

各種粘弾性物質の前房内滞留性と角膜内皮保護作用

枝 美奈子¹⁾, 松島 博之¹⁾, 寺内 渉¹⁾, 向井公一郎²⁾

和泉田真作¹⁾, 小原 喜隆¹⁾, 吉田紳一郎³⁾, 武島 俊介³⁾

¹⁾獨協医科大学眼科学教室, ²⁾ニュービジョン眼研究所, ³⁾吉田眼科病院

要 約

目 的：性質の異なる 3 種の粘弾性物質(ヒーロン[®], ビスコート[®], ヒーロン V[®])の角膜内皮保護作用と前房内滞留性を評価した。

方 法：白内障症例 120 眼に対し無作為に粘弾性物質を選択し、術後角膜内皮細胞減少率を比較した。また、豚眼で前房内を粘弾性物質で満たしハンドピースで吸引した後の残存粘弾性物質を前眼部画像解析装置(NIDE-K)で測定した。さらに、兎眼で組織学的に粘弾性物質の角膜内皮残存程度を撮影した。

結 果：角膜内皮細胞減少率は術後 3 か月において、ヒーロン[®]で 3.1%、ヒーロン V[®]で 3.0%、ビスコート[®]で 2.8% と、ビスコート[®]で低い傾向にあったが有意差はなかった。前眼部画像解析装置による観察では

ヒーロン[®]は 30ml/min で排出され、またビスコート[®]は 70 ml/min で排出されたのに対して、ヒーロン V[®]は 70 ml/min 以上の吸引流量でも排出されなかった。組織学的解析では灌流後角膜中央部内皮側に残存するビスコート[®]が観察された。

結 論：ヒーロン V[®]は空間保持能力に優れていた。一方で、ビスコート[®]は角膜内皮を保護すると推測された。(日眼会誌 110 : 31-36, 2006)

キーワード：白内障手術補助剤, 粘弾性物質, ビスコアダプティブ, 前眼部画像解析装置, 角膜内皮細胞

Protective Effect on the Corneal Endothelium and Remaining Effect at the Anterior Chamber for Three Different Kinds of Viscoelastic Devices

Minako Eda¹⁾, Hiroyuki Matsushima¹⁾, Wataru Terauchi¹⁾, Koichiro Mukai²⁾

Shinsaku Izumida¹⁾, Yoshitaka Obara¹⁾, Shinichiro Yoshida³⁾ and Shunsuke Takeshima³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Dokkyo University School of Medicine

²⁾New Vision Corporation, Tokyo

³⁾Yoshida Eye Hospital

Abstract

Purpose : The present study was performed to evaluate the corneal endothelium protection and anterior chamber stagnation abilities of three different types of viscoelastic substances (HealonTM, ViscoatTM, HealonVTM).

Methods : Viscoelastic substances were selected at random for 120 eyes with cataracts, and the postoperative reduction rates of the corneal endothelium cells were compared. The residual viscoelastic substances after filling of the anterior chamber of pig eyes and aspiration with a handpiece were measured by an anterior eye segment image analysis system. The same procedures were performed in rabbit eyes and the residual levels of viscoelastic substances on the corneal endothelium were photographed histologically.

Results : The reduction rate of endothelium cor-

neal cells tended to decrease with ViscoatTM three months after surgery. The results obtained with the anterior eye segment image analysis system showed that the residual level in the anterior chamber was higher with HealonTM. Histological analyses demonstrated residual ViscoatTM at the center of the corneal endothelium after perfusion.

