がある。我々の細胞の中には核と呼ばれる DNA の固まりがある。しかし、細菌にはこの核がない。DNA はあるのだが、細胞内に分散している。生物学的には、前者を真核生物、後者を原核生物と呼ぶ。原核生物の細菌は、その細胞壁の主成分としてペプチドグリカンという成分をもつ。真核生物のカビにも細胞壁があるが、主成分が異なるため、このペプチドグリカンを作る酵素を阻害する物質を分泌し、周囲の細菌の繁殖を抑えることができる。この物質がペニシリンだ。ヒトはペニシリンが体に入っても大丈夫だが、細菌の方はたまったものではない。壁が薄くなって、耐えきれずに死んでしまう。

他の抗生剤も標的は異なるが、同じように

ヒトの体ではそれほど重要ではなく病原体には重要な化学反応を邪魔するような物質を探し出すことで、これを薬としている。眼科では、ニューキノロン系合成抗菌剤が多用されている。幅広い種類の細菌に有効なほか、マイコプラズマやクラミジアといったいわゆる細菌とは異なる微生物にも効果を示す。ただし、ウイルス感染に対しては、また、別の抗ウイルス薬が必要だ。

しかし、同じ種類の抗生剤を長期間に渡って使用し続けると、抗生剤の効かない細菌が発生してくる。これを耐性菌<sup>たいせいきん</sup>という。最近よく問題になっている院内感染<sup>いんないかんせん</sup>の主たる原因は、この耐性菌だ。病院では多くの抗生剤が使用されるため、入院患者の体の中では耐性菌が繁殖しやすい。これが免疫力の落ちた他の患者に感染すると通常の抗生剤が効かないため、命に関わる事態を引き起こしてしまう。耐性菌に有効な新しい抗生剤が開発され、また、その耐性菌が発生する。このいたちごっこが未だに続いている。

## 2) 消炎鎮痛剤

炎症<sup>えんしょう</sup>とは、病気の形態の一つで、発赤<sup>ほっせき</sup>、熱感<sup>ねつかん</sup>、腫脹<sup>しゅちよう</sup>、疼痛<sup>とうつう</sup>を伴う。発赤とは、体の一部分が赤くなることで、これは毛細血管が拡張して血液が多く集まるために生じる。また、壊された細胞の破片が処理されることにより様々な化学物質が生まれる。それにより熱さを感じ、これを熱感という。これらの化学物質は、細胞と細胞の隙間の水分を増やし、浮腫<sup>ふしゅ</sup>を起こさせる。これにより腫脹が生じる。また、疼痛も生じる。発赤、熱感、腫脹、疼痛は、局所の血流を増やし、全身の動きを封じる。これは、感染や外傷に伴って生じる細菌などの外敵との戦いに有利な戦場を作っている。また、物理的な破壊を修復するためにもこの状態が望ましい。つまり、炎症は、体の局所の危機に対する生体反応だということができる。だから、闇雲にこれを押さえ込むとかえって病態が悪化する場合がある。しかし、痛くて苦しいのは辛いものなので、それ

を緩和するために消炎鎮痛剤を使用する。

消炎鎮痛剤には、ステロイド系抗炎症薬と非ステロイド性抗炎症薬がある。ステロイドというのは、体の中で作られる物質で、ステロイド核という特別な構造をもつ化学物質の総称だ。有名なコレステロールもその一つだ。そのステロイドの仲間にはホルモンとしての作用を持つものがあり、これをステロイドホルモンという。ステロイドホルモンには、性ホルモンの他、体内の血糖や血圧の調節に強く関係するものがある。この中のコルチゾールというステロイドホルモンは、強い抗炎症作用をもっている。細胞が破壊されると細胞膜が酵素で分解され、アラキドン酸という物質になる。そして、アラキドン酸はさらに別の酵素により、プロスタグランジン E2 という物質に変化する。このプロスタグランジン E2 が、疼痛のもとになる。また、腫脹や発熱にも関与している。コルチゾールは、細胞膜をアラキドン酸にする酵素やアラキドン酸をプロスタグランジン E2 にする酵素を邪魔するはたらきをもっている。一方、非ステロイド性抗炎症薬は、アラキドン酸をプロスタグランジン E2 にする酵素だけを邪魔し、細胞膜からアラキドン酸にする酵素は邪魔しない。だから、コルチゾールの方がより強い作用をもつ。

