

トラベクトミーの奏功機序の実験的解明—サル眼を用いた組織学的研究

伊東 滋雄, 西川 睦彦, 戸倉 敬雄, 山根 淳志, 山岸 和矢, 三木 弘彦

関西医科大学眼科学教室

要 約

原発開放隅角緑内障, 先天緑内障の手術としてトラベクトミーが臨床で用いられている。この手術をサル眼に行い, 術直後から1年の隅角線維柱帯を組織学的に観察し, その手術部の所見と, その後の修復過程および手術の奏功機序について検討した。隅角線維柱帯はトラベクトミー直後には切開され, Schlemm管から前房への直接の交通がみられた。その後は経時的に内皮網, 角強膜網から修復され, ぶどう膜網へと修復の進むことが光学顕微鏡, 走査型電子顕微鏡, 透過型電子顕微鏡により観察された。修復された線維柱帯は, 形態学的には正

常の隅角線維柱帯と同じものと考えられた。術後12か月では, Schlemm管と前房が直接開放して交通している部分はみられなかった。手術の奏功機序は, 術後早期では直接交通による房水流出抵抗の減少による眼圧下降で, 術後長期では内皮網が修復され, 徐々に房水流出抵抗が増加するものと推測された。(日眼会誌 98: 811-819, 1994)

キーワード: トラベクトミー, 線維柱帯, 内皮網, 角強膜網, 緑内障手術

Histopathological Study of Trabecular Meshwork after Trabeculotomy in Monkeys

Shigeo Ito, Mutsuhiko Nishikawa, Takao Tokura

Atushi Yamane, Kazuya Yamagishi and Hirohiko Miki

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Trabeculotomy is a commonly indicated surgical procedure for primary open angle glaucoma and congenital glaucoma. In order to clarify the mechanisms of lowering the intraocular pressure (IOP) following the intervention, we performed this procedure in monkey eyes, and did postoperative histopathological examinations using light microscopy, and scanning and transmission electronmicroscopy for trabecular meshwork specimens incised at various time intervals up to one year after operation. Immediately after the operation, a direct communication was seen between the Schlemm's canal and the anterior chamber. Subsequently, the repairing process of trabecular tissue occurred initially in the corneoscleral and endothelial meshwork and finally in the uveal meshwork. At one year after operation

the chamber angle was almost completely repaired by newly-formed trabecular tissue which was identical to the normal trabecular tissue. There was no direct communication between the Schlemm's canal and anterior chamber at that time. These results suggest that the decreased resistance for the aqueous outflow might be caused by direct communication between the Schlemm's canal and anterior chamber at an early postoperative stage, and the repairing process of the endothelial meshwork increases the resistance of aqueous outflow. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 811-819, 1994)

Key words: Trabeculotomy, Trabecular meshwork, Endothelial meshwork, Corneoscleral meshwork, Glaucoma surgery

I 緒 言

眼圧は房水の産生と流出のバランスにより調整されて

いる。緑内障における眼圧上昇は, 房水の流出路の異常によるものが多い。正常の房水の流出路には主に2つあり, 線維柱帯から Schlemm (シュレム) 管を経て, 房水

別刷請求先: 570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 伊東 滋雄
(平成5年11月9日受付, 平成6年4月28日改訂受理)

Reprint requests to: Shigeo Ito, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 1 Fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka-fu 570, Japan

(Received November 9, 1993 and accepted in revised form April 28, 1994)

静脈に至る経シュレム管房水排出路と、虹彩根部から毛様体筋の細胞間隙に入り、上脈絡膜を通過して眼球外に出る経ぶどう膜強膜流出路がある。このうち、人眼では経シュレム管経路からの房水の流出が約80%を占めており、この主経路の全抵抗の約75%が線維柱帯にあるとされている^{1)~4)}。原発開放隅角緑内障は、この線維柱帯に障害があって、眼圧上昇を来すと考えられており、障害されている線維柱帯に直接手術操作を加えて、房水流出機能を改善させる手術法として、現在レーザートラベクトロプラスティとトラベクトロミーとが臨床的に行われている。トラベクトロミーは、1960年BurianとSmith^{5)~8)}によって始められた。Burianは自分で考案したトラベクトロミーを用い、マルファン症候群にみられた発育異常緑内障の症例に対して行った。また、Smithはナイロン糸をシュレム管に挿入し、線維柱帯の切開をはかった。しかし、彼らの方法はその手技の難しさのため、あまり普及しなかった。その後、この術式を本格的に取り上げ、新しい緑内障手術として確立したのはHarmsら⁹⁾とDannheim¹⁰⁾、わが国では永田ら¹¹⁾¹²⁾、湖崎ら¹³⁾で、現在行われている多くの術式はこの方法から発展したものであり、その後、現在に至るまで原発開放隅角緑内障、嚢性緑内障によく用いられている。トラベクトロミーはシュレム管内壁を切開する手術で、正確に行われれば正常に近い房水流出路が形成され、濾過胞を作る他の緑内障手術のもつ術後の浅前房や脈絡膜剝離、濾過胞の晩発感染などの合併症を起こすことが少ない。トラベクトロミーにより眼圧が下降することは臨床成績によって一般に認められているが^{11)~13)}、その眼圧下降機序、特に組織学的な報告¹⁴⁾は少ない。また、眼圧下降効果の持続性についても眼圧コントロール成功率は生命表分析で5年で約半分になると報告¹²⁾され、その機序の検討のためにも術後長期間の組織学的検索が必要と考えられる。

我々は、トラベクトロミーをサル眼に行い、術直後から12か月にわたって経時的に臨床的検査および手術部の組織学的観察を行い、トラベクトロミーによる眼圧下降機序や、眼圧下降効果の持続性について検討したので報告する。

