

## 反復する鈍的機械刺激による実験的白内障モデルの確立と 発症機序の解明

大下 雅世<sup>1)</sup>, 後藤 浩<sup>1)</sup>, 山川 直之<sup>1)</sup>, 白井 正彦<sup>1)</sup>, 宇賀 茂三<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>国際医療福祉大学保健学部視機能療法学科

### 要 約

**目 的**：実験モデルを用いて、眼部への機械的刺激によって生じる白内障の成因を検討する。

**方 法**：家兎の眼部(*in vivo*)およびラットの摘出水晶体(*in vitro*)に、電動マッサージ器により振動および打撃を加え、組織学的変化、前房フレア値、前房水中の蛋白量、プロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>量、硝子体液化率の測定、アポトーシス関与の検討を行った。

**結 果**：機械的刺激により、いずれも高率に水晶体前囊下または後囊下混濁が生じた。*In vivo* 実験では組織学的に水晶体上皮細胞内の空胞化、水晶体線維の膨化などがみられた。また、前房フレア値、蛋白量、PGE<sub>2</sub>

量、硝子体液化率の上昇が確認された。アポトーシスの関与は証明されなかった。

**結 論**：眼部への反復する機械的刺激により水晶体混濁が生じた。アトピー性皮膚炎患者における眼部叩打癖などの機械的刺激が白内障発症の原因、または促進因子となっている可能性が考えられた。(日眼会誌 109 : 197-204, 2005)

**キーワード**：外傷性白内障、実験モデル、アトピー白内障、アトピー性皮膚炎

## Experimental Cataract Models Produced by Repeated Blunt Mechanical Stimulation and Elucidation of the Pathogenetic Mechanism

Masayo Oshita<sup>1)</sup>, Hiroshi Goto<sup>1)</sup>, Naoyuki Yamakawa<sup>1)</sup>, Masahiko Usui<sup>1)</sup> and Shigekazu Uga<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

<sup>2)</sup>Department of Orthoptics and Visual Science, School of Health Sciences, International University of Health and Welfare

### Abstract

**Purpose** : The pathogenesis of cataract produced by mechanical stimulation of the eye was studied using experimental models.

**Methods** : The eyes of rabbits(*in vivo*) and the extracted lenses of rats(*in vitro*) were subjected to vibration from an electric massage machine and tapping. The histological changes, aqueous flare score, protein and prostaglandin (PG)E<sub>2</sub> levels in aqueous humor, and the rate of vitreous liquefaction were measured, and the involvement of apoptosis was examined in the rabbit model.

**Results** : In both models, mechanical stimulation resulted in a high frequency of opacification of the lens in the anterior or posterior subcapsular region. In the *in vivo* model, histopathological examination revealed vacuolar changes in the lens epithelium and

swelling of lens fibers. Increases in aqueous flare score, protein level, PGE<sub>2</sub> level, and the rate of vitreous liquefaction were confirmed. The involvement of apoptosis was not proven.

**Conclusion** : Repeated mechanical stimulation of the eye produced lens opacification. In patients with atopic dermatitis, mechanical stimulation such as a habit of eye tapping may be the cause of or a factor in promoting cataract development.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 197-204, 2005)

**Key words** : Experimental model, Traumatic cataract, Atopic cataract, Atopic dermatitis

別刷請求先：160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 大下 雅世  
(平成 16 年 5 月 20 日受付, 平成 16 年 8 月 18 日改訂受理)

Reprint requests to : Masayo Oshita, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjyuku, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received May 20, 2004 and accepted in revised form August 18, 2004)

## I 緒 言

日本は世界でもアトピー性皮膚炎の有病率の高い国である。近年、アトピー性皮膚炎の有病率はさらに増加傾向にあり、中でも成人型アトピー性皮膚炎の比率が増加している<sup>1)2)</sup>。それに伴い、アトピー白内障患者も増加していることが推測される。アトピー白内障の成因として、外胚葉起源説、水晶体蛋白免疫説、ショック臓器説など諸説が提唱されているが、それぞれが相互に関連している可能性も考えられ、未だ確立した結論は得られていない。最近ではこれらの従来の説に加え、水晶体上皮細胞を障害すると考えられる様々な生体活性物質や自己抗体の存在も確認されている<sup>3)</sup>。一方、アトピー白内障の臨床所見が外傷性白内障と類似していることや、アトピー白内障患者に対して行ったアンケート調査において掻痒感に対する眼部への叩打や掻破の既往を有するケースが極めて多いことから、アトピー白内障の発症や進行の因子として、眼部への機械的な刺激の関与について検討されてきた<sup>4)~6)</sup>。また、先に著者らは眼精疲労の改善を目的として電動マッサージ器で眼部を直接刺激し、その後生じたと考えられた前嚢下白内障の2症例について報告<sup>7)</sup>した。両症例とも外傷歴や皮膚疾患などはなく、比較的微弱な外力であっても慢性的に眼部に加えられることによって、若年者の水晶体に混濁が生じる可能性が示された。

そこで今回、実験動物の眼部および摘出水晶体に対して機械的な刺激を繰り返し加え、その外力が水晶体やその周辺組織および眼内液に及ぼす影響を検討したので報告する。

## II 実験方法

### 1. *In vivo* 実験

#### 1) 実験動物および刺激方法

実験動物の取り扱いは東京医科大学動物実験指針に従い、十分な全身麻酔を行い、完全に刺激に対する苦痛のないことを確認の上で実験を行った。実験動物には体重1.8~2.5 kgの雄有色家兎を用い、塩酸ケタミン(ケタラール<sup>®</sup>, 三共製薬)とキシラジン塩酸塩(セラクター<sup>®</sup>, バイエル製薬)の4対1混合液の筋肉内注射で麻酔を行った。側臥位にした家兎の眼瞼をテーピングにより閉瞼し、眼瞼上から眼部に3分間の振動刺激を片眼に対してのみ加えた。刺激には5,000回/分、振幅2 mmの振動を発生するバイブレーター(EV 256, 松下電工, 本体重量480 g)に800 gの負荷を加えたものを使用し、その重量が眼瞼上から眼球に対して垂直に加わるように固定して刺激を加えた。なお、本実験における刺激の条件は、石川ら<sup>8)</sup>の報告に準じて行った。

