

シリコンオイル硝子体内注入による家兎水晶体 上皮細胞の変化について

山崎 厚志

鳥取大学医学部眼科学教室

要 約

実験的に家兎眼硝子体内へシリコンオイルを注入し、水晶体混濁の臨床経過および水晶体上皮細胞の変化を注入後2週間から3か月にわたり経時的に観察した。成熟白色家兎に対し、単純硝子体切除術後、片眼にシリコンオイル注入を行い、7眼ずつ細隙灯顕微鏡と透過型電子顕微鏡で観察した。他眼は非注入眼として、単純硝子体切除術のみ行い対照実験に用いた。結果は細隙灯顕微鏡ではシリコンオイル注入眼は、術後1か月ものより後囊下混濁を呈して来た。透過型電子顕微鏡による観察においても、2週間目のものから水晶体上皮細胞の細胞間隙(interdigitation)に接して小空胞様の細胞質内構造がみられた。単純硝子体切除術のみでは、シリコンオイル注入眼でみられた異常所見は観察されなかった。このことより、シリコンオイルの硝子体内注入による水晶体混濁に水晶体上皮細胞の形態学的変化が関与している可能性が示唆された。(日眼会誌 96: 845-851, 1992)

キーワード：シリコンオイル硝子体内注入、水晶体混濁、水晶体上皮細胞、透過型電子顕微鏡、白色家兎

Changes of Rabbit Lens Epithelial Cells after Intravitreal Silicone Oil Injection

Atsushi Yamasaki

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tottori University

Abstract

Using adult albino rabbits, the clinical course of lens opacity and morphological changes of lens epithelial cells were observed from 2 weeks to 3 months after intravitreal silicone oil injection. Simple vitrectomy was performed in both rabbit eyes. One eye with silicone oil injection served as an experimental eye, while another control eye did not receive any injection. Seven examined eyes showed early posterior subcapsular lens opacity from one month after silicone oil injection by slit-lamp microscopy. Small intracellular vacuoles near to the interdigitation of the lens epithelial cells were observed in the 7 eyes from 2 weeks after the procedure by transmission electron microscopy. These changes were not observed in 7 control eyes. As a result, it is surmised that cataract formation after intravitreal silicone oil injection may be associated with morphological changes of the lens epithelial cells. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 845-851, 1992)

Key words: Intravitreal silicone oil injection, Lens opacity, Lens epithelial cell,
Transmission electron microscopy, Albino rabbit

別刷請求先：683 米子市西町86 鳥取大学医学部眼科学教室 山崎 厚志
(平成3年10月15日受付，平成4年2月6日改訂受理)

Reprint requests to: Atsushi Yamasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
Tottori University, 86 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

(Received October 15, 1991 and accepted in revised form February 6, 1992)

I 緒 言

シリコンオイル硝子体内注入は、人眼においてある種の網膜剥離の復位に有効であるが種々の合併症を起こすことが知られている^{1)~4)}。特に水晶体の混濁は必発であるとされている³⁾⁴⁾が、それについての基礎的研究は少ない。今回、シリコンオイルによる水晶体混濁の組織学的変化を調べる目的で、実験的家兎眼硝子体切除術後に硝子体内へシリコンオイルを注入し、水晶体混濁の経過を細隙灯顕微鏡で観察し、水晶体上皮細胞の微細構造の変化を、透過型電子顕微鏡を用いて経時的に観察したので報告する。

II 実験方法

平均 2.5 kg の成熟白兎家兎に対して麻酔(キシラジン塩酸塩(セラクター®) 0.15 ml/kg と塩酸ケタミン(ケタラル®) 1.05 ml/kg を混合筋注)を施し、右眼にはクーパージョン社製 MVS XX にてオペガード MA®灌流下に単純硝子体切除を約 5 分間行い、対照眼とした。左眼には同条件下に単純硝子体切除を行った後にDawcorning社製 1,000 centistokes のシリコンオイルを約 0.5 ml 硝子体内に注入し実験対象眼とした。術後の眼圧も差がないように注入前はやや低眼圧にし、硝子体出血や網膜剥離の生じたものには注入せず実験から除外した。そして、いずれも術中に水晶体の損傷のあったものは実験から除外し、それぞれ術後 2 週間、1 か月、3 か月についてそれぞれ 7 眼ずつ以下の方法で観察した。

