

シリコンオイルの眼内組織への影響

鈴木 水音*, 岡田 恒治*, 竹内 忍*

石井 康雄**, 山下 英俊***, 堀 貞夫****

*東邦大学大橋病院眼科, **新川橋病院眼科, ***東京大学医学部眼科学教室

****東京女子医科大学糖尿病センター眼科

要 約

シリコンオイルには、角膜障害・眼圧上昇・網膜毒性等幾つかの問題点が指摘されている。そこで、有色家兎に対しシリコンオイル注入を行い、経時的に眼内各組織に対する影響を病理組織学的に検索した。まず、前眼部に対する影響をみるために、前房穿刺により前房内にシリコンオイルを注入した。さらに、後眼部に対する影響をみるために、硝子体切除後硝子体腔にシリコンオイルを注入した。術後3・6・9・12・18カ月後に眼球を摘出し、光学顕微鏡及び電子顕微鏡で観察した。角膜では、18カ月後に retro-corneal membrane にシリコンオイルが貪食された。隅角では、12カ月後初めてシリコンオイルの貪食がみられた。網膜表面には、3カ月後に内境界膜上にシリコンオイルを貪食した遊走細胞の付着がみられ、12カ月及び18カ月後には内境界膜を越えて網膜神経上皮細胞内にシリコンオイルが貪食されていた。以上のようにシリコンオイルは、注入後一定期間を経て前房隅角・網膜内に貪食されており、注入期間が長期の場合は眼組織への影響についての注意が必要である。(日眼会誌 94:160-166, 1990)

キーワード：シリコンオイル，有色家兎，遊走細胞，組織学的研究

The Effect of Silicone Oil on the Ocular Tissues

Mizuto Suzuki*, Tsuneharu Okada*, Shinobu Takeuchi*,

Yasuo Ishii**, Hidetoshi Yamashita*** and Sadao Hori****

*Department of Ophthalmology, Ohashi Hospital, School of Medicine, Toho University

**Department of Ophthalmology, Shinkawabashi Hospital

***Department of Ophthalmology, School of Medicine, Tokyo University

****Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, Diabetic Center

Abstract

It has been pointed out that the silicone oil tamponade can result in complications such as corneal damage, elevation of intraocular pressure and retinal toxicity against. The effect of silicone oil on the ocular tissues was investigated histopathologically by injecting silicone oil into the anterior chamber of the eyes of rabbits. In addition, in order to study its effect on the retina, silicone oil was injected into the vitreous cavity after vitrectomy. The eyes were extracted 3, 6, 9, 12 and 18 months after injection and various tissues were observed by light and electron microscopys. Silicone oil particles were first observed in the retro-corneal membrane 18 months after injection. In the trabecular meshwork silicone oil particles were seen for the first time 12 months after injection. Migrating cells

別刷請求先：153 東京都目黒区大橋2-17-6 東邦大学医学部付属大橋病院眼科 鈴木 水音

(平成元年6月6日受付，平成元年9月12日改訂受理)

Reprint requests to: Mizuto Suzuki, M.D. Dept. of Ophthalmol., Ohashi hospital, School of Med., Toho Univ. 2-17-6. Ohashi, Meguro-bu, Tokyo 153, Japan

(Received June 6, 1989 and accepted in revised form September 12, 1989)

engulfing silicone oil particles were attached to the internal limiting membrane of the retina three months after injection. Twelve and 18 months after injection, silicone oil particles passed through the internal limiting membrane and were engulfed by Mueller cells. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94:160-166, 1990)

Key words: Silicone oil, Rabbits, Migrating cells, Histopathology

I 緒 言

近年、重篤な網膜剥離に対する硝子体手術時、眼内タンポナーデ物質としてシリコンオイルが盛んに使用されるようになってきた¹⁾²⁾。確かにシリコンオイルはタンポナーデ物質として有効であるが、臨床的には角膜障害、眼圧上昇、網膜に対する障害等いくつかの問題点も指摘されている^{3)~7)}。さらに実験動物を用いた研究でもシリコンオイルによると思われる眼内組織に対する障害が報告されている^{8)~11)}。しかし、臨床的に問題となる長期間にわたりシリコンオイルが眼内に残留した際の眼内組織に対する影響をみた報告はない。そこで、今回我々は、有色家兎眼に対しシリコンオイル注入を行い、18カ月間にわたり経時的にシリコンオイルの眼内組織に対する影響を病理組織学的に検討したので報告する。

