

# 難治性網膜剥離のフィブリン糊による治療法の研究(I) ) フィブリン糊がネコ及びビヌの網膜に及ぼす影響 の検討

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9244">http://hdl.handle.net/2297/9244</a>

# 難治性網膜剥離のフィブリン糊による治療法の研究

## I. フィブリン糊がネコおよびイヌの網膜におよぼす影響の検討

金沢大学医学部医学科眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

金子 敏 行

巨大裂孔や黄斑円孔などによる難治性網膜剥離の治療にフィブリン糊を用いる試みがある。しかしその臨床応用に先だって、フィブリン糊の網膜に対する毒性の有無をあらかじめ調べておく必要がある。実験1としてイヌとネコ各5眼の硝子体中にフィブリン糊 0.01~0.02ml を注入してフィブリン糊眼内使用が網膜におよぼす影響を電気生理学および組織学的に検討した。電気生理学的検査として網膜電図 (electroretinogram, ERG) のa波, b波, 律動様小波および明上昇をイヌとネコで検討し, そのほかにc波をネコで, 緩徐陰性波と高浸透圧応答をイヌで調べた。注入前と注入9週後におけるイヌとネコの ERG 各波の正常僚眼に対する振幅比, 頂点潜時比およびイヌの浸透圧応答の正常僚眼に対する振幅比には有意差がなかった。フィブリン糊注入後74日目のネコの網脈絡膜組織像には光学顕微鏡 (光顕) 的に異常はなかった。実験2ではあらかじめ中心部硝子体切除術を施行した4眼に再度硝子体切除術を行うことでネコに人工的後部硝子体剥離を作成した。空気で硝子体腔を置換した後に網膜上にフィブリン糊を重層法で滴下し, ERG 各波の振幅, 頂点潜時の絶対値を実験1のフィブリン糊注入前の各数値を対照として検討した。手術9週後でa波頂点潜時が有意に短縮していた。フィブリン糊滴下後112日で検眼鏡的および光顕的に網膜に異常はみられなかった。実験3では実験2と同じ方法で後部硝子体剥離を作成した9眼に人工的網膜裂孔を作成し網膜を剥離させ, 網膜光凝固とフィブリン糊滴下をそれぞれ単独または同時に使用して網膜復位術を行った。網膜光凝固単独で網膜復位術を行った2眼では手術操作の最後に眼内を灌流液に置き換えると同時に網膜は再剥離した。フィブリン糊滴下単独で網膜復位術を行った3眼では手術終了時には網膜は復位したが, フィブリン糊が分解消失する1週間後に網膜は再剥離した。網膜光凝固とフィブリン糊滴下を併用して網膜復位術を行った4眼では網膜復位が得られ, 少なくとも16週に至るまで網膜は再剥離しなかった。網膜光凝固とフィブリン糊滴下の併用で裂孔閉鎖術を行った4眼では手術後112日で網脈絡膜には検眼鏡的および光顕的にフィブリン糊に起因すると思われる異常はみられなかった。

**Key words** fibrin, vitrectomy, retinal detachment, ERG

重篤な網膜硝子体疾患に対する手術的療法はMachemerらによるクローズドビトレクミーの開発を契機に急速な発展を遂げてきた。しかしながら通常の硝子体切除術だけでは良好な成績を得ることができない難治性の網膜硝子体疾患も依然として存在する。一方, フィブリン糊はヒトフィブリノーゲンとトロロンピンを主成分とした血液凝固機序を応用した組織接着剤であり<sup>2,4)</sup>, その臨床応用が注目されている。これを網膜にも用いるならば, 巨大裂孔や黄斑円孔などによる難治性網膜剥離の治療に有用であろう。しかしこのような使用に先だってフィブリン糊の網膜に対する毒性の有無をあらかじめ調べておく必要がある。本研究の第1編ではフィブリン糊がイヌおよびネコの網膜におよぼす影響を電気生理学および組織学的に検討した。

### 対象および方法

電気生理学的検査として網膜電図 (electroretinogram, ERG) のa波, b波, 律動様小波 (oscillatory potential, OP) および明上

昇をイヌとネコで検討し, そのほかにc波をネコで, 緩徐陰性波 (slow negative potential, SNP) と眼球常存電位の薬物誘発応答である高浸透圧応答をイヌで調べた。

### I. 各実験に共通する方法

#### 1. 麻酔および不動化の方法

雑種イヌおよび雑種ネコを対象とした手術操作および電気生理学的検査はすべて下記のような全身麻酔下に行われた。まず塩酸ケタミン (ケタラール®, 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 (筋注) 後に, 橈側皮静脈より静脈路を確保しチオペンタールナトリウム (ラボナール®, 田辺製薬) 10mg/kg の静注 (静注) を行って麻酔の導入とした。臭化パンクロニウム (ミオブロック®, Organon, オス, オランダ) 初回投与量 0.1mg/kg の静注により不動化し, 直ちにイヌでは内径 8mm, ネコでは内径 5mm の気管内挿管用カニューレ (Blue Line, Portex, ハイス, 英国) で経口気管挿管を行った。気管挿管された動物は固定台に固定され, 人工呼吸器611型 (Harvard Apparatus, サウスナチック, 米

平成8年9月30日受付, 平成8年11月5日受理

Abbreviations: ERG, electroretinogram; OP, oscillatory potential; RPE, retinal pigment epithelium; SNP, slow negative potential; 光顕, 光学顕微鏡; 静注, 静脈内注射

国)を用いて強制換気を実施した。呼気ガス分析器 IHO6 (三栄測器, 東京)の計測結果から、呼気中の  $O_2$  濃度が16%に、 $CO_2$  濃度が4~5%になるように人工呼吸器の1回換気量を10~15ml/kg、呼吸数を毎分30~40回に設定した。全身麻酔中には持続的に心電図を陰極線オシロスコープ VC-9 (日本光電, 東京)で監視し、持続輸液装置 STC-503 (テルフュージョン輸液ポンプ, テルモ, 東京)による毎時20mlの流速での乳酸加リンゲル液 (ラクテック<sup>®</sup>, 大塚製薬, 東京)の持続輸液がなされ、30分に1回の臭化パンクロニウム 0.05mg/kgの静注により不動化を維持した。上記に加え手術時には1時間に1回のペントバルビタールナトリウム (ネンブタール<sup>®</sup>, Abbott, ノースシカゴ, 米国) 20mg/kg 静注により麻酔を維持し、2%塩酸リドカイン (キシロカイン<sup>®</sup>, 藤沢薬品, 大阪) 2mlの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) 矩形波刺激による ERG の記録方法

眼手術操作によって左右眼の瞳孔径に差が生じ ERG 記録時に網膜面における刺激光強度に左右眼差が生ずるのを防ぐために、1%アトロピン点眼による散瞳後に中央に直径6mmの透明部を有する直径16mmの黒色コンタクトレンズ (人工瞳孔付きコンタクトレンズ) (京都コンタクトレンズ, 京都)を両眼の角膜上に装着した。ERGを両眼同時に記録した。電極には亜鉛-硫酸亜鉛不極電極を用い、閃電極を両眼角膜輪部に、不閃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 XW-1000 (三双製作所, 東京)を光源とし、Y字型硝子線維束で眼前に導かれた。硝子線維束射出端 (直径4mm)は角膜の前方3cmに、白色の光散乱板を角膜の前方2mm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)によって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の白色矩形波刺激光を発生させた。本装置における矩形波刺激光の上昇時間 (シャッターが最大光強度の90%に開くまでに要する時間)と下降時間 (シャッターが最大光強度の10%に閉じるまでに要する時間)は真空光電管5653 (RCA, ハリソン, 米国)による測定ではいずれも約2ミリ秒であった。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 ATAC350 (日本光電)に記録された後に、X-Yプロッター WX4401 (渡辺測器, 東京)により描記された。

### 2) 閃光刺激による ERG 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1)と同様であった。両眼前30cm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を40ジュールとした。得られた電位変化は交流増幅器 AB-622M (時定数2秒または3ミリ秒, 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。

### 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、記録装置は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磁気テープに記録された電位変化は誘発応答加算装置 ATAC350 (日本光電)に記録された後に、ペンレコーダー SP-G6P (理研電子, 東京)によって描記された。

### 4) 高浸透圧応答の記録方法

ネコでは安定した高浸透圧応答が得られなかったため、同応答はイヌのみで検討された。電極とその位置、コンタクトレンズ、記録装置は上記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<sup>®</sup> (10%フルクトースおよび15%マンニトールの混合液、浸透圧  $1.4 \times 10^3$  mOsm, 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。

### 5) ERG 各波と高浸透圧応答の計測方法

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波振幅と定義した。基線からc波頂点またはSNP最深部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の計測方法<sup>3)</sup>を用いた。フルクトマニト<sup>®</sup>静脈内投与後の閃電極-不閃電極間電位の最大減少幅を高浸透圧応答振幅と定義した。基線から明上昇頂点までの電位差を明上昇振幅と定義した。刺激開始から各波の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。

### 3. 組織学的検索の方法

摘出した眼球をただちに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)を固定液として5分間浸漬後に角膜輪部で角膜を全周切開して角膜を切除した。さらに5分間上記と同じ固定液に浸漬した後に水晶体切除および硝子体切除をできるだけ網膜面近くまで行い、さらに12時間以上上記と同じ固定液に浸漬した。これを60%から100%に至るエタノール系列により脱水し、96%キシレンにより浸透し、パラフィンにより包埋した。ミクロトーム IVS-400 (サクラ精機, 東京)により光学顕微鏡 (光顕)用切片を作成し、HE染色により染色し光学顕微鏡 (Opti Phot, ニコン, 東京)により観察した。

