

シリコン眼内レンズ挿入後の家兎眼水晶体後囊の電子顕微鏡観察

雑賀司珠也¹⁾, 近江 俊作¹⁾, 木村 通郎²⁾, 岡田 由香¹⁾田中 才一¹⁾, 大西 克尚¹⁾, 山中 昭夫³⁾, 大島 章⁴⁾¹⁾和歌山県立医科大学眼科学教室, ²⁾関西鍼灸短期大学解剖学教室³⁾神戸海星病院眼科, ⁴⁾和歌山県立医科大学病理学教室

要 約

家兎眼に超音波水晶体乳化吸引術, およびシリコン眼内レンズ(IOL)の囊内挿入を行った後, 2または4か月後に後囊の術後変化を電子顕微鏡を用いて検討した。後囊とIOL光学部の間には, 水晶体上皮細胞の増殖とコラーゲン線維を主成分とした細胞外基質の蓄積を認め

た。(日眼会誌 100: 687-691, 1996)

キーワード: シリコン眼内レンズ, 水晶体後囊, 透過型電子顕微鏡, 水晶体上皮細胞, 家兎

Electron Microscopic Observations on the Posterior Lens Capsule After Implantation of a Silicone Intraocular Lens in Rabbits

Shizuya Saika¹⁾, Shunsaku Ohmi¹⁾, Michio Kimura²⁾,
Yuka Okada¹⁾, Sai-ichi Tanaka¹⁾, Yoshitaka Ohnishi¹⁾,
Akio Yamanaka³⁾ and Akira Ooshima⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Wakayama Medical College²⁾Department of Anatomy, Kansai Sinkyu College³⁾Department of Ophthalmology, Kobe Kaisei Hospital⁴⁾Department of Pathology, Wakayama Medical College

Abstract

We performed phacoemulsification and aspiration of the crystalline lens and implanted a silicone intraocular lens in the capsular bag in rabbits. The posterior capsules were then observed under transmission electron microscopy 2 or 4 months after the surgery. Lens epithelial cells proliferated between the posterior capsule and the optic portion of the silicone intraocular lens, accompanied with the

accumulation of collagenous extracellular matrix. (Jpn Ophthalmol Soc 100: 687-691, 1996)

Key words: Silicone intraocular lens, Posterior lens capsule, Transmission electron microscopy, Lens epithelial cell, Rabbit

I 緒 言

バイオマテリアルの改良と手術技術の進歩により, 白内障摘出後の眼内レンズ(IOL)挿入による合併症は減少した¹⁾。さらに, 超音波白内障手術の装置および手技の進歩により, 小切開白内障手術¹⁾がより普及してきた。

後発白内障は, IOL挿入術後の視力低下の原因の一つである²⁾³⁾。これまで, polymethylmethacrylate (PMMA) 製 IOL を挿入された動物眼の後囊の病理学的研究が報

告⁴⁾⁻⁶⁾されている。これらの報告では, IOLと後囊の間には水晶体上皮細胞がコラーゲンを主成分とした結合組織の沈着とともに増殖しているとされている。

近年, 小切開無縫合手術という観点から, シリコン IOL に代表される foldable IOL の導入が進んでいるが, この種の IOL を挿入された水晶体囊の病理学的観察は十分なされていない。本研究では, 家兎眼に超音波水晶体摘出後, シリコン IOL を囊内に挿入し, その後の後囊の病理学的変化を主に電子顕微鏡を用いて検討

別刷請求先: 640 和歌山県和歌山市7番丁27 和歌山県立医科大学眼科学教室 雑賀司珠也

(平成8年2月20日受付, 平成8年5月9日改訂受理)

Reprint requests to: Shizuya Saika, M.D. Department of Ophthalmology, Wakayama Medical College, 7-Bancho 27, Wakayama-shi, Wakayama-ken 640, Japan

(Received February 20, 1996 and accepted in revised form May 9, 1996)

