

硝子体置換物質としてのポリビニールアルコールゲルの生体適合性

原 嘉昭¹⁾, 松浦 豊明¹⁾, 竹谷 太¹⁾, 塚本 光雄¹⁾
名和 良晃¹⁾, 西信 元嗣¹⁾, 児玉 亮²⁾, 山内 愛造²⁾¹⁾奈良県立医科大学眼科学教室, ²⁾通産省工業技術院産業技術融合領域研究所

要 約

新しい硝子体置換物質を開発するために、ポリビニールアルコール(polyvinylalcohol, PVA)水溶液に γ 線照射架橋してPVAハイドロゲルを合成し、実験動物に使用し報告してきた。これらのPVAハイドロゲルも以前は眼圧上昇や炎症細胞の浸潤がみられる症例があった。今回、改良した製法(ゲルの材料、ゲル合成の全過程の清潔度の改善を行い、ゲル中の未反応のモノマー、汚濁物および混入物を除去している)で、架橋度の異なる4種類のPVAハイドロゲル(ゾル)を合成、有色家兎に硝子体切除術施行後、硝子体置換を行った。術後、好中球の遊走性、眼圧、網膜電図、前房の蛋白濃度、眼底の所見、そして病理学的変化を3か月間観察した。新しい製法のゲルを

置換した眼は眼圧上昇も炎症細胞の浸潤もみられず、良好な経過を示した。また、架橋度からみて生体の硝子体に近似した網目の大きさのゲルが最も生体適合性が良好であった。結果として、さらに長期的な生体適合性とタンポナーデ効果の評価は必要であるが、PVAハイドロゲルは臨床応用の期待できる親水性の硝子体置換物質の候補として有用であると考えられた。(日眼会誌 102:247—255, 1998)

キーワード: ポリビニールアルコール, ハイドロゲル, 硝子体置換物質, 生体適合性

Biocompatibility of Polyvinylalcohol Gel as a Vitreous Substitute

Yoshiaki Hara¹⁾, Toyoaki Matsuura¹⁾, Futoshi Taketani¹⁾, Mitsuo Tsukamoto¹⁾
Yoshiaki Nawa¹⁾, Mototsugu Saishin¹⁾, Ryou Kodama²⁾ and Aizou Yamauchi²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Nara Medical University²⁾Bionic Design Research Group for Advanced Interdisciplinary Research

Abstract

Polyvinylalcohol (PVA) gel cross linked by gamma irradiation was assessed as a possible vitreous substitute. In our previous reports, elevation of intraocular pressure and inflammatory changes in the vitreous cavity after operation were observed in some of the experimental animals. Four types of PVA gel (sol) were produced by a newly refined method. We improved the gel synthesis process to remove the monomer and contamination. Colored rabbits were used for this experiment. Vitreous replacement was performed after vitrectomy. This was followed clinically by ophthalmoscopy, tonometry, fundus photography, electroretinogram, chemotaxis,

and laser-flare-cell-metering. Histopathological examination by light microscopy was performed after 3 months. PVA gel has good biocompatibility in the vitreous cavity, and gel with a network similar to that of the vitreous body showed the best biocompatibility. Although it is necessary to investigate the biocompatibility over the long term and to evaluate the tamponade effect, PVA gel will be a good candidate for a vitreous substitute (J Jpn Ophthalmol Soc 102:247—255, 1998)

Key words: Polyvinylalcohol (PVA) gel, Hydrogel, Vitreous substitute, Biocompatibility

I 緒 言

硝子体手術の進歩で難治性の増殖性糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症および巨大裂孔原性網膜剥離などの治

療が可能になってきた。これらの疾患に対し、空気、6フッ化硫黄(SF₆)、パーフルオロプロパン(C₃F₈)などのガス、シリコンオイル、そしてパーフルオロカーボンなどの硝子体置換物質が治療効果を上昇させ、重要視されるよ

別刷請求先: 634-0813 奈良県橿原市四条町 840 奈良県立医科大学眼科学教室 原 嘉昭

(平成9年5月6日受付, 平成9年12月3日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshiaki Hara, M.D. Department of Ophthalmology, Nara Medical University, 840 Shijyou-cho, Kashihara-shi, Nara-ken 634-0813, Japan

(Received May 6, 1997 and accepted in revised form December 3, 1997)

うになってきた。しかし、それぞれ短所があり、十分満足できるものではない¹⁾。そこで、長期的に不活性かつ透明でタンポナーデ効果を持つ硝子体置換物質の研究を行ってきた。試行の結果、材料は polyvinylalcohol (PVA) 水溶液に γ 線照射架橋して合成される、PVA ハイドロゲル (PVA gel) が上記の条件を満たすことがわかった^{2,3)}。しかし、PVA gel も症例によっては硝子体中に炎症細胞の浸潤や眼圧の上昇を引き起こした³⁾。また、現在までの PVA gel 以外のハイドロゲルの硝子体置換物質としての報告は、polyvinylpyrrolidone (PVP), polyacrylamide, poly (glyceryl methacrylate, PGMA), poly (2-hydroxyethyl acrylate, PHEA), poly (methyl 2-acrylamide-2-methoxyacetate) などがあるが、我々が今回示したような良好な生体適合性は得られていないようである⁴⁾。そこで、PVA gel の素材、合成過程または手術手技に問題があるのかを検討する必要がある。今回新しい製法で、さらに生体適合性の優れた PVA gel を合成し、これらの問題点を解決しようと試みた。さらに、同じ PVA gel でも物性(架橋度)によって生体適合性が異なることがわかった。そこで、硝子体置換物質としてのゲルの物性からみた適合条件についても述べる。

II 実験方法

1. ゲルの作製

重合度の 2,000 (クラレポパール 120[®]) の PVA を用いた。PVA を超純水で 1 回洗浄後、超純水を 7 重量% になるように混合、オートクレーブ (120℃ 50 分) 中で溶解した。その後、8,000 rpm 1 時間遠心後、上澄み液に ⁶⁰Co からの γ 線を照射して架橋した。ゲル化した試料を生理食塩水で倍に希釈し 12,000 rpm 1 時間遠心後 (同様の遠心操作を 2 回繰り返す)、窒素ガスと清潔なアンプル (ステリアンプル[®], 10 cc, 三田理化工業株式会社) に封管しオートクレーブ滅菌 (135℃, 20 分) を行った。最終的にゲルの濃度は 3.5 重量% になる。これは今まで報告した濃度と同様である。これまでの作製法^{2,3)} との違いを以下に記す。① ゲル合成に使用する水は滅菌した超純水を用いた。② ゲル合成の全過程で清潔操作を行った。③ γ 線架橋後のゲルに遠心分離を 2 回行い、ゲルの網目の中の未反応のモノマー、汚濁物および混入物 (contamination) を除去した。

