

## 家兎全層角膜移植における各種粘弾性物質の評価

—自己回転移植での角膜内皮保護作用および前房水置換後の眼圧に対する影響—

齊藤 昭雄<sup>1)</sup>, 小原 健男<sup>2)</sup>, 金山 敏司<sup>2)</sup>, 中安 清夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>資生堂医薬品研究センター

### 要 約

**目 的**：分子量の異なるヒアルロン酸ナトリウム(HA)を前房保持および移植片の内皮細胞保護剤として用い、家兎に全層角膜移植術を施行し、その角膜内皮保護作用と術後眼圧に及ぼす影響を検討した。

**対象と方法**：分子量の異なる HA 6 群(1 群は HA とコンドロイチン硫酸の配合剤)を用い、全層角膜移植術後の角膜内皮細胞密度、六角形細胞出現頻度、角膜厚および眼圧を測定した。また、別に前房水を HA と置換し眼圧を測定した。

**結 果**：角膜内皮細胞密度と六角形細胞出現頻度は、分子量 153~213 万および 190~390 万の HA 群で無処

置眼と有意差はなかった。前房水置換後の眼圧は、190 万以上の HA 群および HA とコンドロイチン硫酸配合剤の群で眼圧のピークが 40 mmHg 以上であった。

**結 論**：家兎において、角膜内皮保護効果の高い HA の分子量は 150~390 万と推定される。一方、分子量 190 万以上の HA が多量に残留すると術後早期の眼圧上昇が著明な可能性が推定された。(日眼会誌 106 : 208—214, 2002)

**キーワード**：ヒアルロン酸ナトリウム、全層角膜移植、角膜内皮細胞、眼圧、家兎

## Evaluation of Ophthalmic Viscoelastic Devices in Rabbit Penetrating Keratoplasty

—The Protective Effect for Corneal Endothelial Cells after Autokeratoplasty and the Effect of Intraocular Pressure after Aqueous Exchange—

Akio Saito<sup>1)</sup>, Takeo Obara<sup>2)</sup>, Toshiji Kanayama<sup>2)</sup> and Kiyoo Nakayasu<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

<sup>2)</sup>Shiseido Pharmaceutical Research Laboratories

### Abstract

**Purpose** : To investigate the effect of sodium hyaluronate molecular weight on corneal endothelial cells and intraocular pressure after penetrating keratoplasty in rabbits.

**Material and Method** : Rotating autokeratoplasty was carried out on rabbits using six groups of sodium hyaluronate in which the molecular weight differed. Then the endothelial cell density, hexagonal cell rate, corneal thickness, and intraocular pressure were measured. The intraocular pressure in the rabbit eyes after aqueous exchange with six groups of sodium hyaluronate was also measured.

**Results** : The endothelial cell density and hexagonal cell rate in the hyaluronate group of molecular weight 1.53~2.13 million and 1.9~3.9 million were the same as in the eye groups receiving no manipulation. As for the intraocular pressure after aqueous

exchange, the highest intraocular pressure was more than 40 mmHg in the group treated with hyaluronate over 1.9 million and the group treated with hyaluronate and chondroitin sulfate compounding agent.

**Conclusion** : Endothelial protection was considered to be superior when hyaluronate with a molecular weight of 1.5~3.9 million was used in rabbits. However, it is grossible that leaving a large amount of hyaluronate with a molecular weight over 1.9 million in the eye may lead to a remarkable increase in the early postoperative intraocular pressure. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 208—214, 2002)

**Key words** : Sodium hyaluronate, Penetrating keratoplasty, Corneal endothelial cell, Intraocular pressure, Rabbit

別刷請求先：113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 齊藤 昭雄

(平成 13 年 9 月 25 日受付, 平成 13 年 11 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to : Akio Saito, M. D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

(Received September 25, 2001 and accepted in revised form November 8, 2001)

## I 緒 言

粘弾性物質であるヒアルロン酸ナトリウム(HA)は、術中前房などの手術空間を保持し、角膜内皮細胞などの眼内組織を保護することにより、内眼手術に不可欠の手術保護剤として広く用いられている<sup>1)2)</sup>。近年では様々な分子量の HA が販売されており、術式や眼内の状態により、使い分けることが可能となった。全層角膜移植においても角膜内皮保護、前房保持を目的として HA は一般的に用いられているが<sup>3)4)</sup>、移植手術の HA の分子量の違いによる内皮保護作用、眼圧上昇の差異についての詳細な報告はない。今回、全層角膜移植時における HA の分子量と角膜内皮保護作用、角膜厚および眼圧との関係を明らかにする目的で、家兎を用いた全層角膜移植および前房水置換を施行し、HA の分子量の違いによる影響を検討したので報告する。