## II. 実験1

体重2~4kgの成ネコ5匹と体重6~10kgの成イヌ5匹を用いた。ネコおよびイヌでは水晶体が眼内操作の障害になり、かつ眼内操作の後では水晶体が混濁して眼底観察を妨げるおそれがあったので、あらかじめ両眼に水晶体囊外摘出術を行った。水晶体囊外摘出術の方法は以下のとおりである。0.5%塩酸フェニレフリンと0.5%トロピカミド (ミドリン<sup>®</sup>P, 参天製薬, 大阪)の点眼により十分散瞳し、被手術眼が上方を向くように頭部を固定した。25ゲージ注射針の先端を曲げて作製した前囊切開針で角膜上部より刺入して前囊切開を行った。角膜切開より水晶体核を圧出し、吸引灌流針で残留水晶体皮質を吸引して角膜切開創を縫合した。灌流液にはオベガード<sup>®</sup>MA (千寿製薬, 大阪)を用いた。水晶体囊外摘出術後少なくとも4週の期間を置き、同一個体においてERGに左右眼差および水晶体摘出前後差のないことを確認した後に以下の実験に供した。

フィブリン糊ベリプラスト<sup>®</sup>P (ヘキストジャパン, 東京)のA液 (ヒトフィブリンゲン末溶解アプロチニン液)とB液 (トロンピン末溶解塩化カルシウム液)を同量ずつ同製品添付のアプリケーションのそれぞれの注射器内に吸引し、1動作で両注射器の内筒が同量だけ動くように連結した。アプリケーション先端に27

ゲージ針を装着して注射器の内筒を押すと、A液とB液は27ゲージ針の内部で混合して射出された。右眼では0.01~0.02 mlのフィブリン糊を経角膜・経瞳孔的に残存水晶体後嚢を貫くようにして硝子体腔中央に注入した。左眼には対照眼としてあらかじめ施行された水晶体嚢外摘出術以外のいかなる手術操作も加えなかった。

注入1~2時間前、注入1週後、3週後、9週後に眼底観察と両眼同時のERG記録を行い、注入後9週目のERG記録後にネコ2匹で両眼を摘出し、組織学検査を行った。各波の試験眼における振幅および頂点潜時の、対照眼での値に対する比(振幅比および頂点潜時比)を算出し、百分率で表示した。このように百分率で算出された値を術前と術後のある一定の時期で比較するために、完全に対応する個体群間で対応のある Student t

検定により有意差検定を行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

Ⅲ. 実験2

体重2~4 kgの成ネコ4匹を用いた。前処置として実験1と同様の理由で両眼に水晶体嚢外摘出術を行い、さらに後部硝子体剥離を作成するために中心部硝子体切除術を行った。その手術方法は以下のとおりである。まず実験1同様にミドリリン®Pによる散瞳後に頭部を固定し、水晶体嚢外摘出術を行った。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、縫合した角膜創より灌流用21ゲージ針と硝子体カッターを挿入し、硝子体切除装置 Vitrophage® (Cilco, ハンチント

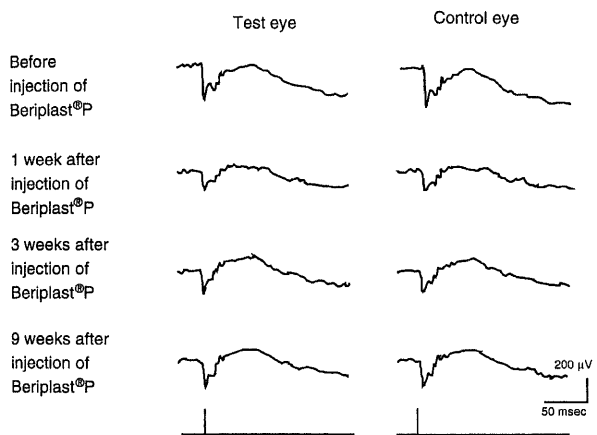


Fig. 1. The a- and the b-waves of the test eye and the control fellow eye of the dog before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast®P in the test eye. The ERGs were evoked by a 40-joule xenon flash. Upward deflection indicates positivity of the corneal electrode throughout the present paper. The time of flash is indicated by a notch on the bottom trace in this figure, Fig. 2, 7 and 8. Amplifier time constant 2 sec.

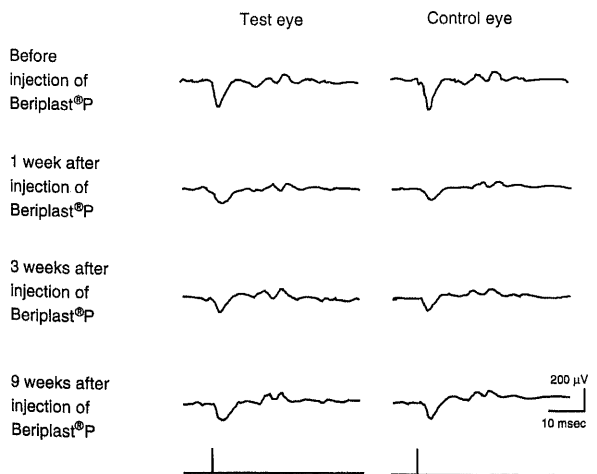


Fig. 2. The oscillatory potential of the test eye and the control fellow eye of the dog before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast®P in the test eye. Amplifier time constant 3 msec. A 40-joule xenon flash was used to evoke the ERGs.

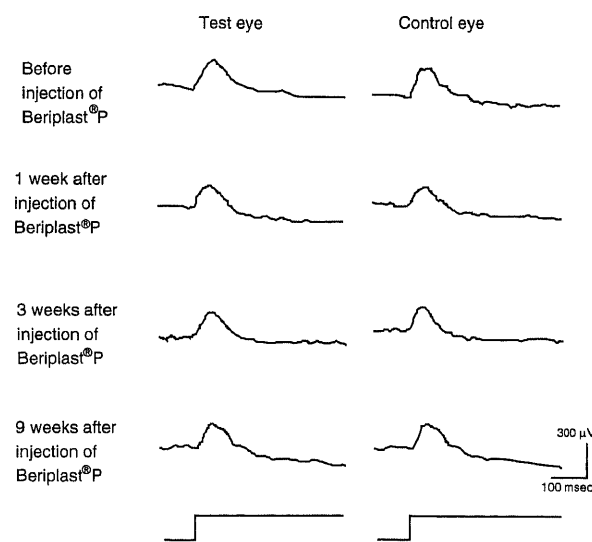


Fig. 3. The b-wave of the test eye and the control fellow eye of the dog before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast®P in the test eye. The ERGs were evoked by a 10-lux rectangular stimulus light of 5-sec duration. The onset of stimulus light is indicated by an upward deflection on the bottom trace in this figure and Fig. 9. Direct-coupled amplification.

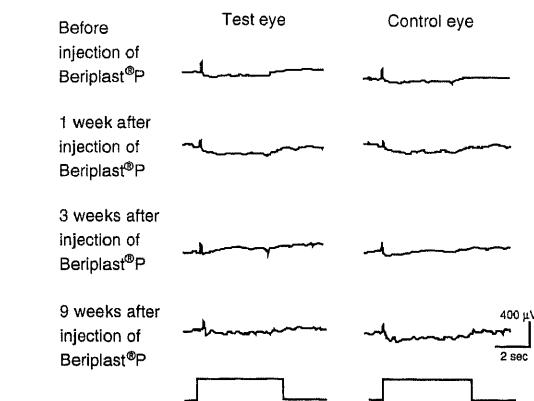


Fig. 4. The slow negative potential of the test eye and the control fellow eye of the dog before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast®P in the test eye. The ERGs were evoked by a 10-lux rectangular stimulus light of 5-sec duration. The onset and end of stimulus light are indicated respectively by upward and downward deflections on the bottom trace in this figure, Figs. 5, 10 and 11. Direct-coupled amplification.

