

# 家兎における硝子体腔内気体注入法による房水フレアの 経時的变化

—前房フレア強度の変化と臨床像—

山 本 和 則

東京医科大学眼科学教室

## 要 約

家兎に硝子体腔内気体注入を行い、前房フレア変化をレーザーフレア・セルメーターを用いて測定した。有色家兎の硝子体に空気、100% sulfur hexafluoride ( $\text{SF}_6$ )、100% perfluoropropane ( $\text{C}_3\text{F}_8$ ) をそれぞれ0.4ml 注入した。正常の平均前房フレア強度は $7.8 \pm 3.0$  photon counts/msec だった。注入後1日の前房フレア強度は、空気注入眼： $18.9 \pm 9.1$ 、 $\text{SF}_6$ 注入眼： $19.5 \pm 11.5$ 、 $\text{C}_3\text{F}_8$ 注入眼： $40.8 \pm 22.8$ と上昇した。空気注入眼ではその後徐々に低下し、 $\text{SF}_6$ 注入眼では、4日まで上昇しその後徐々に低下した。 $\text{C}_3\text{F}_8$ 注入眼では、4日、7日と上昇し14日は低下していたがまだ正常値より高かった。また $\text{SF}_6$ 注入眼では5眼中2眼に、 $\text{C}_3\text{F}_8$ 注入眼では全例に白内障が認められた。この実験結果より、硝子体腔気体注入は血液—眼関門に障害を起し前房フレア強度の変化として表され、気体の膨脹率や硝子体内に残留する期間に相関すると考えられた。(日眼会誌 95: 515—521, 1991)

キーワード：硝子体腔内気体注入、血液—眼関門、レーザーフレア・セルメーター、前房フレア、白内障

## Time Course of Changes in Aqueous Flare Following Intravitreal Gas Injection in Rabbits

Kazunori Yamamoto

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

### Abstract

The quantitative changes of the aqueous flare following intravitreal gas injection were determined by laser flare-cell metry in rabbits. A volume of 0.4ml of air, 100% sulfur hexafluoride ( $\text{SF}_6$ ), or 100% perfluoropropane ( $\text{C}_3\text{F}_8$ ), was injected separately into the vitreous of pigmented rabbits. The normal range of the aqueous flare was  $7.8 \pm 3.0$  (photon counts/msec). Each model showed an increase of aqueous flare on the first day (air:  $18.9 \pm 9.1$ ,  $\text{SF}_6$ :  $19.5 \pm 11.5$ ,  $\text{C}_3\text{F}_8$ :  $40.8 \pm 22.8$ ). Subsequently, the aqueous flare of air-injected eyes gradually decreased, while that of  $\text{SF}_6$ -injected eyes increased on the 4th day, and then gradually decreased. Also that of  $\text{C}_3\text{F}_8$ -injected eyes increased on the 4th day, and the 7th day, then decreased on the 14th day, but it was still higher than normal. Cataracts developed in two of the five eyes injected with  $\text{SF}_6$  and all of the four eyes injected with  $\text{C}_3\text{F}_8$ . These findings revealed that following intravitreal gas injection, disruption of the blood-ocular barrier depended on the expansibility of the gas and the length of time it remained in the vitreous cavity. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 515—521, 1991)

**Key words:** Intravitreal gas injection, Blood-ocular barrier, Laser flare-cell meter, Aqueous flare, Cataract

別刷請求先：160 新宿区西新宿 6—7—1 東京医科大学眼科学教室 山本 和則

(平成2年10月5日受付、平成3年1月9日改訂受理)

Reprint requests to: Kazunori Yamamoto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College.