1. 細隙灯顕微鏡による観察

ミドリリン P®で散瞳して、細隙灯顕微鏡(カールツァイス社製)で観察し、同時に写真撮影した。

2. 透過型電子顕微鏡による観察

摘出した水晶体を 2%グルタルアルデヒドで、4℃、6 時間固定したものを細切し、1%オスミウム酸-0.1%リン酸緩衝液で再固定した。さらに、アルコール系列で脱水、エポキシ樹脂包埋したのち、超薄切片を作成し、酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色を行って、H-300 型透過型電子顕微鏡(日立)で観察した。

III 結 果

1. 細隙灯顕微鏡所見

実験対象眼であるシリコンオイル注入眼では、術後 1 か月より 4 眼に水晶体の後嚢下混濁が観察され始めた。術後 3 か月になると、7 眼全例に後嚢下混濁を認

めたが、中には前、後皮質にかけて強い水晶体混濁を呈したものもあった(図 1)。対照眼であるシリコンオイル非注入眼では、術後 3 か月のものまででは、水晶体の混濁を来したものは 1 例もなかった。

2. 透過型電子顕微鏡所見

水晶体上皮細胞の観察にあたっては、観察部位を統一するために赤道部に近い部位について比較した(図 2)。その結果、シリコンオイル注入眼では、術後 2 週

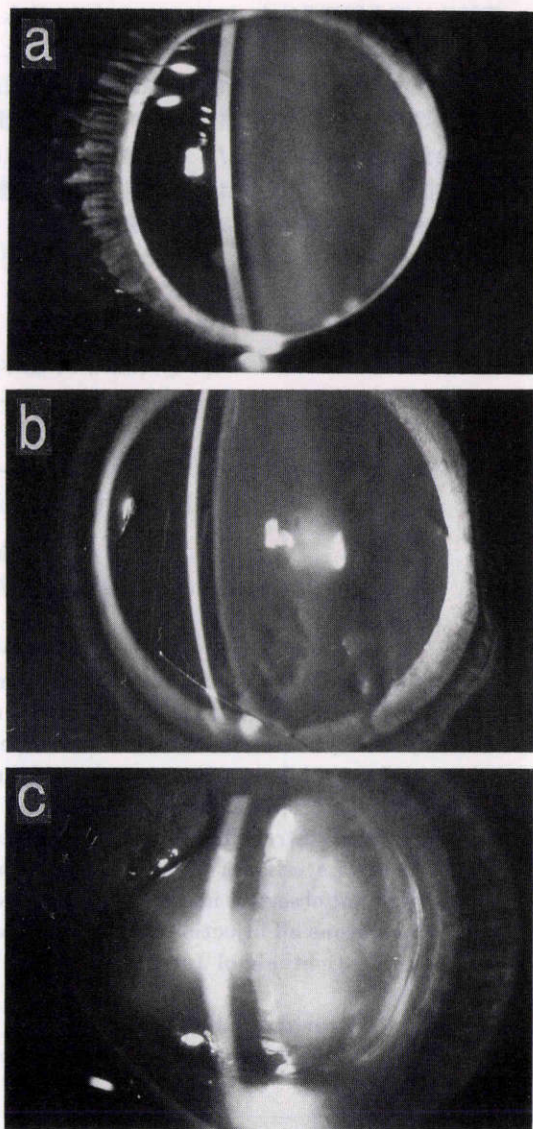


図 1 シリコンオイル注入眼の細隙灯顕微鏡写真。(a) 術後 2 週間目、(b) 術後 1 か月目、(c) 術後 3 か月目。術後 2 週間目のものには水晶体混濁は見られない。

