

フルオロシリコンオイルおよびパーフルオロトリブチラミンの硝子体腔内留置が網膜におよぼす影響

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/9160 |

フルオロシリコンオイルおよびパーフルオロトリブチラミンの 硝子体腔内留置が網膜におよぼす影響

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

西 村 彰

水より比重の大きな2種類の眼内充填物質の候補であるフルオロシリコンオイル (fluorosilicone oil, FSiO) およびパーフルオロトリブチラミン (perfluorotributylamine, PFTA) の硝子体内留置が神経網膜および網膜色素上皮におよぼす毒性を、イヌおよびネコで電気生理学的ならびに組織学的に検索した。イヌでは粘度 1000centistoke (cs) の FSiO (約 1.5ml) の硝子体腔内留置 (6週間) は網膜電図 (electroretinogram, ERG) の a 波, b 波, イヌ ERG に特徴的な徐波である緩徐陰性波 (slow negative potential, SNP), 律動様小波 (O_2), 明上昇, 網膜色素上皮の薬物誘発応答である高浸透圧応答および網膜の光学顕微鏡 (光顕) 像に不可逆的な影響を与えなかった。ネコでは粘度 1000cs の FSiO (約 1.0ml) の硝子体腔内留置 (6週間) は ERG の a 波, b 波, c 波, 律動様小波 (O_2), 明上昇, 網膜の光顕像に不可逆的な影響を与えなかったが, FSiO 抜去9週後では留置前に比べ O_2 頂点潜時が有意に延長した。ネコでの O_2 頂点潜時延長には, FSiO 自体よりもその抜去操作による影響の関与が疑われた。また一部のイヌおよびネコで粘度 300cs の FSiO も使用したが, 粘度 1000cs の FSiO と比較して眼内からの抜去の容易さに大差はなく, いずれの FSiO でも明らかな乳化は観察されなかった。イヌでは FSiO の硝子体腔内長期 (最大120週間) 留置は硝子体腔充填期間と関連づけ得る網膜毒性を少なくとも電気生理学的には惹起しなかった。ネコでは FSiO の硝子体腔内長期 (最大120週間) 留置は明上昇頂点潜時を30週, 42週, 48週, 54週, 60週で有意に延長させ, 30~40週以上の FSiO の硝子体腔内留置によって網膜色素上皮層または外層網膜のいずれかあるいはその両方に障害が発生する可能性があると考えられた。またネコの閃光刺激視覚誘発電位 (flash visually evoked potential, フラッシュ VEP) は120週の FSiO 留置によって変化しなかった。イヌおよびネコで FSiO の硝子体腔内長期 (最大120週間) 留置は網膜光顕像に影響を与えなかった。PFTA の硝子体腔内留置 (2~3時間) は後部硝子体未剝離のイヌおよび人工的に後部硝子体を剝離したネコで ERG, 高浸透圧応答 (イヌのみ) および網膜光顕像に不可逆的な影響を与えなかった。本研究結果は数週間の FSiO 硝子体腔内留置および術中数時間程度の PFTA の硝子体腔内留置は神経網膜および網膜色素上皮に重大な影響を与えないことを明らかにし, 難治の網膜剝離症例に対してこれらの物質を眼内充填物質として使用するための根拠を与えた。

Key words vitrectomy, fluorosilicone oil, perfluorotributylamine, intravitreal tamponade, retinal toxicity

硝子体手術中に網膜離壁の伸展や剝離網膜の復位を目的とし、あるいは硝子体手術後に神経網膜の網膜色素上皮への密着を目的として、硝子体腔内は眼内灌流液以外の物質でしばしば充填される (以下では眼内充填物質による神経網膜の網膜色素上皮への密着作用をタンポナーデ効果と称する)。現在のところ眼内充填物質としてシリコンオイルや空気、希釈六フッ化イオウ、希釈パーフルオロプロパンなどが使用されている。シリコンオイルは比較的少ない眼毒性ゆえに術後も眼内に留置することが可能であるが、その比重が水より小さいので仰臥位で行う手術中においては眼内灌流液とシリコンオイルを置換しても神経網膜を伸展および復位させる力に欠ける。後極部付近に網膜裂孔を有する裂孔原性網膜剝離症例ではタンポナーデ効果を得るためには術後に患者がうつ向き姿勢を維持することが必要である。下方象限の網膜裂孔に対してはタンポナーデ効果を示

さないなどの欠点を持つ。硝子体手術中に眼内灌流液を気体で置換すれば、気体は網膜伸展にはある程度有用であるが、その比重が水より小さいので網膜裂孔よりも後極側に存在する網膜下液を圧出させることはできない。シリコンオイルと同様にタンポナーデ効果を得るためには術後にうつ向き姿勢を維持することが必須で、下方象限の網膜裂孔に対してはタンポナーデ効果を示さない、タンポナーデ効果の持続期間が短いなどの欠点を持つ。そこで近年シリコンオイルや気体を補充する、水より比重が大きい眼内充填物質の候補として生物学的に不活性な液体フッ素化合物類が注目されはじめた。しかしそれらの眼球に対する毒性ははまだ十分に検討されていない。本研究ではそれらの物質のうちフルオロシリコンオイル (fluorosilicone oil, FSiO) およびパーフルオロトリブチラミン (perfluorotributylamine, PFTA) の主に神経網膜および網膜色素上皮に対する毒

平成7年8月24日受付, 平成7年9月22日受理

Abbreviations: cs, centistoke; ERG, electroretinogram; FSiO, fluorosilicone oil; LMWC, low molecular weight component; OP, oscillatory potential; PFTA, perfluorotributylamine; PVD, posterior vitreous detachment; SNP, slow negative potential; VEP, visually evoked potential; 光顕, 光学顕微鏡; 静注, 静脈内注射

性の有無をイヌおよびネコにおいて調べ、これらの物質の硝子体腔充填物質としての安全性を検討した。

対象および方法

1. 各実験に共通する方法

1. 麻酔および不動化の方法

手術時および網膜電図 (electroretinogram, ERG) 記録時の麻酔および不動化の方法はイヌとネコで共通で以下の通りである。塩酸ケタミン (ケタラル®、三共、東京) 20mg/kg および硫酸アトロピン (田辺製薬、大阪) 0.5mg の筋肉内注射による麻酔導入後に橈側皮静脈より静脈路を確保し持続輸液装置 STC-503 (テルモ、東京) により 20ml/hr の速度で乳酸加リンゲル (ラクテック®、大塚製薬、東京) を持続的に輸液した。次に臭化パンクロニウム (ミオブロック®, オルガノン、オス、オランダ) 初回投与量 0.1mg/kg の静脈内注射 (静注) により不動化し、経口気管挿管を行い、人工呼吸器 611 型 (Harvard Apparatus, サウスナチック、米国) に接続した。挿管後に動物を固定台に固定した。臭化パンクロニウム 0.05mg/kg/30min の静注により不動化を保った。実験中には心電図を持続的にモニターし、呼気中の O₂ および CO₂ 濃度を呼気ガス分析器 IHO6 (三栄測器、東京) によりモニターし、それぞれ 16%、4~5% となるよう人工呼吸器の 1 回換気量を 10~15ml/kg、呼吸数を毎分 30~40 回に調節した。上記に加え手術時にはベントバルビタールナトリウム (ネンブタール®, アボット、ノースシカゴ、米国) 20mg/kg/hr 静注による麻酔に追加して、2% 塩酸リドカイン (キンロカイン®, 藤沢薬品、大阪) 2ml による球後麻酔を被手術眼に施した。

2. 電気生理学的検査方法

1) 矩形波刺激光による ERG の記録方法

1.0% 硫酸アトロピン点眼による散瞳後に中央に直径 6mm の透明部 (人工瞳孔) を有する直径 16mm の黒色コンタクトレンズ (以下では人工瞳孔付きコンタクトレンズと略記) (京都コンタクトレンズ、京都) を両眼角膜上に常に装着した。これは ERG 記録中に角膜が乾燥するのを防止することと術前後の瞳孔径の変化によって網膜面における刺激光強度に左右眼差が生じるのを防ぐことを目的とした。ERG を両眼同時に記録した。電極には自製の亜鉛-硫酸亜鉛不分解電極を用い、関電極を両眼角膜輪部に不関電極を頭頂部皮膚に置き、口腔内に接地電極を置いた。刺激光は 500W キセノンアーク燈 (三双製作所、東京) を光源とし、Y 字型硝子線維束で導かれ、硝子線維束射出端 (直径 4mm) は両眼前 3cm に置かれた。白色の光散乱板を硝子線維束射出端と両眼角膜の間で角膜の前方 2cm の位置に置いた。電磁シャッターを Y 字型硝子線維束の光射入端の直前に置き、電気刺激装置 SEN-3201 (日本光電、東京) によりこの電磁シャッターを開閉して持続時間 5 秒で角膜面刺激光強度 10 lux {b 波, c 波および緩徐陰性波 (slow negative potential, SNP, 後記) 用} の白色矩形波刺激光を発生させた。得られた電位変化は直流増幅器 RDU-5 (0~200Hz) (日本光電) により増幅され、磁気テープレコーダー-NFR-3515 (0~2000Hz) (ソニー、東京) により磁気テープに記録された。磁気テープに記録された電位変化は誘発応答加算装置 ATAC-350 (日本光電) に表示された後に、X-Yプロッター-WX4401 (渡辺測器、東京) またはペンレコーダー-SP-G6P (理研電子、東京) により描記された。

2) 閃光刺激による ERG (a 波, 律動様小波) の記録方法

電極とその位置、装着するコンタクトレンズは上記 1) と同様であった。両眼前 30cm の位置に置いたキセノン閃光放電管 FT-100 (東芝、東京) により両眼同時に光刺激した。キセノン閃光放電管への入力エネルギーは 40ジュールであった。得られた電位変化は交流増幅器 AB-622M (時定数 2.0 秒または 0.003 秒) (日本光電) により増幅され、磁気テープレコーダー-NFR-3515 (ソニー) により磁気テープに記録された。磁気テープに記録された電位変化は誘発応答加算装置 ATAC-350 (日本光電) に記録された後に、X-Yプロッター-WX4401 (渡辺測器) により描記された。a 波は時定数 2 秒で、律動様小波は時定数 0.003 秒で増幅された。

3) 明上昇の記録方法

電極とその位置、装着するコンタクトレンズ、使用する光刺激の装置、記録の装置は上記 1) と同様であった。30分以上の暗順応を行い眼球常存電位が安定した後に角膜面刺激光強度 100 lux、持続時間 10 分の光刺激を与え、眼球常存電位の変化を記録した。

4) 高浸透圧応答の記録方法

電極とその位置、装着するコンタクトレンズ、使用する記録の装置は上記 1) と同様であった。30分以上の暗順応を行い眼球常存電位が安定した後にあらかじめ確保しておいた静脈路より持続輸液装置 TSC-503 (テルモ) を用いてフルクトマニト® (10% フルクトースおよび 15% マンニトール、浸透圧 1.4×10³mOsm, 大鵬薬品、大阪) 10ml/kg を 15 分間で投与し眼球常存電位の変化を記録した。この静注量は臨床使用量の最大量に相当する。

5) ERG 各波と高浸透圧応答の評価方法および統計学的検定法

基線から a 波底までの電位差を a 波振幅、a 波底から b 波頂点までの電位差を b 波振幅、基線から c 波頂点、SNP 最深部および明上昇頂点までの電位差をそれぞれの振幅と定義した。律動様小波振幅の計測には米村ら¹⁾の計測方法を用いた。すなわち時定数 0.003 秒で記録した律動様小波の上向きおよび下向きの振れを、それぞれ頂点潜時の短い順に O₁, O₂, O₃, O₄ および N₁, N₂, N₃ と呼称し、本研究において O₂ を検討の対象とした。O₂ の振幅は N₁ と N₂ を結ぶ直線まで O₂ の頂点から垂直に降ろした線分の長さとして定義した。c 波、SNP および高浸透圧応答を除く各波の刺激開始から頂点または最深部までの時間を頂点潜時として計測した。フルクトマニト® (大鵬薬品) を静脈内に投与すると眼球常存電位は減少する。この電位の最大減少幅を高浸透圧応答振幅と定義した。上記の方法で計測された各波の振幅および頂点潜時について、対照眼の値に対する試験眼の値の百分率、すなわち (試験眼の値/対照眼の値)×100% を算出し、それぞれ振幅比および頂点潜時比とした。統計学的検討には paired t 検定を用い、危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。

6) 閃光刺激視覚誘発電位 (flash visually evoked potential, フラッシュ VEP) の記録方法

電極として銀-塩化銀電極 NE-155A (日本光電) を用い、関電極を後頭骨皮膚上に、不関電極を耳朶に設置し片眼を遮蔽し片眼のみを解放した状態で眼前 30cm の位置に置いたキセノン閃光放電管 FT-100 (東芝) により片眼ずつ 1Hz の頻度で光刺激した。キセノン閃光放電管への入力エネルギーは 0.6ジュールに設定した。得られた電位変化は交流増幅器 AB-622M (時定数

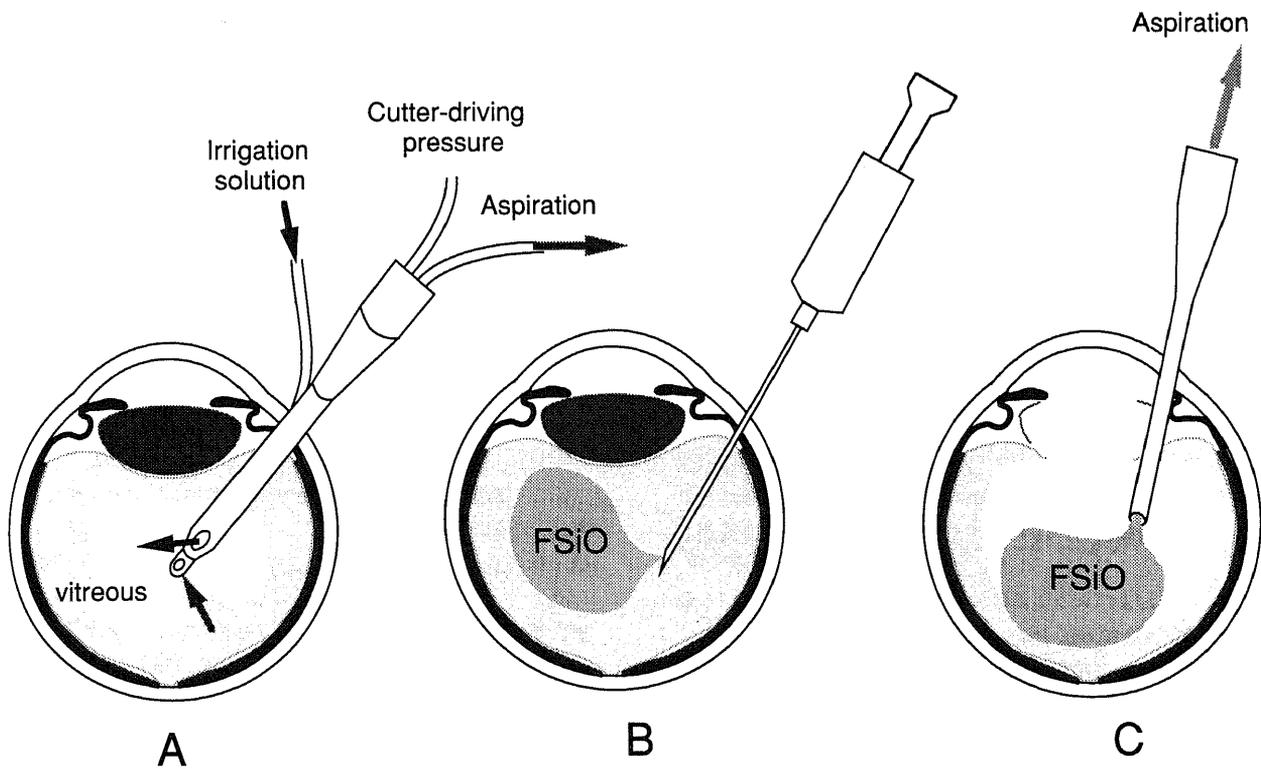
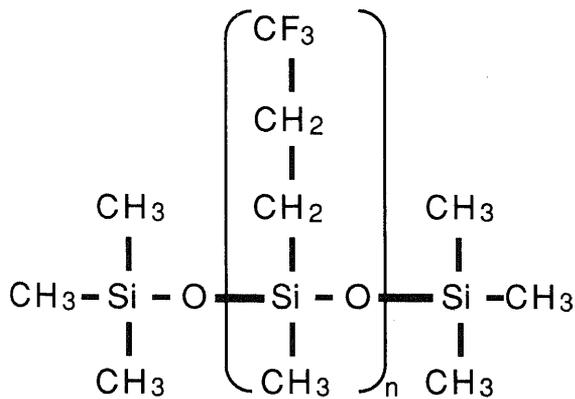
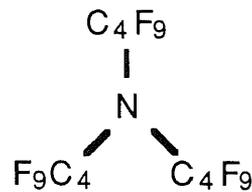
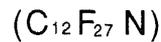


Fig. 1. Schematic illustration of pars-plana vitrectomy (A), FSiO injection (B), and FSiO removal following a 6-week retention period (C). For 120-week retention experiment, the tested eyes were left for 120 weeks after procedure B.

Fluorosilicone oil (FSiO)



Perfluorotributylamine (PFTA)



| | |
|------------------|--------------------|
| Molecular weight | 4600 |
| Specific gravity | 1.28 |
| Surface tension | 24.0~24.2 dynes/cm |
| Refractive index | 1.38 |
| Boiling point | >285°C |
| Viscosity | 1000 cs |

| | |
|------------------|--------------------|
| Molecular weight | 671 |
| Specific gravity | 1.88~1.91 |
| Surface tension | 16.0~16.1 dynes/cm |
| Refractive index | 1.29 |
| Boiling point | 177~178°C |
| Viscosity | 2.6 cs |

Fig. 2. Chemical structure and physical indexes of FSiO (left) and PFTA (right). Values on FSiO are for 1000-cs FSiO. Physical indexes for 300-cs FSiO do not vary substantially except for viscosity. Variation of values on PFTA is due to minor impurity.