6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku 160, Japan

(Received October 5, 1990 and accepted in revised form January 9, 1991)

## I 緒 言

現在、裂孔原性網膜剥離、増殖性硝子体網膜症および増殖性糖尿病性網膜症等の網膜硝子体疾患の手術治療の際に、種々の硝子体腔内気体注入法が用られ良好な成績を上げている。この方法は、強膜バックルによる過度な眼球の変形をふせぎ、また眼内タンポナーデ増強効果を簡便に得ることができる反面、合併症として術後眼圧上昇、虹彩炎、白内障、硝子体混濁などが報告されている。また硝子体腔内気体注入法により、裂孔が閉鎖されずに網膜が復位しないと、重篤な合併症として増殖性硝子体網膜症(PVR)が発生する事があり、血液-眼関門の障害が影響している可能性も考えられている。

硝子体腔内気体注入法について、1975年に Constable<sup>1)</sup>が, owl monkey を用いて空気, 70% sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>), 70% octafluorocyclobutane (C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>)を硝子体腔内にそれぞれ注入し、I<sup>131</sup>でラベルした血漿蛋白の硝子体中への漏出を測定することと硝子体の電気泳動で血漿蛋白の増加を証明し、眼血管系の透過性亢進を報告している。またその後、Killey ら<sup>2)</sup>は、家兎眼の硝子体を SF<sub>6</sub> で置換し、硝子体中および房水中の組成を測定して血液-網膜関門障害および血液-房水関門障害が一過性におきたことを報告している。しかし、これらの方法は硝子体に手術操作が加えられており、硝子体手術そのものが大きな侵襲となって組織障害を起こす可能性も考えられ、いまだに硝子体腔内気体注入による血液-眼関門の障害程度は不明なところが多い。

今回の実験の目的は、有色家兎を用いて、硝子体腔内は注入した空気、SF<sub>6</sub>、perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>)の眼内組織への影響を、硝子体手術および前房穿刺などの侵襲なしに、前房フレアと前房細胞数を簡単に繰り返し測定できるレーザーフレア・セルメーター<sup>3)4)</sup>を使用してそれぞれの気体注入における房水蛋白濃度の変化について経時的に測定し、合併症としてみられる白内障の変化についても併せて報告することである。

## II 実験方法

### 1. 実験動物

実験動物には、細隙灯顕微鏡検査および倒像鏡眼底検査にて前眼部、中間透光体、眼底に異常がない体重2.5~3.5kgの正常有色家兎17羽、34眼を用いた。気体注入前の左眼を正常対照群とし、右眼を非術眼として

用いた。また正常対照群と気体注入眼および非術眼との間の統計処理をt検定にて行った。

### 2. 気体注入法

まず、0.5%トロピカミド、0.5%塩酸フェニレフリン(ミドリンP<sup>®</sup>、参天製薬)を点眼して完全散瞳し、塩酸ケタミン(ケタラール50<sup>®</sup>、三共)50mg/kgとキシラジン塩酸塩(セラクタール<sup>®</sup>、バイエル)2.0mg/kg筋注にて全身麻酔を施行した。家兎を粘着テープにて手術台に腹臥位に固定し、左眼を0.4%塩酸オキシブプロカイン(0.4%ペノキシール<sup>®</sup>、参天製薬)にて点眼麻酔後、開眼器をかけたのちミリポアフィルター(マイレックスフィルター<sup>®</sup>、東流メディカル)で滅菌した気体0.4mlを27G針を用いて、6時方向の角膜輪部より1mmの毛様体基底部から硝子体腔内に注入した。注入にあたって針先は双眼倒像鏡にて確認し、刺入部は27G針抜去のさいに鉗子で強膜をつまみ気体の漏出をふせいだ。空気注入を5羽5眼、SF<sub>6</sub>注入を5羽5眼、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入を4羽4眼に施行した。また、27G針で穿刺のみを3羽3眼に施行した。

