# 人工水晶体細胞反応に関する実験的研究

(2) マクロファージ形態変化の観察(図11,表1)

近江 俊作・榎本 善収 金川 龍一・上野山謙四郎 (和歌山県立医科大学眼科学教室)

Experimental Study of the Cellular Response on the Intraocular Lens Surface

Shunsaku Ohmi, Yoshikazu Enomoto, Ryuichi Kanagawa and Kenshiro Uenoyama

Department of Ophthalmology, Wakayama Medical College

要 約

マウス腹腔内に、Polymethylmethacrylate(PMMA)人工水晶体(IOL), PMMA プレート,シリコン IOL および医療用シリコンプレートを移植し,素材表面の細胞反応を走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡を 用いて観察した.その結果,マクロファージは活性化マクロファージ,類上皮細胞へと変化し,これらの細胞 が融合し異物巨細胞を形成することが観察された.さらに薄い膜状物が周囲に拡がり異物を被っていた.この 一連の反応は異物処理の機転に基づくものであると推察された.(日眼 91:1094-1098, 1987)

キーワード:人工水晶体, IOL, マクロファージ, 巨細胞, 膜形成

### Abstract

Different materials for intraocular lens (IOL) were implanted in mouse peritoneal space to examine foreign-body response on the material surface. Macrophages were shown by an electron microscopic study to be an active component among responding cells showing a variety of metamorphosis starting from a simple round shape to an activated form with many ruffles, to a flat epithelioid cell, finally coalescencing to form a giant cell. The mechanism of the production of a thin membrane covering the IOL was discussed. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 1094-1098, 1987)

### Key words: Intraocular lens, Macrophage, Giant cell, Membrane formation

# I 緒 言

人工水晶体(IOL)挿入眼の,後房や毛様体等の周囲 組織に対する病理組織学的検討や,IOL表面のスペ キュラーマイクロスコープによる細胞反応の観察は近 年数多く報告されている<sup>1)~6)</sup>.しかし,IOL表面におけ る細胞反応の基礎的実験はあまり十分とはいえない.

我々は今までに、マウス腹腔内および家兎眼後房に 各種 IOL 素材を移植し、これらにおける異物反応を腹 腔内と眼房において検討し,また経時的な変化につい ても報告してきた<sup>7)8)</sup>.本報では,IOL素材上における マクロファージの形態変化について電子顕微鏡により 検討したので報告する.

# II 実験方法

# (1) 実験材料

実験動物は6~7週齢のBALB/c系マウス48匹を 用いた.移植素材としては、実験用に平板に加工され

別刷請求先:640 和歌山市七番丁1 和歌山医大眼科 近江 俊作 Reprint requests to: Shunsaku Ohmi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Wakayama Medical College 7 Bancho 1, Wakayama 640, Japan (昭和62年 6 月16日受付)(Accepted June 16, 1987)

#### 昭和62年11月10日

素	材	原	材	料	す	法	厚	74	
PMMA板		CL用PMMA (東京C.L.特注品)			直径	直径 6 mm		1.0mm	
シリコン板		手術用シリコン (Köken D.M.P.S.=471)			5×1	5×10mm		0.5mm	
PMMA-IOL		PC-IOL (市販各社製品)			直径	直径6.5mm		約2.5mm	
シリコンIOL		治験用と同材質 (Staar社, USA)			6.5×	6.5×11mm		新2.5mm	

表1 実験に使用した IOL 素材

たコンタクトレンズ (CL) 用 PMMA プレート, PMMA-IOL, 医療用シリコンプレート, シリコン IOL の4種類を用いた (表1).

腹腔内挿入の詳細は前報<sup>7</sup>と同様で,挿入した IOL 素材は術後2日,3日,4日および7日目に摘出し電 顕的に観察した。

### (2) 標本作製

走査型電子顕微鏡 (SEM)の試料作製は,2% glutaraldehydeで2時間固定後,ethanol系列で脱水 し,次いで液化二酸化炭素で臨界点乾燥を行ない,金 蒸着を行なった.

透過型電子顕微鏡(TEM)の試料作製は,素材表面 の細胞を遊離させるため0.1% trypsin液に30分間浸 漬し, RPMI培養液で遠沈しながら洗浄した.2% glutaraldehydeで2時間固定し,さらに1% osmic acidで1時間後固定を行ない,ethanol系列で脱水後 Quetol 651樹脂にて包埋し,超薄切片を作製した.酢 酸ウランとクエン酸鉛で二重染色した.

