

硝子体手術時における眼内灌流液の術中網膜電図への影響

丸岩 太, 金 時東, 直井 信久, 澤田 惇

宮崎医科大学眼科学教室

要 約

眼内手術に用いる各種眼内灌流液が網膜にどのような影響を及ぼすかについては、これまで動物実験において多くの検討がなされてきたが、実際のヒト網膜への影響は未だ明らかにされていない。今回我々は硝子体手術中に30 Hzフリッカー細膜電図(ERG)を記録し、眼内灌流液の網膜への影響を電気生理学的に検討した。硝子体切除前に灌流前ERGを記録した後、灌流液としてS-MA₂とDE-057の両方を交互に用いて硝子体切除を行い、それぞれの場合のERGを記録し比較検討した。術中ERGの振幅には流液の間に有意差は認められなかった。ERGの頂点潜時の変化については、S-MA₂で灌流すると灌流前を100%とした場合114±4.4%(平均値±標準誤差)となった。S-MA₂からDE-057への置換では、さらに延長し灌流前の137±2.8%となった(p<0.01)。この変化は可逆的で灌流液を再びS-MA₂に戻すと頂点潜時の有意な短縮が認められた(p<0.01)。(日眼会誌 97:639-643, 1993)

キーワード：硝子体手術, 眼内灌流液, フリッカー網膜電図, ヒト網膜

Effect of Intraocular Irrigating Solution on Electroretinogram during Pars Plana Vitrectomy

Futoshi Maruiwa, Si-Dong Kim, Nobuhisa Nao-i
and Atsushi Sawada

Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College

Abstract

The effects of intraocular irrigating solutions on the human retina are not known. We recorded 30 Hz-flicker electroretinograms (ERGs) during vitrectomy, and examined the effects of perfusate S-MA₂ and DE-057 on the human ERG. The amplitude of the 30 Hz-flicker ERGs were not significantly different for the two irrigating solutions. The peak latency of the 30 Hz-flicker ERG was increased 14±4.4% (mean±SE) during irrigation with S-MA₂, compared with the preoperative peak latency. Replacement of S-MA₂ by DE-057 increased the peak latency by 37±5.8% (p<0.01). Since the peak latency of the 30 Hz-flicker ERG became shorter after replacement of DE-057 by S-MA₂, these effects were reversible (p<0.01). (J Jpn Ophthalmol Soc 97:639-643, 1993)

Key words: Vitrectomy, Intraocular irrigating solution, Flicker electroretinogram, Human retina

別刷請求先：889-16 宮崎県宮崎郡清武町木原 5200 宮崎医科大学眼科学教室 丸岩 太
(平成4年3月31日受付, 平成4年11月25日改訂受理)Reprint requests to: Futoshi Maruiwa, M.D. Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College.
5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki 889-16, Japan
(Received March 31, 1992 and accepted in revised form November 25, 1992)

I 緒 言

近年、眼手術機器および手技の進歩とともに closed eye surgery が発展してきた。それに伴い眼内を比較的長時間にわたり灌流液で灌流する機会も増加しつつある。このための眼内灌流液は角膜内皮、血液-眼柵、網膜などの眼内機構に対して障害が少ないものでなくてはならない。特に網膜を直接灌流する硝子体手術における眼内灌流液の網膜機能に及ぼす影響の研究は重要であり、これまで動物実験において数々の検討がなされてきたが¹⁻⁴⁾、実際のヒト網膜への影響は未だ明らかでない。今回我々は硝子体手術中にフリッカー刺激による ERG を記録し、現在臨床的に入手可能な眼内灌流液の網膜への影響を電気生理学的に検討したのでここに報告する。

II 対象と方法

対象は宮崎医科大学付属病院眼科で硝子体出血のため硝子体手術を行った 14 名 14 眼である。網膜への機械的接触による影響を避けるため、症例は術前の超音波検査にて線維性増殖や網膜剥離を認めず、手術操作として単純硝子体切除術のみを行った症例に限定した。術前患者に対して術中 ERG 検査の説明を行い同意を得た。患者の平均年齢は 64 歳 (55 歳から 73 歳まで)、性別は男性 6 名、女性 8 名で、原疾患の内訳は、網膜静脈分枝閉塞症 10 眼、糖尿病網膜症 3 眼、網膜裂孔 1 眼であった。