### 3. 検査方法

注入後、1時間(眼圧測定のみ)、1、4、7、14日に気体注入時と同様な方法で散瞳、全身麻酔を行い、細隙灯顕微鏡検査および倒像鏡眼底検査にて前眼部、中間透光体、眼底検査を行った。眼圧は、空圧圧平式電子眼圧計(Alcon Applanation Pneumatograph<sup>®</sup>)にて測定した。前房フレア強度と前房細胞数は散瞳30分後にレーザーフレア・セルメーター(KOWA FC-1000<sup>®</sup>)を用いて測定し、その際測定装置のディスプレイ上で良好な測定値であることを確認した5回の結果の平均を求めた<sup>5)</sup>。

## III 結 果

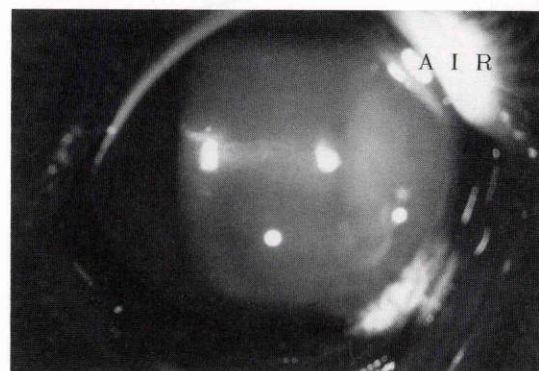
### 1. 臨床所見

1) 前眼部・中間透光体：気体注入直後、角膜は白濁したが翌日の観察時には処置前の状態に戻っていた。空気注入眼における水晶体の変化は、1週間以内に消失する後囊下に限極した可逆性白内障だったが、SF<sub>6</sub>注入眼では5眼中3眼が可逆性、他の2眼が2週間しても消失しない後囊下および皮質にまで及ぶ不可逆性の白内障であった。一方、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では4眼中4眼にやはり2週間経過しても消失しない不可逆性白内障が認められた(図1a, b, c)。

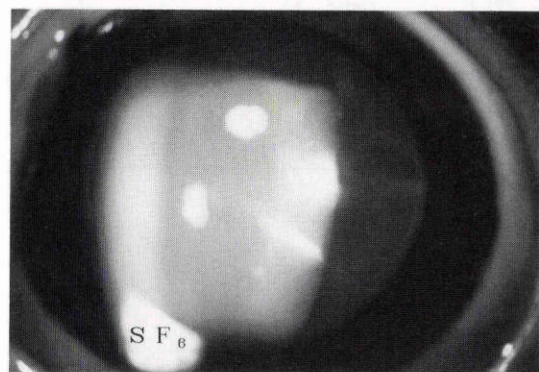
2) 眼底：硝子体腔の気体は、空気注入眼では注入後徐々に吸収して4日でほぼ消失し(図2a)、SF<sub>6</sub>注入眼

では、注入後12~24時間で約2倍に膨張したのち吸収して7日ではほぼ消失した(図2b)。また  $C_3F_8$  注入眼では、注入後気体は膨脹して4日ではほぼ硝子体腔を充満しその後徐々に消失したが、14日でもなお硝子体腔に残存していた(図2c)。

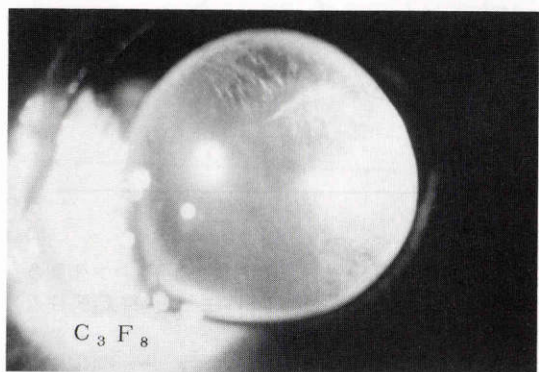
3) 眼圧: 気体注入前の平均は  $17.0 \pm 3.0 \text{ mmHg}$  で、注入直後眼圧は上昇して測定不能となった。しかし、注入後1時間には全例で正常範囲まで下降していた。その後の観察においても眼圧は正常範囲内に止まり、有意な変動は認められなかった(図3)。