Conclusion : HealonVTM was superior in terms of spatial retention and ViscoatTM had corneal endothelium protection potential.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 31-36, 2006)

Key words : Ophthalmic viscosurgical devices, Viscoelastic materials, Viscoadaptive, Anterior eye segment image analysis, Corneal endothelium cells

別刷請求先：321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 獨協医科大学眼科学教室 枝 美奈子

(平成 16 年 7 月 12 日受付, 平成 17 年 4 月 22 日改訂受理) E-mail : mi-eda@dokkyomed.ac.jp

Reprint requests to : Minako Eda, M. D. Department of Ophthalmology, Dokkyo University School of Medicine, 880 Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan

(Received July 12, 2004 and accepted in revised form April 22, 2005)

I 緒 言

近年、粘弾性物質は、超音波白内障手術において必要不可欠な薬剤として多種多様な使い分けがされてきている。その種類には大きく分けて、凝集型(ヒーロン®)、分散型(ビスコート®)、そして、その2つの性質を有するビスコアダプティブ粘弾性物質(ヒーロンV®)がある。それぞれ性質が異なり、その場に応じた使い分けが必要とされている^{1)~4)}。ヒーロン®は高分子ヒアルロン酸が相互に絡み合い、一塊となった状態で前房保持能力が高い反面、創口からもれやすい⁵⁾。ビスコート®は低分子に分類され、前房保持能力に劣るものの粘着性に優れ、角膜保護能力⁶⁾⁷⁾が高い。そして、ヒーロンV®はこれら2つの特性を併せ持つといわれている¹⁾。

今回これら3種類の粘弾性物質について、角膜内皮保護効果と前房内滞留性を、兎眼および豚眼を使用して実験的に検討し、3種類の粘弾性物質の特徴を評価したので報告する。

II 方 法

1. 臨床的検討

対象は、2003年1月から2004年1月までに獨協医科大学病院における全身および眼合併症のない白内障手術症例120眼(平均年齢71.6歳)で、無作為に3群に分類し、粘弾性物質の特性により、それぞれヒーロン®群(1% HA)、ビスコート®群(4% CDS, 3% HA)、ヒーロンV®群(2.3% HA)とした(表1, 2)。対象者にはヘルシンキ宣言に基づきインフォームド・コンセントを得たうえで、検査を行った。これらに超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を施行した。手術は全例同一術者が同一の方法で行った。全例テノン嚢下麻酔で12時部位に自己閉鎖創の強角膜トンネル3.5mmを作製し、それぞれの粘弾性物質0.2mlを前房内へ注入した後、完全な前嚢切開を行い、アルコン社製、超音波白内障手術装置アキュラスで超音波乳化吸引術を行った。残存皮質を吸引し、同様の粘弾性物質で前房形成した後、アクリル製眼内レンズ(MA 60 BM®, アルコン)を嚢内に固定した。その後、粘弾性物質を吸引除去し自己閉鎖創を確認し手術を終了した。

術後に術前の結果と比較して角膜内皮細胞密度減少率を、術前、術後1, 3日, 1, 2週間, 1, 3か月に算出した。

検定はBartlett検定およびSheffeの多重比較検定で行った。

2. 空間保持能力の検討

3種類の粘弾性物質の空間保持能力を比較するため、豚眼による実験を行った。

豚眼で角膜切開を行った後、前房内を粘弾性物質で満たさせた。粘弾性物質はあらかじめフルオレセインナト

表 1 粘弾性物質の特性

	ビスコート®	ヒーロン®	ヒーロンV®
成分	4% CDS/3% HA	1% HA	2.3% HA
分子量(万)	CDS/2.25 HA/50	190—390	400
PH	7.0~7.5	7.0~7.5	7.0~7.5
浸透圧比	0.9~1.3	0.9~1.3	1.0~1.3

3種類の粘弾性物質の特性を比較した。
ビスコート®は4%コンドロイチン硫酸と3%ヒアルロン酸の合剤。
ヒーロン®は1%ヒアルロン酸。ヒーロンV®は2.3%ヒアルロン酸。

表 2 患者背景

	ヒーロン®	ビスコート®	ヒーロンV®
術眼(眼)	50	38	32
性別(例)			
男性	22	18	14
女性	28	20	18
平均年齢(歳)	72.1±12.1	71.0±10.2	71.7±11.1
術前細胞密度	2548±529	2602±311	2511±391

