

硝子体中デキストランの前房への拡散における 後囊の役割

禰 津 直 久 (日本医科大学眼科学教室)

要 約

糖尿病性網膜症患者の白内障手術後に虹彩ルベオーシスが発生することがある。その一因と考えられる新生血管物質の拡散に対する後囊の役割を観るために以下の実験を行なった。家兎の一眼に超音波水晶体摘出術を行い、後囊を切開したものとししないものをつくり、それぞれ他眼は有水晶体眼のままコントロールとした。2カ月以上あけて硝子体腔へ³H-dextran を注入し前房濃度を測定した。後囊切開群、後囊非切開群、有水晶体群の順で前房中濃度の最高値は高く、最高値出現時間も早かった。非線形最小二乗法による近似では、硝子体中初期濃度が後囊切開群、後囊非切開群、有水晶体群の順で高く、硝子体の液化変性の程度を反映していると考えられた。また、硝子体から前房への移動係数は有水晶体群と非切開群の間で差がなかったが切開群ではより大きな値を示した。以上より、後囊非切開眼では硝子体変性が主に、後囊切開眼では硝子体から前房への直接的な拡散の増大と高度な硝子体変性が関与すると考えられた。(日眼会誌 93:1126-1132, 1989)

キーワード：デキストラン，放射性同位元素，無水晶体眼，後囊切開，新生血管物質

The Role of Posterior Capsule on Diffusion of Dextran from Vitreous to the Anterior Chamber

Naohisa Nezu

Department of Ophthalmology, Nippon Medical School.

Abstract

³H-dextran was injected into the vitreous cavity of rabbits, which had a phakic eye and an aphakic eye with the posterior capsule intact or incised. Aqueous humor was aspirated 60, 180, 360, 600, 960, or 1440 min. later and ³H-dextran was counted. The results were simulated with a two-compartment model. The diffusion constant from the vitreous body to the anterior chamber was the same both in aphakic eyes with intact posterior capsule and in phakic eyes, but it was twice as large in incised ones. The simulated initial vitreous concentration was less in phakic eyes and larger in incised one. These results suggest that the initial vitreous body concentration seems lower in phakic eyes. Aphakic eyes have more degenerated vitreous, so the aphakic eye with the intact posterior capsule have degenerated vitreous and incised one have more degenerated ones and diffuse more easily. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 1126-1132, 1989)

Key words: ³H-dextran, Aphakia, Posterior capsulotomy

別刷請求先：113 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学眼科学教室 禰津 直久
(平成元年6月27日受付，平成元年7月24日改訂受理)

Reprint requests to: Naohisa Nezu, M.D. Dept. of Ophthalmol., Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received June 27 1989 and accepted in revised form July 24, 1989)

I 緒 言

近年、人工水晶体の普及により、嚢内摘出術や単純な嚢外摘出術の頻度が減ってきている。しかし、増殖性糖尿病性網膜症の患者では人工レンズをいれない場合が多く、その場合の術式選択も嚢内摘出と嚢外摘出それぞれ利点欠点があり迷うことがある¹⁾。

一つの問題点として術後の網膜症の悪化²⁾³⁾や虹彩ルベオーシスをみることもあり^{4)~6)}、硝子体中の新生血管抑制物質⁷⁾の減少や前房内の酸素濃度低下や、網膜からの新生血管起因物質の前房への遊出増加が原因として考えられている。隔壁として存在する後嚢の有無が硝子体から前房への新生血管起因物質の拡散にどの程度影響を与えているのか観るために、白色家兎眼のモデルを作り放射性同位元素で標識したデキストランを硝子体中に注入し前房への拡散を経時的に観察した。

II 実験方法

白色家兎の一眼に超音波水晶体乳化吸引術を行い後嚢を切開したもの(後嚢切開群)と切開しないもの(後嚢非切開群)の二種類のモデルを作った。それぞれ他眼はコントロール(有水晶体群)とした。術後は消炎のため2ヵ月以上期間をあけて測定実験を行なった⁸⁾。