II 実験方法

1. 実験材料

1.5kgより2.0kgまでの有色家兎に対しDawsoning社製・1000centistrokeのシリコンオイルを注入して実験を行った。

2. 実験方法

1) 前眼部

まず、前眼部に対する影響をみるために前房内にシリコンオイル注入を行った。ネンブタール静脈注射麻酔及びケタラル筋肉注射麻酔の後、1眼に対し24G針を用い前房穿刺により、反対側で前房水を排出しながら、前房内にシリコンオイルを約0.4cc注入した。この際、なるべく一塊となるよう注意した。術後3・6・9・12・18カ月で、2羽2眼ずつの眼球を摘出し、2.5%グルタルアルデヒドで固定した。角膜及び隅角部を切り出し、2%オスミウム酸固定後脱水しエポン樹脂に包埋した。1~2 μ mの厚切切片をトルイジンブルー染色して光学顕微鏡で観察した。さらに、超薄切片を酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色し電子顕微鏡で観察した。

2) 網膜・硝子体

後眼部に対する影響をみるために硝子体腔にシリコンオイルを注入した。ネンブタール静脈注射麻酔及びケタラル筋肉注射麻酔の後、1眼に対し毛様体扁平部より約0.4cc自家血を硝子体腔に注入した。4~6週後、硝子体剥離を確認し硝子体切除を行い、シリコンオイルを硝子体腔内に注入した。そして、術中・術後を通じて網膜剥離を起こしていない眼について、組織学的検索を行った。術後3・6・9・12・18カ月で、2羽2眼ずつの眼球を摘出し、2.5%グルタルアルデヒド固定ののち1)頃と同様の方法で網膜・脈絡膜をエポン樹脂に包埋し、後極部上方網膜を光学顕微鏡及び電子顕微鏡で観察した。今回は、網膜に対する影響をみることを目的としたため増殖膜が形成され剥離をおこした眼球については検討しなかった。

III 実験結果

1. 角膜

肉眼所見としては、シリコンオイル注入後3カ月では角膜の透明性をたもっていたが、6カ月以降では角膜の帯状の混濁が出現し次第に増強していった。組織学的所見としては、シリコンオイル注入後3カ月(図1)では、角膜内皮の重層化及び内皮下の粗な線維性結合組織の僅かな増生が認められた。術後6~12カ月では、内皮下の線維性結合組織の増生が進み、特にシリコンオイルと角膜の接触部分に異常増殖したretro-corneal membraneが観察された。術後18カ月後(図2)には異常増殖したretro-corneal membraneにシリコンオイルが取り込まれていると思われる空胞が認められた。18カ月後の角膜の電顕像(図3)では、retro-corneal membrane内の線維芽細胞中にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空胞が認められた。今回観察したなかには、組織学的にカルシウムの沈着はみられず帯状角膜変性症を発症したものはなかった。

2. 隅角

術後3カ月(図4)では、線維柱帯網の構造の消失が認められるもののシリコンオイルの取り込みはみら

れなかった。デスメ膜及び角膜内皮細胞の空胞は、電顕的観察ではシリコンオイル貪食によるものとは考えられず単なる空胞変性と考えられた。術後6～12カ月の切片でも、線維柱帯網の構造の消失が観察されたが、シリコンオイルの貪食像はみられなかった。術後18カ月後(図5)に初めて、線維柱帯網の消失に加えて隅角内及び毛様体と強膜の間である suprachoroidal space・上脈絡膜腔部の細胞内にシリコンオイルの取り込まれたと思われる空胞が認められた。術後18カ月の隅角の電顕像(図6)では、線維柱帯の内皮にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空胞が認められた。間質には比較的電子密度の高い物質が沈着しており、間質の拡大も認められた。全経過を通じて眼圧の上昇は認められなかった。