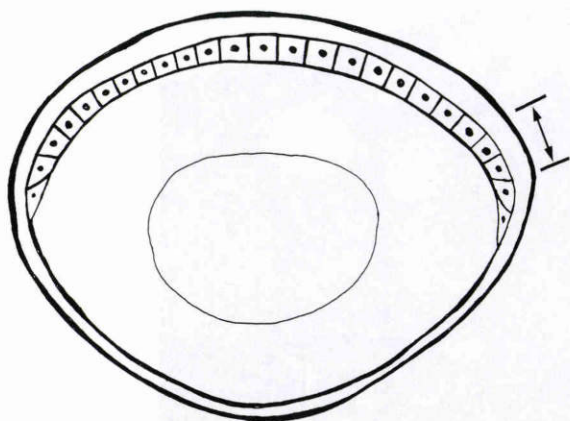


図2 水晶体の観察部位。
矢印で示す赤道部に近い部位を細切して観察した。

間のものでは、interdigitationに接した細胞質内に小空胞様の微細構造が観察された。この構造変化はこの時点では、水晶体上皮細胞の皮質線維に近い部位に限局していた。この構造は7眼全例に認められ、白内障発生に先行していると思われた。術後1か月のものでは、この構造変化は更に増加した。術後3か月になると、更に増加し、前囊側にまで広範囲に見られた(図3)。シリコンオイル非注入眼では、これらのinterdigitation周囲の所見は認められなかった(図4)。

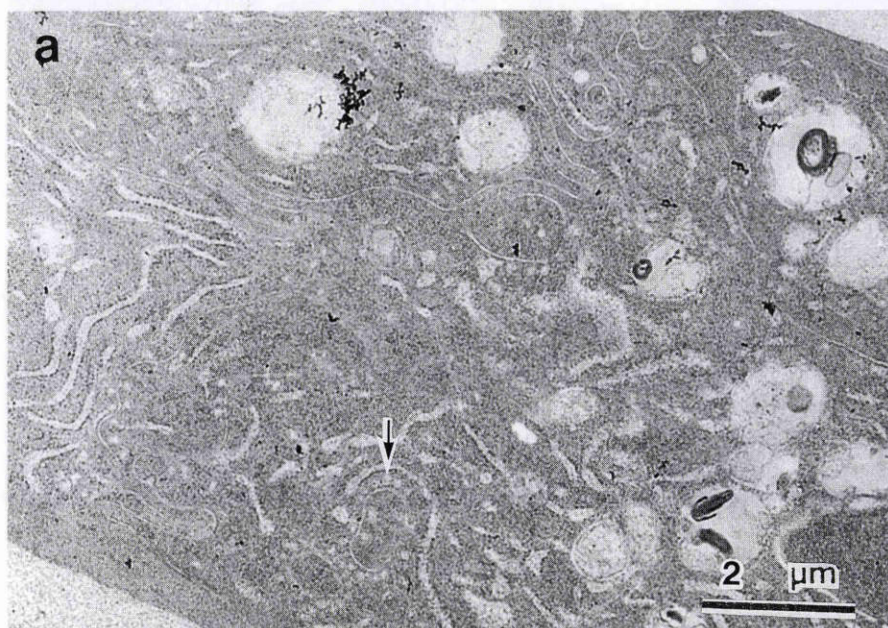
この構造は拡大して見ると、細胞膜と連続しているものもあり、interdigitationに接して小空胞様に細胞膜が陥入している様に認められた(図5)。