しかし、コルチゾールは非常に多くの種類の生理活性を有するため、副作用も多い。非ステロイド性抗炎症薬は、その分、副作用が少ないが、プロスタグランジン E2 には、胃酸を出さないようにする作用など様々な生理活性があるため、これを抑制することで胃潰瘍などが発生しやすくなる。眼科では、ステロイド性抗炎症薬が多用される。それにより免疫抑制が生じ、感染症になりやすくなり、さらには、緑内障や白内障の発生率が上がるということも言われており、使用には眼科医の継続的な診察が必須となる。

## 3) 抗緑内障薬

緑内障治療薬の種類はとても多い。そして、

二つあるいは三つの点眼薬を使用している患者が少なくない。この種の薬の作用原理を理解するためには、まず、緑内障の発生のしくみを思い出してほしい（「視覚の話8」参照）。房水が眼内に留まって眼圧が上がり、そして視神経乳頭のところで視神経が圧迫され障害される。最近の緑内障の定義では眼圧が上がることは必須条件ではなくなっている。しかし、眼圧を下げることで視神経障害の進展を遅らせることはできる。眼圧コントロールは、房水が眼内で作り出されることと、房水が眼内から眼外へ排出されることのバランスによって行われる。眼圧を下げる方策は、房水産生を抑えるか、房水排出を促すかの二つだ。

まず、房水産生を減らす薬剤として最も頻繁に使用されているのがベータ遮断薬（しゃだんやく）と呼ばれる種類の薬だ。交感神経のベータ受容体（じょうかんしんけいじゅようたい）に神経伝達物質のノルアドレナリンが付くのを邪魔するのがその作用だ。交感神経を受ける組織には、いくつかのタイプの受容体があり、どのタイプの受容体にノルアドレナリンが付くかで、その作用が異なる。受容体にはアルファ受容体とベータ受容体があり、さらにそれぞれが $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ と $\beta 2$ に細分類される。毛様体細胞のベータ受容体にノルアドレナリンが付くと房水産生が促される。したがって、これを邪魔する薬剤を使用すると房水が作られにくくなり、眼圧が上がりにくくなる。この薬剤を総称してベータ遮断薬という。しかし、ベータ受容体は、気管支や心臓の細胞にもあり、ベータ遮断薬の作用で、気管支ぜんそくや不整脈を悪化させることがある。毛様体細胞のアルファ受容体にノルアドレナリンがついても房水産生が抑制される。だから、アルファ受容体を刺激する薬剤でも眼圧は上がりにくくすることができる。しかし、これはベータ遮断薬以上に副作用が強く、今ではあまり使用されていない。

一方、アルファ受容体のうちの $\alpha 1$ だけを選択的にブロックすると房水の排出が促進することがわかり、この作用をもつ薬は使用されている。最近、最もよく使われている抗緑

内障薬のプロスタグランジン製剤も房水の排出を促すが、その作用原理は別で、交感神経を刺激・遮断する薬に比べ副作用が少ない。

しかし、残念ながら、緑内障で障害を受けた視神経を復活させることは現在のところ不可能だ。だから、緑内障は早期発見早期治療が重要なのだ。

#### 4) 抗 VEGF 抗体

VEGF (vascular endothelial growth factor, けつかんないひさいぼうぞうしよくいんし血管内皮細胞増殖因子) は、血管の壁を作っている細胞に対して新しい血管を生えさせるシグナルのはたらきをもつタンパク質だ。この物質に対する抗体が、抗 VEGF 抗体だ。つまり、血管が新しく生えてこないようにする効果をもっている。網膜の疾患には、この VEGF による血管の新生が病状を悪化させるものが多い。とくに加齢黄斑変性と糖尿病網膜症（「視覚の話7」参照）はその典型で、しかも頻度が高い。詳しいしくみはわかっていないが、抗 VEGF 抗体には、血管が新しく生えてこないようにするだけでなく、すでに生えてしまった新生血管（しんせいけっかん）を退縮させるという効果も認められている。眼内に直接注射して抗 VEGF 抗体を入れる。すると眼内の新生血管が消える。加齢黄斑変性や糖尿病網膜症では、進行に待ったをかける画期的な方法として注目され、頻用されるようになった。