³H-dextranを硝子体へ注入後、60分、180分、360分、600分、960分、1,440分に各群2羽ずつ(合計24羽)、前房水を採取し、液体シンチレーションカウンターでDisintegration per minutes(以下DPMと略)を測定した。

また、1,440分の実験を行なったもので経時的に耳静脈より血液を採取し血清中の³H-dextranを測定した。

1. 水晶体摘出

体重1.9~3.9kg(平均2.71kg)の白色家兎にミドリソリンP[®]で散瞳し2%セラクター[®](xylazine-hydrochloride)4mg/kgとケタラル[®](ketamine hydrochloride)20mg/kgを皮下注射した⁹⁾。固定器に固定し8倍希釈イソジンで洗眼した後、2%キシロカイン[®]1ccで球後注射した。開眼器をかけ輪部基底結膜切開の後、KPE用ケラトームで強角膜切開を行った。23G ディスポ針の先端を曲げたシストームで前嚢切開を行い(can opener)、次にキャビトロン社製超音波水晶体乳化吸引装置(6500)のU/Sモードで核と皮質を乳化吸引した(US-time 0.7~2.4分、平均1.32

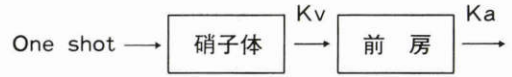


図1 線形コンパートメントモデル

分)。強角膜創を10-0 ナイロンで縫合し、後嚢切開を行うものはシストームで後嚢を静かに最大径で切開し、結膜を10-0 ナイロンで縫合した。

2. 測定実験

手術後2ヵ月以上(平均76.9日)経った体重3.2~4.7kg(平均4.05Kg)のモデル兎に2%セラクター[®](xylazine-hydrochloride)2.5mg/kgとケタラル[®](ketamine hydrochloride)20mg/kgを皮下注射し³H-dextran(平均分子量70,000)(0.1mCi/cc)15μLを硝子体中心部へ注入した。すなわち、ハミルトンシリンジを用いて輪部より8mmの毛様体偏平部から眼球中心部よりやや後方へ向け11mmの深さで静かに注入した⁸⁾。それぞれ、一定時間後(60, 180, 360, 600, 960, 1,440分)にツベルクリン用ディスポシリンジで前房水を160~180μL採取し小試験管にとり、これをマイクロピペットで150μLとり3.5ccのシンチレーション液(Insta-Gel[®])に入れた。液体シンチレーションカウンター(PACKARD TRI-CABB 4640)でDPMを測定した。

3. 解析

硝子体と前房を有する二つの線形コンパートメントモデルを考えた(図1)。前房から硝子体の逆流は微小であり無視でき、また分子量70,000のデキストランは網膜を殆ど通過しないと考えられた¹⁰⁾。全身循環中のデキストラン濃度も低値なので(後述)眼内への流入は無視した。