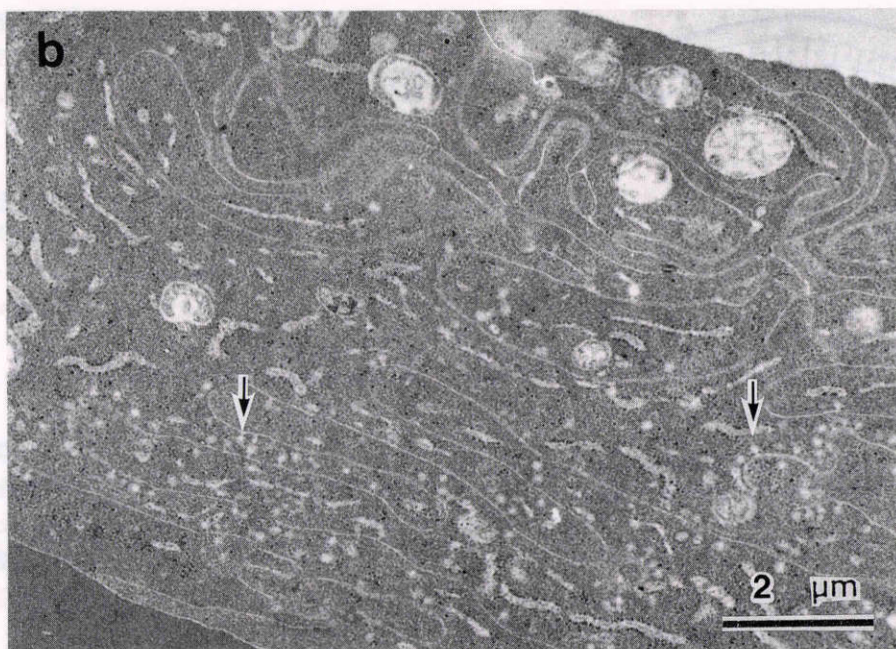
IV 考 按

1958年、Stone⁵⁾がシリコンオイルを家兎眼硝子体内に注入し、無害であることを発表し、1962年、Cibisら⁶⁾が臨床でfluid-gas exchangeとともに用いることが有用であるとしてからシリコンオイルは種々の難しい網膜剥離の手術に用いられてきた。しかし、その合併症の中には対処の困難なものも多く、近年では問題となっている^{1)~4)}。

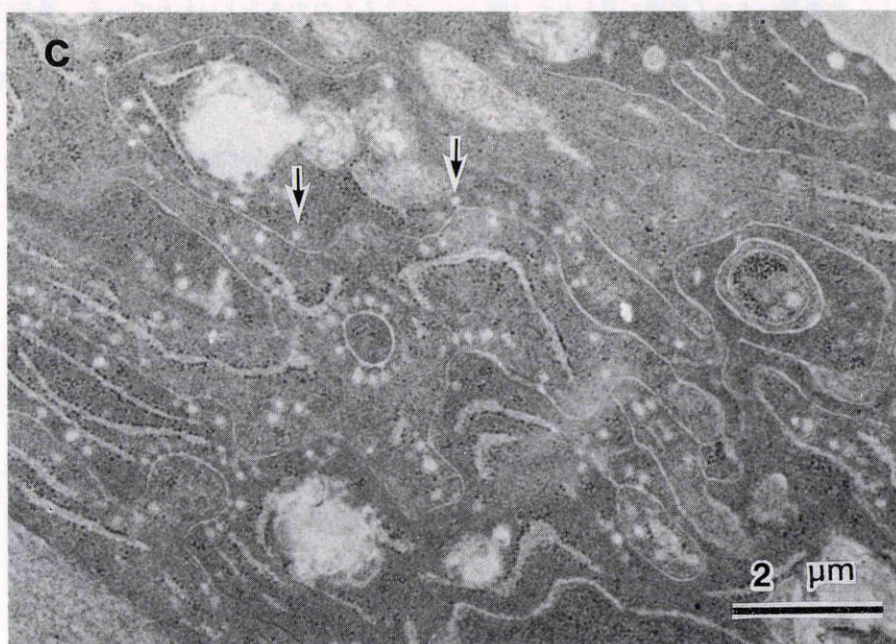
人眼のシリコンオイル硝子体内注入に際しては、白内障、帯状角膜変性、眼圧上昇、網膜毒性、視神経萎縮等の合併症が報告^{1)~4)}されているが、なかでも白内障はほぼ必発とされており³⁾⁴⁾、一般に通常の網膜、硝子体手術よりシリコンオイルを用いた場合に白内障はより高率に生じるものと思われる。

シリコンオイル注入による水晶体混濁の原因については種々考察されているが、主に手術時の水晶体への機械的侵襲、あるいはシリコンオイルそのものの接触によるものであるといわれている。適次の文献では、水晶体混濁はその毒性というよりもシリコンオイルの接触部位のみにて生じるというものや、術中操作で水