し、術後の後囊変化の原因を追及するとともに、その予防法について考察した。また、これまでのPMMA製IOLを用いた研究結果の報告との比較も試みた。

II 実験方法

日本白色家兎10匹10眼を用いた。ペントバルビタールナトリウム(ネムブタール®,大日本製薬)の静脈内投与による全身麻酔下に continuous circular capsulorhexis を行った後、超音波水晶体乳化吸引術を行った。1.0%ヒアルロン酸ナトリウム(オペリド®,千寿製薬)を前後房に注入した後、光学部がシリコン製で、支持部がポリイミド製のIOL(キャノンスター, Model: AQ-110 N)を disposable injector を用いて囊内に挿入した。術後、細菌感染を防ぐ目的でオフロキサシン0.3%眼軟膏(タリビッド眼軟膏®,参天製薬)の点入、および酢酸デキサメサゾン(デカドロンA®,万有製薬)2mgの結膜下注射を行った。術後2または4か月で、家兎をペントバルビタールナトリウム(ネムブタール®)静脈内投与で屠殺し、眼球を摘出した(各々8および2匹)。屠殺までの期間は、著者らによるPMMA製IOL挿入後の家兎眼後囊でのI型,III型コラーゲン免疫染色性の出現時期(未発表)を参考に決定した。摘出眼球は、10%ホルマリンで24時間以上固定した後、赤道部で半切し、虹彩、角膜を切除した後、倒立顕微鏡(オリンパス,IMT-2)で観察した。その後、水晶体囊をシリコンIOLごと摘出し、2%グルタルアルデヒドで24時間、1%オスミウム酸で2時間固定の後、型どおりのエタノール系列による脱水およびエポン包埋を行った。超薄切片を作製し、酢酸ウラン、クエン酸鉛での電子染色の後、透過型電子顕微鏡(JEOL 1200 EX,日本電子)を用いて観察した。

III 結果

倒立顕微鏡観察では、水晶体囊が固定されたシリコンIOLとともに観察された。水晶体後囊表面には単核の細胞が増殖していた(図1A,B)。シリコンIOL前表面にはマクロファージと考えられる細胞が付着していた(図示せず)。囊周辺では、再生水晶体組織(いわゆるSoemmering's ring)が観察された(図1C)。透過型電子顕微鏡による観察では、後囊には著明な変化は認められなかったが、後囊とシリコンIOL光学部後面の間に細胞の増殖と結合組織の蓄積を認めた(図2A)。細胞は発達した小胞体を細胞質に持ち(図4A)、また、少数ではあるが、隣接する細胞間にデスモゾームを形成しており(図2A,B)、水晶体上皮細胞であった。結合組織成分は、主にコラーゲン線維から形成されており(図2C,D)、形態学的にIおよびIII型が主成分であると思われた。術後2か月と4か月では、得られた所見は著明な差異は認めなかった(図示せず)。