術中 ERG の記録方法は、三宅ら⁵⁾の報告に準じて行い、測定装置としては TOMEY Flash & Flicker Portable ERG PE-300[®]を用いた。関電極としては、田原ら⁶⁾によって開発された電極内に刺激光源用の赤色 LED が埋め込まれた乳白色角膜電極をエチレンオキサイトガス滅菌して使用した。手術用顕微鏡あるいは眼内照明による明順応下、角膜上においた上記の関電極で 30 Hz フリッカー-ERG を記録した。不関電極は前額部に、接地電極は耳朶に置いた。

経毛様体扁平部硝子体切除術は Alcon Series Ten Thousand[®] Ocutome[®] 4000 D を用いた 3 port system で行った。術中 infusion port を作成した後、硝子体切除を開始する前に 1 度目の ERG を記録した後、灌流液として S-MA₂ (オベガード[®] MA : 千寿製薬) と DE-057 (BSS PLUS[®] : 米国 Alcon 社) の両方を交互に用いて硝子体切除を行いそれぞれの場合の ERG を 2 回ずつ記録し比較検討した。灌流液交換の順序は、

S-MA₂、DE-057、M-MA₂ の順で用いたが、手術が短時間に終了し最後まですすまなかった症例ではそれまでの結果のみ採用した。30 Hz フリッカー-ERG の振幅は、個々の波の谷から山までを 30 回加算平均した値で、30 Hz フリッカーの頂点時間は刺激開始から、その刺激に応答している陽性波の最大振幅に至るまでの時間を 30 回加算平均して求められた値である。灌流液は室温のまま用いた。

III 結 果

図 1 に術中記録された ERG 波形の 1 例を示す。症例は 65 歳女性で、右眼硝子体出血の診断のもとに硝子体手術を受けた。術前視力は手動弁であった。術中に網膜静脈分枝閉塞症による硝子体出血であることが判明した。術後視力は 0.5 であった。S-MA₂ (40 cc, 12 分間) を灌流した後では硝子体切除前に比べて振幅が 94.6 μ V から 132 μ V へ増大、頂点潜時が 38.5 msec から 45.6 msec へ遅延した。その後 DE-057 (70 cc, 22 分間) に灌流液を変えると振幅は 81.3 μ V と減少、頂点潜時 54.3 msec とさらに遅延した。この後、再び灌流液を S-MA₂ (60 cc, 25 分間) に戻すと DE-057 の時よりも振幅は 116 μ V と増大し、頂点潜時は 45.6 msec と短縮した。

図 2 に術中 ERG の振幅の変化の平均値と標準誤差を示す。まず S-MA₂ で眼内を灌流すると灌流前に比べ振幅のわずかな増加傾向が認められ、振幅は灌流前を

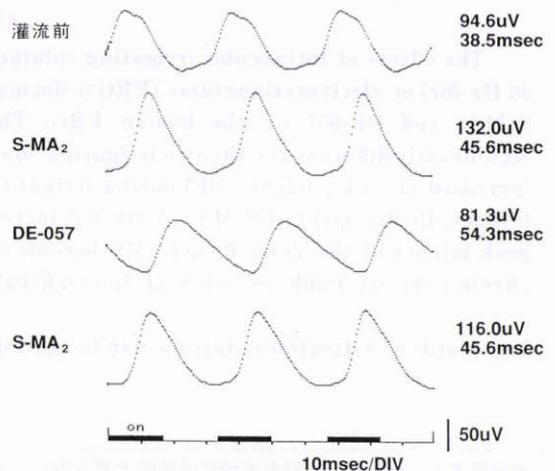


図 1 硝子体出血の症例の硝子体切除術中 ERG 波形。頂点潜時は硝子体切除前に比べ S-MA₂ 灌流によって延長し、DE-057 に置換するとさらに延長し、再び S-MA₂ に戻すと短縮した。

