

低温下硝子体手術のぶどう膜循環、術後炎症に及ぼす影響

玉井 一司, 馬嶋 昭生, 陳 晏

名古屋市立大学医学部眼科学教室

要 約

低温下硝子体手術がぶどう膜循環、術後炎症に及ぼす影響について白色家兎眼を用いて検討した。9℃および22℃に保った眼内灌流液を用いて、硝子体切除後に硝子体腔を60分間灌流した。眼球各部位の温度とぶどう膜血流量を灌流前および灌流中に測定した。前房蛋白濃度を術後1, 7, 14日に計測した。対照は、37℃の灌流液で同様に実験した。網膜の温度低下は毛様体、脈絡膜に比べて大きかった。9℃で60分間灌流したときの毛様体、脈絡膜血流量は、それぞれ冷却前の76.0%, 77.0%に低下した。22℃で灌流したときは、それぞれ91.0%, 88.3%

に低下した。9℃および22℃で60分間灌流したときの術後1日の前房蛋白濃度は、37℃の場合に比べて有意に小さかった。しかし、30分間灌流したときは、各温度間で有意な差はなかった。長時間の硝子体手術では、低温灌流が術後早期の炎症反応を抑制する可能性がある。(日眼会誌 98: 832—836, 1994)

キーワード: 低温, 硝子体切除, ぶどう膜血流量, 前房蛋白濃度

Hypothermic Effects on Uveal Blood Flow and Postoperative Inflammation in Vitrectomy

Kazushi Tamai, Akio Majima and Chen Yan

Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

Abstract

Hypothermic effects on uveal blood flow and postoperative inflammation were evaluated in experimental vitrectomy on albino rabbits. Solutions used for intraocular perfusion were maintained at 9°C and 22°C. Following the vitrectomy, the rabbits' intraocular spaces were irrigated for 60 minutes. The temperature at various sites and the uveal blood flow were measured before and during the procedure. Aqueous protein concentrations were checked on postoperative days 1, 7, and 14. Another solution maintained at 37°C was used as a control. There was a larger decrease in temperature at the retina than there was at the choroid and the ciliary body. Blood flow at the ciliary body decreased to 76.0% and 77.0% at the choroid after 60 minutes of irrigation

at 9°C. The decreases at 22°C were 91.0% and 88.3%, respectively. Aqueous protein concentrations at both 9°C and 22°C were significantly lower than at 37°C on the first postoperative day in the eyes irrigated for 60 minutes. In the eyes irrigated for 30 minutes, however, no significant differences were seen. Hypothermia during a prolonged vitrectomy operation seems to decrease inflammation in early postoperative stages. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 832—836, 1994)

Key words: Hypothermia, Vitrectomy, Uveal blood flow, Aqueous protein concentration

I 緒 言

局所冷却治療は、打撲傷や捻挫に対して疼痛を軽減させたり、血管収縮により出血や浮腫を減少させる目的で用いられてきた¹⁾。また、低体温は組織の代謝を抑制し、

虚血を予防する目的で心臓外科²⁾、脳神経外科³⁾領域で応用されてきた。しかし眼科領域では、局所冷却がもたらす組織反応についてまだ十分に解明されていない。筆者ら⁴⁾⁵⁾は、これまで家兎眼の前房を冷却液で灌流したときの血液房水柵に及ぼす影響、眼球表面を冷却したときの

別刷請求先: 467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 名古屋市立大学医学部眼科学教室 玉井 一司

(平成6年3月1日受付, 平成6年5月10日改訂受理)

Reprint requests to: Kazushi Tamai, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya City University, Medical School, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 467, Japan

(Received March 1, 1994 and accepted in revised form May 10, 1994)

ぶどう膜血流量や眼内圧の変化について報告してきた。近年、硝子体手術に低温の灌流液を用いることが研究されてきているが、眼組織にとって最適な温度はまだ明らかではない^{6)~9)}。今回は、種々の温度の灌流液を用いて硝子体切除を行ったときの、ぶどう膜循環や術後炎症に及ぼす影響を検討したので報告する。