## II 実験方法

### 1. 試 料

試料はすべて既に国内または海外で市販されているものを実験に使用した。粘弾性物質として、分子量 50 万の 3% HA と分子量 2.25 万のコンドロイチン硫酸の配合剤(試料 A)、分子量 60~120 万(試料 B)、153~213 万(試料 C)および 190~390 万(試料 D)の 1% HA、分子量 400 万の 2.3% HA(試料 E)、そして、分子量 500 万の 1.4% HA(試料 F)の 6 群を用いた(表 1)。また、粘弾性物質以外の試料として BSS プラス<sup>®</sup>(参天製薬)を用いた群および実験の対照として無処置眼を加え、全 8 群とした。

### 2. 使用動物

実験には日本白色家兎(東京実験動物)を用い、「動物の保護及び管理に関する法律(法律第 105 号)」および「実験動物の飼養及び保管等に関する基準(総理府告示第 6 号)」に準拠して施行した。角膜移植には右眼を使用し、左眼は無処置(非手術)とした。各試料につき 1 群 6 匹 6 眼(試料 E のみ 7 匹 7 眼)として移植術を施行し、手術は同一術者が行った。術後の観察で縫合糸の脱落による前房消失の 1 眼(試料 C)、著明なフィブリンが析出し前房内の観察が不能となった 1 眼(試料 E)および実験後の

内皮細胞の観察により実験前から内皮細胞の障害が疑われた 1 眼(試料 E)の計 3 眼は除外した。HA による前房水の置換には両眼を使用し、左右眼で異なる試料を注入した。各試料につき 1 群 2 眼として施行した。

### 3. 角膜移植

#### 1) 移植方法

家兎に 0.1% ジクロフェナクナトリウム(ジクロード<sup>®</sup>)および 2% 塩酸ピロカルピン(ピロリナ<sup>®</sup>)を点眼し、塩酸ケタミン(ケタラル<sup>®</sup>)45 mg/kg およびキシラジン塩酸塩(セラクター<sup>®</sup>)1.8 mg/kg の筋肉内注射を施し、0.4% 塩酸オキシプロコカイン(ペノキシール<sup>®</sup>)を点眼した。深麻酔を確認後、7.0 mm 径のバロン氏放射状真空トレパン(カテナ)で角膜を半層切開し、ブレードでベベルを作製した。前房へ達する切開を加えて試料を 0.1 ml 注入し、前房を形成した。移植片は角膜剪刃で全周切開し、試料に 1 分間浸漬した。移植片を 180 度回転させて水晶体、虹彩上に置き、10-0 ナイロン糸で 16 針まで端々縫合し、試料を 0.1 ml 注入し前房を形成した。術後 2 日まで、ミドリン P<sup>®</sup>(参天製薬)を 1 日 3 回点眼した。また、ベンジルペニシリンカリウム 30,000 U を 1 日 2 回筋肉内注射した。

#### 2) 角膜厚および眼圧

角膜厚は術前、術後 6 時間、術後 1 および 3 日にパキメータ(DGH-500, DGH テクノロジー)を用いて角膜中央部を 3 回測定し、その平均値を算出した。また、各測定時点での術前値に対する変化率を求めた。

眼圧は、アプラーションニューマトノグラフ(アルコン)で測定した。

#### 3) 角膜内皮細胞の細胞密度、六角形細胞出現頻度および変動係数

術後 3 日に過剰量のペントバルビタールナトリウム(ネプタール<sup>®</sup>)を静脈内注射してウサギを安楽死させた。直ちに眼球を摘出し、角膜を 2.5% グルタルアルデヒド・1/15 M リン酸緩衝液で前固定した。移植片中央部を 4 mm 径のパンチで打ち抜き、1% オスミウム酸・1/15 M リン酸緩衝液で後固定した。エタノールの上昇系列で脱水した後、 $\text{t-ブチルアルコール}$ に置換し、凍結乾燥装置(JFD-300, 日本電子)を用いて凍結乾燥した。イオンスパッタ(E-101, 日立)で試料に金・パラジ

表 1 試料

試料	組成	商品名(製造メーカー)
試料 A	分子量 50 万 3% ヒアルロン酸と 分子量 2.25 万の 4% コンドロイチン硫酸の配合剤	ビスコート <sup>®</sup> (日本アルコン)
試料 B	分子量 60 万~120 万 1% ヒアルロン酸	オベガン <sup>®</sup> (生化学工業)
試料 C	分子量 153 万~213 万 1% ヒアルロン酸	オペリド <sup>®</sup> (資生堂)
試料 D	分子量 190 万~390 万 1% ヒアルロン酸	オペリド <sup>®</sup> HV (資生堂)
試料 E	分子量 400 万 2.3% ヒアルロン酸	ヒーロン <sup>®</sup> 5 (ファルマシア)
試料 F	分子量 500 万 1.4% ヒアルロン酸	ヒーロン <sup>®</sup> GV (ファルマシア)