しかし、その効果は完全ではなく、またその持続期間も数ヶ月でしかない。そのため、繰り返し注射をしなければならず、いずれ病状は悪化する。根本治療ではないのだ。

### 3. レーザー治療の基本と限界

#### 1) 網膜光凝固

いわゆるレーザー治療のことだ。レーザーには、熱作用がある。体の組織に当てて熱凝固を起こすことができる。レーザーが強く当たった組織はいわゆる火傷の状態になって死滅する。どのような場合に網膜を殺さないとならないのか。抗 VEGF 抗体のところでも述

べたように、眼内に血管が新生して生じる病気では、その前に VEGF が出ていることがわかっている。VEGF を出しているのは他ならない網膜の細胞だ。網膜色素上皮、ミュラー細胞や星状膠細胞<sup>せいじょうこうさいぼう</sup>という神経細胞のお世話係の細胞から、VEGF が出されることが確認されている。だから、VEGF を出さないようにするために、神経細胞もろともにこれらの細胞を殺すのが網膜光凝固だ。網膜光凝固が最も頻繁に行われる疾患は糖尿病網膜症だ。糖尿病網膜症では汎網膜光凝固<sup>はんもうまくひかりぎょうこ</sup>といって、網膜全体にわたって多数の凝固斑<sup>ぎょうこはん</sup>を作る。片目に1500個くらいは作る。かつては、レーザー治療は限られた血液を有効利用するための「口減らし」と考えられていたが、VEGF の存在が判明してからは、むしろその抑制が目標と考えられるようになった。ところで、網膜の神経細胞は透明だ。レーザーといえども光を透過してしまう物体に当たっても発熱はしない。網膜の最外層の網膜色素上皮層はメラニン色素が豊富で黒い。つまり、レーザーはここにあって発熱する。つまり、網膜外層において最も強くレーザーによる障害を受けることになる。糖尿病網膜症で最も深刻な低酸素状態に喘いでいるのは内層の神経節細胞だが、それ自体から VEGF が出るわけではないので、レーザーの標的が網膜外層にあっても悪くはない。そして、脈絡膜との間のバリアを破壊することによって、脈絡膜からの血液の供給が多くなり、網膜血管からの血液の供給不足を補うことができるようになるという利点もある。

しかし、レーザーの出力が強過ぎたり、凝固斑の間隔が狭過ぎたりすると網膜の各種神経細胞への影響が大きくなり、網膜全体の機能障害を引き起こすことになる。また、レーザーが弱過ぎても有効な治療効果を得ることができない。とくに糖尿病網膜症では、糖尿病自体のコントロールがうまくいっていない場合、網膜光凝固が丁度よくできて、網膜症が落ち着くとはかぎらない。加齢黄斑変性も VEGF によって病状が悪化する病気だが、

病巣が黄斑部にあるため、ここに通常の網膜光凝固を施すと必ず視力低下が生じるため、適用されない。

## 2) 虹彩光凝固

レーザーを使って虹彩の周辺部に穴をあける緑内障治療を虹彩光凝固という。レーザーの熱作用ではなく、組織蒸散作用<sup>そしきじょうさんさよう</sup>を利用する。レーザーは長時間あたると熱作用が生じるが、高出力のレーザーが極めて短時間あたると組織が破裂して蒸発してしまう。虹彩光凝固は、この作用を利用して虹彩に小さな穴を開ける。緑内障のうち虹彩周辺で虹彩と角膜の間が狭いタイプ、狭隅角緑内障で、急性緑内障発作を生じた場合にこの治療が行われる。急性緑内障では、手当が遅れると著しい視力低下をきたす。片眼に生じるが、他眼にも続けて生じることがある。そのため、発作を生じた眼だけでなく、もう片方の眼にもこの治療を予防的に施すことがある。

しかし、緑内障発作で眼圧が非常に高くなった場合、角膜は浮腫を起こして白く濁る。当然、光は通りにくくなり、レーザーも虹彩に届きにくくなる。無理に照射を続けると角膜障害ばかりが生じ、水疱性角膜症<sup>すいほうせいかくまくしょう</sup>（「視覚の話6」参照）を発症することにもなる。そのような場合は、レーザーではなくメスで角膜周囲を切開して虹彩周辺部を切除する手術が必要になる。レーザーも万能ではないのだ。

