

眼球冷却下における眼手術に関する実験的研究 (第3報)

前房灌流における血液房水柵に対する低温の影響 (図7, 表1)

本多 文夫^{1,2}・馬嶋 昭生¹・玉井 一司¹ (1 名古屋市立大学医学部眼科学教室
2 土岐市立総合病院眼科)

要 約

10°Cおよび35°Cの温度に保った灌流液 simulated aqueous humor (オベガード®、千寿製薬)を用いて、家兎前房内のみの灌流と虹彩を刺激しながら灌流した場合について、フルオロフォトメトリーを実施し、低温下における前房灌流の血液房水柵に及ぼす影響について検討した。また前房灌流中の眼内温度測定を行ない、眼内温度変化についても検討した。10°Cの灌流液で前房内を灌流すると、前房内水晶体前面と硝子体内水晶体後面の温度は灌流開始5分まで急速に低下し、それ以後低下は緩徐となり、灌流開始20分後から平衡状態に達した。灌流30分後の前房内水晶体前面と硝子体内水晶体後面の温度はそれぞれ15.0°Cと28.2°Cであったが、眼底後極部網膜は温度変化は少なく、灌流60分後に灌流前と比べて、2.0°Cだけの温度低下を示した。60分間前房灌流したものが30分間のものより血液房水柵の破壊が大きい傾向がみられたが、10°Cと35°Cで灌流したもの間には血液房水柵の破壊の大きさに有意差は認められなかった。(日眼会誌 93:384-388, 1989)

キーワード：眼球冷却，眼内温度，前房灌流，血液房水柵，フルオロフォトメトリー

The Local Cooling Effect of Anterior Chamber Irrigation on the Blood-Aqueous Barrier

Fumio Honda^{1,2}, Akio Majima¹ and Kazushi Tamai¹

1 Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

2 Service of Ophthalmology, Toki City General Hospital

Abstract

Local cooling effect on the breakdown of the blood-aqueous barrier (BAB) following anterior chamber irrigation, including additional direct irritation of the iris, was evaluated fluorophotometrically. The rabbit anterior chamber was irrigated with simulated aqueous humor (S-MA₂) the temperature of which was maintained at 35°C or 10°C. The fluorophotometry was performed before and 4, 24, 48 hours and 7 days after irrigation for 30 or 60 minutes. The temperature changes in the anterior chamber, retroental vitreous body and posterior retina were also measured with a thermocouple during irrigation at 10°C.

The temperature of the anterior chamber and the retroental vitreous fell to 15.0°C and 28.2°C, respectively, within 30 minutes after starting irrigation, whereas the temperature drop in the posterior retina was only 2.0°C after 60 min. At 4 hours after 60-minute irrigation, the breakdown of the BAB was greater than following 30-minute irrigation. There was no significant difference in the

別刷請求先：509-51 土岐市土岐津町土岐703-24 土岐市立総合病院眼科 本多 文夫
(平成元年1月13日受付，平成元年2月13日改訂受理)

Reprint requests to: Fumio Honda, M.D. Service of Ophthalmology, Toki City General Hospital
703-24 Tokitsu-cho, Toki 509-81, Japan

(Received January 13, 1989 and accepted in revised form February 13, 1989)

BAB breakdown between eyes irrigated at 10°C and 35°C. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 384-388, 1989)

Key words: Eyeball cooling, Intraocular temperature, Anterior chamber irrigation Blood-aqueous barrier, Fluorophotometry

I 緒 言

低温は医学領域のさまざまな分野において利用されているが、眼科領域で眼球を低温下において手術を施行した場合、眼での創傷治癒や組織反応などにかかる影響があらわれるかについて検討されていない。著者らは前報¹⁾²⁾で、眼球を冷却して手術操作を加えた場合の前房水の蛋白濃度や角膜、虹彩、毛様体の形態的な影響について報告してきた。今回は、前報²⁾と同様に低温の眼内灌流液で前房を灌流することにより眼内を冷却する方法で、眼内手術の主な反応の場である血液房水柵の変化を鋭敏かつ定量的に評価するため fluorophotometry の手法を用いた。

前房内を灌流する場合、血液房水柵障害に影響を与える種々の要因を考えなければならない。灌流液の組成の違い³⁾や眼内操作と輪部切開創の大きさ⁴⁾が重要な因子になるという報告を参考にして、現在最も優れていると考えられる灌流液を用い、可能な限り単純な眼内操作により実験を行った。このようにしてできるだけ低温だけの影響をみるため前房内を冷却し、前房灌流そのものの刺激と虹彩に一定の刺激を加えながら前房灌流した場合、血液房水柵にどのような影響を及ぼすか検討したので報告する。

