眼内レンズ表面細胞反応における PMMA と

シリコンの差異 (図12)

的場 美穂・田村 学・近江 俊作 榎本 善収・金川 龍一・上野山謙四郎 ^(和歌山医大眼科)

Difference of the Cellular Response Between PMMA and Silicone Intraocular Lens Material

Miho Matoba, Manabu Tamura, Shunsaku Ohmi, Yosikazu Enomoto Ryuichi Kanagawa and Kenshiro Uenoyama

Department of Ophthalmology, Wakayama Medical College

要 約

人工水晶体 (IOL) 素材である Polymethylmethacrylate (PMMA) およびシリコンをマウス腹腔内に移植 し3日~1週間以内に摘出した.また PMMA-IOL およびシリコン IOL を家兎の各一眼に水晶体嚢外摘出 (ECCE)後挿入し、3日、1週間、2週間、4週間後に摘出して、ともに走査電子顕微鏡による表面細胞の観 察を行った.腹腔内では各素材共に初期にはマクロファージを主とする細胞が見られ、また線維膜形成も認め られた.免疫反応の存在を示唆するリンパ球集落はシリコン上で著明に認められた.眼内では全般的にシリコ ンにおける反応がやや弱く、とくに線維性の膜形成は明らかな差があった.ただし、リンパ球集落は PMMA-IOL では検出できず、シリコン IOL 上にのみ見られたが、ごく微弱な所見であった.(日眼 92:2150-2155, 1988)

キーワード: 眼内レンズ, PMMA レンズ, シリコンレンズ, マクロファージ, 巨細胞, 膜形成

Abstract

PMMA-IOL and silicone IOL were implanted in the peritoneal space of mice and in the rabbit eye after extra-capsular lens extraction. The IOL was removed at different period of time and examined by means of scanning electron microscopy. Macrophages played the main role in the cellular response, with the formation of foreign-body giant cell. Lymphocytic clusters, which suggested the presence of immune activity was more marked on silicone material when implanted in the peritoneal space of mice but much less in the implantation to the rabbit eye. There was a slight tendency to produce a thin fibrous membrane which was more marked on silicone material. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:2150 -2155, 1988)

Key words: Intraocular Lens, PMMA-IOL, Silicone-IOL, Macrophage, Giant Cell, Membrane Formation

別刷請求先:640 和歌山市七番町27 和歌山医大眼科 上野山謙四郎

(昭和63年9月5日受付,昭和63年9月29日改訂受理)

Reprint requests to: Kenshiro Uenoyama M.D. Dept. of Ophthalmol., Wakayama Medical College 7-Bancho 27, Wakayama 640, Japan

⁽Received September 5, 1988 and accepted in revised form September 29, 1988)

I 緒 言

人工水晶体(IOL)は最近量的のみならず質的にも多 大の向上を示し,臨床的に広く使用されている.IOL が眼内に受け入れられるメカニズムに関しては,現在 は一応生体に非活性な物質と仮定されている Polymethylmethacrylate(PMMA)やシリコンが,単 純な異物として緩やかな異物反応の後に眼房内で落ち 着くと想定されている^{1)~8)}.

一方,強い炎症などが見られる場合,PMMAの純度,滅菌に使用されるEOGガスの残留,手術そのものの侵襲,以外に眼球側のぶどう膜炎などによる起炎性などがあるが,これらを除けば臨床的応用には短,中期的観点からは特別の問題はなくなっている.

著者らはこれまで新しい材料であるシリコン IOL を臨床に試み⁹⁾,また家兎眼およびマウス腹腔内に IOL 材料を移植して,その表面に現われる細胞反応の 観察を行ってきた^{10)~24)}.実験結果の中で注目されるの は,IOL 材料表面にリンパ球集落(Lymphocytic Cluster)が認められ,これがガラス,PMMA,シリコン, の順に著明となったことである¹¹⁾.Nielsen らによれ ば、リンパ球集落の存在は免疫機能の一環としてのマ クロファージ~リンパ球結合を示すものであるとい ら²⁵⁾.本論文では家兎眼内およびマウス腹腔内に移植 された IOL 材料表面に認められる走査電顕的所見,と くに PMMA とシリコンの差異について報告する.