3. 網膜

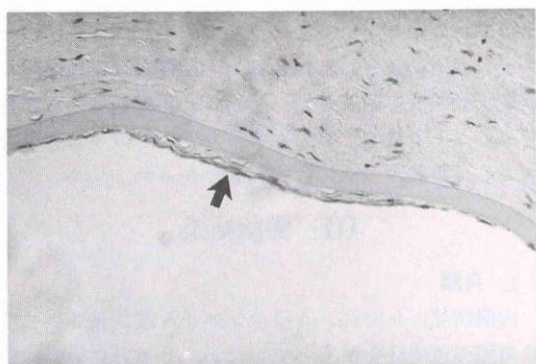


図1 術後3カ月目の角膜の光顕像。角膜内皮の重層化及び内皮下の粗な線維性結合組織の僅かな増生(↑)がみられる(×400, トルイジンブルー染色)。

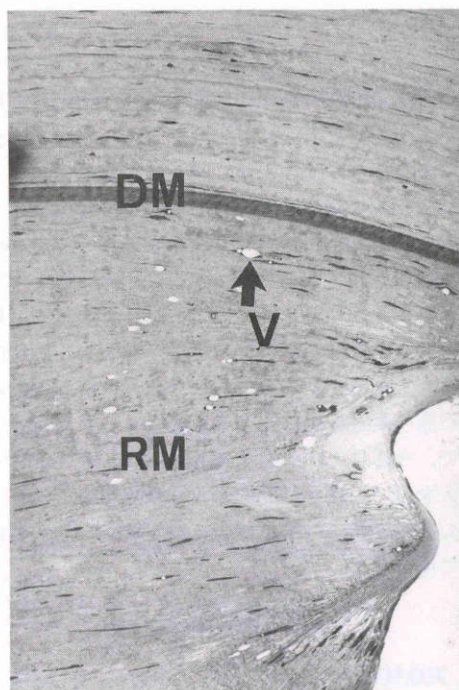


図2 術後18カ月目の角膜の光顕像。異常増殖した retro-corneal membrane (RM) にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空胞(V)がみられる。(DM: デスメ膜)・(×200, トルイジンブルー染色)

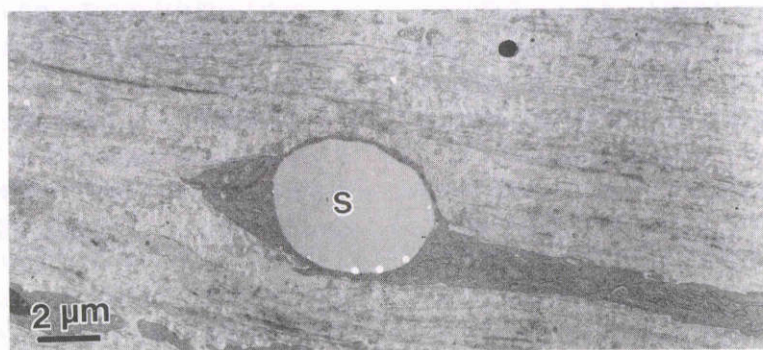


図3 術後18カ月目の retro-corneal membrane の電顕像。retro-corneal membrane 内の線維芽細胞中にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空胞(S)がみられる(×7,300, bar=2μm)。

経線維の軽度の膨化はみられたが、他には大きな変化はみられなかった。網膜内にシリコンオイルの取り込まれたと思われる像はみられなかった。術後6～12カ月でも、網膜内へのシリコンオイル貪食像は認められなかったが、術後12カ月に硝子体腔のシリコンオイル

の乳化がみられた。術後18カ月（図9）で初めて内境界膜を越えて神経細胞層内にシリコンオイルを取り込んだと思われる空泡が認められた。術後18カ月後の網膜の電顕像（図10）では、内境界膜の断裂がみられ、その内側でミュラー細胞内にシリコンオイルを貪食し