2つのコンパートメントの濃度変化に対して微分方程式を作ると¹¹⁾

$$dX_v/dt = -K_v \cdot X_v \dots\dots\dots (1)$$

$$dX_a/dt = K_v \cdot X_v - K_a \cdot X_a \dots\dots\dots (2)$$

但し：X_v：硝子体中デキストラン濃度

X_a：前房中デキストラン濃度

K_v：硝子体→前房への移行係数

K_a：前房から眼外への排出係数

Laplace 変換により

$$s \cdot \bar{x}_v - X_v(0) = -K_v \cdot \bar{x}_v$$

$$s \cdot \bar{x}_a - X_a(0) = K_v \cdot \bar{x}_v - K_a \cdot \bar{x}_a$$

$$\therefore \bar{x}_v = X_v(0) / (s + K_v)$$

$$\bar{x}_a = X_v(0) \cdot K_v / (K_v - K_a) \cdot$$

表1 測定データ *コントロールは有水晶体眼

兎 No.	後囊切開	US時間 (分)	手術時体重 (kg)	測定時体重 (kg)	術後期間 (日)	拡散時間 (分)	術眼 (DPM/ μ L)	コントロール眼 (DPM/ μ L)	術眼/コントロール比
1	-	1.4	3.5	4.5	84	60	1.02	0.47	2.16
2	-	1.1	2.4	3.8	70	60	3.75	0.50	7.45
3	-	1.5	2.4	4.3	70	180	15.38	5.94	2.59
4	-	0.8	2.1	3.2	72	180	18.49	2.82	6.56
5	-	1.9	2.9	3.8	84	360	35.13	16.55	2.12
6	-	1.1	2.5	3.9	63	360	122.99	13.24	9.28
7	-	1.2	2.5	4.0	84	600	129.31	27.32	4.73
8	-	1.1	2.7	4.0	70	600	166.66	43.07	3.86
9	-	0.7	2.4	3.8	90	960	246.15	20.11	12.2
10	-	1.7	2.8	4.2	83	960	375.71	47.65	7.88
11	-	0.8	2.4	3.8	84	1440	218.79	54.17	4.03
12	-	0.7	2.0	4.4	95	1440	287.91	47.99	5.99
13	+	1.6	3.2	4.6	77	60	11.47	0.81	14.2
14	+	0.9	2.6	4.0	70	60	19.20	0.63	30.4
15	+	1.7	3.1	4.3	73	180	27.67	7.63	3.62
16	+	0.9	3.2	3.4	77	180	87.83	1.59	55.1
17	+	2.4	2.4	4.4	62	360	117.63	29.05	4.04
18	+	1.6	2.7	4.3	63	360	140.28	15.24	9.20
19	+	0.9	1.9	4.5	95	600	266.70	16.94	15.7
20	+	1.3	3.9	4.7	61	600	621.40	38.70	16.1
21	+	1.9	2.9	4.0	83	960	325.43	87.82	3.71
22	+	1.7	2.5	3.7	83	960	481.90	61.72	7.81
23	+	1.6	2.7	3.9	76	1440	218.56	95.93	2.28
24	+	1.2	3.3	3.8	77	1440	315.91	65.09	4.85

表2 群別平均値

	US時間 (分)	手術時体重 (kg)	測定時体重 (kg)	術後期間 (日)	術眼/コントロール比
非切開群	1.17	2.55	3.98	79.1	5.74
切開群	1.48	2.87	4.13	74.8	13.92
全体	1.32	2.71	4.05	76.9	9.83

$\{1/(s+Ka) - 1/(s+Kv)\}$
 逆 Laplace 変換により
 $Xv = Xv(0) \cdot \exp(-Kv \cdot t) \dots\dots\dots (3)$
 $Xa = Xv(0) \cdot Kv / (Kv - Ka) \cdot \{ \exp(-Ka \cdot t) - \exp(-Kv \cdot t) \} \dots\dots\dots (4)$

本実験での測定は Xa と t であり (4) 式に対し非線

形最小二乗法プログラムで三つの群に対して定数を求め、シミュレーションを行い測定値と比較検討した。

III 結果

表1に各兎の測定データを示す。各群毎の平均値を表2に示した。手術時の体重、超音波時間は後囊切開

表3 拡散時間別測定値 (平均) *コントロールは有水晶体眼

拡散時間 (分)	後囊切開群 (DPM/ μ L)	切開群/コントロール比	後囊非切開群 (DPM/ μ L)	非切開群/コントロール比	コントロール (DPM/ μ L)
60	15.34	25.57	2.38	3.97	0.60
180	57.75	12.83	16.93	3.76	4.50
360	128.96	6.96	79.06	4.27	18.52
600	444.05	14.09	147.99	4.70	31.51
960	403.67	7.43	310.93	5.72	54.33
1440	267.24	4.06	253.35	3.85	65.80