3b

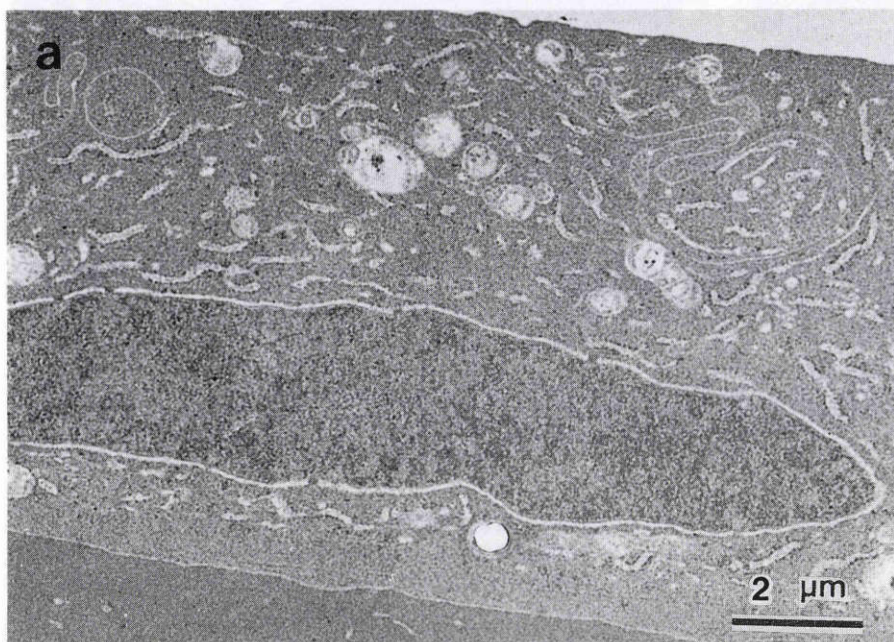


3c

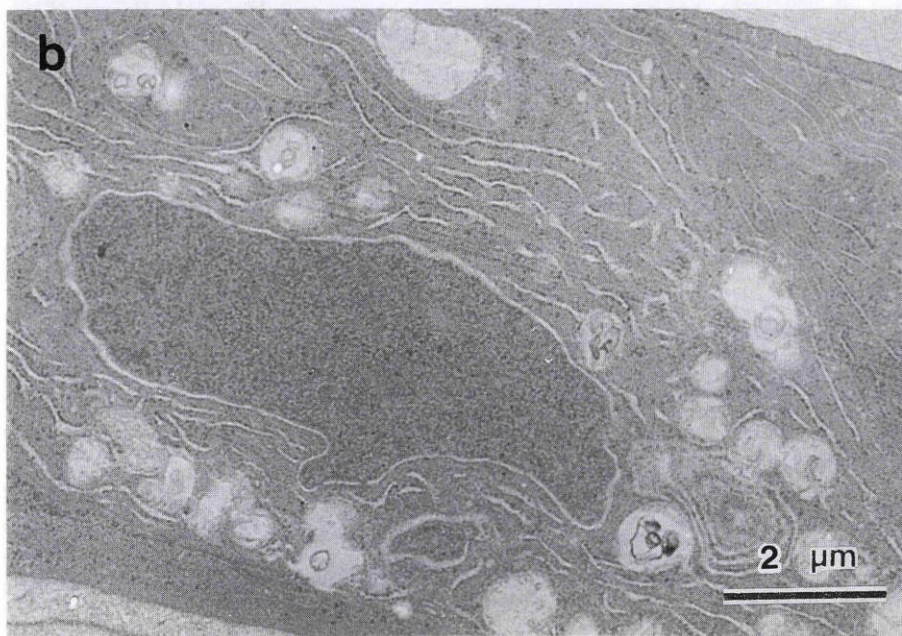
図3 シリコンオイル注入眼の水晶体上皮細胞の透過型電子顕微鏡写真。
いずれも上方が前囊側，下方が皮質側である。(a) 術後2週間目，(b) 術後1か月目，
(c) 術後3か月目。Interdigitationに接する細胞膜の小空胞様陥入構造(矢印)がみ
られ，経時的に増加している。(×10,000)

晶体に接触している部位のみに混濁を生じ外傷性白内障がその主な原因であるというものがある⁶⁾。動物実験では、Armarly⁷⁾が1962年、猫や家兎の硝子体内にシリコンオイルを注入する実験を行い、水晶体損傷の