II 実験方法

実験動物として、体重約2.0kgの成熟したカンクイザル9匹10眼を用いた。塩酸ケタミン(ケタラール50®)を0.5mg/kg筋肉内注射をし、全身麻酔を行った。隅角検査、眼圧測定を含む前眼部および眼底の臨床検査を行い、異常のないことを確認した。次いで、サル眼にトラベクトロミーを、すべて同一術者が行った。

トラベクトロミーの方法は一般臨床で人眼に行われているのと同様の方法、すなわち、12時の上方強膜から切開する方法で行った。上方球結膜に輪部底部の球結膜弁を作り、12時の輪部を中心に4×4mmで強膜の4/5層

の強膜弁を作成し、シュレム管を発見し、シュレム管外壁を切除した。トラベクトロミーをシュレム管の断端から、その耳側と鼻側の両側に挿入、前房側に向かって回転、線維柱帯を上方120度にわたって切開した。手術が確実に行われたことの確認には、術中の隅角検査および前房内に血液の逆流が出現していることで判定した。

術後、直後、3か月後、12か月後に眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査などの臨床検査を行った。サル眼の眼圧測定には、すべてAlcon Applanation Pneumatograph®によって行った。術直後(1時間以内)3か月後(84~96日)、12か月後(370~383日)に、眼球を圧迫しないように注意しながら眼球を摘出した。2倍希釈カルノフスキー液で前固定を行い、1Mリン酸緩衝液pH7.2により十分に洗浄し、さらに、1%OsO₄により後固定を行った。続いてエタノール系列による脱水の後、エポンで包埋し、前房隅角部の標本を作成した。標本には、いずれも上方から30°付近の線維柱帯を用いた。標本の超薄切片はトルイジンブルー染色にして光学顕微鏡で観察し、一部を鉛とウラニールの二重染色後、透過型電子顕微鏡で観察した。また、一部は酢酸イソアミルに置換し、臨界点乾燥の後、イオン蒸着を行い、前房隅角部を走査型電子顕微鏡で観察した。

III 結果

1. 正常サル眼の隅角

サル眼の隅角はヒト隅角に類似して、線維柱帯はSchwalbe(シュワルベ)線と強膜岬および一部毛様体筋で支持された部分にシュレム管を頂点として前房側に底辺を置く三角形の組織構造として観察された。線維柱帯は、さらにぶどう膜網、角強膜網、内皮網の3つに分けられた。最内層のぶどう膜網は、走査型電子顕微鏡で観察したところ(図1)、ヒトに比べて短く、網目状構造が乏しく、シュワルベ線と虹彩根部を結ぶ方向に一樣に並んでいた。また、光学顕微鏡所見では、隅角はヒトよりも狭く、線維柱帯と虹彩の成す角度は鋭角であったシュレム管外壁は内壁と比べ平坦であったが、所々にシュレム管の虚脱を防ぐと考えられる隔壁の突出がみられた(図2)。透過型電子顕微鏡では、ぶどう膜網、角強膜網を形成している組織は膠原線維や弾性線維を核とした結合組織から成り、その表面を覆う一層の線維柱帯細胞とから成り、細胞はお互いにデスモゾームやギャップジャンクションで接着し、線維柱帯と呼ばれる網目状構造を形成していた(図3)。シュレム管内皮細胞にみられた空胞は、シュレム管内皮細胞の胞体の一部であることがわかった(図4)。

2. トラベクトロミー後の眼圧と隅角所見の変化

トラベクトロミー後の眼圧は、術前(平均15.4±1.20mmHg, n=10)と比較して術直後(平均5.4±1.36mmHg, n=10)では著明に低下したが、3か月(平均

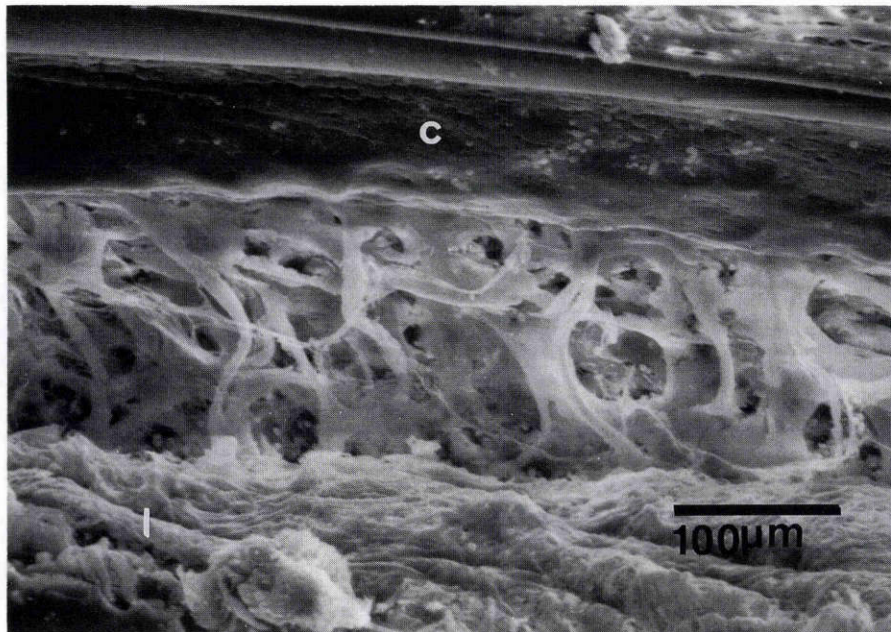


図1 正常サル隅角の走査型電子顕微鏡所見。
ぶどう膜網と角強膜網の一部がみられる。C：角膜，I：虹彩



図2 正常サル隅角の光学顕微鏡所見。
線維柱帯の層構造がみられ、Schlemm (シュレム) 管内には隔壁がみられる。シュレム管から集合管が続いている。C：集合管，S：隔壁，トルイジンブルー染色