平均値±標準偏差

3種類の粘弾性物質の術眼数、性別、平均年齢、術前細胞密度を示した。

リウム(5μg/mlに希釈)で染色し、マーキングした。その後、超音波乳化吸引用のハンドピースを挿入し30秒間前嚢上中央部で固定させて、吸引流量を30, 50, 70, 90 ml/minと変化させ粘弾性物質を吸引除去した。残存した粘弾性物質を直ちに前眼部画像解析装置(NIDEK)のスリットモードで測定した⁸⁾。同様の操作を各粘弾性物質に対して、吸引流量を変化させ繰り返し5回ずつ行った。

3. 角膜内皮残存能力の検討

2項に引き続き、豚眼で角膜内皮残存能力を組織学的に検討を試みたが、豚眼での組織片の作製が困難であったため兎眼を用いた。兎眼は実験動物の飼養および保管等に関する基準に則り、2.5kg白色家兎眼を用いた。白色家兎眼で全身麻酔後に角膜切開を行い、各種粘弾性物質で前房内を充満した。2項と同様に、超音波乳化吸引ハンドピースを前嚢上中央部に保持して固定し、吸引流量を変化させ粘弾性物質を吸引除去した。

その後直ちに家兎を安楽死させ眼球摘出後、摘出した組織を直ちにカルノア液(無水エタノール6, クロロホルム3, 酢酸1の混合液)に4時間室温で浸漬固定し、無水エタノールで脱水後(4時間, 3回交換), キシロールで置換し(4時間, 3回交換), パラフィンを用いて1日2回入れ包埋した。組織はカルノア染色後²¹⁾, 光学顕微鏡で角膜中央部で撮影し各種粘弾性物質間で比較検討した⁹⁾。

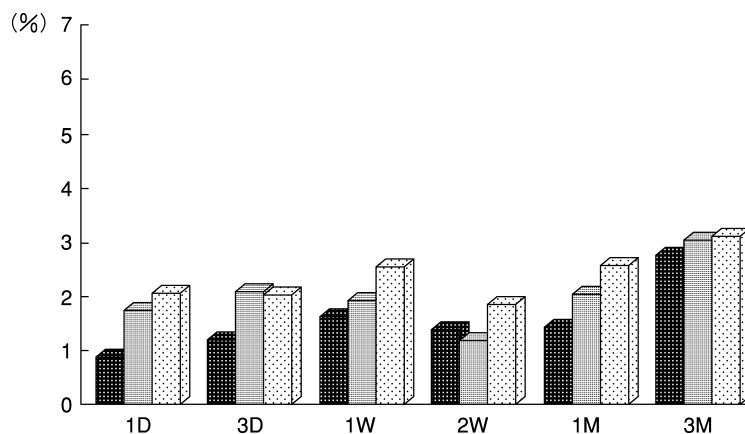


図 1 角膜内皮細胞減少率.

図の横軸には術後日数, 縦軸には角膜内皮細胞減少率を表した. 術後角膜内皮細胞減少率はどの時期においてもビスコート®で低かったが有意差はなかった(n=120).

■: ビスコート®, ▨: ヒーロンV®, □: ヒーロン®

同様の手技を 2 回繰り返した.

III 結 果

1. 角膜内皮細胞減少率(図 1)

角膜内皮細胞減少率はビスコート®群, ヒーロン V®群, ヒーロン®群で, それぞれ術翌日が 0.92, 1.88, 2.11%, 術後 3 日で 1.29, 2.12, 2.00%, 1 週間で 1.81, 1.98, 2.44%, 2 週間で 1.52, 1.33, 1.98%, 術後 1 か月で 1.50, 2.00, 2.44%, 術後 3 か月で 2.86, 3.08, 3.10 % と, ほぼどの時期においてもビスコート®群で低い傾向がみられたが, 3 種の粘弾性物質で内皮細胞減少率に有意差はなかった.