II 実験方法

1. 温度と血流量の測定

実験動物は、体重2.5~3.0 kgの成熟白色家兎15匹30眼を用い、ペントバルビタールナトリウム（ネプタール®）20 mg/kgを耳静脈に注入し、ミドリンP®を点眼し、十分散瞳させ、上耳側および下鼻側で角膜輪部から4 mm離れた部位で経結膜的に網膜を冷凍凝固した。その1週間後に以下の実験を行った。ペントバルビタールナトリウム（ネプタール®）20 mg/kgの静注と塩酸ケタミン（ケタラール®）5 mg/kgの筋注を行い、以後静脈麻酔を適宜追加し、一定の麻酔深度が得られるようにした。十分散瞳させ、2%リドカインを0.3 ml球後注射した。角膜輪部に沿って結膜を切開して強膜を露出させ、上鼻側で輪部から2 mm離れた毛様体と8 mm離れた脈絡膜赤道部に相当する部位で、強膜全層に小切開を行った。電気分解による水素クリアランス式組織血流計（DHM-3001, MT技研）に接続した直径0.4 mmの関電極（MHD-60, MT技研）を、切開した強膜から毛様体および脈絡膜上腔に挿入した。関電極は水素ガス発生用とガス濃度測定用の2つの白金電極から成っており、電気分解により発生した水素ガス濃度の推移をレコーダーに記録した。得られた曲線からKety¹⁰⁾の理論に従って血流量を算出した。不関電極は前足皮下に埋没固定した。眼内灌流液（オペガードMA®, 千寿製薬）の入った500 mlの容器を家兎眼の50 cm上方に固定し、長さ4 mのチューブと接続した。チューブ先端には20 Gカニューラを接続し、下鼻側の凝固部位から硝子体内に刺入して固定した。灌流温度は低温群（9°C）と室温群（22°C）に分けた。低温灌流時にはチューブを氷水に浸し、灌流速度が8 ml/minのときにチューブ先端の液温が9°Cになるように調節した。硝子体カッター（MVS XX, Alcon, Fort Worth）を上耳側の凝固部から硝子体内に挿入して硝子体を十分切除後、さらに、8 ml/minの速度で60分間硝子体腔を灌流した。硝子体切除中、眼底観察用コンタクトレンズ下に顕微鏡の同軸照明のみを使用し、眼内照明は使用しなかった。温度測定には熱電対を利用したマイクロウエーブデジタル温度計（MODEL BAT-12, Balry）と接続したプローブセンサー（26 G針使用）を用い、測定時には関電極を抜去して切開した強膜から毛様体と脈絡膜へ挿入し、さらに、別のプローブセンサーを輪部から3 mm離れた強膜から硝子体内に刺入し、毛様体、脈絡膜、硝子体中央部および視神経乳

頭近傍の網膜の温度を経時的に測定した。毛様体、脈絡膜血流量は硝子体切除前と硝子体腔灌流後30分、60分に測定した。対照は、37°C（体温）に保ったオペガードMA®を用いて同様に実験を行った。以上の実験中、直腸温を継続記録した。これら低温、室温および体温の温度群でそれぞれ5匹10眼（30分灌流に5匹5眼、60分灌流に5匹5眼）を使用した。

2. 前房蛋白濃度の計測

体重2.5~3.0 kgの成熟白色家兎19匹34眼を用い、実験1と同様に、網膜冷凍凝固を行った1週間後に硝子体切除を行い、硝子体腔を30分あるいは60分間灌流した。灌流温度は9°Cと22°Cとした。術後、ゲンタマイシン3 mgを結膜下注射し、インドメサシンおよび硫酸アトロピン軟膏を点入した。手術後1, 7, 14日にペントバルビタールナトリウム（ネプタール®）による静脈麻酔後に前房水を0.15 ml, 27 G注射針を用いて吸引し、Lowry法¹¹⁾で蛋白濃度を測定した。インドメサシン、硫酸アトロピンおよびエリスロマイシン・コリスチンの合剤軟膏（エコリシン®）を毎日、手術眼に点入した。対照には、37°Cに維持したオペガードMA®を用いた。これら3種の温度群で、それぞれ5匹10眼（30分灌流に5匹5眼、60分灌流に5匹5眼）を使用した。さらに網膜冷凍凝固のみを行い、硝子体を切除しなかった4匹4眼についても上記の前房水採取に相当する日、すなわち冷凍凝固後8, 15, 22日に同様の方法で前房水を採取し、蛋白濃度を測定した。

以上の1, 2の実験では、眼圧をAlcon Applanation Pneumatograph (Alcon, Fort Worth)により測定した。経過中に、眼内出血、網膜剝離や感染徴候のみられた家兎は実験から除外した。それぞれの温度群での血流量、前房蛋白濃度は、Wilcoxonの符号付順位検定を用いて有意差を検定した。