16.3±1.25 mmHg, n=6), 12 か月 (平均 14.7±1.89 mmHg, n=3) では術前値と比較して眼圧下降はみられなかった。また、隅角鏡所見では、直後には上方隅角にシュワルベ線と強膜岬の間に明らかな裂隙がみられたが、3か月以後にはトラベクトミー部には明瞭な裂隙はみられず、線維柱帯にはわずかにシュレム管側への陥凹がみられた。しかし、術後12か月でも隅角鏡で眼球を圧迫し、圧迫を緩めたときにシュレム管から前房への血

液の逆流が3眼中1眼にみられた。

3. トラベクトミー後の隅角組織の変化

1) 手術直後

走査型電子顕微鏡所見では、線維柱帯はシュレム管から前房へ全層にわたって切開され、直接開放した裂隙が形成されていた(図5)。また、光学顕微鏡でもシュレム管から前房への直接の交通路がみられた。また、切開した部位がシュレム管であることを確認するため、切開部

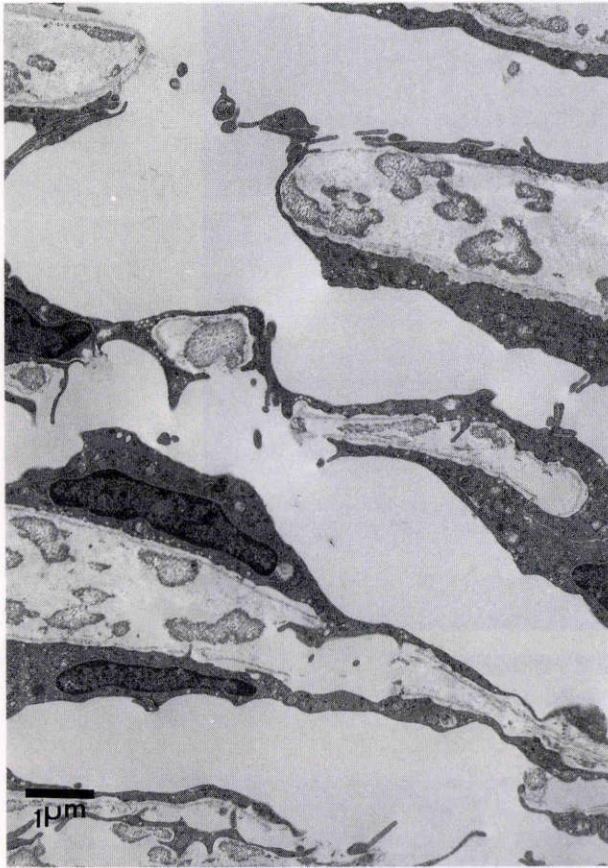


図3 正常サル隅角の透過型電子顕微鏡所見。
 膠原線維を中心として一層の線維柱帯細胞がその周囲を覆っている。太矢印：ギャップジャンクション，細矢印：デスモゾーム，鉛-ウラニール染色