表 2 移植後の角膜厚の変化

試料	角膜厚(mm)			
	術前	術後6時間	術後1日	術後3日
試料A	0.403±0.009	0.421±0.010	0.537±0.009	0.531±0.016
試料B	0.385±0.011	0.435±0.006	0.542±0.020	0.517±0.017
試料C	0.382±0.007	0.390±0.013	0.470±0.011	0.478±0.005
試料D	0.373±0.008	0.368±0.011	0.462±0.019	0.466±0.006
試料E	0.398±0.014	0.363±0.018	0.525±0.025	0.558±0.037
試料F	0.381±0.005	0.365±0.011	0.474±0.019	0.538±0.028
BSS プラス®	0.387±0.012	0.477±0.009	0.558±0.014	0.511±0.016

試料A：ヒアルロン酸(分子量50万)とコンドロイチン硫酸(分子量2.25万)の配合剤，試料B：1%ヒアルロン酸(分子量60~120万)，試料C：1%ヒアルロン酸(分子量153~213万)，試料D：1%ヒアルロン酸(分子量190~390万)，試料E：2.3%ヒアルロン酸(分子量400万)，試料F：1.4%ヒアルロン酸(分子量500万)，数値は平均値±標準誤差。

ウムを蒸着し，走査電子顕微鏡(S-510型，日立)で角膜内皮細胞を観察した。180倍で写真撮影した後，0.2×0.2mm<sup>2</sup>の範囲内にある細胞数を5か所の異なる部位について引き伸ばした写真から計測し，その平均細胞数から角膜内皮細胞密度を求めた。また，六角形細胞と六角形以外の細胞とを識別し，その割合から六角形細胞出現頻度を求めた。変動係数については写真をさらに引き伸ばして細胞の輪郭をトレースして解析ソフトであるNIH Imageを用いて算出した。

#### 4. 前房水置換

家兎に0.1%ジクロフェナクナトリウム(ジクロード®)を1回点眼し，塩酸ケタミン(ケタラル®)45mg/kgおよびキシラジン塩酸塩(セラクター®)1.8mg/kgの筋肉内注射により麻酔を施し，0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシール®)を点眼した。深麻酔を確認した後，手術用顕微鏡下で角膜輪部から27G針2本を角膜層間を通して前房内へ刺入し，一方の注射針から前房水0.2mlを吸引した。続いて，他方の注射針から試料0.2mlを前房内へ注入した。注入後，0.3%硫酸ゲンタマイシン(ゲンタシン®)を点眼した。眼圧は前房水置換前，置換後2，4，6，8，12および24時間にアプラネーショントノメータ(HA-2，興和)を用いて測定した。

#### 5. 統計学的解析

角膜移植における各群の成績は平均値±標準誤差で示した。無処置眼群(対照)と試料群との比較にはBartlettの検定により，データの分散が等しい場合にはDunnettの検定を，分散が等しくない場合にはSteelの検定を用いた。試料群間の比較にはデータの分散が等しい場合にはTukey-Kramerの多重比較検定を，分散が等しくない場合にはSteel-Dwassの多重比較検定を用いた。前房水置換における成績は平均値で示した。

### III 結 果

#### 1. 角膜厚の変化

術前，術後6時間，1および3日の角膜厚の測定結果

を表2に示した。術後6時間後の試料D，EおよびF群は術前よりも角膜厚が減少していたが，すべての群で術後1および3日後には肥厚していた。BSS プラス®群と試料B群では術後6時間および1日の角膜厚が他の群より肥厚していたが，術後3日には減少していた。一方，試料EとF群では術後3日において術後1日よりさらに増加した。試料CとD群では術後1日の角膜厚は他の群と比較すると増加が低く，かつ術後3日まで大きな変化を来さなかった。しかし，いずれの群間比較においても有意差はなかった。

術前の角膜厚のばらつきを考慮に入れるため，術前値に対する角膜厚の変化率を求めた(図1)。術後6時間のBSS プラス®群と比較し，試料A，C，D，EおよびF群の角膜厚変化率は有意な低値を示した( $p<0.01$ )。また，術後6時間の試料B群と比較し，試料D，EおよびF群の角膜厚変化率は有意な低値を示した(それぞれ $p<0.05$ ， $p<0.01$ ， $p<0.01$ )。術後1日のBSS プラス®群と比較し試料CおよびD群の角膜厚変化率は有意な低値を示したが( $p<0.05$ )，他のHA群は有意差はなかった。