これらの操作で生体反応の良好なゲルが作られた (結果を参照)。サンプルは表 1 にまとめた。 γ 線架橋されていない A-sol, 架橋された B, C-gel, そして D-gel。B, C, D の順にゲルの架橋度が上がり固いゲルとなる。そしてゲルの網目の状態を知るために、動的レーザー光散乱装置 (DLS-700, 大塚電子) を用いて拡散定数 (D) を求めた。測定は 37℃ で行い、各サンプルを 10 回行った。一般にゲルでもストークス、アインシュタインの関係式 (1) が成立し、流体力学的半径 (d) を計算できる。

$$d = kT / 3 \pi \eta_0 D \quad (1)$$

k: ボルツマン定数, T: 絶対温度, η_0 : 溶媒の粘度

この値はゲルの網目の大きさの目安となる⁵⁾。今回の硝子体の d を計算し、各サンプルの d に対する生体適合性の比較を行った。

2. 実験動物

有色家兎 2.5~3.0 kg の雄 20 匹 40 眼を用いた。ペントバルビタールナトリウム (Nembutal[®], Abbot 社) 静脈注射 (体重 1 kg 当たり 20 mg を投与した) で全身麻酔を行った。右眼には PVA gel を置換し、左眼に生理食塩水、またはシリコンオイル (粘度 1,000 cp, ダウコーニング社) を注入した。症例数は PVA gel の各サンプルについて 5 眼、生理食塩水、シリコンオイルが各 10 眼である。

3. 硝子体置換方法

硝子体手術装置 (Ocutome[®], Alcon 社) を用いた。20 ゲージの孔を角膜輪部から 3 mm の部位に 2 か所作った。一方に灌流付光源ファイバー (Lightpipe[®], Grieshaber 社)、他方に硝子体切除ブロープを置いた。手術は硝子体手術用コンタクトレンズを通して手術用顕微鏡から眼内を直視し行った。まず、硝子体をできるだけ多量に切除し、次に空気を硝子体腔内に満たして PVA gel と置換した。孔を合成吸収糸 (8-0 coated vicryl[®], Ethicon 社) で縫合。7 秒間の冷凍凝固 (二酸化窒素ガス) を行った。術後は抗生物質および副腎皮質ステロイドの点眼を 1 日 3 回、1 週間行った。なお、手術は同一の術者が行った。

4. 各種検査

1) 前眼部、中間透光体、眼底の所見

手持ち細隙灯顕微鏡 (SL 20, コーワ社)、ボンノスコープを用いて検査した。必要に応じて眼底カメラ (ジュネシス[®], コーワ社) に所見を記録した。

2) 眼 圧

表 1 サンプルのゲル

	濃度 (重量 %)	照射線量 (Mrad)	拡散定数 (cm ² /sec)	流体力学半径 (nm) (平均)
A-sol	3.5%	0	$2.33 \pm 0.18 \times 10^{-8}$	270
B-gel	3.5%	0.15	$3.09 \pm 0.98 \times 10^{-8}$	200
C-gel	3.5%	0.3	$9.13 \pm 0.79 \times 10^{-8}$	70
D-gel	3.5%	0.6	$2.52 \pm 0.55 \times 10^{-7}$	25
家兎硝子体			$7.85 \pm 1.52 \times 10^{-8}$	80

Alcon Applanation Pneumatograph[®]を用いて 5 秒間の脈波の中央値を眼圧とした。

3) 網膜電図 (electroretinogram, ERG)

十分な暗順応を行い、ミドリン P[®]点眼薬で散瞳を行った。無動化のため、Nembutal[®] (体重 1 kg 当たり 20 mg を投与した) の静脈投与を行った。記録用電極は小児用コンタクトレンズを角膜上に角膜保護剤とともに使用した。不関電極は、針電極を前頭部皮下に刺入した。刺激光は安定化電源で点灯したキセノン灯を光源とする ERG 用光刺激装置を使用した。a 波用として眼前 20 cm で刺激光強度は 20 J, 刺激光持続時間 0.2 s の直接光を用いた。b 波用として角膜前方 2 cm で持続時間 5 s, 角膜面刺激強度 100 lux の間接光を用いた。ERG 電位は、増幅機 (AB-622 M, 日本光電社) からペンレコーダーに記録された。時定数は、a 波で 2 s, b 波は 0.22 s である。基線から a 波底までの電位差を a 波振幅、a 波底から b 波頂点までの電位差を b 波振幅とした。測定は術前と術後 9 週で行った。測定された振幅および頂点潜時の術前との比率を求めた。

4) 前房フleaア濃度

ミドリン P[®]点眼薬で散瞳 30 分後にレーザーフleaアセルメーター (FC-1000, コーワ社) を用いて測定し、5 回の結果の平均を求めた。測定値はフォトマルチプライアーのフォトンの計測値を用いた⁶⁾。

以上の検査は、ERG 以外は術前と術後 3, 7, 14, 21 日、そして 3 か月後に施行した。

5) 病理検査

術後 3 か月の時点で眼球摘出を行った (実験動物は十分量の Nembutal[®] の静脈注射を行い、苦痛のないように配慮した)。眼球摘出後直ちにカルノフスキー液で固定した。固定後、半切光学顕微鏡検索のためにパラフィン包埋した。光学顕微鏡検索にはヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色, periodic acid Schiff staining (PAS) 染色, アザン染色で観察を行った。

6) 遊走性 (chemotaxis) 測定法

多核白血球はある物質 (chemoattractant) に引かれ遊走する性質がある。In vitro でフィルターを挟み、両側に白血球と chemoattractant においてフィルターの中に侵入してきた白血球を数えることにより chemotaxis 現象を定量的に測定できる⁷⁾。実際にはケモタキセル[®] 5 μ m (クラボウ社), ウエル/24 穴マルチプレート, 細胞/家兔腹腔浸出細胞 1.5×10^6 個/ml を使用した。スメアーによる観察の結果、それらの 95% 以上が多核白血球であることを確認している。採取方法は、家兔の腹部を剃毛して左側腹部から 16 ゲージ注射針をつけた注射器を用いて、37 $^{\circ}$ C に暖めた 0.1% oyster glycogen 生理食塩水 300 ml を腹腔内に注入する。210 分後に 0.02% heparin 生理食塩水 100 ml を腹腔内に注入し、カテラン針で腹水を回収する。腹水を白金メッシュで濾過後、シリコン被覆遠沈管に