0.3秒) (日本光電) により増幅され、磁気テープレコーダー NFR-3515 (ソニー) により磁気テープに記録された。磁気テープに記録された電位変化は誘発応答加算装置 ATAC-350 (日本光電) で32回加算平均された後に、X-Y プロッター WX4401 (渡辺測器) により描記された。

3. 組織学的検索の方法

摘出した眼球を直ちに 1% グルタルアルデヒド・2.5% ホルマリン混合液 (0.15M リン酸緩衝液, pH7.2) 中に 5 分間固定し、角膜輪部で角膜を 360° 切開して角膜を切除しさらに 5 分間上記の固定液中に固定し、次に水晶体および硝子体をできるだけ網膜面近くまで除去し、さらに 12 時間以上上記の固定液によって固定した。これにエタノール系列による脱水、96% キンレンによる浸透およびパラフィンによる包埋を施した。マイクローム IVS-400 (サクラ精機, 東京) を用いて光学的顕微鏡 (光顕) 用切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン重染色により染色し生物顕微鏡 OPTI PHOT (日本光学, 東京) により観察した。

II. イヌおよびネコにおける FSiO の硝子体内短期 (6 週間) 留置の方法 (図 1)

体重 7~8kg の雑種イヌ 11 匹および体重 4~5kg の成熟ネコ

16 匹を用いた。右眼 (試験眼) に対してのみ手術操作を施し、対照眼である左眼に対しては一切の手術操作を行わなかった。以下の手術はすべて手術用顕微鏡 OMS-80GT (東京光学, 東京) 下で行われ、また硝子体手術時の眼底の照明には顕微鏡の同軸照明のみを用い、眼内照明は用いなかった。右眼を 0.5% 塩酸フェニレフリンと 0.5% トロピカミド (ミドリン P[®], 参天製薬, 大阪) の点眼により十分散瞳した後、10 時の部位の角膜輪部から 3mm 後方の強膜を 1 箇所切開し、角膜上に眼底観察用コンタクトレンズ (京都コンタクトレンズ) を置き、Vitrophage[®] (Cilco, ハンチングトン, 米国) を用いて一手法 (硝子体切除用カッターと硝子体灌流液供給用チューブが一体となった器具を用いて、1 箇所の創口だけを使って硝子体切除術を行う方法) で硝子体切除術を行った。硝子体灌流液 (オベガード[®]-MA, 千寿製薬, 大阪) は室温 (20~24°C) に保たれ、その 1 回の手術あたりの使用量は約 40ml であった。硝子体切除に要した時間は約 5 分間であった。次に、上記の強膜切開孔から硝子体腔内に挿入した 20 ゲージ注射針を用いてイヌでは約 1.5ml、ネコでは約 1.0ml の FSiO (Petrarch, Bristol, 米国; 比重 1.25 または 1.28, 化学構造および物性は図 2) を網膜面上に静かに滴下し、硝子体腔の約半分を FSiO で置換した。硝子体

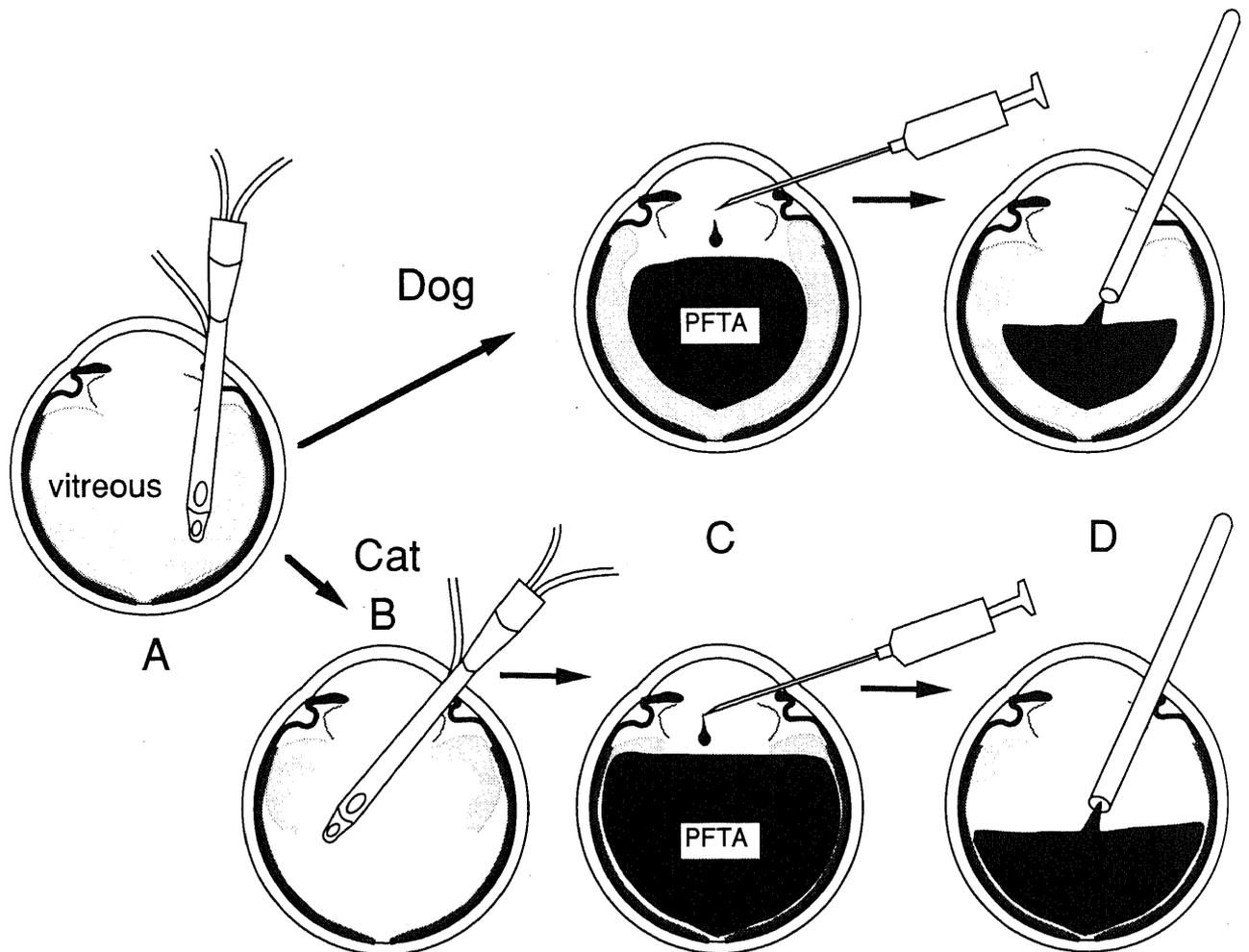


Fig. 3. Schematic illustration of lensectomy-vitreotomy (A), PFTA injection (C) and PFTA removal (D). In cats, the tested eyes were left for 4 weeks after procedure A, and then additionally vitrectomized to remove the posterior vitreous (B).

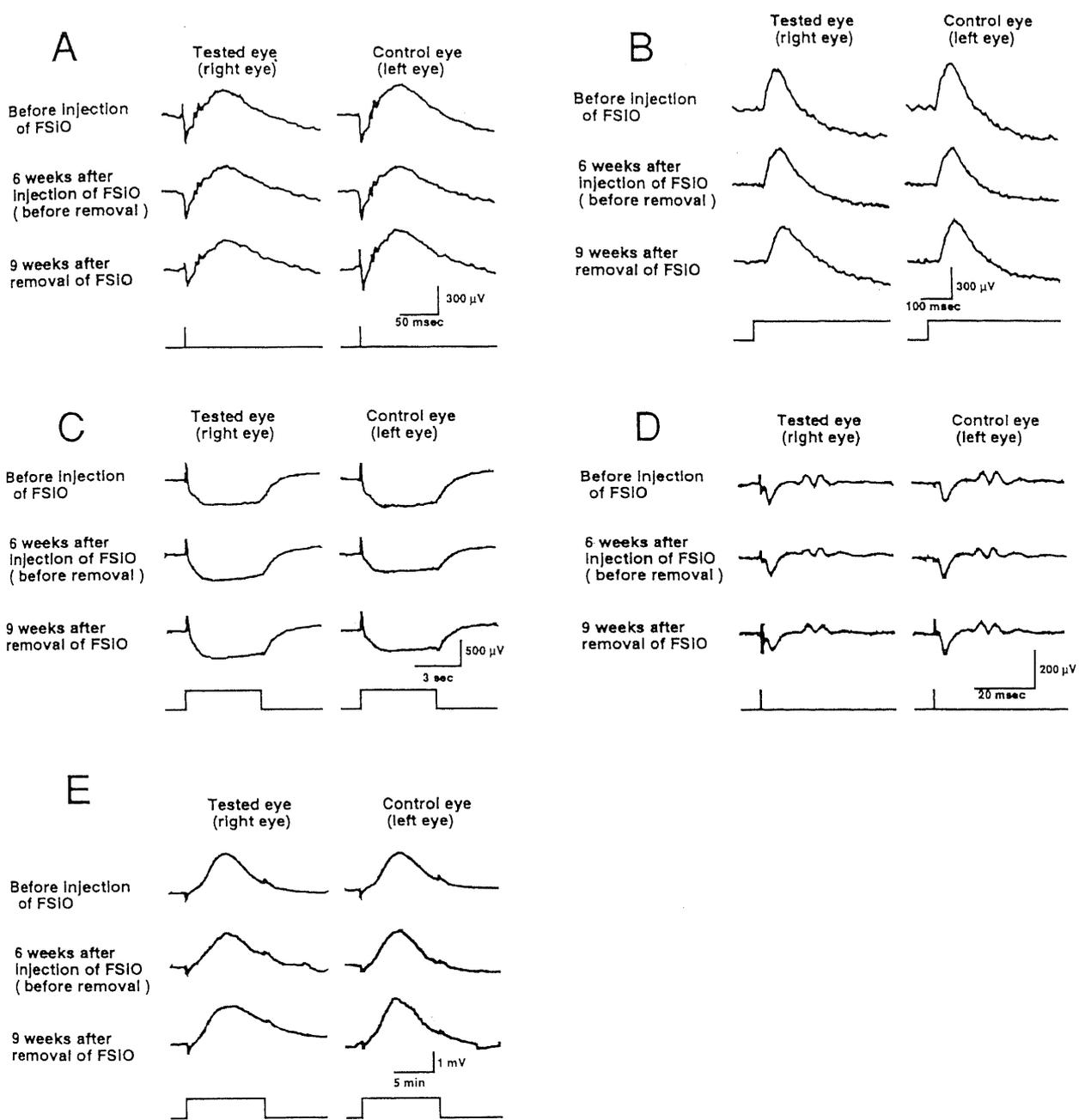


Fig. 4. Typical ERG wave forms before, at the end of, and 9 weeks after 6-week intravitreal retention of 1000-cs FSIO in dogs. Upward deflection designates the positivity of the corneal electrode in this and all of the following figures where wave forms are shown. (A) a-wave. 40-J single flash. Time constant, 2sec. Vertical lines of the bottom traces indicate the time when the flash light was given. (B) b-wave. Stimulus intensity, 10 lux. Stimulus duration, 5 sec. Raised portions of the bottom traces indicate the period of illumination (likewise in C and E). Direct-coupled amplification. (C) SNP. Stimulus and recording parameters were the same as in B. (D) OPs. 40-J single flash. Time constant, 0.003 sec. (E) Light rise. Stimulus intensity, 100 lux. Stimulus duration, 10 min. Direct-coupled amplification.

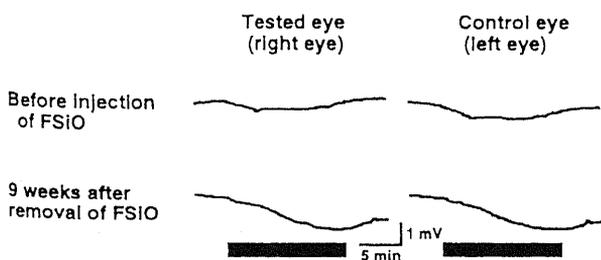


Fig. 5. Typical hyperosmolarity response traces before and 9 weeks after 6-week intravitreal retention of 1000-cs FSIO in a dog. Filled horizontal bar indicates the time when Fructmanit[®] was intravenously infused at a rate of 10 ml/kg/15 min. Direct-coupled amplification.

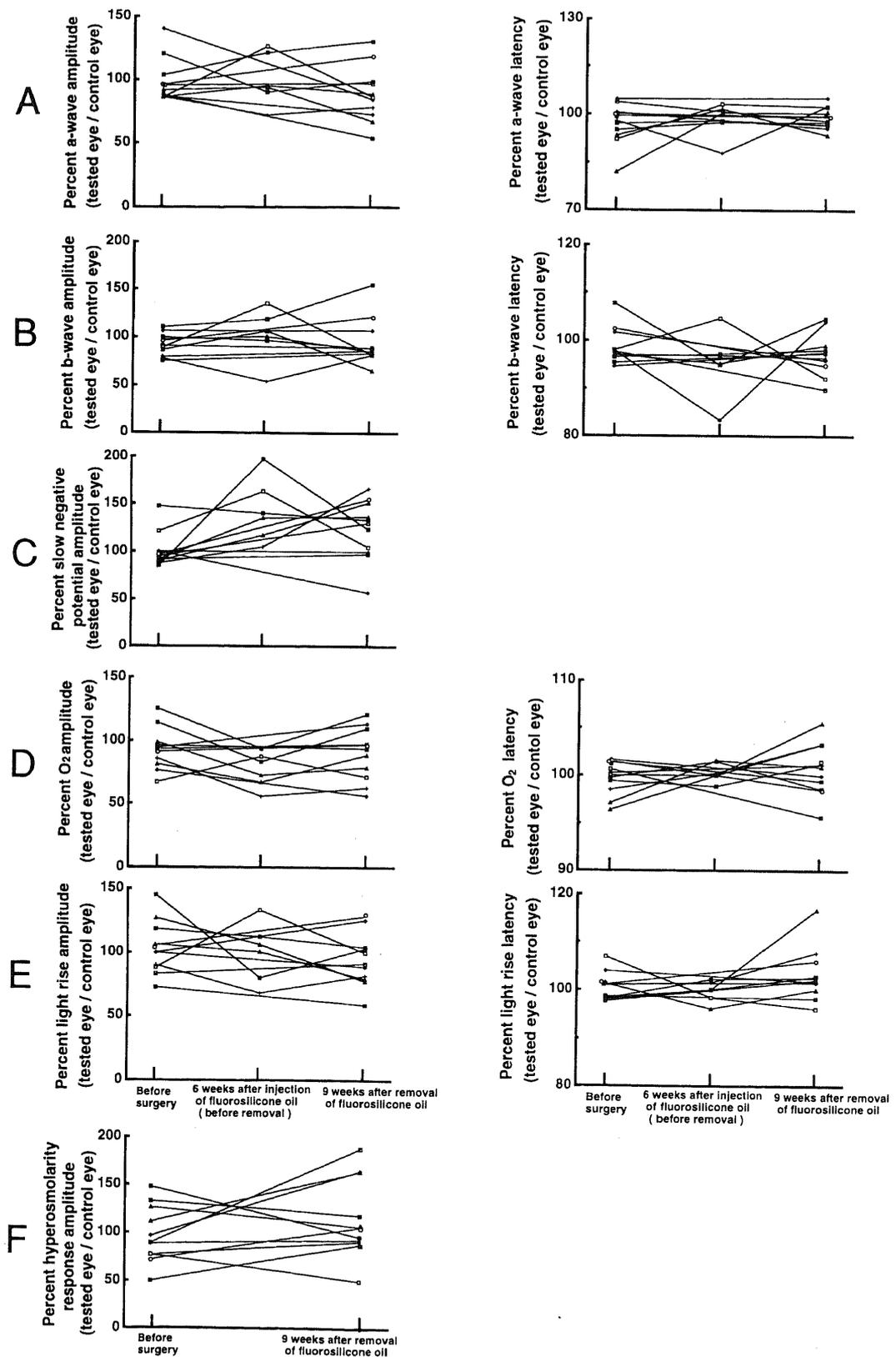


Fig. 6. Chronological changes in the parameters of the ERG and the hyperosmolarity response before, at the end of, and 9 weeks after 6-week intravitreal FSiO retention in 11 dogs. (A) a-wave. (B) b-wave. (C) SNP. (D) OPs. (E) Light rise. (F) Hyperosmolarity response. Left panels, amplitude; right panels, peak latency. Data on the OPs were shown only for the tested eyes to those in the control eyes; abscissa, elapsed time. Each symbol in each panel corresponds to the same individual dog. Open circle, data from the 300-cs FSiO-injected dog; other symbols, data from the 1000-cs FSiO-injected dogs.

腔内に大きく突出した水晶体を傷つけないように硝子体切除術を行ったので、十分な硝子体切除が行えず、それゆえ硝子体腔の体積の約半分程度しか FSiO で置換できなかった。本研究では、FSiO のうち粘度 1000centistoke (cs) で比重が1.28のものをイヌ10匹およびネコ14匹において、粘度 300cs で比重が1.25のものをイヌ1匹およびネコ2匹において使用した。硝子体腔の FSiO による置換から6週間後、試験眼のみを散瞳した後、10時の部位の角膜輪部に小切開を加え25ゲージ注射針で作成した前囊切開針を前房内に挿入し、水晶体前囊切開を行った。2時の部位の角膜輪部に小切開を追加し、この小切開から21ゲージ注射針を前房へ挿入した。この針を介して硝子体灌流液を前房に灌流しながら上記の10時の部位の小切開より挿入した Fragmatome® (820型, Cooper, サンレアンドロ, 米国) により水晶体を破碎吸引した。次に Fragmatome® (Cooper) の代わり

に Vitrophage® (Cilco) を挿入し、後囊を切除した。ひき続いて角膜上に眼底観察用コンタクトレンズ (京都コンタクトレンズ) を置き追加的硝子体切除を行った後、FSiO を鈍針を用いて抜去した。硝子体灌流液は室温 (20~24℃) に保たれ、その1回の手術あたりの使用量は 150~200ml であった。水晶体破碎吸引および硝子体手術 (硝子体切除および FSiO 抜去操作) に要した時間はそれぞれ約2分間および15分間であった。ERG および高浸透圧応答を FSiO 留置前と抜去術後9週に記録した。粘度 1000cs の FSiO を留置したイヌ10匹中6匹およびネコ14匹中7匹については FSiO 留置後6週で抜去術直前にも ERG を記録した。粘度 1000cs の FSiO を留置したイヌ10匹中2匹およびネコ14匹中2匹について抜去術後9週の ERG 記録後に両眼球を摘出し、網膜を組織学的に検索した。粘度 300cs の FSiO を留置したイヌ1匹とネコ2匹から記録された ERG お

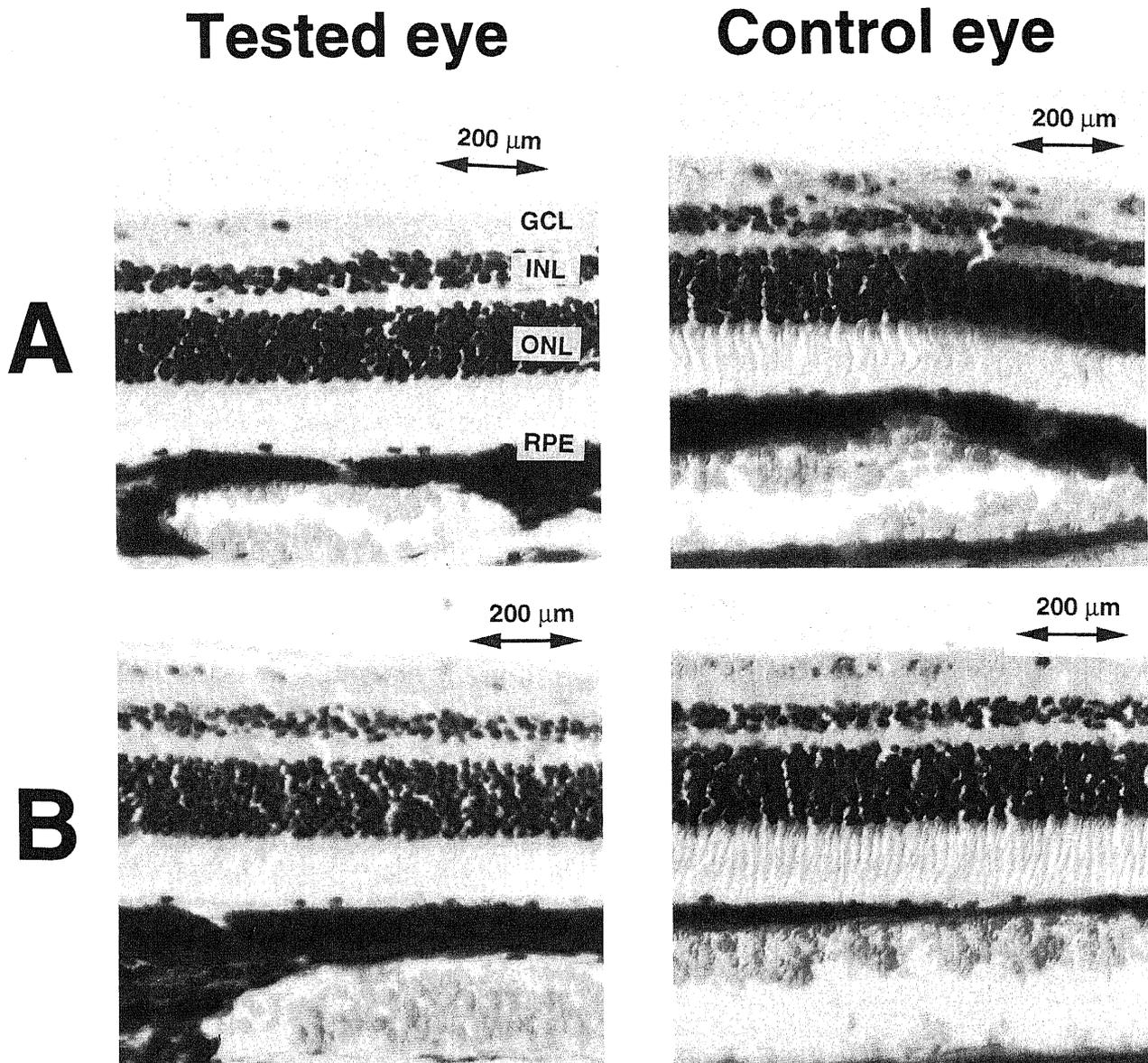


Fig. 7. Light micrographs of a dog retina in the lower quadrant (A) and upper quadrant (B) 9 weeks after removal of FSiO (retained intraocularly for 6 weeks). Left, tested eye; right, control eye. Hematoxylin-eosin stain. GCL, ganglion cell layer; INL, inner nuclear layer; ONL, outer nuclear layer; RPE, retinal pigment epithelium.