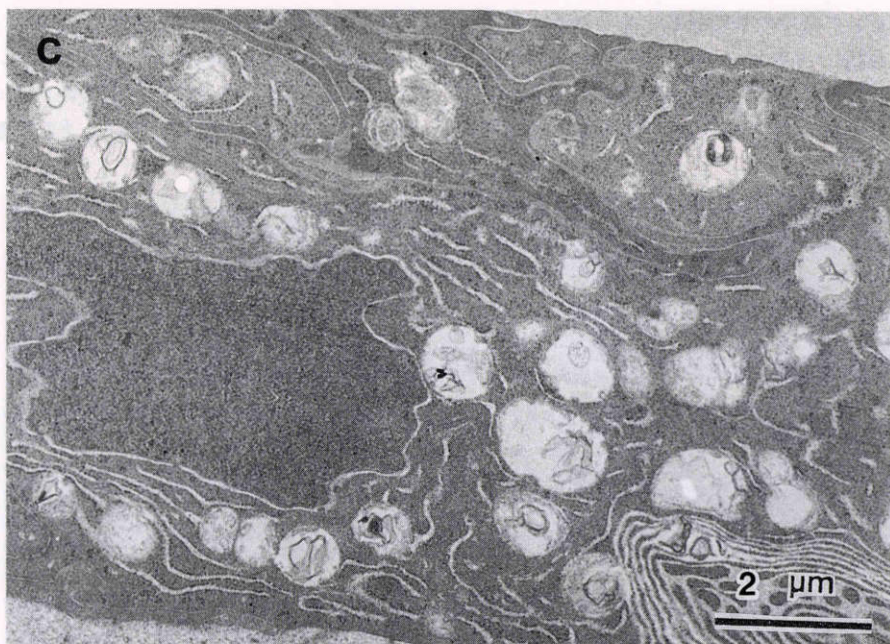
部位にのみ白内障を生じたとし、Leaverら⁸⁾はオイルの接触部位にのみ白内障を生じたとしている。Scott⁹⁾のみは人眼における網膜剥離術後のシリコンオイル注入眼に水晶体上皮細胞の過形成を光学顕微鏡的に示し



4a



4b



4c

図4 シリコンオイル非注入眼の水晶体上皮細胞の透過型電子顕微鏡写真。いずれも上方が前囊側，下方が皮質側である。(a) 術後2週間目 ($\times 9,000$), (b) 術後1か月目 ($\times 11,000$), (c) 術後3か月目 ($\times 10,000$)。経時的に特に変化は見られない。

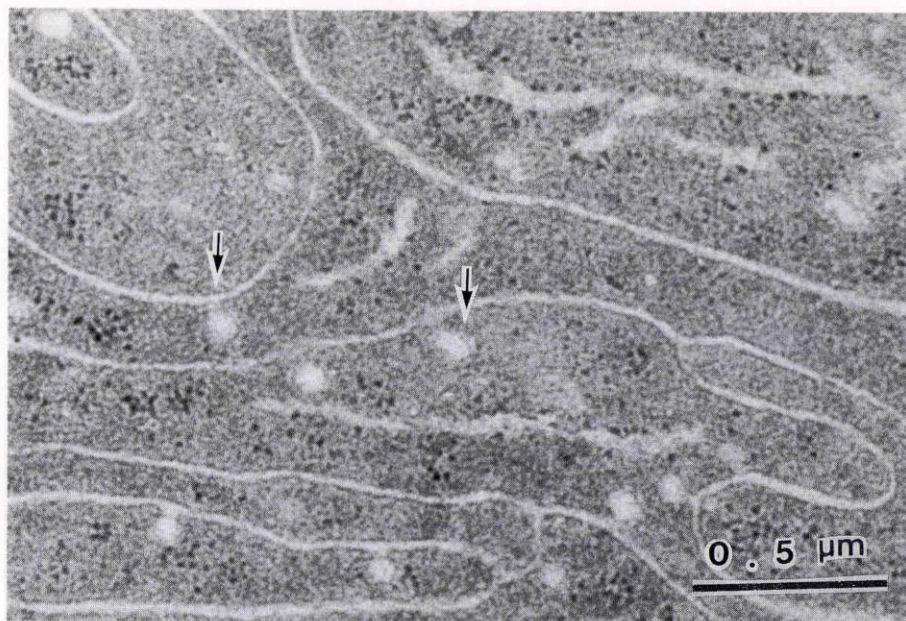


図5 シリコンオイル注入眼の透過型電子顕微鏡写真の拡大像。細胞膜と空胞とは連続しており，陥入構造であることがわかる (矢印)。($\times 50,000$)