#### 2. 角膜移植後の眼圧の変化

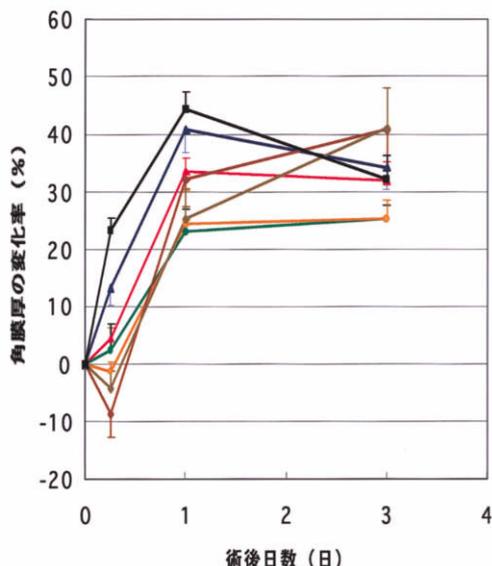
術前，術後6時間，1および3日の眼圧の変化を表3に示した，すべての群で眼圧は低下した結果となり有意差はなかった。

#### 3. 走査電子顕微鏡での角膜内皮細胞密度，六角形細胞出現頻度および変動係数の検索

移植後3日の角膜内皮の走査電子顕微鏡写真を図2に示した。また，写真から求めた角膜内皮細胞密度，六角形細胞出現頻度および変動係数を表4~6に示した。

細胞密度の無処置眼群( $5,467\pm115$  cells/mm<sup>2</sup>)との比較では試料E群( $4,585\pm422$  cells/mm<sup>2</sup>)は有意に低下しており( $p<0.05$ )，試料群間の比較では試料E群は試料C群( $5,988\pm237$  cells/mm<sup>2</sup>)と比較して有意に低下していた( $p<0.05$ )。

六角形細胞出現頻度の無処置眼群( $69.7\pm0.4\%$ )との



	p 値						
	BSS プラス®	試料 A	試料 B	試料 C	試料 D	試料 E	試料 F
BSS プラス®		<0.01 *	NS	<0.01 *	<0.01 *	<0.01 *	<0.01 *
試料 A			NS	NS	NS	NS	NS
試料 B				NS	<0.05 *	<0.01 *	<0.01 *
試料 C					NS	NS	NS
試料 D						NS	NS
試料 E							NS

Tukey-Kramer 検定 NS：有意差なし  
\*：術後 6 時間 \*\*：術後 1 日

図 1 角膜移植後の角膜厚の変化率。

- ▲：試料 A：ヒアルロン酸(分子量 50 万)とコンドロイチン硫酸(分子量 2.25 万)の配合剤
  - ：試料 B：1% ヒアルロン酸(分子量 60~120 万)
  - ：試料 C：1% ヒアルロン酸(分子量 153~213 万)
  - ：試料 D：1% ヒアルロン酸(分子量 190~390 万)
  - ◇：試料 E：2.3% ヒアルロン酸(分子量 400 万)
  - ◆：試料 F：1.4% ヒアルロン酸(分子量 500 万)
  - ：BSS プラス®
- 平均値±標準誤差(n=5~6)

試料 D, E および F 群では術後 6 時間の角膜厚は減少した。

BSS プラス® 群と試料 B 群では術後早期の肥厚が強いのにに対し、試料 E および F 群では術後 3 日において術後 1 日よりさらに増加した。

表 3 移植後の眼圧の変化

試料	眼圧(mmHg)			
	術前	術後 6 時間	術後 1 日	術後 3 日
試料 A	27±1	17±3	18±7	11±1
試料 B	27±1	20±3	13±2	11±1
試料 C	26±1	19±3	14±1	11±1
試料 D	28±1	18±2	13±1	11±1
試料 E	27±1	15±5	12±2	12±1
試料 F	24±1	17±2	13±1	12±1
BSS プラス®	28±0	16±2	14±1	14±2

試料 A：ヒアルロン酸(分子量 50 万)とコンドロイチン硫酸(分子量 2.25 万)の配合剤，試料 B：1% ヒアルロン酸(分子量 60~120 万)，試料 C：1% ヒアルロン酸(分子量 153~213 万)，試料 D：1% ヒアルロン酸(分子量 190~390 万)，試料 E：2.3% ヒアルロン酸(分子量 400 万)，試料 F：1.4% ヒアルロン酸(分子量 500 万)