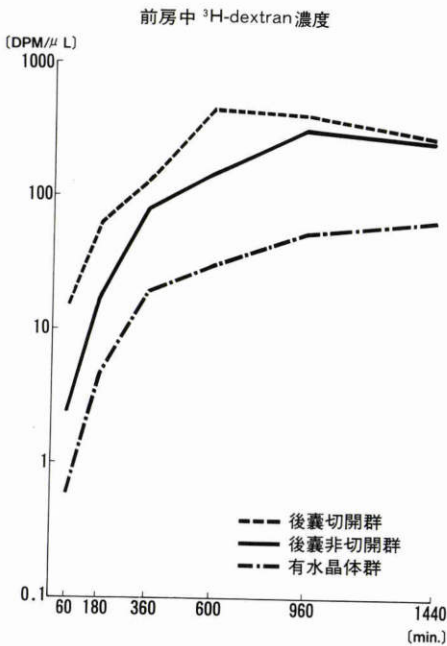


図2 群別測定値

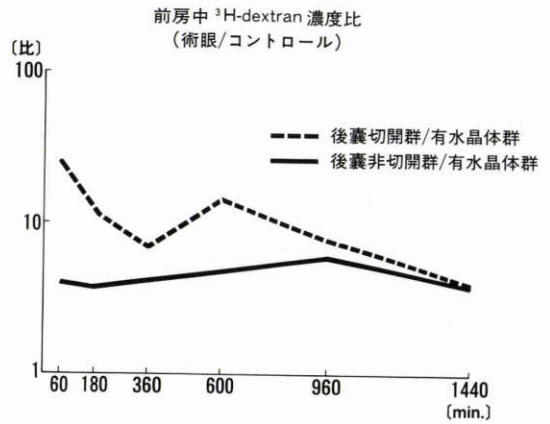


図3 術眼二群と有水晶体群の比

群, 後囊非切開群で差はなく, 術後の放置期間, 測定時の体重も差がなかった。

前房中³H-dextran 測定値を群毎に拡散時間別に集計したものが表3である。図2にこれを片対数グラフで示した。後囊切開群は600分後にピークがあり444.05 DPM/ μ Lであり, 後囊非切開群では960分後にピークがあり310.93DPM/ μ Lであった。一方, コントロールの有水晶体群では1440分以降にピークがあり, 65.80 DPM/ μ L以上と考えられた。

術眼二群の測定値と有水晶体群(コントロール)の測定値の各測定時間に於ける比を図3に示した。後囊切開群, 後囊非切開群の測定値のピークと一致して, 比の値もピークを示している。また, 後囊切開群では

表4 血清中³H-Dextran

測定時間 (分)	測定値 (DPM/ μ L)
60	0.09
60	0.23
180	0.25
180	0.35
290	0.27
360	0.15
480	0.26
600	0.34
960	0.30
1140	0.48
1440	0.66
1440	0.51

60分でも大きなピークを示した。

血清中³H-dextran の測定値は表4に示したが, 最高

でも0.66DPM/ μ Lであり、体循環からの流入は殆ど無視できると考えられた。

注入した ^3H -dextran 15 μ Lの測定値は平均3,949,707DPMであった。

IV 考 按

1. 実験方法

囊内摘出術ではチン氏帯に外力が加わり毛様体に対する影響¹²⁾を考える必要があり、手技的にも複雑になるので、KPE+後囊切開とKPEを術式として用いた。

糖尿病性網膜症では虚血状態に陥った網膜組織から新生血管起因物質(以下NVFと略)が放出され、硝子体を介して前房の虹彩・隅角に作用することが虹彩ルベオーシスの原因の一つとして考えられている¹³⁾。糖尿病患者の白内障手術々後の虹彩ルベオーシス発生頻度は、手術術式により差があり⁶⁾、硝子体から前房へ的高分子物質の移動度の差がその一因と考えられる。NVFは分子量1.5万~10万^{14)~17)}と報告されている。その眼内動態として受動的拡散と能動的輸送が考えられる。NVFは分子量も大きく硝子体腔から前房への移送に関しては受動的拡散が主体だと考えられるが、体循環からのNVFの再流入に関しては能動的輸送の可能性もある。しかし、今回は実験系を単純化するために硝子体腔から前房への受動的拡散のモデルとした。トレーサーを選ぶ上で分子量20,000程度のデキストランでは硝子体腔から網膜を通過して排泄される分も¹⁰⁾考慮せねばならず、分子量70,000の ^3H -デキストランを用いた。