眼部への刺激は1日1回とし、1~30回加えた。刺激の前後に細隙灯顕微鏡を用いて定期的に前眼部および中

間透光体の観察を行った。

1, 5, 10, 15回目の刺激の前後に、レーザーフレアメーター(FM-500<sup>®</sup>, 興和)を用いて血液房水柵の破綻について評価した。測定はミドリンP<sup>®</sup>(参天製薬)の点眼30分後、および刺激15~30分後に、1眼につき5回の測定を行い、その平均値を測定値とした。

1回の刺激30分後、および複数回(5, 10, 15, 25, および30回)の刺激を加え、24時間以上経過を観察した後、家兎をペントバルビタールナトリウム(ネプタール<sup>®</sup>, 大日本製薬)の静脈注射で屠殺し、両眼球を摘出した。

#### 2) 前房水中蛋白量およびプロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>量の測定

刺激を加えていない家兎、1回の刺激後30分、10~15回および25~30回の刺激を加え24時間以上経過した家兎についてそれぞれ眼球の摘出直前に、前房穿刺により前房水を採取し、Lowry法<sup>9)</sup>で蛋白量を、酵素競合測定法によりPGE<sub>2</sub>量を測定した。測定にはPGE<sub>2</sub> Enzyme Immunoassay Kit<sup>®</sup>(Cayman chemical社)を使用し、合成PGE<sub>2</sub>の標準曲線から濃度を算出した。

#### 3) 硝子体液化率の測定

刺激を加えていない眼球4眼(対照群)、5または10回の刺激により水晶体混濁を生じなかった眼球15眼(白内障<sup>-</sup>群)、同刺激により水晶体混濁を生じた眼球4眼(白内障<sup>+</sup>群)の3群について以下の方法で硝子体液化の程度を評価した。

摘出した眼球の輪部から5 mm後方の強膜を剪刀で輪状に全周切開し、強膜、脈絡膜、網膜を取り除いた後、水晶体後面から硝子体を損傷しないように鈍的に剝離し、シャーレに静置した。その後、有茎硝子体の重量と液化硝子体の重量をそれぞれ測定し、次式により硝子体液化率を算出した。

硝子体液化率(%) =

$$\frac{\text{液化硝子体の重量(g)}}{\text{有茎硝子体の重量(g)} + \text{液化硝子体の重量(g)}} \times 100$$

#### 4) 水晶体上皮細胞におけるアポトーシスの検討

未刺激の家兎の水晶体、および25~30回の刺激により水晶体混濁を生じた家兎の摘出水晶体から顕微鏡下で前囊片を採取した。Yanaseら<sup>10)</sup>の方法に準じて前囊片に付着している水晶体上皮細胞から断片化DNAを抽出し、1%アガロースゲルで電気泳動し、DNA ladderの検出を行った。

#### 5) 病理組織学的検索

摘出した水晶体を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、細切後、上昇エタノール系列で脱水した。パラフィンで包埋後、薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色により光学顕微鏡で観察した。水晶体の一部は4%グルタルアルデヒド溶液で固定し、1%オスミウム酸で後固定を行った。続いて上昇エタノール系列で脱

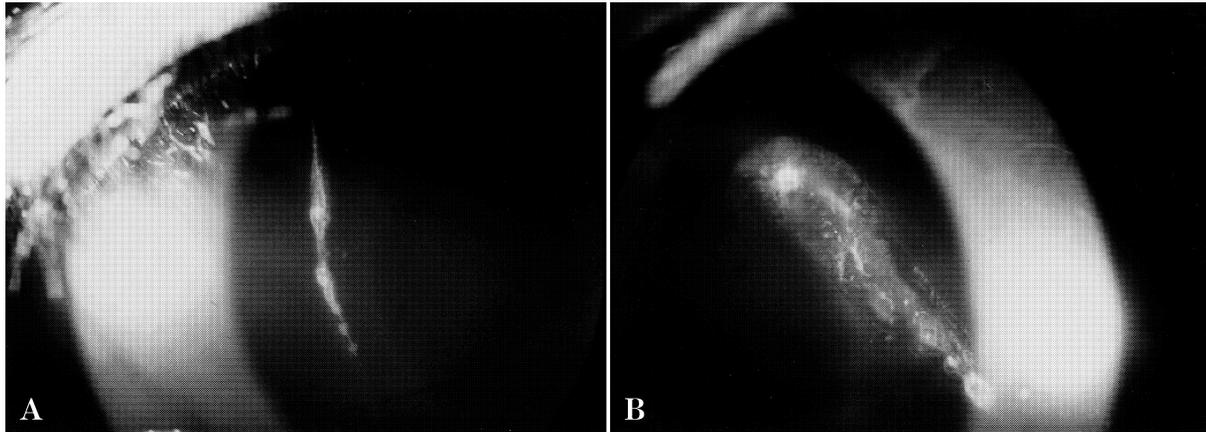


図 1 振動刺激後の家兎水晶体.