III 結果

1. 温度の変化

9.2°Cで60分間硝子体腔を灌流すると、網膜温度は平均19.0°C下降した。一方、毛様体、脈絡膜の温度変化は小さく、それぞれ平均7.1°C, 7.3°Cの低下であった。21.6°Cで灌流した場合も、網膜に比べて毛様体、脈絡膜の温度変化は小さかった。直腸温はいずれの温度群でも有意な変動はみられなかった（図1, 2）。

2. ぶどう血流量の変化

9.2°Cで60分間灌流すると、毛様体、脈絡膜の血流量はいずれも有意に減少し、それぞれ灌流前の76.0%, 77.0%となった（ $p<0.05$ ）。21.6°Cで60分間灌流すると、それぞれの灌流前の91.0%, 88.3%に減少し、36.8°Cでは、それぞれ灌流前の111.8%, 114.2%に増加したが、いずれも有意差はみられなかった。眼圧は、いずれの温度群でも14~20 mmHgに保たれ、平均 16.5 ± 2.1

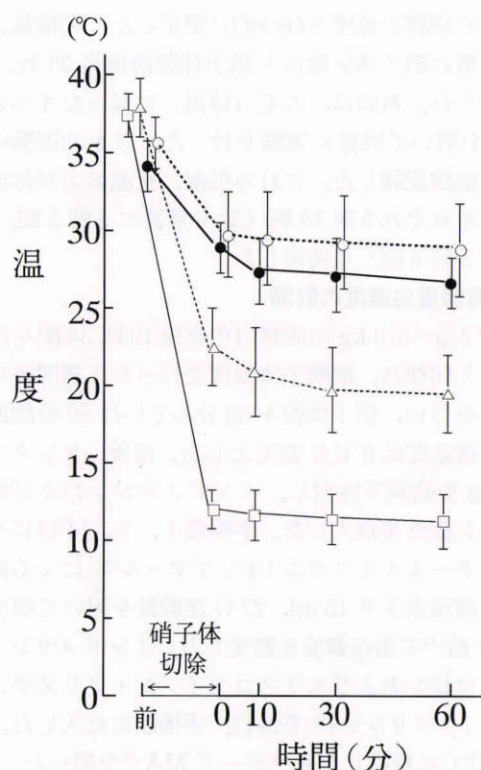


図1 低温 ($9.2 \pm 1.2^\circ\text{C}$) で眼内灌流中の毛様体, 脈絡膜, 硝子体中央部および網膜の温度変化 ($n=5$).
黒丸: 毛様体, 白丸: 脈絡膜, 四角: 硝子体中央, 三角: 網膜

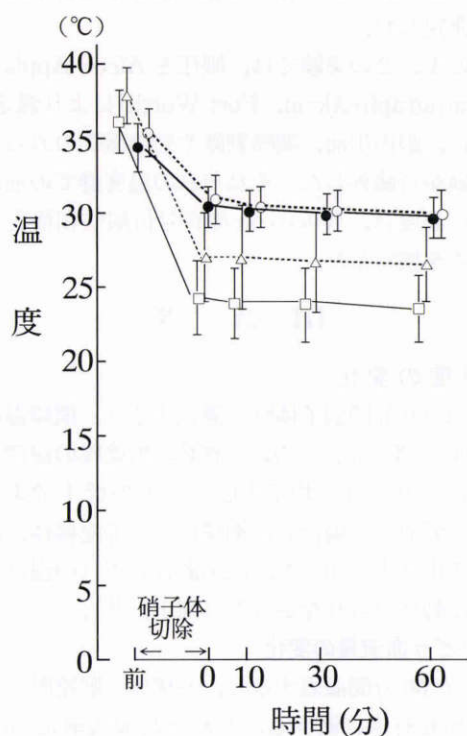


図2 室温 ($21.6 \pm 1.8^\circ\text{C}$) で眼内灌流中の毛様体, 脈絡膜, 硝子体中央部および網膜の温度変化 ($n=5$).
黒丸: 毛様体, 白丸: 脈絡膜, 四角: 硝子体中央, 三角: 網膜

