

最終講義

東京女子医科大学 四半世紀の眼科変遷

東京女子医科大学眼科
西葛西・井上眼科病院ホリ サダオ
堀 貞夫

(受理 平成 24 年 7 月 31 日)

Lecture

Developments over the Past Quarter Century in the Department of Ophthalmology
at Tokyo Women's Medical University

Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University
Nishi-Kasai Inouye Eye Hospital

The developments achieved over the past quarter century in the Department of Ophthalmology during my years at Tokyo Women's Medical University were reviewed. I had the opportunity to develop and introduce the technique of vitrectomy to prevent blindness from diabetic retinopathy, in my various roles as Associate Professor and Professor at the Diabetes Center and the Department of Ophthalmology beginning in 1988.

In 1995, the Japanese Society of Ophthalmic Diabetology was established with the expectation to broaden communications between internists and ophthalmologists. The Society is dedicated to patients with diabetes to save their vision by stressing the importance of periodic observation on diabetic retinopathy using Diabetic Eye Notebooks.

The mechanism of diabetic macular edema was analyzed by measuring the concentration of cytokines in the vitreous fluid, and vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 were found to increase markedly in cases of diabetic macular edema. These results led us to speculate that the mechanism of diabetic edema was related to inflammation and therefore recommended the use of anti-inflammatory agents.

I would like to emphasize the importance of developing the system to allow female doctors to dedicate themselves as much as they wish to contribute to clinical medicine, thereby meeting the expectations of society. Efforts made by the university have been reflected in the newly adopted shortened-working-day system and day care services for working female doctors.

I hope that the present condition within the university will continue to develop further in order to achieve the most ideal situation for the realization of the ability of all members of the staff.

Key Words: vitrectomy, the Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Diabetic Eye Notebook, diabetic macular edema, female doctor

1. 東京女子医科大学 (女子医大) 糖尿病センターとの出会い

私と女子医大との出会いは 1987 年, 糖尿病センターの建物が竣工して, センター自体が 1 号館から

現在の建物に移転した年であった。その時は毎週土曜日午前中の外来診療を duty とし, 時折白内障や硝子体手術を金曜日の夜に行うという診療形態であった。

Table 1 Number of published articles classified by diseases and organs

Diabetic ocular complications	231	Cornea, sclera, conjunctiva	16
Retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy	25	Glaucoma	5
Retinal vein occlusion	6	Cataract	19
Macular hole	2	Outer segment, dysthyroid ophthalmopathy	12
Hypertension, arterial sclerosis	8	Case report, syndrome	8
Age related macular degeneration, choroidal neovascularization	5	Neovascularization	6
Uveitis	22	Others	50
			415

Table 2 Detailed classification of published articles on diabetic ocular complications

	Code #	Medium class	Small class	First	Co-au	
Diabetic ocular complications	111	Epidemiology		0	30	(30)
	121	Mechanism	cytokine	0	25	
	122		others	2	9	(36)
	131	Treatment	internal medicine	8	13	
	132		drug therapy	3	4	
	133		laser	2	17	
	134		vitrectomy	5	12	
	135		others	3	2	(69)
	140	General complications		0	2	
	150	Pathology		9	3	
	160	Reviews		31	11	
	170	Case reports		2	8	
	180	Others		7	23	
				72	159	231

Code #: Author's private ID number, First: first author articles, Co-au: co-authored articles.

当時の経緯を振り返ってみると、センターの所長として平田幸正教授がおられて、平田先生とはその同じ年の第91回日本眼科学会総会のシンポジウムで、「増殖性糖尿病性網膜症の硝子体手術」を共同企画したご縁があった。シンポジウムの前年にそれまで客員教授であった福田雅俊先生が多忙で来られなくなり、非常勤講師として代わってくれないかという福田先生のご意向があった。当時の糖尿病センター眼科は亀山和子先生が1号館眼科の助教授を併任し、2人のローテーターと「眼底室」と呼ばれた一角で主にレーザー治療をしていた。

2. 糖尿病眼合併症の診療

1年間非常勤講師を勤めた後、1988年4月から糖尿病センター眼科の助教授として就任し、女子医大で常勤医としての勤務が始まった。重症糖尿病網膜症患者であふれていたセンターに硝子体手術を導入し、一人でも多くの糖尿病患者を失明の危機から救うことが第一目標であった。入職と同じ年の4月に日本眼科学会総会の宿題報告演者に指名され、大変

