後房眼内レンズ挿入術後の前房内蛋白濃度と細胞数について

一フィブリン反応発症との関係一(図3,表2)

釣巻 穣*・澤 充**・清水 昊幸* (* 自治医科大学眼科学教室 **・東京大学医学部付属病院角膜移植部)

Pathogenetic Analysis of Postoperative Protein Concentration and Cell Count of Fibrin Exudate in the Anterior Chamber of the Eye with a Posterior Chamber Lens

Yutaka Tsurimaki*, Mitsuru Sawa** and Hiroyuki Shimizu*

*Department of Ophthalmology, Jichi Medical School **Section of Corneal Transplantation, University Hospital, University of Tokyo, School of Medicine

要 約

後房眼内レンズ (PCL) 挿入49例49眼を含む老人性白内障計画的嚢外法手術59例59眼を対象とし,レーザー前房蛋白・細胞測定装置による術後 7 日目までの定量的連続測定の結果,フィブリン(F)発現の有無による明確な差異を認めた。F は PCL 挿入例15眼(31%)だけに見られた。PCL 挿入群の平均前房蛋白濃度はウシアルブミン換算で術翌日1100mg/dl 以上であり,F(+)群では 2 日目に一度低下後 3 日目から再上昇し 4 日目以降1,200mg/dl 以上で継続した。一方,F(-)群では速やかに低下し 4 日目以降500mg/dl 以下であった。PCL 非挿入群でも再上昇はなかった。F(+)群の平均前房蛋白濃度は F(-)群と PCL 非挿入群に対し術後 3 日目以後高値であった(p<.05)。平均細胞数も F(+)群では増加のまま遷延し,他の二群に対し術後 5 日目以後多数であった(p<.05)。F(+)群の前房蛋白濃度は F発現に先だって再上昇し,F発現時の平均は1440mg/dl を越えていた。これより血液房水柵の破壊が F発症の原因と考えられた。(日眼 92:1690—1695,1988)

キーワード:眼内レンズ、レーザー前房蛋白・細胞測定装置、前房蛋白濃度、フィブリン、血液房水柵

Abstract

The time course of changes in postoperative protein concentration and cell count in an anterior chamber was investigated in 59 eyes after senile cataract operations. The subjects underwent extracapsular cataract extraction, and 49 of them received implantation of a posterior chamber lens (PCL). Daily follow-up was performed from the first to the 7th postoperative day using a slit-lamp microscope and laser flare-cell meter, which was able to quantitatively measure the protein concentration and cell count in an anterior chamber. With slit-lamp microscopy fibrin exudate was observed in 15 eyes (31%) among PCL implanted eyes and none among unimplanted eyes. The PCL implanted group was divided accordingly into a fibrin (+) and a fibrin (-) subgroups. The mean protein concentration of the PCL implanted eyes was over 1,100mg/dl in the first postoperative day and fell under 800mg/dl in the second day. In the third day the concentration showed a reincrease in the fibrin

別刷請求先:329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学眼科学教室 釣巻 穣(昭和63年7月4日受付)

Reprint requests to: Yutaka Tsurimaki M.D. Dept. of Ophthalmol., Jichi Medical School 3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan (Accepted for publication July 4, 1988)

昭和63年10月10日 123—(1691)

(+) group and a gradual decrease in the fibrin (-) group. After the 4th day the concentration had kept over 1,200mg/dl in the fiarin (+) and under 500mg/dl in the fibrin (-). In the unimplanted eyes, no reincrease of protein concentration was observed. Statistical differences were calculated positively after the third day between the fibrin (+) and the other two groups (Mann-Whitney U-test; p<0.05). The cell count also showed statistical differences between the fibrin (+) and the other two groups after the 5th day (Mann-Whitney U-test: p<0.05), but reincrease in relation to the fibrin exudation was not observed. The appearance of fibrin exudate, which was preceded by the reincrease of the protein concentration, was thought to be the consequence of damage to the blood aqueous barrier. (Acta Soc Ophtalmol Jpn 92: 1690-1695, 1988)

