

シリコンオイル/フェニルシリコンオイル共重合体の 乳化傾向に関する実験的研究

池田 恒彦¹⁾, 中村 公俊²⁾, 坂上 憲史³⁾, 岩橋 洋史⁴⁾
杉本 浩一⁵⁾, 松田 武久⁶⁾, 田野 保雄⁷⁾

¹⁾京都府立医科大学眼科学教室, ²⁾中村眼科, ³⁾愛媛大学医学部眼科学教室, ⁴⁾大阪警察病院眼科

⁵⁾杉本眼科, ⁶⁾国立循環器病センター研究所生体工学部, ⁷⁾大阪大学医学部眼科学教室

要 約

比重が水に近いシリコンオイル/フェニルシリコンオイル共重合体(dimethylsiloxane/phenylmethylsiloxane copolymer, 以下, DPC: フェニル基含有率 5 M%, 比重 0.984)の乳化傾向を従来のシリコンオイル(dimethylsiloxane, 以下, SO: 比重 0.966)および、フルオロシリコンオイル(methyl-3,3,3-trifluoropropylsiloxane, 以下, FSO: 比重 1.256)と比較検討した。SO, DPC, FSO を各々等量のアルブミン溶液(1 mg/ml), もしくは γ -グロブリン溶液(1 mg/ml)とともにガラス容器内に充填して振盪実験を行った結果, 水との比

重差の少ない SO, DPC はともに FSO に比べ乳化傾向が少なかった。また, 家兎眼を用いた *in vivo* の実験では, DPC の硝子体腔内注入による組織障害は軽度であった。フェニル基の含有率の高い DPC では比重が 1 よりやや大きいものが得られるため, 下方の網膜剝離に対する眼内タンポナーデ物質として使用できる可能性が示唆された。(日眼会誌 101: 111-117, 1997)

キーワード: シリコンオイル, 乳化, 硝子体, 網膜剝離, 眼内タンポナーデ物質

Emulsification Experiments with Dimethylsiloxane/ Phenylmethylsiloxane Copolymer

Tsunehiko Ikeda¹⁾, Kimitoshi Nakamura²⁾, Kenji Sakagami³⁾,
Hiroshi Iwahashi⁴⁾, Koichi Sugimoto⁵⁾, Takehisa Matsuda⁶⁾
and Yasuo Tano⁷⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kyoto Prefecture University of Medicine

²⁾Nakamura Eye Clinic

³⁾Department of Ophthalmology, Ehime University Medical School

⁴⁾Department of Ophthalmology, Osaka Police Hospital

⁵⁾Sugimoto Eye Clinic

⁶⁾Department of Bioengineering, National Cardiovascular Center Research Institute

⁷⁾Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Abstract

We compared the emulsification tendency of dimethylsiloxane/phenylmethylsiloxane copolymer (DPC; 5%-phenylated, specific gravity 0.984) with that of silicone oil (dimethylsiloxane; SO, specific gravity 0.966) and fluorosilicone oil (methyl-3,3,3-trifluoropropylsiloxane; FSO, specific gravity 1.256), which are clinically used as an intraocular tamponade. After SO, DPC and FSO were placed in a glass container with an equal amount of albumin solution (1 mg/ml) or γ -globulin solution (1 mg/ml), and shaken SO and DPC, with their specific gravities being closer to water, showed less emulsifica-

tion than FSO. Following vitrectomy, DPC was injected into the rabbit vitreous cavity, but did not seem to show any severe histological damage. Highly-phenylated DPC, which is slightly heavier than water, may be useful to treat inferior retinal detachment in place of FSO. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 111-117, 1997)

Key words: Silicone oil, Emulsification, Vitreous, Retinal detachment, Intraocular tamponade

別刷請求先: 602 京都府京都市上京区河原町通広小路ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 池田 恒彦
(平成8年6月13日受付, 平成8年8月13日改訂受理)

Reprint requests to: Tsunehiko Ikeda, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto-fu 602 Japan

(Received June 13, 1996 and accepted in revised form August 13, 1996)

I 緒 言

硝子体手術の際、網膜裂孔を閉鎖し剝離網膜を眼球壁に圧着する目的で硝子体腔内に眼内タンポナーデ物質が注入される¹⁾。今までに数多くの素材を眼内タンポナーデ物質として応用する試みが行われてきたが、ほとんどの素材は眼毒性が強く²⁾、比較的短期間のタンポナーデ効果を目的として使用される気体³⁾を除くと、臨床的に広く用いられてきたのはシリコンオイル(以下、SO: 図1 a)に限られている⁴⁾。しかし、SOを長期間眼内に留置しておくとは高率に乳化現象を生じることが知られており、乳化したSO油滴は網膜に対して毒性を呈するとされている⁵⁾。また、SOは比重が1より小さいので、下方網膜に対するタンポナーデ効果はなく、下方の網膜剝離を圧着するには比重が1より大きいことが必要である。臨床的に比重が1より大きい眼内タンポナーデ物質として使用されているフルオロシリコンオイル(methyl-3,3,3-trifluoropropylsiloxane: 以下、FSO, 図1 b)は、SOに比べて極めて乳化しやすいことが報告⁶⁾されている。