2. 実験結果

3群の測定値は後囊切開群、後囊非切開群、有水晶体群の順で最高値が高く、最高値到達時間も早かった。このことは臨床的に虹彩ルベオーシスが起り易い順⁹⁾と一致している。

本実験に影響を与えるものとして、房水産生の日内変動とケタミン麻酔による房水産生の低下が考えられるが、房水産生の低下は前房中デキストラン濃度を上昇させる。Johnson等の報告¹⁸⁾ではケタミン麻酔による前房中デキストラン濃度の変動は6%以内であり無視できるとしている。本実験では全身的な変動の影響を少なくするために、術眼二群と有水晶体群の測定値を比(図3)で観たが、術眼二群の測定値上のピークと一致して、比の値もそれぞれのピークを示している。切開群では60分にも大きなピークを示しており、これは硝子体液化によるものと考えられる(後述)。全体と

表5 非線形最小二乗法によるシミュレーション
近似係数

	有水晶体群	後囊非切開群	後囊切開群
Xv(0)	148.604	499.99	601.364
Kv	0.000452136	0.00049999	0.00120989
Ka	0.000341224	0.000438569	0.000811043
最大値 (DPM/ μ L)	62.51	196.099	266.598
最大値出現 時間(分)	2520	2160	1020

して切開群は非切開群よりも変化が大きく、これは後囊切開群の構造変化の程度が強いことを示していると思われる。

本実験では160~170 μ Lの前房水を採取したが前房の容量が有水晶体眼で300~400 μ Lであり、房水採取中に後房あるいは硝子体からの流入が増加している可能性がある。後囊切開群では前房容積が大きくなっているとはいえ、硝子体からより流入し易いものと思われる。測定値が実際の前房内濃度よりも大きな値を示している可能性がある。

Thompson等の報告⁸⁾では分子量20,000のデキストランで囊外摘出+後囊切開で前房内最高濃度は210分以内であり、有水晶体眼では1,320分以降であった。本実験では分子量70,000であることを考慮すると、それぞれ600分と1,440分以降という値と適合する。

Johnson等の蛍光デキストランによる有水晶体眼における実験¹⁸⁾では、初期相(24~48H)における前房濃度は変動が大きいとして数値的解析を行っていない。毛様体偏平部の ^3H -dextran 刺入孔からの流出や硝子体中への一回投与後の硝子体中濃度分布が初期相では不均一であることを理由として上げている。しかし、Thompsonの報告⁸⁾でも本実験でも実験初期相に評価しうる値を得ている。Johnson等の蛍光計測では前房内の房水の一部しか測定しておらず、前房内の濃度不均一の影響を受け易いが、Thompsonや本実験では前房水の1/2から1/3に相当する160~170 μ Lを採取・計測したため濃度不均一の問題が少なくなっているためと考えられる。