名誉なことであったが、その2年後に「宿題」を報告する義務が生じた。「眼内血管新生」というテーマで、サルなどの実験動物を使ってかなり大規模な研究を行った。2年後の1990年に「眼内血管新生の病態」という演題名で宿題報告¹⁾をしたのち、糖尿病センター教授に昇格させていただいた。1998年には眼科の主任教授、そして今回2012年3月をもって定年退職となった。教授職を22年間勤め、この間に糖尿病眼合併症における病態、疫学、統計、治療、患者教育など臨床を基盤にした網羅的研究を行ってきた。コンピュータに入力して把握できている原著論文の整理をしてみた。これは女子医大における業績だけでなく、病理学の大学院生、米国留学、東大眼科在局期間を含めた約40年間の集約である。自著と共著を合わせて415編が入力されており、その中の半数以上の231編が糖尿病眼合併症の論文であった(Table 1)。そのうちで最も力を入れたのが、硝子体手術による失明からの復帰または失明の予防であった。重症で末期の網膜症を救うことより、早期の手

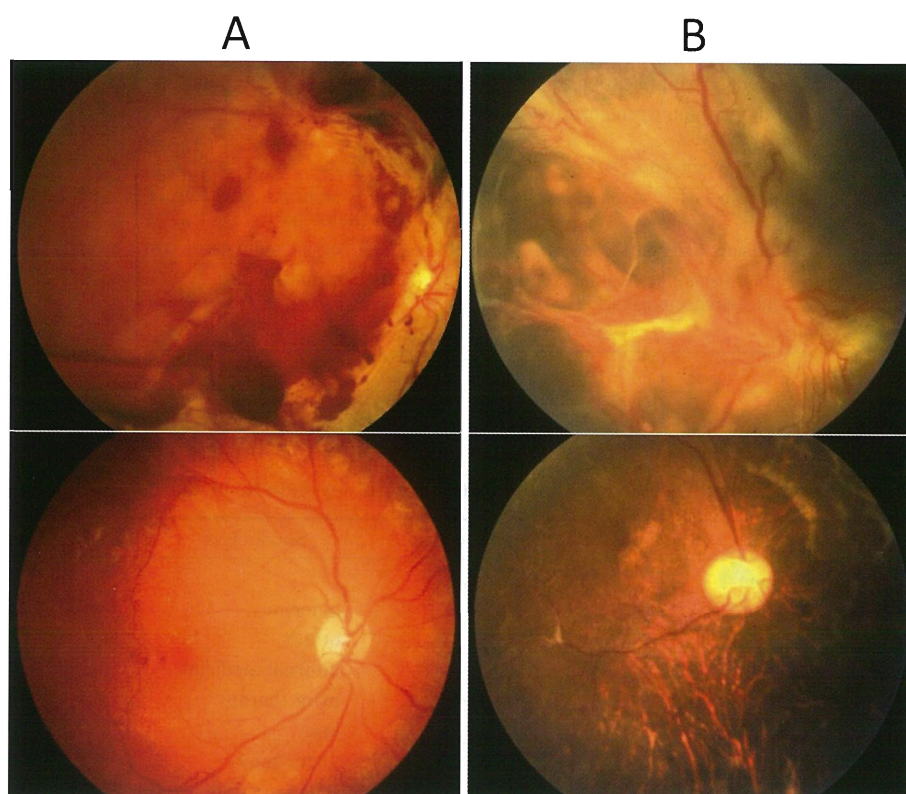


Fig. 1 Fundus photographs before and after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. A: Early vitrectomy. Top: The fundus features are obscure because of massive vitreous bleeding before the operation. Visual acuity (VA) is 0.04 (nc). Bottom: The optic disc and macula are visible with a few dot bleedings in the retina after the operation. The scars of photocoagulation are seen in the peripheral region. VA is (1.0). B: Delayed vitrectomy. Top: The fundus features are obscure because of proliferative tissues and retinal detachment by diabetic retinopathy before the operation. VA is 0.01 (nc). Bottom: The color of the optic disc is pale and the retina is atrophic although proliferative tissues have been removed and retinal detachment is cured after the operation. VA is 0.04 (nc).



Fig. 2 Fundus photographs before and after vitrectomy for diabetic maculae edema. Left: Diabetic macular edema is prominent with yellowish exudates before the operation. VA is (0.3). Right: Macular edema is subsided with a few remnants of yellowish dot exudates after the operation. VA is (0.7).