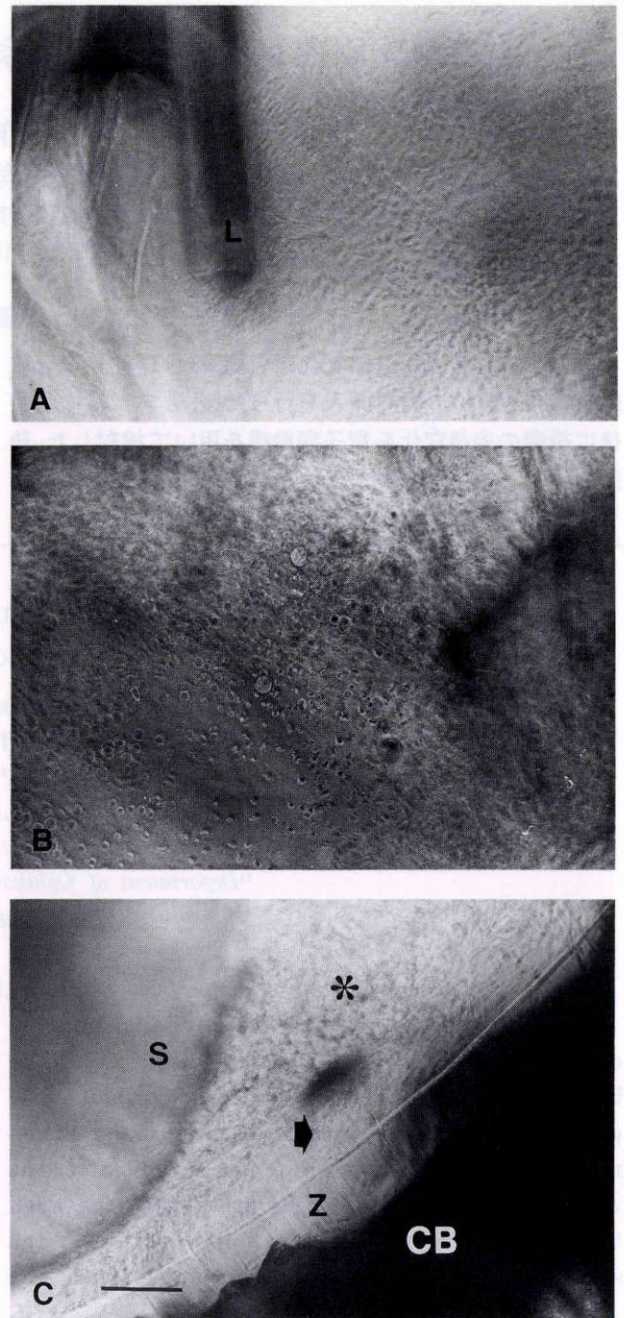


図1 シリコン眼内レンズ(IOL)を挿入された水晶体囊の倒立顕微鏡写真(術後2か月)。

A: IOL光学部周辺部に水晶体後囊。B: 光学部中央部に接する水晶体後囊。各々、単核の細胞が水晶体後壁にほぼ均一に分布している。C: IOLループ部(矢印)とループを包む前後囊癒着部(*)。前後囊癒着部に細胞状の集簇がSoemmering's ringとともに観察される。L: 光学部に埋没しているループ支持部。CB: 毛様体, Z: チン氏小帯。バー500 μm

IV 考 按

本研究で、シリコンIOLを挿入された家兎眼の水晶体後囊に結合組織の増生を伴って水晶体上皮細胞が増殖していることが観察された。既報でのPMMA製IOLを挿入された動物眼での後囊の変化^{4)~6)}と差異を認めなかつ

