

残留ヒアルロン酸ナトリウム製剤の後房レンズ挿入術後 フレアーに及ぼす影響

釣巻 穰, 清水 昊幸

自治医科大学眼科学教室

要 約

後房レンズ挿入術後に残留したヒアルロン酸ナトリウム製剤(以下 HA 製剤と略記)が術後フレアーに及ぼす影響をフレアセルメーター(FC1000®)を用いて検討した。対象はヒーロン®またはオペガン®を使用した術前術中合併症のない白内障手術例100眼で、術翌日の温流の状態から HA 製剤残留によると思われる温流低下群13眼と温流正常群87眼に分類し、術後7日目まで経過観察した。温流低下群のフレアー値は術翌日7眼(54%)が温流正常群の最高値を越え、観察全期間中、両群間で有意の差を認めた($p < 0.02$)。細胞数も低下群が術後2日目まで有意に増加していた($p < 0.02$)。これらより HA 製剤は術中の組織に対する機械的保護という利点だけでなく、残留時の血液房水柵障害などの問題についても注目する必要があると考えた。(日眼会誌 95: 570-574, 1991)

キーワード: 粘弾性物質, 眼内レンズ, 血液房水柵, フレアセルメーター, 術後炎症

The Effect of Viscoelastic Substances on Postsurgical Blood Aqueous Barrier

Yutaka Tsurimaki and Hiroyuki Shimizu

Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

Abstract

A postsurgical flare was evaluated with a flare-cell meter and the effect of residual viscoelastic substances on the blood aqueous barrier function was studied. The materials consisted of 100 eyes undergoing extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation using sodium hyaluronate products (Healon™: Pharmacia and Opegan™: Santen). The molecular weight is 1.9~3.6 million daltons in Healon and 0.9~1.2 million daltons in Opegan. According to the aqueous warm current on the 1st postoperative day, the eyes were divided into two groups; the poor current group and the normal current group. The poor current group consisted of 13 eyes had static aqueous current, probably due to residual viscoelastic substances from the clinical findings, namely a little pain, foggy general corneal edema and spontaneous recovery of the warm current without specific administrations of antibiotics. Eyes with poor current were recognized in 18% (11/62) among cases with Healon and 5% (2/38) in case with Opegan. Flare values of the poor current group were higher in 7 eyes than the highest of the normal current group on the 1st postoperative day. After the 2nd postoperative day, the median flare value of the poor current group was higher than that of the normal current group.

別刷請求先: 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学眼科学教室 釣巻 穰
(平成2年10月12日受付, 平成2年11月26日改訂受理)

Reprint requests to: Yutaka Tsurimaki, M.D. Department of Ophthalmology, Jichi Medical School.
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan
(Received October 12, 1990 and accepted in revised form November 26, 1990)

The difference was statistically significant throughout the first week ($p < 0.02$). The cell number was also higher in the poor current group on the 1st and 2nd postoperative day ($p < 0.02$). These findings suggest that the residual viscoelastic materials may increase the breakdown of blood-aqueous barrier and/or interfere the barrier recovery. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95 : 570-574, 1991)

Key words: Viscoelastic material, Intraocular lens, Blood aqueous barrier, Flare-cell meter, Post-surgical inflammation

I 緒 言

ヒアルロン酸ナトリウムをはじめとする粘弾性物質の導入は、眼内レンズ挿入を容易にし、手術による角膜内皮への組織侵襲を減少させた¹⁾⁻⁵⁾。しかし、粘弾性物質使用時の炎症増強⁶⁾や房水流出能低下⁷⁾⁸⁾、術後眼圧上昇⁹⁾¹⁰⁾などの新たな問題が報告され、さらに術後残留した粘弾性物質による血液房水柵障害の可能性¹¹⁾¹²⁾も示唆されている。しかし、これら血液房水柵に対する報告は動物実験あるいは術後1回だけの測定であり、臨床例でどの程度継続するかは明らかになっていない。そこで今回、眼内レンズ挿入術後にヒアルロン酸ナトリウム製剤(以下HA製剤と略記)が残留したと推定される臨床例で術後フレアーを術後7日目まで経時的定量的に観察し、非残留例の経過と比較検討したので報告する。