2. 空間保持能力(図 2)

ヒーロン®は吸引流量毎分 30 ml で, 吸引開始後まもなく前房内から消失した. ビスコート®では毎分 30, 50 ml と吸引をあげても除去されなかったが, 毎分 70 ml で前房内から消失した. また, ヒーロン V®は毎分 70 ml 以上に吸引流量を上げてても完全には除去されなかった. 手技を 5 回繰り返したが, 結果はいずれも同様であった.

3. 角膜内皮面残存能力(図 3)

兎眼で吸引流量を変化させ, 粘弾性物質を除去した. 2 項を基に, ヒーロン®は毎分 30 ml で吸引した後の眼球を組織に作製し, ビスコート®とヒーロン V®は毎分 70 ml で吸引した後の眼球を組織に作製した. 作製した組織で 3 種の粘弾性物質の残存状況を比較した. ヒーロン®は角膜中央部からほとんど消失しており, 内皮への付着も認められなかった. ビスコート®は角膜中央部からほとんど消失していたが, 内皮側に 1 層に残存していた. ヒーロン V®は角膜中央部では大量に残存していたが, 内皮側への付着は認められなかった. 組織学的検討では 2 回ともに, 同様の結果が得られた.

IV 考 按

白内障手術は超音波乳化吸引装置の改良や手術手技, 小切開用眼内レンズの開発により術式の安定した手術となり, 術後の quality of vision は急速に向上した. これらの進歩に欠かせないのが粘弾性物質の存在である^{10)~14)}. 各々異なる手術の場で目的に適した粘弾性物質をそれぞれの特徴に応じて選択することで, より操作性が向上し侵襲の少ない手術が可能になる. 今回, 我々は高分子量粘弾性物質に分類されるヒーロン®, 分散型粘弾性物質に分類されるビスコート®, そして従来の高分子粘弾性物質の 2.3 倍の濃度を有する高分子ヒアルロン酸ナトリウム製剤ヒーロン V®を相互に比較した.

1 項の角膜内皮細胞減少率の比較では, 無作為に 3 種類の粘弾性物質を使用した, 術後早期から 3 か月にかけて, ほぼどの測定時期においても角膜内皮細胞減少率はビスコート®群で低かった. 有意差は得られなかったものの, 角膜内皮の保護効果としてはビスコート®群で優れている傾向がみられた. このことは, ビスコート®の角膜内皮保護効果についての多くの過去の報告^{2)6)7)14)~20)}と似かかった.

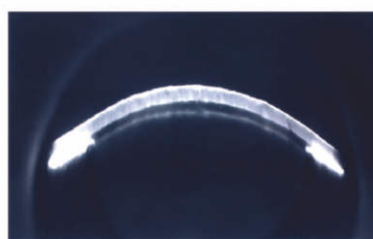
2 項の空間保持能力という観点からは, 3 種類の粘弾性物質の前房内滞留性を比較したが, ヒーロン V®が他の二者より前房内の滞留性に高い傾向がみられた. ヒーロン V®は, 低灌流量で凝集型, 高灌流で分散型に似た性質をもつ 2 面性の粘弾性物質とされている¹⁹⁾. 今回の検討ではヒーロン®が毎分 30 ml, ビスコート®が毎分 70 ml で, ほぼ前房内から消失したが, ヒーロン V®では吸引流量を 90 ml/min まで上げてても除去されずに前房内にとどまった.

豚眼のため, 創口の形状や角膜の状態など実際のヒト白内障手術とは条件が異なることが多く, 今後さらに繰り返し検討する必要があるが, ヒーロン V®の空間保持

ヒーロン®

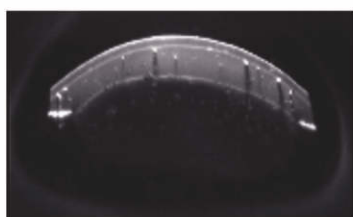


粘弾性物質注入直後

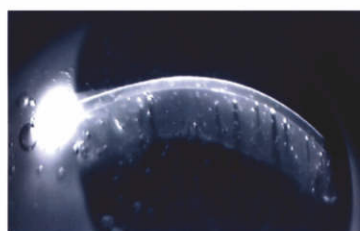


吸引流量(30ml/min)