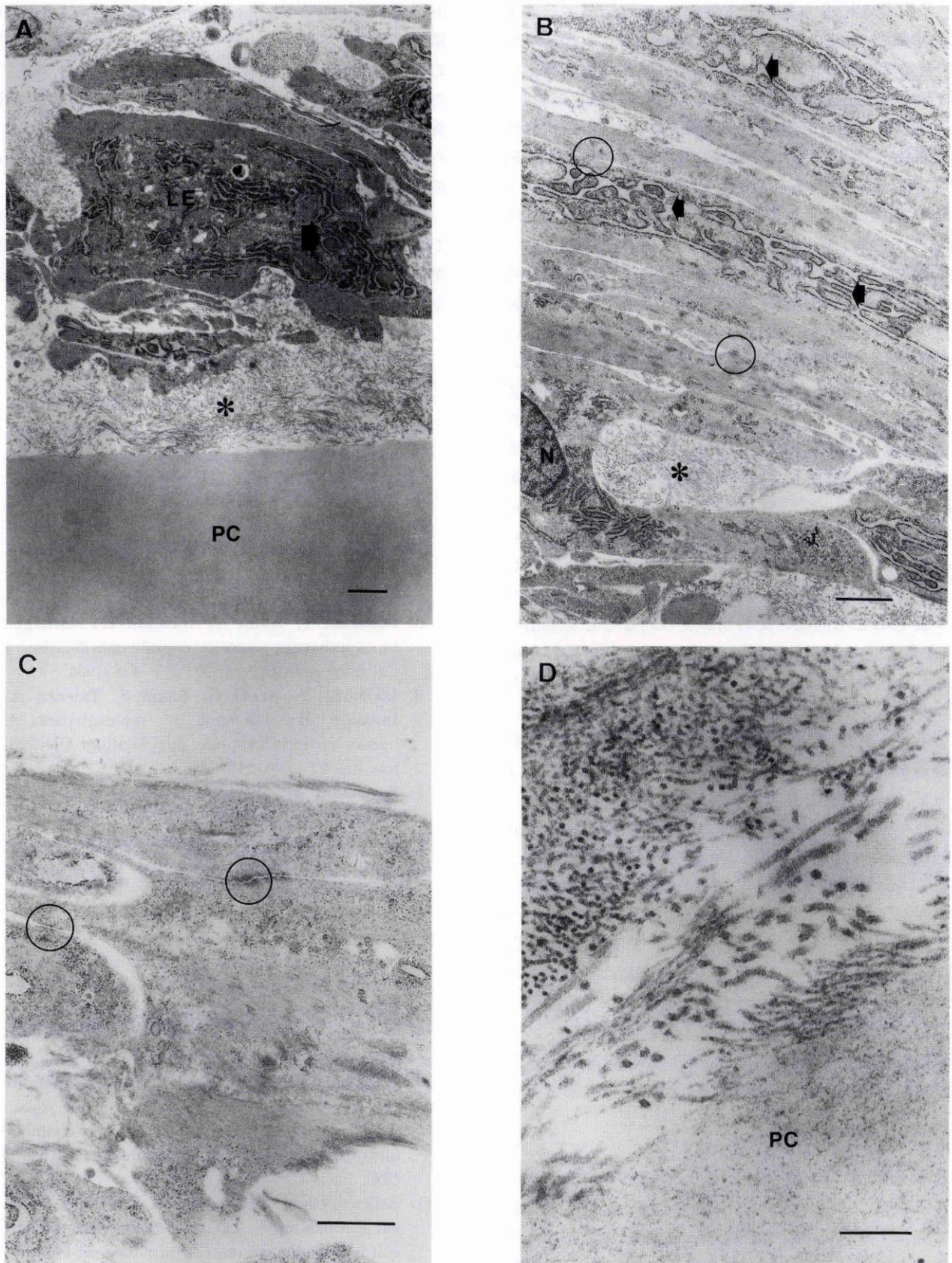


図2 シリコン IOL を挿入眼の水晶体後囊の透過型電子顕微鏡写真(術後 2 か月).

A: 水晶体後囊(PC)と増殖した水晶体上皮細胞(LE). コラーゲンを主成分としていると考えられる線維性細胞外基質(*)を認める. 発達した小胞体(矢印)は活発な蛋白質合成を示唆する. バーは 1 μ m. B: IOL 光学部と水晶体後囊の間に重層化して増殖している水晶体上皮細胞. デスモゾーム(円)の形成を伴い, 発達した小胞体(矢印)を細胞質に持つ. N: 核, *: 細胞外基質, バーは 1 μ m. C: 後壁上の水晶体上皮細胞. デスモゾーム(円)を示す. バーは 1 μ m. D: 後囊(PC)に沈着した線維性の細胞外基質. バーは 0.2 μ m