よび高浸透圧応答は統計学的検討の対象から除外した。

Ⅲ. イヌおよびネコにおける FSiO の硝子体腔内長期留置の方法 (図 1)

体重 7~8kg の雑種イヌ 6 匹および体重 4~5kg の成熟ネコ 6 匹を用いた。右眼 (試験眼) に対してのみ手術操作を施し、対照眼である左眼に対しては一切の手術操作を行わなかった。イヌおよびネコにおける FSiO の硝子体腔内短期 (6 週間) 留置の方法と同様に一手法で硝子体切除術を行い、イヌでは約 1.5ml, ネコでは約 1.0ml の粘度 1000cs で比重が 1.28 の FSiO を網膜面上に静かに滴下し、硝子体腔の半分程度を FSiO で置換した。イヌにおいて ERG および高浸透圧応答を、ネコにおいて ERG のみを留置前と FSiO 留置後 6 週毎に最長 120 週まで記録した。ネコのうち 1 匹について留置後 120 週にフラッシュ VEP を記録した。イヌのうち 2 匹およびネコのうち 2 匹につ

いて留置後 60 週の、イヌのうち 1 匹およびネコのうち 1 匹については留置後 120 週の ERG 記録後に両眼球を摘出し、網膜を組織学的に検索した。またイヌ 1 匹およびネコ 1 匹について留置後 120 週に眼底撮影を行った。

Ⅳ. PFTA の硝子体腔内留置の方法 (図 3)

1. イヌにおける PFTA の硝子体腔内留置の方法

体重 7~8kg の雑種イヌ 4 匹を用いた。両眼ともに 0.5% 塩酸フェニレフリンと 0.5% トロピカミドの点眼により散瞳した後、10時の部位の角膜輪部に小切開を加え 25 ゲージ注射針で作成した前囊切開針を前房内に挿入し、水晶体前囊切開を行った。2時の部位の角膜輪部に小切開を追加し、この小切開から 21 ゲージ注射針を前房へ挿入した。この針を介して硝子体灌流液を前房に灌流しながら上記の 10 時の部位の小切開より挿入した Fragmatome® (Cooper) により水晶体を破碎吸引した。次に

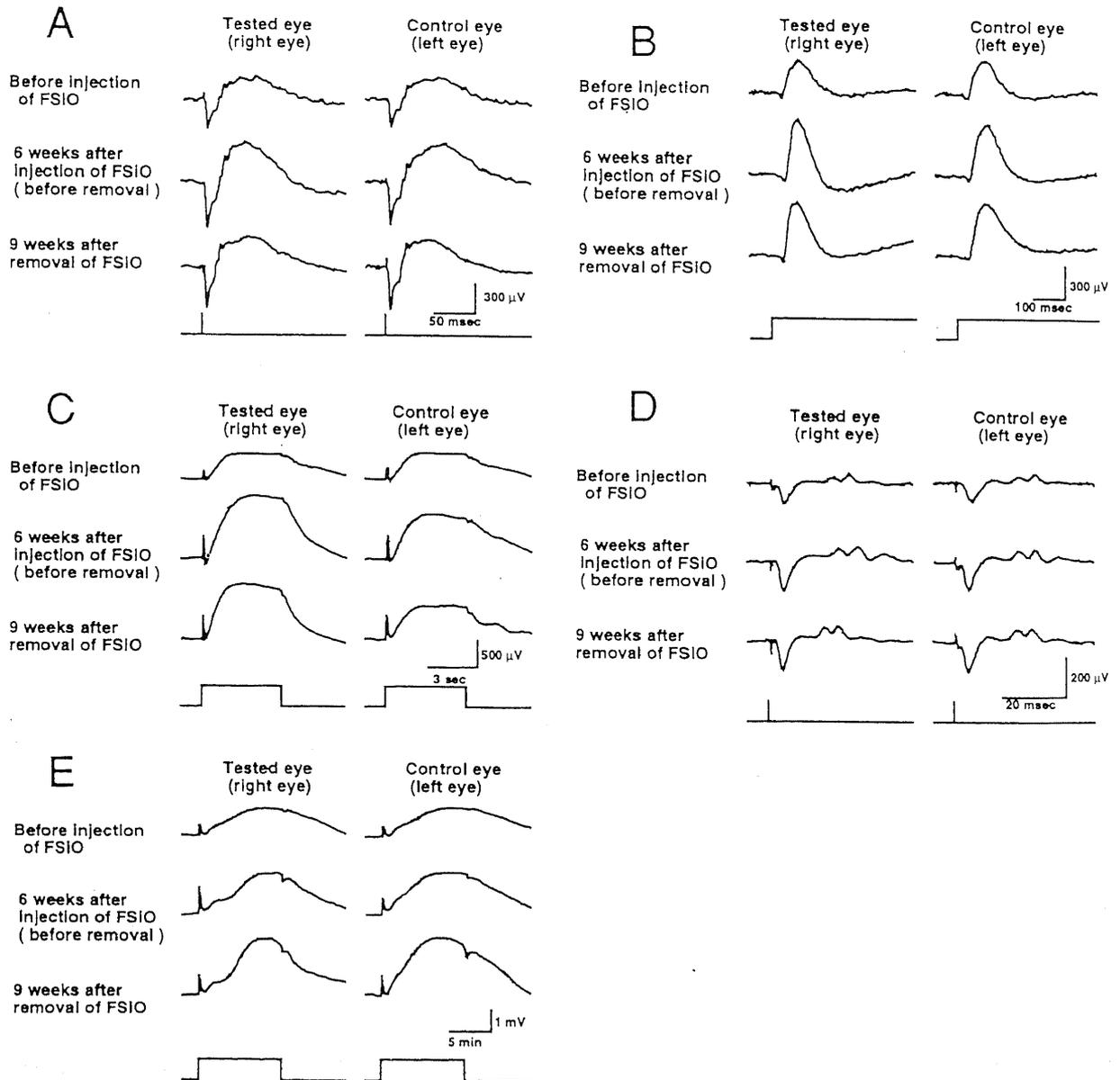


Fig. 8. Typical ERG wave forms before, at the end of, and 9 weeks after 6-week intravitreal retention of 1000-cs FSiO in cats. Panels were similarly arranged as in Fig. 4 except for the c-wave in Panel C in this figure instead of the SNP in Fig. 4. Stimulus and recording parameters were the same as in the panels with identical alphabetical marking in Fig. 4.

Fragmatome® (Cooper) の代わりに Vitrophage® (Cilco) を挿入し、水晶体後嚢を切除した。ひき続いて角膜上に眼底観察用コンタクトレンズ (京都コンタクトレンズ) を置き硝子体切除を行った。2時の部位の角膜輪部より挿入された21ゲージ注射針を介し眼内に流入した灌流液が直接網膜に当たり機械的な侵襲を網膜に加えることを防ぐ目的で、硝子体切除中にはこの21ゲージ注射針を前房中で虹彩面と平行に保持した。硝子体灌流液は室温 (20~24℃) に保たれた。硝子体灌流液の1回の手術あ

たりの使用量は 100~120ml であった。水晶体破碎吸引および硝子体切除に要した時間はそれぞれ約 2 分間および10分間であった。次に、右眼 (試験眼) に対して21ゲージ注射針を用いて PFTA (ミドリ十字, 大阪; 比重1.89, 化学構造および物性は図 2) を 2~2.5ml 網膜面上に静かに滴下し、硝子体腔を PFTA で置換し、3時間後に PFTA を鈍針を用いて硝子体灌流液に置換しながら抜去した。左眼 (対照眼) に対しては PFTA 抜去操作と同程度の硝子体灌流液による数分間の硝子

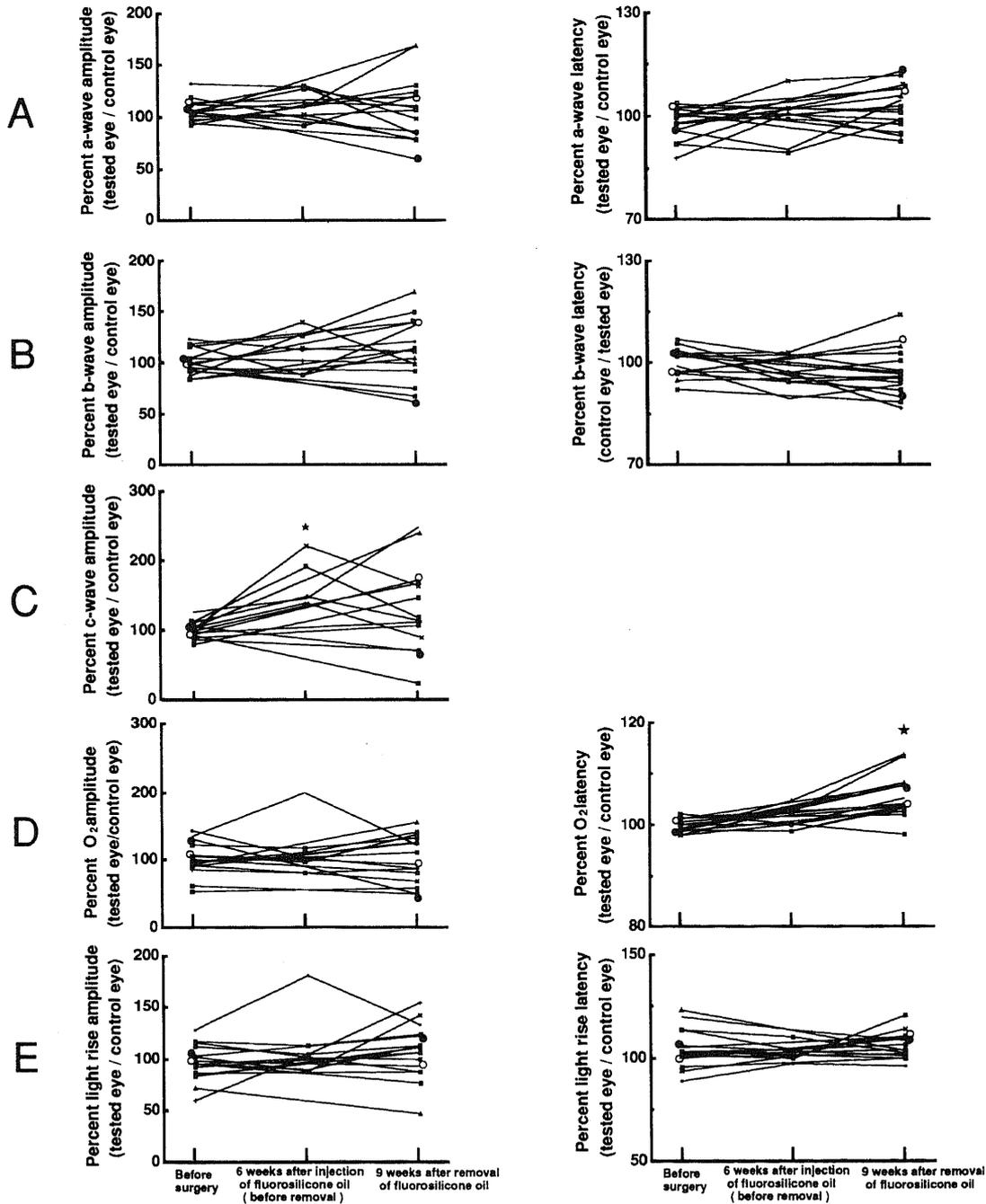


Fig. 9. Chronological changes in the parameters of the ERG before, at the end of, and 9 weeks after 6-week intravitreal FSiO retention in 16 cats. Panels were similarly arranged as in Fig. 6 except for the c-wave in C in this figure instead of the SNP in Fig. 6. Each symbol in each panel corresponds to the same individual cat. Open and filled circles, data from 300-cs FSiO-injected cats; other symbols, data from 1000-cs FSiO-injected cats. Asterisks designate significant difference ($p < 0.05$) as compared to before-surgery.

体腔内灌流操作のみを施した。

ERG および高浸透圧応答を手術前と手術後1週, 3週, 9週に記録した。イヌのうち1匹について術後9週の ERG および高浸透圧応答の記録後に両眼球を摘出し, 網膜を組織学的に検索した。

2. ネコにおける PFTA の硝子体腔内留置の方法

体重 4~5kg の成熟ネコ 8 匹を用いた。後部硝子体剝離を惹起する目的で 2 回に分けて手術を施行した。1 回目の手術でイヌにおける PFTA の硝子体腔内留置と同様の方法で両眼ともに水晶体の破碎吸引および硝子体切除を行った。水晶体破碎吸引および硝子体切除に要した時間はそれぞれ約 2 分間および 10 分間であった。硝子体灌流液の 1 回の手術あたりの使用量は 100~120ml であった。4 週間後に 2 回目の手術として両眼ともに硝子体腔内に少量の自家静脈血を注入し, 残存硝子体表面に血液を付着させ, その付着した血液を目標として 20 ゲージ注

射針の先端を曲げた鉤を用いて残存硝子体を網膜表面から起こして, 硝子体切除を追加したところ 8 匹のネコすべてで両眼ともに血液の付着した残存硝子体が膜状に一塊となって浮き上がってくるのが観察され, その膜状の硝子体を切除した。その後, 硝子体腔内に血液を注入すると, 注入された血液は網膜面にしっかりと固着せず灌流液の水流によって網膜面から舞い上がったので, 少なくとも後極部では後部硝子体剝離が惹起され, 網膜面には硝子体が残存していないと判断された。次に, 右眼 (試験眼) に対して 21 ゲージ注射針を用いて PFTA を 1.5~2ml を網膜面上に静かに滴下し, 硝子体腔を PFTA で置換し, 2 時間後 PFTA を鈍針を用いて硝子体灌流液に置換しながら抜去した。左眼 (対照眼) に対しては PFTA 抜去操作と同程度の硝子体灌流液による硝子体腔内灌流操作のみ施行した。

ERG を手術前と手術後 3 週, 9 週に記録した。ネコのうち 1

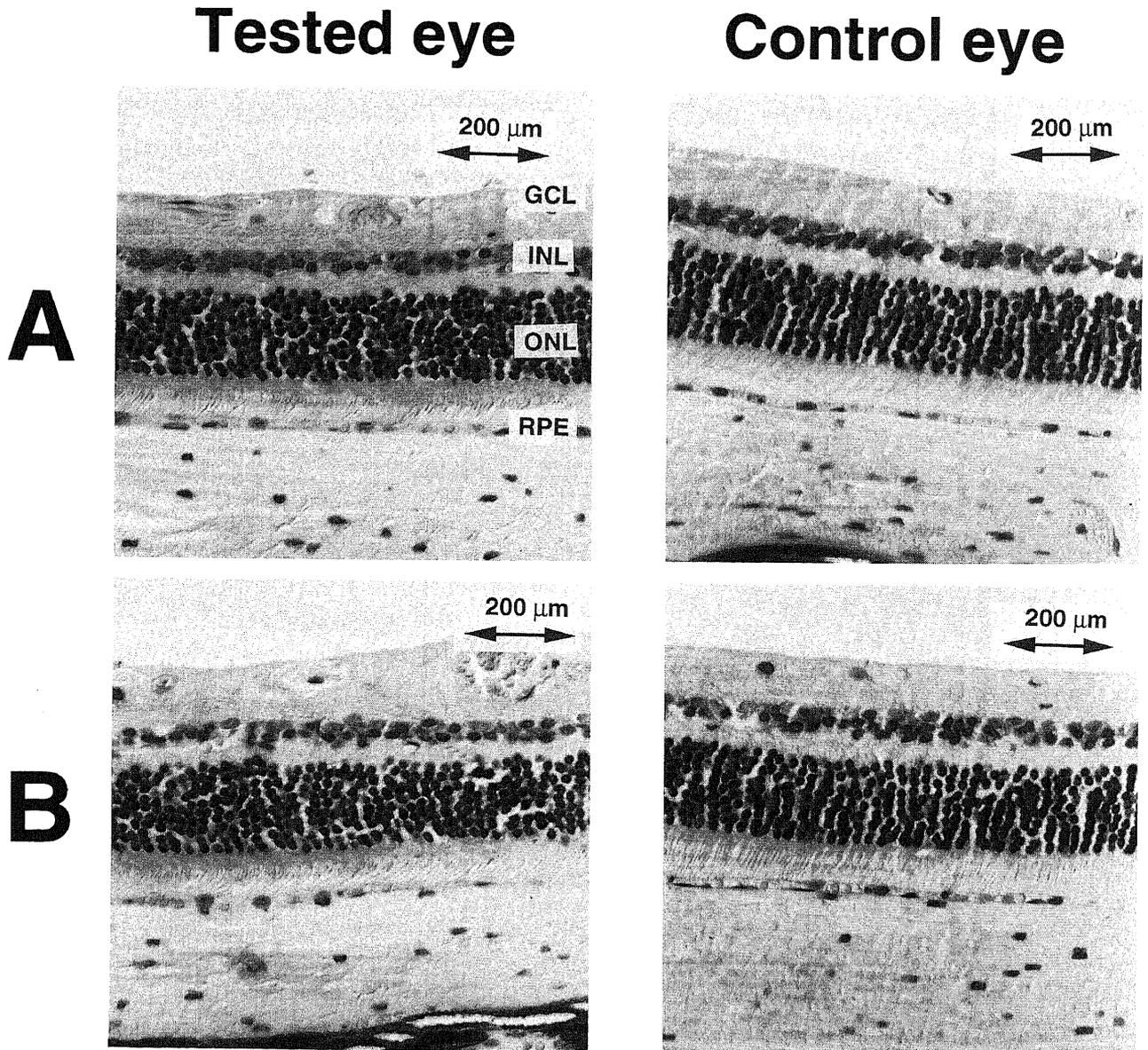


Fig. 10. Light micrographs of a cat retina in the lower quadrant (A) and upper quadrant (B) 9 weeks after removal of FSIO (retained intraocularly for 6 weeks). Left, tested eye; right, control eye. Hematoxylin-eosin stain. For abbreviations, see the legend of Fig. 7.