ン、米国)を用いて中心部硝子体切除術を行った。手術後最低4週の期間を経た後に実験に供した。

実験時には各ネコの右眼に上記の前処置と同様の方法で硝子体切除術を再度行い、後部硝子体剥離が生じていなかった場合には先端にシリコンチューブが付いた自作の20ゲージ鈍針(以下自作フルート針)で200mmHgの吸引圧をかけて後部硝子体膜を吸着するか先端をガラス面に軽く衝突させて曲げた20ゲージ注射針で網膜表面を擦過することによって人工的に後部硝子体膜を網膜から剥離した。

硝子体切除および後部硝子体膜剥離作成に引き続き水槽用エアポンプを改造して自作した空気灌流装置を用いて硝子体腔を滅菌フィルターマイレクス FG 0.2 $\mu$ m(日本ミリポア工業, 米沢)を通した空気で満たした後に、網膜上に直接まずフィブリン糊(ヘキストジャパン)A液を、ついでその上からフィブリ

ン糊(ヘキストジャパン)B液を滴下した。重ねて滴下することで網膜上で両液が混合することになり、これを重層法と略記する。硝子体腔の硝子体腔の空気をオベガード\*MA(千寿製薬)で置換した後に創口をすべて縫合・閉鎖して手術操作を終わった。術後1週, 3週, 9週に眼底検査を行った。術後9週にERG検査を行った後に2眼を摘出し、組織学検査に供した。

電気生理学および組織学的検査の方法は前述のとおりである。実験2では、各波の振幅および頂点潜時について実験1のフィブリン糊注入前の各数値を対照として対応のないStudent t検定を行った。

IV. 実験3

体重2~4kgの成ネコ9匹を用いた。前処置として実験1と同様の理由で両眼に水晶体嚢外摘出術を行い、さらに後部硝子体剥離を作成するために実験2と同じ方法で中心部硝子体切

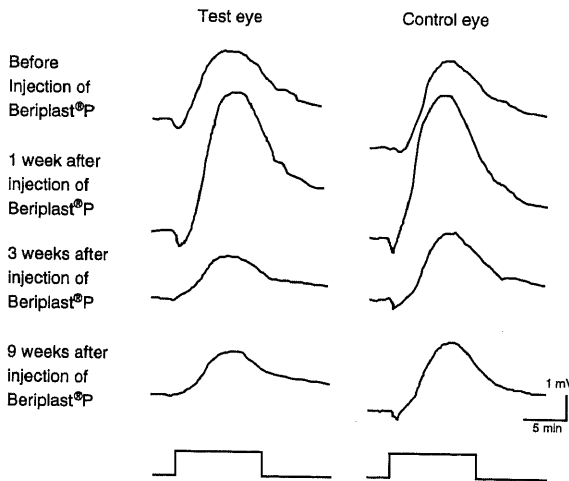


Fig. 5. The light rise of the test eye and the control fellow eye of the dog before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. The ERGs were evoked by a 100-lux rectangular stimulus light of 10-min duration. Direct-coupled amplification.

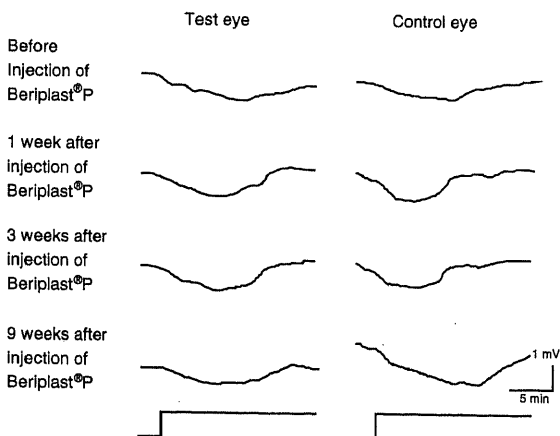


Fig. 6. The hyperosmolarity response of the test eye and the control fellow eye of the dog before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. The onset of an intravenous infusion of a hypertonic solution is indicated by upward deflection on the bottom trace. Direct-coupled amplification.

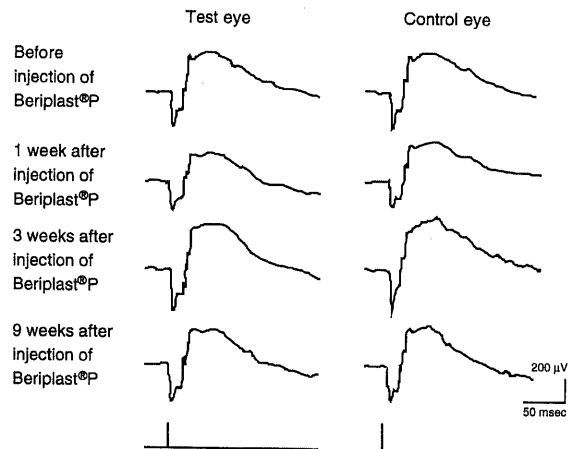


Fig. 7. The a- and b-waves of the test eye and the control fellow eye of the cat before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. The ERGs were evoked by a 40-joule xenon flash. Amplifier time constant 2 sec.

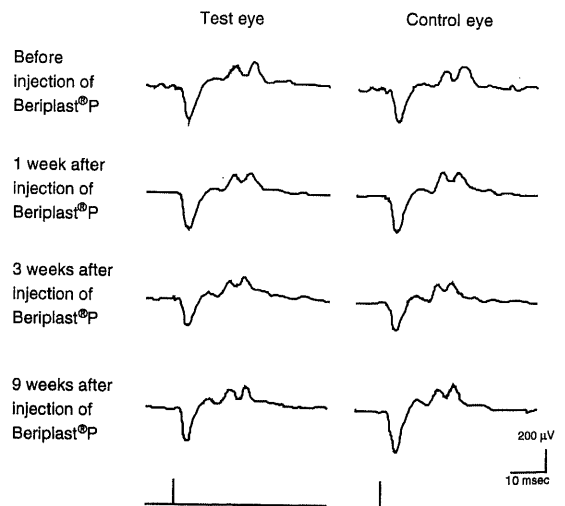


Fig. 8. The oscillatory potential of the test eye and the control fellow eye of the cat before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. Amplifier time constant 3 msec. A 40-joule xenon flash was used to evoke the ERGs

除術を行った。手術後最低4週の間を経た後に実験に供した。

実験時には各ネコの右眼に実験2の前処置と同様の方法で硝子体切除術を再度行い、後部硝子体剥離が生じていなかった場合には実験2と同じく人工的に後部硝子体膜を網膜から剥離した。

硝子体切除および後部硝子体膜剥離作成に引き続き網膜に20ゲージ注射針先端を接触させて人工的網膜裂孔を作成し、網膜下腔に眼内灌流液オベガード<sup>®</sup>MA (千寿製薬) を注入して網膜剥離を惹起した。自作空気灌流装置で硝子体腔を滅菌フィルターマイレクス FG 0.2 $\mu$ m (日本ミリポア工業) を通した空気

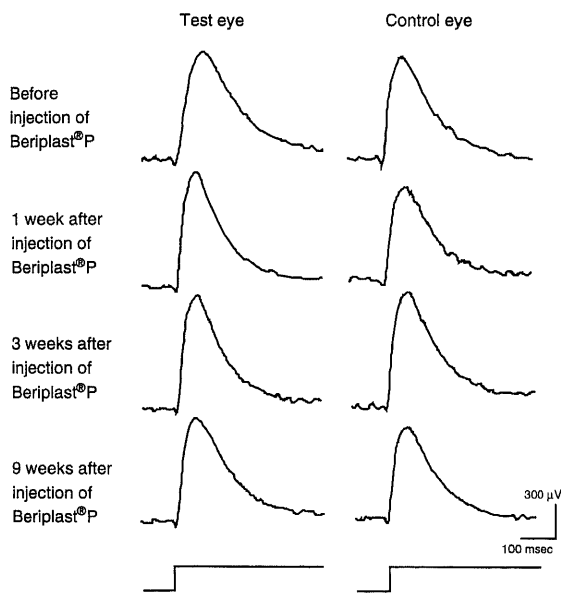


Fig. 9. The b-wave of the test eye and the control fellow eye of the cat before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. The ERGs were evoked by a 10-lux rectangular stimulus light of 5-sec duration. Direct-coupled amplification.

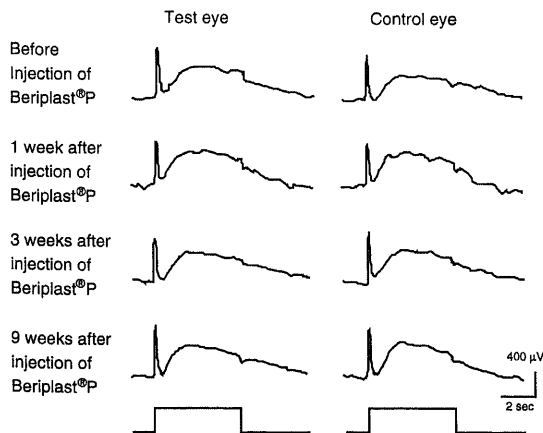


Fig. 10. The c-wave of the test eye and the control fellow eye of the cat before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. The ERGs were evoked by a 10-lux rectangular stimulus light of 5-sec duration. Direct-coupled amplification.

満たすと同時に網膜下液の排出を施行した。9眼のうち2眼に半導体網膜光凝固装置 DC-1000 (ニデック, 蒲郡) による裂孔周囲の網膜光凝固のみで裂孔閉鎖術を, 3眼にフィブリン糊の裂孔上への滴下のみで裂孔閉鎖術を, 4眼に裂孔周囲の網膜光

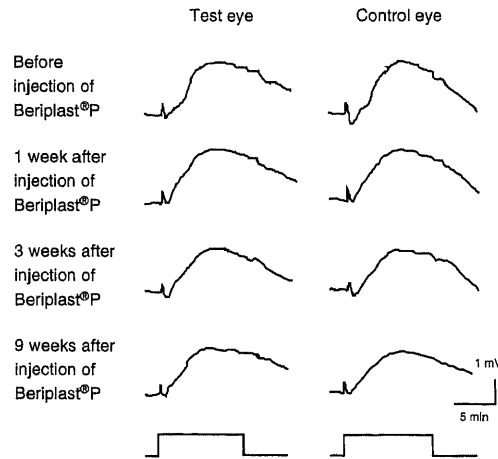


Fig. 11. The light rise of the test eye and the control fellow eye of the cat before and after an intravitreal injection of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. The ERGs were evoked by a 100-lux rectangular stimulus light of 10-min duration. Direct-coupled amplification.