た。水晶体摘出後、水晶体上皮細胞は、囊周辺部では再生水晶体線維を形成し、いわゆる Soemmering's ring を形成⁷⁾⁸⁾し、囊中央部(光学部に接する部分)と前囊切開縁付近では線維芽細胞に類似した挙動で結合組織を産生し、各々、後囊^{2)~6)}および前囊^{9)~11)}混濁の原因となる。水晶体上皮細胞は、培養条件下でも線維芽細胞に類似した挙動で各種コラーゲンなどの結合組織成分を合成、分泌する¹²⁾¹³⁾。術後、後囊上に遊走した上皮細胞も、一方では後囊という生体組織上にあるものの、他方では IOL という人工素材に接しており、これが細胞培養に類似した環境を形作っている可能性がある。今回の透過型電子顕微鏡による観察では後囊に沈着したコラーゲンの分子種は、形態的には主に線維性の I 型および III 型コラーゲンであろうと推測できたが、特定はできなかった。PMMA 製 IOL を挿入された水晶体囊の研究では、I 型および III 型コラーゲンが後囊混濁部位に検出されている¹⁰⁾。また、著者ら^{14)~17)}は人眼から手術時に摘出された PMMA 製 IOL に各種コラーゲンや、細胞性ファイブロンectin が沈着していることを報告し、これらの細胞外基質成分は水晶体上皮細胞の分泌物の沈着を示唆するものと考察した。また、家兎眼に挿入した PMMA 製 IOL およびシリコン製 IOL にも同様の沈着物が見られることを見出した(未発表データ)。今回、報告したシリコン製 IOL を挿入された後囊に沈着していた細胞外基質にも、これら各種コラーゲンや細胞性ファイブロンectin が含まれていると考えられた。透過型電子顕微鏡による形態学的観察でも線維性コラーゲンが観察され、I 型および III 型コラーゲンが主成分と推測された。

大原ら¹⁸⁾は、IOL を挿入された人眼の後囊を specular microscope を用いて観察し、後囊の結合組織性の混濁が起こっていない術後早期からほぼ均等に水晶体上皮細胞が分布していることを報告した。水晶体上皮細胞を白内障手術時に除去する試みが報告³⁾されているが、未だ完成されたものではない。また、本細胞は容易に後囊に分布する¹⁸⁾。したがって、後囊の混濁による白内障手術術後の視力低下を防止するには、水晶体上皮細胞の後囊への分布を抑制することと同様に、上皮細胞が線維芽細胞類似の挙動をとり、各種結合組織成分を合成、分泌することを抑制することも重要な課題であると考えられる。

コラーゲンの合成、分泌過程は以下のごとくである。すなわち、細胞質小胞体内で、まず、一本鎖のペプチドとして合成され、プロリン基、リジン基の水酸化を経て 3 本鎖のプロコラーゲンとして細胞外に分泌される¹⁹⁾。プロリン基の水酸化はプロリン水酸化酵素による²⁰⁾²¹⁾。本酵素は、 α 鎖および β 鎖から成る四量体^{22)~24)}で、線維芽細胞²⁵⁾²⁶⁾、血管平滑筋細胞²⁷⁾²⁸⁾や水晶体上皮細胞(未発表データ)などのコラーゲン合成能を持つ細胞に局在する。これらコラーゲン前駆体の水酸化にかかわる酵素の阻害剤(プロリン水酸化酵素阻害剤である ehthy 1-3, 4-dihy-

droxybenzoate²⁹⁾³⁰⁾や fibrostatin C³¹⁾³²⁾、リジン水酸化酵素阻害剤である minoxidil^{33)~36)}が *in vitro* で培養細胞のコラーゲン分泌を抑制することが報告されている。したがって、これらの薬剤の効果を何らかの方法で白内障摘出後の水晶体囊内で発揮させることが可能となるなら、水晶体上皮細胞のコラーゲンの分泌を抑制し、術後の後囊混濁を抑制できる可能性がある。

現在も、白内障手術は増加の一途を辿っており、本研究で認められた後囊での水晶体上皮細胞の増殖、結合組織産生を抑制する方法を検討することが、術後の後囊混濁を抑制するために必要である。