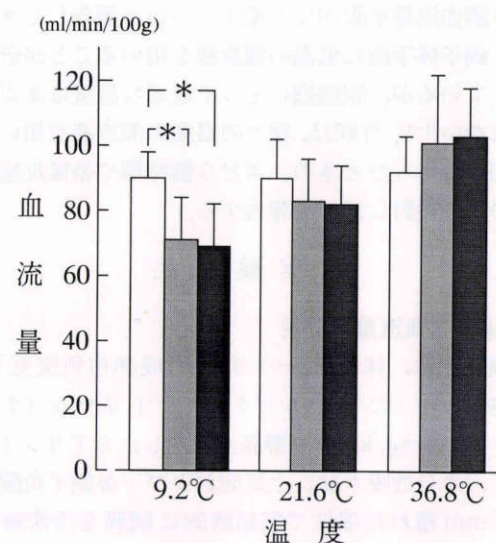


図3 眼内灌流時の毛様体血流量の変化。
 $9.2 \pm 1.2^\circ\text{C}$, $21.6 \pm 1.8^\circ\text{C}$, $36.8 \pm 1.1^\circ\text{C}$ の灌流液を使用 ($n=5$). *: $p < 0.05$ で有意差がみられた群間
白: 前, 薄網: 灌流 30 分, 黒: 灌流 60 分

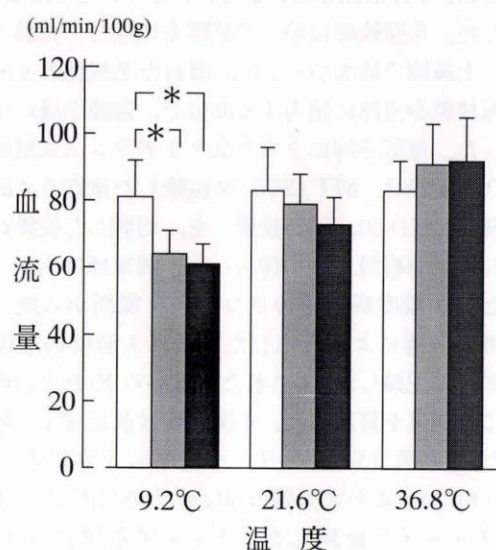


図4 眼内灌流時の脈絡膜血流量の変化。
 $9.2 \pm 1.2^\circ\text{C}$, $21.6 \pm 1.8^\circ\text{C}$, $36.8 \pm 1.1^\circ\text{C}$ の濃流液を使用 ($n=5$). *: $p < 0.05$ で有意差がみられた群間
白: 前, 薄網: 灌流 30 分, 黒: 灌流 60 分

mmHg であった (図3, 4)。

3. 前房蛋白濃度

8.9°C で 30 分間灌流したときの術後 1 日の前房蛋白濃度は $339.6 \pm 80.5 \text{ mg/dl}$ で, 22.4°C の $224.0 \pm 81.9 \text{ mg/dl}$, 37.2°C の $216.0 \pm 64.6 \text{ mg/ml}$ に比べて高かったが, 有意差はなかった. 一方, 60 分間灌流したときは, 37.0°C では $799.4 \pm 332.5 \text{ mg/dl}$ で, 8.8°C の $365.8 \pm 167.0 \text{ mg/dl}$, 22.3°C の $379.9 \pm 150.0 \text{ mg/dl}$ と比べて有意に上昇していた ($p < 0.05$). 術後 7 日, 14 日には, 30 分間および 60 分間灌流のいずれでも各温度の灌流群で有意の差はなかった (図5, 6). 網膜冷凍凝固のみを行った眼では,

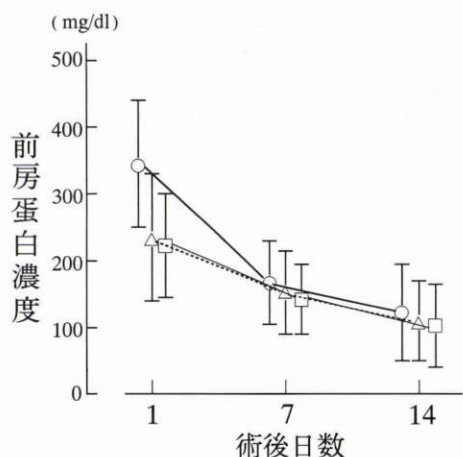


図5 30分間眼内灌流後の前房蛋白濃度の変化。
 $8.9 \pm 1.4^\circ\text{C}$, $22.4 \pm 1.2^\circ\text{C}$, $37.2 \pm 1.5^\circ\text{C}$ の灌流液を使用 ($n=5$).
 丸: 8.9°C , 三角: 22.4°C , 四角: 37.2°C