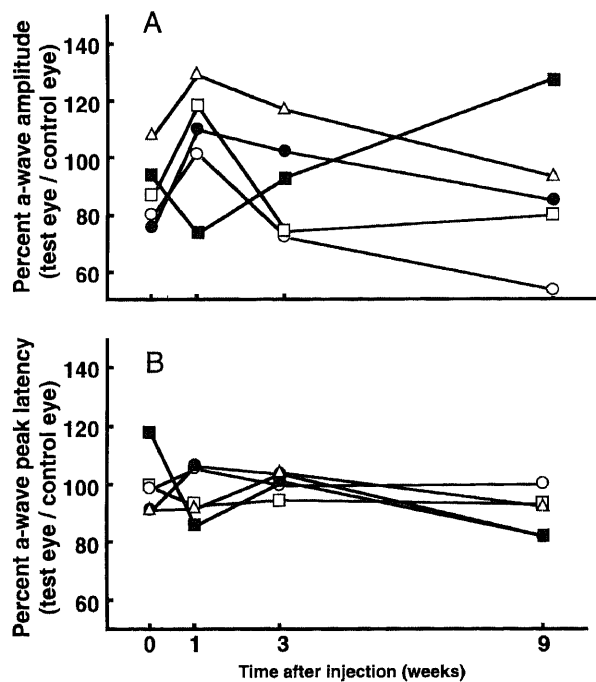


Fig. 12. The amplitude (A) and the peak latency (B) of the a-wave before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in dogs. The amplitude and the peak latency are expressed on the ordinate in percentage to those in the control fellow eye throughout the present study. Zero on the abscissa means 1 to 2 hours before intravitreal injection throughout the present paper. The same symbols indicate the same dogs in this figure and Figs. 13~17.  $\circ$ , dog 1;  $\square$ , dog 2;  $\triangle$ , dog 3;  $\bullet$ , dog 4;  $\blacksquare$ , dog 5.

凝固とフィブリン糊の裂孔上への滴下との併用で裂孔閉鎖術をそれぞれ行い、いずれも硝子体腔の空気をオベガード<sup>®</sup>MA (千寿製薬) で置換した後に創口をすべて縫合・閉鎖して手術を終了した。フィブリン糊の各成分混合は実験2と同様重層法で行なわれた。これらのうち網膜復位が得られた4眼中2眼については、術後16週に眼球を摘出し、組織学検査に供した。

成績

I. 実験1

イヌの典型的な ERG 波形と高浸透圧応答波形をそれぞれ図1~

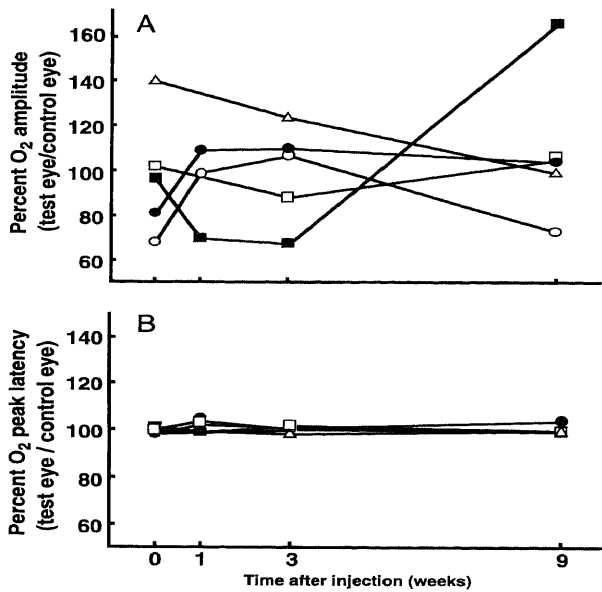


Fig. 13. The amplitude (A) and the peak latency (B) of the oscillatory potential (O<sub>2</sub>) before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in dogs.

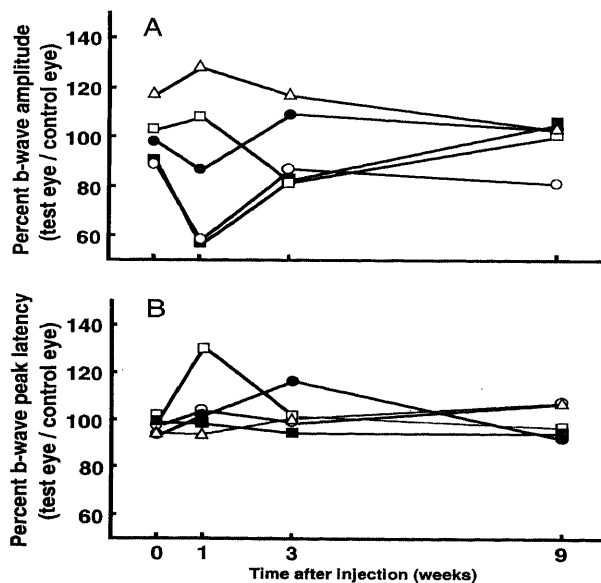


Fig. 14. The amplitude (A) and the peak latency (B) of the b-wave before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in dogs.

5および図6に、ネコの典型的な ERG 波形を図7~11に示した。閃光刺激で惹起された ERG にはイヌ、ネコとも頂点潜時約5ミリ秒の角膜側陰性のa波が観察され、a波に引き続いてb波およびその上向脚に重畳する律動様小波が観察された(図1, 図7)。閃光刺激で惹起された律動様小波の振れを頂点潜時の短い順に仮に O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> と呼ぶことにした。イヌ、ネコともに律動様小波の振れ中では一貫して振幅が大きく波形の乱れが少なかった O<sub>2</sub> についてその振幅比および頂点潜時比を検討した(図2, 図8)。矩形波刺激で惹起された ERG においてイヌ、ネコとも頂点潜時約90ミリ秒の角膜側陽性の波が観察され、これをb波として計測した(図3, 図9)。b波に続く時間経過でイヌでは角膜側陰性の波が、ネコでは角膜側陽性の波が観察され、それぞれ SNP, c波として計測した(図4, 図10)。10分間継続して光刺激を行うとイヌ、ネコとも頂点潜時数分の角膜側陽性の波が観察され、これを明上昇として計測した(図5, 図11)。イヌではフルクトマニト<sup>®</sup>静注によって眼球常存電位が数分の後に最も小さくなるように減少し、これを高浸透圧応答とみなした(図6)。

イヌおよびネコの各波の振幅比および頂点潜時比の経時的変化を図12~17および図18~22に百分率で示す。以下ではフィ

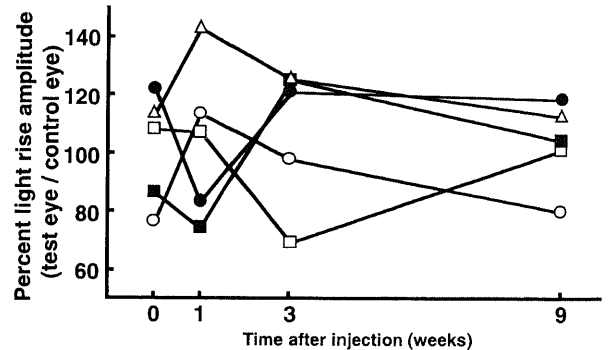


Fig. 15. The amplitude of the light rise before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in dogs.

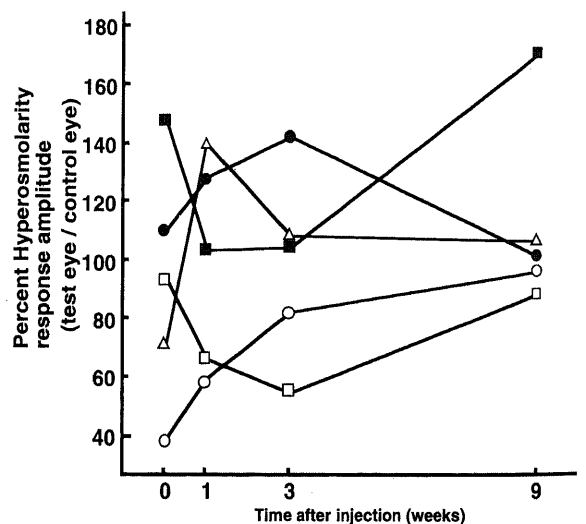


Fig. 16. The amplitude of the hyperosmolarity response before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in dogs.