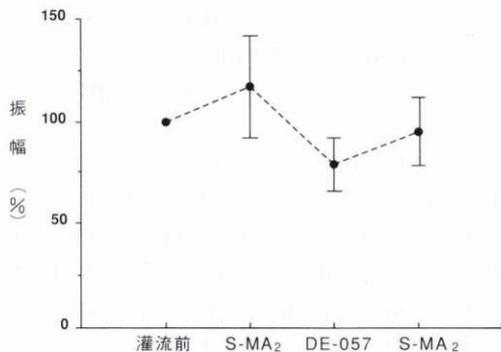


図 2 硝子体切除術中 ERG の振幅の変化。

平均値と標準誤差(n は最初の S-MA₂ ; 11, DE-057 ; 7, 最後の S-MA₂ ; 6)。

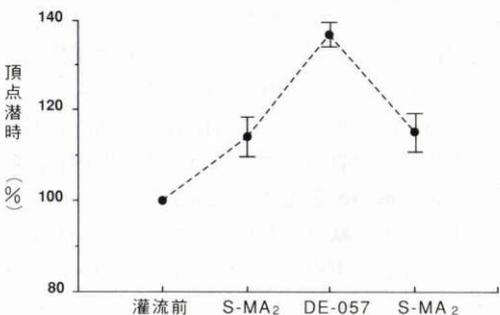


図 3 硝子体切除術中 ERG の頂点潜時の変化。

平均値と標準誤差(n は最初の S-MA₂ ; 11, DE-057 ; 7, 最後の S-MA₂ ; 6)。

100%とした場合 $117 \pm 27.8\%$ (平均値 \pm 標準誤差) (n=11)となった。次に、灌流液を S-MA₂ から DE-057 に置換すると ERG 振幅は減少する傾向を示し、 $78.8 \pm 13.2\%$ (n=7)となった。ここで灌流液を DE-057 から S-MA₂ に戻すと ERG 振幅は DE-057 のときより増大する傾向を示し $95.0 \pm 16.6\%$ (n=6)となった。

図 3 に術中 ERG の頂点潜時の変化の平均値と標準誤差を示す。ERG の頂点潜時は S-MA₂ による灌流によって灌流前を 100%とした場合 $114 \pm 4.4\%$ (n=11)となり、S-MA₂ から DE-057 に置換すると ERG の頂点潜時はさらに延長し $137 \pm 2.8\%$ (n=7)となった ($p < 0.01$, Student t-test, 以後同じ)。再び DE-057 から S-MA₂ に戻すと、頂点潜時は $115 \pm 4.4\%$ (n=6)となった ($p < 0.01$)。これらより S-MA₂ から DE-057 への置換による頂点潜時の変化は可逆性変化であることが示された。

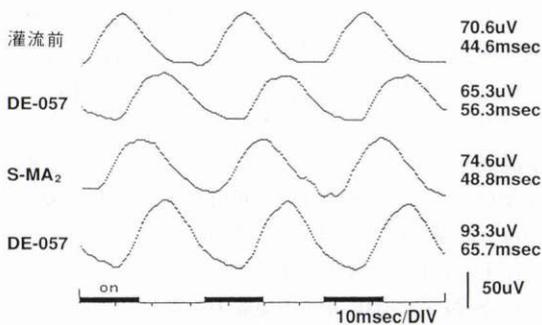


図 4 さきに DE-057 を灌流した症例の硝子体切除術中 ERG 波形。

頂点潜時は硝子体切除前に比べ DE-057 灌流により延長し、S-MA₂ に置換すると短縮したが、硝子体切除前と比較すると延長していた。再び、DE-057 に戻すと頂点時間は延長した。

DE-057 灌流中には頂点潜時が延長することを確認するために網膜静脈分枝閉塞症の 1 例において DE-057 を先に灌流し次に S-MA₂ を灌流した (図 4)。S-MA₂ 灌流中は DE-057 灌流中に比べて頂点潜時は可逆的に短縮した。