術によってより良い視機能を保持する治療、つまり早期治療の推奨をしてきた(Fig. 1). 黄斑浮腫に対して新しく導入された硝子体手術にも積極的に取り組

み、多くの難しい症例の治療を手がけてきた。これにより、それまでレーザー治療のみで対応してきたころには考えられない改善効果が見られた(Fig. 2).

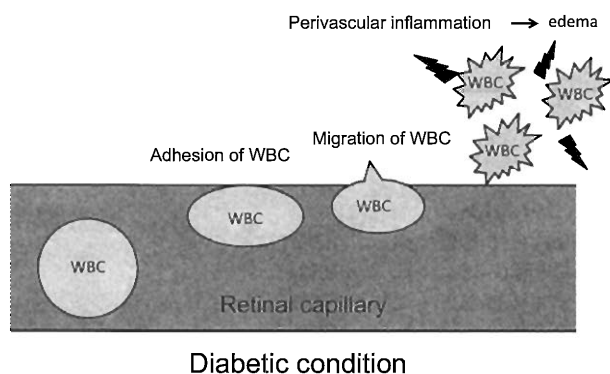


Fig. 3 A schematic drawing of the inflammatory mechanism in diabetic macular edema. The white blood cells (WBC) easily adhere to the vascular wall under diabetic condition. They migrate into the perivascular tissue through the junction of the vascular endothelial cells. The migrated cells produce inflammatory agents and secrete them in the surrounding tissues to induce inflammation and diabetic edema.

3. 日本糖尿病眼学会の設立

1980年代後半から1990年代にかけて糖尿病眼合併症の研究は、眼科学界の一大花形であった。学会や研究会で話題になることが頻繁にあり、日本臨床眼科学会のグループディスカッション「糖尿病性網膜症」や「糖尿病性網膜症臨床研究会」などの世話人をさせていただいたが、内科医、眼科医およびコメディカルの人たちが共通の問題について討論することを目的にして、1995年に日本糖尿病眼学会を設立することにした。第1回総会は女子医大糖尿病センター眼科が主催し、名誉会長を福田雅俊先生、会長を私が担当した。せいぜい500~600人位の会だろうと予測したが、参加者は1,000人を超え、演題数も100題以上の大盛況であった。少ない医局員にORT(視能訓練士)や看護師が協力して、この学会は順調に滑り出した。1995年から2010年まで16年間、この学会の代表理事または理事長として雑用係を担当し、学会員と理事の協力を得ていくつかの事業を手がけた。主なものが3つ挙げられる。1つは薬物療法などの効果判定をするための糖尿病網膜症判定基準²⁾の作成で、これは臨床試験などで有効に使われた。糖尿病眼手帳³⁾は後で詳述する。レーザー光凝固の適正化の臨床研究⁴⁾は、医師主導の多施設臨床研究としては日本の眼科領域における随一の研究と思われる。多くの難関があったが、糖尿病眼学会が生んだ大きな財産と思われる。

4. 糖尿病網膜症の病態解明

ところで論文の分類の中で最も多い糖尿病眼合併

症をさらに細かく見ると、経過・疫学、機序、治療の3項目にかなり力を注いだ経緯がうかがわれる(Table 2)。その中でも最も深く研究したのがcytokineに関するものであった。「糖尿病網膜症は炎症ですか?」という総説⁵⁾がイギリスの眼科雑誌に掲載された。糖尿病の早期から網膜内のvascular endothelial growth factor (VEGF)の発現が亢進し、初期網膜炎を起こす前駆物質として作用する。白血球が細胞間接着分子(intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1)を介して内皮細胞に張り付く、という現象が起きている。糖尿病網膜症は軽度の炎症で、炎症が引き金になって糖尿病網膜症が完成するという仮説である。糖尿病ラットで網膜血管の内皮細胞に白血球が接着しやすくなっている現象が白血球蛍光造影で捉えられ⁶⁾、また、細胞間接着因子であるICAM-1に対する抗体を投与すると白血球の接着が抑制されることが判った⁷⁾。糖尿病では白血球が血管壁に接着しやすくなり、内皮細胞に接着した白血球は内皮細胞間を通り抜け、周囲の網膜神経組織に遊走する。血管周囲に遊走した白血球は炎症反応を惹起し、細胞の浮腫や機能低下を引き起こすことになる(Fig. 3)。この機構は黄斑浮腫に関連する病態として注目された。