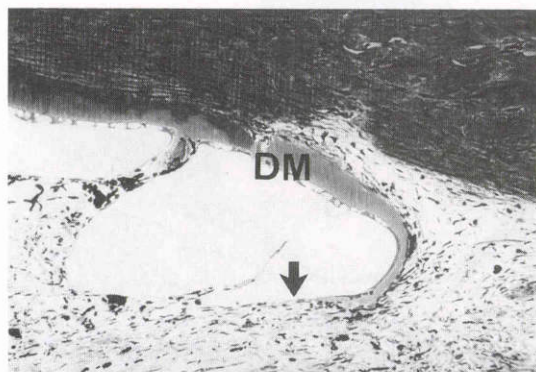


図4 術後3カ月目の隅角の光顕像。線維柱帯網膜構造の消失（↑）及びデスメ膜・内皮細胞内に空泡がみられる。（DM：デスメ膜）・（×400，トルイジンプルー染色）



図5 術後18カ月目の隅角の光顕像。隅角及び supra-choroidal space 部にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空泡（↑）がみられる。（DM：デスメ膜）・（×400，トルイジンプルー染色）

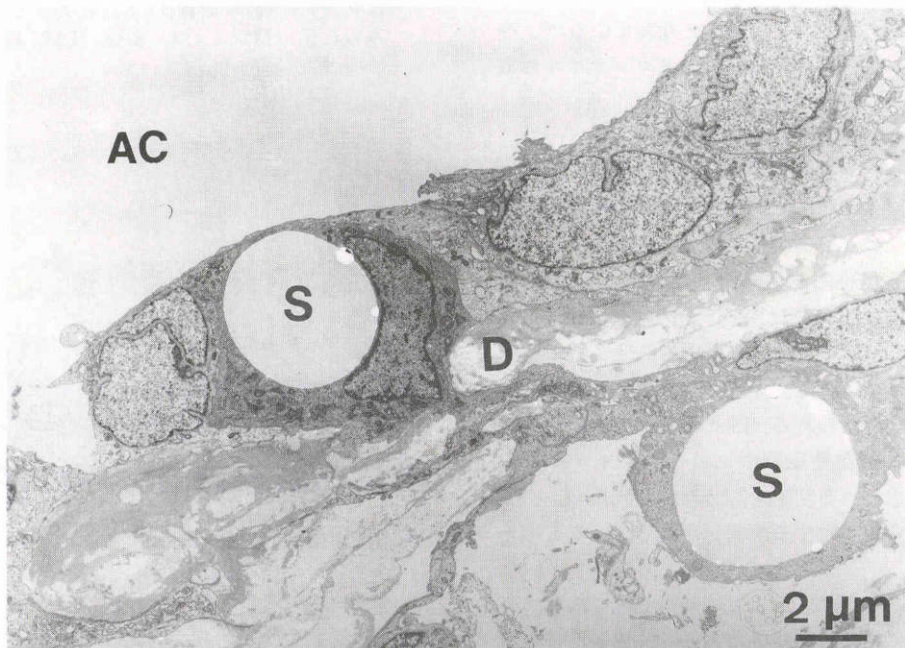


図6 術後18カ月目の隅角の電顕像。線維柱帯の内皮にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空泡（S）がみられる。間質には高電子密度の沈着物（D）がみられ、間質の拡大がみられる。（AC：前房）・（×6,300，bar=2μm）

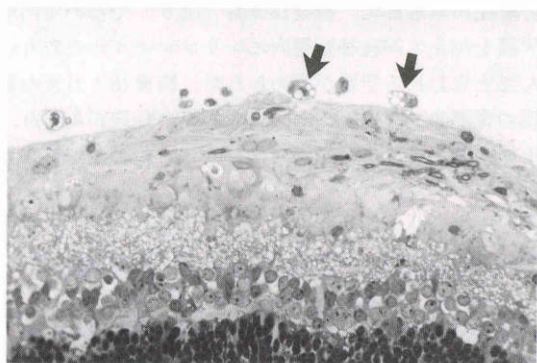


図7 術後3カ月の網膜の光顕像。内境界膜上にシリコンオイルを食食したと思われる大食細胞(↑)がみられる(×200, トルイジンブルー染色)。

たと思われる空胞が認められた。ミュラー細胞が一部内境界膜の断裂部を通して硝子体腔へ突出している像がみられた(図10・矢印)。

IV 考 按

シリコンオイルの使用に際し、帯状角膜変性症、眼圧上昇、白内障、網膜毒性等いくつかの合併症が報告されている。これらの合併症による障害を少しでも減少させるために、シリコンオイルの使用の適応及びその抜去の時期が、現在論争の焦点となっている¹⁾²⁾。今回の実験では、正常組織に対するシリコンオイルの取り込まれる時期について検討した。