比較では BSS プラス® 群(57.1±2.5%)，試料 A 群(52.6±2.6%)，B 群(58.9±2.6%)，E 群(54.7±3.7%)および F 群(50.3±3.6%)が有意に低下していた(p<0.01)．試料群間の比較では試料 C および D 群と比較して BSS プラス® 群，試料 A, E および F 群は有意に低下していた(試料 A および F 群に対して p<0.01, BSS プラス® 群および試料 E 群に対して p<0.05)

変動係数の無処置眼群(0.15±0.01)との比較では BS-

S プラス® 群(0.22±0.01)，試料 A 群(0.27±0.03)，B 群(0.36±0.05)，E 群(0.33±0.04)および F 群(0.34±0.05)が有意に高い値であった(p<0.01)．試料間群では有意差はなかった。

#### 4. 前房水置換後の眼圧の変化

術前，術後 2, 4, 6, 8, 12 および 24 時間の前房水置換後の眼圧の変化を図 3 に示した．BSS プラス® 群は時間による眼圧の変化はなかったが，他の試料と置換した全群において眼圧が上昇した．いずれの群も術後 4 時間以内に眼圧上昇のピークがあった．時に試料 A, D, E および F 群における眼圧は，術後 2 および 4 時間で 40 mmHg 以上を示した．しかし，その後はいずれの群でも低下し，術後 24 時間ではほぼ術前値を示した．

#### IV 考 按

HA 溶液は，強い粘弾性を示すことから，各種内眼手術に広く用いられている<sup>1)2)</sup>．近年では様々な分子量，濃度の粘弾性物質が市販されており，内眼手術の用途に合わせ使い分けられている．全層角膜移植手術においても，前房空間の保持，移植角膜の内皮細胞保護の目的に使用されているが，HA の分子量，濃度の違いによる角膜内皮細胞の保護作用を詳細に検討した報告はない．そこで，国内および海外で既に市販されている HA を用