II 実験方法

1. 前房灌流中の眼内温度測定

実験動物は体重2.5~3.0kg 成熟白色家兎 5羽10眼を用い、pentobarbital (20mg/kg) の静注と ketamine (1mg/kg) の筋注による全身麻酔下で家兎を固定台に固定した。開眼した状態で瞬膜を切除後、21gauge (G) 針を10時の部位、23G 針を2時の部位の輪部角膜側から前房内に刺入した。灌流液には simulated aqueous humor (オベガード®, 千寿製薬) を使用し、前報²⁾と同じ方法により灌流速度は5.0ml/min、眼圧は20 mmHg で灌流液の温度を10°C に保ちながら前房内に刺入した針が虹彩、水晶体に触れないように60分間前房内を灌流した(図1)。温度測定器具には熱電対を利用したマイクロプローブ・デジタル温度計 (MODEL,

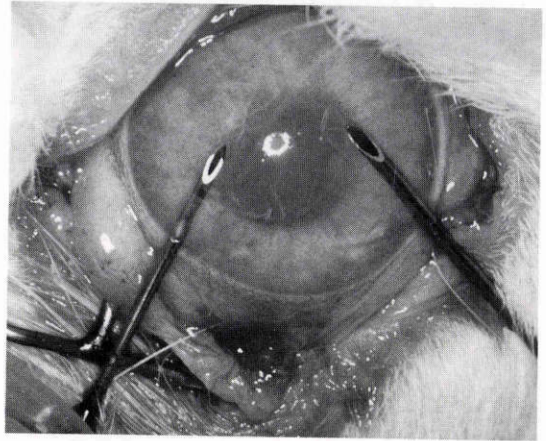


図1 21G 針と23G 針を虹彩、水晶体に触れないように前房に刺入し、10°C の S-MA₂ で灌流する。

BAT-9C, Bailey) と 0.23mmφ で26G 針を使った植込み式のプローブセンサーを使用した。プローブセンサー 2本を6時の部位の輪部と12時の部位の毛様体扁平部から眼内に挿入、前房内水晶体前面、硝子体内水晶体後面、眼底後極部網膜および直腸内の温度を灌流前、灌流開始後1分から1分ごとに5分まで、以後10、20、30および60分まで測定した。実験中の室内温度は20~25°C に保った。

2. 前房灌流眼と虹彩刺激眼の前房内 fluorescein 濃度測定

前房灌流眼においては前述の温度測定と同じ方法で前房内を30分間および60分間灌流した。虹彩刺激眼では21G 針が虹彩表面に平行に接触するように輪部強膜側から、23G 針は虹彩に接触しないように輪部角膜側から前房内に刺入し、前房灌流眼と同じ条件で30分間灌流した。灌流液の温度を10°C と35°C にわけて、前房灌流群12羽22眼 (10°C 6羽11眼、35°C 6羽11眼) と虹彩刺激群 6羽12眼 (10°C 3羽6眼、35°C 3羽6眼) に灌流前、灌流後 4、24時間および1週間に fluorophotometry を行った。また前房灌流眼は灌流後48時間の測定も行った。測定装置には Fluotron Master (Coherent) を使用し、白色家兎に10% fluorescein-Na 溶液 (Alcon) を10mg/kg の割合で静注し、静注後60

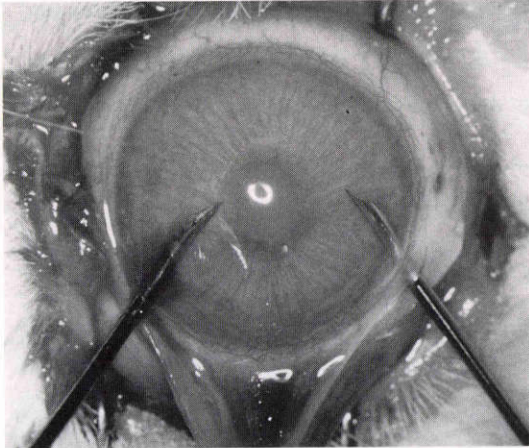


図2 21G 針は虹彩表面に接触するように、23G 針は虹彩、水晶体に触れないように前房内に刺入し、10℃の S-MA₂ で灌流する。

分に前房内中央に相当する部分での fluorescein 濃度を測定した。Fluorophotometry による血液房水柵の評価法としては対象眼における灌流前とその検査時点における前房水の fluorescein 濃度の比で検討した。