以上の結果から、DE-057 灌流中には S-MA₂ 灌流中に比べ頂点潜時が遅延するものと思われた。

IV 考 按

1. 術中 ERG に影響する因子

今回の方法では全例で術中 ERG を安定して記録することができた。今回の実験で得た有意な変化は、灌流液を S-MA₂ から DE-057 に変えた時の ERG 頂点潜時の延長と、逆に DE-057 から S-MA₂ に灌流液をもどした時の頂点潜時の短縮であった。この際、振幅は有意差はなかったものの、S-MA₂ から DE-057 への置換では減少し、DE-057 から S-MA₂ への再置換では増大した。術中の ERG に影響を与える因子としては、①硝子体切除操作自体の侵襲、②眼内光凝固などそのほかの手術操作の侵襲、③灌流液の組成、温度、流速、灌流時間の影響、④術中光障害の影響、⑤眼圧の影響、⑥局所麻酔の影響、⑦網膜の順応状態の影響、⑧硝子体の透光性の改善の影響などが挙げられる。まず、S-MA₂ 灌流後の最初の ERG 測定時に混濁した硝子体はほとんど取り去られるので、ERG 変化は透光性の改善によるものではない。また、この変化に可逆性があることから網膜の順応状態よりも再灌流液の組成の違いが大きく影響しているものと考えた。そのほか

の条件については両者の灌流中はほぼ同一の条件であった。特に灌流液の温度については Horiguchi ら⁷⁾、本田ら²⁾の報告があり、灌流液の使用前後の ERG の変化に対して重要な意味をもつと考えられるが、今回は灌流液使用前と後で振幅、頂点潜時において有意の差はなかったこと、S-MA₂と DE-057 はともに室温で用いたため温度の差はほとんどなかったことから一定の条件下で行われたものと考えた。

2. S-MA₂と DE-057 の組成の比較

Edelhauser ら⁸⁾の研究で角膜に与える影響がもっとも少ない灌流液として glutathione bicarbonate Ringer solution (GBR) が開発された。DE-057 は、GBR を製剤的にさらに安定化するため酸化型グルタチオン、亜リン酸水素ナトリウムを含有させたものである。DE-057 のなかに含まれる安定な酸化型グルタチオンは、眼内の細胞の機能維持に有用であることが報告されている⁸⁾⁹⁾。S-MA₂は大鳥ら¹⁰⁾により開発され、現在我が国において眼内手術に繁用されている。

では、今回得られた術中 ERG に差が見られた理由はなぜであろうか。今回術中 ERG として 30 Hz フリッカー-ERG を用いており、フリッカー-ERG の波形の構成要素をフラッシュ ERG の a 波、b 波と単純に比較することはできないが、フリッカー-ERG の波は on 反応と off 反応の重複から構成され、主に b 波と同様の postsynaptic な成分から成る¹¹⁾ことをふまえて考えてみる。

DE-057 と S-MA₂ の大きな違いは、DE-057 が酸化型グルタチオンを含んでいる点にある。グルタチオンは角膜内皮の細胞間接合部のバリアー機能の維持に重要な役割を演じている¹²⁾。しかし、家兎摘出網膜の灌流実験ではグルタチオンの添加は ERG に影響を及ぼさないと報告されており³⁾、グルタチオンの有無が今回の結果に影響を及ぼしたとは考えにくい。

灌流液中のイオン組成は ERG に影響を及ぼすことが知られている。網膜の機能維持に必須であるとされているイオンの 1 つに重炭酸イオンがある²⁾¹³⁾、今回用いた両液はともに同濃度の重炭酸イオン (25 mM/l) を含んでおり、ERG の差は重炭酸イオンによるものではない。

灌流液中のカリウムイオンは ERG の b 波に抑制的に作用することが報告されており¹⁴⁾、Honda ら¹⁵⁾は家兎摘出網膜の灌流実験でカリウムイオン濃度を 3.6 mM/l から 4.6 mM/l に上昇させると b 波の抑制傾向が現われることを報告している。今回用いた灌流液