3. シミュレーション

3群の拡散の差を解析するために、2コンパートメントモデルを用い、それぞれ非線形最小二乗法で近似した係数(表5)を用いて¹¹⁾、シミュレーションを行

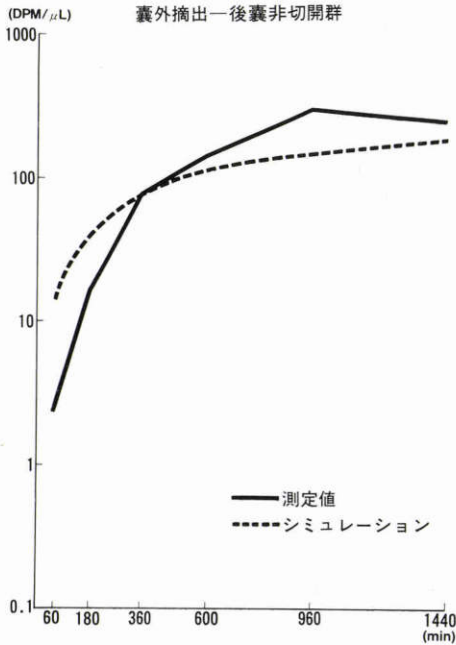


図4 無水晶体眼—後囊非切開群

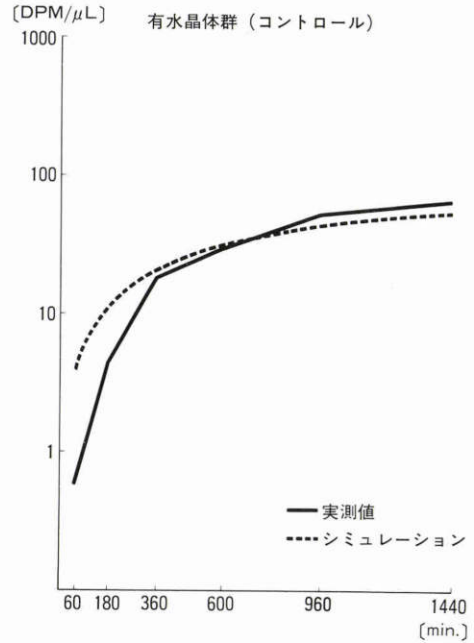


図6 有水晶体群 (コントロール)

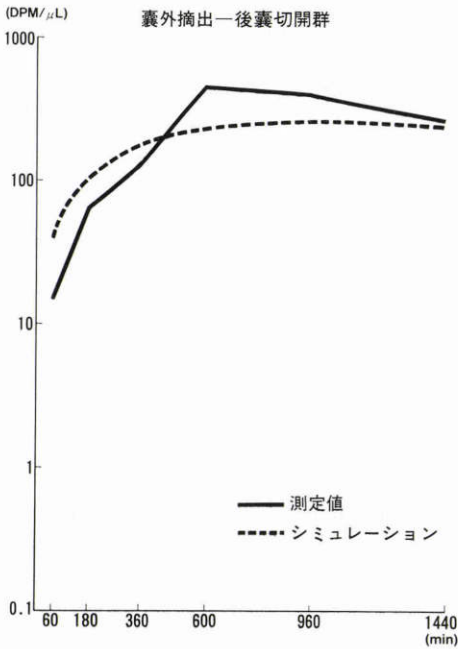


図5 無水晶体眼—後囊切開群

眼で2,068DPM/ μ Lであり、シミュレーションの $X_v(0)$ ははるかに小さな値となっている。計算値はデキストラン投与後速やかに硝子体腔に均一に拡散する場合であるが、実際には有形硝子体がありデキストラン投与後、硝子体腔の濃度の不均一があるため、見かけ上の初期濃度低下となっているものと思われる。従って、 $X_v(0)$ の値は硝子体の液化の程度を反映していると考えられる。水晶体摘出眼では硝子体の液化が認められ、ヒアウロン酸の減少が囊内摘出術で囊外摘出術よりも高度であるという報告²⁰⁾とも一致する。

後囊非切開群(図5)と有水晶体群(図6)は始めの立ち上がりでシミュレーションと測定値を較べると、測定値の方が低値を示している。これは、シミュレーションのモデルは硝子体の存在が考慮されておらず、硝子体が比較的しっかりしているこの二群では単純な2コンパートモデルでは十分に近似し得ないものと考えられる。

硝子体腔から前房への拡散係数である K_v は有水晶体群と後囊非切開群ではほぼ同じであるが、後囊切開群では大きな値を示している。このことは、後囊切開により直接的に硝子体腔から前房への拡散が促進されることを示すが、逆に、後囊が保たれている場合は有水晶体とあまり差が無いことも示唆している。前房からの排泄係数 K_a も後囊切開群では他の二群より大き

なった(図4, 5, 6)。硝子体腔へ投与した15 μ Lの³H-dextranの測定値から計算すると¹⁹⁾硝子体中初期濃度 $X_v(0)$ は無水晶体眼で1,787DPM/ μ L、有水晶体