分注して 700 rpm で 10 分間遠沈する。その後、洗浄して多核白血球を算定し、生理食塩水で 1.5×10^6 /ml になるように調節して試料とした。走化性因子/A-sol, B, C-gel, そして D-gel, 以前の製法で作製した PVA gel 2 種類 (soft gel/ γ 線の架橋条件からみて B-gel に相当する, hard gel/ γ 線の架橋条件からみて D-gel に相当する)。対照としてシリコンオイルを用意した。培地/RPMI 1640, NaHCO₃, 5% FCS。走化してフィルターの上方に現れた多核白血球をライト染色し、400 倍の倍率で検鏡して数えた。測定は 5 視野の数の平均をとった。遊走細胞数が少ないほど chemotaxis が現象が少ないことになる。このことは各サンプルの生体適合性の指標の一つと考えられる。

III 結 果

A-sol, B-gel, そして C-gel では前眼部, 中間透光体, 眼底検査を行った全過程で特記すべき所見がなかった。しかし, D-gel では硝子体置換手術後ゲルの断片化 (fragmentation, 固いゲルが応力によって変形できずにゲル構造が破壊された状態, 例えば粉々になった車のフロントガラスのようにもろもろした状態) が起こり, 3 か月間消えなかった。眼圧の経時的な変化を図 1 にまとめる。術後 7~14 日にかけて C, D-gel は眼圧上昇傾向がみられたが, 有意の差異はなかった。A-sol, B-gel とともにシリコンオイルや生理食塩水を硝子体置換したものと有意の差を認めなかった。しかし, D-gel は術後 21 日, さらに 90 日経過しても眼圧は高く有意の差を認めた (対応のない t 検定, 危険率 5%)。図 2 は, 各サンプルの術前の ERG の振幅を 100 としたときの術後 9 週後の振幅比を表す (術後 9 週で手術による侵襲から網膜は回復することが ERG では認められるからである⁸⁾)。網膜に対する侵襲評価として電気生理学的評価は, その鋭敏性, 定量性, 応用性において極めて有用性が高いとされる。a 波は視細胞による電位である。そのため, 高度に視細胞が障害されたときに a 波は減弱し得る。b 波はグリア細胞由来の電位とされ, 薬剤を硝子体に注入した場合に鋭敏に変化するとされる⁹⁾。その判定基準は, 75% の振幅の減弱があった場合に陽性の所見とした¹⁰⁾。また, a 波頂点潜時はすべての症例で 95~104%, b 波頂点潜時はすべての症例で 96~105% の変化のない結果が得られた。シリコンオイルの a, b 波の振幅がやや小さくなっていること以外は, A-sol, B, C-gel, そして D-gel とともに網膜に対する障害性は認められないと考えられる。

図 3 をみると, すべての PVA は術後 3 日でフォトンカウントの一過性上昇がみられる。特に, A-sol で手術直後の上昇が大きく, 術後 2 週間以上を経ても高値を示す。B, C-gel, そして D-gel とともに似た傾向を示すが, 一過性の上昇の程度, 経過から判断して D-gel の房水-血液柵の破壊が比較的大きいと考えられる。生理食塩水の症

例はフォトンカウントの上昇が少ない,これは,今回の手術操作による侵襲が少ないことを示す.同様の手術操作をした他の症例のフォトンカウントの上昇は,硝子体内に置換したゲル(ゾル)のためと思われる.さらに,B,C-gelの房水-血液欄の破壊はシリコンオイルとの比較から同等以下に少ないと考えられる.

病理学的検索ではアザン染色がゲルを染色するので,ゲルの眼内の分布を知ることが期待されたが,標本作製過程で修飾を受けたため,明確なパターンが観察されなかった.PAS染色は水晶体囊の破損などを確認するのに役立った.標本の観察は主にHE染色で行った.また,水晶体は人眼以上に眼内に占める割合が大きく,標本作製の過程,特に細切で修飾を受け,全例が前後囊を含め破損なしに観察できたわけではなかった.A-sol:観察した4眼のいずれも角膜,前房,虹彩,毛様体,硝子体に著変は認めなかった(図1).水晶体全体が破損していない症例は1例のみあり,後囊および後囊下の水晶体皮質後部には異常を認めなかった(図2).水晶体上皮細胞には軽度の水泡性変化を認めた(図3).網膜は4眼中2眼に網膜内境界膜下神経線維層に中等度の水泡性変性を観察した(図4).B-gel:観察した4眼のいずれも角膜,前房,虹彩,毛様体,硝子体に著変は認めなかった(図5).水晶体全体が破損していない症例は1例のみあり,後囊下に軽度の水泡性変化を観察した以外は著変なかった(図6).水晶体上皮細胞は中等度の水泡性変性を観察した(図7).網膜は4眼中3眼に網膜内境界膜下神経線維層に微度-軽度の水泡性変性を観察した(図8).C-gel:観察した1眼では角膜,前房,虹彩,毛様体,硝子体に著変は認めなかった(図9).水晶体後囊下皮質に著変は認められなかった(図10).水晶体上皮細胞には軽度から中等度の水泡性変化を観察した(図11).網膜は内境界膜下神経線維層に軽度の水泡性変性を観察した(図12).D-gel:観察した4眼はいずれも角膜,前房,虹彩,毛様体に著変は認めなかった(図13).水晶体全体が破損していない1例では水晶体後囊は著変なく,水晶体上皮細胞は中等度の水泡性変性を観察した(図14).網膜は4眼中2眼に網膜内境界膜下神経線維層に軽度の水泡性変性を観察した(図15).シリコンオイル:観察した3眼では1眼で水晶体全体が破損しておらず,水晶体上皮細胞の軽度の赤道部後方への移動,水晶体後囊下の水泡性変性(図16)が観察された.水晶体上皮細胞および直下皮質には軽度の水泡性変化が観察された(図17).網膜は観察した3眼いずれも内境界膜下神経線維層に軽度の水泡性変化が観察された(図18).生理食塩水:観察した2眼では軽度の後囊下皮質の水泡性変化以外には,眼内には著変は観察されなかった.以上の病理学的検索の結果は,ERG変化の軽微なことと一致する.図4は各サンプルに対する多核白血球の遊走性を示す.新しい製法で作られたゲルはchemotaxisが少ない.特に,B-gelが遊走能が少なく良好な生体適合性を示して