# III 実験結果

マウス腹腔内マクロファージは、はじめは微細な突 起を有する球形であるが(図1), IOL などの異物移植 により活性化されて、多数の小葉状の襞を形成すると ともに(図2),基底部が扁平化して異物表面に接着す る(図1~3).その後周囲に多数の突起を出しつつ扁 平化して拡大しいわゆる類上皮細胞に変化して行く (図4,5).マクロファージはさらに扁平化して溶解状 になり細胞残渣として膜状に拡がるものも認められた (図6,7).マクロファージ同志は絨毛突起で連結され て融合し巨細胞が形成される(図8~10).これらの細 胞の周囲にも薄い膜状のものが拡がっている所見が認 められた.

これらマクロファージ形態変化の過程は,同一標本 で各種段階の像が認められ,経時的な変化では,術後





図1 PMMA-IOL 移植7日目のもの、微細な表面構 造をもつ球形のマクロファージ、多数のリッジ状突 起と細胞内小管の開口(矢印)がみられる。



図2 シリコンプレート移植3日目のもの.小葉状の 突起を有する活性化マクロファージ.



図3 シリコンプレート移植3日目のもの.マクロ ファージの異物表面への接着.基底部が扁平となっ ている.しわ状の膜(矢印)が拡がっている.



図4 シリコンプレート移植3日目のもの. 多数の突 起が周囲にのびているマクロファージ.



図5 移植素材不明.3日目のもの.扁平化し類上皮 細胞の形をとったマクロファージ.



図 6



図6,7 シリコンプレート移植3日目のもの.マク ロファージが扁平化し,溶解してしまうと考えられ る所見.矢印は偶然に生じた小孔であるが,周囲に 薄い膜が存在することを意味している.



図8 PMMA プレート移植7日目のもの. マクロ ファージ同志の細胞結合. 突起で連結されている.

2日目から巨細胞はわずかに散見され,以後日数を経るに従いマクロファージと巨細胞は増加していた. 巨細胞形成は PMMA に比べシリコンでより著明であった.

# IV 考 按

各種移植素材をマウス腹腔内に移植し、マクロ ファージの形態変化を電顕的に検討した結果では、マ クロファージは活性化マクロファージ、類上皮細胞へ

#### 昭和62年11月10日



図 9 シリコンプレート移植7日目のもの. マクロ ファージ同志は突起で連結されている. (バーは1 μm)



図10 シリコン IOL 移植7日目のもの.中央の隆起し た部分が約30µmの巨細胞.周囲に偽足状の扁平な 突起が認められる.左下方は貪食されつつあるマク ロファージと推定される.

と変化し、これらの細胞が融合して巨細胞を形成し、 さらに薄い膜状のものが周囲に拡がるのが観察された (図11).

Wolter は、IOL 表面に肉芽腫性反応を示す上皮細胞や巨細胞が認められることより、異物反応が起こっていることを示唆した<sup>9)~14)</sup>.肉芽腫性炎症とは、マクロファージや類上皮細胞、巨細胞が病原物質を取り囲み病変部を周囲の健常組織から隔離するような組織反応で、その際の類上皮細胞や巨細胞は活性化マクロ



図11 マクロファージの推定形態変化経路

ファージに由来するとされている<sup>15)</sup>.細胞内菌体や抗 原抗体複合物が永く残存することなどの刺激の他,タ ルクのような非免疫学的刺激によっても肉芽腫は形成 される<sup>16)</sup>.以上のことはすでに解明されており,今回の 我々の実験結果より移植素材表面に認められたマクロ ファージは類上皮細胞,多核巨細胞へと形態を変化し, またそれらの細胞間を被うように薄膜が形成されると 考えられる.これらの変化は異物処理の機転に基づく ものであるといえる.