A：前囊下に線状の混濁が観察される。

B：前囊下に斑状，クローバー状の混濁を生じている。

水後エポキシ樹脂で包埋し，超薄切切片を作製した。酢酸ウランとクエン酸鉛の二重染色を行い，透過電子顕微鏡で観察した。

#### 6) 統計処理

前房フレア値は Wilcoxon 符号付順位和検定を，前房水中の蛋白量， $\text{PGE}_2$ 量，および硝子体液化率に対しては Mann-Whitney U 検定を用い， $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## 2. *In vitro* 実験

実験動物には 6 週齢の雌 Wistar ラット 6 匹を使用した。ジエチル・エーテルの過吸入によって屠殺し，眼球を摘出した後，実体顕微鏡下で無菌的に水晶体を分離した。

Zigler ら<sup>11)</sup>の方法に準じて培養液を作製し，この培養液 2 ml を入れた 5 ml のシリンジ内に水晶体を静置し， $0.22 \mu\text{m}$  のミリポアフィルター (MILLEX®-GS) を通した空気 1 ml を加え，三方活栓で閉鎖した。

水晶体を静置したシリンジを垂直に保持し，三方活栓の上からマッサージ器 (EV 279, 松下電工, 本体重量 730 g, 振幅 6 mm, 強さ 78 N, 110 回/分) を用いてシリンジの内筒に対して連続 100 回の打撃を水晶体に加えた。その後，直ちに 4% グルタルアルデヒド溶液で固定し，また，一部は  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  の条件下で培養し，実体顕微鏡を用いて連日観察しながら，培養 2, 4, 6 日目にそれぞれ 4% グルタルアルデヒド溶液で固定した。対照として，摘出後刺激を加えずに同条件で 5 日間培養した水晶体を同様に固定した。上昇エタノール系列で脱水，エポキシ樹脂で包埋した後に薄切切片を作製し，トルイジンブルー染色を施して観察した。

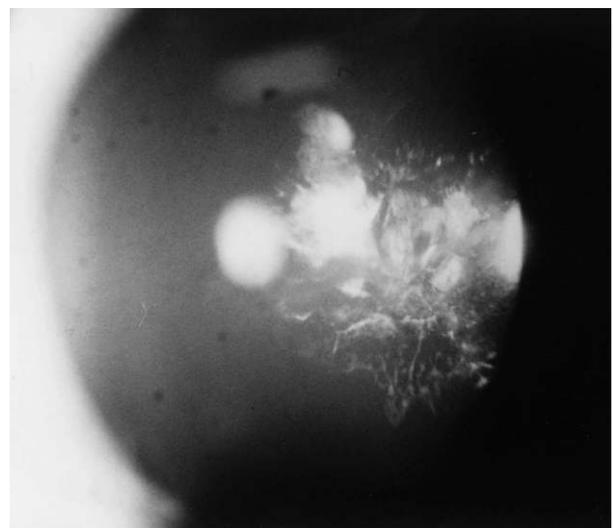


図 2 振動刺激後の家兎水晶体。  
後囊下に不規則な皿状の混濁がみられる。

## III 実験結果

### 1. *In vivo* 実験

#### 1) 水晶体の変化および血液房水柵の破綻の評価

5~30 回の刺激を加えた 38 眼中 17 眼 (44.7%) で前囊下に線状あるいは斑状の混濁が観察された (図 1)。また，14 眼 (36.8%) で後囊下に斑状または皿状の混濁が観察された (図 2)。水晶体の混濁は最短で 3 回の刺激後に出現し，10 回以上刺激した 22 眼では 16 眼 (72.7%) に前囊下または後囊下のいずれか，もしくは両者の混濁があった。

振動負荷前の前房フレア値の平均値  $\pm$  標準偏差は  $5.8 \pm 2.7$  photon counts/msec (pc/ms) で，刺激後には  $260.5 \pm 179.3$  pc/ms と有意な上昇を認めた ( $p = 0.0117$ )。しかし，2 回目以降の刺激の直前には負荷前とほぼ同様の値に回復していた。5, 10, 15 回目の刺激

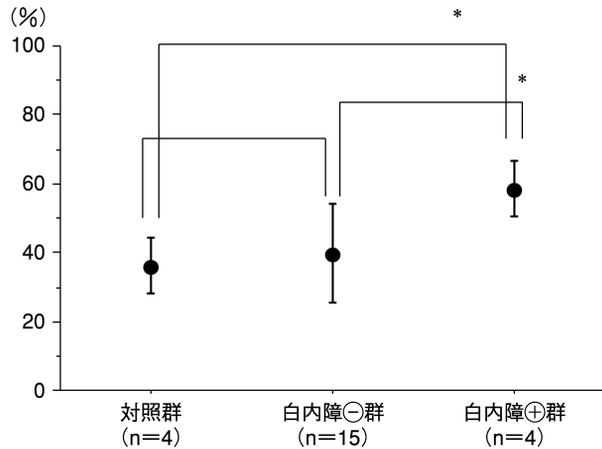


図3 硝子体液化率。

白内障⊕群では他の2群と比較して有意に硝子体液化率が上昇していた(\*:  $p < 0.05$ )。

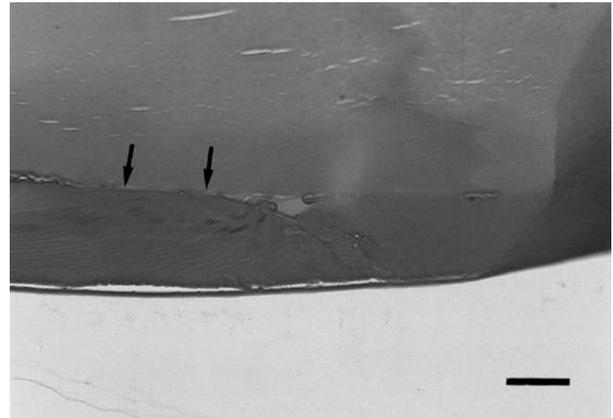


図4 混濁を生じた家兎水晶体の光学顕微鏡所見(ヘマトキシリン・エオジン染色)。後囊下の皮質線維に走行の乱れがみられる(矢印)。バーは200  $\mu\text{m}$