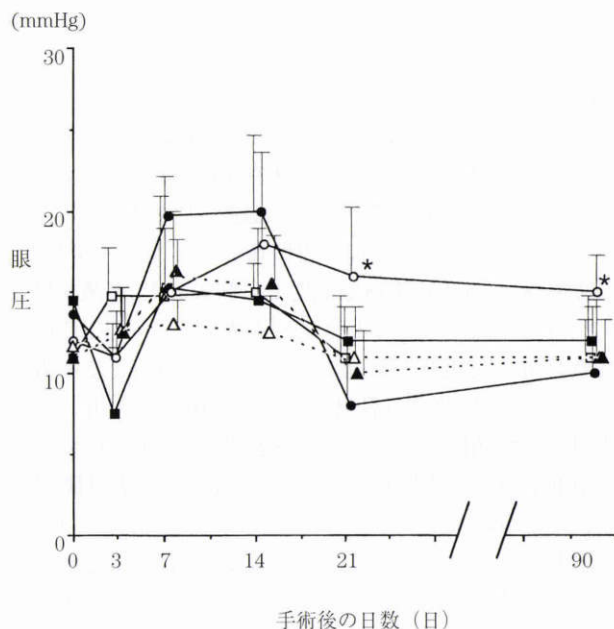


図1 眼圧の変化(平均値±標準偏差).

眼圧の経時的な変化を示す.対照は生理食塩水である.バーは標準偏差を示す.□: A-sol, ■: B-gel, ●: C-gel, ○: D-gel, △: 生理食塩水, ▲: シリコンオイル, ★: 対照に対して有意差あり, $p < 0.05$

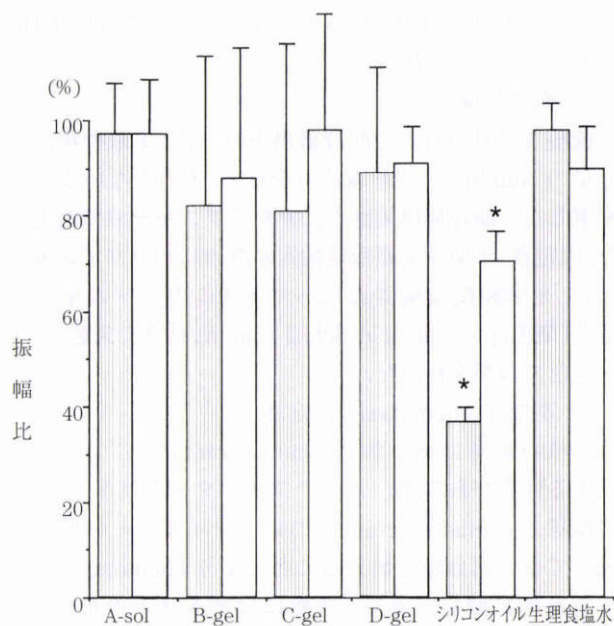


図2 術後網膜電図(ERG)の振幅比(平均値±標準偏差).

術後3週目の ERG の振幅比を表す. ▨: a 波, □: b 波. ★: 対照に対して有意差あり, $p < 0.05$

いる.その程度はシリコンオイルとほぼ同等である.そして,これまでの製法で作製した PVA gel は遊走性が高いことがわかる.また, A-sol は B, C, D-gel と比較して遊走性は高い.

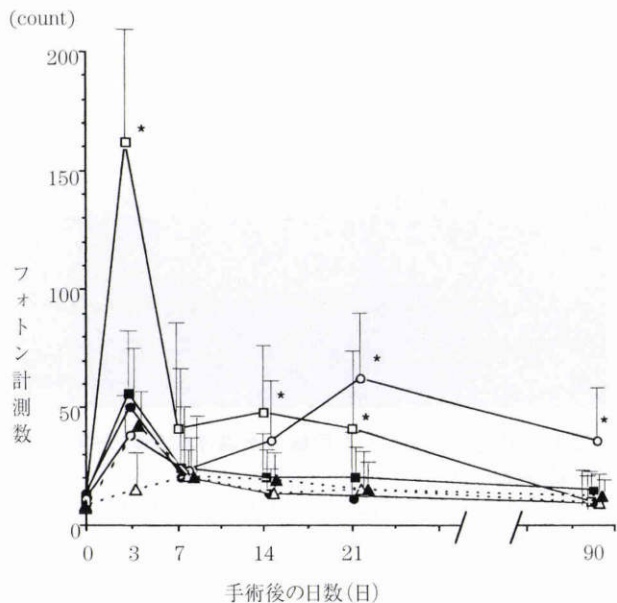


図 3 フレア値の変化(平均値±標準偏差)。

フレアの光子計測値の経時的な変化を示す。□: A-Sol, ■: B-gel, ●: C-gel, ○: D-gel, △: 生理食塩水, ▲: シリコンオイル, *: 対照として有意差あり, $p < 0.05$

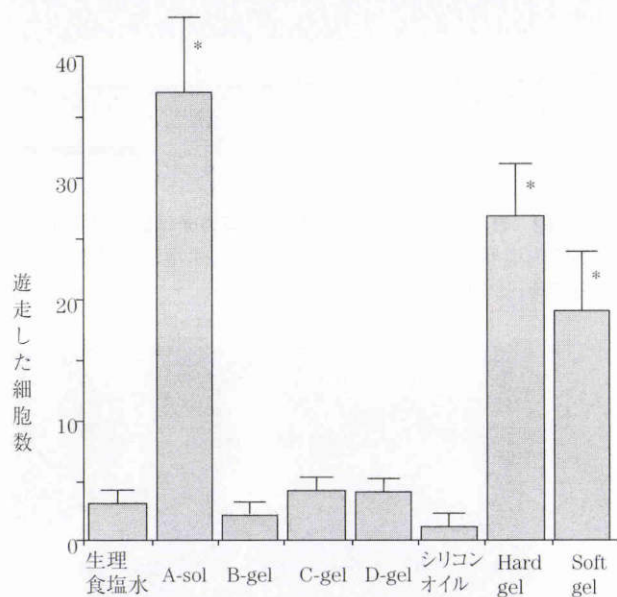


図 4 遊走性(平均値±標準偏差)。

各サンプルに対する好中球の遊走細胞数を示す。Hard gel と soft gel は以前の製法で作製したゲルである。*: 対照として有意差あり, $p < 0.05$