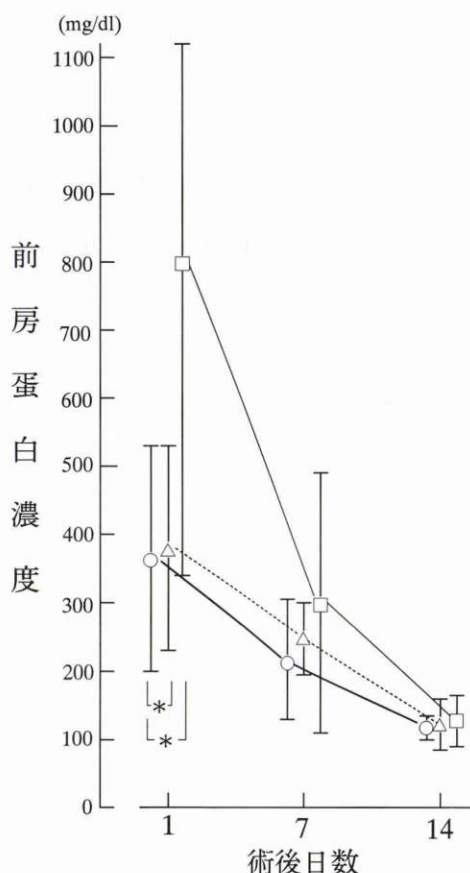


図6 60分間眼内灌流後の前房蛋白濃度の変化。
 $8.8 \pm 1.8^\circ\text{C}$, $22.3 \pm 1.6^\circ\text{C}$, $37.0 \pm 1.2^\circ\text{C}$ の灌流液を使用 ($n=5$). *: $p < 0.05$ で有意差がみられた群間
 丸: 8.8°C , 三角: 22.3°C , 四角: 37.0°C

凝固後8, 15, 22日でそれぞれ $62.1 \pm 13.0 \text{ mg/dl}$, $49.3 \pm 8.5 \text{ mg/dl}$, $43.6 \pm 7.0 \text{ mg/dl}$ であった。

IV 考 按

9°C の灌流液で硝子体腔を冷却すると、硝子体中央部

の温度は 12°C まで低下したが、毛様体、脈絡膜の温度は 25°C 以上に保たれていた。著者ら⁵⁾は、既報で眼球表面を 10°C の生理食塩水で冷却したときにも、毛様体、脈絡膜の温度が 25°C 以上に維持されることを示した。したがって、眼球を内外のいずれから冷却しても、ぶどう膜の温度変化は小さく保たれることがわかった。特に脈絡膜血管系は豊富な容量を持つために、冷却時に血流量が有意に減少しても、温度調節器として作用する十分な余力があると考えられる。低温の眼内灌流で網膜の温度がぶどう膜に比べて著明に低下したのは、家兎では網膜血管系は主に髄翼に局限していること¹²⁾と網膜が直接に冷却されたことによると推察する。 37°C で眼内灌流時にぶどう膜血流量が術前と比べてやや増加していたが、これは硝子体ゲルと灌流液の粘弾性の違いが影響していた可能性がある。

硝子体手術によって血液房水柵と血液網膜柵の両者が障害されることが知られている¹³⁾。前房中の蛋白濃度の上昇は、主に血液房水柵の破綻によるものであり、虹彩や毛様体への機械的刺激や眼圧の変動などが原因と思われる¹³⁾。一般に低温下では、酵素活性の低下などにより組織の代謝が抑制される。一方、Suzukiら¹⁴⁾は、低温下ではウシ瞳孔括約筋が収縮することを示し、冷却によってプロスタグランディンに対する括約筋の反応が過敏になると考えている。今回の実験では、 9°C の低温で眼内を60分間灌流すると、術後1日に血液房水柵の障害が有意に抑制されるのに対し、30分間の灌流では抑制効果はみられなかった。この相違は、短時間の灌流では急激な温度低下が虹彩や毛様体に対する刺激として働き、プロスタグランディンや化学伝達物質が放出されたり、これらの物質に対する組織反応が過敏となっているのに対し、長時間の灌流では低温による組織の代謝抑制作用がより大きくなり、炎症反応が軽減されるために生じると推察する。したがって、灌流時間が硝子体手術に用いる灌流液の最適な温度を決定する要因の一つになる。硝子体切除以外に血液房水柵の破壊に影響する要因を考慮して冷凍凝固のみを行った場合の前房蛋白濃度を計測したが、いずれも硝子体切除を行った眼と比べると明らかに少なかった。伊沢ら¹⁵⁾は、家兎眼の一次房水中の蛋白濃度が $48 \pm 3 \text{ mg}\%$ と報告しており、網膜冷凍凝固、前房水の吸引の影響はきわめて小さいと考えられる。低温灌流を用いた硝子体手術の研究が近年報告^{6)~9)}されてきている。Rinkoffら⁶⁾は、体温 (39°C)で灌流すると、網膜光障害がみられるのに対し、室温 (22°C)では障害がみられないことから、室温より高温の灌流液の使用は避けるべきと述べている。Jabbourら⁷⁾は、 7°C で灌流すると、眼内出血、フィブリン形成、術後炎症が抑制されたことを報告した。一方、Zilisら⁸⁾は、 2°C で灌流すると、可逆性水晶体混濁、網膜電位図の異常、網膜剝離を来すが、 22°C ではこれらの変化はみられなかったことから、極度の低