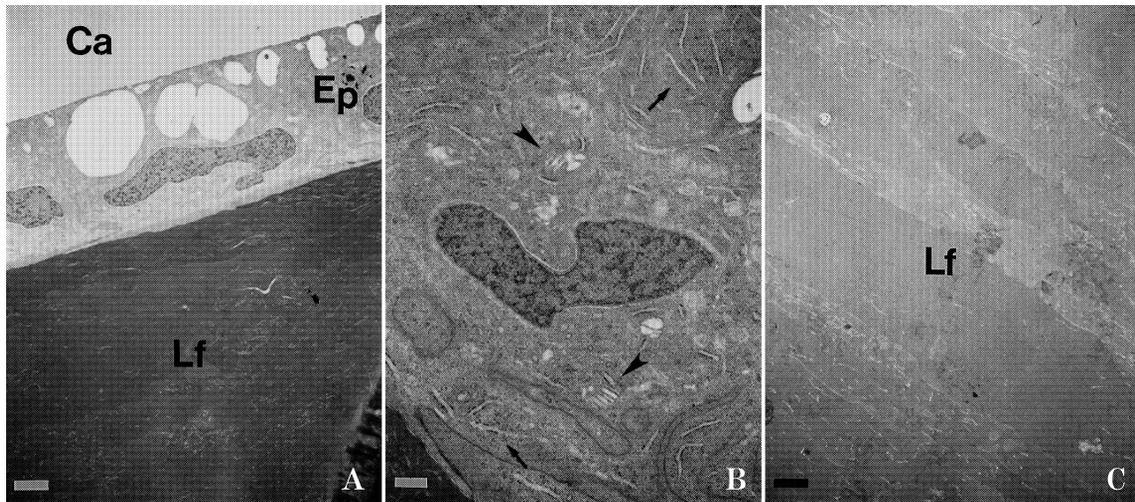


図5 混濁を生じた家兎水晶体の電子顕微鏡所見。

- A: 水晶体上皮細胞内の空胞化が著しい。  
Ca: 水晶体前囊, Ep: 上皮細胞, Lf: 線維細胞。バーは2  $\mu\text{m}$
- B: 水晶体上皮には粗面小胞体やゴルジ小体などの細胞小器官の発達がみられる。  
矢印: 粗面小胞体, 矢じり: ゴルジ小体。バーは5 nm
- C: 水晶体上皮下の水晶体線維における著しい膨化。  
Lf: 線維細胞。バーは2  $\mu\text{m}$

前の前房フレア値は  $9.0 \pm 3.2$ ,  $5.0 \pm 1.2$ ,  $6.7 \pm 3.9$  pc/ms, 刺激後はそれぞれ  $91.8 \pm 95.9$ ,  $22.4 \pm 15.0$ ,  $52.2 \pm 89.4$  pc/ms と前房フレア値の有意な上昇がみられた ( $p = 0.0117$ )。

## 2) 前房水中の蛋白量および $\text{PGE}_2$ 量

前房水中蛋白量の平均値  $\pm$  標準偏差は、刺激を加えていない家兎、1回の刺激30分後、10~15回および25~30回の刺激を加え24時間以上経過した家兎でそれぞれ  $380.7 \pm 167.3$ ,  $7200.0 \pm 1462.9$ ,  $387.5 \pm 231.3$ ,  $650.0 \pm 744.7$   $\mu\text{g/ml}$  となり、1回の刺激30分後の前房水で有意な上昇を認めた ( $p = 0.0029$ ) が、それ以外では有意差はなかった。一方、 $\text{PGE}_2$  量の平均値  $\pm$  標準偏差はそれぞれ  $35.9 \pm 54.1$ ,  $535.0 \pm 340.6$ ,  $100.6 \pm 17.1$ ,

$166.3 \pm 91.8$  pg/ml であり、刺激を加えていない家兎と比較していずれも有意な上昇が確認された ( $p = 0.0029$ ,  $0.0108$ ,  $0.0002$ )。

## 3) 硝子体液化率

硝子体液化率の平均値  $\pm$  標準偏差は対照群  $36.1 \pm 8.2$  %, 白内障⊖群  $39.8 \pm 14.4$  %, 白内障⊕群  $58.6 \pm 7.9$  % で、白内障⊕群では他の2群と比較して有意に硝子体液化率が上昇していた ( $p < 0.05$ ) (図3)。