のカリウムイオン濃度は、S-MA₂で 4.8 mM/l、DE-057 で 5.08 mM/l と若干 DE-057 のほうが高いので、DE-057 の高いカリウムイオン濃度が ERG 抑制の一因となっている可能性がある。

また、灌流液中の 2 価陽イオンは神経伝達を阻害して b 波振幅を低下させることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。DE-057 では 2 価陽イオンが 2.03 mM/l (Ca²⁺, 1.05 mM; Mg²⁺, 0.98 mM) であるのに対して S-MA₂では 2.4 mM/l (Ca²⁺, 1.2 mM; Mg²⁺, 1.2 mM) で、これが ERG 抑制の原因とは思われない。

グルコースに関しては、S-MA₂ (8.3 mM/l) に比し DE-057 (5.11 mM/l) の方がやや低いようである。グルコースは白色家兎の *in vitro* 実験においては不可欠の存在であるが、体内循環に支えられた眼胚の *in vivo* 実験ではグルコースの影響は少ないといわれている⁴⁾¹⁸⁾。我々は、グルコースの濃度差が術中 ERG に差を生ずる可能性を考え、DE-057 に 50% グルコースを添加して S-MA₂ と同濃度 (8.3 mM/l) のグルコース濃度になるように調整して 2 症例の術中 ERG を記録したが、頂点潜時の変化には (図 5) 添加していない症例と大きな違いは認められず、グルコースは今回の 2 種における術中 ERG の差の原因ではないようである。

その他 pH、浸透圧に関しては両灌流液ともに ERG がほぼ一定に保たれると報告されている範囲¹⁹⁾²⁰⁾にあるから、pH および浸透圧のいずれも術中 ERG の差の原因とは考えにくい。

今回の術中 ERG の結果から判断すると S-MA₂ の

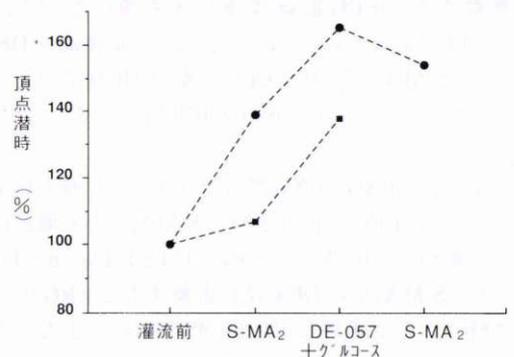


図 5 S-MA₂と DE-057 中のグルコース濃度を同量にしたときの頂点潜時の変化。

DE-057 中のグルコース濃度が低いままのときと大きな違いは認められない。●と■はグルコースを混入したそれぞれの症例を示す。

ほうが DE-057 に比べて術中網膜機能維持に関しては優れているように見える。では、このことから S-MA₂のほうが DE-057 より網膜にとって障害の少ない灌流液と言えるであろうか。現時点での我々の結論は否である。例えば Horiguchi ら⁷⁾は硝子体灌流液の温度が体温よりかなり低い場合には術中 ERG の潜時が延長することを報告しているが、最近の硝子体手術の傾向として眼内灌流液の温度を下げたほうが術後炎症等に有利に働くので、そのほうが望ましいと言われて²¹⁾いる。硝子体手術中に網膜が正常の機能を保っていたほうがよいのかあるいは機能が下がっていたほうが結果として術中の障害が少ないからむしろ好ましいのかは未だ明らかではない。

根木ら³⁾は家兎摘出網膜の灌流実験で S-MA₂ と DE-057 のプロトタイプである GBR の *in vitro* ERG を比較し、GBR では置換後 5 分で 65% を示した b 波振幅が、その後頂点潜時の延長を伴って漸減し 60 分後には 10% を示すのみとなったのに比し、S-MA₂ では 60 分後にも 70% の振幅を保っており潜時の延長も少なかったと報告している。今回の我々の結果は、彼ら³⁾の家兎 *in vitro* の実験をヒト *in vivo* で裏付けたといえる。