この実験の目的は、従来のSOやFSOよりも比重が水に近いシリコンオイル/フェニルシリコンオイル共重合体(dimethylsiloxane/phenylmethylsiloxane copolymer: 以下、DPC, 図1 c)の乳化傾向をSOおよびFSOと比較するとともに、家兎眼組織におけるDPCの影響を組織学的に検討し、この物質を眼内タンポナーデとして応用することの可能性について検討することにあ

る。さらに、SOの乳化機序に関して若干の考察を行い、乳化傾向の少ない眼内タンポナーデ物質の開発の一助となることを目的とした。

II 実験方法

1. 材 料

実験には Petrarch Systems 社製の 50 centistokes(以下、cs) SO, 1,000 cs SO, 50 cs DPC(フェニル基含有率5 M%), 30,000 cs DPC(フェニル基含有率5 M%), 1,000 cs FSOを使用した。各オイルはそれぞれ50 cs SO, 1,000 cs SO, 50 cs DPC, 30,000 cs DPC, 1,000 cs FSOの製品として購入したため、37°Cで測定した粘度の実測値は異なるが、以下便宜上、上記の数値を各オイルの粘度として表記した。また、1,000 cs DPCは市販されていないため、Petrarch Systems 社製のチャートに基づき⁷⁾、50 cs DPCと30,000 cs DPCを重量比57:43で混合して、これを1,000 cs DPCとした。各オイルは不純物を除くため、約20 mg/mlの活性炭と混合して1日静置後、濾紙により活性炭を濾過して実験に使用した。また、界面張力の測定および乳化実験に用いたアルブミンとγ-グロブリンはリン酸緩衝液(0.01 M, pH 7.4)に溶解して使用した。

2. 粘度および比重の測定

各オイルの粘度は Brookfield 粘度計を用いて、37°Cで測定した。また、各オイルの比重は恒温槽でオイルを37°Cに保ち、目盛り浮きばかりを用いて測定した。各検体について3回ずつ測定を行い、平均値を求めた。

3. 界面張力の測定

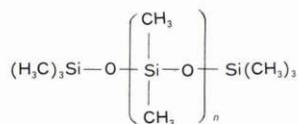
1,000 csの各オイルと蛋白質溶液(1 mg/dl アルブミン溶液, 1 mg/dl γ-グロブリン溶液)の間の界面張力の測定を協和CBVP式表面張力計A-3型(協和科学)を用いてWilhelmy plate methodにより行った。検体は恒温槽で37°Cに保ち、10分間静置後に界面張力を測定した。この際、オイルと水溶液の界面は水平でなかったため、比重差を考慮して測定値の補正を行った。各検体について3回ずつ測定を行い、平均値を求めた。

4. 機械的振盪による乳化実験

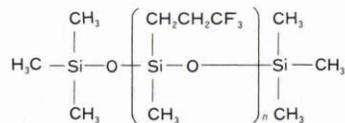
各オイルを等量の蛋白質溶液(1 mg/dl アルブミン溶液, 1 mg/dl γ-グロブリン溶液)とともに容量20 ml(内径2.8 cm)のガラスバイアルに注入した。この際、眼内と液体力学的な状態を近似させるため、空気が入らない状態にして封入した。振盪実験は下記の3つの方法を用い、各3検体について行った。

(1) Taiyo Reciproshaker SR-IIwを用い、アルブミン溶液(1 mg/ml)もしくはγ-グロブリン溶液(1 mg/ml)とともに50 cs SO, 1,000 cs SO, 50 cs DPC, 1,000 cs DPC, 1,000 cs FSOを封入したバイアルを室温において振幅4 cm, 振動数300回/分で上下方向に30分間振盪させた後、乳化現象を肉眼的に観察した。

(a) dimethylsiloxane (SO)



(b) methyl-3,3,3-trifluoropropylsiloxane (FSO)



(c) 5%-phenylated dimethylsiloxane/phenylmethylsiloxane copolymer (DPC)
m: 90%, n: 10%