## 3) 光線力学療法

光線力学療法 (Photo Dynamic Therapy) といわれる新しいレーザー治療がある。これは、光が当たると毒性を持つ物質を前もってある特定の組織に沈着させておき、そこにやや弱めのレーザーを当てることで、この標的組織だけを破壊する方法だ。新生血管が病気の増悪に深く関連する加齢黄斑変性の治療として開発された。ベルテポルフィンという特殊な物質を予め静脈注射する。これは新生血管に集積するもので、そのタイミングを見計らってレーザー照射を行う。黄斑部に通常の

熱作用をもつ出力のレーザーを当てると神経細胞が障害されてしまうが、この方法を用いると神経細胞は障害されず、新生血管のみがダメージを受けることになり、新生血管を減らすことができる。

しかし、その効果は一時的なため、他の治療と併用されることが多い。抗 VEGF 抗体の眼内注射というより簡便な方法で類似の効果が期待できるので、現在はこれと併用されることが多い。また、光線力学療法では、注射後に日光にあたると体内にある薬剤の副作用が生じるため、注射後2日間は入院して光に当たらないように気をつけなければならない。そして、退院後も、しばらくの間は、強い光に当たらないように、サングラスや帽子、長袖服などが必要だ。

## 4. 手術治療の基本と限界

### 1) 白内障手術

白内障については「視覚の話6」を参照してほしい。角膜の脇に2～3ミリの切開をして、そこから器械を入れて水晶体前面の皮をむき、超音波メスで水晶体を破碎しながら吸引し、水晶体の袋だけを残してその中に人工レンズを入れるのが今の白内障手術の主流だ。人工レンズは、柔らかい素材でできている。これを二つに折り曲げたり、くるっと丸めたりして、小さな創口から入れる。術式としては完成度の高い手術手技と言える。したがって、現在では大きな術中術後合併症はほとんどみられず、視力改善の可能性が極めて高い手術となっている。しかし、高齢で水晶体が固かったり、水晶体を支えているチン小帯が弱かったりすると水晶体の袋を完全な形で残すことが困難となり、人工レンズを眼球に縫い付けなければならない場合が出てくる。このようなときは、手術も長時間を要し、術後の炎症も強く生じる。一般的に視覚障害を有するような眼疾患をもつ患者が白内障を併発した場合、このような難しい手術になることが少なくない。また、術後の良好な視力が望めない場合、眼内レンズの度数を遠用に合わ

せる常套手段には疑問がもたれる。とくに術前に強度近視があり、眼前に近づけて見るという習慣をもつ患者に対しては、この接近視を維持できるようなレンズ度数に設定することが必要だともいわれている。

現在の白内障手術の最大の課題は、いかにして調節力の欠如を補うかにある。眼鏡のように遠近両用の眼内レンズがいろいろと開発されて使用され始めているが、生来の調節にみられるオートフォーカスとは異なり、遠用も近用もそこそこでしかない。

### 2) 緑内障手術

薬物治療で眼圧がコントロールできない状態になると緑内障でも手術が必要になる。濾過手術ろくわじゆつと言って、眼内の房水を眼外へ濾過する排水路を作る手術だ。排水路の多くは、眼内と結膜下を結ぶバイパスだ。いくつかの方法が開発されてきたが、術後の創傷治療そうしょうちゆに伴って排水路が閉鎖して高眼圧になってしまったり、逆に排水が効き過ぎて低眼圧になったりすることが少なくなかった。これを調節可能にするために、最近では人工物でできたチューブを使用してバイパスを造るものが欧米を中心に行われるようになってきた。チューブシャント手術という。これにより、これまで従来の手術ではうまくいかなかった症例に対しても、眼圧コントロールが可能になる道が開かれた。

緑内障手術を受けた眼では、ちょっとした異物の混入が、眼内に細菌を持ち込む契機になりかねないという危険を抱えることになる。本来、眼内は無菌であり、結膜上にいる無数の細菌は、厚い角膜や強膜により眼内に侵入しないように遮断されている。しかし、緑内障手術を受けた眼では、薄い結膜1枚がその境界になっているため、その危険が増す。まして、そのルートに人工物を使うチューブシャントでは、さらに十分な注意が必要だ。