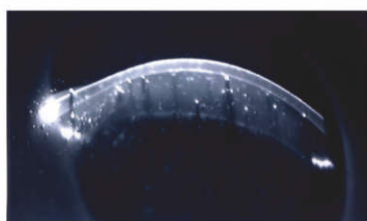
ビスコート®



粘弾性物質注入直後



吸引流量(30ml/min)



吸引流量(50ml/min)

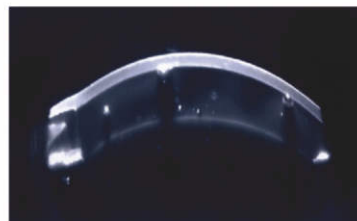


吸引流量(70ml/min)

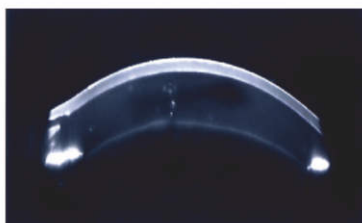
ヒーロンV®



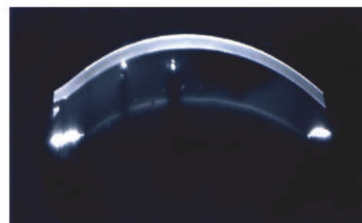
粘弾性物質注入直後



吸引流量(30ml/min)



吸引流量(50ml/min)



吸引流量(70ml/min)