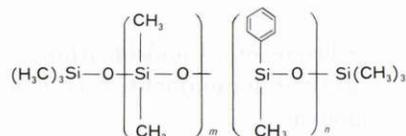


図1 実験に使用したオイルの構造式⁷⁾。

(a) シリコンオイル(dimethylsiloxane; SO) (b) フルオロシリコンオイル(methyl-3,3,3-trifluoropropylsiloxane; FSO) (c) シリコンオイル/フェニルシリコンオイル共重合体(dimethylsiloxane phenylmethyl siloxane copolymer; DPC)

(2) Taitec Bioshaker BR-40 L(Taitec)を用い、アルブミン溶液(1 mg/ml)もしくは γ -グロブリン溶液(1 mg/ml)とともに1,000 cs SOもしくは1,000 cs DPCを封入したバイアルを37°Cに保った恒温槽内で振幅2 cm,振動数208回/分で1週間水平方向に振盪後,オイルの乳化現象を肉眼的に観察した.また,水溶液部分をスポイトで採取し,位相差顕微鏡(オリンパス社製EP-II)を用いて観察した.

(3) アルブミン溶液(1 mg/ml)あるいは γ -グロブリン溶液(1 mg/ml)に,各々1,000 cs SO,1,000 cs DPCを封入したバイアルを振幅約50 cm,振動数120~160回/分で油液界面に垂直な方向に振盪し,肉眼的に乳化現象を観察した.また,バイアル内に蛋白質溶液とオイルを封入し室温で1週間静置後,同様な振盪実験を行った.

5. 動物実験

実験には体重1.5~2.0 kgの白色家兔眼(9匹)を使用した.各家兔の右眼に経強膜水晶体吸引術と可能な限りの硝子体切除を行った後,眼内液空気同時置換を行い,1,000 cs DPCを虹彩裏面まで注入した.左眼は対照眼とし,同様の術式を施行した後,DPCの代わりにBSS Plus®を注入した.術翌日,3日後,1,2,4,8週間後に細隙灯顕微鏡による前眼部検査および双眼倒像鏡による眼底検査を施行した上で,2,4,8週後に各々眼球(各週3匹ずつ)を摘出した.摘出後2%グルタルアルデヒドで固定した後,1%オスミニウム酸で後固定を行い,次いで通常のエタノール系列で脱水,エポキシ樹脂で包埋した.光学顕微鏡用には1 μ mの切片をヘマトキシリン・エオジン染色し,電子顕微鏡用には超薄切片を酢酸ウランとクエン酸で二重染色し,網脈絡膜および虹彩の変化を組織学的に比較検討した.

III 結果

1. 粘度および比重の測定

50 csの各オイルの37°Cにおける粘度,比重の平均値は各々SO(50 cs,0.947),DPC(51 cs,0.975)であった.1,000 csの各オイルの37°Cにおける粘度,比重の平均値は各々SO(1,070 cs,0.966),DPC(1,079 cs,0.984),FSO(1,135 cs,1.256)であった.また,1 mg/mlアルブミン溶液の37°Cの比重は1.002であった.

2. 界面張力の測定

1,000 csの各オイルとリン酸緩衝液間の37°Cの界面張力は,SO(33.6 dyne/cm),DPC(31.1 dyne/cm),FSO(29.2 dyne/cm)であった.1 mg/mlアルブミン溶液との間の界面張力は,SO(18.8 dyne/cm),DPC(16.7 dyne/cm),FSO(15.8 dyne/cm)であった.また,1 mg/ml γ -グロブリン溶液との間の界面張力は,SO(18.0 dyne/cm),DPC(16.1 dyne/cm),FSO(15.1 dyne/cm)であった.

3. 機械的振盪による乳化実験

1,000 csの各オイルと蛋白質溶液をガラス容器内に充



図2 1,000 cs SO,1,000 cs DPCおよび1,000 cs FSOと γ -グロブリン溶液(1 mg/ml)を機械的に30分間振盪後の肉眼所見.

振幅4 cm,拡動数300回/分で上下方向に30分間振盪すると,1,000 cs SO(左),1,000 cs DPC(中)では乳化を認めなかったが,1,000 cs FSO(右)ではオイルの層全体に集積した油滴の形成を認めた.



図3 50 cs SOおよび50 cs DPCと γ -グロブリン溶液(1 mg/ml)を機械的に30分間振盪後の肉眼所見.振幅4 cm,振動数300回/分で上下方向に30分間振盪させると,50 cs SO(左)はオイル層の約3分の2に集積した油滴の形成が認められたが,50 cs DPC(右)は水溶液との界面に僅かに油滴を認めたのみであった.