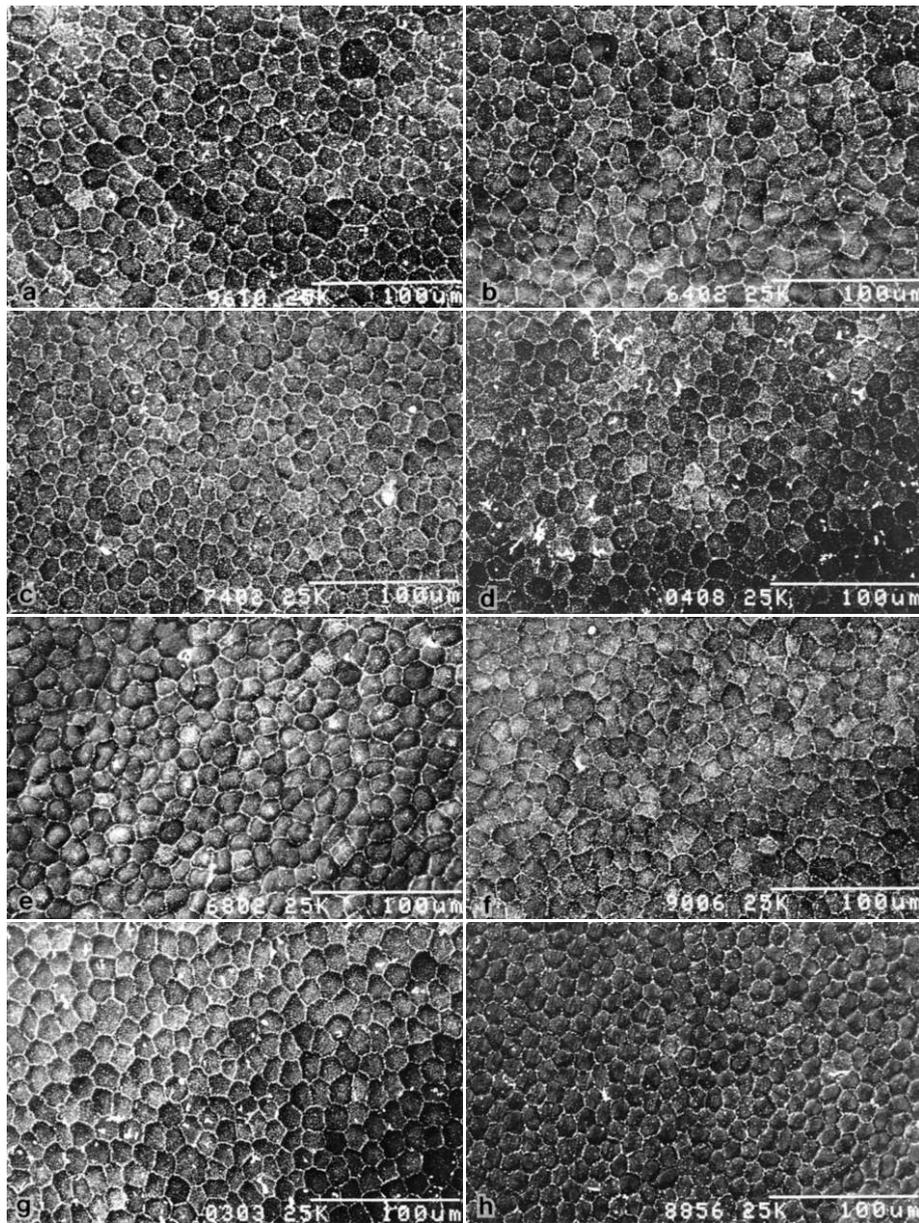


図 2 全層角膜移植後の3日の家兎角膜内皮の走査電子顕微鏡写真。

a : 試料A, b : 試料B, c : 試料C, d : 試料D, e : 試料E, f : 試料F,  
g : BSS プラス<sup>®</sup>, h : 無処置眼。

い、家兎眼で基礎的に検討した。

HA を手術保護剤として用いたとき、術後の副作用として一過性に眼圧が上昇することはよく知られている<sup>5)6)</sup>。この眼圧上昇を防ぐためには、HA を術後速やかに洗浄除去することが望ましい。白内障手術の場合、眼内レンズの挿入後、吸引灌流装置を用いて HA を除去する方法が一般に行われているが、全層角膜移植術の場合、術式の特長上、患者角膜の角膜切除の際の前房形成、あるいは移植角膜のコートイングに用いた HA を手術終了時に吸引灌流により、完全に除去することは困難であり、若干量の残留した HA の及ぼす影響を検討することは重要と思われる。今回の我々の検討では、手術終了時の前房形成に一定量の HA を注入した。それ

ゆえに、術後の影響は実際の手術時よりも大きいと考えられるが、HA の違いによる影響の差異を明瞭にするためこのような方法で施行した。また、金井<sup>7)</sup>が報告しているように、家兎の角膜内皮は細胞分裂による修復機能を有しているため、この影響を考慮し、術後3日に角膜内皮の検討を行った。術後3日では角膜浮腫が強いことから、specular microscope による角膜内皮計測は施行せず、走査電子顕微鏡写真から計測する方法を用いた。矢野ら<sup>8)</sup>は家兎角膜内皮細胞の走査電子顕微鏡用の標準作製過程で41~62%の収縮が起こると報告していることから、今回の内皮細胞密度は実細胞密度より多い結果と思われる。

分子量400万のHA群の角膜内皮細胞密度は分子量

表 4 移植後 3 日の角膜内皮細胞密度

試料	細胞密度 (cells/mm <sup>2</sup> )
試料 A (n=6)	4,851±261
試料 B (n=6)	5,363±301
試料 C (n=5)	5,988±237
試料 D (n=6)	5,559±275
試料 E (n=5)	4,585±422* <sup>#</sup>
試料 F (n=6)	4,966±298
BSS プラス <sup>®</sup> (n=6)	5,133±225
無処置眼 (n=24)	5,467±115

無処置眼に対して\* : p<0.05 (Dunnett 検定), 試料 C に対して<sup>#</sup> : p<0.05 (Tukey-Kramer 検定).

表 6 移植後 3 日の変動係数

試料	変動係数
試料 A	0.27±0.03**
試料 B	0.36±0.05**
試料 C	0.16±0.02
試料 D	0.15±0.01
試料 E	0.33±0.04**
試料 F	0.34±0.05**
BSS プラス <sup>®</sup>	0.22±0.01**
無処置眼	0.15±0.01

無処置眼に対して\*\* : p<0.01 (Steel 検定).

表 5 移植後 3 日の六角形細胞出現頻度

試料	六角形細胞出現頻度 (%)
試料 A (n=6)	52.6±2.6** <sup>##,++</sup>
試料 B (n=6)	58.9±2.6**
試料 C (n=5)	69.7±1.7
試料 D (n=6)	69.0±1.0
試料 E (n=5)	54.7±3.7** <sup>##,++</sup>
試料 F (n=6)	50.3±3.6** <sup>##,++</sup>
BSS プラス <sup>®</sup> (n=6)	57.1±2.5** <sup>##,++</sup>
無処置眼 (n=24)	69.8±0.4

無処置眼に対して\*\* : p<0.01 (Steel 検定), 試料 C に対して<sup>#</sup> : p<0.01, <sup>#</sup> : p<0.05 (Tukey-Kramer 検定), 試料 D に対して<sup>++</sup> : p<0.01, <sup>+</sup> : p<0.05 (Tukey-Kramer 検定)