いが、これは硝子体の液体が強いことと後嚢が切開されているために2コンパートメントモデルより1コンパートメントモデルに近くなっているためと考えられる。

4. 結果

3つの異なった構造を同一のモデルで近似させることにより、各群の構造の性質を解明した。

後嚢が保たれている場合にデキストランが前房へ拡散し易くなるのは、水晶体のスペースの虚脱による硝子体の液化²⁾²⁰⁾が主体と考えられる。後嚢を切開した場合には高度な硝子体の液化と、硝子体腔と前房をバリアーとして隔てていた後嚢が無くなるという2つの機序がはたらいっていると考えられる。

稿を終えるにあたり御校閲下さった清水由規教授と実験に御協力下さった鈴木善博氏に感謝します。

(本論文の要旨は、第92回日本眼科学会総会において講演した。)

文 献

- 坂西良彦：白内障—ICCEとECCE。眼科Mook 37, 眼科顕微鏡手術。東京, 金原出版, 63—74, 1989.
- 森 秀夫, 菅 謙治：白内障手術後に極めて悪化した単純性糖尿病性網膜症。臨眼, 39: 1019—1022, 1985.
- Jaffe GJ, Burton TC: Progression of non-proliferative diabetic retinopathy following cataract extraction. Arch Ophthalmol 106: 745—749, 1988.
- 別所建夫：白内障手術の糖尿病性網膜症に及ぼす影響。眼科, 27: 751—761, 1985.
- 三木正毅, 齊藤伊三雄, 塚原陽子他：増殖型糖尿病性網膜症の術後合併症としてのルベオージスの臨床的検討。臨眼 40: 603—606, 1986.
- Poliner LS, Christianson DJ, Escoffery RF, et al: Neovascular glaucoma after intracapsular and extracapsular cataract extraction in diabetic patients. Am J Ophthalmol 100: 637—643, 1985.
- Taylor CM, Weiss JB: Partial purification of 5.7k glycoprotein from bovine vitreous which inhibits both angiogenesis and collagenase activity. Biochem Biophys Res Commun 133: 911—916, 1985.
- Thompson JT, Glaser BM: Effect of lensectomy on the movement of tracers from vitreous to aqueous. Arch Ophthalmol 102: 1077—1078, 1984.
- Jay WM, Green K: A revised technique for extracapsular lens extraction in the rabbit. Curr Eye Res 3: 763—764, 1984.
- Marmor MF, Negi A, Maurice D: Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. Exp Eye Res 40: 687—696, 1985.
- 花野 学：ファーマコキネティクス。東京, 南山堂, 1—37, 113—156, 1987.
- Miyake K, Miyake T, Miyake C, et al: Outward transport of fluorescein from the vitreous in aphakic eyes. Br J Ophthalmol 69: 428—432, 1985.
- Patz A: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. XXXIX. Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 94: 715—743, 1982.
- D'Amore PA, Klagsbrun M: Endothelial cell mitogens derived from retina and hypothalamus: Biochemical and biological similarities. J Cell Biol 99: 1545—1549, 1984.
- Courty JJ, Lorent C, Moenner M, et al: Bovine retina contains three growth factor activities with different affinity to heparin: Eye derived growth factor I, II, III. Biochimie 67: 265—269, 1985.
- D'Amore PA, Glaser BM, Brunson SK, et al: Angiogenic activity from bovine retina: Partial purification and characterization. Proc Natl Acad Sci USA 78: 3068—3072, 1981.
- Hayreh SS: Ocular neovascularization. Int Ophthalmol 2: 27—32, 1980.
- Johnson F, Maurice D: A simple method of measuring aqueous humor flow with intravitreal fluoresceinated dextrans. Exp Eye Res 39: 791—805, 1984.
- Davis FAD: The anatomy and histology of the eye and orbit of the rabbit. Trans Am Ophthalmol Soc 27: 401—441, 1929.
- McDonnell PJ, Patel A, Green WR: Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. Ophthalmology 92: 1208—1225, 1985.