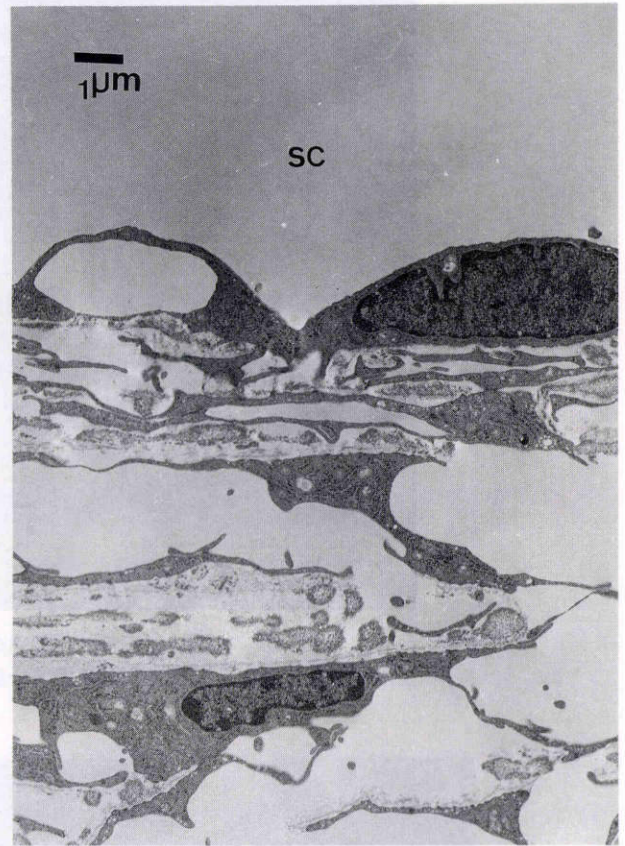


図4 正常サル隅角の透過型電子顕微鏡所見。
 シュレム管，内皮網，角強膜網がみられる。シュレム管内壁の内皮細胞には巨大空胞がみられる。SC：シュレム管

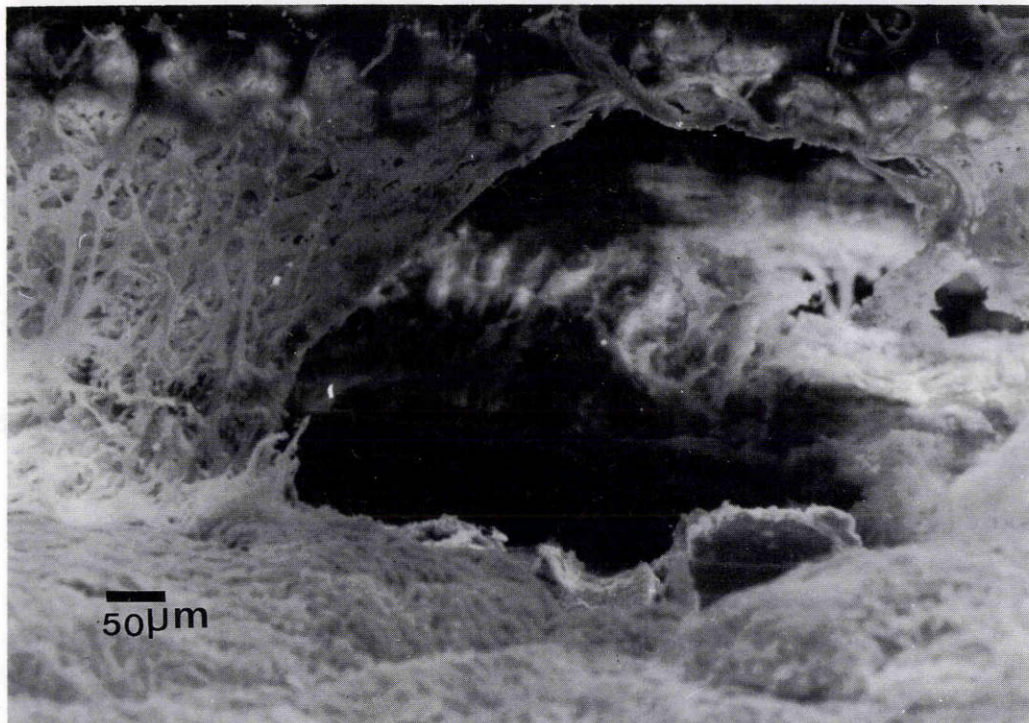


図5 トラベクトミー直後隅角の走査型電子顕微鏡所見。
 線維柱帯の切断部がみられ，シュレム管外壁がみえる。

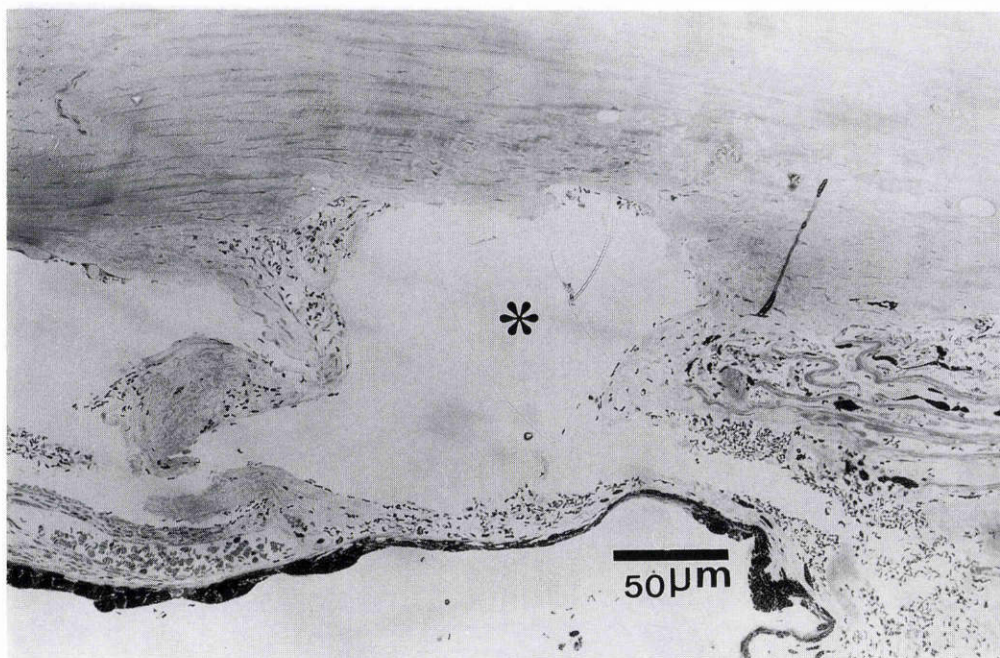


図6 トラベクトミー直後隅角の光学顕微鏡所見.

シュレム管から前房への線維柱帯の切断された所見がみられる。シュレム管内腔にはシリコンのプローブが挿入され、正確に切開されたことがわかる。*：シュレム管に挿入したシリコンのプローブ、プローブはシュレム管と切開部分にみられる