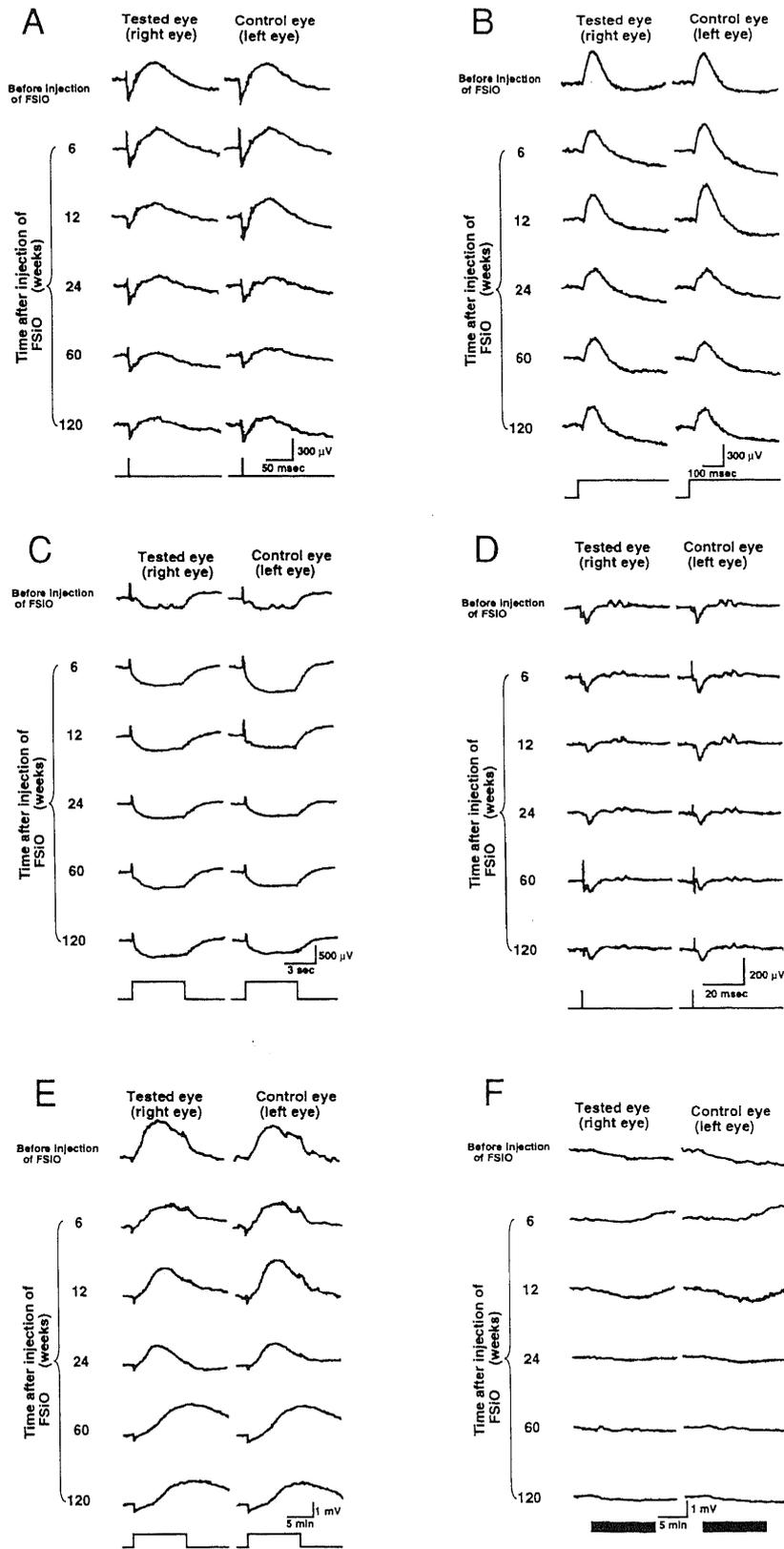


Fig. 11. Typical wave forms of the ERG and the hyperosmolarity response during 120-week intraocular retention of FSIO in dogs. (A) a-wave. (B) b-wave. (C) SNP. (D) OPs. (E) Light rise. (F) Hyperosmolarity response. The numerals on the left of traces indicate the elapsed period in weeks with FSIO retained. The stimulus and the recording parameters were the same as in Figs. 4 and 5.

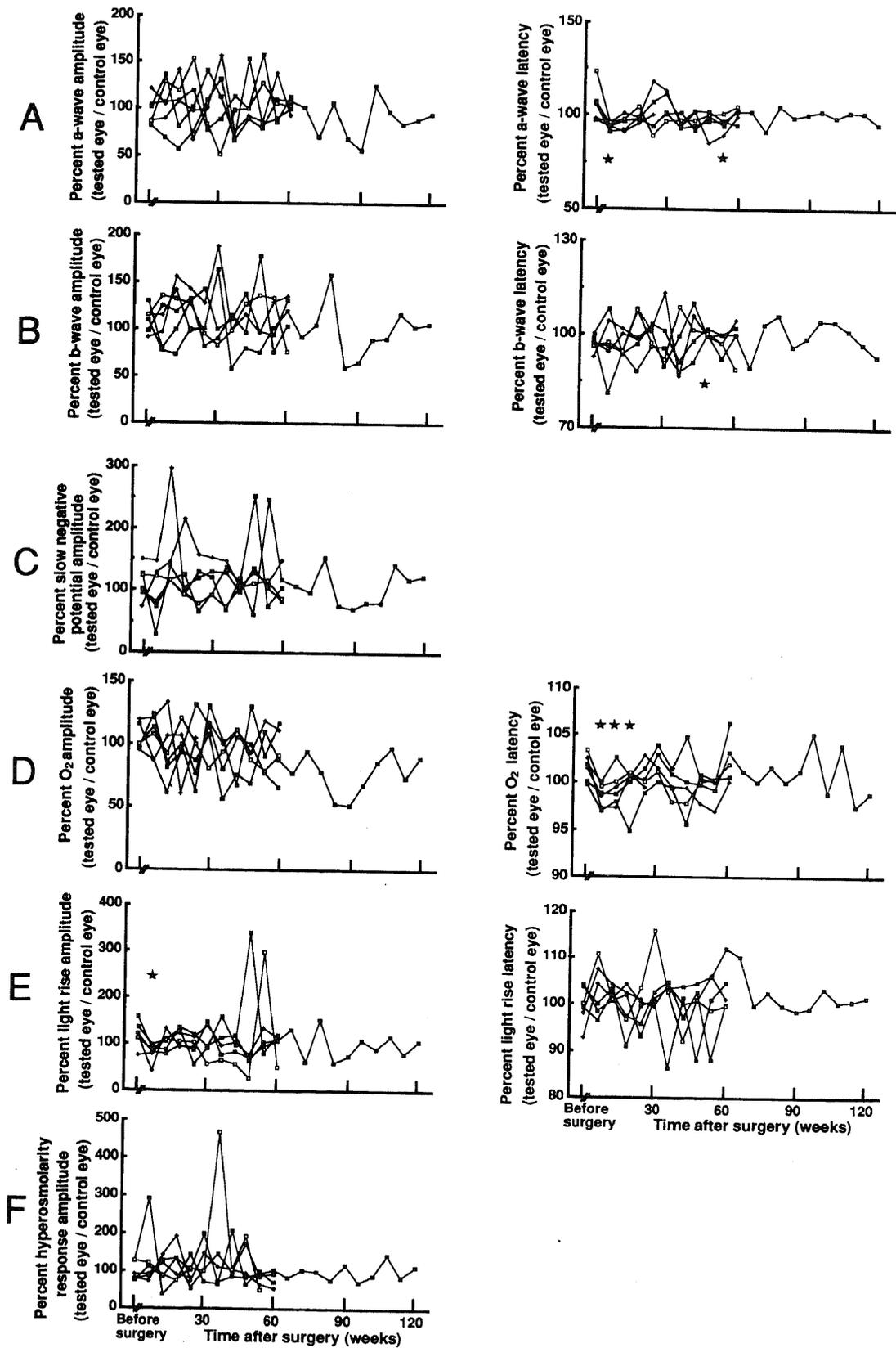


Fig. 12. Chronological changes of the ERG and hyperosmolarity response during 120-week FSiO retention in 6 dogs. Each symbol in each panel corresponds to the same individual dog. Panels were similarly arranged as in Fig. 6. Asterisks designate significant difference ($p < 0.05$) as compared to before-surgery.

Tested eye

Control eye



Fig. 13. Fundus photographs at the end of 120-week intravitreal retention of FSiO (dog). Left, tested eye ; right, control eye.

Tested eye

Control eye

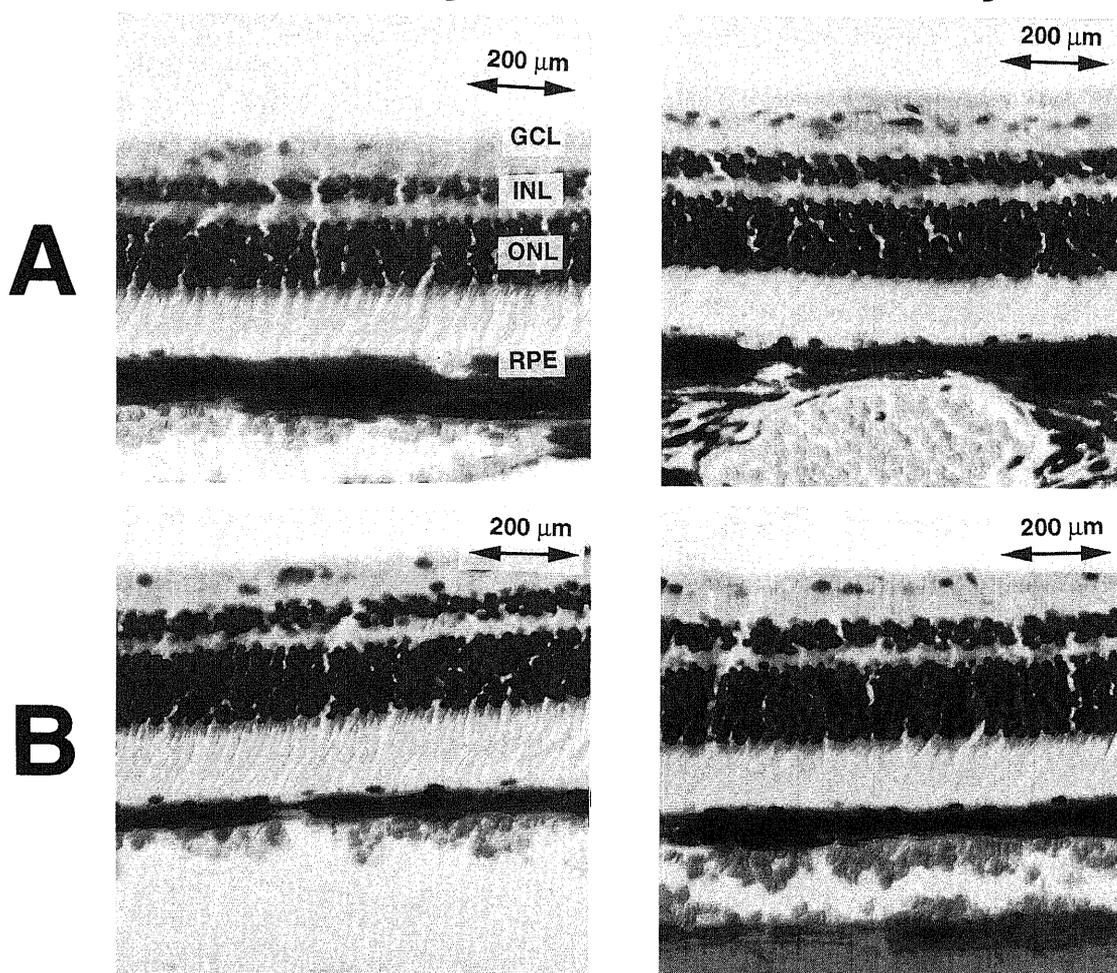


Fig. 14. Light micrographs of a dog retina in the lower quadrant (A) and upper quadrant (B) at the end of 120-week intravitreal retention of FSiO. Left, tested eye ; right, control eye. Hematoxylin-eosin stain. For abbreviations, see the legend of Fig. 7.

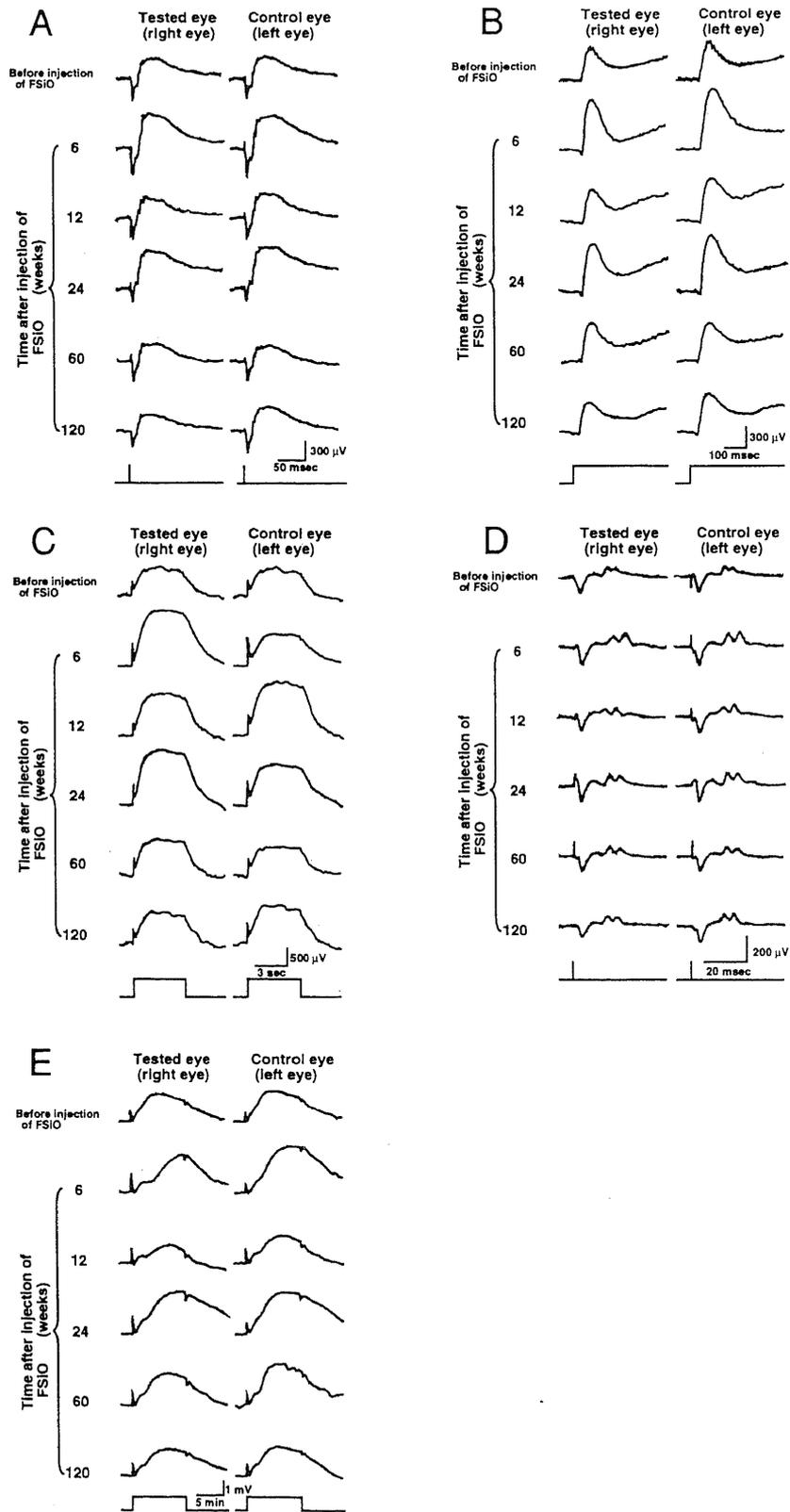


Fig. 15. Typical wave forms of the ERG during 120-week intraocular retention of FSiO in cats. Panels were similarly arranged as in Fig. 8. The numerals on the left of traces indicate the elapsed period in weeks with FSiO retained. The stimulus and the recording parameters were the same as in Fig. 8.