炎症と関連した細胞刺激物質に関する我々の論文が多数ある。その中の1つにはその総括が示されている⁸⁾。糖尿病黄斑浮腫の硝子体手術時に採取した硝子体液中の炎症性因子4つと、これに拮抗する因子であるPEDF(pigment epithelium derived factor)の濃度を測定した。対照(control)として非糖尿病、網膜症がない糖尿病を選んだ。VEGF, ICAM-1, interleukin-6 (IL-6) および monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)の4つの炎症性因子は糖尿病黄斑浮腫で有意に上昇しており、ことにVEGFとICAM-1の亢進が注目された。また、PEDFはcontrolより低値であった(Table 3)。この論文はこの雑誌の巻頭に、価値ある論文として引用され高い評価を受けた。

5. 糖尿病眼手帳

もう1つの業績は糖尿病眼手帳である。これは日本糖尿病眼学会の事業として多くの方々から肯定的な評価を受けている。発端は、糖尿病網膜症で失明する患者の背景に、治療や定期検診を放置・中断する傾向があるという結果がアンケート調査で判明し⁹⁾、その対策として考えられたツールがこの眼手帳であった³⁾。患者に手渡しし、内科の糖尿病健康手帳

Table 3 Vitreous concentrations of inflammatory factors in DME, Non-DM and Non-DR

	DME (n = 53)	Non-DM (n = 15) Non-DR (n = 8)	p value
VEGF (pg/ml)	1,086.4 (15.6-3,450.0)	20.4 (15.6-69.6) 35.6 (15.6-86.4)	<0.0001 <0.0001
ICAM-1 (ng/ml)	18.6 (5.84-52.6)	6.44 (5.00-16.2) 8.42 (5.00-18.4)	0.0092 0.0184
IL-6 (pg/ml)	192.4 (18.0-823.4)	8.74 (4.00-23.2) 18.8 (4.00-66.4)	0.0008 0.0092
MCP-1 (pg/ml)	1,764.4 (176.4-3,298.6)	426.3 (116.4-1,128.6) 678.4 (143.8-1,654.2)	0.0103 0.0241
PEDF (ng/ml)	3.20 (1.95-18.8)	23.4 (7.84-56.3) 24.6 (16.6-39.3)	0.0011 0.0024

DME: diabetic macular edema, Non-DM: non diabetic patients, Non-DR: diabetic patients without retinopathy

VEGF: vascular endothelial growth factor, ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1, IL-6: interleukin-6, MCP-1: monocyte chemotactic protein-1

PEDF: pigment epithelium derived factor

などと一緒に持ってもらい、眼科医に1回ごとの所見を記入してもらうためのものである。なるべく数字や記号、○付けなどの手間のかからない方法で記載してもらう工夫がしてある (Fig. 4)。これによって患者を介して内科医と眼科医がそれぞれの情報を交換し合い、患者には自分の目の状態を理解してもらい、さらには内科医から次回眼科受診日を患者に警告してもらう狙いがある。次回眼科受診日を忘れることなく確実に診察を受け、放置・中断対策に役立てようというものである。この手帳が発行されて10年が経過した。発行部数は160万部を超え、多くの眼科医と内科医に利用されている実態がわかった¹⁰⁾。

6. 女性医師への期待

最後の話題として、女子医大が力を入れている男女共同参画について、眼科の近況を述べる。女子医大では男女共同参画推進局を置いて女性医師の研究支援、長期間離職していた女性医師の再教育、看護職のキャリア開発の3つの事業を手掛けている。とくに女性医局員が多い眼科では、短時間勤務制度の導入に大きな福音を得ている。常勤職の扱いを受けながら勤務時間を60~80%に設定して、残りの時間を育児にあてるという制度である。この制度が施行された最初の年に眼科の女性医師に適用し、今でも有効に活用している。背景には女性医師の活躍に大きな期待がかかっていることがあり、それにはマンパワーとしての期待のみでなく、国民が投資して将来を託する背景がある。女性に限ったことではない