Key words: Posterior chamber intraocular lens, Laser flare-cell meter, Aqueous protein concentration, Fibrin exudate, Blood aqueous barrier)

I 緒 言

後房眼内レンズ(以下 PCL とする) 挿入が増加する とともに術後のフィブリン反応は問題になる術後合併 症のひとつとなっている1)~5)。このフィブリン反応は PCLと虹彩の癒着を引き起こすなど手術予後に関係 することから予防策が求められているが、対策の前提 となる発症機序の詳細はいまだ不明であり、前房内に おける術後炎症の病態像などの検討から機序解明への 取り組みが必要とされている。これまで、術後炎症に 関係する前房の病態は細隙灯顕微鏡による蛋白濃度や 微塵の観察⁶⁾、あるいはフルオロフォトメトリーなど によって検討されてきたが70~110,これらの方法は定量 的観察や反復測定が困難であるという問題があった. そこで今回我々は無侵襲で定量的測定が可能なレー ザー前房蛋白・細胞測定装置を用い、術後炎症とフィ ブリン反応発症の関係を検討するために PCL 挿入 術々後の前房蛋白濃度・細胞数の経時的測定を行なっ た. その結果フィブリン反応発症の有無により前房蛋 白濃度・細胞数の術後経過に差異を認めたので報告す 3.

II 対象と方法

1. 対象

対象は当科で老人性白内障のために計画的嚢外法を行いPCLを挿入した49例49眼(以下PCL群とする)と同じく計画的嚢外法だけを行なった10例10眼(以下ECCE群とする)である。各群の年齢はPCL群68±8歳、ECCE群63±12歳であり、男女比はそれぞれ20:29、4:6であった。なお、術後炎症に影響を及ぼすと思われる糖尿病などの全身合併症や葡萄膜炎などの眼科的合併症を持つ症例は除外した。

2. 術式

術式は四面切開法による計画的嚢外法を用いた。前嚢切開は手術1時間前にNd:YAGレーザーで行なうか術中に注射針で行なった。水晶体核は冷凍法または圧出法で娩出し、皮質はI/A装置により眼内灌流液(オペガードMA,千寿)を用いて吸引した。PCL(MJ-5,HOYA)は粘弾性物質(ヒーロン、ファルマシア)を使用し嚢内固定を目標にして挿入した。ヒーロンはPCL挿入後眼内灌流液で置換した12)~15)。

使用した薬剤は、術中の散瞳とその維持を目的に 0.5%トロピカミド・0.5%塩酸フェニレフリン合剤(ミドリン-P、参天)、5%塩酸フェニレフリン(ネオシネジン、興和新薬)、0.5%インドメタシン油性点眼(インドメロール、千寿)を術前 3、2、1 時間と30分前に点眼した。術後は術翌日より抗生物質とミドリン-P、ネオシネジン、0.1%ベータメタゾン(リンデロン、塩野義)を 1 日 4 ないし 8 回点眼した。なお、ステロイドの結膜下あるいは全身投与はフィブリン反応を認めた後の例外的使用を除き全例で行なっていない。

3. 術後経過の観察と測定

術後は術翌日から術後7日目までの毎日、細隙灯顕 徴鏡によるフィブリン反応の発症の有無の観察と、レーザー前房蛋白・細胞測定装置¹⁶⁾¹⁷⁾による前房蛋白 濃度・細胞数の測定を行なった。フィブリンは術後2日目以降に細隙灯顕微鏡でPCL が透見可能な膜様フィブリンすなわち坂西分類¹⁸⁾の II-A もしくはそれ以上のものを認めた場合フィブリン陽性とし、それ以外をフィブリン陰性とした。前房蛋白濃度と細胞数は、測定装置のディスプレー上で良好なサンブリングであることを確認した5回の結果を平均した。なお、統計学的検討にはMann-WhitneyのU検定を用いた。

III 結 果

1. フィブリン反応の発症

PCL 群では49例中15例 (31%) でフィブリン反応の発症を認めた。発症の時期は術後5日目が6例と最も多くついで6日目、7日目が各3例、4日目が2例、3日目が1例と術後3日から7日まで全ての日に分布していた。ECCE 群は全例でフィブリン反応の発症を認めなかった。

2. 前房蛋白濃度

前房蛋白濃度はフォトンカウント数で表示されるため今回はウシアルブミン溶液の in vitro での測定結果に基づく換算式からウシアルブミン濃度に換算した(換算式:蛋白濃度=(フォトンカウント)1.24x4.65).