填し,室温で振幅4 cm,振動数300回/分で上下方向に30分間振盪させた実験では,1,000 cs SOおよび1,000 cs DPCでは乳化を認めなかったが,1,000 cs FSOではオイルの層全体に肉眼視することのできる集積した油滴の形成を認めた(図2).また,50 cs SOおよび50 cs DPCで同様の実験をしたところ,50 cs SOはオイル層の約3分の2が油滴化した,50 cs DPCは水溶液との界面に僅かに油滴粒子を認めたのみであった(図3).

1,000 cs SOもしくは1,000 cs DPCと蛋白質溶液を封入したバイアルを恒温槽で37°Cに保ち,振幅2 cm,振動数208回/分で水平方向に1週間振盪した実験では,肉眼的な油滴の形成は認められなかったが,水溶液を位相差顕微鏡で観察すると,すべての検体においてブラウン運動する分散した微細な油滴を認めた(図4).

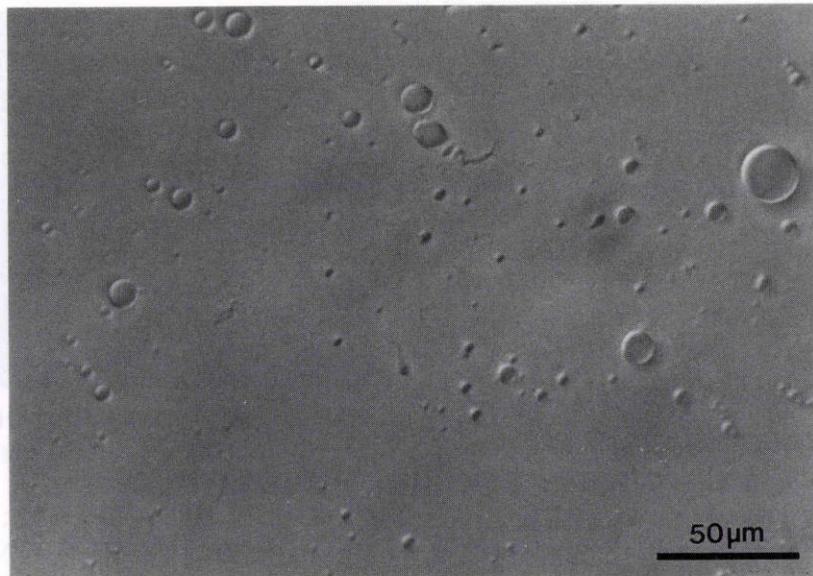


図4 1,000 cs SO とアルブミン溶液(1 mg/ml) を機械的に1週間振盪後の位相差顕微鏡所見。振幅2 cm, 振動数208回/分で水平方向に1週間振盪すると, 肉眼的な油滴の形成は認められなかったが, 水溶液部分を採取して位相差顕微鏡で観察すると, 微細な油滴が多数, 分散浮遊しているのが認められた(バーは50 μm)。1,000 cs DPC においても同様の分散した微細な油滴の形成が認められた。

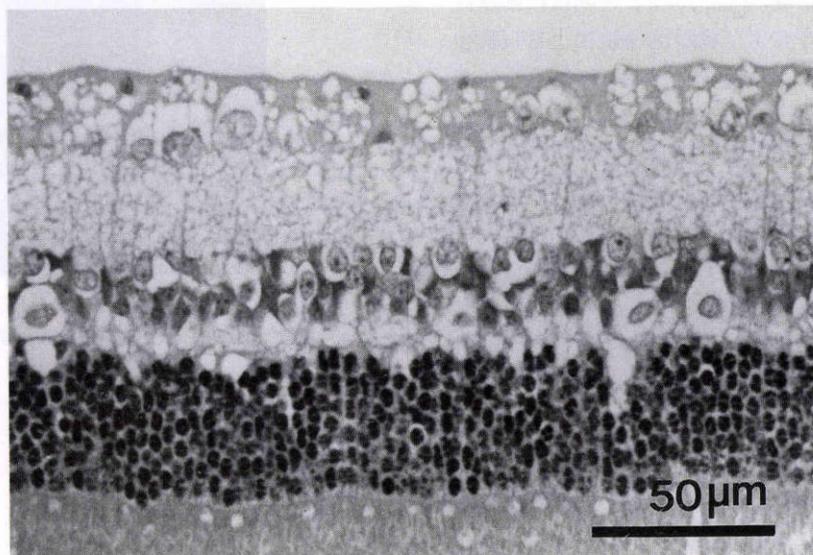


図5 1,000 cs DPC を硝子体腔内注入8週後の家兎網膜の光学顕微鏡所見。網膜内層に軽度の空腔形成を認めるが, 対照眼(BSS plus® 注入眼)との間に差異はなく, 手術侵襲による変化の可能性が考えられる。ヘマトキシリン・エオジン染色。バーは50 μm