a

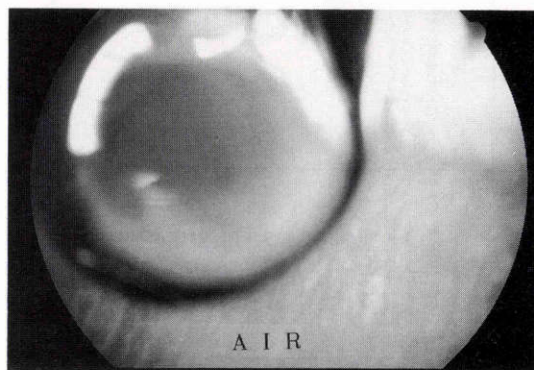


b

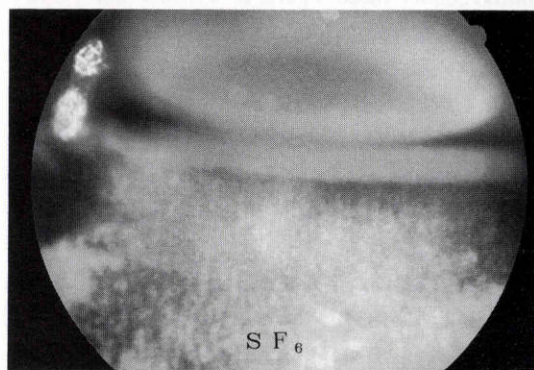


c

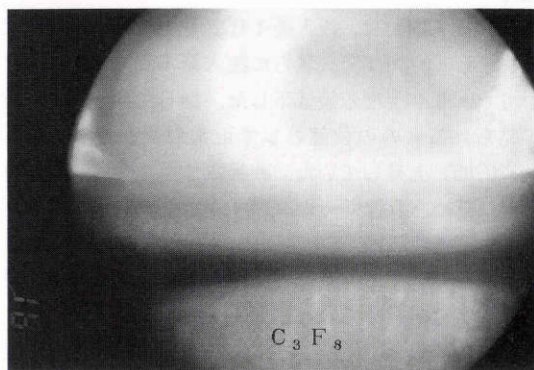
図1 気体注入後の前眼部, 中間透光体所見. a: 空気0.4ml 注入後1日. b:  $SF_6$  0.4ml 注入後4日. c:  $C_3F_8$  0.4ml 注入後7日.



a



b



c

図2 気体0.4ml 注入後1日の眼底所見. a: 空気注入眼. b:  $SF_6$  注入眼. c:  $C_3F_8$  注入眼.

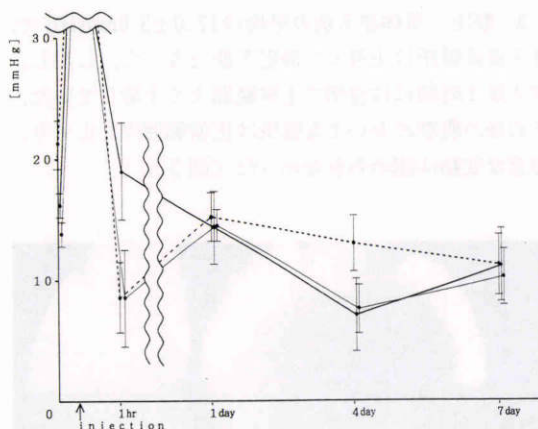


図3 気体注入における眼圧の変動

-----空気注入眼, —SF<sub>6</sub>注入眼, —C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼.  
各々の点におけるバーはSDを現す

## 2. 前房フレア強度

気体注入前の34眼の平均前房フレア強度は $7.8 \pm 3.0$  photon counts/msec で、27G 針で穿刺のみ施行した3眼の値は正常範囲であった。