文 献

- 1) 大鹿哲郎：小切開白内障手術，第 1 版。医学書院，東京，1994。
- 2) McDonnell PJ, Zarbin MA, Green WR: Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes. *Ophthalmology* 90: 1548-1553, 1983.
- 3) 西 興史：後囊混濁。眼科手術 2: 243-252, 1989.
- 4) Cobo LM, Ohsawa E, Chandler D, Arguello R, George G: Pathogenesis of capsular opacification after extracapsular cataract extraction. An animal model. *Ophthalmology* 91: 857-863, 1984.
- 5) Ishibashi T, Hatae T, Inomata H: Collagen types in human posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 20: 643-646, 1994.
- 6) Ishibashi T, Araki H, Sugai S, Tawara A, Inomata H: Detection of proteoglycans in human posterior capsule opacification. *Ophthalmic Res* 27: 208-213, 1995.
- 7) Kappelhof JP, Vrensen GFJM, Vester CAM, Pameyer JH, de Jong PTVM: The ring of Soemmerring in the rabbit. A scanning electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 223: 111-120, 1985.
- 8) Kappelhof JP, Vrensen GFJM, de Jong PTVM, Pameyer JH, Willekens BLJC: The ring of Soemmerring in man: An ultrastructural study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225: 77-83, 1987.
- 9) 西 興史, 西 加代：白内障術後の線維性前囊混濁。臨眼 45: 1811-1815, 1991.
- 10) Ishibashi T, Araki H, Sugai S, Tawara A, Ohnishi Y, Inomata H: Anterior capsule opacification in monkey eyes with posterior chamber intraocular lenses. *Arch Ophthalmol* 111: 1685-1690, 1993.
- 11) Saika S, Ohmi S, Kanagawa R, Tanaka S, Ohnishi Y, Ooshima A: Outgrowth of presumed lens epithelial cells and matrix formation on implanted intraocular lenses in rabbits. *J Cataract Refract Surg* (in press).
- 12) Laurent M, Kern P, Courtois Y, Regamult F: Synthesis of types I, III, and IV collagen by bovine lens epithelial cells in long-term culture. *Exp Cell Res* 134: 23-31, 1981.