ブリン糊注入前および注入9週後それぞれの平均値±標準偏差を注入前, 注入9週後の順に示す. イヌでは, a波振幅 $89.3 \pm 12.8 \mu V$ ,  $88.4 \pm 27.3 \mu V$ , a波頂点潜時 $99.5 \pm 10.6$ ミリ秒,  $90.0 \pm 7.9$ ミリ秒, b波振幅 $99.9 \pm 11.8 \mu V$ ,  $99.2 \pm 10.1 \mu V$ , b波

頂点潜時 $96.7 \pm 2.9$ ミリ秒,  $99.5 \pm 7.3$ ミリ秒, SNP 振幅 $117.4 \pm 26.6 \mu V$ ,  $116.0 \pm 34.7 \mu V$ ,  $O_2$  振幅 $98.4 \pm 27.6 \mu V$ ,  $110.5 \pm 34.7 \mu V$ ,  $O_2$  頂点潜時 $100.4 \pm 1.2$ ミリ秒,  $100.8 \pm 2.0$ ミリ秒, 明上昇振幅 $101.4 \pm 19.2 \mu V$ ,  $103.3 \pm 14.8 \mu V$ , 高浸透圧応答振幅 $92.2 \pm 43.0 \mu V$ ,  $113.4 \pm 34.0 \mu V$ であった. ネコでは, a波振幅 $98.5 \pm 11.2 \mu V$ ,  $92.6 \pm 13.2 \mu V$ , a波頂点潜時 $99.7 \pm 2.5$ ミリ秒,

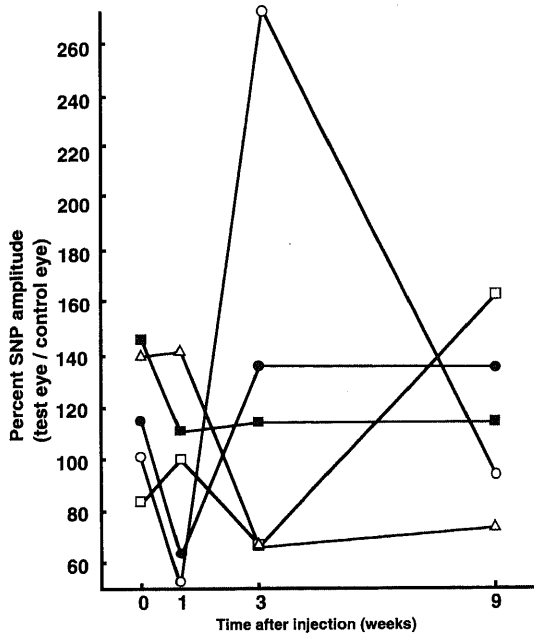


Fig. 17. The amplitude of the slow negative potential (SNP) before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in dogs.

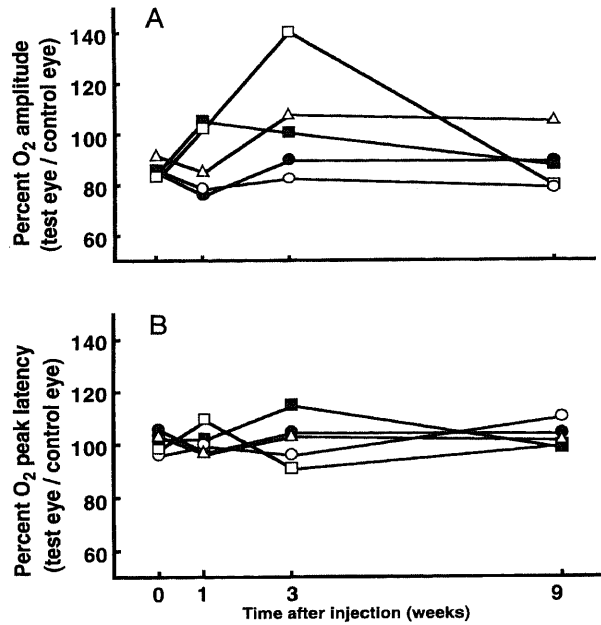


Fig. 19. The amplitude (A) and the peak latency (B) of the oscillatory potential ( $O_2$ ) before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in cats.

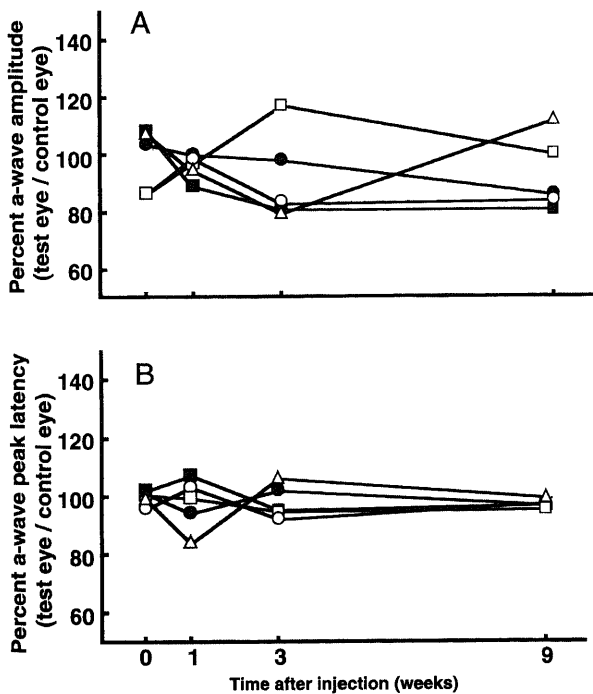


Fig. 18. The amplitude (A) and the peak latency (B) of the a-wave before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in cats. The same symbols indicate the same cats in this figure and Figs. 19~22. ○, cat 1; □, cat 2; △, cat 3; ●, cat 4; ■, cat 5.

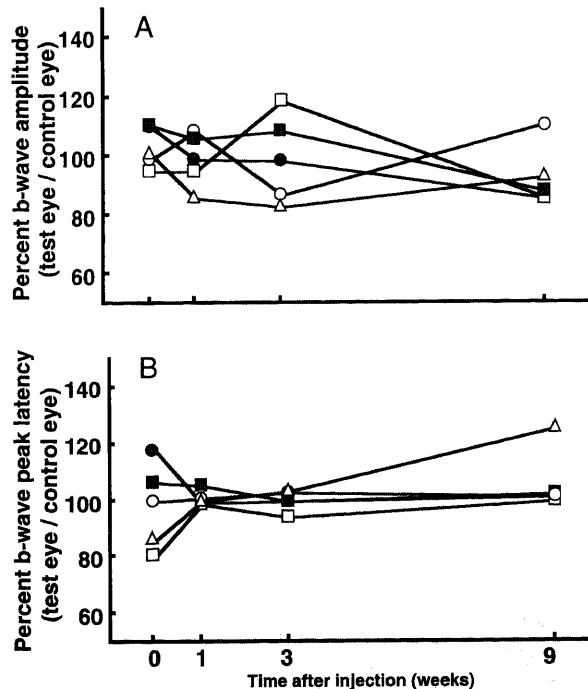


Fig. 20. The amplitude (A) and the peak latency (B) of the b-wave before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in cats.



97.3±1.5ミリ秒, b波振幅103.9±7.1 $\mu$ V, 93.3±11.0 $\mu$ V, b波頂点潜時106.4±14.8ミリ秒, 106.4±10.9ミリ秒, c波振幅104.6±18.3 $\mu$ V, 88.9±17.9 $\mu$ V, O<sub>2</sub> 振幅86.7±3.2 $\mu$ V, 88.7±10.7 $\mu$ V, O<sub>2</sub> 頂点潜時101.5±3.9ミリ秒, 103.2±4.8ミリ秒, 明上昇振幅109.8±23.6 $\mu$ V, 102.4±13.0 $\mu$ Vであった. 注入前と注入9週後における各波の振幅比および頂点潜時比には, イヌネコともにすべて対応のある Student t 検定によって有意差がなかった.

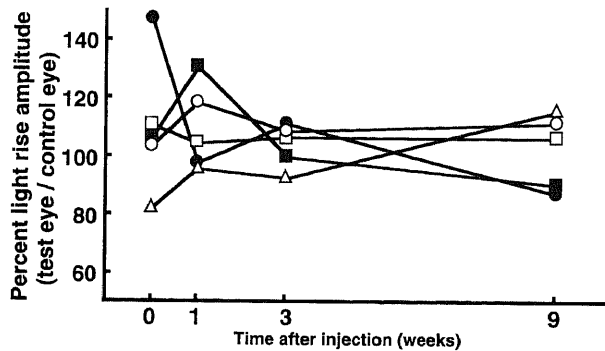


Fig. 21. The amplitude of the light rise before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in cats.

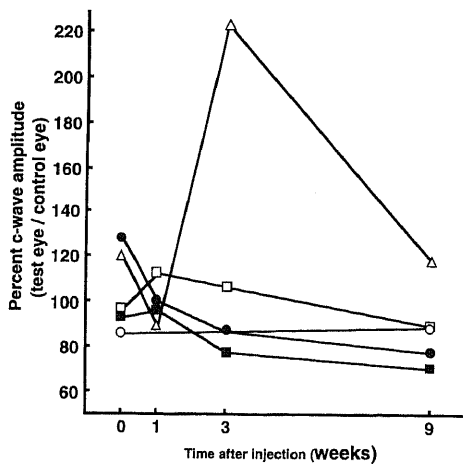


Fig. 22. The amplitude of the c-wave before and after an intravitreal injection of 0.01~0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in cats.

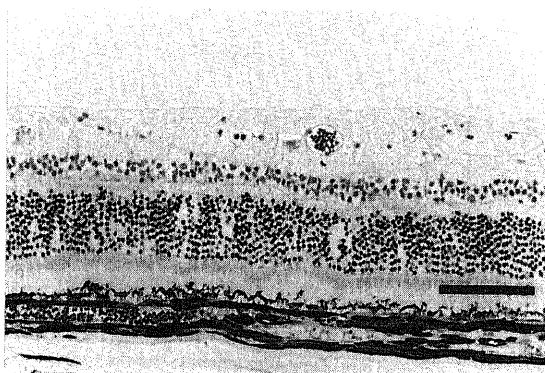


Fig. 23. Light micrograph of the retina and the choroid of the cat eye which was intravitreally injected with 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P 74 days ago. The scale bar 100  $\mu$ m

フィブリン糊注入後74日目のネコの網膜病理組織の光顕写真を示す. 網脈絡膜組織像には光顕的に異常はみられなかった(図23).