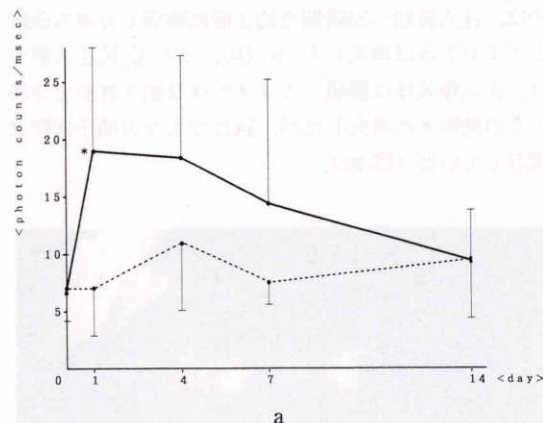
空気注入眼では、前房フレア強度が注入後1日にピークを示し、正常対照群と比べて有意に上昇 ( $p < 0.05$ ) していたが、その後徐々に低下し有意差が認められなくなった。また非術眼では、4日でやや上昇傾向が見られたが正常対照群との間に有意差は認められなかった (図4a)。

SF<sub>6</sub>注入眼では、注入後4日に正常対照群と比べて有意に上昇 ( $p < 0.05$ ) してピークを示したが、その後低下して7日、14日では、有意差が認められなかった。また非術眼では、有意な上昇は認められなかった (図4b)。

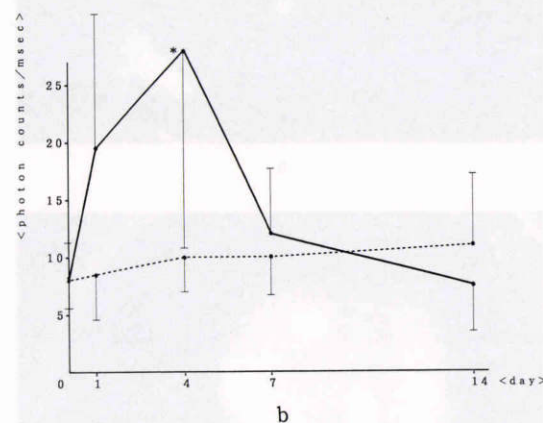
C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では、注入後1日より上昇し4日には高値を示し ( $p < 0.05$ )、さらに注入後7日でピークを示して ( $p < 0.01$ ) その後低下した。14日では、減少傾向が見られるものの依然として正常対照群より有意に ( $p < 0.05$ ) 上昇していた。非術眼では、やはり有意な上昇は認められなかった (図4c)。

また空気注入眼、SF<sub>6</sub>注入眼、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼において、それぞれ対応する非術眼との間にも、正常対照群と同様な有意差が認められた。

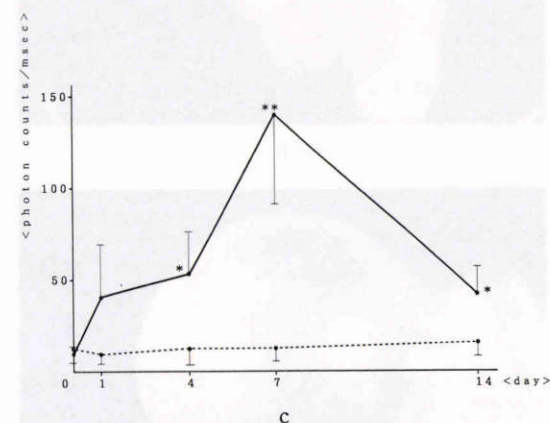
空気注入眼、SF<sub>6</sub>注入眼、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼の前房フレア強度の変動を比較すると、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼のピークと空気、およびSF<sub>6</sub>注入眼のピークとの間には、有意差が認められた ( $p < 0.05$ ) (表1) (図5)。



a



b



c

図4 気体注入眼と非術眼における前房フレア強度の変動。a: 空気注入眼。b: SF<sub>6</sub>注入眼。c: C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼。