が、私立大学では1人の医師を生み出すのに6年間で約1億円費用がかかる。そのうち自己負担金は35%弱、残りは国費を含めた公的援助で賄われている。著者が主任教授に就任してから平成22年まで眼科に新たに入局した人は66人であった。66人のうち平成24年3月現在、医局員として在籍しているのは34人で、この間に退職したのは32人であった。入局の年代が違うので比較しても意味がないといわれるかもしれないが、退職者の絶対数がかかり多いことがわかる (Fig. 5)。退職にはいろいろな理由があると思うが、著者の目から見た退職理由を女性医師に限って分析した結果は、結婚、出産・育児、夫の転勤が約半数であった (Fig. 6)。これは女性医師にとって常勤医として第1線に留まらない理由に、自分の意志では克服しきれない要素が多く含まれていることを意味する。前述の短時間勤務制度などを含めた男女共同参画推進事業のように、このような難関を解決するための環境整備は大切な課題であるが、女性医師の意識改革については是非言いたいことがある。国民は女性医師に大きな期待をかけている。しかし現状は医師として効率よく働いていない人が多く、その人たちには社会に貢献する義務がある。離職する原因が結婚、出産・育児にあるようだが、その施策として周囲では保育・育児施設を充足させ、勤務体制にも優遇策を施している。言いたいことは、自分自身に意識改革をしてもらいたいということである。「子供を授かるのだから今までよりは少し苦勞をしてみませんか? 先端医療から外れるとな

経過表		①	
受診年月日	・ ・	・ ・	・ ・
次回受診予定日	・ ・	・ ・	・ ・
	(か月後)	(か月後)	(か月後)
矯正視力 (右・左)	(・)	(・)	(・)
眼 圧 (右・左)	(・)	(・)	(・)
白 内 障 (右・左)	(・)	(・)	(・)
糖尿病網膜症 右	(なし、単純、増殖前、増殖)	(なし、単純、増殖前、増殖)	(なし、単純、増殖前、増殖)
左	(なし、単純、増殖前、増殖)	(なし、単純、増殖前、増殖)	(なし、単純、増殖前、増殖)
福田分類 (右・左)	(・)	(・)	(・)
変 化 右	(改善、不変、悪化)	(改善、不変、悪化)	(改善、不変、悪化)
左	(改善、不変、悪化)	(改善、不変、悪化)	(改善、不変、悪化)
治 療 (手術など)	(・)	(・)	(・)
■ 診察メモ			
●白内障：0.なし、1.軽度、2.中程度、3.高度、4.偏・無水晶体眼		●網膜症病期、福田分類、網膜症変化については添付している病期分類表を参考にしてください。	
8		9	

Fig. 4 A sample page of descriptions in the Diabetic Eye Notebook for diabetic patients. Ocular status is described by numbers or markings with a circle for each item of minimal results necessary for periodic eye examination. Date or interval between the next visit is most important.

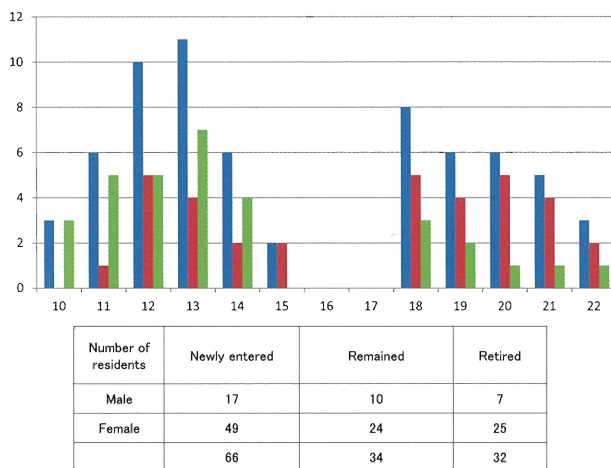


Fig. 5 Yearly number of residents who entered (blue), retired (green) and remained (red) in the Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University calculated at the end of March, 2012. Total number of residents who entered the Department was 66 from 1998 to 2010, of which 34 remained at the end of March, 2012, and 32 retired in the period of 12 years. Vertical bar indicates the number of residents. Horizontal bar indicates the Japanese calendar year (Heisei): The number 10 is equivalent to 1998 of the Western calendar year, and 22 is equivalent to 2010.