VI 考 按

特に代用硝子体に求められる生体適合性の条件は文献 1 にも記されているように、① 透明性の維持、② 眼内組織に無毒、③ 眼圧上昇なし、④ 増殖性硝子体網膜症を発生せず、⑤ 安定、⑥ 無菌と考えられる。そのため、今回の好中球の遊走性、眼圧、ERG、前房の蛋白濃度、眼底の所

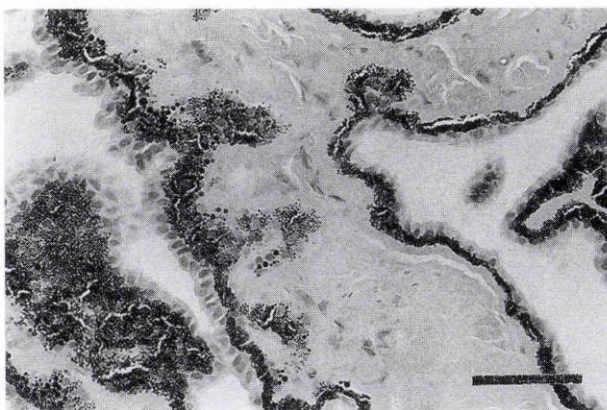


図 5 A-sol を注入した兎眼の毛様体の光学顕微鏡写真。特に著変は認められない。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色, バーは 50 μm

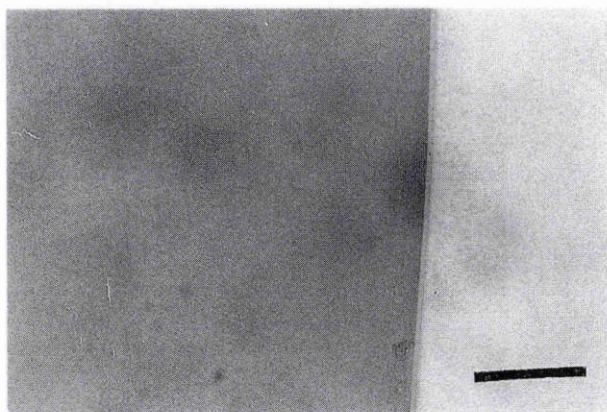


図 6 A-sol を注入した兎眼の水晶体後部の光学顕微鏡写真。特に著変は認められない。HE 染色, バーは 50 μm

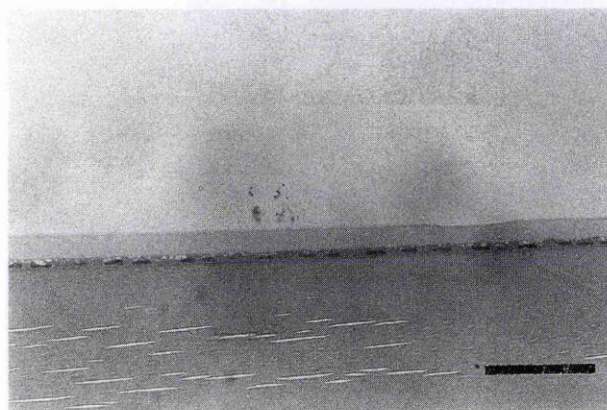


図 7 A-sol を注入した兎眼の水晶体前部の光学顕微鏡写真。水晶体上皮細胞にはわずかに水泡性変化が観察される。HE 染色, バーは 50 μm

見、そして病理学的変化を知ることは眼内に長くとどまる人工物の評価としては必要であると考えられる。また、D-gel にみられた fragmentation の原因は、ゲルの架橋度が比較的高い(固い)ために生じたと考えられる。21 ゲー

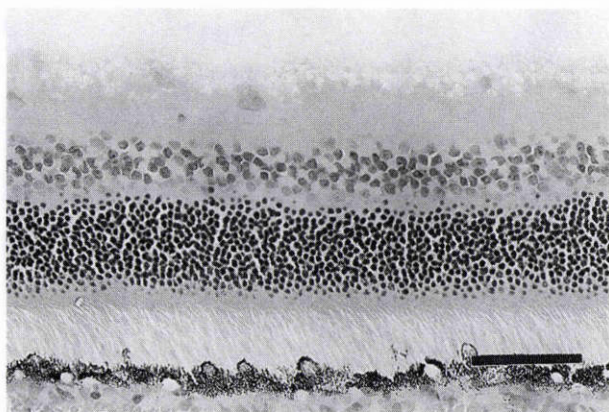


図8 A-sol を注入した兎眼の網膜の光学顕微鏡写真.
網膜内境界膜下神経線維層内に中等度の水泡性変化が認められる. HE 染色, バーは 50 μm

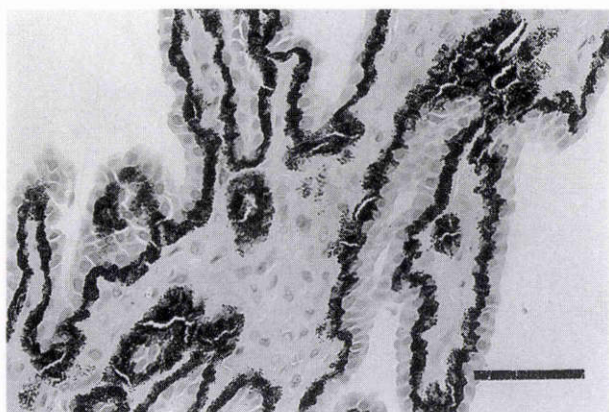


図9 B-gel を注入した兎眼の毛様体の光学顕微鏡写真.
特に著変は認められない. HE 染色, バーは 50 μm

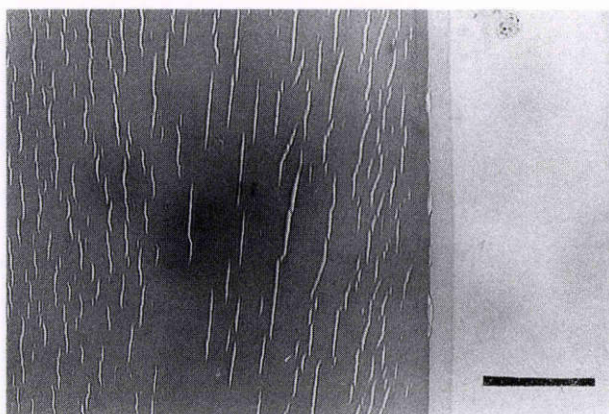


図10 B-gel を注入した兎眼の水晶体後部の光学顕微鏡写真.
水晶体後嚢と水晶体皮質の間にまばらに小さい水泡性の間隙が認められる. HE 染色, バーは 50 μm