1) 前眼部について

今回の実験では、シリコンオイル注入後18カ月の時点でも帯状角膜変性症もしくは胞状角膜変性症の発生は見られなかった。3カ月後に retro-corneal membrane の形成と角膜内皮の病理学的変化がみられた(図1)。時間的に経過をおうと、retro-corneal membrane はシリコンオイルに接している部分が特に肥厚しているのが観察された。シリコンオイルの刺激により形成されたと考えられる。18カ月後に retro-corneal membrane 内の線維芽細胞中にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空胞を認めた。これらは、シリコンオイルの角膜に対する障害を示唆しているものとされた。

隅角に対する障害は、3カ月の時点で既に線維柱帯の萎縮が認められた。経時的にみると、線維柱帯の萎縮は進み18カ月後にはシリコンオイルが線維柱帯内皮及び uveoscleral flow にそった suprachoroidal space の細胞に取り込まれるのが認められた。線維柱帯網の

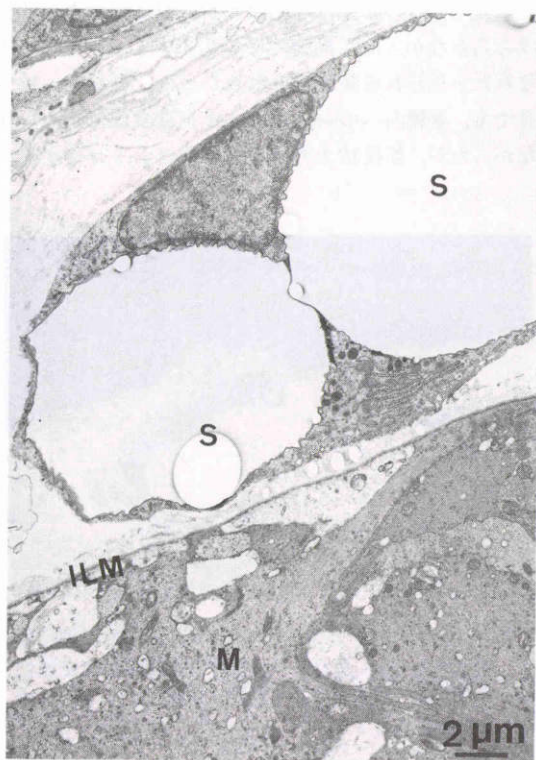


図8 術後3カ月の網膜表面の電顕像。大食細胞内にシリコンオイルを食食したと思われる空胞(S)がみられる。(M:ミュラー細胞, ILM:内境界膜)。(×4,200, bar=2μm)