図 2 前眼部解析装置による空間保持能力の解析。

吸引流量を上昇させて、それぞれの粘弾性物質の残存程度を前眼部画像解析装置のスリットモードで比較した。粘弾性物質は希釈したフルオレセインでマーキングした。

ヒーロン V® が吸引流量をあげても 3 種類の中で最も前房中に残存した。

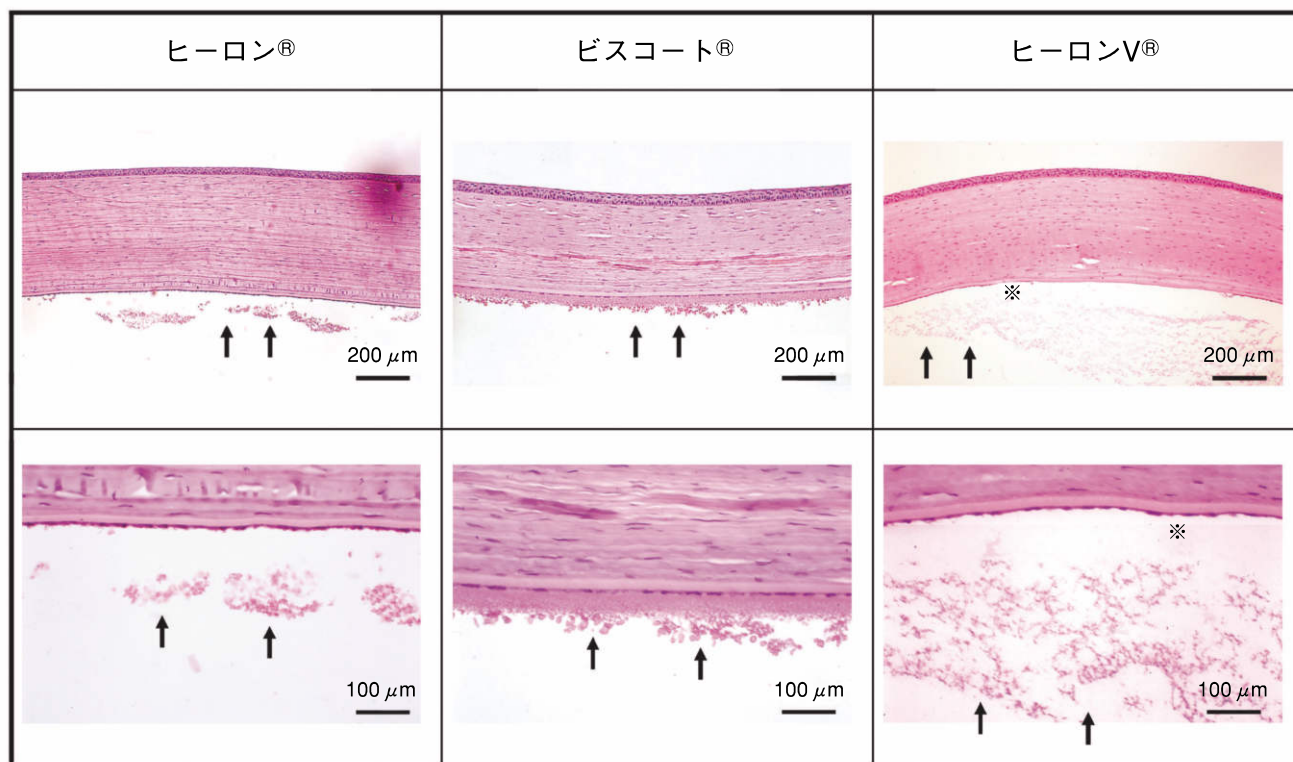


図 3 角膜内皮面の組織。

組織は角膜中央部で撮影した。ヒーロン®は角膜中央部からほぼ消失していて、内皮側にも付着していなかった(矢印)。ビスコート®は角膜中央部からほぼ消失していたが、角膜内皮側に薄く付着して1層に残存していた(矢印)。ヒーロンV®は角膜中央部で大量に残存していたが(矢印)、内皮側には付着していなかった(*印)。

能力が他の粘弾性物質より高度であることが考察された。ヒーロン®に関しては、すでに報告されているように優れた前房形成能力を持つ反面、灌流時に一塊となって吸引、消失し角膜内皮保護効果や空間保持能力が低下することが指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。今回の検討でも豚眼による実験では早い段階に前房内からの消失が認められ、兎眼による組織学的結果からも角膜中央部への残存はほとんどなかった。

3項では兎眼を用い、2項の豚眼の結果を基に、ヒーロン®では毎分 30 ml で、ビスコート®とヒーロンV®は毎分 70 ml で、粘弾性物質を吸引した後の眼球を組織片に作製した。

本来、2, 3項で実験動物を、豚眼で統一することが好ましいと考えたが、組織切片作製が困難であったため、それぞれ豚眼と兎眼を用いた。

組織の固定には糖鎖の固定が可能である、カルノア固定を用いた。

固定の過程で粘弾性物質が流出する可能性はあるが、脱水時間を短くし、流出しにくくなるように工夫した。その結果、ヒーロン®は2項でも3項でも残存はほとんど認められなかった。ビスコート®は2項で大量の残存が認められなかったものの、3項で組織学的には角膜内皮側に薄く付着するように残存するビスコート®が認め

られた。ヒーロンV®は2項でも3項でも、3種の中で一番粘弾性物質が残存していたが、内皮に付着する所見は認められなかった。このように、使用動物は異なったものの、前眼部画像解析装置による結果と、組織の結果が類似した。

結論として、ヒーロンV®は空間保持能力に優れている傾向がみられ、一方でビスコート®は角膜内皮の保護能力が高い傾向がみられた。

ヒーロン®も前房から吸引による消失が簡易であるという特徴を持ち、症例によっては有用な粘弾性物質になると考えられる。3種類の粘弾性物質はそれぞれ性質が異なり、前房内での動態も異なる。各粘弾性物質の使用に際し、その性質をよく理解し、その場に応じた適切な粘弾性物質を選択することが重要であると思われた。

研究にご協力いただいたニュービジョン眼科研究所、石井康雄先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) ビッセン-宮島弘子：Viscoadaptive 粘弾性物質。眼科手術 16：143—146, 2003.
- 2) 小松麻里：眼内充填物質の使い方。眼内充填物質の物理学的性状。粘弾性物質の物理学的性状(解説/特