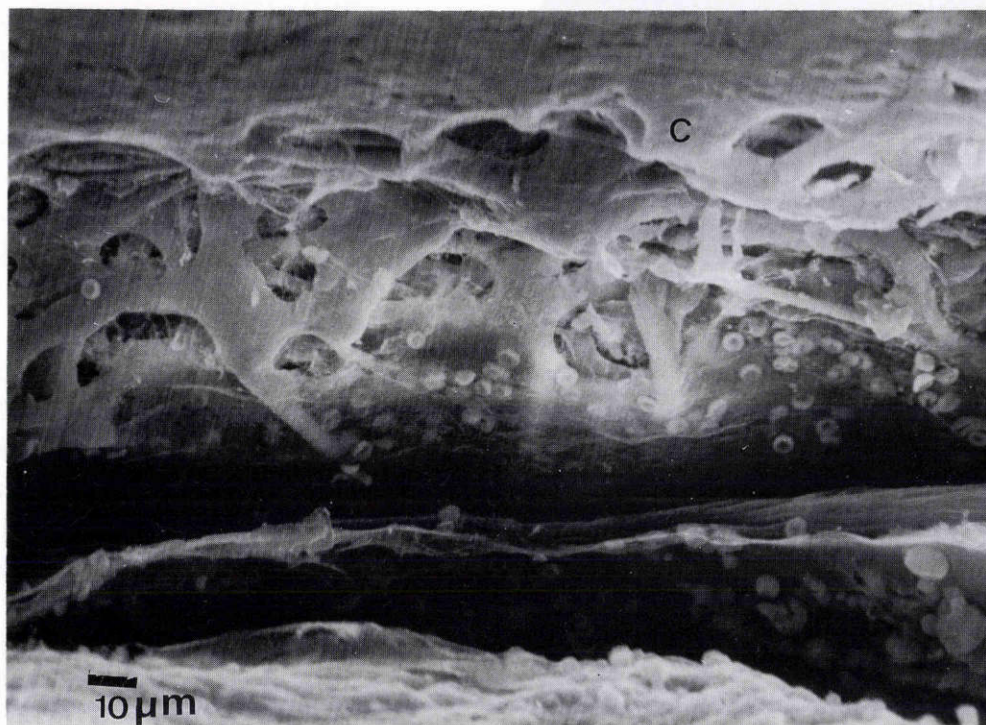


図7 トラベクトミー3か月後隅角の走査型電子顕微鏡所見.

線維柱帯は層板状の組織により修復されている。C：角膜

にシリコンのプローブを挿入した。プローブは切開されたシュレム管内にあり、トラベクトミーが正確にシュレム管から前房に向かって線維柱帯を切開したことを示していた(図6)。

2) トラベクトミー3か月後
走査型電子顕微鏡所見では、トラベクトミー直後のような線維柱帯を横断した明瞭な裂隙は認められず、トラベクトミー部は修復した組織によって覆われてい