各々の点におけるバーはSDを現す。——気体注入眼, -----非術眼

また気体注入眼の術前値を正常対照群とし気体注入眼および非術眼との間でF検定及びt検定にて統計処理を行った。\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

表 1 空気注入眼, SF<sub>6</sub> 注入眼, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 注入眼における前房フレア強度

	pre-op	1 day	4 day	7 day	14 day
Air	6.6±3.4	18.9±9.1	18.4±9.0	14.4±10.8	9.4±4.4
SF <sub>6</sub>	8.2±3.1	19.5±11.5	27.8±17.7	11.9±5.8	7.5±3.8
C <sub>3</sub> F <sub>8</sub>	8.2±3.8	40.8±22.8	53.8±22.4	131.4±40.0	41.5±18.6

(mean±SD): photon counts/msec

表 2 空気注入眼, SF<sub>6</sub> 注入眼, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 注入眼における細胞数

	pre-op	1 day	4 day	7 day	14 day
Air	0.0 (0.0~0.7)	0.1 (0.0~0.9)	0.0 (0.0~2.7)	0.0 (0.0~0.1)	0.0
SF <sub>6</sub>	0.0 (0.0~0.6)	0.6 (0.0~1.2)	0.0 (0.0~1.2)	0.2 (0.0~1.0)	0.2 (0.0~2.1)
C <sub>3</sub> F <sub>8</sub>	0.0 (0.0~2.7)	0.1 (0.0~1.0)	2.3 (0.0~5.0)	4.4 (0.0~31.3)	0.5 (0.0~4.7)

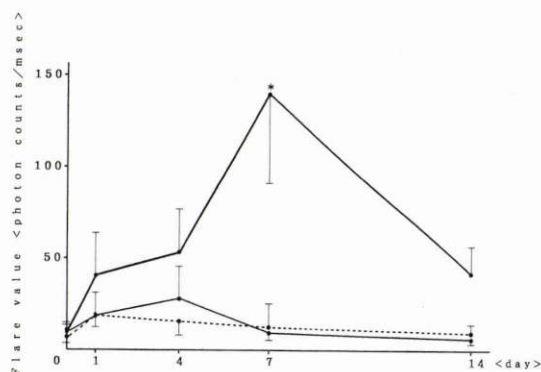
中央値 median (下限値~上限値): /0.075 mm<sup>3</sup>

図 5 気体0.4ml 注入眼における前房フレア強度の変動

-----空気注入眼, —SF<sub>6</sub>注入眼, —C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼.  
 各々の点におけるバーはSDを現す  
 各々の気体注入眼のピークにおける検定. \*:  $p < 0.05$

### 3. 前房細胞数

正常眼34眼の前房細胞数の中央値は0.0 (0.0~2.7) 個/0.075mm<sup>3</sup>だった。C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では、注入後4日で空気注入眼, SF<sub>6</sub>注入眼より高値を示し、さらに注入後7日でピークとなりその後低下したが、測定値のばらつきが大きく正常対照群に対して有意差は認められなかった(表2)(図6)。

## IV 考 按

血液一眼関門に障害が起った時に前房フレアの増強

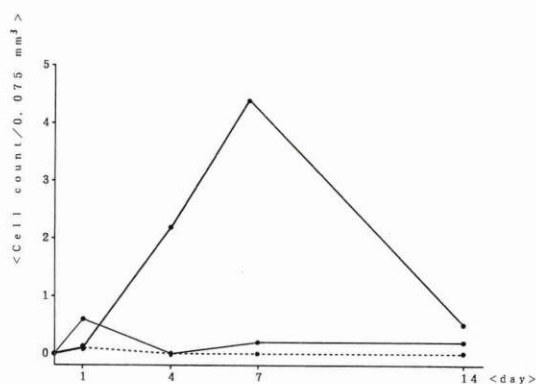


図 6 気体0.4ml 注入眼における細胞数の変動

-----空気注入眼, —SF<sub>6</sub>注入眼, —C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼

および細胞数の増加が認められる事は知られている。

今回の実験において、3種類の気体の眼内での影響を調べるためにレーザーフレア・セルメーターで経時的に前房フレア強度を測定したところ、空気注入眼は1日, SF<sub>6</sub>注入眼は4日, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では7日にピークを示し正常対照群および非術眼との間に有意差が認められた。しかし細胞数については、7日の細隙灯顕微鏡検査においてC<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では、他の注入眼にくらべ前房中にかなり多くの細胞が認められたが、測定値にばらつきが多く有意差が認められなかった。この原因としては、房水中の細胞の分布が必ずしも均一でなく、また範囲が限られた小さな体積での測定だった為と考えられた。

これらの3種類の気体で、前房フレア強度の違いがなぜ起こったかを考えると気体の特性にあると推測される。硝子体腔内の気体は、一旦眼内の液性成分に溶解されてSchlemm管から、または直接眼内組織に吸収されて眼外へ排出されるため、気体と直接眼内組織とが接触する面積が大きく、また時間が長くなればなるほど血液一眼関門の障害が強く起こると考えられる。

3種類の気体は、空気は膨脹せず、SF<sub>6</sub>は1～2日で約2倍、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>では3～4日で約4倍に膨脹するという違いがあり、今回の実験において、家兎の硝子体容積が約1.6mlとすると、それぞれの気体が最も硝子体腔内を占めたときの割合は、空気は1/4、SF<sub>6</sub>は1/2となり、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>ではほぼ充満することになる。C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>が他の2種類の気体と極端に前房フレア強度の上昇が違った原因には、このガスが網膜全体に直接接触したこと、またその時間が長かったためと解釈することができる。すなわち気体の残存時間と膨脹度の差が血液一眼関門障害におおきく関与していると思われる。

気体注入後の前房フレア強度および細胞数の上昇に関与するその他の機序としては、前述の血液一眼関門障害以外に、眼圧の上昇やガスの有毒性、硝子体の液化の有無、硝子体中の蛋白や細胞の前房中へと至る経路の関与などが考えられる。

今回の実験において、硝子体腔内に気体が注入されたことによる急激な眼圧上昇が、眼内環境に影響を与え、前房フレア強度が上昇した可能性が考えられる。しかし眼圧の上昇は、Norton<sup>6)</sup>や池田ら<sup>7)</sup>の報告と一致し、3群とも一過性であり、1時間で正常範囲まで低下したことから、このことが血液一眼関門の障害に関与している可能性は少ないのではないかと考えられた。

またガスの有毒性については、ガスの濃度と相関があると考えられる。ガス濃度は注入時において最も高く、その後は徐々に窒素、酸素、二酸化炭素、水蒸気などを吸収して膨脹するため徐々に低下する。したがってガスの有毒性は注入時において最も強いはずだが、空気、SF<sub>6</sub>、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>の間には有意差がなく、またグラフからみても1日にピークが認められないことから、今回の実験結果ではガスの有毒性が長期にわたり血液一眼関門の障害に影響を与える可能性は少ないと考えられた。

Maurice<sup>8)</sup>は、蛋白の硝子体から房水への経路について家兎眼を用いI<sup>131</sup>アルブミンを硝子体中に注入して

0.163/dayの移行率が認められたと報告している。気体注入により血液一眼関門に障害を起こすか、または硝子体の変化が起こった場合、硝子体の上昇した蛋白が前房中へと至る可能性が考えられる。しかし、硝子体の液化については、1987年にFaublornとBowald<sup>9)</sup>が、家兎眼にC<sub>3</sub>F<sub>8</sub>を注入し硝子体の変化をみているが液化は認められなかったと報告しており、液化による硝子体中の蛋白の上昇が前房フレアの測定値に与える影響は大きくないと考えられた。