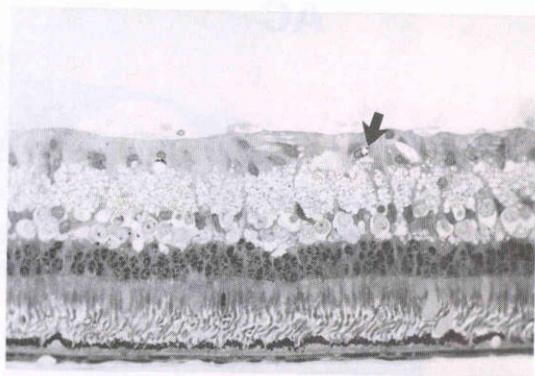


図9 術後18カ月の網膜の光顕像。神経細胞層にシリコンオイルが取り込まれたと思われる空胞(↑)がみられる(×200, トルイジンブルー染色)。

間質に比較的高電子密度の物質が沈着し間質の拡大が認められたが、その本態は不明であった。今回の実験では、特に眼圧の上昇はみられなかったが、suprachor-

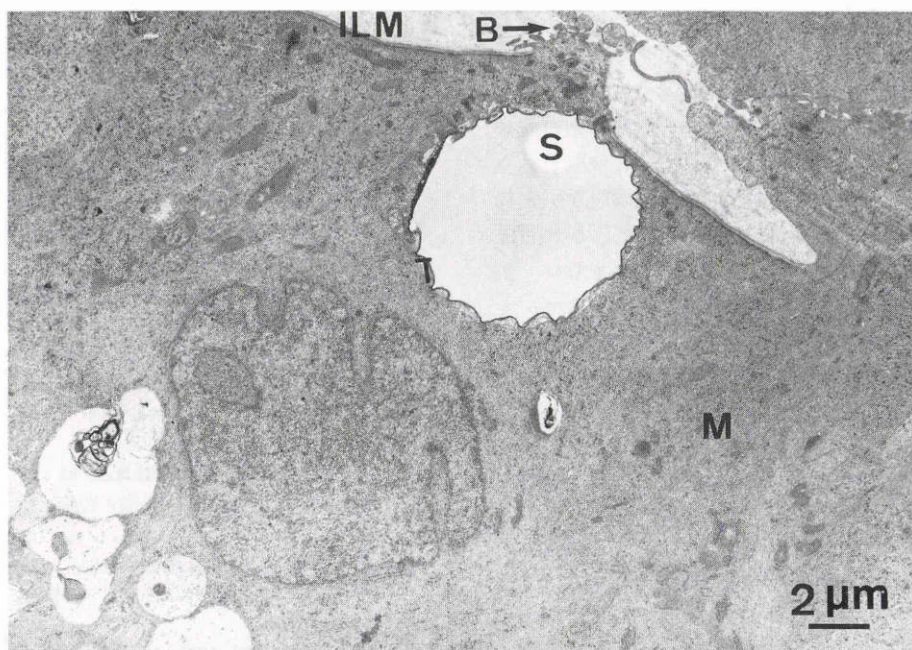


図10 術後18カ月目の網膜の電顕像。内境界膜(ILM)の断裂部(B)の直下にミュラー細胞(M)内にシリコンオイルを貪食したと思われる空胞(S)がみられる。ミュラー細胞には変性はみられない。ミュラー細胞が一部内境界膜の断裂部を通じて硝子体腔へ突出している像がみられる(×6,300, bar=2μm)。

oidal space 部の細胞のシリコンオイルの貪食や線維柱帯網の間質の肥厚及び線維柱帯内皮へのシリコンオイル取り込みが線維柱帯構造の破壊をもたらし、この変化が広範囲に及ぶと房水の conventional 及び unconventional pathway の流出障害になることが示唆される。

これら前眼部に対する影響は、シリコンオイルの前房内迷入及びそれによる角膜や隅角とシリコンオイルとの接触が大きな問題であり、我々の実験ではシリコンオイルの前房内注入後3カ月にはすでに出現している。シリコンオイルの前房内迷入はなるべく避け、発生した際は、早期の処置が必要であると考えられる。

2) 網膜について

佐藤ら⁹⁾は、猿眼に対しシリコンオイル注入を行い3カ月後に内境界膜上に遊走細胞に貪食された細胞塊の形成を報告している。大平ら¹⁰⁾は、乳化シリコンオイルは、注入後1週間で内境界膜を通過しミュラー細胞内に認められることを報告している。このようにシリコンオイルの網膜内への取り込みは、シリコンオイルの乳化を含めた時間的因子が大きな問題になると考えられる。我々の実験結果では、シリコンオイルタンポ