II 対象と方法

1. 対象

対象は当科で老人性白内障のために計画的囊外法で水晶体を摘出し、HA製剤を使用して眼内レンズを挿入した連続100眼である。なお、術後フレアーに影響すると思われる虹彩損傷などの術中合併症やぶどう膜炎などの局所合併症、糖尿病などの全身合併症を持つ症例は検討から除外した。

2. 術式

術式は四面切開法による計画的囊外法で、前嚢を26G注射針で切開し水晶体核を冷凍法または圧出法で娩出、皮質を眼内灌流液(オペガードMA[®]、千寿)灌流下でI/A装置により吸引した。レンズは全例後房レンズ(PMMA, PP 3ピース5°角度付き)を挿入した。HA製剤は二種類の市販品(ヒーロン[®]、ファルマシアまたはオペガン[®]、参天)を用いたが、いずれをどの程度使用するかは術中の状況から術者の選択にまかせた。

レンズ挿入後のHA製剤はヒーロン[®]使用例では全例について術者が充分と思われるまで吸引除去した

が、オペガン[®]使用例では粘性や残留時間、使用量などを考慮し術中の状況から吸引除去するか否かを術者の判断とした。

使用した薬剤は、術中の散瞳とその維持を目的に0.5%トロピカミド・0.5%塩酸フェニレフリン合剤(ミドリン-P[®]、参天)と5%塩酸フェニレフリン(ネオシネジン[®]、興和新薬)、0.5%インドメタシン油性点眼(インドメロール[®]、千寿)を術前3、2、1時間と30分前に点眼した。術後は術翌日より抗生物質とミドリン-P[®]、ネオシネジン[®]、0.1%ベータメタゾン(リンデロン[®]、塩野義)を1日4ないし8回、インドメロール[®]を1日1ないし3回点眼した。なお、ステロイドの結膜下あるいは全身投与は全例で行っていない。

3. 術後経過の観察と測定

術後経過は細隙灯顕微鏡とフレアセルメーター(FC1000[®]、興和)を用いて温流の観察と前房フレアー、細胞数の測定を行った。温流の観察は術後約24時間の時点でを行い、前房中に温流を全くあるいはほとんど認めず角膜に何らかの浮腫状変化を認めるものとそれ以外の2群に分類した(以下、前者を温流低下群、後者を温流正常群とする)。前房フレアーと細胞数は術翌日から術後7日までの毎日、散瞳後1時間前後のほぼ一定時刻に測定し、測定結果はディスプレイ上で良好なサンプリングであることを確認した5回の結果を平均した。なお、前房フレアーは測定値(単位はフォトンカウント/ミリ秒、以下p.c./msecと略記)とin vitroの実験に基づく換算式からウシアルブミン濃度に換算した値(単位はmg/dl)〔前房蛋白濃度換算値=フレアー測定値^{1.01}×5.87〕を併記し、細胞数は単位体積0.075mm³あたりの個数で示した。また、統計学的検討はMann-WhitneyのU検定および χ^2 検定を用いた。

III 結 果

1. 温流低下眼の出現率

対象100眼のうち術翌日の細隙灯顕微鏡所見から温

流低下群に分類したのは13眼(13%)であった。温流低下群に分類した症例の発現率を使用したHA製剤別に検討すると、ヒーロン®使用例では62眼中11眼(17%)であったのに対し、オベガン®使用例では38眼中2眼(5%)とやや低い傾向を示した($p=0.063$)。オベガン®使用例で温流低下群に分類した症例はいずれも術中にオベガン®の吸引除去操作をしていなかった。なお、オベガン®使用例で術中に吸引操作をしなかったのは38眼中23眼であった。