## II. 実験 2

フィブリン糊滴下1週後の眼底検査で4眼すべて網膜上のフィブリン糊塊は消失していた. 僚眼を対照としたネコの手術後9週での ERG 波形の一例を図24に示した. 手術9週後4眼の

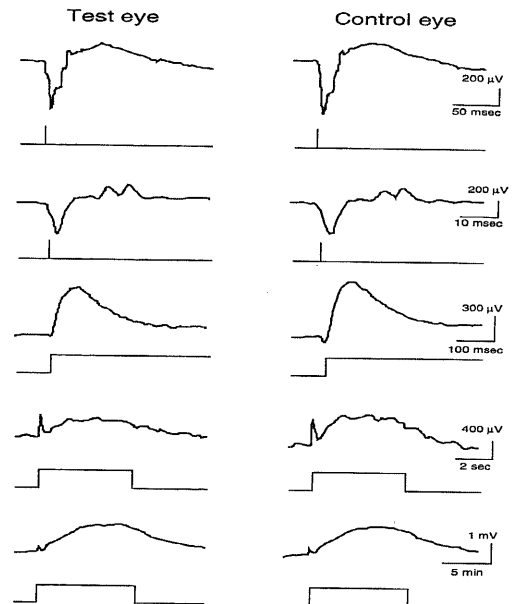


Fig. 24. The ERGs of the test eye and the control fellow eye in the cat 9 weeks after an intraocular application of 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P in the test eye. Beriplast<sup>®</sup>P was directly dripped onto the central area of the retina after vitrectomy. The uppermost and second ERGs were evoked by a 40-joule xenon flash, the timing of which is indicated by vertical notch below each trace. The third and fourth ERGs were evoked by a 10-lux rectangular stimulus light and the lowest ERGs were evoked by a 100-lux rectangular stimulus light, the onset and end of which are indicated respectively by rectangular upward and downward deflections below each trace. Stimulus duration was 5 sec in the third and fourth ERGs, and 10 min in the lowest ERGs. Amplifier time constant was 2 sec in the uppermost ERGs, and 3 msec in the second ERGs. The remaining ERGs were amplified with direct-coupled amplification.

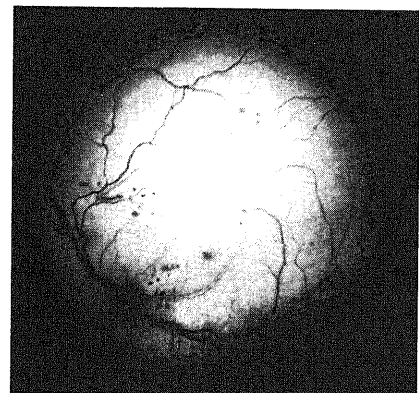


Fig. 25. Fundus photograph of the cat eye 112 days after 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P was dripped directly onto the retina. The fundus remained nearly normal.

各波成分それぞれの平均値±標準偏差はa波振幅 $232.0 \pm 25.9 \mu V$ , a波頂点潜時 $4.9 \pm 0.3$ ミリ秒, b波振幅 $469.3 \pm 58.2 \mu V$ , b波頂点潜時 $103.0 \pm 24.3$ ミリ秒, c波振幅 $324.0 \pm 195.0 \mu V$ ,  $O_2$  振幅

$43.8 \pm 11.1 \mu V$ ,  $O_2$  頂点潜時 $16.7 \pm 1.2$ ミリ秒, 明上昇振幅 $1425.0 \pm 285.4 \mu V$ であった. 実験1でのフィブリン糊注入前10眼の各波成分それぞれの平均値±標準偏差はa波振幅 $240.2 \pm 54.2 \mu V$ , a波頂点潜時 $5.4 \pm 0.3$ ミリ秒, b波振幅 $477.9 \pm 97.1 \mu V$ , b波頂点潜時 $88.5 \pm 8.4$ ミリ秒, c波振幅 $249.6 \pm 123.9 \mu V$ ,  $O_2$  振幅 $70.0 \pm 23.4 \mu V$ ,  $O_2$  頂点潜時 $17.6 \pm 0.8$ ミリ秒, 明上昇振幅 $1000.2 \pm 489.1 \mu V$ であり, 手術9週後のa波頂点潜時のみに実験1でのフィブリン糊注入前10眼との間に有意差があった. フィブリン糊滴下を行った1眼の手術後112日での眼底写真を図25に, 網膜中心領域の光顕による組織像を図26に示した. 検眼鏡所見および網脈絡膜組織像には異常はみられなかった.

III. 実験3

網膜光凝固のみで裂孔閉鎖術を行った2眼では硝子体腔を灌流液で再置換した直後に網膜は再剥離した. フィブリン糊滴下のみで裂孔閉鎖術を行った3眼では手術終了時には網膜は復位したが, フィブリン糊が分解吸収された1週間後には網膜は再剥離した. 網膜光凝固とフィブリン糊滴下の併用で裂孔閉鎖術を行った4眼では術後16週の現在に到るまで網膜は復位していた. 網膜光凝固とフィブリン糊滴下の併用で裂孔閉鎖術を行った1眼の手術後112日での眼底写真を図27に, 網脈絡膜組織の光顕像を図28に示した. 意図的網膜裂孔付近には光凝固斑に一致して網膜色素上皮および神経網膜の破壊像が認められたが, 裂孔近辺の脈絡膜からの血管新生はみられずフィブリン糊が付着していたはずの網膜表面や網膜下にも血管性増殖組織などはみられなかった.

考 察

剥離網膜を永続的に復位させるためには, 神経網膜と網膜色素上皮との間に癒着が形成される必要がある. 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, 癒着が形成されるには一定の時間経過を要し, そ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る必要がある. この期間中の神経網膜-網膜色素上皮密着状態を達成する目的で, 現在のところ水に難溶性で非刺激性の気体(パーフルオロプロパン $C_3F_8$ , 六フッ化イオウ $SF_6$ など)が通常用いられている. しかしこれらの眼内充填気体は液体中では上方に浮上してしまう. 手術終了時に眼内に充填させた充填気体は手術後には時間経過とともに吸収されてその容積が経日的に減少しその減少分は液体(おそらく眼房水)で補完されるので, 比重の軽い気体の充填によって神経網膜-網膜色素上皮密着状態を維持するには後極部の網膜裂孔に対してはうつ向き姿勢の維持が必須であり, 下方網膜周辺部の裂孔に対しては気体充填ではタンポナーデ効果は期待できない. 近年フルオロシリコンオイル, 液体パーフルオロカーボン(パーフルオロトリブチラミン, パーフルオロデカリンなど)などの水より比重が大きい液体フッ素化合物類を眼内充填物質として使用することも試みられているが, どちらも生物学的に不活性であり分解吸収されることがないので, 抜去手術を行わない限り眼内に長期に残存する. これらの物質を眼内に留置した際の網膜毒性の有無に関しても現時点では定見はない. フルオロシリコンオイルをウサギの眼内に留置して網膜内層の軽度あるいは一過性の浮腫および空胞化を来たしたとの報告<sup>9)</sup>, あるいは網膜には顕著な組織学的な変化をもたらさなかったという報告<sup>9)~10)</sup>がある. 一方, 臨床例ではフルオロシリコンオイル眼内留置により一部の

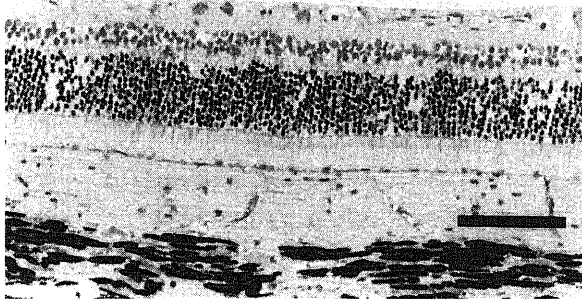


Fig. 26. Light micrograph of the cat retina and choroid 112 days after 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P was dripped directly onto the retina. The retina and the choroid remained nearly normal. The scale bar 100  $\mu m$

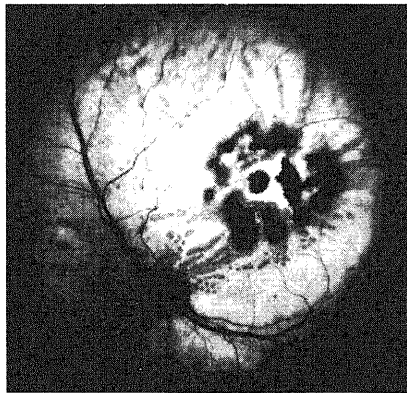


Fig. 27. Fundus photograph of the cat eye 112 days after 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P was dripped directly onto a retinal break and the retinal tear was surrounded by laser photocoagulation.

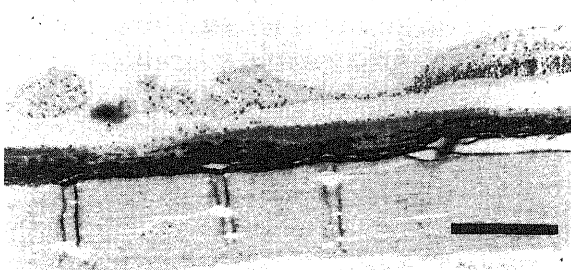


Fig. 28. Light micrograph of the cat retina and choroid 112 days after 0.02 ml Beriplast<sup>®</sup>P was dripped directly onto a retinal break and the retinal tear was surrounded by laser photocoagulation. The scale bar 250  $\mu m$ .