1,000 cs の各オイルを蛋白質溶液とともに封入したバイアルを振幅約50 cm, 振動数120~160回/分で1分間振盪した場合, オイル層の一部に比較的大きな油滴が形成された。封入直後の実験ではSOの油滴がDPCに比べて多数形成されたが, 封入後1週間室温で放置した後に振盪すると, DPCの方がSOに比べて容易に油滴を形成した。以上の実験で, アルブミン溶液およびγ-グロブリン溶液を使用した検体はともに各オイルで類似した乳化傾向を示したが, ややγ-グロブリン溶液による油滴の方が小さかった。

4. 動物実験

肉眼所見では, 1,000 cs DPC および BSS plus® 注入家兎はともに各時期において角膜の透明性は保たれ, 眼底も良好に透見できた。光学顕微鏡所見では, DPC および BSS plus® 注入眼ともに2, 4, 8週後の摘出眼球網膜内層に軽度の空腔様変化が認められたが, 両者の間に明らかな差異は認められなかった(図5)。8週後の1,000 cs DPC 注入眼では, 内境界膜上に大食細胞と思われる遊走細胞が観察された。電子顕微鏡所見では, 8週後の1,000 cs DPC 注入眼において内境界膜の断裂は認めず, 網膜

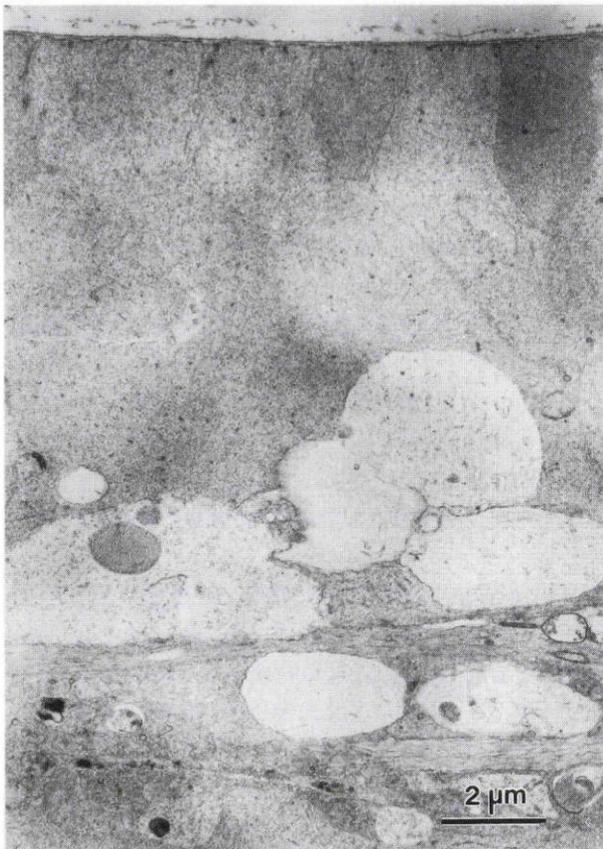


図6 1,000 cs DPC を硝子体腔内注入8週後の家兎網膜内層の電子顕微鏡所見。
内境界膜の断裂は認めず、網膜神経線維層にDPCを貪食したと思われるような空胞やミュラー細胞の変性所見も認められない。バーは2 μm

神経線維層内にDPCを貪食したと思われるような空胞やミュラー細胞の変性所見は認めなかったが、軽度に腫大した神経細胞の突起、膨化したミトコンドリア、遊離型リボゾームなどが認められた(図6)。また、内境界膜上に細胞内小器管に富む大食細胞が認められ、その細胞内にDPCを取り込んだと思われる空胞を認めた(図7)。網膜外層、脈絡膜および虹彩には特に著明な変化を認めなかった。

IV 考 按

眼科領域におけるSOの乳化現象とは、通常のエマルジョンのように分散浮遊している微細な液滴が形成されるのではなく、比較的大きな油滴が互いに接した集積状態で形成される状態をいう⁸⁾(図8)。このSOの乳化機序に関しては従来から数多くの説が提唱されているが、これらの説は熱力学的機序⁹⁾¹⁰⁾と流体力学的機序⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾の2つの考え方に大きく分類される(表1)。

熱力学的機序とは、SO表面に生体内の界面活性物質が吸着して界面張力が低下し、乳化現象を生ずるという説であるが、乳化の原因となる生体内界面活性物質の候補としては、蛋白質⁹⁾¹⁰⁾とリン脂質¹¹⁾の2つの可能性があげられている。しかし、眼内で観察されるような集積した比較的大きなSO油滴は、*in vitro*の実験において蛋白質溶液を用いた実験によってのみ形成され、また、眼内液中の蛋白質濃度は高いにもかかわらず、リン脂質はほぼ硝子体細胞の細胞膜にのみ局限していることから¹⁰⁾、眼内液中に比較的多量に含まれるアルブミンなどの可溶性蛋白質がSOの乳化現象に関与する主たる界面活性物質である可能性が高い。