文 献

- 1) 長山理三郎：摘出家兎網膜 ERG の実験研究。日眼会誌 73: 1900—1908, 1969.
- 2) 本田孔士：硝子体の諸問題(II)硝子体外科のバイオロジー。日眼会誌 85: 1910—1949, 1981.
- 3) 根木 昭, 本田孔士, 河野真一郎：眼内人工灌流液の網膜機能におよぼす影響。眼紀 31: 1452—1459, 1980.
- 4) Moorhead LC, Redburn DA, Merritt J, Garcia CA: The effects of intravitreal irrigation during vitrectomy on the electroretinogram. Am J Ophthalmol 88: 239—245, 1979.
- 5) 三宅養三, 矢ヶ崎克哉, 堀口正之, 都築欣一, 三宅三平：ERG を用いた眼手術中の眼機能モニター。眼臨 44: 1349—1355, 1990.
- 6) 田原恭治, 松本久代, 河野美智子, 川端恵以子, 大鳥利文：刺激光源一体型電極を用いた 30 Hz フリッカー-ERG 記録装置の臨床応用。あたらしい眼科 6: 417—420, 1989.
- 7) Horiguchi M, Miyake Y: Effect of temperature on electroretinograph readings during closed vitrectomy in humans. Arch Ophthalmol 109: 1127—1129, 1991.
- 8) Edelhauser HF, Gonnering R, Van Horn DL: Intraocular irrigating solutions. A comparative study of BSS Plus and Lactated Ringer's solution. Arch Ophthalmol 96: 516—520, 1978.
- 9) Benson WE, Diamond JG, Tasman W: Intraocular irrigating solutions for pars plana vitrectomy. Arch Ophthalmol 99: 1013—1015, 1981.
- 10) 大鳥利文, 中尾雄三, 真野富也, 春田恭昭, 池田雅晴：眼内灌流液についての研究。第 3 報。基礎データの総括および S-MA₂ の臨床応用。日眼会誌 87: 968—973, 1983.
- 11) 永田 誠：Photopic ERG の研究。日眼会誌 66: 1614—1673, 1962.
- 12) Araie M, Shirasawa E, Hikita M: Effect of oxidized glutathione on the barrier function of the corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 1884—1887, 1987.
- 13) 本田孔士, 根木 昭：網膜灌流液中の塩基イオンの役割。日眼会誌 83: 267—269, 1979.
- 14) Hanawa I, Kuge K, Matsumura K: Effects of some common ions on the transretinal DC potential and the electroretinogram of the isolated frog retina. Jpn J Physiol 17: 1—20, 1967.
- 15) Honda Y, Podos SM, Becker B: The effect of diphenylhydantoin on the electroretinogram of rabbits. Invest Ophthalmol 12: 573—578, 1973.
- 16) Kaneko A, Shimazaki H: Effects of external ions on the synaptic transmission from photoreceptors to horizontal cells in the carp retina. J Physiol 252: 509—522, 1975.
- 17) Cervetto L, Piccolino M: Synaptic transmission between photoreceptors and horizontal cells in the turtle retina. Science 183: 417—419, 1974.
- 18) 河野真一郎, 本田孔士, 根木 昭：硝子体腔環境変化の網膜機能に及ぼす影響に関する研究。日眼会誌 84: 1777—1780, 1980.
- 19) 根木 昭, 本田孔士, 河野真一郎, 三露真理子：硝子体腔環境変化の網膜機能に及ぼす影響に関する研究。日眼会誌 83: 2177—2183, 1979.
- 20) 本田孔士：硝子体置換, 硝子体外科の基礎としての電気生理学的研究の重要性。眼科 20: 541—550, 1978.
- 21) Nabil MJ, Charles LS, Sheldon MB: Local ocular hypothermia in experimental intraocular surgery. Ophthalmology 95: 1687—1690, 1988.