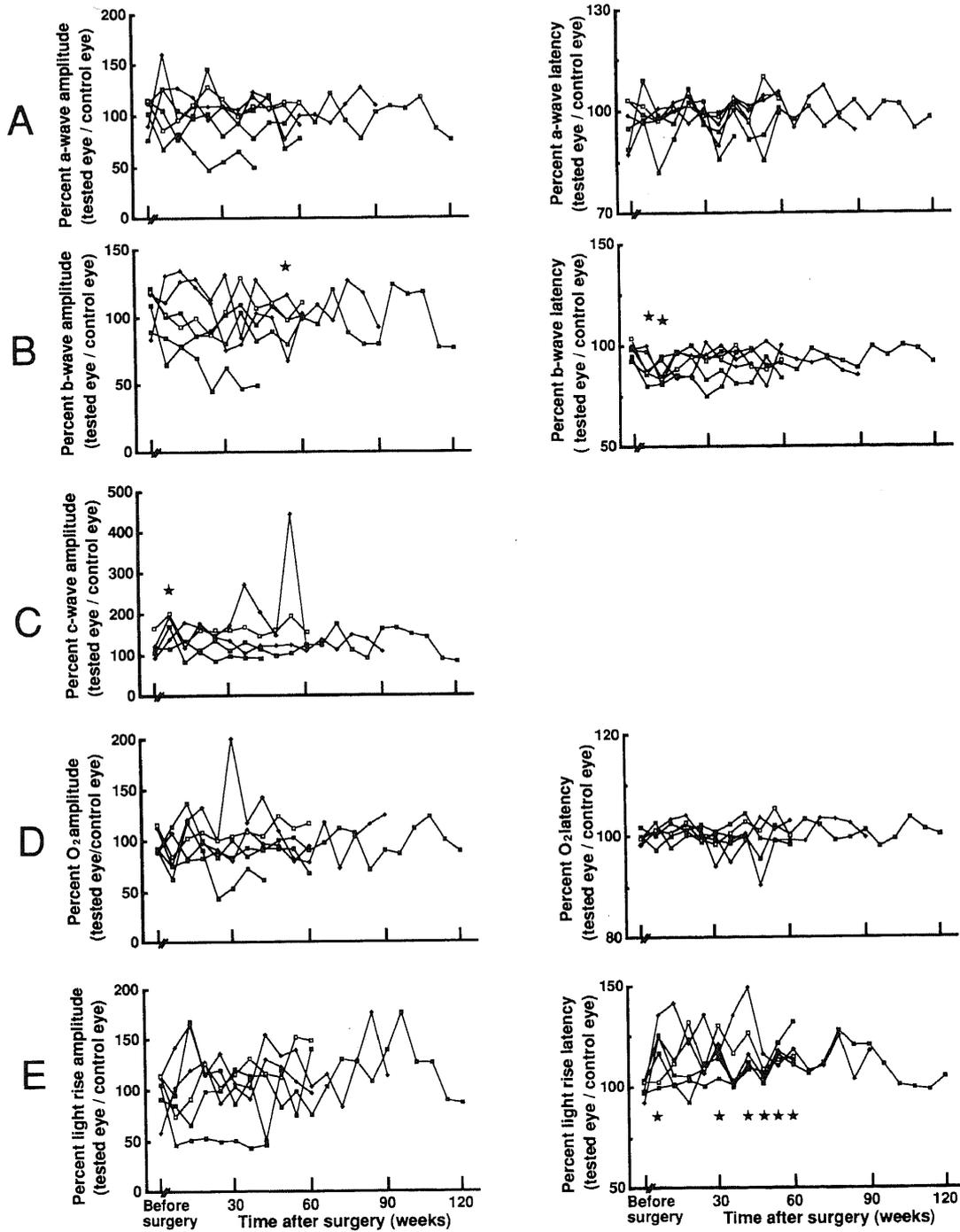


Fig. 16. Chronological changes of the ERG during 120-week FSiO retention in 6 cats. Each symbol in each panel corresponds to the same individual cat. Panels were similarly arranged as in Fig. 9. Asterisks designate significant difference ($p < 0.05$) as compared to before-surgery.

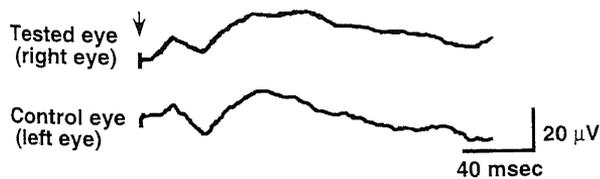


Fig. 17. Flash VEP at the end of 120-week intravitreal retention of FSiO in a cat. Time constant, 0.3 sec. Upward deflection in this figure signifies the positivity of the occipital electrode. An arrow indicates the time when the flash light was given. Average of 32 responses to 0.6-J flash repeated every 1 second.

Tested eye

Control eye

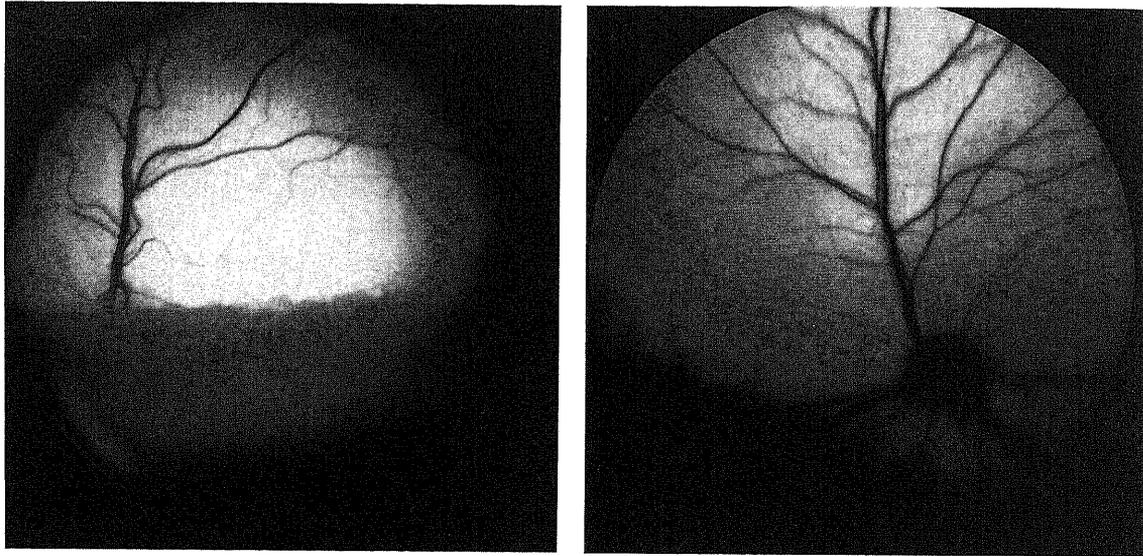


Fig. 18. Fundus photographs at the end of 120-week intravitreal FSiO retention in a cat. Left, tested eye ; right, control eye.

Tested eye

Control eye

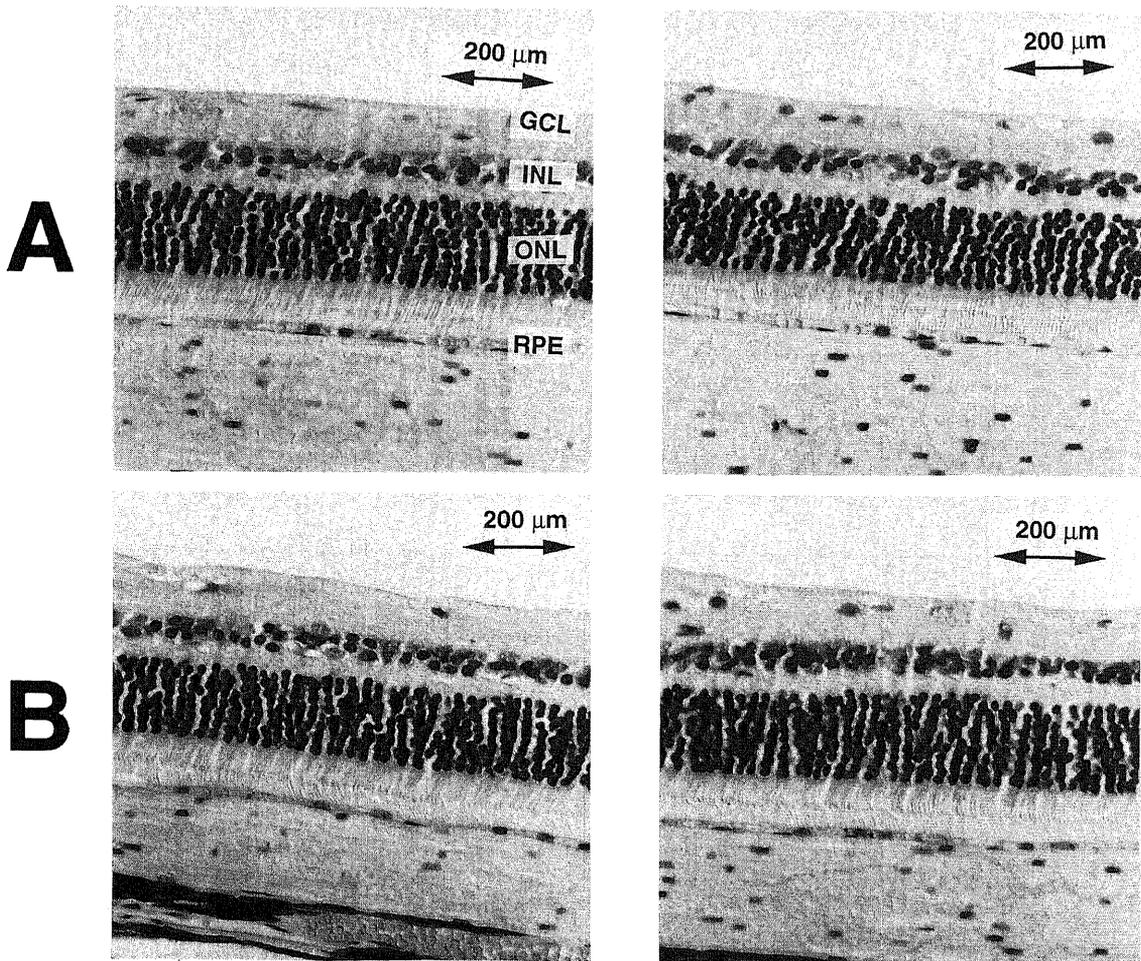


Fig. 19. Light micrographs of a cat retina in the lower quadrant (A) and upper quadrant (B) at the end of 120-week intravitreal retention of FSiO. Left, tested eye ; right, control eye. Hematoxylin-eosin stain. For abbreviations, see the legend of Fig. 7.

匹について手術後9週の ERG 記録後に両眼球を摘出し、網膜を組織学的に検索した。

成 績

1. FSiO の硝子体腔内短期 (6 週間) 留置の影響

1. イヌにおける FSiO の硝子体腔内短期 (6 週間) 留置の影響

図4～図5にイヌの試験眼および対照眼の FSiO 留置前と留置後6週および抜去後9週に記録した ERG 各波 (a 波, b 波, SNP, 律動様小波, 明上昇) と FSiO 留置前と抜去後9週に記録した高浸透圧応答の波形の1例を示す。図6にイヌ11匹の各波の振幅比および頂点潜時比の変化を示す。a 波, b 波, O₂ および明上昇の振幅比および頂点潜時比には FSiO 留置前に比べ

留置後6週および抜去後9週で有意差はなかった。SNP および高浸透圧応答振幅比には FSiO 留置前に比べ抜去後9週で有意差はなかった。また FSiO 抜去後9週に摘出した両眼球の網膜光顕像 (図7) には異常を認めず、上方および下方の網膜の間で光顕像に差はみられなかった。

2. ネコにおける FSiO の硝子体腔内短期 (6 週間) 留置の影響

図8にネコの試験眼および対照眼の FSiO 留置前と留置後6週および抜去後9週に記録した ERG (a 波, b 波, c 波, 律動様小波, 明上昇) の波形の1例を示す。図9にネコ16匹の各波の振幅比および頂点潜時比の変化を示す。1匹のネコで術前より c 波が観察されなかったため、これを統計学的検討の対象から除外した。c 波振幅比は FSiO 留置前に比べ留置後6週で有

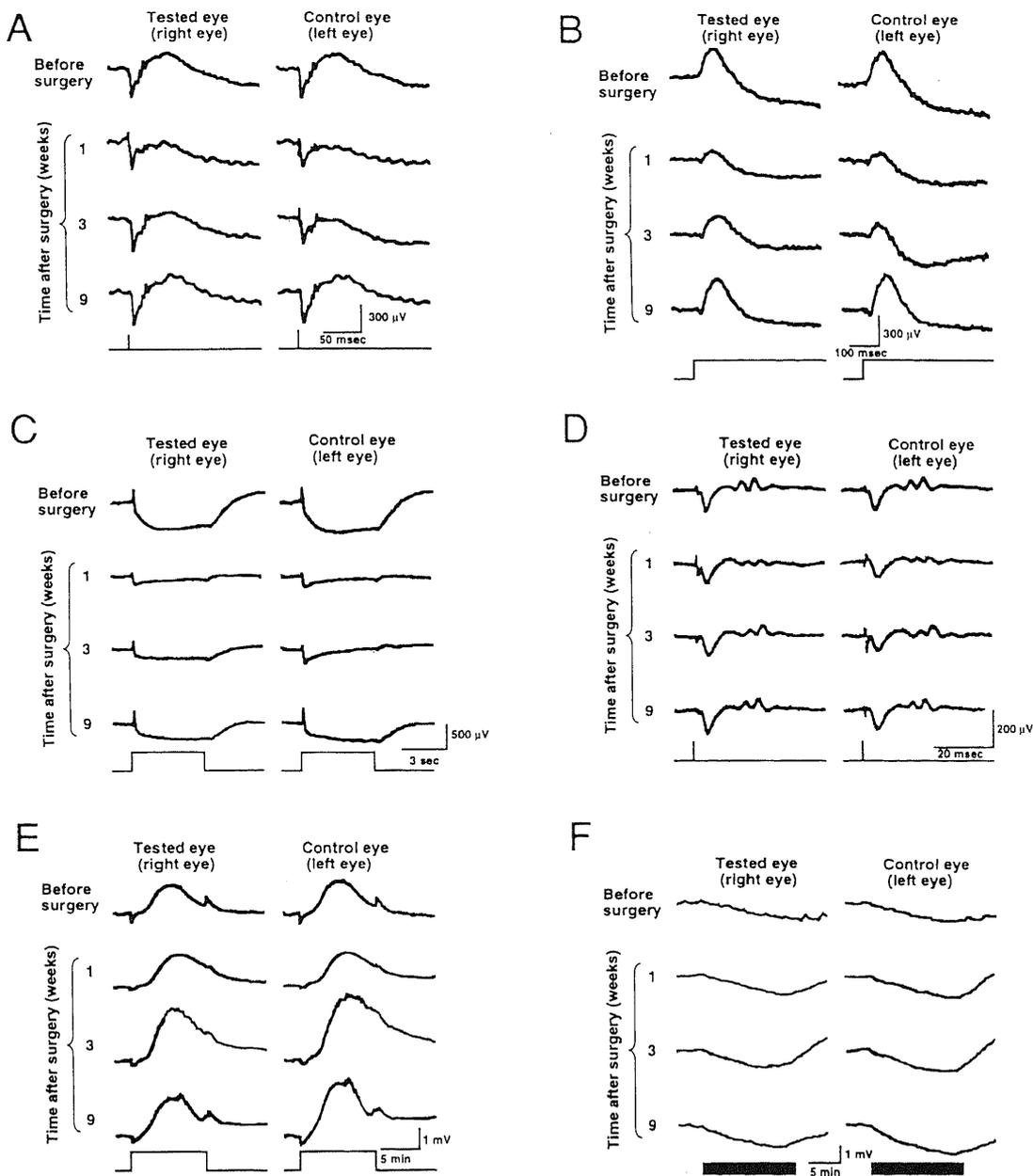


Fig. 20. Typical wave forms of the ERG and the hyperosmolarity response before and 1 to 9 weeks after 3-hour intravitreal retention of PFTA in dogs. The numericals on the left of traces indicate the elapsed period after the last surgery. Panels were similarly arranged as in Fig. 11. The stimulus and the recording parameters were the same as in Figs. 4 and 5.

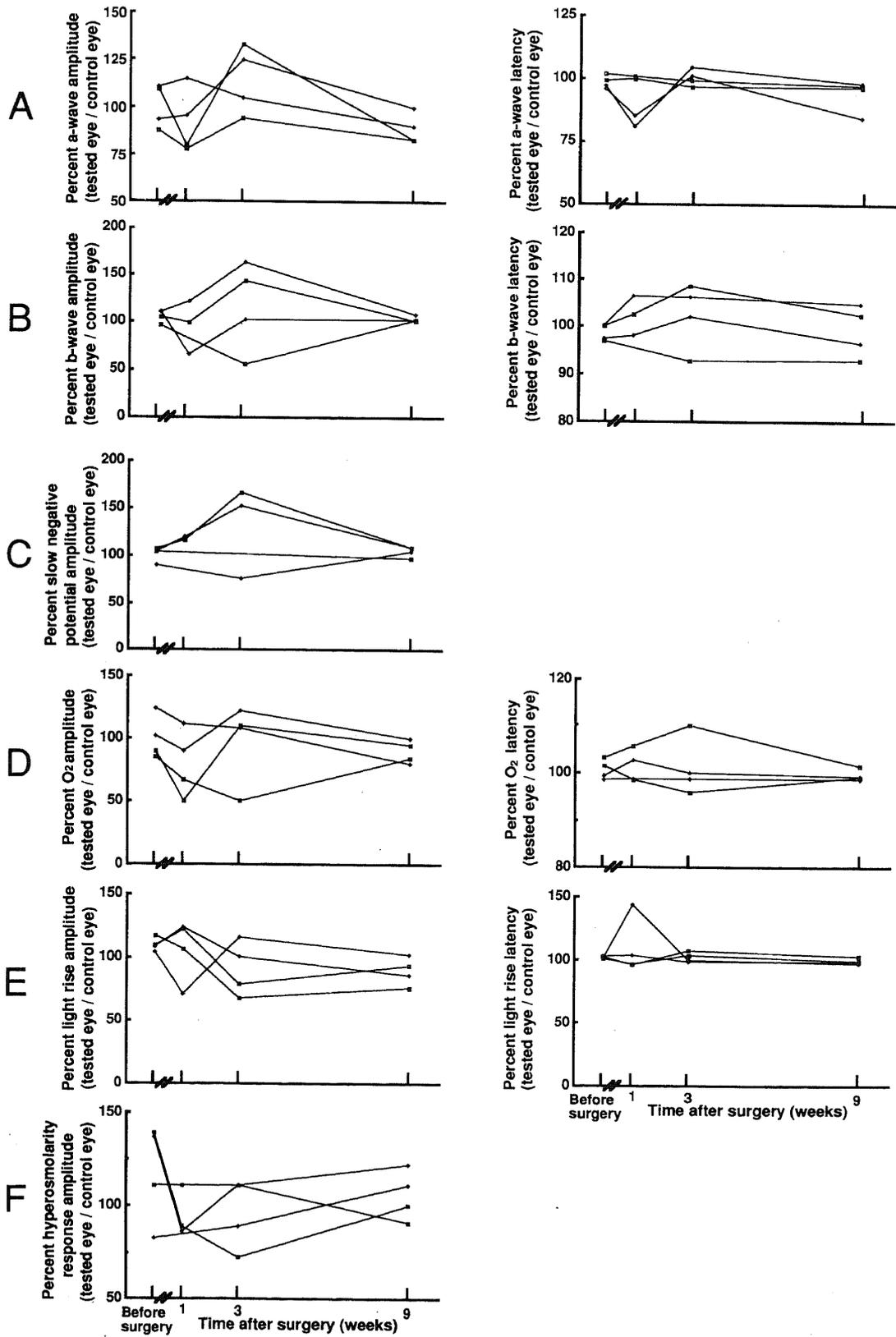


Fig. 21. Chronological changes in the parameters of the ERG and the hyperosmolarity response before and 1 to 9 weeks after 3-hour intravitreal retention of PFTA in 4 dogs. Panels were similarly arranged as in Fig. 6.