平均前房蛋白濃度は PCL フィブリン反応発症群では 術翌日1,180±1,170mg/dl, 術後 2 日目540±360 mg/dl と一時減少したが 3 日目から再び増加し 4 日目以降1,200mg/dl 以上を持続した。これに対し PCL フィブリン反応非発症群では 術翌日に1,300±1,380 mg/dl, 術後 2 日目780±1100mg/dl とフィブリン反応発症群より高い値を示していたが、その後は 3 日目530±850mg/dl と急速に減少し術後 4 日目以後は500 mg/dl 以下の低い値で経過した。ECCE 群では 術翌日870±900mg/dl であり 2 日目以後は400から700mg/dl 代で変動した(図 1)。

PCLフィブリン反応発症群の平均蛋白濃度は非発

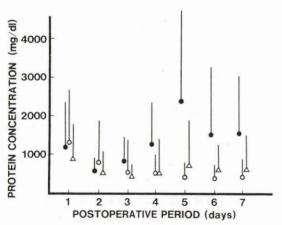


図1 前房蛋白濃度の術後経過

○は PCL フィブリン反応非発症群, ●は PCL フィブリン反応発症群, △は ECCE 群の平均前房蛋白濃度を, 垂線は標準偏差を示す. PCL フィブリン反応発症群では術後3日目より再上昇が認められたが, 他の2群では順調に減少した.

症群および ECCE 群との比較で術後 3 日目以降有意に高かった。しかし、PCL フィブリン反応非発症群と ECCE 群間の有意差はなかった(表 1)。

3. 細胞数

細胞数は PCL フィブリン反応発症群では術翌日36±26 (個/0.075mm³,以下細胞数の単位は全て同じ),2 日目22±12と減少した。しかし,3 日目以後の減少は緩徐となり21ないし14程度で経過した。PCLフィブリン反応非発症群では術翌日42±27であったがその後速やかに減少し術後5日目以降10以下となっ

表1 各群間の前房蛋白濃度の有意差検定 (Mann-Whitney U-test)

PCL フィブリン反応発症群はフィブリン反応非発症群と ECCE 群との間に術後 3 日目以降有意差を認めたが、PCL フィブリン反応非発症群と ECCE 群間には有意差はなかっ た。

数字は危険率を, N.S. は有意差の危険率が5%以上であることを示し, Fはフィブリンの略である.

術後日数	F(+)対 $F(-)$	F(+)対ECCE	F(対)対 ECCE
1	N.S.	N.S.	N.S.
2	N.S.	N.S.	N.S.
3	p<0.05	p<0.05	N.S.
4	p<0.01	p<0.01	N.S.
5	p<0.001	p<0.05	N.S.
6	p<0.001	p<0.05	N.S.
7	p<0.001	p<0.01	N.S.

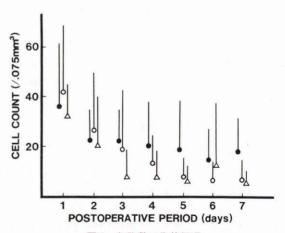


図2 細胞数の術後経過

○は PCL フィブリン反応非発症群, ●は PCL フィブリン反応発症群, △は ECCE 群の平均細胞数を, 垂線は標準偏差を示す. PCL フィブリン反応発症群では減少が緩徐であったが, 他の 2 群では順調に減少した.