- 集). 眼科診療プラクティス 81:112—115, 2002.
- 3) 丸岡真治, 宮田和典, 田邊樹郎, 中原正彰, 大谷伸一郎, 鮫島智一: 粘弾性物質の使い分けによる角膜内皮保護効果の検討. あたらしい眼科 19: 805—807, 2002.
 - 4) 永原 幸, 庄司信行, 清水公也, 宮内 聡: 超音波乳化吸引術における角膜内皮保護. 眼科手術 6: 459—463, 1993.
 - 5) 黒坂大次郎: スタンダード眼科顕微鏡手術. 水晶体手術. 粘弾性物質の選択と使用法(解説/特集). 眼科診療プラクティス 96: 66—69, 2003.
 - 6) 石川哲夫, 松本年弘, 吉川麻里, 重藤真理子, 榎本由紀子: ソフトシェル法による白内障手術. あたらしい眼科 18: 532—534, 2001.
 - 7) 谷口重雄, 大西健夫, 松井瑞夫: 超音波水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術における粘弾性製剤 V-24 (VISCOAT®) の安全性の検討. あたらしい眼科 13: 307—312, 1996.
 - 8) Jörgen BH, Björn L: Scheimpflug photography study of ophthalmic viscosurgical device during simulated cataract surgery. J Cataract Refract Surg 29: 568—574, 2003.
 - 9) Mark LM, Linda DH, Ronald PB, Richard JL: Viscoelastic adherence to corneal endothelium following phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 24: 678—683, 1998.
 - 10) 小原健男, 内藤泰男, 田口 茂, 山口敏二郎, 金井 淳: ヒアルロン酸ナトリウムの前房形成作用と角膜内皮保護作用に及ぼす分子量の影響. あたらしい眼科 8: 629—633, 1991.
 - 11) 小原健男, 内藤泰男, 田口 茂, 山口敏二郎, 金井 淳: 眼圧, 角膜厚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.
 - 12) 真崎厚司, 武智和男, 長谷川栄一, 西田正行: ヒアルロン酸ナトリウムの前房形成効果および角膜内皮保護効果. 基礎と臨床 19: 28—36, 1985.
 - 13) 宮内 聡: 粘弾性物質の基礎. 眼科手術 1: 123—134, 1988.
 - 14) 石田耕一, 鈴木雅信, 宮田和典, 遠田健二, 澤充: 分子量の異なるヒアルロン酸ナトリウムの前房維持能と角膜内皮保護効果の検討. 眼臨 87: 55—59, 1993.
 - 15) 吉田紳一郎, 小原喜隆, 目谷千聡: 白内障手術時の粘弾性物質の前房内注入量と角膜内皮細胞の関係. 眼科手術 12: 483—486, 1999.
 - 16) 松井瑞夫: 超音波水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術における粘弾性製剤 V-24 (VISCOAT®) の第III相臨床比較試験. 眼紀 47: 874—891, 1996.
 - 17) John FP, Kwan YC, Steve AA: New method to measure the retention of viscoelastic agents on a rabbit corneal endothelial cell line after irrigation and aspiration. J Cataract Refract Surg 24: 84—90, 1998.
 - 18) John FP, Kwan YC, Steve AA: Quantitative method to determine the cohesion of viscoelastic agents by dynamic aspiration. J Cataract Refract Surg 24: 1130—1135, 1998.
 - 19) 石井 清, 江口甲一郎, 大鹿哲郎: 超音波水晶体乳化吸引術における粘弾性物質の角膜内皮保護作用. 臨眼 49: 1883—1886, 1995.
 - 20) Refuse PE, Nichols BD: Effect of Healon vs. Viscoat on endothelial cell count and morphology after phacoemulsification and posterior chamber lens implantation. Can J Ophthalmol 27: 125—129, 1992.
 - 21) 高浜素秀, 三友善夫, 高山昇二郎: 臨床検査講座 12 版. 病理学. 医歯薬出版, 東京, 142—143, 1972.