意に増大していたが、FSiO 留置前に比べ抜去後9週で有意には相違しなかった。O₂頂点潜時比にはFSiO 留置前に比べ留置後6週で有意差はなかったが、FSiO 留置前に比べ抜去後9週で有意に増大していた。O₂振幅比にはFSiO 留置前に比べ留置後6週および抜去後9週で有意差はなかった。その他のERG各波(a波, b波, 明上昇)の振幅比および頂点潜時比にはFSiO 留置前に比べ留置後6週および抜去後9週で有意差はなかった。またFSiO 抜去後9週に摘出した両眼球の網膜光顕像(図10)には異常を認めず、上方および下方の網膜の間で光顕像に差はみられなかった。

3. FSiO の粘度の差による影響

粘度300csのFSiOを留置したイヌでa波, b波, SNP, O₂, 明上昇および高浸透圧応答の振幅比とa波, b波, O₂および明上昇の頂点潜時比にはFSiO 留置前に比べ抜去後9週で著しい変化はなかった(図6)。また粘度300csのFSiOを留置したネコでa波, b波, c波, O₂および明上昇の振幅比およびa波, b波, O₂および明上昇の頂点潜時比にはFSiO 留置前に比べ抜去後9週で著しい変化はなかった(図9)。また本研究では粘度300csのFSiOを留置したイヌおよびネコの数が少ないので、粘度300csのFSiOと粘度1000csのFSiOの間で網膜に対する電気生理学的な影響について統計学的比較はできない。粘度300csのFSiOと粘度1000csのFSiOでは眼内からの抜去のしやすさに大きな差はなかった。またいずれのFSiOについても明らかな乳化は観察されなかったが、使用したイヌおよびネコの約半数程度にFSiOの一部が小細粒状となって硝子体腔内で分散し周辺部の残存硝子体表面に小細粒が付着して術中にFSiOの眼内からの完全な抜去が困難であったり、術中に完全に抜去したつもりでも術後の眼底検査でFSiOの小細粒が残存しているのが確認されたが、この現象は粘度300csの

FSiOと粘度1000csのFSiOでも観察された。

II. FSiO の硝子体腔内長期留置の影響

1. イヌにおけるFSiOの硝子体腔内長期留置の影響

図11にイヌの試験眼および対照眼のFSiO留置前と留置後6週から120週まで記録したERG各波(a波, b波, SNP, 律動様小波, 明上昇)と高浸透圧応答の波形の1例を示す。図12にイヌ6匹における各波の振幅比および頂点潜時比を示す。各波についてFSiO留置術前に比べFSiO留置後6週から60週まで振幅比および頂点潜時比の有意差の有無を検討した。a波についてFSiO留置前に比べ留置後6週から60週までに振幅比に有意差はなかったが、FSiO留置前に比べ留置後6週, 54週で頂点潜時比は有意に減少していた。b波についてFSiO留置前に比べ留置後6週から60週までに振幅比に有意差はなかったが、FSiO留置前に比べ留置後48週で頂点潜時比は有意に増大していた。O₂についてFSiO留置前に比べ留置後6週から60週までに振幅比に有意差はなかったが、FSiO留置前に比べ留置後6週, 12週, 18週で頂点潜時比は有意に減少していた。明上昇についてFSiO留置前に比べ留置後6週で振幅比は有意に減少していたが、FSiO留置前に比べ留置後6週から60週までに頂点潜時比に有意差はなかった。SNP振幅比および高浸透圧応答振幅比についてFSiO留置前に比べ留置後6週から60週までに有意差はなかった。すべてのイヌで観察期間中にFSiOの明らかな乳化はみられず、眼底に明らかな異常を認めなかった(図13)。またFSiO留置後60週, 120週に摘出した眼球の網膜光顕像(図14)には異常を認めず、上方および下方の網膜の間で光顕像に差はみられなかった。

2. ネコにおけるFSiOの硝子体腔内長期留置の影響

図15にネコの試験眼および対照眼のFSiO留置前と留置後6週から120週まで記録したERG(a波, b波, c波, 律動様小

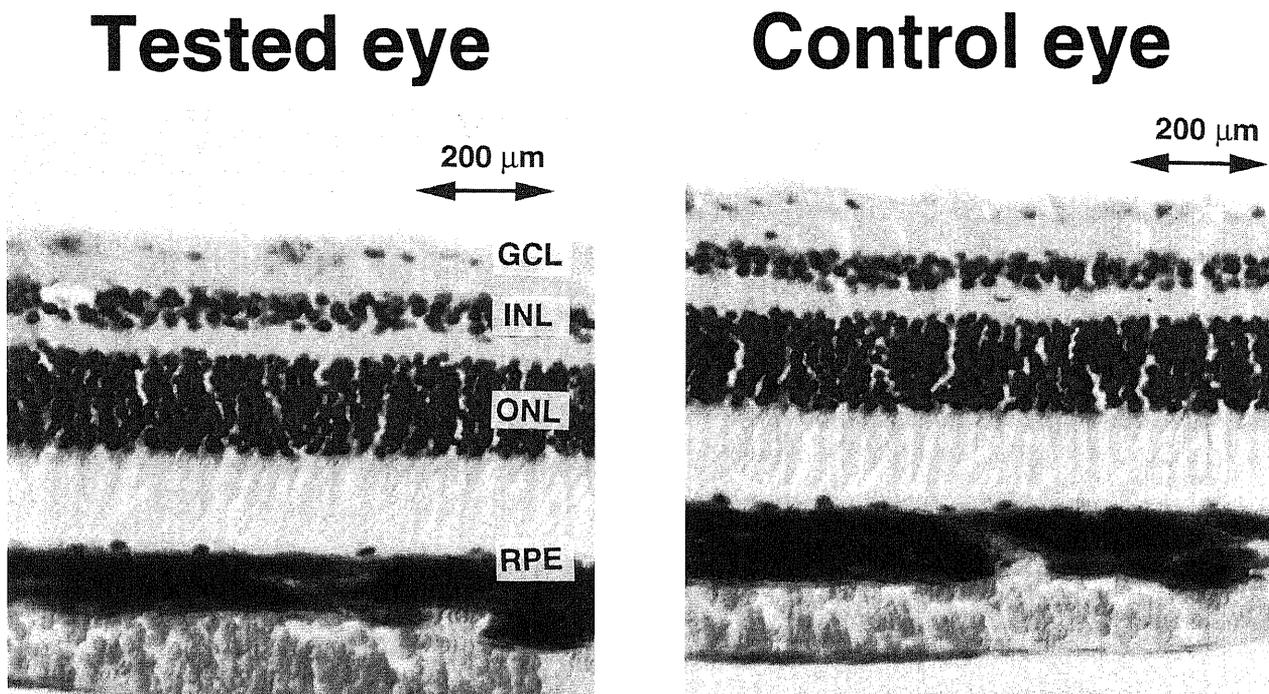


Fig. 22. Light micrographs of a dog retina 9 weeks after 3-hour intravitreal PFTA retention. Left, tested eye; right, control eye. Hematoxylin-eosin stain. For abbreviations, see the legend of Fig. 7.

波, 明上昇) の波形の 1 例を示す. 図16にネコ 6 匹の各波の振幅比および頂点潜時比を示す. 各波について FSiO 留置前に比べ留置後 6 週から 60 週までに振幅比および頂点潜時比の有意差の有無を検討した. 1 匹のネコで術前より c 波が観察されなかったため, これを統計学的検討の対象から除外した. b 波について FSiO 留置前に比べ留置後 54 週で振幅比は有意に減少しており, FSiO 留置前に比べ留置後 6 週, 12 週で頂点潜時比は有意に減少していた. c 波振幅比は FSiO 留置前に比べ留置後 6 週で有意に増大していた. 明上昇について FSiO 留置前に比べ留置後 6 週から 60 週までに振幅比に有意差はなかったが, FSiO

留置前に比べ留置後 6 週, 30 週, 42 週, 48 週, 54 週, 60 週で頂点潜時比は有意に増大していた. a 波および O_2 について FSiO 留置前に比べ留置後 6 週から 60 週までに振幅比および頂点潜時比に有意差はなかった. ネコのうち 1 匹について FSiO 留置後 120 週に記録したフラッシュ VEP (図17) に著しい左右差はなかった. すべてのネコで観察期間中に FSiO の明らかな乳化はみられず, 眼底に大きな異常を認めなかった (図18). また FSiO 留置後 60 週, 120 週に摘出した眼球の網膜光頭像 (図19) には異常を認めず, 上方および下方の網膜の間で光頭像に差はみられなかった.

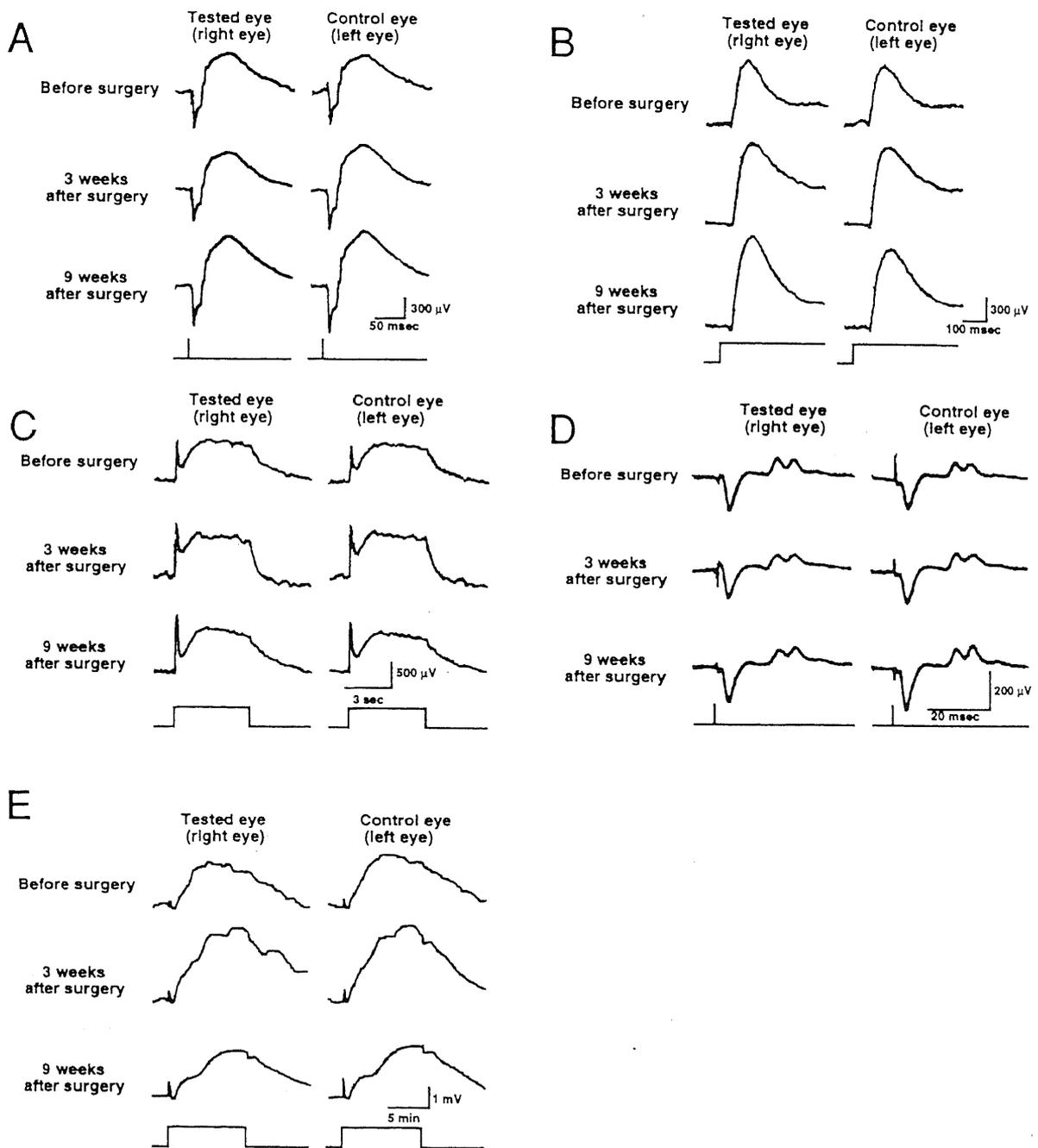


Fig. 23. Typical wave forms of the ERG before and 1 to 9 weeks after 2-hour intravitreal retention of PFTA in cats. The numericals on the left of traces indicate the elapsed period after the last surgery. Panels were similarly arranged as in Fig. 8. The stimulus and the recording parameters were the same as in Fig. 8.

Ⅲ. PFTA の硝子体腔内留置の影響

1. イヌにおける PFTA の硝子体腔内留置の影響

図20に試験眼および対照眼の手術前と手術後1週、3週、9週のERG各波(a波, b波, SNP, 律動様小波, 明上昇)および高浸透圧応答の波形の1例を示し、図21にイヌ4匹の各波の振幅比および頂点潜時比を示す。b波は手術後1週で1匹のイヌにおいて両眼ともに消失していたが、その後両眼ともに回復した。またSNPは手術後1週で2匹のイヌにおいて両眼ともに消失し、そのうちの1匹では手術後3週にも両眼ともに消失していたが、その後両眼ともに回復した。また高浸透圧応答は

手術後1週で1匹のイヌにおいて両眼ともに消失していたが、その後両眼ともに回復した。a波, b波, O₂および明上昇の振幅比および頂点潜時比には手術前に比べ手術後1週, 3週, 9週で有意差はなかった。SNP振幅比には手術前に比べ手術後3週, 9週で有意差はなかった。手術後1週のSNP振幅については頭数の不足のため統計学的検討の対象から除外した。高浸透圧応答振幅比には手術前に比べ手術後1週, 3週, 9週で有意差はなかった。術後9週に摘出した両眼球の網膜光顕像(図22)には異常を認めなかった。

2. ネコにおける PFTA の硝子体腔内留置の影響

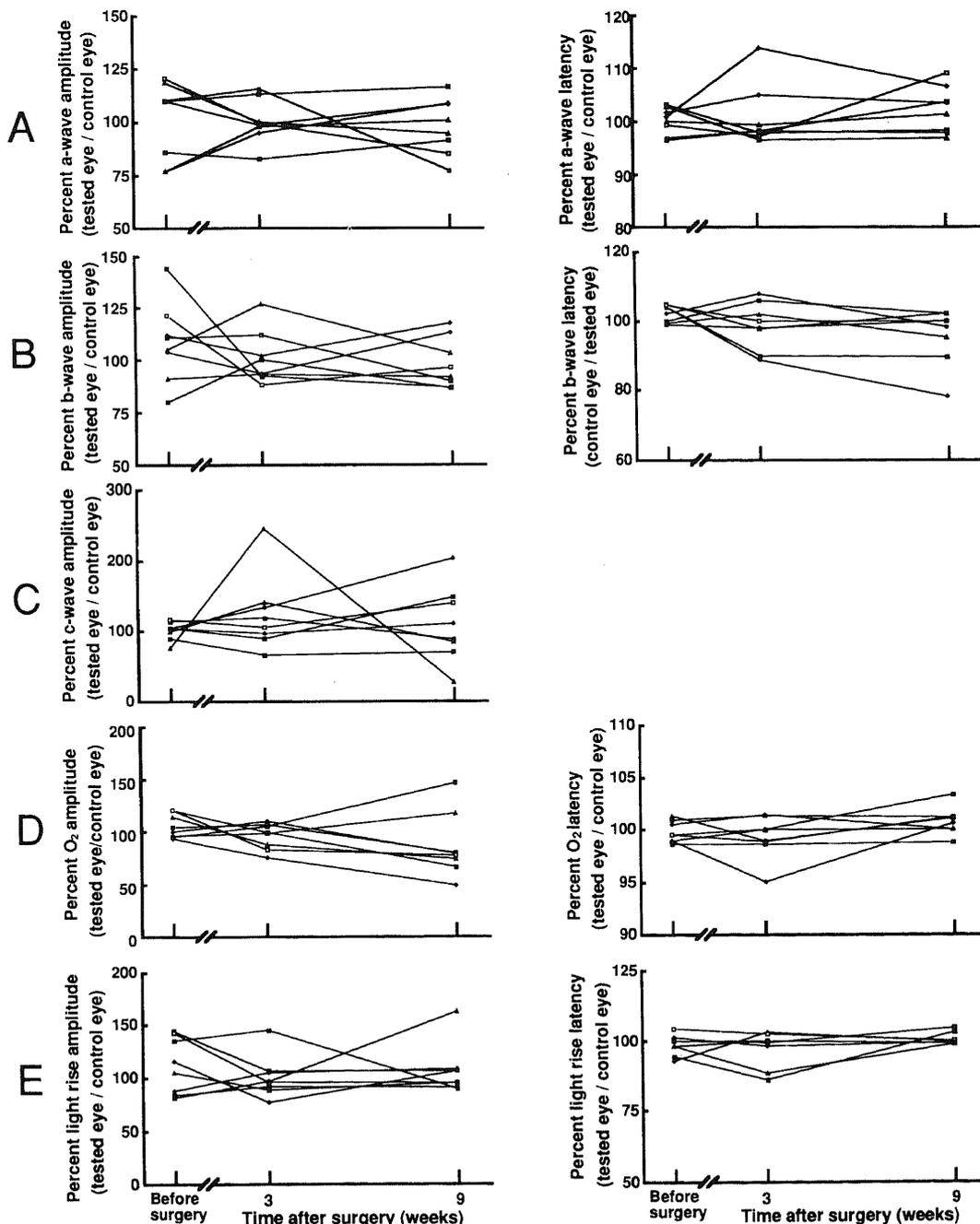
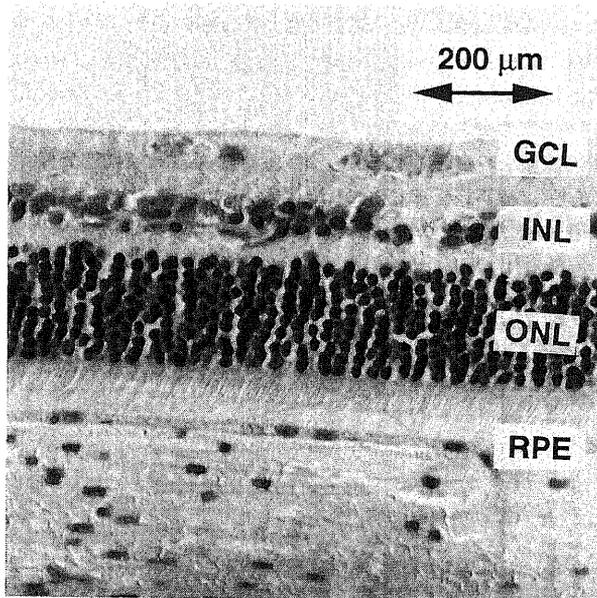


Fig. 24. Chronological changes in the parameters of the ERG before and 1 to 9 weeks after 2-hour intravitreal retention of PFTA in 8 cats. Panels were similarly arranged as in Fig. 9.

Tested eye



Control eye

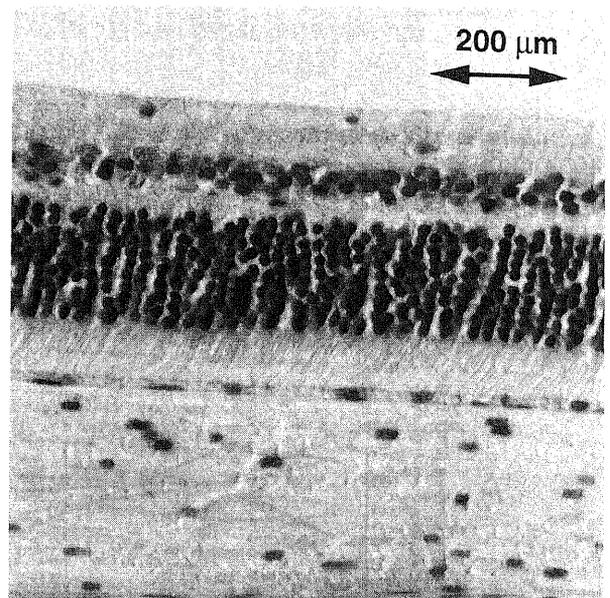


Fig. 25. Light micrographs of a cat retina 9 weeks after 2-hour intravitreal PFTA retention. Left, tested eye; right, control eye. Hematoxylin-eosin stain. For abbreviations, see the legend of Fig. 7.