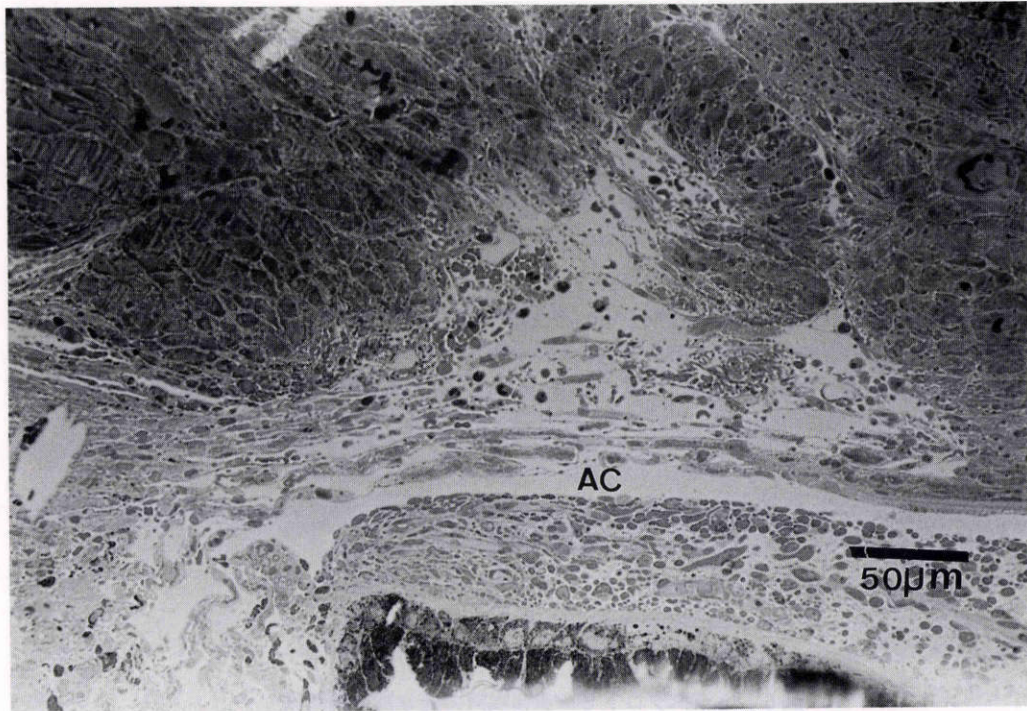


図8 トラベクトミー3か月後隅角の光学顕微鏡所見。
修復された線維柱帯は2～3層から成り、シュレム管も明らかではない。AC：前房

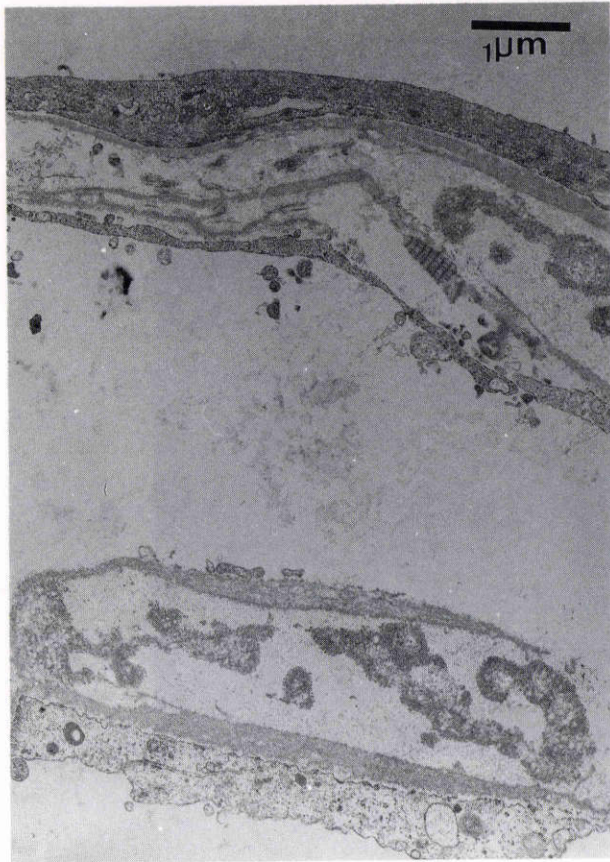


図9 トラベクトミー3か月後隅角の透過型電子顕微鏡所見。

修復された線維柱帯は未完成で、線維柱帯細胞の胞体が線維成分を被覆し、線維柱帯の修復が進んでいる。図8の線維柱帯の一部

た。修復組織の索状構造は、正常のぶどう膜網の細い網目状組織とは異なり、太く、角強膜網にみられる層板状構造を示していた(図7)。光学顕微鏡所見では、修復された線維柱帯は2～3層から成り、シュレム管の管腔構造も不明瞭であった。また、炎症細胞が多数みられた(図8)。透過型電子顕微鏡所見では、修復した線維柱帯組織は主に膠原線維などから成り、そのまわりは線維柱帯細胞で覆われていたが、被覆は不完全で、線維成分が露出している部分もみられた(図9)。

3) トラベクトミー12か月後

走査型電子顕微鏡所見では、3か月目の所見と同様の角強膜網に類似した層板状組織により線維柱帯が修復されていた(図10)。光学顕微鏡所見では、線維柱帯の中央部は前房側で一部欠損し、明瞭な層状構造はなかったが、房水流出を示す巨大空腔がみられた(図11)。同部の透過型電子顕微鏡所見では、線維成分の中に線維芽細胞様の紡錘形細胞がみられ、胞体が細長く伸び、線維柱帯間隙はみられず、内皮網と同じ構造であった(図12)。同じ12か月でも、光学顕微鏡的に正常に近い線維柱帯組織を示す部分も120°の約1/4にみられた(図13)。

IV 考 按

Dannheim¹⁴⁾は、トラベクトミー手術後のサルについて長期の組織学的検索を行った。それによると、術後にはシュレム管から前房に至る直接交通がみられ、6～8週で次第に瘢痕組織により修復され、28週後には厚い瘢痕組織によってトラベクトミーの切開部が閉塞さ