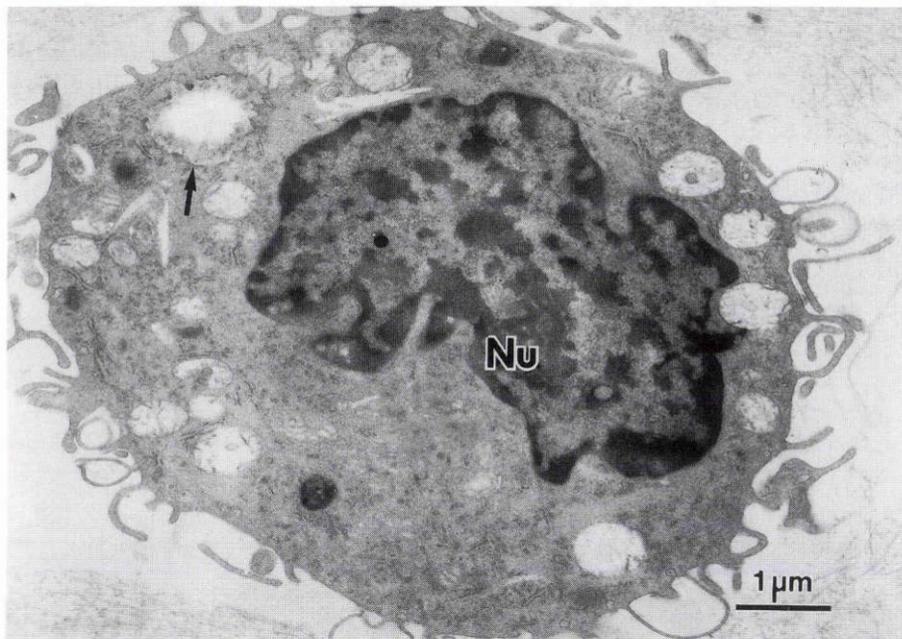


図7 1,000 cs DPC を硝子体腔内注入8週後、内境界膜上の大食細胞の電子顕微鏡所見。
大食細胞は細胞内小器管に富み、DPCを取り込んだと思われる空胞(矢印)を細胞内に認める。Nu：核 バーは1 μm

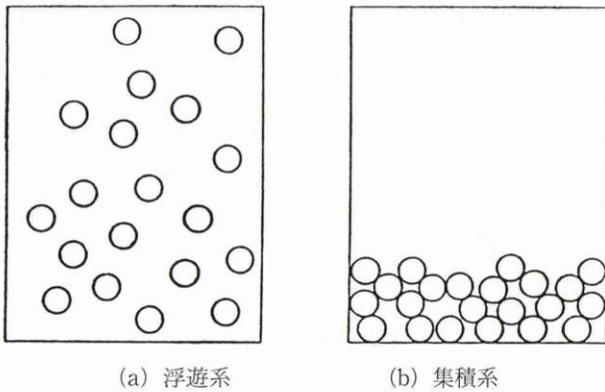


図8 エマルジョンの分類⁹⁾.

水と油によってできるエマルジョンには液滴の分散状態の違いによって、(a) 液滴が互いに接しずに分散している浮遊系と、(b) 液滴が互いに接している集積系とに分類される。

表1 シリコンオイル (SO) の眼内における乳化機序とそれに関与する要因

乳化機序	熱力学的機序	流体力学的機序
関与する SO の物理化学的特性	界面張力	水との比重差 粘度
SO 特性以外の要因	界面活性物質の種類と濃度	界面への加速度の大きさ 界面の面積

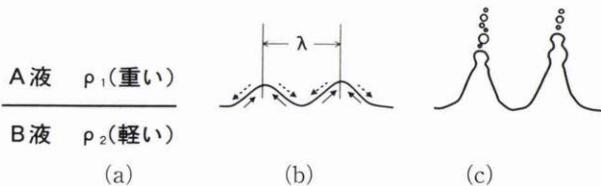


図9 Rayleigh-Taylor の不安定¹²⁾.