例に増殖性硝子体網膜症が生じた報告<sup>11)</sup>もある。さらにフルオロシリコンオイルは眼内留置に際して乳化することがあり、特に乳化した場合に一部が眼内組織に付着して抜去しきれずに眼内に残存する可能性がある。西村<sup>12)</sup>はフルオロシリコンオイルを120週にわたってネコに眼内留置し、長期に残存したフルオロシリコンオイルが網膜機能に異常をきたす可能性を示唆した。液体パーフルオロカーボンの眼内留置に関しては、白色および有色ウサギで2週間以上硝子体腔内に留置すると組織学的に網膜の変性が認められたとの報告<sup>13)</sup>、白色ウサギ<sup>14)</sup>と有色ウサギ<sup>15)</sup>で2週間以上硝子体腔内に留置するとERGの変化と組織学的に網膜の変性が認められたとの報告やイヌで1週間以上硝子体腔内に留置するとERGの変化を来した<sup>12)</sup>という報告があるから、液体パーフルオロカーボンの数日以上長期留置が網膜に対して有害なことが明らかである。現時点では液体パーフルオロカーボンの眼内留置は手術中の一時的使用に限るべきと考えられる。

接着剤による網膜裂孔閉鎖の臨床応用例としては、シアノアクリレート系接着剤を増殖性硝子体網膜症を伴った裂孔原性網膜剥離<sup>16)</sup>や朝顔症候群<sup>17)</sup>に使用し、いずれも最終的に裂孔閉鎖を得てめだつた副作用はなかったとしている。しかしシアノアクリレート系接着剤は水と接触すると瞬時に重合固化するためその操作は困難な上、専用注入器を用いても塗布すべき網膜上に水が残存していると水の層の上に接着剤が膜状に浮いて固化してしまい網膜裂孔の閉鎖が得られない。また重合したシアノアクリレート系接着剤は極めて緩徐に分解しその分解産物は毒性を持つホルムアルデヒドを含み、また重合時に発熱する。シアノアクリレート系接着剤を大量に網膜上に使用すれば、局所網膜に壊死を生じることがウサギで報告されている<sup>19,20)</sup>。したがってシアノアクリレート系接着剤にはある程度の網膜毒性はあると考えるべきであろう。重合したシアノアクリレート系接着剤はその接触する網膜や脈絡膜など眼内組織に比べ極めて硬いので、網膜が牽引された場合などに接着剤と網膜の接点で網膜が断裂することも考えられる。前田ら<sup>12)</sup>の後極部網膜円孔にシアノアクリレート系接着剤を使用した5例中1例で接着剤辺縁に小円孔が生じた。シアノアクリレート系接着剤は一旦重合するとほぼ全量が極めて長期に固体のまま眼内に残存するので、シアノアクリレート系接着剤を使用した症例はこれらの問題点に持続的にさらされることになり、従来の神経網膜-網膜色素上皮間の癒着癒着作成法(熱凝固、冷凍凝固、光凝固)では恒久的な裂孔閉鎖が得られない症例のみで慎重にその臨床応用が検討されるべきであろう。

血中に含まれる凝固因子によってフィブリン膜を形成し組織接着を得る試みはYoungら<sup>21)</sup>のウサギの坐骨神経接合に使用した実験をはじめとして古くから行われていたが、生成されるフィブリン塊の濃度が低く接着力に問題があり普及するには至らなかった。近年になりフィブリノーゲンを高濃度に精製してトロンビンその他のフィブリン塊生成に必要な凝固因子とフィブリン塊を線溶系酵素から保護するアプロチニンを組み合わせた接着剤が開発され、瞬時に安定なフィブリン塊を形成させることができるようになり、現在ではさらに加熱処理が施され肝炎ウイルスやエイズウイルスなどの感染に対して安全性の高い製品となっている<sup>2)</sup>。この新しいフィブリン接着剤は、これまでに各科臨床に応用され創傷の接着止血に用いられてきており<sup>22-29)</sup>、眼科領域でも白内障の強角膜創の閉鎖<sup>30-32)</sup>、緑内障

過手術後のろ過胞瘻孔形成の閉鎖<sup>33,34)</sup>、翼状片手術での遊離結膜弁の接着<sup>35)</sup>、強膜穿孔の閉鎖<sup>30,34)</sup>、各種手術(白内障、緑内障)後の結膜創閉鎖不全の閉鎖<sup>34)</sup>に使用した報告がある。このフィブリン糊の安全性が保証されれば、難治の裂孔原性網膜剥離の治療率の向上が期待される。フィブリン糊を使用した網膜剥離手術の試みはColemanら<sup>36)</sup>の報告以来全く追試されていない。硝子体内にフィブリン糊を使用した場合に考えられる不都合な合併症としては、他者の蛋白を使用するための免疫反応、フィブリン塊の形成時あるいは分解時に生じうる過剰な線維芽細胞の増殖、生理的条件からははるかに高濃度の各凝固因子による毒性などが考えられる。最近になり黄斑円孔の硝子体手術時に円孔閉鎖率の上昇を目的にフィブリン糊の使用が試みられている<sup>37-39)</sup>が、必ずしも事前に合併症の可能性について十分に検討されているとはいえない。Colemanら<sup>36)</sup>はウサギおよびブタにおいて網膜を人工的に剥離して作成した網膜下腔へのフィブリン糊の注入では7眼中1眼で網膜牽引所見を認め、硝子体腔内へのフィブリン糊注入では2眼中1眼で硝子体混濁を認めた。フィブリン糊の眼内注入実験としてその他には坂本ら<sup>40)</sup>のウサギ前房内へのフィブリン糊注入の実験があるのみで、基礎的実験の積み重ねが不足しているように思われる。Colemanら<sup>36)</sup>の報告は臨床所見と病理組織からの検討であり、網膜機能の点からフィブリン糊の影響を調べた報告はない。本研究ではERGによる網膜機能検査を含めてフィブリン糊の眼内使用の安全性について検討した。

ERGの各成分を検討することにより網膜層別に網膜機能の推移を判定することができる。a波は主に視細胞電位を反映すると考えられる<sup>41)</sup>。b波の発生母体としてはMüller細胞を主とする説が有力である<sup>42)</sup>。光刺激により内網状層付近で増加した細胞外カリウムが一旦Müller細胞に取り込まれてから排出される際に生じるイオンの勾配によって角膜側陽性の電位差すなわちb波が発生すると考えられている。したがってb波の発生にはMüller細胞だけではなく細胞外カリウム濃度の増加をもたらす内層網膜の神経細胞(主として双極細胞)が健常である必要がある。律動様小波は網膜の後シナプスの神経細胞機能を反映するといわれている<sup>41)</sup>。b波に引き続くc波はほぼ網膜色素上皮細胞(retinal pigment epithelium, RPE)アピカル膜由来の角膜側陽性の波(RPE c波)<sup>43)</sup>とMüller細胞由来の角膜側陰性のスローPIII<sup>44)</sup>の和であるとされている。ネコではRPE c波振幅がスローPIII振幅を凌駕しERG上角膜側陽性のc波となり、イヌでは逆にスローPIII振幅がRPE c波振幅を凌駕するためERG上角膜側陰性の波となる(SNP)<sup>45)</sup>。したがってネコにおけるc波およびイヌにおけるSNPはいずれもRPEとMüller細胞の機能を反映しているといえる。ネコではc波、イヌではSNPに引き続き出現する角膜側陽性の緩徐な波すなわち明上昇はRPEのペーサル膜に由来するが、正常な明上昇の発現には神経網膜内層機能も正常でなければならぬ<sup>46)</sup>。光刺激に依存しないRPE機能検査である薬物誘発応答を用いれば、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<sup>47,48)</sup>。本報ではイヌにおいてRPEの薬物誘発応答のひとつである高浸透圧応答をあわせて記録した。

a波の有意な振幅低下および頂点潜時延長はフィブリン糊の硝子体内注入前に比べ注入後でみられなかった。したがってフィブリン糊の硝子体内注入は視細胞に重篤な障害を与えないと考えられる。b波の振幅および頂点潜時にフィブリン糊の硝子

体内注入前後で有意な変化がみられなかったことは、b波の主な発生母体となる Müller 細胞および細胞外カリウム濃度の増加をもたらす内層網膜の神経細胞に重篤な障害が惹起されなかったことを示すと考えられる。輪島<sup>49)</sup>はイヌ ERG において O<sub>1</sub> が律動様小波の他の振れ (O<sub>2</sub>~O<sub>4</sub>) とは異なった性質を持っている可能性を指摘した。したがって O<sub>1</sub> の発生機序には不明確な部分を含み検討の対象として不適当と考え、本研究では O<sub>2</sub> を検討の対象とした。O<sub>2</sub> の振幅および頂点潜時はフィブリン糊の硝子体内注入前後で有意には変化せず、フィブリン糊の硝子体内注入は後シナプスの神経細胞機能に重篤な障害を与えないと考えられる。ネコのc波およびイヌの SNP の振幅にフィブリン糊の硝子体内注入前後で有意な変化がみられなかったことから、RPE と Müller 細胞に重篤な障害が惹起されなかったと考えられる。明上昇および高浸透圧応答に異常がみられなかったことから RPE 機能にも重大な障害は生じなかったと考えられる。以上からイヌおよびネコでのフィブリン糊硝子体内注入は ERG 検査で検出される網膜各層の機能に変化を与えなかったと結論される。