## 4) 水晶体上皮におけるDNA断片化

DNAの断片化は検出されず、DNA ladder法による検討では水晶体上皮細胞におけるアポトーシスは証明されなかった。

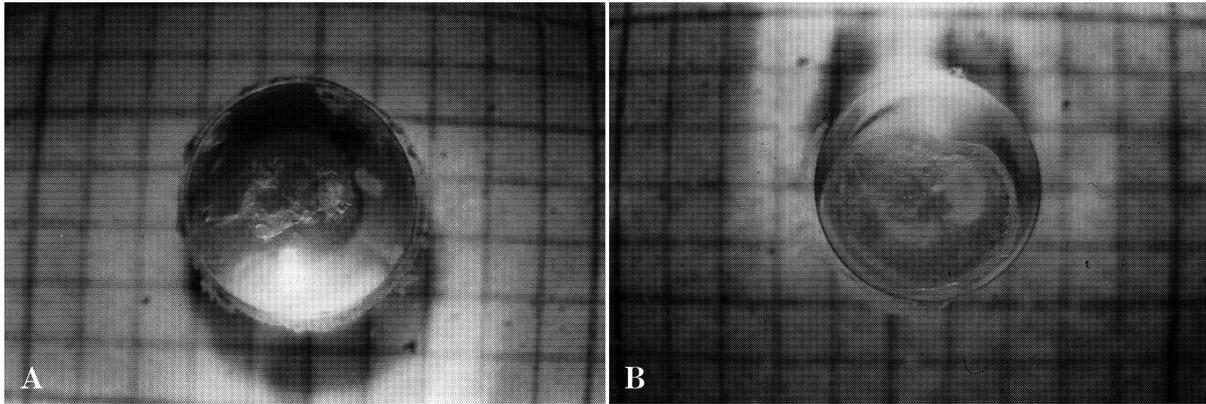


図 6 シリンジ内での加圧刺激後の培養ラット水晶体。

A：前囊下の斑状混濁。

B：後囊下の皿状混濁。

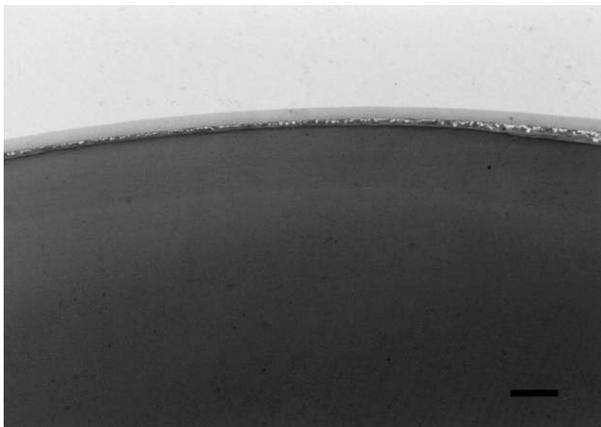


図 7 加圧負荷を加えずにシリンジ内で5日間培養したラット水晶体の光学顕微鏡所見(トルイジンブルー染色)。

上皮細胞間に僅かな小空胞の出現と中央上皮細胞の重層化以外に明らかな異常はない。バーは 200  $\mu\text{m}$

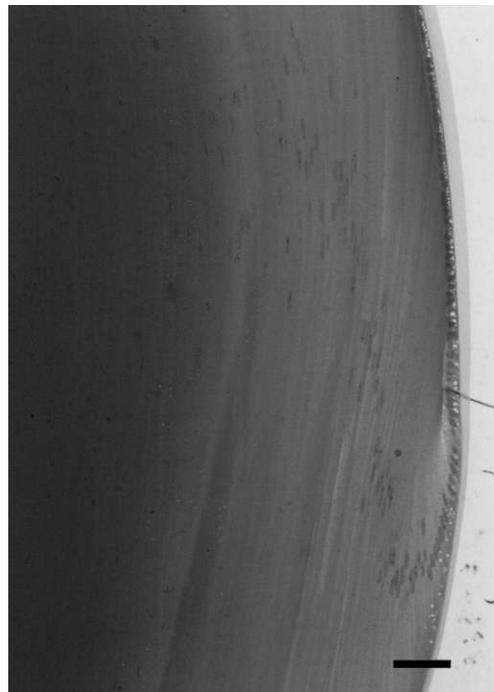


図 8 加圧刺激直後のラット水晶体の光学顕微鏡所見(トルイジンブルー染色)。

上皮細胞に暗い細胞の発生，bow 構築の僅かな乱れが観察される。バーは 200  $\mu\text{m}$

#### 5) 混濁を生じた水晶体の組織学的所見

細隙灯顕微鏡で混濁が確認された水晶体を組織学的に検索したところ，光学顕微鏡では後皮質線維に走行の乱れが観察された(図 4)。電子顕微鏡では水晶体上皮細胞内の空胞化，水晶体上皮細胞核の葉状化，水晶体上皮の細胞小器官の発達，さらに上皮下水晶体線維の著しい膨化などが認められた(図 5)。

#### 2. *In vitro* 実験

実体顕微鏡下の観察により，連続加圧負荷後 2 日目に，一部の水晶体の前囊および後囊下に顆粒状，斑状の混濁が観察された。加圧後 6 日目までに，8 眼中 2 眼で前囊下の淡い顆粒状混濁，3 眼中 1 眼で前囊下の斑状混濁がみられた。また，程度に差はあるものの 8 眼中 7 眼で後囊下に皿状混濁を認めた。一方，加圧していない水晶体および加圧直後の水晶体は透明で明らかな混濁はなかった(図 6)。

組織学的には，加圧負荷を加えずに培養した水晶体で

は，上皮細胞間に僅かな小空胞が出現し，中央部上皮細胞で重層化が生じている以外に明らかな異常はなかった(図 7)。一方，加圧負荷直後の水晶体では上皮細胞に暗細胞と明細胞が混在し，bow 構築に僅かな乱れが観察された(図 8)。加圧負荷後数日間培養した水晶体では，前囊下の皮質に著しい変性と，一部に線維細胞の液化や顆粒状化(モルガニ顆粒)，赤道部皮質では bow 構築の乱れや線維細胞の膨化，後皮質の線維細胞に膨化や液化などがみられた(図 9)。なお，これらの組織所見は，実体顕微鏡で観察された水晶体混濁部に合致していた。