図23に試験眼および対照眼の手術前と手術後3週、9週のERG各波(a波、b波、c波、律動様小波、明上昇)の波形の1例を示し、図24にネコ8匹の各波の振幅比および頂点潜時比を示す。a波、b波、 O_2 、明上昇の振幅比および頂点潜時比には手術前に比べ手術後3週、9週で有意差はなかった。c波振幅比には手術前に比べ手術後3週、9週で有意差はなかった。術後9週に摘出した両眼球の網膜光顕像(図25)には異常を認めなかった。

考 察

硝子体手術後に永続的な網膜復位を得るためには、神経網膜と網膜色素上皮との間に癒着形成が必要がある。これを惹起する手段としては熱凝固、冷凍凝固、光凝固などが挙げられるが、これらの凝固操作を施しても癒着形成に至るまでの期間中には神経網膜と網膜色素上皮が密着している状態が維持されなければならない。この目的を達成するために従来から眼内タンポナーデ効果を持つ種々の物質が試されてきた。眼内充填物質として水に難溶性で非刺激性の気体(パーフルオロプロパン、六フッ化イオウなど)やシリコンオイルなどはすでに臨床的に広く用いられている。しかしこれらの物質は水より低比重であるがゆえに下方の網膜に対してはほとんどタンポナーデ効果を持ち得ず、したがって下方網膜に対してタンポナーデ効果を発揮するには水よりも高比重の眼内充填物質が不可欠である。神経網膜と網膜色素上皮の間に癒着形成をさせるための眼内充填物質は癒着形成が完成するまで長期間眼内に留まって眼内タンポナーデ効果を発揮し続けなければならないから、眼内に相応の期間留置しても無害であることが確認されなければならない。今一つの高比重眼内充填物質の効用は、術中に眼内灌流液を灌流させた状態で漏斗状に全剝離した神経

網膜を伸展し網膜色素上皮に圧着することである。眼内灌流液灌流中に神経網膜を伸展・圧着することによって本来硝子体が存在していた空間における手術操作が可能になり、また後極部付近の神経網膜下腔にある貯留物を網膜周辺部に圧出することができる。これを目的とする(すなわち術中操作用の)眼内充填物質は手術中に数時間使用された後に手術終了時までには眼内から除去されてもその使用目的を達する。また癒着形成用および術中操作用のいずれの眼内充填物質を使用し抜去しても、極微量が眼内に留まる可能性があるのもそれに伴う網膜毒性の有無を調べておく必要がある。本研究ではそれらの高比重眼内充填物質の候補のうちFSiOおよびPFTAを選び、これらが主に神経網膜および網膜色素上皮におよぼす毒性について電気生理学および組織学的に検討した。なぜならFSiOの長期限内留置に伴う重篤な眼毒性は今までのところ報告されていない²¹⁻²³⁾ので癒着形成用の眼内充填物質として有望であると判断されたからであり、PFTAでは数週間以上の眼内留置による網膜毒性が証明されているものの²⁴⁻²⁶⁾その高比重ゆえに術中に高い眼内タンポナーデ効果を発揮しその低粘度ゆえに抜去が容易であり術中操作用の眼内充填物質として有望であると判断されたからである。

著者が知る限りで、ウサギでのFSiOの眼内留置は硝子体内あるいは硝子体-網膜界面において軽度の硝子体内炎症²⁾、網膜表面の若干の細胞増殖³⁾、マクロファージの出現²⁴⁾などを惹起し、網膜内においては視細胞層の浮腫を招く²⁾こともあるが、おおむね網膜内層の軽度あるいは一過性の浮腫および空胞化²⁵⁾のみか、あるいは網膜には顕著な組織学的な変化をもたらさない⁷⁻⁹⁾と考えられる。一方、FSiOは培養細胞(網膜芽細胞腫細胞⁹⁾、線維芽細胞¹⁰⁾、網膜色素上皮細胞¹¹⁾)のうち線維芽細胞に対しては増殖促進作用を有し、臨床例では一部の例に増殖性硝子

体網膜症が生じた¹²⁾ いうから、FSiO 眼内留置は増殖性変化を惹起するといえよう。また Petersen 氏¹³⁾によれば増殖性硝子体網膜症が発生しなかった臨症例では ERG は正常であったというが、彼らの報告¹²⁾に ERG 波形は示されていないという記録された ERG の成分と記録時期も明らかにされていないし、動物実験で ERG を記載した報告⁹⁾においても記録された ERG 成分に関する記載はない。したがって従来報告では FSiO の眼内留置は網膜組織所見には著しい変化を及ぼさないらしいことは示されたが、網膜機能に対する FSiO の眼内留置の影響についてはほとんど調べられてはいないといえる。さらに FSiO 抜去に際して一部の FSiO が虹彩や周辺部硝子体に附着して除去不能に陥ることが十分想定されるから、FSiO が極めて長期に眼内に残留した際の網膜に対する毒性をも検討しておく必要がある。そこで本研究では、FSiO の数週間の眼内留置のみならず極めて長期 (120週) にわたる眼内留置が神経網膜および網膜色素上皮の機能におよぼす影響を、当教室が長年にわたって開発してきた網膜層別電気生理学的機能検査法を駆使して調べ、形態学的所見との関連を調べた。

網膜層別電気生理学的機能検査法によれば、a 波、b 波、律動様小波を指標としてそれぞれ視細胞、2 次ニューロン以降の網膜内神経細胞 (主に双極細胞) とミュラー細胞、内網状層および内顆粒層付近の神経回路網 (主にアマクリン細胞) の状態を推測することができ¹⁴⁾、次いで c 波または SNP¹⁵⁾を指標として網膜下腔を構成する細胞群 (網膜色素上皮、ミュラー細胞、視細胞) のうち特に網膜色素上皮またはミュラー細胞の状態をそれぞれ窺うことができる。c 波は網膜色素上皮のアピカル膜の状態を示すが、明上昇は網膜色素上皮のベーサル膜の状態を示す¹⁶⁾。さらに上記の光刺激による応答以外に、網膜色素上皮の薬物誘発応答を用いれば (本研究では高浸透圧応答)、視細胞の状態に影響されずに網膜色素上皮の状態を知ることができる^{16,17)}。以下ではこれに照らし合わせて試験眼における網膜層別機能の推移を解釈する。

6 週間の FSiO 留置眼 (ネコおよびイヌ) では留置終了時および抜去後 9 週のいずれの時点においても、a 波振幅および頂点潜時のいずれも対照眼に比較して大きく変化しなかったから、視細胞機能は上記の操作によっても著しくは影響されなかったといえる。

b 波振幅および頂点潜時に関しては、留置終了時において頂点潜時比が不定の変動を示したが、総体としては対照眼に比較して著しい変化は認められなかったから、2 次ニューロンとミュラー細胞にも大きな変化は生じなかったといえよう。

律動様小波は留置終了時には振幅、頂点潜時のいずれについても大きな変化を示さなかったが、FSiO 抜去術後 9 週ではネコで O₂ 頂点潜時比が有意に増大していたから、網膜内層は FSiO の 6 週間留置によって重大な影響を受けなかったが FSiO 抜去操作によって障害され得るといえる。これは抜去操作が FSiO の眼内留置以上の侵襲を惹起するかもしれないことを示唆する。

SNP 振幅比は 6 週間の留置終了時において、統計学的に有意ではなかったものの、計測した 6 眼のうち 5 眼で増大していた。一方ネコにおける c 波振幅比は 6 週の FSiO 留置終了時で有意に増大していた。SNP と c 波はミュラー細胞に由来し角膜側陰性の極性を持つスロー PIII と網膜色素上皮に由来し角膜側陽性の極性を持つ網膜色素上皮 c 波の 2 成分の代数和である

から¹⁴⁾、SNP 振幅比の増大には試験眼においてスロー PIII の増大または網膜色素上皮 c 波の減弱の少なくとも一方が生じる必要があり、c 波振幅比の増大には試験眼においてスロー PIII の減弱または網膜色素上皮 c 波の増大の少なくとも一方が生じる必要がある。したがって、イヌでの SNP 振幅増大傾向とネコでの c 波振幅増大をスロー PIII と網膜色素上皮 c 波の観点から一元的に説明することは不可能である。これは、FSiO 留置が網膜におよぼす影響には種差があり得ることを示唆し、さらには種々の眼内侵襲の程度をただ一種の動物における評価に基づいて人眼にも適用することは時として危険であるということを示唆する。ネコの FSiO 6 週留置終了時における c 波振幅増大がスロー PIII 振幅の減弱に由来するとすればミュラー細胞の失調がその原因として考えられようが、同じミュラー細胞を発生母体の一つとする b 波がこの時点では影響を受けていないことを勘案すればこの可能性は少ない。しかし FSiO の眼内留置においては 6 週間の留置後 9 週を経れば SNP 振幅および c 波振幅のいずれも対照眼のそれと同等までに回復したから、ミュラー細胞、網膜色素上皮、視細胞のいずれにも不可逆的な障害を与えなかったと考えられる。FSiO の 6 週間眼内留置が網膜色素上皮に不可逆的な影響をおよぼさないとの推論は、明上昇および高浸透圧応答がよく保たれた結果によっても支持される。

以上を総括すれば、電気生理学的に見る限り FSiO の 6 週間の眼内留置によってミュラー細胞あるいは網膜色素上皮は可逆的に障害され得るが、FSiO 抜去後 9 週を経れば正常に復するといえる。

次に、FSiO の長期間眼内留置が網膜におよぼす影響について論ずる。FSiO 留置術前に比べ a 波振幅比 (イヌおよびネコ)、a 波頂点潜時比 (イヌおよびネコ)、b 波振幅比 (イヌおよびネコ)、b 波頂点潜時比 (イヌおよびネコ)、イヌにおける SNP 振幅比、ネコにおける c 波振幅比、O₂ 振幅比 (イヌおよびネコ)、O₂ 頂点潜時比 (イヌおよびネコ)、明上昇振幅比 (イヌおよびネコ)、高浸透圧応答振幅比 (イヌ) のいずれも経時的に進行する変化を示さなかった。一方、明上昇頂点潜時比はイヌでは調べたすべての時点で統計学的に有意には変化しなかったが、ネコでは 6 週、30 週、42 週、48 週、54 週、60 週で有意に増大していた。これらの結果から、イヌでは FSiO 眼内留置期間の延長に伴う網膜毒性の増大傾向は、少なくとも電気生理学的には認められないが、ネコでは 30 週以上の FSiO 留置は網膜色素上皮または内層網膜のいずれかあるいはその両方に対し障害をおよぼす可能性がある。FSiO の 6 週間眼内留置の網膜毒性にも種差がある可能性が高いことを勘案すれば、長期留置による障害にも種差があると考えられる。

しかしイヌおよびネコで組織学的にも 120 週間の FSiO の硝子体腔内留置によって神経網膜および網膜色素上皮に大きな異常を認めなかったことやネコのうち 1 匹について FSiO 留置後 120 週に記録したフラッシュ VEP に明らかな左右差はなかったことおよび現在までの FSiO の網膜毒性に関する報告をあわせて考えると、FSiO を硝子体腔充填物質として数週間程度使用することは神経網膜、網膜色素上皮および視神経に関する限りは許容されると思われる。

本研究では上記の如く FSiO は後眼部に対して重篤な毒性を示さないことを明らかにしたが、FSiO は前眼部においては若干の毒性を呈するようである。まず角膜に関しては、前房内に

FSiO が存在し角膜裏面と接触すれば、角膜混濁⁷⁾、角膜浮腫⁸⁾、Descemet 膜亀裂⁹⁾、角膜内皮細胞密度減少¹⁰⁾¹¹⁾、角膜内皮細胞による油滴貪食¹²⁾、角膜実質への血管進入¹³⁾などが生じ、角膜内皮細胞の損傷は角膜が外見上正常でも起こりうるという⁷⁾。虹彩や隅角に関しては、油滴が前房にあれば虹彩や線維柱帯の細胞に貪食されあるいは附着し¹⁴⁾¹⁵⁾、さらに前房内に FSiO がなくても硝子体腔内に FSiO があれば前房において炎症が生じるとする¹⁶⁾。しかしこれらの FSiO による前眼部障害には FSiO に含まれる不純物の関与が考えられている。Nakamura ら¹⁰⁾¹¹⁾によれば FSiO 合成時の副産物であるシロキサン (low molecular weight component, LMWC) (FSiO よりも低分子量) を除去した FSiO, LMWC を含んだままの FSiO または LMWC 単独をそれぞれ 0.1~0.2ml ウサギ前房中に 1 カ月間留置したところ、LMWC の単独注入は経時的に増悪する強い角膜浮腫および混濁および血管新生を惹起したが、LMWC を除去した FSiO または LMWC を含んだままの FSiO の注入はいずれもほとんど炎症を起こさなかったというから、Nakamura ら¹⁰⁾が述べる如く LMWC が前眼部障害の主因であって LMWC を含んだままの FSiO の起炎性が少なかった理由を FSiO 中の LMWC の低い濃度に求める見解が妥当であろう。臨床的にも難治性網膜剝離で FSiO を留置したところ一過性の虹彩炎がみられた¹²⁾というから、FSiO は網膜に対するよりも前眼部とくに角膜に対して毒性を示すという考えが一般的である。

本研究では水晶体を残したまま FSiO を硝子体腔内に留置したので、水晶体を除去した場合に比べれば FSiO の前眼部への影響は軽微であろうと考えられるが、本研究では FSiO による 6 週間の硝子体腔充填に加えて FSiO の硝子体腔からの抜去操作によって、または FSiO による最大 120 週間の硝子体腔充填によってイヌおよびネコで角膜混濁はみられず、水晶体あるいは水晶体嚢を保存する術式を採用する限りにおいては FSiO の長期間眼内留置は許容されると推測される。加えて、観察期間中に白内障を呈した例はなかったから、水晶体を保存する術式を採用しても術後の眼底透視性は維持される可能性がある。かりに水晶体を除去し前眼部と後眼部の間の交通が自由になったいわゆるシングルコンパートメントアイであっても、臨床では FSiO の前眼部への影響を軽減させるために留置期間中に患者が仰臥位を保つことにより FSiO と前眼部の接触を避けることが可能である。したがって、FSiO の前眼部への影響は術式を選択と患者の協力をもってある程度回避可能である。

FSiO の眼内留置に際して考慮しなければならない次の要因は、眼圧であろう。文献的には FSiO 眼内留置の眼圧への影響として、Gabel ら¹⁷⁾はウサギ無水晶体・無硝子体眼では水晶体後嚢の有無にかかわらず眼圧が上昇した例があったがβ遮断剤点眼で治療可能であったと報告し、一方 Liu ら¹⁸⁾は前嚢を保存したウサギ無水晶体・無硝子体眼で眼圧は不変であったと報告した。本研究でも、触診あるいは角膜所見でわかるほどの眼圧異常は認められなかったから、諸家の報告を合わせて考えても FSiO 眼内留置の眼圧におよぼす影響は軽微であると考えられる。

従来から眼内充填物質として用いられているシリコンオイルは、眼内留置に際して乳化することが知られている²⁰⁾ので、同類の物質である FSiO も乳化する可能性がある。乳化した FSiO は乳化していない FSiO に比べてヒト培養網膜色素上皮

細胞増殖を有意に促進することはないという報告¹¹⁾はあるものの、乳化した FSiO は貪食細胞遊出や房水流出路閉塞などを惹起する可能性を持ち、タンポナーデ効果を損ね、抜去操作時にも眼内組織に付着したまま残る可能性がある。ゆえに乳化を可及的に回避し乳化が始まれば可及的早期に抜去することが必要である。動物実験においては FSiO の乳化の発生に関して否定的な報告と肯定的な報告が併存するようである。たとえば否定的な報告としては、ウサギで硝子体を吸引後に硝子体腔内に粘度 2000cs の FSiO を注入し 3 カ月間留置しても FSiO は乳化しなかったという報告⁶⁾や、ウサギで無水晶体・無硝子体眼の硝子体腔内に粘度 5000cs の FSiO を 6 カ月間留置しても水晶体後嚢の有無にかかわらず FSiO は乳化しなかったという報告⁴⁾がある。一方、肯定的な報告としてはウサギ無水晶体・無硝子体眼 (水晶体嚢除去) の硝子体腔に粘度 4800cs の FSiO を 4 カ月間留置すると FSiO が徐々に乳化したという報告²⁾もあり、臨床的にも網膜剝離の患者で 1000cs または 300cs の FSiO を 2 週間から 8 週間の硝子体腔内に留置したところ、全例で FSiO が乳化したことが報告されている²¹⁾。シリコンオイルあるいは FSiO が乳化しやすい条件には以下のことが知られている。無水晶体眼、なかでもシングルコンパートメントアイの場合には、有水晶体眼や水晶体嚢が保存されている無水晶体眼、いわゆるツーコンパートメントアイに比べて FSiO の可動範囲が大きいため乳化しやすいという²⁾。次いでシリコンオイルあるいは FSiO の粘度および純度の関与が挙げられる。シリコンオイルを使用した生体眼内ではなく試験管内での実験ではシリコンオイルの粘度および純度が低いほど乳化しやすいという報告²²⁾があり、FSiO の純度が低いほど眼内液と FSiO の間の界面張力が低くなり FSiO は乳化しやすいとする報告²³⁾がある。以上から、高粘度・高純度の FSiO をツーコンパートメントアイの状態に硝子体内に留置すれば、乳化する可能性を減じることができるといえよう。本研究ではいずれの例でも FSiO の典型的な乳化 (FSiO が白色のクリーム状に変化する) は観察されなかったが、約半数の例で FSiO と眼内液の界面に FSiO の小球が観察された。本研究で FSiO を留置した眼はすべてツーコンパートメントアイの状態にある (水晶体は温存されている) にもかかわらず FSiO が小滴化したことは、FSiO 小滴の発生が乳化の前兆であるとすればその理由を本研究で市販の FSiO (LMWC などを含む) を用いたことに求めるかもしれない。

FSiO 中の不純物と眼毒性に関しては、前述の如く LMWC が前眼部への毒性の主因である可能性がある¹⁰⁾。LMWC 単独を硝子体腔に注入したという報告は著者の知る限りないが、LMWC を含んだ FSiO と含まない FSiO との間でヒト培養網膜色素上皮細胞増殖におよぼす影響に有意の差はなかったという報告があり¹¹⁾、LMWC の後眼部に対する毒性は未詳である。しかし網膜剝離患者に LMWC を含んだままのシリコンオイルを 1 年から 2 年留置したところ留置後では留置前に比べてシリコンオイル中の LMWC 濃度が減少¹⁶⁾ (すなわち LMWC を眼内に放出) し、LMWC を含んだままの FSiO がより乳化しやすい²⁴⁾というから、注入する FSiO の純度を可能な限り高めておくことは有意義であろう。

FSiO の粘度に関しては、粘度 10000cs の FSiO と 1000cs の FSiO との間ではヒト培養網膜色素上皮細胞増殖におよぼす影響に差はないという¹¹⁾が、粘度の高い FSiO のほうが眼内液

と FSiO の間の界面張力が高くなりより乳化しにくい²³⁾。したがって高い粘度の FSiO が望ましいが、粘度 10000cs の FSiO は臨床で眼内操作に使用する 20ゲージ針を通過させるのに過大な力を要し非実用的である。