III 結 果

1. 前房内灌流中の温度変化

10℃の灌流液で前房を灌流すると、前房内水晶体前面と硝子体水晶体後面の温度は灌流開始5分まで急速に低下し、それ以後低下は緩徐となり、灌流開始20分後から平衡状態に達した。灌流30分後の前房内水晶体前面と硝子体内水晶体後面の温度はそれぞれ15.0℃と28.2℃であったが、眼底後極部網膜は温度変化は少なく、灌流60分後に灌流前と比べて、2.0℃だけの温度低下を示した(表1)。眼内温度の詳しい経時的変化をみるためにマイクロコンピュータ(PDP11/23, DEC)を用いて最小二乗法により回帰直線を求めると、前房内水晶体前面は $y(℃) = 15.7 + 18.25 \times 0.24^x$ (分)、硝子体内水晶体後面は $y(℃) = 28.4 + 8.18 \times 0.67^x$ (分)、眼底後極部網膜は $y(℃) = 36.2 + 1.72 \times 0.62^x$ (分) という指数関数が得られた(図3)。灌流前後における直腸内温度には有意差はみられなかった。

2. 前房灌流眼と虹彩刺激眼における血液房水柵の経時変化

本実験に使用した家兎34眼の灌流前における fluorescein-Na 静注後1時間の前房水中濃度は $1.8 \pm 0.5 \times 10^{-7}$ g/ml であった。

表1 10℃で前房内灌流中の眼内温度変化

	灌流直前 n=10 (mean±SD)	灌流30分後 n=10 (mean±SD)	灌流60分後 n=8 (mean±SD)
眼底後極部網膜	38.0 ± 0.82	36.1 ± 0.89	36.0 ± 0.94
硝子体内水晶体後面	36.8 ± 0.89	28.2 ± 1.17	27.8 ± 0.69
前房内水晶体前面	34.1 ± 1.30	15.0 ± 0.54	15.0 ± 0.63
直腸内	38.7 ± 0.74	38.2 ± 0.94	38.4 ± 1.10

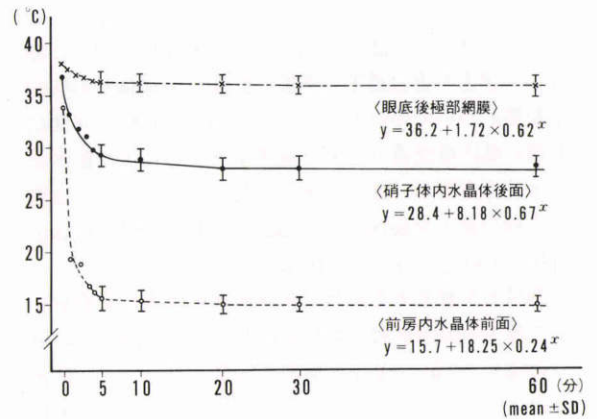


図3 10℃で前房内灌流中の眼内温度の経時的変化 (mean±SD)

10℃と35℃における前房灌流眼と虹彩刺激眼の灌流後4, 24, 48時間および1週間の前房内 fluorescein 濃度の灌流前後比を図4, 5および6に示す。前房灌流眼および虹彩刺激眼において灌流前後比は灌流後4時間に最も大きく、それ以後は経時的に減少し灌流後1週間では灌流前の値に回復した。また10℃と35℃で灌流したものの中には前房灌流眼および虹彩刺激眼のいずれにも血液房水柵の破壊の大きさとその回復過程に有意差は認められなかった。灌流時間の影響をみるために血液房水柵の変化が最も大きい灌流後4時間における前房灌流眼の前房内 fluorescein 濃度の灌流前後比を図7に示す。60分間灌流したものが30分間灌流したものに比べて、血液房水柵の破壊が大きい傾向がみられたが、有意差は認められなかった。また虹彩刺激眼では前房灌流眼と比べて10℃および35℃のいずれにおいても灌流後4時間において有意に大きい血液房水柵破壊がみられた ($p < 0.01$, t-test)。

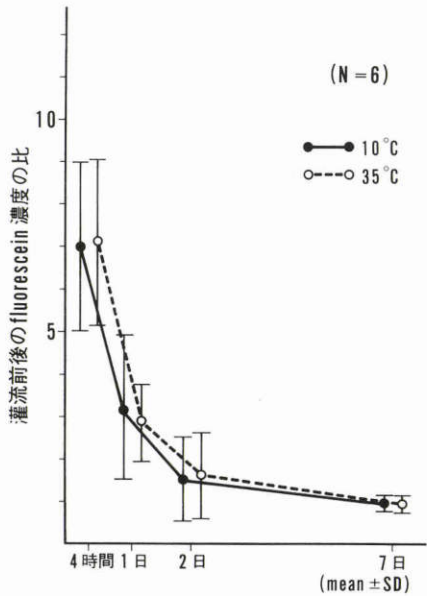


図4 灌流時間30分間における前房灌流眼の前房内 fluorescein 濃度の灌流前後比 (mean±SD)