かなか元に戻れません。パートタイマーではなく責任を持てる仕事をしてください。」眼科の女性医師だけでなく、女子医大の女性の皆さんへのメッセー

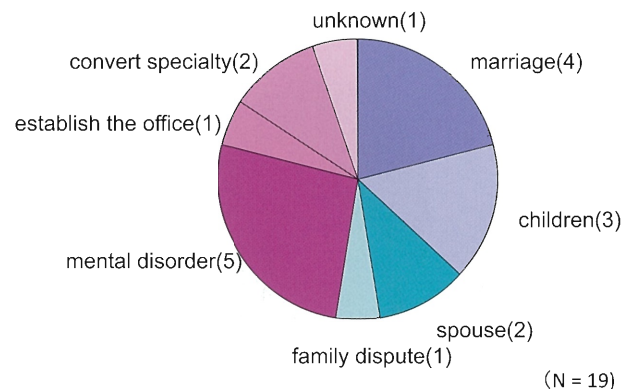


Fig. 6 Reasons for leaving the workplace for female residents.

ジである。

7. おわりに

就任中に女子医大創立 100 年を迎え、また眼科学教室も 50 周年を迎えた。そんな環境の中で教室を主宰できたのは幸運この上もないことと感じている。医局員の一人ひとりがそれぞれの個性を持って教室作りをしてくれた。その協力の上に立った結果で、深甚の謝意を表したい。

2 年前の日本眼科学会総会で特別講演を担当し、「糖尿病網膜症の治療戦略」という総説を講演した¹¹⁾。特別講演の演者は日本眼科学会賞という名誉ある賞を受ける。私もその例に従いその賞を拝受した。この賞は恩師を含め、共同研究者や支援してく

れた医局員への贈り物であって、決して私個人だけのものではないと肝に銘じている。医師として働いた40年間のうち25年を過ごした女子医大での診療と研究の成果がこの受賞に大きく貢献してくれた。

未熟な私を見守ってくれ、育ててくれた女子医大の懐の深さに感謝する。そして私には到達し得なかった数々の目標を解決して、女子医大が大きく発展することを祈念する。

文 献

- 1) 堀 貞夫：眼内血管新生 眼内血管新生の病態. 日眼会誌 94：1103-1121, 1990
- 2) 日本糖尿病眼学会糖尿病網膜症判定基準作成小委員会：薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準. 日の眼科 71：155-162, 2000
- 3) 船津英陽, 福田敏雅, 宮川高一ほか：糖尿病眼手帳眼手帳作成の背景, 経緯, 内容, 使用法について. 日の眼科 74：345-348, 2003
- 4) Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy Treatment: Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol 56: 52-59, 2012
- 5) Adamis AP: Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? Br J Ophthalmol 86: 363-365, 2002
- 6) Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al: VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 2155-2162, 2003
- 7) Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE et al: Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. Proc Natl Acad Sci USA 96: 10836-10841, 1999
- 8) Funatsu H, Noma H, Mimura T et al: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology 116: 73-79, 2009
- 9) Funatsu H, Hori S, Shimizu E et al: Questionnaire survey on periodic ocular examination in Japanese diabetic patients. Am J Ophthalmol 136: 955-957, 2003
- 10) 船津英陽, 堀 貞夫, 福田敏雅ほか：糖尿病眼手帳の5年間推移. 日眼会誌 114：96-104, 2010
- 11) 堀 貞夫：糖尿病網膜症の治療戦略. 日眼会誌 114：202-216, 2010



堀 貞夫 教授

(1946年9月2日生)

<略歴>

1972年 3月 群馬大学医学部卒業
 1976年 3月 群馬大学大学院終了
 1976年 9月 米国留学 (Schepens Eye Research Institute, Boston)

1979年 9月 東京大学医学部眼科 入局
 1981年 10月 東京大学医学部眼科 講師
 1988年 4月 東京女子医科大学糖尿病センター眼科 助教授
 1990年 8月 東京女子医科大学糖尿病センター 教授
 1998年 4月～ 東京女子医科大学眼科 主任教授
 2005年 4月～2010年 3月 東京女子医科大学病院 副院長
 2008年 6月～2011年 3月 東京女子医科大学 理事
 2012年 3月 東京女子医科大学 定年退職
 2012年 4月 西葛西井上眼科病院 院長

<所属学会>

日本眼科学会 (評議員, 監事)
 日本糖尿病眼学会 (理事)
 日本糖尿病学会 (評議員)
 日本糖尿病合併症学会 (幹事)
 日本網膜硝子体学会 (理事)
 日本医師会
 日本眼科医会
 日本眼科手術学会