最後に、FSiO が眼内で示す生化学的作用について考察する。硝子体は眼内ではイオンその他の水溶性物質の大きな貯留所として働く²⁴⁾。それと同様に FSiO は FSiO に可溶性物質に対しての貯留所として作用する可能性がある。たとえば、仔ウツ摘出網膜に接触した FSiO、ウサギおよび臨床例で眼組織に接触した FSiO を分析したところレチノールやコレステロールなどが FSiO から検出され²⁵⁾、ウサギで FSiO を 1 カ月以上眼内留置するとコレステロールが FSiO から検出され、眼内留置期間と FSiO 中のコレステロール量は相関したという¹⁹⁾。また前述の如く、臨床例でシリコンオイル中の LMWC の含有量が留置前に比べて減少した¹⁹⁾というから、同様に FSiO 中の不純物が眼内に徐放される危険性もある。また Nicolai ら²⁶⁾によればラット足底に FSiO を注射したところ好酸球浸潤が認められたというから、FSiO はアレルギー反応を引き起こす可能性もある。これらの諸報告に基づけば FSiO は眼内で完璧に不活性であるという確証はないが、本研究の結果からは FSiO に原因を帰し得る重篤な眼障害は認められなかった。したがって、下方に網膜裂孔を伴う重篤な増殖性硝子体網膜症などで他の硝子体充填物質の使用では治療が不可能と考えられる症例に限定し、網膜冷凍凝固や網膜光凝固が瘢痕化し神経網膜と網膜色素上皮間に接着力が生じたことが確認され次第可及的迅速に FSiO を眼内より抜去することを厳守すれば、FSiO を硝子体腔充填物質として数週間程度使用することは容認されると考えられる。

PFTA を硝子体腔内に数日以上長期間留置することは、網膜に対して有害であることが諸家の報告^{27)~29)}によってすでに判明している。白色および有色ウサギで PFTA を硝子体腔内に 2 週間以上留置すると組織学的に視細胞に変性が認められ、2 日間の留置では視細胞外節に可逆的変性がみられ²⁷⁾、白色ウサギで硝子体切除後に PFTA を 2 週間以上硝子体腔内に留置すると ERG で a 波、b 波の振幅低下および組織学的に視細胞外節の変性が認められ、1 時間の留置では ERG および組織学的に変化はみられず²⁸⁾、有色ウサギで硝子体切除後に PFTA を 2 週間以上硝子体腔内に留置すると ERG で a 波、b 波、律動様小波の振幅低下および組織学的に網膜の変性が認められ、2~4 日間の留置では ERG に変化はみられなかったという²⁹⁾。そこで本研究では PFTA を術中のみに使用した際の眼毒性を調べるため、イヌおよびネコで電気生理学的網膜層別機能検査および組織学的検査によって PFTA による一時的硝子体腔充填の毒性およびその可逆性を検討した。イヌにおける結果は、後部硝子体非剥離眼では 3 時間の PFTA の硝子体腔内留置は神経網膜および網膜色素上皮に電気生理学的および組織学的には不可逆的な障害を惹起しないことを示唆するが、手術後 1 週で 1 匹のイヌでは両眼ともに b 波が消失し、また手術後 1 週で 2 匹のイヌで両眼ともに SNP が消失し、そのうちの 1 匹では手術後 3 週にも両眼ともに SNP が消失し、また手術後 1 週で 1 匹のイヌにおいて両眼ともに高浸透圧応答が消失していたから、硝子体切除術、3 時間の PFTA 留置および PFTA 抜去操作によってミュラー細胞、網膜色素上皮層および内層網膜に可逆的な機能障害が生じたと考えられ、諸家の PFTA 短時間留置に関する報告^{27)~29)}と本研究のイヌでの実験結果からは、術中

の PFTA の一時的留置は容認されるように思われる。

しかし従来の PFTA の眼毒性に関する報告^{27)~29)}および本研究のイヌでの実験は後部硝子体非剥離眼において行われ、PFTA と網膜との間に硝子体が介在し PFTA と網膜は直接接触していない可能性が高いという点で臨床的硝子体手術眼とは大きく異なる。そこで本研究のネコの実験では確実に後部硝子体剥離を起こし網膜と PFTA を直接接触させ、網膜に対する PFTA の毒性をより臨床に近い状態で評価することを企図した。本研究結果は、ネコの後部硝子体剥離眼で PFTA の 2 時間の眼内留置は電気生理学的および組織学的に神経網膜および網膜色素上皮に不可逆的な障害を惹起しなかったことを示唆する。すなわち、本研究は PFTA を術中の一時的硝子体腔充填物質として使用することは可能であるという従来の考えに更なる説得力を与えたといえよう。PFTA の臨床使用に際して起こりうる手術合併症として PFTA の神経網膜下への迷入や少量の PFTA の残存が考えられるが、試行的臨床使用の報告では神経網膜下に迷入した PFTA は鈍針で吸引可能であり³⁰⁾³¹⁾、術後 20 カ月を経て PFTA の小球が隅角に認められたが明らかな炎症の誘発はなく³²⁾、実験的にはウサギ神経網膜下に PFTA 0.03ml を注入し 3 週間留置しても ERG は正常で組織学的に PFTA に接する部位の外顆粒層に軽度の浮腫のみみられたのみであった³³⁾というから、これらの合併症は PFTA の術中使用の可能性を妨げない。但し PFTA の精製は未だに PFTA の臨床使用に際しての重要課題である。Sparrow ら¹⁹⁾によれば、PFTA と培地との間で培養した線維芽細胞が増殖性変化を示したが、アルミナ処理で PFTA から極性のある不純物を除去すれば線維芽細胞の増殖性変化が軽減したという。また Velikay ら³⁴⁾によれば PFTA に類似した硝子体腔充填物質の候補の一つであるパーフルオロデカリンを白色ウサギの硝子体切除術眼に 8 週間留置した際、LMWC の大部分を除去したパーフルオロデカリンと LMWC を含んだままのパーフルオロデカリンではいずれにおいても経時的に進行する網膜障害が認められたが、後者に比べて前者で進行が緩徐であったという。すなわち、PFTA の純度を向上させればさらに安全に使用できると思われる。

本報結果および諸家の報告を併せ考えれば、現在入手可能な PFTA を網膜伸展などを目的として硝子体手術中に一時的に使用することは十分容認されるといえる。

結 論

水より比重の大きな 2 種類の物質、フルオロシリコンオイル (FSiO) およびパーフルオロトリブチラミン (PFTA) の主に神経網膜および網膜色素上皮に対する毒性をイヌおよびネコにおいて調べ、これらの物質の硝子体腔充填物質としての有用性を検討し、下記の結果を得た。

1. FSiO の硝子体腔内短期 (6 週間) 留置はイヌでは ERG 各波 (a 波、b 波、SNP、律動様小波、明上昇) と高浸透圧応答および網膜光頭像に不可逆的な影響を与えず、ネコでは ERG の a 波、b 波、c 波、明上昇と網膜光頭像に不可逆的な影響を与えなかったが、律動様小波 (O₂) 頂点潜時を FSiO 留置前に比べ留置 6 週後で変化させず、FSiO 留置前に比べ抜去 9 週後では有意に延長させた。ネコでの O₂ 頂点潜時延長には、FSiO 自体よりもその抜去操作による影響の関与が疑われた。

2. 粘度 300cs の FSiO と粘度 1000cs の FSiO では眼内か

らの抜去の難易度に大差はなく、いずれの FSiO も明らかな乳白を示さなかった。

3. FSiO の硝子体腔内長期 (最大120週間) 留置は、イヌでは FSiO の硝子体腔充填期間に相関する電気生理学的に検出可能な網膜障害を惹起せず、ネコでは明上昇頂点潜時を FSiO 留置術前に比べ FSiO 留置 6 週後、30 週後、42 週後、48 週後、54 週後および 60 週後で有意に延長させた。これから、30~40 週以上の FSiO の硝子体腔内留置によって網膜色素上皮層または内層網膜のいずれかあるいはその両方に障害が発生する可能性が示唆された。また FSiO 留置後 120 週に記録したネコのフラッシュ VEP は正常だったので、網膜神経節細胞への障害も否定された。

4. イヌ後部硝子体非剥離眼では PFTA 硝子体腔内留置 (3 時間) は ERG 各波 (a 波, b 波, SNP, 律動様小波, 明上昇) と高浸透圧応答および網膜光頭像に不可逆的な影響を与えず、ネコ後部硝子体剥離眼でも PFTA の硝子体腔内留置 (2 時間) は a 波, b 波, c 波, 律動様小波, 明上昇および網膜光頭像に不可逆的な影響を与えなかった。

5. 以上の電気生理学的および組織学的結果から、現在入手可能な FSiO を数週間硝子体腔内に留置することおよび現在入手可能な PFTA を術中に数時間程度硝子体腔内に留置することは、代替手段のない難治性網膜剥離患者に限れば容認されると考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師河崎一夫教授に深甚の謝意を捧げます。また直接御指導いただきました白尾裕助教授、輪島良平講師に深謝致します。また本研究に御協力下さいました金子敏行学士、大久保真司学士、荻野貴雄学士、武田久学士ならびに実験器具製作に御協力下さいました水野清澄技官に深謝致します。

文 献

- 1) 米村大蔵, 河崎一夫: 律動様小波とその臨床. 眼科 MOOK No.14. 眼と電気生理 (田澤 豊編), 第 1 版, 59-70 頁, 金原出版, 東京, 1980.
- 2) Eckardt, C., Schmidt, D. & Czank, M.: Intraocular tolerance to silicone oil of different specific gravities: An experimental study. *Ophthalmologica*, **201**, 133-139 (1990).
- 3) Pastor, J. C., Lopez, M. I., Saornil, M. A. & Refojo, M. F.: Intravitreal silicone and fluorosilicone oils: pathological findings in rabbit eyes. *Acta Ophthalmol.*, **70**, 651-658 (1992).
- 4) Gabel, V. P., Kampik, A., Gabel, C. H. & Spiegel, D.: Silicone oil with high specific gravity for intraocular use. *Br. J. Ophthalmol.*, **71**, 262-267 (1987).
- 5) Miyamoto, K., Refojo, M. F., Tolentino, F. I., Fournier, G. A. & Albert, D. M.: Fluorinated oils as experimental vitreous substitutes. *Arch. Ophthalmol.*, **104**, 1053-1056 (1986).
- 6) Labelle, P. & Okun, E.: Ocular tolerance to liquid silicone: An experimental study. *Can. J. Ophthalmol.*, **7**, 199-204 (1972).
- 7) Mester, U. R. & Zubcov, R. A.: Experimental studies with a high-density silicone oil for giant retinal tear.

Ophthalmic Res., **18**, 81-86 (1986).

- 8) Paylor, R., Peyman, G. A. & Badri, S.: Effect of intravitreal injection of fluorosilicone oil after vitrectomy in the rabbit eye. *Can. J. Ophthalmol.*, **22**, 251-253 (1987).
- 9) Liu, K. R., Peyman, G. A. & Miceli, M. V.: Experimental evaluation of low-viscosity fluorosilicone oil as a temporary vitreous substitute. *Ophthalmic Surg.*, **20**, 720-725 (1989).
- 10) Sparrow, J. R., Ortiz, R., Macleish, P. R. & Chang, S.: Fibroblast behavior at aqueous interfaces with perfluorocarbon, silicone, and fluorosilicone liquids. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **31**, 638-646 (1990).
- 11) Friberg, T. R., Verstraeten, T. C. & Wilcox, D. K.: Effect of emulsification, purity, and fluorination of silicone oil on human retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **32**, 2030-2034 (1991).
- 12) Petersen, J., Tondrow, U. R. & Vogel, M.: Fluor-Silikonöl schwerer als Wasser: ein neues Hilfsmittel der vitreo-retinalen Chirurgie. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, **189**, 228-232 (1986).
- 13) 白尾 裕: ERG 構成成分の細胞起源と解釈. *眼科*, **34**, 625-635 (1992).
- 14) 輪島良平: 硝子体手術の網膜への影響に関する研究, I. イヌ網膜電図 (electroretinogram) の基礎的研究, 網膜機能評価のための新しい実験モデル. *十全医学会誌*, **100**, 352-372 (1991).
- 15) Steinberg, R. H., Linzenmeier, R. A. & Griff, E. R.: Retinal pigment epithelial cell contributions to the electroretinogram and electrooculogram. In N. N. Osborne & G. J. Chader (eds.), *Progress in Retinal Research*, 1st ed., Vol. 4, p33-66, Pergamon Press, New York, 1985.
- 16) Kawasaki, K., Tanabe, J. & Wakabayashi, K.: Nonphotic standing potential responses: hyperosmolarity, bicarbonate, and diamox responses. In J. R. Heckenlively & G. B. Arden (eds.), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, 1st ed., p163-166, Mosby-Year Book, St. Louis, 1991.
- 17) Shirao, Y. & Steinberg, R. H.: Mechanisms of effects of small hyperosmotic gradients on the chick RPE. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **28**, 2015-2025 (1987).
- 18) Nakamura, K., Refojo, M. F., Crabtree, D. V. & Leong, F. L.: Analysis and fractionation of silicone and fluorosilicone oils for intraocular use. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **31**, 2059-2069 (1990).
- 19) Nakamura, K., Refojo, M. F., Crabtree, D. V., Paster, J. & Leong, F. L.: Ocular toxicity of low-molecular-weight components of silicone and fluorosilicone oils. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **32**, 3007-3020 (1991).
- 20) Constable, I., Mohamed, S. & Tan, P. L.: Super viscous silicone liquid in retinal surgery. *Aust. J. Ophthalmol.*, **10**, 5-11 (1982).
- 21) Gremillion, C. M., Peyman, G. A., Liu, K. R. & Naguib, K. S.: Fluorosilicone oil in the treatment of retinal detachment. *Br. J. Ophthalmol.*, **74**, 643-646 (1990).
- 22) Crisp, A., Juan, E. J. & Tiedeman, J.: Effect of

- silicone oil viscosity on emulsification. *Arch. Ophthalmol.*, **105**, 546-550 (1987).
- 23) Nakamura, K., Refojo, M. F. & Crabtree, D. V.: Factors contributing to the emulsification of intraocular silicone and fluorosilicone oils. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **31**, 647-656 (1990).
- 24) 本田孔士: 硝子体外科のバイオロジー. *日眼会誌*, **85**, 1910-1949 (1981).
- 25) Refojo, M. F., Leong, F. L., Chung, H., Ueno, N., Nemiroff, B. & Tolentino, F. I.: Extraction of retinol and cholesterol by intraocular silicone oils. *Ophthalmology*, **95**, 614-618 (1988).
- 26) Nicolai, U., Eckardt, C., Kohlhoff, M. & Wottge, H. U.: Biocompatibility of silicone oil and high-density liquids: An immunologic study. *Ger. J. Ophthalmol.*, **1**, 180-187 (1992).
- 27) Chang, S., Zimmerman, N. J., Iwamoto, T., Ortiz, R. & Faris, D.: Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. *Am. J. Ophthalmol.*, **103**, 29-37 (1987).
- 28) 寺内博夫, 沖波 聡, 湖崎 淳, 谷原秀信, 永田 誠, 瀬川義朗: 実験的硝子体切除眼への液体フルオロカーボンの影響. *日眼会誌*, **93**, 294-301 (1989).
- 29) 岡本仁史, 森 康子, 張 國中, 山本修士, 日下俊次, 不二門尚, 檀上真次, 坪井俊児: 硝子体腔内に注入された液体フルオロ化合物の影響—液体シリコンとの比較, 第92回日本眼科学会総会抄録集, 115 頁, 1988.
- 30) Chang, S., Ozmert, E. & Zimmerman, N. J.: Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, **106**, 668-674 (1988).
- 31) Chang, S., Reppucci, V., Zimmerman, N. J., Heinemann, M. H. & Coleman, D. J.: Perfluorocarbon liquids in the management of traumatic retinal detachments. *Ophthalmology*, **96**, 785-792 (1989).
- 32) Chang, S., Lincoff, H., Zimmerman, N. J. & Fuchs, W.: Giant retinal tears: Surgical techniques and results using perfluorocarbon liquids. *Arch. Ophthalmol.*, **107**, 761-766 (1989).
- 33) Queiroz, J. M., Blanks, J. C., Ozler, S. A., Alfaro, D. V. & Liggett, P. E.: Subretinal perfluorocarbon liquids: An experimental study. *Retina*, **12**, 33-39 (1992).
- 34) Velikay, M., Wedrich, A., Stolba, U., Datlinger, P., Li, Y. & Binder, S.: Experimental long-term vitreous replacement with purified and nonpurified perfluorodecalin. *Am. J. Ophthalmol.*, **116**, 565-570 (1993).

An In-Vivo Study on Ocular Tolerance of Fluorosilicone Oil and Perfluorotributylamine for Intraocular Surgical Use Akira Nishimura, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **104**, 563—589 (1995)

Key words vitrectomy, fluorosilicone oil, perfluorotributylamine, intravitreal tamponade, retinal toxicity

Abstract

The potential of fluorosilicone oil (FSiO) and perfluorotributylamine (PFTA) with higher specific gravity than water as post- and intra-vitrectomy vitreous substitutes was examined in dogs and cats *in vivo*. The effects of FSiO and PFTA on the sensory retina and the retinal pigment epithelium were monitored by electroretinogram (ERG), hyperosmolarity response from the retinal pigment epithelium, visually evoked potential (VEP) and histology. A six-week retention of FSiO in the vitreous cavity caused no conspicuous change in the a-wave (in dogs and cats), the b-wave (in dogs and cats), the c-wave (seen only in cats), the slow negative potential (SNP, seen only in dogs), the oscillatory potentials (in dogs and cats), the light rise (in dogs and cats), the hyperosmolarity response (tested only in dogs) and retinal histology (in dogs and cats). One-thousand-cs FSiO and 300-cs FSiO were removable from the eye with equal ease. A 60-week intraocular retention of FSiO caused no change attributable to the retention period in the a-wave (in dogs and cats), the b-wave (in dogs and cats), the c-wave (seen only in cats), the SNP (seen only in dogs), the oscillatory potentials (in dogs and cats), the light rise (in dogs) and the hyperosmolarity response (tested only in dogs) and retinal histology (in dogs and cats), but the peak latency of the light rise (in cats) was prolonged 30, 42, 48, 54 and 60 weeks after surgery. These results suggest that intraocular retention of FSiO for 30 to 40 weeks or longer exerts a toxic effect on the cat retinal pigment epithelium and/or outer nucleart layer. A 120-week intraocular retention of FSiO caused no conspicuous change in the VEP in one cat. A 2-to-3-hour intraocular tamponade with PFTA in canine eyes without posterior vitreous detachment (PVD) and in feline eyes with PVD caused no conspicuous change in the a-wave (in dogs and cats), the b-wave (in dogs and cats), the c-wave (seen only in cats), the SNP (seen only in dogs), the oscillatory potentials (in dogs and cats), the light rise (in dogs and cats), the hyperosmolarity response (tested only in dogs) and the retinal histology. The present study revealed that retinal integrity is well preserved after long-term vitreous substitution by FSiO or after intraoperative vitreous substitution by PFTA, giving a rationale for utilizing these substances as a vitreous tamponade.