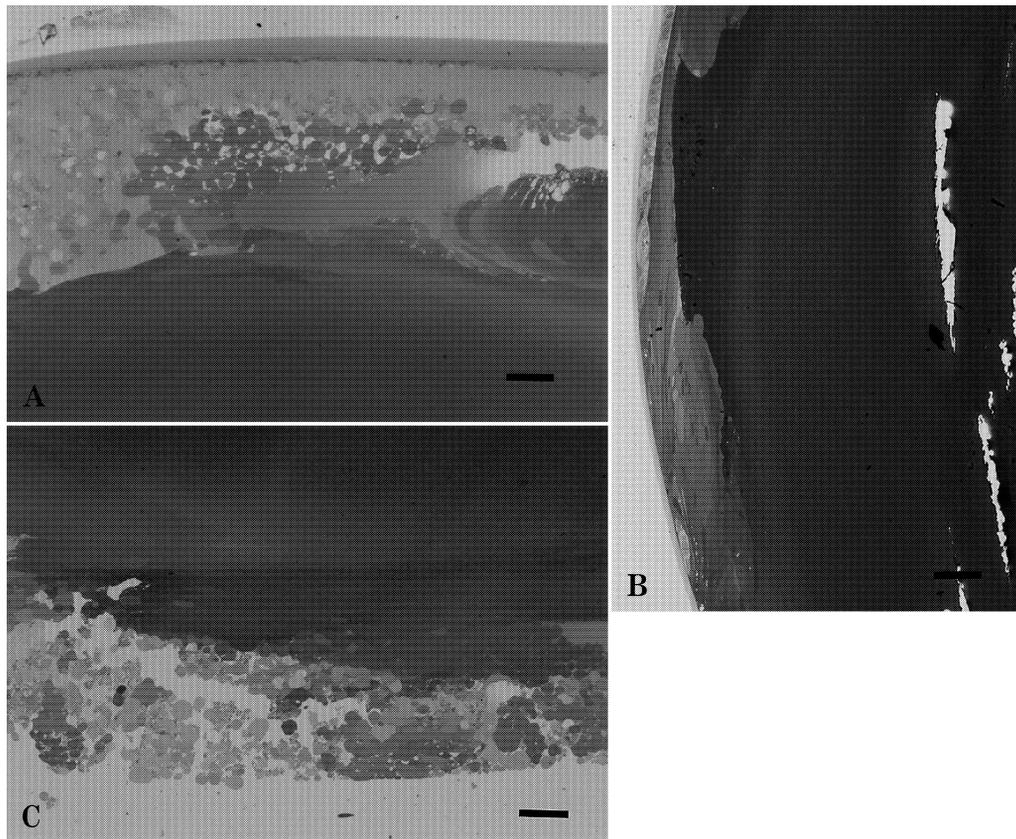


図 9 シリンジ内での加圧刺激後に混濁を生じた培養ラット水晶体の光学顕微鏡所見(トルイジンブルー染色)。

- A : 前囊下の皮質の著しい変性と一部に線維細胞の液化と顆粒状化(モルガニ顆粒)が観察される。バーは 200  $\mu\text{m}$   
 B : 赤道部皮質では bow 構築の乱れや線維細胞の膨化がみられる。バーは 200  $\mu\text{m}$   
 C : 後皮質の線維細胞の膨化や液化がみられる。バーは 200  $\mu\text{m}$

#### IV 考 按

アトピー性皮膚炎患者に対するアンケート調査によると、アトピー白内障発症患者に眼部を叩打あるいは搔破する習癖を有する者が多く、それらの機械的刺激が白内障の発症に関与しているとされているが<sup>5)6)12)</sup>、そのメカニズムについては不明な点が多い。今回、家兎の眼球に一定の振動刺激を繰り返し加えることにより、水晶体の前囊下および後囊下に混濁が高率に生じることが確認された。混濁の形状は前囊下では線状、斑状、後囊下では斑状、または皿状の外観を呈していた。本実験における水晶体の混濁はいずれも水晶体囊の中央付近の淡い線状の混濁から生じていた。この理由として、振動刺激という外力により水晶体囊に対して子午線方向にストレスが加わり、水晶体線維の縫合系に沿った線維の配列が乱れること、このような物理的な変化の結果、線状の水晶体混濁を発症するものと推察された。これらの混濁水晶体を組織学的に検索したところ、後皮質線維の走行の乱れ、水晶体上皮細胞内の空胞化、水晶体上皮下の水晶体線維の著しい膨化などが観察された。これらの所見は Fagerholm ら<sup>13)</sup>や長田ら<sup>14)</sup>が報告したヒトアトピー白内障の組織所見とも一致していた。ただし、長田らは細

胞質内の細胞小器官の減少、ミトコンドリアの増加についても報告しているが、今回の観察では水晶体上皮細胞小器官の減少はみられず、また、ミトコンドリアについては有意な変化はなかった。

機械的な刺激を加えたことによる水晶体を取り巻く環境および周辺組織の変化として、一過性的前房フレア値の上昇、前房水中の蛋白量の上昇、および持続的な  $\text{PGE}_2$  量の上昇を認めた。Matsuo ら<sup>15)</sup>はアトピー白内障患者における前房フレア値の上昇を報告している。一方、近年ではアトピー白内障の誘因として水晶体上皮細胞障害物質の関与が推察されている。Yokoi ら<sup>16)</sup>は組織障害性顆粒蛋白である major basic protein (MBP) の房水中での上昇と水晶体前囊組織への沈着を報告した。山本ら<sup>17)</sup>は MBP について mRNA の検索を行い、アトピー白内障の水晶体上皮細胞が MBP を発現しているのではなく、血液から房水に流入し、前囊で発現しているものと推察している。また、綾木ら<sup>18)</sup>はアトピー白内障患者の血清には自己抗体と思われる水晶体上皮障害因子が存在し、白内障の発症に自己免疫の関与を指摘している。これらの水晶体の混濁に関与する可能性のある物質が前房内に流入する機序として、まずは血液房水柵の破綻を前提とした見解が多く、実際、叩打や搔破といった