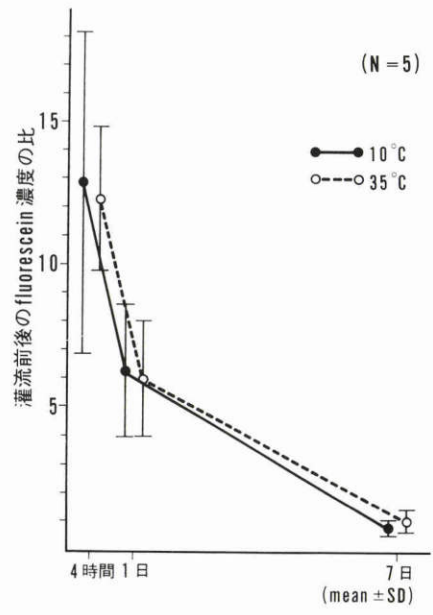


図6 灌流時間30分間における虹彩刺激眼の前房内 fluorescein 濃度の灌流前後比 (mean±SD)

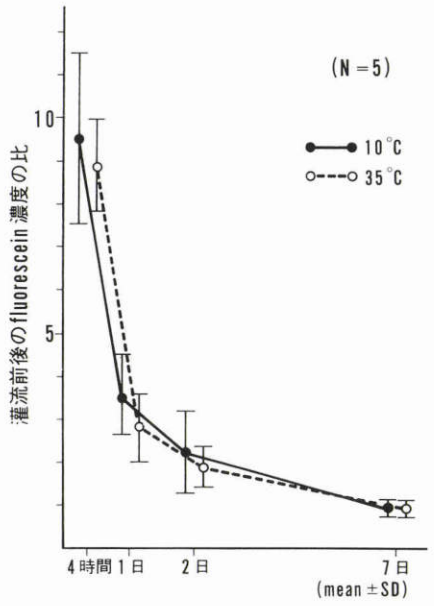


図5 灌流時間60分間における前房灌流眼の前房内 fluorescein 濃度の灌流前後比 (mean±SD)

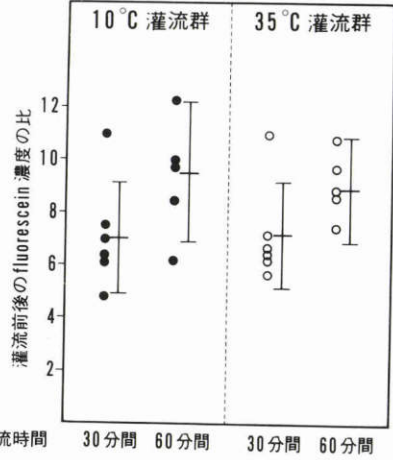


図7 灌流後4時間における前房灌流眼の前房内 fluorescein 濃度の灌流前後比 (mean±SD)

IV 考 按

眼球を冷却した場合の眼内温度変化については、Schwartz⁵⁾、Buco ら⁶⁾、松尾⁷⁾、本多ら¹⁾がそれぞれ異

なった方法で報告している。10°Cで前房内を灌流して眼内を冷却する方法は前報¹⁾の眼球表面を10°Cで冷却する方法よりも前房内を約5°C、硝子体内水晶体後面を約2°C低下させることができた。しかし今回の方法でも網膜の温度変化が最も少なく、松尾⁷⁾が指摘している様に脈絡膜循環の温度調節機能が働いているためと考えられる。

Fluorophotometry による手術後の血液房水柵機能

を評価する方法には、1) 手術眼と非手術眼の前房内 fluorescein 濃度を比較する percent increase⁴⁾, 2) 血漿中 fluorescein 濃度と前房中 fluorescein 濃度の比較⁸⁾, 3) 虹彩の透過係数⁹⁾, 4) 三宅ら³⁾, 著者が行った術前後の前房内 fluorescein 濃度の比較等が使われている。手術後早期においては血液房水柵が大きく破壊され、前房水中に protein-bounded fluorescein や fluorescein monoglucuronide¹⁰⁾などの混入、術後前房容積および房水流量の変化などを考慮する必要があり、適切な血液房水柵障害の指標についていろいろ論議されている。また前房内 fluorescein 濃度が非常に高い場合、蛍光強度が concentration quenching¹¹⁾と呼ばれる現象により実際の値より低下し、正確に前房中濃度を推定できないことがある。したがって手術後早期では厳密な血液房水柵障害を評価するのは無理であり、今回著者らが行なった実験方法は前眼部における解剖学的変化が少ないので、できるだけ単純な評価方法を用いた。