2. 前房蛋白濃度と細胞数の経過

術翌日の前房蛋白濃度は温流低下群では最高256p.c./msec : 1,570mg/dl, 最低41p.c./msec : 250mg/dl, 中央値140p.c./msec : 850mg/dlと高い値を示したのに対し、温流正常群では最高114p.c./msec : 690mg/dl, 最低6p.c./msec : 35mg/dl, 中央値24p.c./msec : 140mg/dlと明らかに低い値であった。また、温流低下群中7眼(64%)のフレアー値は温流正常群の最高値を越えていた。

術後2日目以降は温流低下群・温流正常群とも前房

蛋白濃度は経時的に低下した。しかし、温流低下群の中央値は2日目39p.c./msec : 240mg/dl, 3日目30p.c./msec : 180mg/dlと緩徐な低下を示し7日目に14p.c./msec : 84mg/dlとなるまで14~21p.c./msec : 110~130mg/dlの間で変動していた。これに対し、温流正常群の中央値は2日目17p.c./msec : 100mg/dl, 3日目13p.c./msec : 76mg/dlと急激に低下し、4日目以降も10~12p.c./msec : 62~72mg/dlと低値であった。統計学的にも術後7日目まで有意の差を認めた($p<0.02$) (図1, 2, 3)。

細胞数も術翌日の中央値は温流低下群で55, 温流正常群で25と温流低下群が温流正常群の約2倍となっていた。術後2日以降、細胞数の中央値は温流低下群で2日目25, 3日目15と高く、5日目以降も4~6となっ

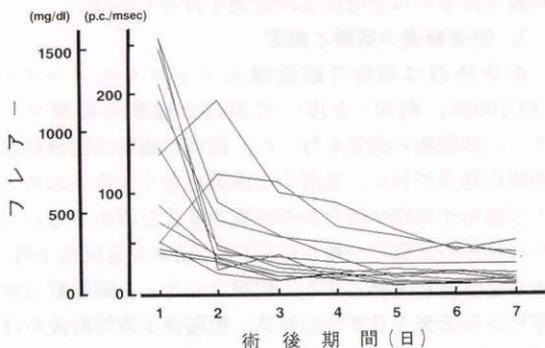


図1 温流低下群13眼のフレアー値術後経過

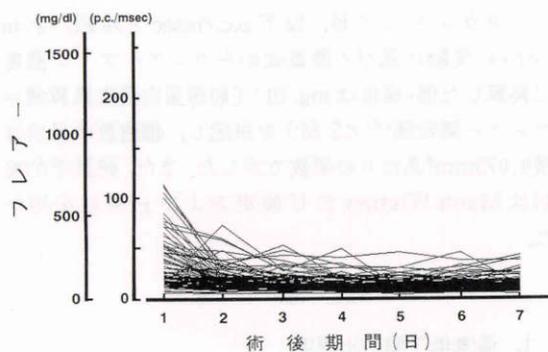


図2 温流正常群87眼のフレアー値術後経過

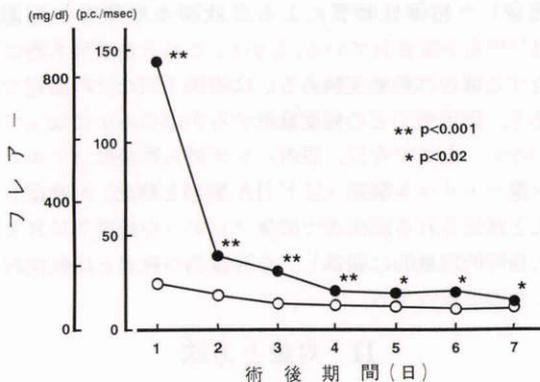


図3 温流低下群(●)と温流正常群(○)のフレアー値術後経過(中央値)