ジのチューブをゲルが通過する際に構造が破壊されるためであろう。また、実際 D-gel のように架橋度の高いゲルは、硝子体置換を行う際にゲルの注入に人力で不可能なぐらい圧力を必要とする。そのため、D-gel は実用的でないと考えられる。一方、架橋度の低い(柔らかい)B, C-gel

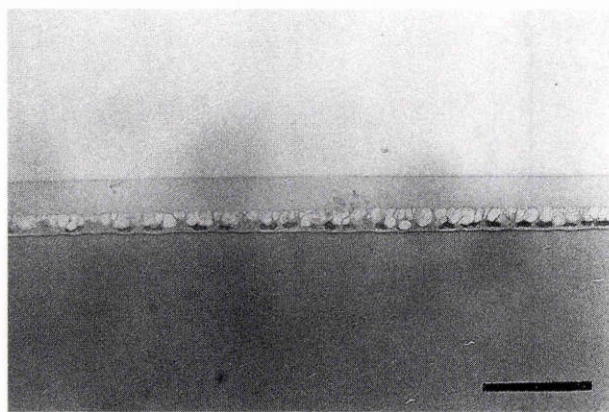


図11 B-gel を注入した兎眼の水晶体前部の光学顕微鏡写真.
水晶体上皮細胞内に中等度の水泡性変化が認められる. HE 染色, バーは 50 μm

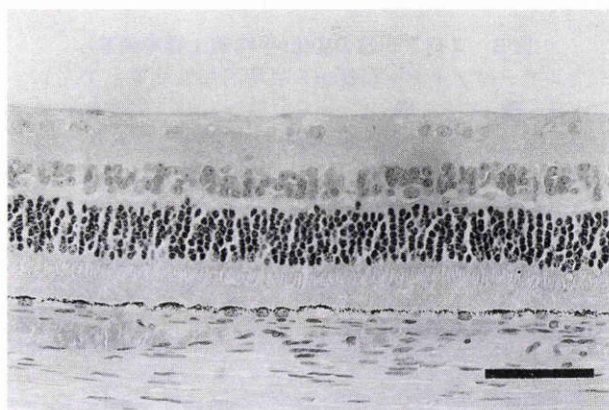


図12 B-gel を注入した兎眼の網膜の光学顕微鏡写真.
網膜内境界膜下神経線維層内に微度の水泡性変化が認められる. HE 染色, バーは 50 μm

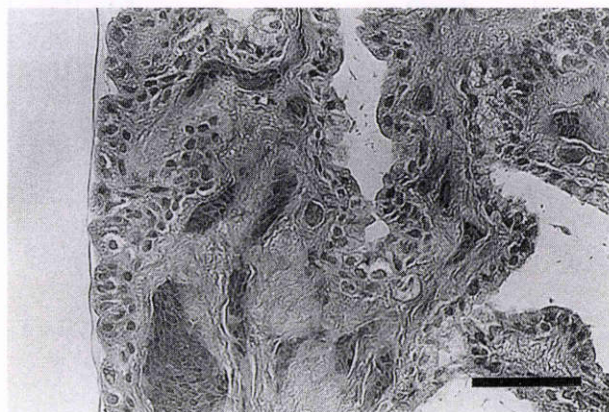


図13 C-gel を注入した兎眼の毛様体の光学顕微鏡写真.
特に著変は認められない. HE 染色, バーは 50 μm

は fragmentation がみられず、注入も容易であった。以前の報告から、注入されたゲルは硝子体腔に少なくとも 3 か月は存在することが示されている¹¹⁾。このことは、後述するゲルの網目によるタンポナーデ効果を期待する点から重要な所見と考える。眼圧について、これまでの報告で