た. ECCE 群でも術翌日32±13, 術後 2 日目20±20と PCL フィブリン反応非発症群と同様に急激な減少を示し、3 日目以後は 6 日目を除き全て平均 8 以下であった。なお、6 日目の細胞数は 1 例で明らかな原因がなかったにもかかわらず84と増加していたため12±25と高い値となった(図 2)。

統計学的検討では PCL フィブリン反応発症群は術後 5 日目以降非発症群に対し有意に多かった。 PCL 各群と ECCE 群の比較では ECCE 群はフィブリン反応発症群との間で術後 3 日目以降に、非発症群との間で

表 2 各群間の細胞数の有意差検定 (Mann-Whitney U-test)

PCL フィブリン反応発症群とフィブリン反応非発症群間では術後5日目以降に有意の差を認めたが前房蛋白濃度の有意差が出現した時期より2日遅れていた。PCLフィブリン反応発症群とECCE群間では術後3日目以降、PCLフィブリン反応非発症群のECCE群の間では術後3,4日目に有意差が認められた。

数字は危険率を、N.S. 有意差の危険率が5%以上であることを示し、Fはフィブリンの略である。

術後日数	F(+)対 $F(-)$	F(+)対ECCE	F(-)対ECCE
1	N.S.	N.S.	N.S.
2	N.S.	N.S.	N.S.
3	N.S.	p<0.01	p<0.05
4	N.S.	p<0.01	p<0.05
5	p<0.01	p<0.01	N.S.
6	p<0.001	p<0.05	N.S.
7	p<0.001	p<0.01	N.S.

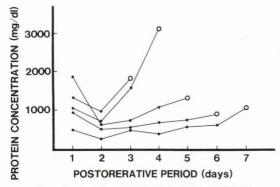


図3 発症日別の平均前房蛋白濃度の術後経過 ○は発症日の平均蛋白濃度を示す。発症日に関わらず 平均蛋白濃度は術後3日目より再上昇していたが、発 症日が遅いほど上昇は緩徐な傾向が見られた。発症日 の平均蛋白濃度はいずれの発症日でも870mg/dlを越 えていた。

は術後3,4日目に有意な低下を示していた(表2)。 4.フィブリン反応の発症日と前房蛋白濃度・細胞数の関係

フェブリン反応発症例を発症日ごとに分類し各発症日までの術後経過を検討した。前房蛋白濃度はいずれの発症日群でも術後3日目より再上昇を示していたが発症日が遅くなるほど増加が緩徐になる傾向があった。発症日の前房蛋白濃度は3日目から7日目のいずれの発症日症でも平均870mg/dl以上であり全発症例の平均は1,440mg/dlであった(図3)。細胞数の経過では発症日に関係する明らかな再上昇は認めなかった。

IV 考 按

PCL 挿入後のフィブリン反応は前嚢や上皮細胞の 残留度、PCL の挿入固定位置、虹彩損傷などの観点か ら検討されてきた^{19)~22)}。また、蛍光隅角造影で見られ た血液房水棚脆弱例でフィブリン反応発症を認めた報 告23)や PCL と水晶体残留物間のIII型アレルギー24)あ るいは水晶体上皮細胞増殖による葡萄膜炎5)などを発 症原因の作業仮説とする報告もある. しかし, より直 接的に発症機序を解明するためにはフィブリン反応の 場である前房の術後変化を経時的に知ることが不可欠 であると考えられる。前房内の術後炎症病態像はフル オロフォトメリーによる多くの観察結果が報告されて いるが9)10)25)26), この方法は蛍光色素の体内投与を必要 とするため、経時的な反復測定が困難であった。これ に対し我々の用いたレーザー前房蛋白・細胞測定装置 は無侵襲で経時的に観察が可能な方法であり、この装 置による定量化した連続測定の結果は血液房水柵の術 後修復過程から炎症の病態像を解明するうえで有用な ものと考えられる.