II 実験材料および方法

実験動物は BALB/c 系マウス24匹および白色家兎 4 羽を使用した.実験材料は PMMA-IOL, PMMA プ レート,シリコン IOL, 医療用シリコンプレート,の 4 種類をマウス腹腔内移植に使用し,家兎では一眼に PMMA-IOL,他眼にシリコン IOL を挿入した.移植し た IOL 素材はマウスでは移植後 1 週間以内に摘出,家 兎眼では3日,1週間,2週間,4週間後に摘出し, 走査電顕にて観察した.方法の詳細は前報に示し た^{180~21)}.

III 実験結果

1. マウス腹腔内移植実験

マウス腹腔内に移植された IOL 素材は光沢のある 白色線維状膜(いわゆる Cocoon Membrane)に包ま れ不透明となっている。この膜を実体顕微鏡下に注意 深く剝離してゆくと白色の微細な点状物が散在する第 ー層が現われる.これを走査電顕用に標本処理し観察 すると多彩な細胞群および各種反応生成物組織が認め られる.

一般的に細胞は主としてマクロファージとこれに関 連する類上皮細胞,リンパ球,線維芽細胞様細胞が主 体を占め,これは各種 IOL 素材に共通して見られる (第1,2図).ガラスでは線維芽細胞様細胞が比較的 多く,巨細胞は少数存在しているが,PMMA になると リンパ球集落(第3図)および巨細胞形成(第4図) が明白に現われ,これらはシリコンでもっとも著明と なる.これらの標本で光学顕微鏡的に線維芽細胞(第 5図)のように見える細胞は,走査電顕で詳しく観察



図1 PMMA-IOL マウス腹腔内移植4日目の走査電 顕像(以下すべて走査電顕像). やや大きい円形のマ クロファージ,小型のリンパ球,それに紡錘形の線 維芽細胞様細胞が混在している. 原倍率.×1,500



図2 シリコンプレートマウス腹腔内移植4日目.異 物刺激によって表面に多数のひだを生じた円形のマ クロファージが徐々に偏平化して類上皮細胞になっ た状態を示す.原倍率,×3,500



図3 シリコンプレートマウス腹腔内移植3日目.多 数のリンパ球が集落を形成した Lymphocytic cluster を示す. この下にはマクロファージがあって抗 原呈示を行っているとされ免疫活動を現す一つの所 見といわれる. このリンパ球集落は眼内移植ではほ とんど認められない. 原倍率,×500



図4 シリコン IOL マウス腹腔内移植1週間目.中央 に膨隆を持ち周囲に偏平な膜状伸展を示す異物巨細 胞.下方に線維芽細胞様細胞がなかばどん食されて いる.原倍率,×1,500

すると、その表面にマクロファージと同様の微細な繊 毛構造が認められ、マクロファージが形態的に変化し たものであると推定された(第6図).

2. 家兎眼移植実験

家兎の一眼に PMMA-IOL を,他眼にシリコン-IOL を移植して比較した結果では、マウス腹腔内移植とは 異なり厚い白色線維膜形成は認められず,移植後3日 目においては両者共に中等度の細胞付着と軽微な線維 膜形成が観察された(第7図).細胞成分は PMMA, シリコン共にマクロファージおよびその変形である類



図5 紡錘形をした典型的な線維芽細胞でシリコンプ レートマウス腹腔内移植3日目に見られたもの。マ クロファージが紡錘形に変化したものは底面全体で 異物に接着するが、この線維芽細胞では両端と中央 の3点で接着しているのが特長である。



図6 PMMA プレートマウス腹腔内移植3日目に見 られた紡錘形のいわゆる線維芽細胞様細胞で,実際 は表面の多数のひだ形成からマクロファージが変形 したものと推定される.底面全体での接着が特長的 である.原倍率,×3,500

上皮細胞が主体を占め、少数のリンパ球がこれに混在 し、また少数の巨細胞形成も見られた(第8,9図). はっきりした線維芽細胞は稀にしか認められず、一見 線維芽細胞のように見える紡錘形の細胞はその表面構 造からマクロファージの変形したものと推定された (第10図).マウス腹腔内実験でシリコン上に著明に認 められたリンパ球集落は家兎眼内移植実験ではほとん ど見られず、僅かに移植4週目のシリコン IOL 上のご く一部分にのみ発見されたに過ぎない.ただし PMMA-IOL の操作孔やループおよびシリコン IOL

昭和63年12月10日

241 - (2153)



図7 シリコン IOL 家兎眼後房移植3日目の所見で 光学部と脚部の境界付近を示す。細かい細胞が点在 している以外に線維状の薄膜形成が認められる。原 倍率,×100