また気体注入は、房水動態に何らかの変化を起こしていることが予想されるが、今回の測定にどの程度影響しているかは現時点では特定できない。だが今回の実験において、岸本ら<sup>10)</sup>の実験と同様に、血液一眼関門の障害が空気では2日、SF<sub>6</sub>では2～4日に最も強く起こり、その後回復しているという結果が得られた事は、3種類の気体が血液一眼関門の障害に関与して前房フレア強度の上昇をもたらした可能性を強く示唆させた。

また、硝子体腔内気体注入法の合併症の一つとしてガス白内障がある。Lincoffら<sup>11)</sup>は、家兎眼にSF<sub>6</sub>を注入し6眼中1眼に白内障を認めたのに対して、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では6眼中6眼に白内障が生じたと報告している。今回の実験において、空気注入眼は1週間以内に消失する可逆性白内障であったが、SF<sub>6</sub>注入眼では5眼中3眼が可逆性、他の2眼が2週間しても消失しない不可逆性の白内障であった。一方、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では4眼中4眼に2週間経過しても消失しない不可逆性白内障が認められ、C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>の注入によって高頻度にガス白内障が生じる事が証明された。ガス白内障の成因については、Fineberg<sup>12)</sup>らが、化学的な障害よりむしろ後囊を通過する物質輸送に機械的な障害が生じたものと考えている。C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>注入眼では、前房フレア強度が他の注入気体群に比べ高かったことより水晶体の体部環境に変化をおこし、混濁化を促したと推測された。

今回の実験結果と文献より検討してみると、in vivoにおける気体注入による血液一眼関門障害は、血液一眼関門障害によるものか、あるいは血液一眼関門障害によるものか特定はできなかったが、気体の膨脹率や硝子体内に残留する期間の影響と前房フレア強度の変化とが相関して現された事が解かった。また白内障の発生にこの血液一眼関門の障害に関与する可能性があることが推測された。したがって臨床において、注入気体の選択に関しては慎重に考慮する必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第94回日本眼科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました恩師松尾治亘主任教授に深謝いたすとともに、直接御指導を賜りました臼井正彦教授に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) **Constable IJ, Swann DA**: Vitreous substitution with gases. *Arch Ophthalmol* 93: 416—419, 1975.
- 2) **Killey FP, Edelhauser HF, Aaberg TA**: Intraocular fluid dynamics: Measurements following vitrectomy and intraocular sulfur hexafluoride administration. *Arch Ophthalmol* 98: 1448—1452, 1980.
- 3) 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.
- 4) **Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, et al**: A new quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 132—142, 1988.
- 5) 大鹿哲郎, 新家 真, 増田寛次郎: 正常人眼における前房フレアの日内変動: フレア・セルメーターを用いて. *日眼会誌* 92: 1196—1201, 1988.
- 6) **Norton EWD**: Intraocular gas in the management of selected retinal detachment. *Tr Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 78: 85—98, 1973.
- 7) 池田恒彦, 田野保彦: ガスタンボナーデ時の眼圧の推移について. *眼紀* 39: 606—609, 1988.
- 8) **Maurice DM**: Protein dynamics in the eyes studied with labelled proteins. *Am J Ophthalmol* 47: 316—368, 1959.
- 9) **Faulborn J, Bowald S**: The vitreous after C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> gas installation: Longterm histologic findings after spontaneous reabsorption of the gas in rabbit eyes. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 225: 99—102, 1987.
- 10) 岸本伸子, 大熊 紘, 宇山昌延: 外側血液網膜閉門障害の陰性荷電状態の検索. 第3報. 硝子体内気体注入による障害. *日眼会誌* 94: 654—662, 1990.
- 11) **Linkoff H, Mardirossian J, Linkoff A, et al**: Intravitreal longevity of three perfluorocarbon gases. *Arch Ophthalmol* 98: 1610—1611, 1980.
- 12) **Fineberg E, Machemer R, Sullivan P**: SF<sub>6</sub> for retinal detachment surgery: A preliminary report. *Mod Probl Ophthalmol* 12: 173—176, 1974.