フィブリン反応の発症は計画的嚢外法単独に比較して PLC 挿入後に高率であることが知られている24027). 今回の観察でも ECCE 群では1例も発症しなかったのに対し PCL 群では3割を越える発症率であった。このような術式による差はフィブリンが PCL 挿入による手術侵襲の増大か PCL の異物としての存在を原因として発症する可能性を示唆する。一方,術式ごとの前房蛋白濃度,細胞数の比較では術翌日,2日目とも PCL フィブリン反応発症・非発症群および ECCE 群の3群の間で有意の差を認めなかった。この結果から今回対象とした術後2日目以降のフィブリン反応は PCL 挿入の手術操作に直接関係するのではな

く、眼内における PCL の存在が原因となっていることを推定させる。

前房蛋白濃度はフィブリン反応との関係で発症時に上昇していることが報告されており²⁸⁾,今回の観察でも同様であった。さらに、連続測定した結果から前房蛋白濃度とフィブリン反応発症の時間的関係について検討すると、図3に示したように4日目以降の発症では再上昇が始まってからフィブリン反応発症までの間に時間的ズレが認められた。

前房蛋白濃度に関係する血液房水柵は水晶体摘出時の手術操作で傷害された後、約3ヵ月で術前状態まで修復される⁹.フィブリン反応非発症群で見られた前房蛋白濃度の順調な低下はこのような術後の血液房水柵修復が順調に行なわれているためと考えられる。これに対しフィブリン反応発症群では修復過程にあった血液房水棚が術後あらたに惹起された傷害機序によって再破綻をきたし、そのために前房蛋白濃度が再上昇したものと考えられる。

フィブリン反応はこのような血液房水柵の障害が進行し分子量の大きいフィブリノーゲンが前房内に漏出して発症したと考えられ、フィブリン反応発症時の平均前房蛋白濃度が870mg/dl以上であったことは、葡萄膜炎などの病的状態の房水では房水蛋白濃度が700mg/dlを越えると房水中にフィブリノーゲンを認めたとの報告²⁹⁾と一致した。また、前房蛋白濃度の再上昇がおこってからフィブリン反応が発症するまでの時間的ズレは血液房水柵の傷害が始まってから前房中にフィブリノーゲンが漏出するようになるまで傷害が進行する時間的経過と考えられる。

フィブリン反応発症の抑制にはステロイドやインドメタシンが使用されている²⁷⁾³⁰⁾³¹⁾. このうち後者の薬剤はアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼに作用し房水蛋白濃度を増加させるプロスタグランディンズの生合成を抑制する. 一方, 今回の検討でフィブリン反応発症・非発症群間で前房蛋白濃度は術後3日目から有意差を認めたのに対し細胞数は5日目からと遅れていた. このような前房蛋白濃度と細胞数変化の解離からフィブリン反応発症抑制には前房蛋白濃度のコントロールがより有効であると考えられ, フィブリン反応発症抑制効果のあるステロイドやインドメタシンの薬理作用とも矛盾しない. よって今後房水蛋白濃度や細胞数に関係するいろいろな薬剤の薬理作用を考慮しながら, 術後前房蛋白濃度・細胞数の変化, フィブリン反応発症との関係を検討することによりフィブ

リン反応の発症機序はより明確にできると考えられた.