図8 PMMA-IOL 家兎眼後房移植1週間目に見られ たマクロファージと類上皮細胞,腹腔内での所見と は異なり表面のひだ形成はやや弱く,また接着も強 固ではなくて細胞周辺部で少しまくれ上った状態に なっている.原倍率,×2,000



図 9 シリコン IOL 家兎眼後房移植 1 週間目に認め られた異物巨細胞.マクロファージあるいは類上皮 細胞が集合して形成されたことを暗示する表面のひ だが残存している.原倍率.×1.000



図10 PMMA-IOL 家兎眼後房移植3日目に見られた 紡錘形の線維芽細胞様細胞が2個あり,その他に円 形のマクロファージが散在している.一見線維芽細 胞に見えるがひだの沢山ある表面構造と基質(IOL) への接着状態からマクロファージの変形したもので ある事が解る.原倍率,×1,000



図11 PMMA-IOL 家兎眼移植 2 週間目に見られた偏 平化したマクロファージで表面のひだはかなり粗に なっている.また細胞周囲に広がって行くのに細胞 質突起(filopodia)ではなく,膜状の広がり(lammelipodia)になっている.

脚部では細胞付着,線維膜形成共に光学部分よりは著 明であった.

移植後1~4週間と日数が経過するにつれ,反応性 細胞および線維膜形成は吸収されて減弱化した.主た る細胞成分であるマクロファージおよび類上皮細胞は 徐々に消失し,時にはマクロファージがその表面の微 細構造を失いつつ偏平化したような細胞や,また膜様 化して終った細胞残査のようなものが認められた(第 11図).

線維膜形成は PMMA, シリコン共に大きな差異は なかったが,全体としてシリコンの方がやや線維膜形 成が光学部において弱い傾向にあった(第12図).ただ



図12 PMMA-IOL 家兎眼移植 4 週間目の光学部表面 で,残査様になった細胞が散在し,その間に線維性 膜状物形成が認められる.シリコン IOL のこのよう な線維性膜形成は眼内では PMMA よりも減弱して 現われる.

しシリコンにおいて線維膜が網目構造を示すいわゆる マトリックス構造が一部に認められた.

IV 考 按

IOL 素材としては PMMA が以前から使用されて 来ており,臨床的にも充分安全であると評価されてい る²⁶⁾²⁷⁾. 最近これに加えて, 弾力性で折り曲げて小さい 創口から挿入出来るとされるシリコンが登場し,これ まで報告されたところでは PMMA に匹敵する安全性 と IOL としての有用性を示している⁹.

今回の動物実験においても、シリコン素材は PMMAとほぼ同様の生体反応を示し、これまで報告 された実験的結果と良く一致した²⁸⁾²⁹⁾.これはシリコ ン IOL が将来的に IOL として有望であることを裏付 けるものであろう.

しかしながら、従来生体内で非活性(inert)とされ 各種移植材料に用いられてきたシリコンが、マウス腹 腔内移植でリンパ球集落形成を著明に示したことは誠 に興味深いものがある. Nielsen らは、このリンパ球集 落(Lymphocytic Cluster)形成の現象が免疫機能発現 メカニズムにおいて「マクロファージーリンパ球結合」 を現すものである事を透過型電顕像によって証明し た²⁵⁾. したがって、今回家兎眼挿入実験で、マウス腹腔 内移植に見られた程ではなくとも、ごく一部ながらリ ンパ球集落形成が認められた点はシリコン IOL にお いて免疫的反応が存在する可能性を暗示するものであ り、今後さらに注意深い検討を要すると思われる.

家兎眼内での所見においてマウス腹腔内と異なるも

日眼会誌 92巻 12号

う一つの点は、細胞の基質(substrata, この場合は IOL 素材)に対する接着性のように思われる.Grinnell³⁰は 細胞接着性(active adhesion)に影響する幾つかの因 子を挙げているが、眼房水と腹腔浸出液の差でもっと も関係あると推定されるのは蛋白含有量であろう.蛋 白質レベルの低い眼房水中にある IOL 上の細胞は、良 く観察すると辺縁での付着状態が強固でなく、少しめ くれ上ったように見えることが多い.また細胞から基 質にそって延びる突起(filopodia)も著明でなく、偏 平な膜状(lammelipodia)となって広がって行くのが 観察される.シリコンは PMMA よりもさらに疎水性 であり、IOL 表面の蛋白薄膜形成にはこのような因子 も考慮する必要がある.