- 13) **Ramaekers FCS, Osborn M, Weber K, Bloemendal H, Franke WW**: Identification of the cytoskeletal proteins in lens-forming cells, a special epithelioid cell type. *Exp Cell Res* 127: 309—327, 1980.
- 14) **Saika S, Kobata S, Yamanaka O, Yamanaka A, Okubo K, Oka T, et al**: Cellular fibronectin on intraocular lenses explanted from patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231: 718—721, 1993.
- 15) **Saika S, Tamura M, Uenoyama K, Yamanaka A, Ohkubo K, Iwane H**: Collagenous deposits on explanted intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 18: 195—199, 1992.
- 16) **Saika S, Tonoe O, Kanagawa R, Uenoyama K, Yamanaka A, Fukuda K, et al**: Immunohistochemical study of deposits on intraocular lenses explanted from human eyes. *Jpn J Ophthalmol* 35: 96—101, 1992.
- 17) **Saika S, Yamanaka A, Ohmi S, Tanaka S, Ohnishi Y, Ooshima A**: Extracellular matrix on intraocular lenses. *Exp Eye Res* 61: 713—721, 1995.
- 18) **大原國俊, 海谷忠良, 松田章男**: 白内障術後の水晶体上皮細胞—生体観察—, *IOL & RS* 9: 188—192, 1995.
- 19) **Berg RA**: Intracellular turnover of collagen. In: *Mecham RP (Ed): Regulation of Matrix Accumulation*. Academic Press, London, 29—48, 1986.
- 20) **Fuller GC, Langner RO**: Elevation of aortic proline hydroxylase: A biochemical defect in experimental arteriosclerosis. *Science* 168: 987—988, 1970.
- 21) **Pihlajaniemi T, Myllyla R, Kivirikko KI**: Prolyl 4-hydroxylase and its role in collagen synthesis. *J Hepatol* 13(Suppl): S2—S7, 1991.
- 22) **Koivu J, Myllyla R, Helaakoski T, Pihlajaniemi T, Tasanen K, Kivirikko KI**: A single polypeptide acts both as the β -subunit of prolyl 4-hydroxylase and as a protein disulfide-isomerase. *J Biol Chem* 262: 6447—6449, 1987.
- 23) **Pihlajaniemi T, Helaakoski T, Tasanen K, Myllyla R, Huhtala ML, Koivu J, et al**: Molecular cloning of the β -subunit of human 4-prolyl hydroxylase. This subunit and protein disulfide isomerase are products of the same gene. *EMBO J* 6: 643—649, 1987.
- 24) **Cheng SY, Gong QH, Parkinson C, Robinson EA, Appella E, Merlino GT, et al**: The nucleotide sequence of a human cellular thyroid hormone binding protein present in endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 262: 11221—11227, 1987.
- 25) **Olsen BR, Berg RA, Kishida Y, Prockop DJ**: Collagen synthesis: Localization of prolyl hydroxylase in tendon cells detected with ferritin-labeled antibodies. *Science* 182: 825—827, 1973.
- 26) **Saika S, Ooshima A, Yamanaka O, Tonoe O, Okada Y, Ohnishi Y, et al**: Immunolocalization on prolyl 4-hydroxylase in fibroblasts cultured from Tenon's capsule of humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234: 251—257, 1996.
- 27) **Ooshima A, Fuller GC, Cardinale GJ, Spector S, Udenfriend S**: Increased collagen synthesis in blood vessels of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 3019—3023, 1974.
- 28) **Ooshima A, Fuller GC, Cardinale GJ, Spector S, Udenfriend S**: Collagen biosynthesis in blood vessels of brain and other tissue of the hypertensive rat. *Science* 190: 898—900, 1975.
- 29) **Sasaki T, Majamaa K, Uitto J**: Reduction of collagen production in keloid fibroblast cultures by ethyl-3,4-dihydroxybenzoate. *J Biol Chem* 262: 9397—9403, 1987.
- 30) **Saika S, Ooshima A, Yamanaka O, Tanaka S, Okada Y, Hashizume N, et al**: Effect of a prolyl hydroxylase inhibitor on rabbit ocular fibroblasts. *Ophthalmic Res* 27: 335—346, 1995.
- 31) **Kawaguchi Y, Harigai M, Kitani A, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, et al**: Effect of prolyl 4-hydroxylase inhibitor on fibroblast collagen production *in vitro*: An approach to the treatment of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 19: 1710—1715, 1992.
- 32) **Saika S, Ooshima A, Yamanaka O, Okada Y, Tanaka S, Ohnishi Y**: Effect of fibrostatin C, an inhibitor of prolyl 4-hydroxylase, on collagen secretion by human Tenon's capsule fibroblasts *in vitro*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (in press).
- 33) **Murad S, Pinnell SR**: Suppression of fibroblast proliferation and lysyl hydroxylase activity by minoxidil. *J Biol Chem* 262: 11973—11978, 1987.
- 34) **Yeowell HN, Ha V, Walker LC, Murad S, Pinnell SR**: Characterization of a partial cDNA for lysyl hydroxylase from human skin fibroblasts; lysyl hydroxylase mRNAs are regulated differently by minoxidil derivatives and hydralazine. *J Invest Dermatol* 99: 864—886, 1992.
- 35) **Handa JT, Murad S, Jaffe GJ**: Minoxidil inhibits ocular cell proliferation and lysyl hydroxylase activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 567—575, 1993.
- 36) **Saika S, Ooshima A, Hashizume N, Yamanaka O, Tanaka S, Okada Y, et al**: Effect of a lysyl hydroxylase inhibitor, minoxidil, on ultrastructure and behavior of cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233: 347—353, 1995.