眼部への外力が血液房水柵の破綻を惹き起こし、障害物質の前房内への流入を促し、房水の化学的変化を来すことによって水晶体の混濁を惹き起こす可能性が十分に考えられる。今回の実験により、眼部に対する比較的微弱な振動刺激でも PGE<sub>2</sub> の生合成が起り、可逆的な血液房水柵の破綻が誘発されることが確認された。

また、機械的な刺激によって白内障を生じた家兎の硝子体における液化率は、正常対照群および白内障を生じなかった群よりも有意に高い結果となった。連続した振動刺激によって惹き起こされた硝子体の液化は、水晶体、特に前部硝子体と接している後囊に影響を及ぼす可能性がある。後囊には上皮細胞が存在せず、前囊と比較して囊の厚さも非常に薄いことから、このような環境の変化により後囊下混濁が惹き起こされるのではないかと考えられた。しかし、その詳細な機序については今後の検討を要する。

近年、老人性白内障の発症要因として水晶体上皮細胞におけるアポトーシスの関与についての研究が報告<sup>19)~21)</sup>されている。また、三原ら<sup>22)</sup>はアトピー白内障の成因として、水晶体上皮細胞障害とアポトーシスの関連を指摘しているが、今回の検索では DNA の断片化は検出されず、アポトーシスの関与は証明されなかった。ただし、今回の実験モデルは眼部に単純に機械的刺激を加えた実験系であり、様々な因子が複雑に関与していると考えられるヒトアトピー白内障を完全に模倣しているとはいえない。また、検出方法についても DNA laddering 法しか行っていないため、今回の結果からアトピー白内障におけるアポトーシスの関与を否定することはできないと考えた。

外傷性白内障に関する従来の報告は、強い外力で一撃されるような受傷機転のものが多い<sup>23)~28)</sup>。Wolter<sup>23)</sup>は鈍的眼外傷にみられる白内障および水晶体脱臼、黄斑円孔や網膜裂孔の成因について、頭部外傷で用いられる coup-contrecoup のメカニズムに基づいて説明している。すなわち、外力による侵襲は密度の異なる組織の境界部に生じることが多く、眼球では網膜(黄斑部)だけでなく、水晶体囊も衝撃を受けやすいとしている。村松<sup>24)</sup>は打撲など鈍的外傷は前囊下混濁を来すことが多いとし、稲富<sup>25)</sup>は混濁の発症は組織間の結合の弱い部位に生じるとしている。勝目ら<sup>26)</sup>は打撃による鈍的外傷の結果、まず水晶体後囊下の水晶体線維内に過度の水分の貯留が惹起され、水晶体線維が“hydropic cell”へと変性していくと考えた。今回の我々の *in vivo* 実験では、水晶体に加えられる物理的変化と前房水や前部硝子体といった水晶体周辺環境における生化学的変化の両者が水晶体混濁の成因として考えられた。そこで、*in vitro* で水晶体に物理的な負荷のみを加えることで混濁を来すかどうかを検討したところ、ラットの摘出水晶体に断続的な圧負荷を加えるのみでも、高率にアトピー白内障に類

似した前囊下および後囊下の混濁を生じることが確認された。シリンジ内圧の急激かつ断続的な変化により、水晶体囊が伸展されるとともに水晶体上皮細胞が傷害され、線維細胞の膨化や液化を来したのではないかと思われる。つまり、眼部に対する叩打や搔破といった機械的刺激は、従来から指摘されていた血液房水柵の破綻だけでなく、外力そのものが白内障発症の一因である可能性が考えられた。今回の実験モデルでは完全に非接触状態で水晶体に負荷を加えることはできなかったため、*in vivo* に近い状態で外力の影響を確認するためには両面灌流型水晶体器培養装置<sup>29)</sup>のような環境下での実験が望ましいと思われた。

以前我々は眼精疲労に対して、電動マッサージ器を眼部に当てるといった比較的微弱な振動刺激を繰り返すことによって白内障を発症した臨床例を経験した<sup>7)</sup>。この症例における機械的刺激、あるいは今回の実験系の刺激がアトピー性皮膚炎患者の搔痒感に対する搔破や叩打による刺激と全く同等であるとはいえないが、アトピー白内障の成因として外傷との因果関係を考えていく上では興味深い結果と思われる。実際の臨床では、少なくとも問診上は叩打癖や搔破癖のないアトピー性皮膚炎患者に白内障がみられることもあり、アトピー白内障の発症機序を機械的刺激のみで説明することは困難である。しかし、今回の一連の実験結果から、眼部に繰り返し加えられた微弱な機械的刺激が白内障を誘発することが改めて確認され、搔破や叩打といった鈍的刺激がアトピー白内障促進の一因になっている可能性が示された。特に、水晶体を取り巻く生化学的要因や、硝子体の変化といった要素を除外した *in vitro* の実験系においても水晶体混濁を生じることが明らかとなり、この事実はアトピー白内障の発症原因として大きな比重を占めているものと考えられた。アトピー白内障は著しい視機能の低下を来すことも少なくない。我々眼科医は日常診療の中で、その発症予防や進行を阻止するために、眼部叩打などの習癖が白内障発症に関与している危険性を啓発していくことも必要と考えられた。