153~213 万の HA 群および無処置眼群と比較して有意に低下した。BSS プラス<sup>®</sup> 群, 分子量 60~120 万, 400, 500 万の HA 群および分子量 50 万の HA と分子量 2.25 万のコンドロイチン硫酸の配合剤の群の六角形細胞出現頻度は無処置眼群と比較して有意に低下しており, 変動係数は有意に高い値であった。153~213 万および 190~390 万の HA 群と比較して BSS プラス<sup>®</sup> 群, 400, 500 万の HA 群および分子量 50 万の HA と分子量 2.25 万のコンドロイチン硫酸の配合剤の群の六角形細胞出現頻度は有意に低下していた。これらの結果から, 家兎全層角膜移植での内皮細胞保護効果は 153~390 万の分子量の HA で高いと考えられた。著者の術中の印象では HA の分子量が高いほど, 明らかに術中の前房保持作用は良好であり, 物理的な内皮保護効果は良いと思われた。しかし, 分子量 400 万以上の HA 群の内皮細胞密度, 六角形細胞出現頻度が低下していたことから, 明らかな機序は不明であるが, 手術終了前の HA の前房内注入による眼圧の上昇の影響があるかも知れない。分子量 50 万の HA と分子量 2.25 万のコンドロイチン硫酸の配合剤は角膜内皮面に接着したまま保持される性質があり<sup>9)</sup>, 角膜内皮側に粘弾性物質の厚い層をつくることが知られている<sup>10)</sup>。術中の内皮保護作用は優れていると考えられるが, その一方でミトコンドリア変性などの報

告<sup>11)</sup>もみられる。これは, 完全除去をせずに前房中に残留した場合, その接着性のために長時間内皮と前房との連絡を遮断することによるのではないかと推定される。

角膜厚の変化に関して分子量 190~390 万, 400 および 500 万の HA 群で術後 6 時間の角膜厚が減少したのは Dick ら<sup>11)</sup>が報告しているように, これらの HA の浸透圧が角膜の生理的浸透圧 (305 mOsmol/kg) より高いためと考えられる。その後, 分子量 400 および 500 万の HA 群において術後 1 および 3 日と角膜が逆に肥厚を続けたのは, 角膜内皮細胞機能の低下を反映した結果と考えられる。BSS プラス<sup>®</sup> 群と分子量 60~120 万の HA 群のような低分子量の HA では術後早期の角膜厚が肥厚していた。これは術中の角膜内皮への物理的的刺激が他の群と比較して強いことが予想される。

角膜移植後の眼圧に関してはすべての群で様に低下したが, 角膜移植後の接触型眼圧計による測定は角膜全体の強度, 角膜厚の変化, 角膜曲率半径の変化など様々な要因が反映され本来の眼圧の値を反映しないことが多い。そのような複合要因を除外し, 純粋に HA の組成の違いによる眼圧の差異を検討するために前房水置換を施行した。いずれの HA も前房内へ注入後, 眼圧は上昇し, 術後 24 時間でほぼ術前値に回復するが, 分子量 190~390 万以上の高分子群および HA とコンドロイチン硫酸の配合剤ではピーク時の眼圧が 40 mmHg を超えていた。これらの結果は, 小原ら<sup>12)</sup>, Törngren ら<sup>13)</sup>の報告した結果と一致した。HA の分子量と眼圧のピーク値および上昇時間は相関する傾向にあり, かつ HA の濃度と眼圧のピーク値も相関する傾向がある。HA の分子量により眼圧上昇に及ぼす影響が異なるのは前房内に残留した HA の排出速度の違いによると思われる。前房内に残留した HA は房水で希釈されるが分解はされず, 高分子量の HA ほど滞留しやすく, 低分子量のものから排出されると考えられている<sup>14)</sup>。これらのことが高分子量の HA 群の眼圧上昇の原因と考えられた。また, HA とコンドロイチン硫酸の配合剤では HA の濃度が 3% と他の HA より高いことが原因と思われた。