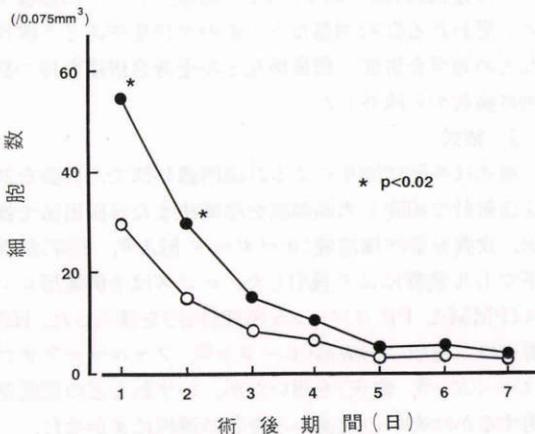


図4 温流低下群(●)と温流正常群(○)の細胞数術後経過(中央値)

ていたのに対し、温流正常群では2日目15, 3日目8となり、5日目以後は3以下となっていた。しかし、各症例間のばらつきが大きく、統計学的には術後2日目まで有意の差を認めただけであった ($p < 0.05$) (図4)。

IV 考 按

内眼手術後の温流低下・消失やフレアー増加は眼内感染症などで観察される。しかし、今回検討した温流低下群は疼痛や眼瞼浮腫などの感染時にみられる所見が温流低下やフレアー上昇などの前房所見に比較し極めて軽度であり、温流正常群と同様の点眼処置だけで増悪を見なかった。また、温流低下群発症率も13%と既報の術後眼内感染発症率¹³⁾に比べ極端に高率であった。一方、温流低下群の発症をHA製剤別に検討すると、粘性が高く吸引除去し難いと思われるヒーロン®使用例での発症率が粘性の低いオベガン®使用例よりも高い傾向を示し、オベガン®使用例では非吸引除去例だけで発症した。これらの点より温流低下群の所見は術中充分吸引除去されず、術後残留したHA製剤に起因する可能性が最も高いと考えられる。

HA製剤残留が推定される前房のスレアー測定値はフレアセルメーターが前房内散乱光強度を計測している¹⁴⁾ことから、HA製剤自身の散乱光によって修飾される可能性がある。前房内に注入したヒアルロン酸ナトリウムは生物学的半減期(ヒーロン®近似の分子量216万で12.9時間、オベガン®近似の117万で8.5時間¹⁵⁾)を考慮すれば、術n日後で約4倍に希釈されると推定される。そこで、術n日後の温流低下群フレアー測定値からin vitroで測定した4倍希釈時のHA製剤散乱光強度を差し引き再度検討した。その結果、依然、両群間で術翌日ならびに術後4日目で有意の差を認めた($p < 0.02$)。今回、オベガン®使用例の一部を除き術中に吸引除去操作をしたことから実際の残留HA製剤濃度は推定値以下と予測され、残留HA製剤の散乱光だけで両群間のフレアー測定値に有意の差異が生じたとは考えられない。

前房内に注入したHA製剤は吸引除去操作を行っても房水流出能を低下させることが眼内レンズ挿入兎眼⁹⁾やヒト剖検眼⁷⁾で報告されている。HA製剤が残留したと推定される温流低下群はこのような房水流出障害が進行した状態であり、房水流出は著しく阻害されていると考える。そのため、前房内容物の眼外排出は遅延し、既にフレアセルメーターやフルオロフォトメ

トリーで報告されているように¹⁶⁾、房水流量の低下に伴うフレアー増加が引き起こされたと思われる。さらに、手術操作による血液房水柵障害で血管から前房中に漏出した物質が前房内に貯留したHA製剤内に滞留しフレアーの低下が遷延した可能性もある。家兎前房にヒアルロン酸ナトリウムなどの粘弾性物質を注入した実験で粘弾性物質注入群の房水蛋白濃度が注入24時間後まで人工房水注入群に比較し有意に高かったとの報告¹¹⁾もこのような機序によると考える。