(a) 2種類の比重の異なる液体が接している場合に、(b) 比重の小さい液体から比重の大きい液体に向かって、下記の条件で2液の界面に対し、加速度もしくは重力が垂直に加わった時、(c) Rayleigh-Taylor の不安定が出現し液滴が形成される。

$$k < 2(\rho_1 - \rho_2) \alpha / \gamma$$

k: 波数 = $2\pi / \text{波長}(\text{m}^{-1})$, ρ_1, ρ_2 : 2液の密度, α : 加速度 (ms^{-2}), γ : 界面張力 (Nm^{-1})

一方、流体力学的機序とは、振盪などによる外的な機械的エネルギーが油液界面に加わって界面が変形し乳化現象が生ずるとする説であるが、これは Rayleigh-Taylor の不安定によって説明される¹²⁾(図9)。Rayleigh-Taylor の不安定とは、2液の界面に加速度が加わった際に、重い液体が軽い液体の下に潜り込もうとすることによって生ずる状態で、界面張力が等しければ2液の比重差が大きい場合に界面がより不安定となることを示している。また、2液の界面の面積が広い場合にも、界面が不安定になりやすくなることも意味している。一方、臨床的に高粘度のSOは低粘度のものに比べて乳化しにくいことが知られているが⁴⁾、粘度が高いほど同一の加速度で界面が変形しにくいことから、粘性という物理化学的特性は乳化現象の流体力学的機序に関与しているといえる。

DPCはSOやFSOと比べて水との比重差が小さく、また、界面張力もSOやFSOと近い値を示すため、機械的振盪によるDPCの乳化傾向は小さくなることが予想される(表2)。実際、ガラス容器に封入直後の振盪実験ではDPC, SO, FSOの順に乳化傾向が増大するという結果が得られたが、容器内に封入して1週間静置した後に振盪すると、DPCはSOに比べやや乳化しやすくなる傾向を示した。これは、初期にはオイルの比重に起因する流体力学的機序が優位に働いて、水との比重差の大きいSOが乳化しやすいが、時間の経過とともにオイル表面への蛋白質の吸着量の増加、および吸着した蛋白質の変性による界面張力の低下が進行し¹³⁾、熱力学的機序が優位となって、SOに比べやや界面張力の低いDPCの方が乳化しやすくなるのではないかと考えられる。

家兎眼を用いた組織学的検討では、DPC注入8週後の摘出眼球において網膜内境界膜上に大食細胞の出現を認めたが、内境界膜の破綻や網膜内層の明らかな変化は認められなかった。大食細胞の出現は過去に家兎におけるSO注入例でも同様の報告⁵⁾があり、DPCに特異的所見ではないものと思われる。今回の実験では、50 csと1,000 csの粘度で各オイルの乳化傾向を比較したため、市販のオイルから上記の粘度を調整することが可能な比

表2 37°Cにおける1,000 csシリコンオイル (SO), 1,000 csシリコンオイル/フェニルシリコンオイル共重合体 (DPC; フェニル基含有率5 M%) および1,000 csフロロシリコンオイル (FSO) の物理化学的特性

オイル	比重 (g/cm^3)	水との比重差 ⁽¹⁾ (g/cm^3)	界面張力 ⁽²⁾ (dyne/cm)	水との比重差/界面張力 ⁽³⁾
SO	0.966	0.036	18.8	1.91×10^{-3}
DPC	0.984	0.018	16.7	1.08×10^{-3}
FSO	1.256	0.254	15.8	1.60×10^{-2}

⁽¹⁾各オイルと1 mg/dl アルブミン溶液 (比重1.002) との間の比重差

⁽²⁾各オイルと1 mg/dl アルブミン溶液との間の界面張力

⁽³⁾(水との比重差/界面張力) の値から、Rayleigh-Taylor の不安定(図9) の考え方に立てば、SOはDPCに比べ1.8倍、FSOはDPCに比べ14.8倍、機械的振盪による乳化傾向が高いと考えられる。

重0.98のフェニル基含有率5 M%のDPCを使用した。フェニル基含有率の高いDPCでは比重が1以上のものがある⁷⁾(フェニル基含有率25 M%のDPCの比重; 1.07)。機械的振盪による乳化実験においてDPCはFSOより乳化傾向が低く、また、動物実験において明らかな網膜への障害性を認めなかったことから、フェニル基含有率の高いDPCをFSOの代わりに下方網膜のタンポナーデ物質として応用できる可能性が考えられる。しかし、フェニル基含有率が変化することによって、DPCの界面化学的特性が変わり、乳化傾向や眼組織への影響が変化する可能性もあり、DPCの眼内への使用は今後さらに検討する必要があると思われる。

水との比重差の大きいFSOは、前述したように機械的振盪によって容易に乳化し、臨床的なオイルの乳化現象と類似した集積する可視的な油滴を形成した。一方、水との比重差が小さいSOやDPCにおいては、極めて大きい加速度で振盪した場合にはFSOと同様の油滴化が認められたが、比較的緩やかな条件で振盪すると、1週間経過後においても可視的な油滴は形成されなかった。しかし、この緩やかな条件で振盪した場合においても、水溶液部分を採取して顕微鏡で観察すると、分散浮遊した微細なSOやDPCの乳化粒子が多数形成されているのが認められた。