以上の結果から, 全層角膜移植における理想的な HA

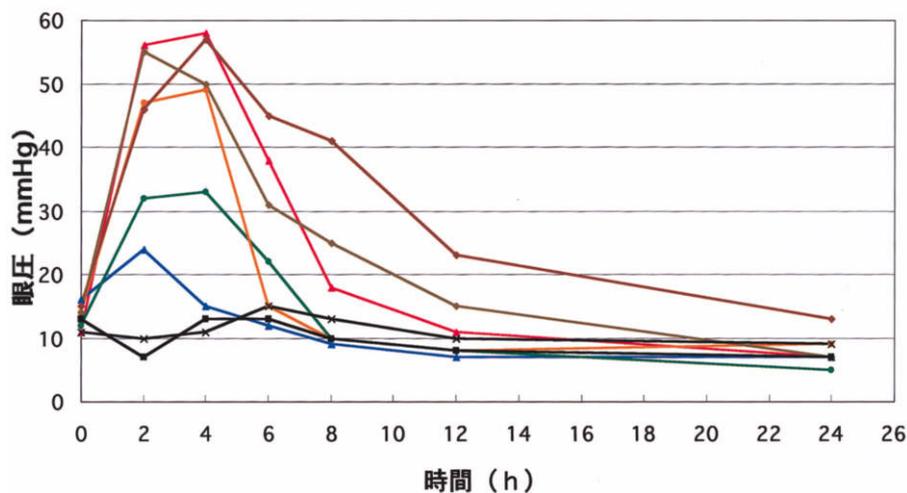


図 3 前房水置換後の眼圧の変化。

▲：試料 A，▲：試料 B，●：試料 C，■：試料 D，●：試料 E，◆：試料 F，■：BSS プラス®，×：無処置眼。平均値 (n=2)

HA を注入した群はすべて眼圧の上昇があった。試料 A, D, E 群および F 群では、術後 2 および 4 時間での平均眼圧が 40 mmHg 以上となった。

は前房保持能力に優れ、術中の操作性がよく、かつ移植角膜の内皮細胞保護効果に優れるもので、家兎においては、分子量約 150~390 万の HA と考えられるが、術後眼圧の上昇を考慮に入れると分子量約 150~190 万の HA が最適と思われた。今後、残留量の違いによる影響など種々の検討を重ね、安全性が確立されるべきと考えられる。

稿を終えるに当たり、終始にわたりご指導を賜りました順天堂大学医学部眼科学教室金井 淳教授に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Miller D, Stegmann R: Use of sodium hyaluronate in human IOL implantation. *Ann Ophthalmol* 13: 811-815, 1981.
- 2) Rashid ER, Warning GO: Use of Healon® in anterior segment trauma. *Ophthalmic Surg* 13: 201-203, 1982.
- 3) Pape LG, Balazs EA: The use of sodium hyaluronate (Healon®) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology* 87: 699-705, 1980.
- 4) Polack FM: Penetrating keratoplasty using MK-stored corneas and Na hyaluronate (Healon®). *Cornea* 1: 105-113, 1982.
- 5) 古川真理子, 半田嘉久, 堀部 勉, 田辺純子, 上野聡樹: 眼内レンズ挿入術における Healon® とその眼圧上昇についての検討. *眼科手術* 3: 541-544, 1990.
- 6) 熊谷映治, 荻野誠周: 粘弾性物質を用いた眼内レ

ンズ手術後早期の眼圧—Healon® と Opegan® の比較—. *眼科手術* 4: 93-98, 1991.

- 7) 金井 淳: 角膜内皮細胞の再生について. *日眼会誌* 76: 1163-1175, 1972.
- 8) 矢野真知子, 矢島輝雄: 家兎角膜内皮細胞の標本作製過程での収縮 Specular microscope, 走査電子顕微鏡, 光学顕微鏡による検討. *日眼会誌* 89: 235-238, 1985.
- 9) 黒坂大二郎: 眼科手術関連薬剤および生体材料の進歩 粘弾性物質. *眼科手術* 13: 209-213, 2000.
- 10) McDermott ML, Hazlett LD, Barrett RP, Lambert RJ: Viscoelastic adherence to corneal endothelium following phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 24: 678-683, 1998.
- 11) Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N: Osmolality of various viscoelastic substances: Comparative study. *J Cataract Refract Surg* 26: 1242-1246, 2000.
- 12) 小原健男, 内藤泰男, 田口 茂, 山口敏二郎, 金井 淳: 眼圧, 角膜および洗浄性に及ぼすヒアルロン酸ナトリウムの分子量の影響. *あたらしい眼科* 10: 1251-1257, 1993.
- 13) Törngren L, Lundgren B, Madsen K: Intraocular pressure development in the rabbit eye after aqueous exchange with ophthalmic viscosurgical devices. *J Cataract Refract Surg* 26: 1247-1252, 2000.
- 14) 岩田佑平, 秋間和雄, 佐藤郁郎: ヒアルロン酸ナトリウム (SL-1010) の体内動態 (第 1 報) ウサギにおける前房内投与後の分布, 代謝および排泄. *薬理と治療* 19 (Suppl.): 309-326, 1991.