文 献

- 1) **三宅謙作**:後房レンズ挿入後のフィブリン膜。あたらしい眼科 3:1735—1736,1986.
- 2) 村田忠彦: 眼内レンズ残留エチレンオキサイドと 術後の Fibrin 性炎症. あたらしい眼科 3: 1779 -1782, 1986.
- 佐藤裕也,藤村澄江:ECCE+PCL後に見られる フィブリン様滲出物の予後.IOL 1: 42-45, 1987
- 4) 江崎淳次,馬嶋慶直:人工後房レンズ移植術の合併症とその対策. 臨眼 41:203-206,1987.
- Nishi 0: Fibrinous membrane formation on the posterior chamber lens during the early postoperative period. J Cataract Refract Surg 14: 73-77, 1988.
- 6) 江口甲一郎, 大原國俊, 戸張幾生他: インドメタシン油性点眼の術後消炎効果. 日眼 86: 2198-2212, 1982.
- 7) 新家 真, 戸塚 清, 澤 充: インドメタシン点 眼と白内障術後における血液房水柵透過性, 日眼 1279-1286, 1981.
- Sanders DR, Spigelman A, Kraff C, et al: Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier. Arch Ophthalmol 101: 131—133, 1983.
- 9) 城西良彦,澤 充,新家 真他: 各種白内手術の 血液房水柵に及ぼす影響について. 臨眼 38:115 -120, 1984.
- 10) 澤 充, 坂西良彦, 奥野幸雄他:後房人工水晶体 移植術(PC・IOL)の前眼部組織への影響。 眼臨 80:166-169, 1986.
- 11) Flach AJ, Graham J, Kruger LP, et al: Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier following administratin of 0.5% ketorolac tromethamine solutin. Arch Ophthalmol 106: 344—347, 1988.
- 12) 清水昊幸:計画的嚢外法とその手術成績, 日眼 86:2148-2152,1982.
- 13) 清水昊幸, 松下卓郎, 坂西良彦他: Nd: YAG laser 前嚢切開を併用した計画的嚢外法 (YAG-ECCE) の手術法と手術成績. 日眼 88: 1229 -1236, 1984.
- 14) 清水昊幸: 5 度角付き変形 J ループ後房レンズ. 臨眼 41:33-37,1987.
- 15) 清水昊幸, 坂西良彦, 澤 充他: HOYA 社製眼内 レンズの治療成績について. 眼臨 81: 65-70, 1987.
- 16) 澤 充, 釣巻 穣, 水流忠彦他: レーザー前房蛋 白・細胞測定装置とその薬理効果実験への応用. あ

たらしい眼科 4:1441-1446,1987.

- 17) **澤 充**:前房蛋白および前房細胞測定法と装置。臨眼 41:1139-1143,1987.
- 18) **坂西良彦**:後房レンズ挿入術後のフィブリン析出 について、臨眼 41:1323-1328, 1987.
- 19) 佐藤裕也,藤村澄江:後房レンズ移植後に見られる前房内滲出物について.眼臨 80:964-967, 1986
- 20) 佐藤裕也,藤村澄江:ECCE+PCL後に見られる 前房内滲出物について. 眼臨 80: 2205-2208, 1986
- 21) 永原國弘:人工水晶体移植後のフィブリン析出。 眼紀 38:1431-1437,1987.
- 22) 吉田紳一郎, 波紫秀厚, 筑田 真他:白内障術後のフィブリン発症因子について. 眼臨 82: 998 -1002, 1988.
- 23) 佐藤公光子,高久容一,大槻 潔:蛍光蚊彩及び隅 角撮影. 第11回日本手術学会抄録. 京都,1988.
- 24) 三宅謙作,前久保美子,三宅芳子:後房眼内レンズ 挿入術後の Fibrin 反応の成因と治療。眼科手術 1:153-160,1988.
- 25) Kraff MC, Sanders DR, Peyman GA, et al: Slit-lamp fluorophotometroy in intraocular lens

- patients. Ophthalmology 87: 877-880, 1080.
- 26) Sawa M, Sakanishi Y, Shimizu h: Fluorophotometoric study of anterior segment barrier functions after extracapsular cataract extractin and posterior chamber intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol 97: 197 —204, 1984.
- 27) 宮谷博史,草田英嗣,初田高明:眼内レンズ挿入術 後炎症に対するインドメタシン点眼の功罪。臨眼 42:419-423,1988.
- 28) 水流忠彦, 釣巻 穣, 坂西良彦他:後房眼内レンズ 移植後のフィブリン析出と房水蛋白及び血液房水 柵. 眼臨 82:210-216, 1988.
- 29) **Krause U, Raunio V:** The proteins of the pathologic human aqueous humor. Ophthalmologica 160: 280-287, 1970.
- 30) 小林定男, 山名敬庸, 門田正義他: 後房レンズ移植 術後のフィブリン反応に対するインドメタシン術 後点眼の効果. あたらしい眼科 4: 1313—1316, 1987.
- 31) 山本修士, 松田 司, 前田直之他:後房レンズ挿入 術後の Fibrin 析出の予防としてのステロイド結 膜下注射. 第11回日本手術学会抄録, 京都, 1988.