## 文 献

- 1) 上田 宏：アトピー性皮膚炎の疫学。小児内科 32：986—992, 2000.
- 2) 占部和敬：アトピー性皮膚炎の疫学。小児内科 35：649—652, 2003.
- 3) 綾木雅彦：アトピー白内障の原因と発生機序。Practical Ophthalmology 3：56—57, 2000.
- 4) 後藤 浩，八木橋朋之，三宅真美，草野達也，真田彰郎，山川直之，他：鈍的外傷による実験的白内障モデルの確立(予報)—アトピー白内障の成因としての外傷の意義—。あたらしい眼科 13：1733—1738, 1996.
- 5) 川上摂子，後藤 浩，八木橋朋之，岩崎琢也，白

- 井正彦：アトピー白内障進行例における鈍的外傷の関与—搔破，叩打癖に関する実態調査—。臨眼 53：701—704, 1999.
- 6) 後藤 浩，真田彰郎，若林美宏，八木橋朋之，岩崎琢也，臼井正彦，他：アトピー白内障の成因としての外傷の意義。あたらしい眼科 13：1728—1732, 1996.
  - 7) 大下雅世，薄井紀夫，臼井正彦：マッサージ器による振動刺激で生じたと考えられた白内障の 2 症例。臨眼 56：45—48, 2002.
  - 8) 石川友昭，大下雅世，大谷壮志，山川直之，後藤浩，臼井正彦：振動負荷による血液房水柵破綻モデルの検討。あたらしい眼科 18：805—809, 2001.
  - 9) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ：Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 193：265—275, 1951.
  - 10) Yanase N, Takada E, Yoshihama I, Ikegami H, Mizuguchi J：Participation of Bax- $\alpha$  in IFN- $\alpha$ -mediated apoptosis in Daudi B lymphoma cells. J Interferon Cytokine Res 18：855—861, 1998.
  - 11) Zigler JS, Hess HH：Cataracts in the royal college of surgeons rat：Evidence for initiation by lipid peroxidation products. Exp Eye Res 41：67—76, 1985.
  - 12) 中川直之，塚原祐子，鉄本員章：アトピー性白内障発症に関与する臨床的危険因子の統計学的検討。あたらしい眼科 17：1679—1684, 2000.
  - 13) Fagerholm P, Palmquist B-M, Philipson B：Atopic cataract：Changes in the lens epithelium and subcapsular cortex. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 221：149—152, 1984.
  - 14) 長田正夫，石原涼子，高木 茂，隈上武志，玉井嗣彦，加藤信介，他：アトピー白内障の前囊，水晶体上皮細胞の組織病理，免疫組織化学的検討。あたらしい眼科 13：1739—1743, 1996.
  - 15) Matsuo T, Saito H, Matsuo N：Cataract and aqueous flare levels in patients with atopic dermatitis. Am J Ophthalmol 124：36—39, 1997.
  - 16) Yokoi N, Hirano S, Okamoto S, Matsumoto Y, Yokoi K, Ikeda T, et al：Association of eosinophil granule major basic protein with atopic cataract. Am J Ophthalmol 122：825—829, 1996.
  - 17) 山本直樹，原田信広，日比野 勤，糸永興一郎，桐渕恵嗣，馬嶋清如：アトピー白内障の水晶体上皮細胞における Major Basic Protein の発現と起因についての検討。あたらしい眼科 18：359—362, 2001.
  - 18) 綾木雅彦，Singh DP, Shinohara T, 馬嶋慶直，馬嶋清如，高坂昌志，他：自己血清に水晶体上皮細胞障害作用がみられたアトピー白内障の 2 例。臨眼 52：267—270, 1998.
  - 19) 広島由佳子，臼井正彦，矢那瀬紀子，水口純一郎，苅部安弘，海老原善郎：ヒト白内障水晶体上皮細胞の細胞変性とアポトーシス。あたらしい眼科 15：707—711, 1998.
  - 20) 西 起史，西 佳代：ヒト白内障水晶体上皮細胞におけるアポトーシス。あたらしい眼科 15：1309—1313, 1998.
  - 21) 西 起史，西 佳代，和田香織，大本安一：ヒト白内障水晶体上皮細胞における Fas-Fas リガンド経路によるアポトーシス。あたらしい眼科 15：1445—1450, 1998.
  - 22) 三原悦子，宮田 元，長田正夫，大浜栄作：アトピー白内障における水晶体上皮細胞障害とアポトーシス。—病理組織学および免疫組織化学的研究—。日眼会誌 104：409—416, 2000.
  - 23) Wolter JR：Coup-contrecoup mechanism of ocular injuries. Am J Ophthalmol 56：785—796, 1963.
  - 24) 村松親雄：外傷性後菊花状白内障トソレニ因リテ後ニ発生セル全白内障トニ就テ。日眼会誌 41(石原記念誌)：222—242, 1937.
  - 25) 稻富 稔：鈍的外傷ニ因スル水晶体囊破裂無キ白内障ニ関スル実験的研究。中央眼科医報 19：793—820, 1927.
  - 26) 勝目康裕，吉塚光明，今山裕康，宮崎道雄，藤本淳：実験的打撲白内障水晶体の電子顕微鏡的観察。産業医大雑誌 5：441—448, 1983.
  - 27) 竹島幹雄，林 信人，中田安彦，村尾元成：ボクシングによると思われた一過性外傷性白内障の 1 例。眼臨 94：1426—1428, 2000.
  - 28) Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GOH：Ultrastructure of contusion cataract. Arch Ophthalmol 113：210—215, 1995.
  - 29) 小原喜隆：活性酸素・フリーラジカルと白内障。日眼会誌 99：1303—1341, 1995.