ナーデ後12カ月の時点でシリコンオイルの乳化が認められ、18カ月の時点で剝離のない網膜の内境界膜を越えてシリコンオイルが神経節細胞層の、特にミュラー細胞内に取り込まれているのが確認出来た。ミュラー細胞が一部内境界膜の断裂部を通じて硝子体腔へ突出している像がみられた。Ehrenbegら¹²⁾及びMillerら¹³⁾の家兎硝子体腔への自家血注入実験によるとミュラー細胞の突起が内境界膜の断裂部を通じて硝子体腔中へ突出する像が観察されている。本実験では手順で述べた如く硝子体中へ自家血を注入しており、網膜前増殖膜の形成されていない部分を選んでみたのであるが、ミュラー細胞突起の突出がシリコンオイルに対するミュラー細胞の反応かどうかは現時点では不明である。

シリコンオイルが網膜内に取り込まれるメカニズムとしていくつか考えられる。シリコンオイルが眼内に注入された後、ある一定期間を経て乳化が始まり、大食細胞に貪食され内境界膜上に集積する。そのシリコンオイルは内境界膜の菲薄化もしくは断裂した部分より突出したミュラー細胞の突起に貪食される可能性がある。あるいはシリコンオイルを貪食した大食細胞が

菲薄化もしくは断裂した内境界膜を通り網膜内に入る可能性も否定出来ない。

網膜内にシリコンオイルが取り込まれ空胞を形成しても、網膜自体に対する組織学的な影響は今回の観察ではほとんどみられなかった。しかし、この取り込みが、観察期間の延長に伴い網膜の機能的障害を引き起こすことになりうると考えられる。従って、出来る限りはやくシリコンオイルを抜去するのが好ましい。剝離していない網膜については、少なくともシリコンオイルの乳化の始まる12カ月以内の抜去が必要と思われる。さらに、シリコンオイル下では、増殖組織の再増殖が助長されるとの報告⁷⁾もあり、4～6カ月以内の抜去が望ましいと思われる。

なお、本論文の要旨は第92回日本眼科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 荻野誠周：増殖性硝子体網膜症に対する硝子体手術。シリコンオイルタンポナーデの成績。臨眼 41: 1355—1357, 1987.
- 2) 西村 晋, 永田 誠, 荻野誠周：シリコンオイル注入眼の予後について。眼紀 37: 589—595, 1986.
- 3) 切通 彰, 大路正人, 木下 茂他：液体シリコンによる Band keratopathy. 臨眼 40: 1082—1084, 1986.
- 4) 安藤文隆：糖尿病性網膜症と網膜剝離。シリコンオイルの使用法と効果及び合併症。眼臨 76: 644—649, 1982.
- 5) Bornfeld N, El-Hifnawi, Laqua H: Ultrastructural characteristics of preretinal membranes from human eyes filled with silicone oil. Am J Ophthalmol 103: 770—775, 1987.
- 6) Burk LL, Shields MB, Proia AD, et al: Intraocular pressure following intravitreal silicone iol injection. Ophthalmic Surgery 19: 565—569, 1988.
- 7) Lewis H, Burke JM, Abrarms GW, et al: Perisilicone proliferation after vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 95: 583—591, 1988.
- 8) Gonvers M, Hornung JP, de Courten C: The effect of liquid silicone on the rabbit retina. Arch Ophthalmol 104: 1057—1062, 1986.
- 9) 佐藤 節, 真行内文夫, 古賀佐代子, 他：実験的硝子体切除猿眼へのシリコンオイルタンポナーデの影響。眼紀 38: 458, 1987.
- 10) 大平明弘, 鷺見 和, 京野真三, 他：シリコン網膜症に関する研究。その1。福大医紀 13: 311—314, 1986.
- 11) 荻野誠周, 白川弘泰, 松村美代他：シリコンオイルを培養網膜色素細胞は貪食する。眼紀 35: 580—583, 1984.
- 12) Ehrenberg M, Tresher RJ, Machemer R: Vitreous hemorrhage nontoxic to retina as a stimulator of glial and fibrous proliferation. Am J Ophthalmol 97: 611—626, 1984.
- 13) Miller B, Miller H, Ryan SJ: Experimental epiretinal proliferation induced by intravitreal red blood cells. Am J Ophthalmol 102: 188—195, 1986.
- 14) Sell CH, OcCuen BW II, Landers MB III, et al: Long term results of successful vitrectomy with silicone oil for advanced proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 103: 24—28, 1987.