温灌流は望ましくないと述べている。以上は家兎眼を用いた結果であるが、Horiguchi ら⁹⁾は人眼で硝子体切除術中に網膜電位図を記録し、25°Cでは異常な波形を示すのに対し、35°Cでは異常なかったと報告している。今回の結果からは、30分、60分間のいずれでも室温灌流で術後の蛋白濃度が比較的強く保たれていた。しかし、実際の硝子体手術では、常に硝子体腔が灌流されているのではなく、吸引に関与しない器具が硝子体腔に挿入されているときは眼内灌流は停止し、低温の灌流液を使用しているときでも眼内の温度は急速に体温へ復帰する。したがって、低温灌流液を用いた硝子体手術では眼内の温度が術中に変動しており、このことが術後炎症に影響することが考えられる。今後は、温度変動も考慮に入れ、硝子体手術に最適な灌流温度について検討して行きたい。

本論文の要旨は、第97回日本眼科学会総会で講演した。

文 献

- 1) **Sherman M**: Which treatment to recommend? *Am Pharm* 8: 46—49, 1980.
- 2) **Leis FJ, Taufic M, Minn M**: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishment and the report of one successful case. *Surgery* 33: 52—59, 1953.
- 3) **McDowall DG**: The current usage of hypothermia in British neurosurgery. *Br J Anaesthesiol* 43: 1084—1087, 1971.
- 4) **本多文夫, 馬嶋昭生, 玉井一司**: 眼球冷却下における眼手術に関する実験的研究(第3報). *日眼会誌* 93: 384—388, 1989.
- 5) **玉井一司, 馬嶋昭生, 本多文夫**: 眼球冷却下における眼手術に関する実験的研究(第4報). *日眼会誌* 97: 509—513, 1993.
- 6) **Rinkoff J, Machemer R, Hida T, Chandler D**: Temperature dependent light damage to the retina. *Am J Ophthalmol* 102: 452—462, 1986.
- 7) **Jabbour NM, Schepens CL, Buzney SM**: Local ocular hypothermia in experimental intraocular surgery. *Ophthalmology* 95: 1687—1690, 1988.
- 8) **Zilis JD, Chandler D, Machemer R**: Clinical and histologic effects of extreme intraocular hypothermia. *Am J Ophthalmol* 109: 469—473, 1990.
- 9) **Horiguchi M, Miyake Y**: Effect of temperature on electroretinograph readings during closed vitrectomy in humans. *Arch Ophthalmol* 109: 1127—1129, 1991.
- 10) **Kety SS**: Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. In: Bruner HD (Ed): *Methods in Medical Research VIII. Year Book Publishers, Chicago*, 223—227, 1960.
- 11) **Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ**: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265—275, 1951.
- 12) **Prince JH, McConnell DG**: Retina and optic disc. In: Prince JH (Ed): *The Rabbit in Eye Research*, Charles C Thomas, Springfield, 385—448, 1964.
- 13) **島田宏之**: 硝子体手術に関する基礎的研究, その3. 硝子体切除術による猿眼血液眼関門の障害と Prostaglandins の関与に関する電子顕微鏡的研究. *日眼会誌* 86: 1667—1682, 1982.
- 14) **Suzuki R, Yoshino H, Teranishi H, Kobayashi S**: Muscle tone and drug sensitivity of isolated bovine iris sphincter are enhanced at low temperatures. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 225: 137—140, 1987.
- 15) **井沢保穂, 増田寛次郎**: 機械的刺激に対する血液房水網膜障とプロスタグランディンズ. *日眼会誌* 80: 448—451, 1976.