温流正常群に対する温流低下群のフレアー高値は術後7日目まで継続していた。このように正常な温流を観察し臨床所見からは房水動態も改善したと思われる時期になってもフレアー値に差を認めたことから、HA製剤の残留は房水流出能を低下させるだけでなく血液房水柵も障害すると考える。既にフルオロフォトメリーによる観察では術5日目後で眼内レンズ挿入眼のHA製剤除去群と非除去群間で血液房水柵障害に有意の差異を認めており、HA製剤による血液房水柵障害が示唆されている¹²⁾。残留したHA製剤が直接に血液房水柵を障害するか否かは明かでない。しかし、残留時にみられる高眼圧などの病態が間接的に血液房水柵障害を引き起こしたり、房水流出低下による起炎物質の前房内滞留延長が血液房水柵障害の回復を遷延する可能性などが考えられる。HA製剤残留による血液房水柵障害は微細なレベルでかなり長期に継続すると思われる。

HA製剤はこれまで主に術中の組織保護の観点から論じられており¹¹⁻¹⁴⁾、術後経過については残留時の眼圧上昇などの検討⁹⁾¹⁰⁾が中心であった。しかし、今回検討した温流低下群の経過を考慮すれば残留HA製剤によるフレアー増加も問題になると考える。とくに、温流低下群の発症率がHA製剤を吸引したにもかかわらず、吸引除去例77眼中11眼(14%)と高かったことは、安易な吸引だけではHA製剤が充分除去できないことを示しており、吸引除去法などに何らかの工夫が必要と思われる。また、これまで残留時の眼圧上昇が比較的低いとされていたオベガン®使用例でも非吸引除去例23眼中2眼(9%)で温流低下を認めたことから、血液房水柵障害などを考慮すればHA製剤はすべて術中できる限り吸引除去することが必要であると考える。

文 献

- 1) Graue EL, Polack FM, Balazs EA: The protective effect of Na-hyaluronate to corneal

- endothelium. *Exp Eye Res* 31: 119—127, 1980.
- 2) **Pape LG, Balazs EA**: The use of sodium hyaluronate (Healon®) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology* 87: 699—705, 1980.
 - 3) **MacRae SM, Edelhauser HF, Hyndiuk RA, et al**: The effects of sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, and methylcellulose on the corneal endothelium and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 95: 332—341, 1983.
 - 4) **Hammer ME, Burch TG**: Viscous corneal protection by sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, and methylcellulose. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1329—1332, 1984.
 - 5) **Liesegang TJ**: Viscoelastic substances in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 34: 268—293, 1980.
 - 6) **Hultsch E**: The scope of hyaluronic acid as an experimental intraocular implant. *Am J Ophthalmol* 87: 706—712, 1980.
 - 7) **Berson FG, Patterson MM, Epstein DL**: Obstruction of aqueous outflow by sodium hyaluronate in enucleated eyes. *Am J Ophthalmol* 95: 668—672, 1983.
 - 8) **Hein SR, Keates RH, Weber PA**: Elimination of sodium hyaluronate-induced decrease in outflow facility with hyaluronidase. *Ophthalmic Surgery* 17: 731—734, 1986.
 - 9) **Barron BA, Busin M, Page C, et al**: Comparison of the effects of Viscoat and Healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 100: 377—384, 1985.
 - 10) 高橋信夫, 狩野宏成, 柴田崇志, 他: 眼内レンズ移植後の眼圧上昇に関する検討. *眼紀* 38: 1902—1907, 1987.
 - 11) 真智直子, 三谷洋子, 久保朗子, 他: ヒーロン及びメチルセルロースの家兎眼血液—房水柵に及ぼす影響. *臨眼* 43: 212—213, 1989.
 - 12) 三宅謙作, 水野勝義: Healon (sodium hyaluronate)と血液房水柵. *臨臨* 80: 1347—1349, 1986.
 - 13) **Jaffe NS, Jaffe MS, Jaffe GF**: *Cataract Surgery and Its Complications* (5th ed). St Louis, The CV Mosby Co, 507, 1990.
 - 14) **Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, et al**: New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132—142, 1988.
 - 15) 宮内 聡: 粘弾性物質の基礎. *眼科手術* 1: 123—134, 1988.
 - 16) **Oshika T, Araie M**: Time course of change in aqueous protein concentration and flow rate after oral acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 527—534, 1990.