前房内を灌流する場合には、灌流液の組成の違い³⁾, 眼内操作および輪部切開創の大きさ⁴⁾以外に、灌流の条件として灌流速度、灌流圧および灌流液の温度が血液房水柵障害に影響を与えるものと考えられる。今回の実験結果から、灌流液の温度低下よりも灌流量の増加の方が血液房水柵障害に影響を与えやすいと考えられ、灌流量が多い方が少ない方に比べ障害が大きい傾向が認められた。従来報告¹²⁾¹³⁾により、虹彩に機械的刺激を与えた場合、プロスタグランジンが眼内で合成され、血液房水柵の破壊がおき炎症性反応が惹起されてくることはよく知られている。今回の実験結果からも虹彩刺激眼の方が虹彩に機械的刺激を与えなかった前房灌流眼に比べ、血液房水柵の破壊が大きかった。この炎症性反応はアスピリンやインドメサシンの投与により抑えられるので⁸⁾¹³⁾, 本実験では、前房内を冷却して眼内の酵素活性の低下、組織代謝の抑制がこの炎症性反応に影響をあたえるかを検討したが、前房内を15°Cまで低温にすることで血液房水柵の破壊の大きさには影響がなかった。Bucora⁸⁾の白色家兎を用いた実験では角膜表面を冷凍して、虹彩を10°C前後の低温にすると血液房水柵が大きく破壊されることを報告している。前房内を10°C以下に冷却するのは前房灌流における血液房水柵の破壊をさらに大きくすると考えられる。眼内を何度まで低温にすれば、組織障害が最も少なく十分酵素活性が低下し組織代謝が抑制され

るかはわかっていない。今後は、冷却の方法や条件をいろいろ変えて前房内だけでなく硝子体内を含めた眼内全体を冷却した場合の術中、術後の眼内組織に与える影響を検討していきたい。

本研究は文部省科学研究費補助金援助(A) No. 62771384 による援助を受けた。

本論文の要旨は昭和63年1月30日第11回日本眼科学術学会で講演発表した。

文 献

- 1) 本多文夫, 馬嶋昭生, 鈴木 敬他: 眼球冷却下における眼手術に関する実験的研究(第1報). 日眼 90: 665—670, 1986.
- 2) 本多文夫, 馬嶋昭生, 玉井一司: 眼球冷却下における眼手術に関する実験的研究(第2報). 低温の眼内灌流液の影響. 日眼 91: 794—800, 1987.
- 3) 三宅謙作, 朝倉当子: 前房灌流および灌流液と血液房水柵. 眼紀 33: 842—845, 1982.
- 4) Sanders DR, Spigelman A, Kraff C, et al: Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood-aqueous barrier. Arch Ophthalmol 101: 131—133, 1983.
- 5) Schwartz B: Environmental temperature and the ocular temperature gradient Arch Ophthalmol 74: 237—243, 1965.
- 6) Bucora P, Van Horn DL, Schutten WH, et al: Effects of transcorneal freezing on protein content of aqueous humor and intraocular temperature in rabbit and cat. Invest Ophthalmol Vis Sci 1199—1202, 1978.
- 7) 松尾信彦: 脈絡膜循環の特異性. 日眼 84: 2147—2206, 1980.
- 8) 新家 真, 戸塚 清, 沢 充: インドメサシン点眼と白内障術後に於ける血液房水柵透過性—Fluorophotometryによる定量的解析—. 日眼 85: 1279—1286, 1981.
- 9) Sawa M, Sakanishi Y, Shimizu H: Fluorophotometric study of anterior segment barrier function after extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol 97: 197—204, 1984.
- 10) 新家 真, 沢 充, 高瀬正弥: フルオレスセイン内服による眼生理学的研究(第1報). フルオレスセインの体内における動態. 日眼 84: 1003—1011, 1980.
- 11) Romanchuk KG: Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. Surv Ophthalmol 26: 269—283, 1982.
- 12) Eakins KE: Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. Exp Eye Res Suppl 25: 483—493, 1977.
- 13) Neufeld AH, Jampol LM, Sears ML: Aspirin prevents the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. Nature 238: 158—159, 1972.