本研究に用いられた走査電子顕微鏡は和歌山眼科医会山 中 守先生のご寄贈によるもので,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眼内レンズまたは関連素 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,シル コ・ジャパン,株式会社ニデック販売,ファルマシア・ジャ パン.参天製薬株式会社,株式会社 HOYA.

文 献

- 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: 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. Ophthalmology 92:135-142, 1985.
- Sievers H, von Domarus D: Foreignbody reactin against intraocular lenses. Am J Ophthalmol 97: 743-751, 1984.
- Ohara K: Biomicroscopy of surface deposits resembling foreign-body giant cells on implanted intraocular lenses. Am J Ophthalmol 99: 304 -311, 1985.
- 8) 鳥飼治彦他:人工水晶体表面の早期変化について. 眼臨 79:752-757,1985.
- 9) 上野山謙四郎他:シリコン眼内レンズの経験.第 7回日本眼内レンズ研究会抄録.眼臨 80:2440,

1986.

- 10) 的場美穂他: 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.
- 11) 的場美穂他: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.
- 12) 上野山謙四郎: 眼内レンズと細胞反応.(1)IOL 上 細胞の染色法と観察. IOL 1:38-41, 1987.
- 上野山謙四郎:眼内レンズと細胞反応.(2)IOL上 に現われる細胞成分.IOL 1:103-106,1987.
- 14) 上野山謙四郎他:眼内レンズと細胞反応.(3)眼内 反応とマウス腹腔内反応の差異.IOL 1: 142 -146, 1987.
- 15) 上野山謙四郎他:眼内レンズと細胞反応.(4)眼内 レンズへのマクロファージ固着性.IOL 2: 99 -105, 1988.
- 16) 上野山謙四郎他:眼内レンズと細胞反応.(5)眼内 レンズ表面の薄膜形成. IOL 2:205-211,1988.
- 17) 上野山謙四郎他:眼内レンズと細胞反応.(6)眼内 レンズ表面の線維性マトリックス.IOL 印刷中.
- 18) 金川龍一他:人工水晶体表面の組織学的観察法. あたらしい眼科 4:866-868,1987.
- 19)金川龍一他:人工水晶体細胞反応に関する実験的研究.(1)トリプシンを用いた透過型電顕による観察.日眼 91:1099-1102.1987.
- 近江俊作他: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.日眼 91:1094-1098, 1987.
- 21) Uenoyama K, et al: Experimental intraocular lens implantation in the rabbit eye and in the mouse peritoneal space. Part I. Cellular components observed on the implanted lens surface. J Cat Ref Surg 14: 187-191, 1988.
- 22) Uenoyama K, et al: Experimental

intraocular lens implantation in the rabbit eye and in the mouse peritoneal space. Part II. Morphological stages of the macrophage on the implanted lens surface. J Cat Ref Surg 14: 192 -196, 1988.

- 23) Uenoyama K, et al: Experimental intraocular lens implantation in the rabbit eye and in the mouse peritoneal space. Part III. Giant cell formation on the implanted lens surface. J Cat Ref Surg 14: 197-201, 1988.
- 24) Uenoyama K, et al: Experimental intraocular lens implantation in the rabbit eye and in the mouse peritoneal space. Part IV Cell adhesion, fibroblast-like cell, and lymphocytic cluster observed on the implanted lens surface. J Cat Ref Surg in press.
- 25) Nielsen MH, et al: Macrophage-lymphocyte clusters in the immune response to soluble protein antigen in vitro. J Exp Med 140: 1260 -1272, 1974.
- 26) 菅 謙治:眼内レンズ移植成績の総括.眼内レン ズ,p163,最新医学社,大阪,1986.
- 27) **早野三郎**:人工水晶体移植術. 眼科 Mook No. 17, 206-226, 金原出版, 東京, 1982.
- 28) Cook CS, et al: Clinical and pathologic evaluation of a flexible silicone lens posterior chamber lens design in a rabbit model. J Cat Ref Surg 12: 130-134, 1986.
- '29) Fogle JA, et al: Clinicopathologic observation of a silicone posterior chamber lens in a primate model. J Cat Ref Surg 12: 281-284, 1986.
- 30) Grinnell F: Cellular adhesiveness and extracellular substrata. Intern Rev Cytol 53:65 -144, 1978.