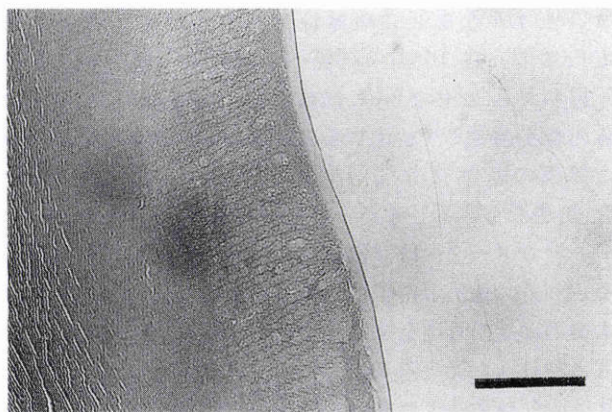


図 14 C-gel を注入した兎眼の水晶体後部の光学顕微鏡写真。

水晶体後嚢および後嚢下皮質に著変は認められなかった。HE 染色, バーは 50 μ m

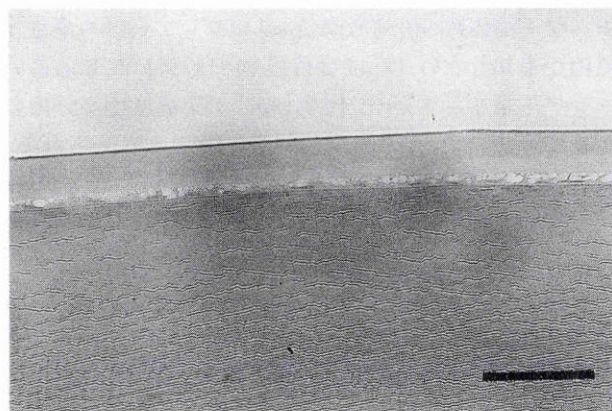


図 15 C-gel を注入した兎眼の水晶体前部の光学顕微鏡写真。

水晶体上皮細胞には軽度から中等度の水泡性変化が観察され, 基底膜(前嚢)の肥厚が認められる。HE 染色, バーは 50 μ m

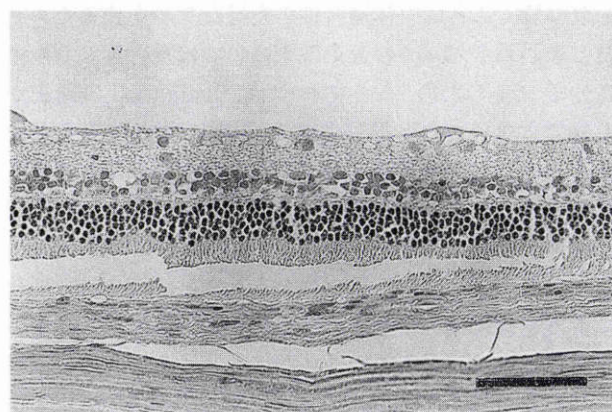


図 16 C-gel を注入した兎眼の網膜の光学顕微鏡写真。

網膜内境界膜下神経線維層内に軽度の水泡性変化が認められる。HE 染色, バーは 50 μ m

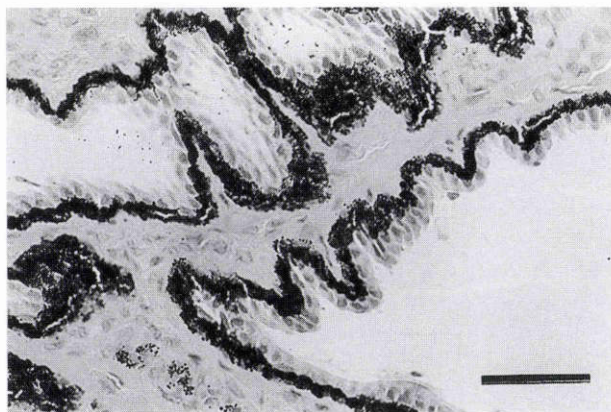


図 17 D-gel を注入した兎眼の毛様体の光学顕微鏡写真。

特に著変は認められない。HE 染色, バーは 50 μ m

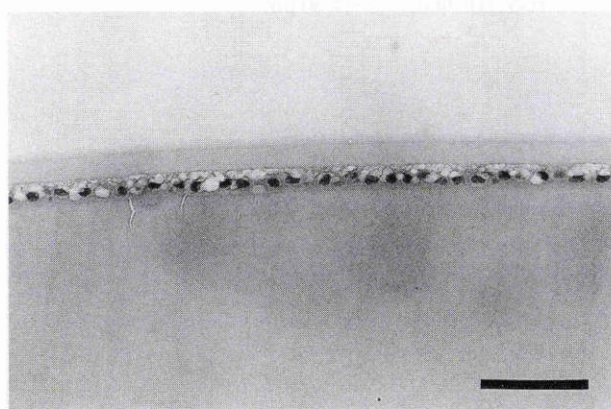


図 18 D-gel を注入した兎眼の水晶体前部の光学顕微鏡写真。

水晶体上皮細胞には中等度の水泡性変化が観察される。HE 染色, バーは 50 μ m

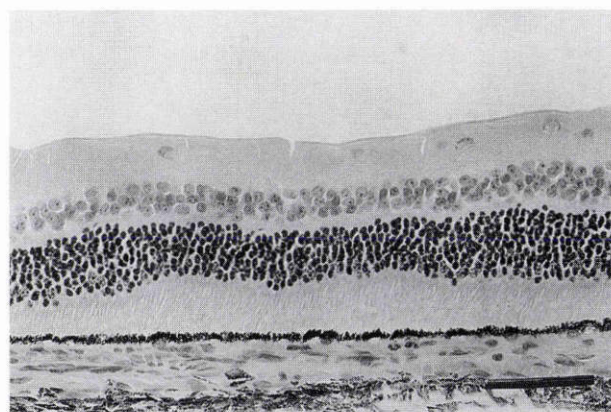


図 19 D-gel を注入した兎眼の網膜の光学顕微鏡写真。

この部位では特に著変は認められない。HE 染色, バーは 50 μ m

は多くの症例で術後やや眼圧が低下し, 2 週間後には著明な眼圧上昇がみられた²⁾³⁾。この眼圧上昇は手術操作で

生じる炎症反応によるものではなく, PVA が硝子体内で水分を吸収して膨潤するためと考えられた。今回のゲルは十分膨潤して安定した状態のゲルなので硝子体腔での体積増加が少ない。そのため, 眼圧上昇が少なかったと考えられる。ERG の結果, a, b 波の術前術後の振幅比, 潜時

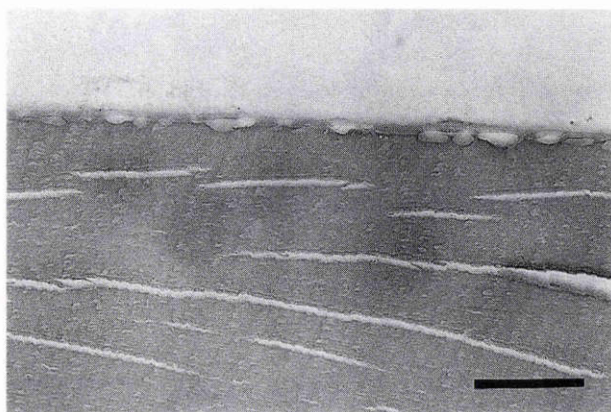


図 20 シリコンオイルに注入した兎眼の水晶体後部の光学顕微鏡写真。

水晶体後嚢と皮質の間に散在する小さな水泡性変化が観察される。HE 染色，バーは 50 μm

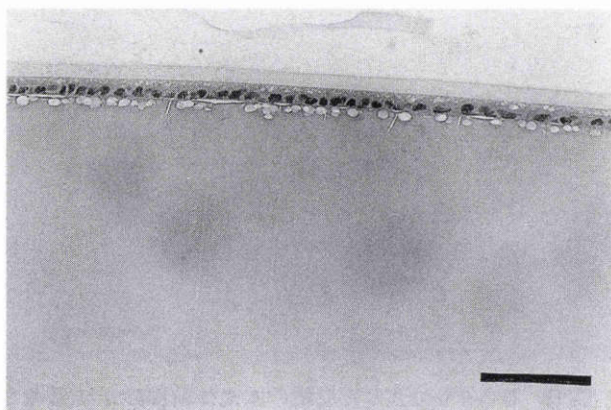


図 21 シリコンオイル注入した兎眼の水晶体前部の光学顕微鏡写真。

水晶体上皮細胞および直下の皮質には軽度の水泡性変化が観察される。HE 染色，バーは 50 μm

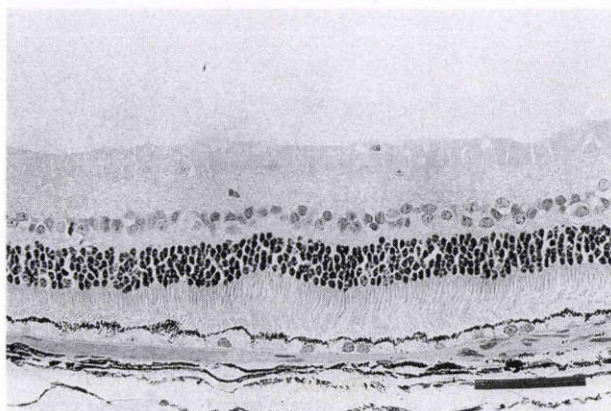


図 22 シリコンオイル注入した網膜の光学顕微鏡写真。

網膜内境界膜下神経線維層内に軽度の水泡性変化が認められる。HE 染色，バー 50 μm

比から判断して PVA gel, sol とともに網膜に侵襲を加えていないと判断される。また，シリコンオイル注入眼では a, b 波とも術後の振幅比が減弱しているが，これはシリ