一般的に、外からの機械的エネルギーが加わることなしに、界面張力の低下という純粋に熱力学的機序のみで生ずる乳化を自然乳化と呼ぶが、この際生ずるエマルジョンは極めて微細で、常に浮遊系の状態で存在する⁸⁾。1,000 cs SOおよび1,000 cs DPCを1週間振盪後に蛋白質溶液中に認められた微細な浮遊油滴は、大きさおよび分散状態から自然乳化によって生ずるエマルジョンに類似しており、したがって、振盪による流体力学的機序よりも、むしろ界面張力の低下による熱力学的機序が主体となって形成された可能性が考えられる。一方、臨床的に観察されるSOの乳化現象の際に形成される油滴は、比較的大きく非分散性であることから、機械的振盪による流体力学的機序が主体となって生じていると考えられる。しかし、*in vitro*のオイルの緩やかな条件での振盪実験と同様に、集積した可視的な油滴が臨床的に観察されなくても、眼内において熱力学的機序による顕微鏡的レベルの微細な乳化現象が生じている可能性がある。実際、予備的な実験で、家兎の硝子体腔内にSOを注入1週間後に細隙灯および倒像鏡で眼内を観察すると、集積した油滴が油液界面に認められなかったが、房水を採取して顕微鏡で観察すると、微細なSO油滴が多数浮遊しているのが認められた。

以上の結果から、比重や粘度といった流体力学的要因を考慮するだけではオイルの乳化は防止できず、今後は

熱力学的要因を考慮した研究が必要と思われる。理論的には、乳化しない眼内タンポナーデ物質を得るには、水との界面に蛋白質が吸着する際の自由エネルギーの変化が正となるような疎水性液状物質で、かつ透明で眼毒性のないものが理想である¹⁴⁾。バイオマテリアルの領域では、蛋白質の吸着を防ぐ固体表面の開発が既に行われているため¹⁵⁾、水との界面に蛋白質が吸着しないような液体を新たに合成し得る可能性が考えられる。界面活性作用を有する蛋白質が表面に吸着しないような疎水性の液状物質を合成することが、乳化することのない眼内タンポナーデ物質の開発につながる道ではないかと考えられる。

文 献

- 1) 根木 昭：タンポナーデの理論。眼科手術 3: 355—359, 1990.
- 2) 山内愛造：硝子体置換材料。眼科手術 3: 485—492, 1990.
- 3) 池田恒彦, 田野保雄：ガスタンポナーデの功罪。あたらしい眼科 7: 1741—1746, 1990.
- 4) Watzke RC: Silicone retinopexis for retinal detachment surgery. Arch Ophthalmol 77: 185—196, 1967.
- 5) 鈴木水音, 岡田恒治, 竹谷 忍, 石井康雄, 山下英俊, 堀 貞夫：シリコンオイルの眼内組織への影響。日眼会誌 94: 160—166, 1992.
- 6) Gremillon CMJr, Peyman GA, Liu KR, Nagiub KS: Fluorosilicone oil in the treatment of retinal detachment. Br J Ophthalmol 74: 643—646, 1990.
- 7) Anderson R, Arkles B, Larson GL: Silicone Compounds, Register and Review, Petrarch Systems, Bristol, 253—302, 1987.
- 8) 中垣正幸：現代物理化学講座9. 表面状態とコロイド状態。東京化学同人, 東京, 15—23, 1986.
- 9) 中前勝彦：眼内タンポナーデとしてのシリコンオイルの諸化合物の物理化学的性質。日眼会誌 90: 79, 1986.
- 10) 中村公俊, Refojo MF, Crabtree DV, 坂西明郎, 土橋敏明：シリコンオイルの眼内における乳化現象について。眼紀 42: 972—981, 1991.
- 11) Crisp A, de Juan EJr, Tiedeman J: Effect of silicone oil viscosity on emulsification. Arch Ophthalmol 105: 546—550, 1987.
- 12) Becher P: Encyclopedia of Emulsion Technology. Vol.1: Basic Theory. 58—125, Marcel Dekker, New York, USA, 1983.
- 13) 北原文雄, 吉沢邦夫：分解・乳化系の化学。工学図書, 東京, 237—240, 1979.
- 14) Mizutani T, Brash JL: A thermodynamic study of albumin adsorption on to some solid surfaces. Chem Pharm Bull 36: 2711—2715, 1988.
- 15) Nakayama Y, Matsuda T: Surface fixation of hydrogels, Heparin and glucose hydrogelated surfaces. Asaio J 38: 421—424, 1992.