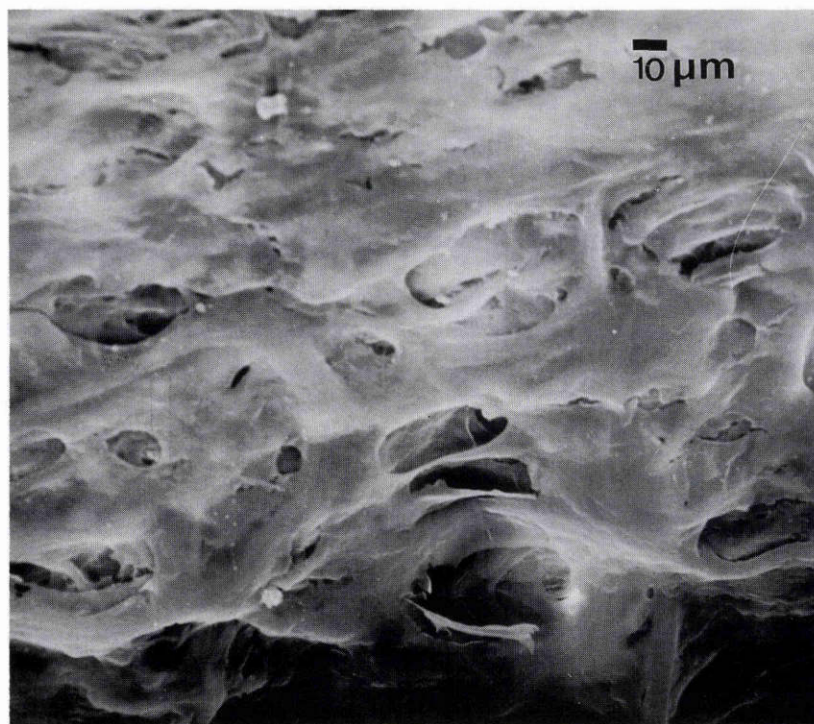


図10 トラベクトミー12か月後隅角の走査型電子顕微鏡所見。
3か月の走査型電子顕微鏡所見と同様に層板状の組織により修復されている。

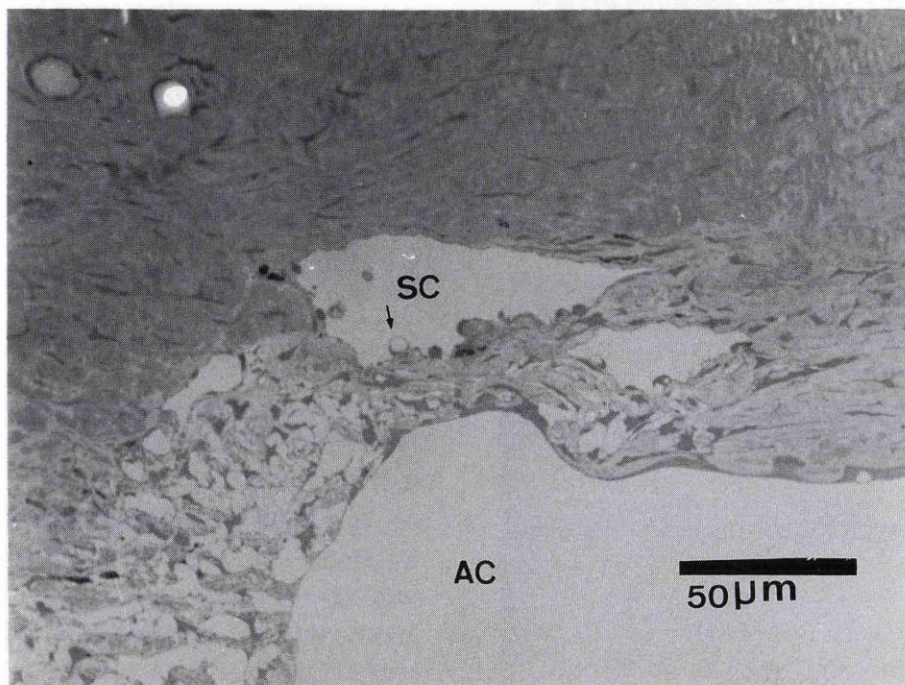


図11 トラベクトミー12か月後隅角の光学顕微鏡所見。
線維柱帯の中央部は一部欠損している。シュレム管内壁には巨大空胞がみられる。AC：前房，SC：シュレム管，矢印：巨大空胞

れることが示され、トラベクトミーの長期成績に対して否定的な所見を示した。しかし、一方このような結果になったのは若い健常なサル眼を用いたことが原因と Dannheim¹⁴⁾は考察した。今回の我々の結果では、直後に

は Dannheim の結果と同様に、シュレム管から前房に至る直接交通がみられた。Ellingsen ら¹⁵⁾の摘出サル眼球での実験的研究で、前房側からのトラベクトミーにより房水流出率は著明に増加し、流出抵抗の75~95%が除か

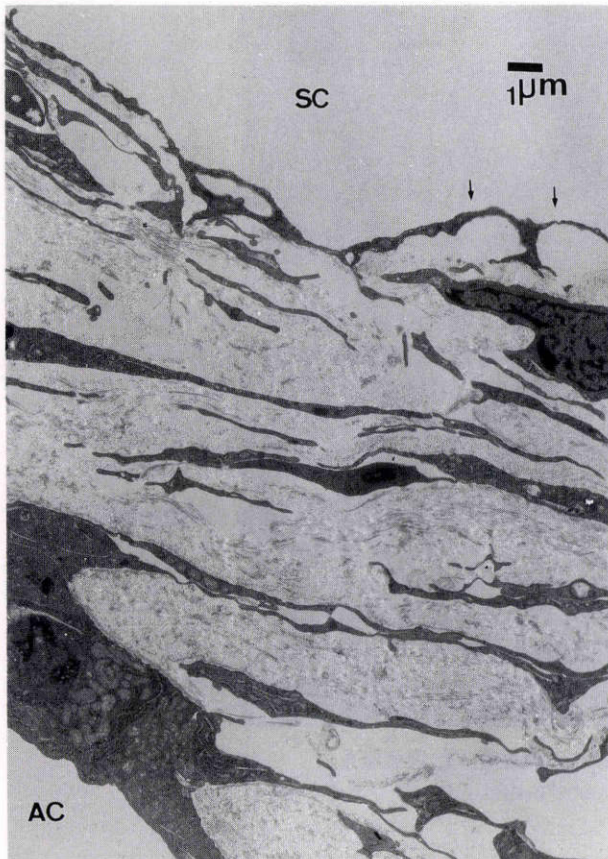


図12 トラベクトミー12か月後隅角の透過型電子顕微鏡所見。

線維成分の中に紡錘形の線維芽細胞と思われる細胞がみられ、線維柱帯間隙はみられない。房水の流出を示す巨大空胞がシュレム管内壁の内皮細胞にみられる(矢印)。線維柱帯細胞には多数の細胞内小器官がみられる。SC：シュレム管，AC：前房

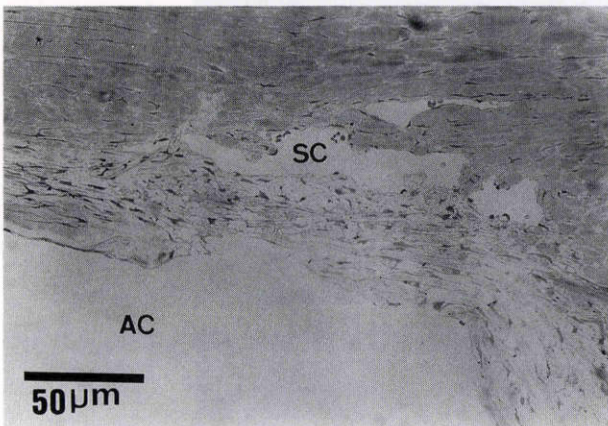


図13 トラベクトミー12か月後隅角の光学顕微鏡所見。

線維柱帯はほぼ正常に修復され角強膜網、内皮網がみられる。SC：シュレム管，AC：前房

れたと報告している。すなわち、トラベクトミー直後では、房水流出抵抗の大部分を占める線維柱帯が切開され、シュレム管と前房との間に直接交通が開かれること

によって、房水流出抵抗の減少により眼圧が下降していると考えられた。

眼圧は、3か月、12か月で術前と比較して下降はみられなかった。これは、Dannheim¹⁴⁾の実験で報告されているものと同様の所見であった。

トラベクトミー3か月後の線維柱帯では、不完全な修復像が観察された。直後の明瞭なシュレム管と前房の直接開放し交通する裂隙はなく、線維柱帯細胞の増殖により修復、閉鎖されたものと思われた。しかし、その層状構造はわずか2～3層から成っていて、しかも正常でみられる細い網目状組織のぶどう膜網よりも、むしろ角強膜網の組織に類似していると考えられた。光学顕微鏡では、内皮網はなく、角強膜網のみにみえた。これは、線維柱帯の修復が角強膜網から始まったためと考えられた。これは、Rohenら¹⁶⁾、岩元ら¹⁷⁾、田村ら¹⁸⁾¹⁹⁾が報告している線維柱帯細胞の培養によって、内皮網や角強膜網、シュレム管側部分の線維柱帯細胞の代謝が活発で、増殖しやすいことと一致すると思われる。