ているが、これに対して網膜剝離や複雑な眼内状況が長く続き慢性の代謝障害が生じることによる2次的な白内障形成がこれらの所見の原因と関係があるとも考察している。しかし水晶体上皮細胞の電子顕微鏡の観察については今までに報告がなく、今回、透過型電子顕微鏡にて観察を試みたところ、新しい知見を得られた。

シリコンオイル硝子体内注入を行った白色家兎にて、水晶体上皮細胞の interdigitation に接する細胞質に小空胞様構造が術後2週間目より認められたが、この構造物は対照では術後3か月を経ても認められず、シリコンオイルとなんらかの関係があるものと考えられる。そして水晶体混濁の発生及び増強にこれらの水晶体上皮細胞の変化が影響する可能性も示唆される。

シリコンオイル硝子体注入での水晶体上皮細胞への作用機序について考えると、後極部からの機械的刺激によるものとは考えにくい。術中、シリコンオイルの前房内迷入はなかったが、猿眼を用いた同様の実験にて硝子体中のシリコンオイルが前房水中に流出し観察された報告¹⁰⁾もあり、チン小帯間隙を通して移動することは可能であると思われる。よって前房水組成変化による水晶体への代謝障害等の間接的な影響が考えられる。ただし、シリコンオイル粒子が水晶体内に取込まれることは、過去の文献からも考えにくく、また今回もシリコンオイルが直接取込まれている所見は観察されなかった。

水晶体上皮細胞の変化による白内障は、主に細胞配列の異常に起因する白内障、膜機能の変化に起因する白内障、細胞構造の変性に起因する白内障がある¹¹⁾。膜機能の変化については、膜酵素の不活性化や、正常では強固な interdigitation 構造でかみあった膜が不整化することにより白内障が進行することが考えられる他に、Na イオンやK イオンの輸送異常、Ca イオンの輸送異常による白内障も報告¹²⁾されている。

今回行った観察から、これらの水晶体上皮細胞の変化は、膜機能の異常に関与するものと考えられ、シリ

コンオイル注入における水晶体混濁に密接な関係があることが示唆された。

稿を終えるにあたり、懇切なるご指導、ご校閲を賜りました教室主任玉井嗣彦教授に深謝いたします。なお、本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会で報告した。

文 献

- 1) Ando F: Complications of intraocular silicone and their possible treatment. *Ophthalmology* 1: 124—130, 1985.
- 2) Laqua H, Lucke K, Foerster M: Results of silicone oil surgery. *Jpn J Ophthalmol* 31: 124—131, 1987.
- 3) Ando F: Usefulness and limit of silicone in management of complicated retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 31: 138—146, 1987.
- 4) Casswell AG, Gregor ZJ: Silicone oil removal. I. The effect on the complications of silicone oil. *Br J Ophthalmol* 71: 893—897, 1987.
- 5) Stone W Jr: Alloplasty in surgery of the eye. *New Engl J Med* 258: 486—490, 1958.
- 6) Cibis PA, Becker B, Okun E, et al: The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 68: 590—599, 1962.
- 7) Armaly MF: Ocular tolerance to silicones. *Arch Ophthalmol* 68: 390—395, 1962.
- 8) Leaver PK, Grey RHB, Garner A: Silicone oil injection in the treatment of massive pre-retinal retraction. II Late complications in 93 eyes. *Br J Ophthalmol* 63: 361—367, 1979.
- 9) Scott JD: Lens epithelial proliferation in retinal detachment. *Trans Ophthalmol Soc UK* 102: 385—389, 1982.
- 10) Sato M, Sato Y, Matsui M: Effects of silicone oil tamponade on vitrectomized monkey eyes, in Heimann K, Wiedemann P (eds): *Proliferative Vitreoretinopathy*, Heidelberg, Kaden, 163—167, 1989.
- 11) 今安正樹: 水晶体の機能, 配列. 岩田修造編: 水晶体 その生化学的機構, 東京, メディカル葵出版, 245—249, 1986.