コンオイルが電氣的絶縁性を有するためと考えられる¹²⁾。これらは，PVA の網膜への安全性を確認するものと思われる。なぜならば，以前に行った注射器による硝子体の部分置換²⁾³⁾¹¹⁾と比べると，今回の硝子体切除を行った置換の場合，より広い範囲で PVA gel は網膜に接触し，影響を与えると考えられるからである。レーザーフレアセルメーターは非侵襲的に前房蛋白濃度を測定できる。そして，前房蛋白濃度は眼内の炎症反応に伴う血液房水嚢の破綻の程度を反映する。例えば，有色家兎に様々な気体を注入したときの前房フレア値の解析から，硝子体への気体の注入は血液—眼関門に障害を引き起こし前房フレア値の変化として示される⁶⁾。A-sol の経過をみると，フレア値は高値を示す。ゾルの状態では眼内で比較的大きな血液房水嚢の破綻を引き起こしていると考えられる。また，PVA モノマーは補体の活性化を他の医用高分子より強く引き起こすとされる¹³⁾。このような PVA モノマー補体系への刺激が A-sol のフレア値の高さの原因かも知れない。D-gel は術後 14 日以降に比較的高いフレア値を示すが，これは D-gel が架橋度の高い固いゲルであるため，その物理的刺激によると考えられる。B, C-gel は比較的良好なフレア値を示しているが，特に C-gel は良好で生体適合性は良いと考える。今回の PVA gel 硝子体置換を行った場合の架橋度と生体適合性を考えてみる(表 1)。A-sol 高分子の溶液である。B-gel はわずかに架橋された柔らかいゲルである。C-gel も架橋されたゲルであり，家兎硝子体の拡散定数(流体力学半径)とほぼ同じである。そして，D-gel は良く架橋された固いゲルである。今回のフレアの計測結果からみて生体の硝子体と同様の網目の大きさを示すゲルの生体適合性が良好なことがわかった。Chemotaxis の結果から，ゲルの合成時は他の物質の混入を防止した系で合成し，遠心操作で網目に含まれているモノマーや contamination を取り除くことは生体適合性の良好なゲルを作るため必要と思われる。A-sol の遊走性が高いのは重合度 2,000 の高分子ゾルのため，モノマーや contamination の除去が十分できないためと推察される。以前の報告でみられた硝子体中への炎症細胞の浸潤²⁾は，contamination による好中球細胞の遊走によると考えられる。最後に，PVA gel は生体と同様に親水性を持ち，ゲルの網目の体積効果によってタンボナーデ効果を得ようとする。そのため，乳化による組織障害¹⁴⁾も考えにくいし，かつ数か月間はそのままの形を保ったまま硝子体腔にとどまることが確認されている¹¹⁾。今回の C-gel のように非常に精製された，生体硝子体と同様な網目構造を有する PVA gel は生体適合性が良好である。現在，臨床応用を目指し，年単位での長期経過とタンボナーデ効果の定量を行っている。

文 献

- 1) 田中 稔：代用硝子体。あたらしい眼科 12(7)：1053—1060, 1995.

- 2) 山内愛造：家兎硝子体置換材料としての PVA ハイドロゲルの構造と性質. 奈良医学雑誌 33: 349—354, 1982.
- 3) 原 嘉昭：白色家兎における人工硝子体としてのポリビニールアルコールハイドロゲルに関する研究. 奈良医学雑誌 39: 319—333, 1988.
- 4) Traian VC, Sjakon T, Ye H, Sarojini V, Ian JC: Synthetic polymers as materials for artificial vitreous body: Review and recent advances. Biomaterials Applications 9: 121—137, 1994.
- 5) Toyoichi T: Light Scattering from Polymer Gels. In: Robert Pecora (Ed): Dynamic Light Scattering. Plenum, New York and London, 347—362, 1985.
- 6) 山本和則：家兎における硝子体腔内気体注入による房水フレアの経時的变化—前房フレア強度の変化と臨床像—. 日眼会誌 95: 515—521, 1991.
- 7) 山本俊輔, 西浦征志：Chemotaxis 測定法. 右田俊介(編)：免疫実験操作法, 1973 年増補版, 日本免疫学会, 金沢, 719—722, 1973.
- 8) 西村 彰, 輪島良平, 金子敏行, 白尾 裕, 河崎一夫：Fluorosilicone Oil による硝子体腔置換の網膜へ及ぼす影響. 眼紀 41: 2263—2268, 1990.
- 9) 望月清文, 河崎一夫：薬物安全評価と ERG, 安達恵美子(編)：眼科 MOOK No 41 視覚電気生理最新の知識, 金原出版, 東京, 50—60, 1989.
- 10) Shashi KD, Gholam AP, Jackie V, Richard F: Toxicity of intravitreally administered alpha-interferon. Ophthalmic Surg 18: 51—54, 1987.
- 11) 原 嘉昭, 神谷貞義, 西岡哲介, 西信元嗣, 中尾主一, 山内愛造：白色家兎硝子体における PVA 橋かけ含水ゲルの挙動(IV). 日眼会誌 83(9): 1478—1485, 1979.
- 12) Luche K, Laque H: Silicon Oil in the Treatment of Complicated Retinal Detachments. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, 117, 1990.
- 13) 松田武久, 新延道夫, 岩田博夫：合成高分子表面における補体系の活性化と免疫担当細胞への影響. 人工臓器 16: 1045—1050, 1987.
- 14) 中村公俊, Miguel FR, Donald VC, 坂西明郎, 土橋敏明：眼内におけるシリコンオイルの乳化機序について. 眼紀 42: 972—982, 1991.