トラベクトミー12か月後では、シュレム管と前房が直接開放し、交通している部分はみられなかった。切開部は、部分的にはDannheim¹⁴⁾が報告した厚い瘢痕組織がみられた。しかし、どの個体にも線維柱帯の修復が不完全な部分のみみられた。その部分では線維柱帯の中央部の角強膜網、ぶどう膜網などの線維柱帯の前房側が欠如した形態を示しており、電子顕微鏡的にも明らかな層がみられず、線維成分の中に線維芽細胞がみられ、線維柱帯間隙はみられないが、シュレム管内壁には房水の流出を示す巨大空胞がみられたことから、瘢痕組織ではなくて内皮網と思われた。走査型電子顕微鏡での所見もこれと一致しており、修復した線維柱帯の前房側にはぶどう膜網はなく、層板状構造組織によって修復され、トラベクトミー3か月後と同じで、修復された線維柱帯は術後1年以内では内皮網、角強膜網が主なものと考えられた。しかし、図13で示したように明らかにトラベクトミーにより、切開された部位でも完全に修復されたように考えられる部分がみられたことから、トラベクトミーにより切開された線維柱帯の裂隙の修復は、まず線維柱帯のシュレム管側、すなわち角強膜網や内皮網から増殖が始まり前房側へ進んでいくことが推測された。このため、図11のように線維柱帯が前房側で一部欠損しているような部分があったと考えられた。トラベクトミー後12か月では、房水流出抵抗の最大部分である内皮網²⁰⁾²¹⁾が修復されたことから、手術の効果が失われていたものと考えられた。

以上から、トラベクトミー後、術後早期では線維柱帯の修復の未完成により眼圧が下降し、術後長期では線維柱帯の修復の程度により眼圧が徐々に上昇していく。線維柱帯の修復は角強膜網、内皮網などの線維柱帯シュレム管側から前房側へ進み、ぶどう膜網に至るものと思

われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました宇山昌延教授に深謝いたします。

文 献

- 1) **Bill A, Svedbergh B**: Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of schlemm: An attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol* 50: 295-320, 1972.
- 2) **Grant NM**: Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol* 69: 783-801, 1963.
- 3) 猪俣 孟, 田原昭彦: 前房隅角. 小川和朗, 他(編): 人体組織学. 朝倉書店, 122-137, 1984.
- 4) **Rohen JW, Lutjen-Drecoll E**: Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. In: Ritch R, et al(Eds): *The Glaucomas* Vol. 1. CV Mosby, St Louis, 41-73, 1989.
- 5) **Burian HM**: A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma. *Am J Ophthalmol* 50: 1187-1192, 1960.
- 6) **Allen L, Burian HM**: Trabeculotomy ab externo: A new glaucoma operation: Technique and results of experimental surgery. *Am J Ophthalmol* 53: 19-26, 1962.
- 7) **Smith R**: A new technique for opening the canal of schlemm. *Br J Ophthalmol* 44: 370-373, 1960.
- 8) **Smith R**: Nylon filament trabeculotomy in glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 82: 439-454, 1962.
- 9) **Harms H, Dannheim R**: Trabeculotomy. *Adv Ophthalmol* 22: 121-131, 1970.
- 10) **Dannheim R**: Trabeculotomy Symposium: Microsurgery of the outflow channels. *Tr Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76: 375-383, 1972.
- 11) 永田 誠: 最近の緑内障手術—濾過手術の限界と Trabeculotomy の意義と将来性について. *眼科* 14: 919-928, 1972.
- 12) 永田 誠: 緑内障手術総論. 荻野誠周, 他(編): 緑内障の診断と治療. 医学書院, 東京, 26-29, 1991.
- 13) 湖崎 淳, 根木 昭, 寺内博夫, 奥平晃久, 谷原秀信, 竹内 篤, 他: トラベクトミーの prospective study—術後6カ月目および12カ月目の成績—. *臨眼* 43: 569-572, 1989.
- 14) **Dannheim R**: Klinische, funktionelle und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit der Kammerwinkelregion des Primatenauges nach Trabekulotomie. *Albrecht v Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 184: 222-247, 1972.
- 15) **Ellingsen BA, Grant WM**: Influence of intraocular pressure and trabeculotomy on aqueous outflow in enucleated monkey eyes. *Invest Ophthalmol* 10: 705-709, 1971.
- 16) **Rohen JW, Schachtschabel DO, Wehrmann R**: Structural changes of human and monkey trabecular meshwork following *in vitro* cultivation. *v Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 218: 225-232, 1986.
- 17) 岩元義信, 田村充弘: 人眼前房隅角線維柱帯細胞の培養. *日眼会誌* 89: 1125-1133, 1985.
- 18) 田村充弘, 岩元義信: 人眼前房隅角線維柱帯細胞の培養—培養細胞の微細構造について—. *日眼会誌* 90: 729-736, 1986.
- 19) 田村充弘, 岩元義信: 人眼前房隅角線維柱帯細胞の培養—培養細胞の origin について—. *日眼会誌* 90: 1295-1303, 1986.
- 20) **Lutjen-Drecoll E**: Structural factors influencing outflow facility and its changeability under drugs: A study in *Macaca arctoides*. *Invest Ophthalmol* 12: 280-294, 1973.
- 21) **Moses RA, Grodzki WJ Jr, Etheridge EL, Wilson CD**: Schlemm's canal: The effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 61-68, 1981.