マウス腹腔内と家兎眼後房に移植した素材表面の細 胞反応は,反応の大小はあるが出現する細胞は同様の ものである7).マウス腹腔内においてはまゆ状の半透 明の線維性膜 (cocoon membrane) に包まれた状態と なることがあるが、眼内においては透明な一層の薄膜 のみが包む.しかしマウス腹腔内に移植した素材表面 を包む線維性被膜は、最下層の素材表面を直接包む一 層の膜に容易に露出できる. 形態学的にはこの最下層 の無構造な膜は、眼内において IOL を包む膜に類似し ている. この薄膜はマクロファージがどんどん扁平化 して溶解した状態で拡がり形成されるように思われた が,類上皮細胞や巨細胞からも周囲に薄膜状のものが 拡大して行くのが観察された. また, 膜の組成に関し て,膠原線維より成るという報告17)と、マクロファージ 由来のフィブロネクチンより成る18)、そしてムコ多糖 より成る19)と種々いわれている。今回の実験では SEM においていわゆる線維芽細胞様細胞は多数観察された が、TEM においては線維芽細胞と確認しうる所見は 乏しかった. また SEM での観察で, 表面の構造からは マクロファージと考えられる細長い細胞が認められて おり,線維芽細胞様細胞というものはマクロファージ が形態変化したものである可能性がある14). 以上のこ とより,マクロファージ系細胞が膜を形成すると想像 される.

細胞が非自然性基質に接着する場合の多数の影響因

122 - (1098)

子を考慮する必要があり<sup>20)</sup>, また線維芽細胞様細胞と 薄膜の起源については, IOL の生体適合性の点からも 究明されねばならず, 今後さらに検討を加えていく予 定である.

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会にて発表した.

本研究に用いた走査型電子顕微鏡は和歌山眼科医会・山 中守博士の御寄贈によるものでご好意に対し深甚なる謝意 を表する.

本研究にあたり下記の各社より移植素材の提供を受けた.ここに記して謝意を表する.株式会社シード,株式会社 メニコン,キャノン販売株式会社,株式会社ニデック販売.

#### 文 献

- Apple DJ, Mamalis N, Loftfield K, et al: Complication of intraocular lenses. A historical and histopathological review. Surv Ophthalmol 29: 1-54, 1984.
- 大原國俊: Foreign body giant cell を思わせる眼 内レンズ前面の付着物. 臨眼 39:928-929,1984.
- Ohara K: Biomicroscopy of surface deposits resembling foreign-body giant cells on implanted intraocular lenses. Am J Ophthalmol 99: 304 -311, 1985.
- 4) 鳥飼治彦,吉田 博,大石省三他:人工水晶体表面の早期変化について.眼臨 79:752-757,1985.
- 5) 鳥飼治彦,吉田 博,大石省三他:移植された人工 体表面の経時的変化.あたらしい眼科 2: 1332 -1335, 1985.
- 6)鳥飼治彦,吉田博,大石省三:シリコンレンズの 生体反応.眼臨 81:260-263,1987.
- 7) 的場美穂,金川龍一,倉淵信哉他: Implant Cytology Technique を用いた人工水晶体生体反応の実 験的研究、日眼 90:1333-1340,1986.
- 8) 的場美穂, 金川龍一, 倉淵信哉他:各種人工水晶体のマウス腹腔内移植による異物反応について. 眼紀 38:227-232, 1987.

- Wolter JR: Lens implant cytology. Ophthalmic Surg 13: 939-942, 1982.
- Wolter JR: Cell life on the surface of lens implants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 218: 244-249, 1982.
- Wolter JR: Foreign body giant cells on intraocular lens implants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 219: 103-111, 1982.
- Wolter JR: Pigment in cellular membrane on intraocular lens implants. Ophthalmic Surg 13: 726-732, 1982.
- Wolter JR: Fusion of macrophages on lens implants resulting in the formation of giant cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 221:1 -7, 1983.
- Wolter JR: Cytopathology of intraocular lens implantation. Ophthalmol 92: 135-142, 1985.
- 15) 猪俣 孟:眼の炎症,眼科 Mook No. 28, 眼病理学, 52-65, 金原出版,東京, 1986.
- Roitt I, Brostoff J, Male D: IV 型アレルギー.
  免疫学イラストレイテッド, 259-268, 南江堂, 1986.
- 大平明弘,大島健司,山中昭夫他:人工水晶体の生体親和性に関する研究.日眼 90: 1591-1597, 1986.
- 18) Kappelhoff JP, Pameyer JH, De Jong PTVM, et al: The proteinaceous coating and cytology of implant lens in rabbit. Am J Ophthalmol 102: 750-758, 1986.
- 19)河合憲司,井戸忠美,清水敏次他: PMMA素材表面へのムコ多糖沈着に関与する眼内生体反応について、第91回日本眼科学会講演.
- 20) Grinnell F: Cellular adhesiveness and extracellular substrata. Intern Rev Cytol 53:65 -144, 1978.

(第91回日眼総会原著)