### 3) 網膜剥離手術

網膜剥離しさいぼうそうでは、視細胞層もうまくしきと網膜色素上皮そじょうひ

層の間で網膜が剥がれる。いろいろな原因で生じるが、剥がれている状態が続く要因は、(1) 視細胞層と色素上皮層との間の浸出液の存在、(2) 硝子体側からの網膜の牽引、(3) 相対的な網膜の面積不足にある。したがって、どんな網膜剥離もこの3点を考慮しないと治療に繋げることはいできない。最もオーソドックスな術式は、強膜内陥術だ。網膜が剥離している部分の眼球の裏側から小さな穴を強膜と脈絡膜に開けて浸出液を抜き、バックルと呼ばれるシリコン製のあてものを眼球に括り付け、眼球壁を変形させることで網膜の牽引を緩ませ、網膜の面積不足を補う。また、輪状締結術といって、リング上のあてものを眼球にぐるっと巻き付けて縛り、眼球をひょうたん状に変形させて同じ目的を達する方法もある。さらにこれらは併用されることもある。しかし、硝子体側からの牽引が非常に強いなど、これらの方法では改善が望めない場合、眼内にメスを入れなければならない。硝子体手術だ。眼球壁に3つの小さな穴を開けて、そこから照明と給水と吸引カッターのそれぞれのはたらきをする器械を眼内に入れ、硝子体をカットしながら吸い取る。器械の改良と小型化は、現在、硝子体手術の眼への悪影響を比較的少ないものとするところができるようになった。浸出液は網膜に穴をあけ、眼内をガスで置換することで抜くことができ、牽引は直接取り除くことができるが、網膜面積を補う必要があるときは輪状締結術などの併用が結局必要になる場合もある。視力を良く保たせるためには、黄斑部網膜の剥離が生じる前か生じた直後に復位させなければならない。

網膜剥離が生じた後、時間が経つと網膜自体が死滅する。それは、網膜の外側3分の2が、脈絡膜から酸素と栄養を受けており、網膜剥離によって網膜が脈絡膜から離れてしまうとそれまでの血流の3分の1で生きていかなければならなくなるためだ。

## 5. おわりに

以上、各項目で述べてきたように、医療はいつでも上岡の手術のように完璧にはいかない。残念ながら治療には必ず限界がある。しかしその一方で、この限界を認識しつつ、その限界を超えんとする絶え間なき挑戦が続いている。

最近、「スターファイター（大宇宙の少年）」というSF小説をなんと43年ぶりに読んだ。ロバート A. ハイラインという小説家による1958年の作品だ。主人公のキップは、近未来の米国に住み、大学受験を前にした月旅行を夢見る高校生だ。この少年が予期せぬ展開から人類代表として銀河系同盟の裁判にかけられるという壮大な物語だ。少年は、悪者の宇宙人から逃れるため、冥王星の地表を自分でメンテナンスした中古の宇宙服を着て歩くこととなり、両手足に重症の凍傷を受ける。彼を救ったベガ星人は、彼の手足を元通りに戻した。治療後、彼が幼少期に負っていた手足の小さな傷跡はことごとくなくなっていた。まさに未来の医療が、半世紀以上前のこのSF小説に描かれていた。当時、弟を亡くしたばかりの幼い私は、「いずれ医療はこんなふうになって、もしその時代だったら弟も死ぬことはなかっただろうに」とそのシーンを深く心に刻んだ。まさに今話題の再生医療の姿がそこにあった。その基本原理を日本人が発見するとは、かのハイラインも想像だにしなかっただろう。山中伸弥のノーベル医学生理学賞受賞のニュースは、日本の医学界へ間違いなく元気を与えたにちがいない。そして、その最初の一步が視覚障害に関わる領域で、いまや行われようとしている。ゾクゾクしているのは私だけではないはずだ。完璧を追求する医学の究極のゴールが、再生医療の延長線上に見え隠れしている。

## 参考文献

ロバート A. ハイライン. スターファイター. 矢野徹, 吉川秀実訳. 創元推理文庫. 東京創元社. 東京. 1986.