実験2において硝子体切除および後部硝子体剥離作成後にネコの網膜上にフィブリン糊を滴下したところ、ERG 各波成分のうちa波頂点潜時のみが有意に短縮した。視細胞機能に障害を来たした場合にはa波頂点潜時は延長するはずで、a波頂点潜時短縮という所見が視細胞障害を示唆するとは考え難い。

実験2に用いたいずれのネコにおいても後部硝子体剥離は生じていなかった。予備実験として1回目の中心部硝子体切除の際に引き続き後部硝子体剥離を起こすことも試みたが成功しなかった。このような網膜表面に硝子体が残留した状態で神経網膜に欠損を作り網膜下腔に液体を注入して網膜剥離を作成したとしても、網膜欠損部は硝子体でふさがれ網膜下液の供給源がないことになる。網膜下液の供給源がない網膜剥離は、Negi<sup>40)</sup>がウサギの神経網膜下に液体を注入して作成した網膜剥離と同様に網膜色素上皮細胞による水分吸収によって自然に消滅する可能性が高いと思われる。Coleman<sup>39)</sup>はウサギ硝子体に100%の C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> を注入することによって硝子体を圧排してから網膜欠損を作成したと報告したが、この方法では後部硝子体剥離が生じたか確かではない。対照実験として網膜欠損部から網膜下に液体を注入したウサギ眼でも4日後に網膜は復位していたので<sup>39)</sup>、網膜下液の供給源がなかった可能性が高い。ヒトの裂孔原性網膜剥離では網膜下液は持続的に液化硝子体から供給されて網膜復位を妨げているので、これら網膜下液の供給源のない実験的網膜剥離はヒトの裂孔原性網膜剥離のモデルとして不適当と考えられる。実験2でネコに作成した網膜剥離は網膜欠損部から網膜下液が流入し得るという点でヒトの裂孔原性網膜剥離に類似した病態を持っており、フィブリン糊のみで裂孔閉鎖をしてもフィブリン糊消失と同時に網膜剥離が再発したことからそのことが証明されたといえる。

網膜上に滴下したフィブリン糊は検眼鏡的には約1週間で観察できなくなり、ほぼその頃までに分解吸収されたと考えられる。フィブリン糊のみで裂孔閉鎖を図った眼では、フィブリン糊は裂孔辺縁部で神経網膜と網膜色素上皮もしくは脈絡膜の間に存在して互いを接着すると同時に網膜下液の供給を遮断することによって網膜を復位させていたが、フィブリン糊消失により網膜下腔と硝子体腔の交通が再開するとともに網膜は再剥離したと思われる(実験2)。一方、網膜光凝固は組織の癒着を期待した網膜接着法であり、施行直後には接着力を期待でき

ない。本研究においても光凝固のみでは硝子体腔を液体で満たしたと同時に網膜は再剥離した。したがってフィブリン糊で裂孔辺縁を接着して網膜下液の供給を断ち、その期間中に光凝固による癒着形成を待つならば網膜は持続的に復位しようと考えられ、実験結果はまさにその通りであった。周囲に光凝固を施した網膜裂孔に癒着に必要な期間にわたり眼内充填気体を当てておくことができれば同様の結果が得られるが、前述のように下方裂孔にはこの効果を期待できない。さらに心身状態によってはうつ向きなど一定の体位の長期にわたる維持が困難な症例もあるので、必ずしも全例で眼内充填気体を網膜裂孔に当てることができるとは限らない。本研究で網膜に対する安全性が確立されたフィブリン糊を網膜光凝固と併用する手技はそのような症例を治療に導く有力な方法と考えられる。

## 結 論

難治性の網膜硝子体疾患に対するフィブリン糊の手術中使用を目的として、その前段階としてイヌおよびネコにおいてフィブリン糊の眼内使用が網膜におよぼす影響を電気生理学および組織学的に検討し、以下の結果を得た。

1. フィブリン糊 0.01~0.02ml 硝子体内注入眼の ERG 各波の正常僚眼に対する振幅比、頂点潜時比および高浸透圧応答の正常僚眼に対する振幅比には注入前と注入9週後において有意差がなかった。フィブリン糊注入後74日目の網脈絡膜組織像には異常はみられなかった。

2. 人工的に後部硝子体剥離を作成した後にフィブリン糊を網膜上に滴下した眼ではa波頂点潜時が短縮した以外にはその他の応答の振幅および頂点潜時に有意な変化はみられなかった。フィブリン糊消失112日後には検眼鏡的および光顕的に網脈絡膜に異常はみられなかった。

3. 人工的に後部硝子体剥離および網膜裂孔を作成し網膜を剥離させた後に下記の3種の裂孔閉鎖術を行った場合を比較すると、網膜光凝固のみ施行では手術操作の最後に眼内を灌流液に置き換えると同時に網膜は再剥離した。フィブリン糊滴下のみ施行では手術終了時には網膜は復位したが、フィブリン糊が分解消失する1週間後に網膜は再剥離した。網膜光凝固とフィブリン糊滴下の両者の施行では網膜復位が得られ少なくとも16週に至るまで網膜は再剥離しなかった。網膜光凝固とフィブリン糊滴下の併用による裂孔閉鎖術では手術後112日で網脈絡膜には検眼鏡的および光顕的にフィブリン糊に起因すると思われる異常はみられなかった。

以上より、少量であればフィブリン糊の硝子体内注入および網膜上滴下は網膜障害を惹起しないと考えられる。気体による網膜裂孔のタンポナーデ効果が期待できない症例では網膜光凝固とフィブリン糊滴下の併用が網膜裂孔閉鎖に有用であろう。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、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西村 彰博士、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) Machemer R, Buettner H, Norton EWD. Vitrectomy, A pars plana approach. Trans Am Acad Ophthalmol 75: 813-820, 1971

- 2) 重柄幹夫, 小峰 勇, 森岡裕子, 矢島隆二, 林 昌亮, 坂口孝. Fibrin 接着剤 (Beriplast®) の一般薬理作用. 応用薬理 31: 721-730, 1985
- 3) 平川哲孝, 西村信男, 森岡 浩, 和田直人, 小林孝好. Fibrin 接着剤 (Beriplast®) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験. 応用薬理 32: 801-804, 1986
- 4) 森岡 浩, 稲津水穂, 和田直人, 矢島隆二, 小林孝好. Fibrin 接着剤 (Beriplast®) のラットにおける腹腔内投与時の重急性毒性試験. 応用薬理 32: 961-989, 1986
- 5) 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
- 6) Miyamoto K, Refojo MF, Tolentino FI, Fournier GA, Albert DM. Fluorinated oils as experimental vitreous substitutes. Arch Ophthalmol 104: 1053-1056, 1986
- 7) Labelle P, Okun, E. Ocular tolerance to liquid silicone, An experimental study. Can J Ophthalmol 7: 199-204, 1972
- 8) Mester U, Rothe R, Zubcov RA. Experimental studies with a high-density silicone oil for giant retinal tear. Ophthalmic Res 18: 81-86, 1986
- 9) Paylor R, Peyman GA, Badri S. Effect of intravitreal injection of fluorosilicone oil after vitrectomy in the rabbit eye. Can J Ophthalmol 22: 251-253, 1987
- 10) Liu KR, Peyman GA, Miceli MV. Experimental evaluation of low-viscosity fluorosilicone oil as a temporary vitreous substitute. Ophthalmic Surg 20: 720-725, 1989
- 11) Petersen J, Tondrow UR, Vogel M. Fluor-Silikonöl schwerer als Wasser, Ein neues Hilfsmittel der vitreo-retinalen Chirurgie. Klin Mbl Augenheilk 189: 228-232, 1986
- 12) 西村 彰. 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. 十全医会誌 104: 563-589, 1995
- 13) Chang S, Zimmerman NJ, Iwamoto T, Ortiz R, Faris D. Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. Am J Ophthalmol 103: 29-37, 1987
- 14) 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
- 15) 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, 1988
- 16) McCuen BW II, Hida T, Sheta SM. Transvitreal cyanoacrylate retinopexy in the management of complicated retinal detachment. Am J Ophthalmol 104: 127-132, 1987
- 17) 前田利根, 矢田浩二, 樋田哲夫. 後極部小円孔に起因する網膜剥離に対する Cyanoacrylate Retinopexy. 臨眼 44: 1128-1132, 1990
- 18) 中尾一人, 日下俊次, 生島 操, 細谷比左志, 池田恒彦, 田野保雄. 朝顔症候群の網膜剥離. 臨眼 43: 1677-1682, 1989
- 19) Sheta SM, Hida T, McCuen BW II. Experimental transvitreal cyanoacrylate retinopexy through silicone oil. Am J Ophthalmol 102: 717-722, 1986
- 20) Hida T, Sheta SM, Proia AD, McCuen BW II. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rabbit. Retina 8: 148-153, 1988
- 21) Young J.Z, Medawar PB. Fibrin suture of peripheral nerves—measurement of the rate of regeneration. Lancet 239: 126-128, 1940
- 22) 藤本 司, 中村良一, 三代貴康, 浅井潤一郎, 福島義治. 脳神経外科手術におけるフィブリン糊—TISSEEL—の応用, 第二報 臨床. 昭医会誌 44: 91-99, 1984
- 23) 高山修身, 波利井清紀. フィブリン糊の臨床使用経験—遊離植皮術への応用—. 外科診療 26: 129-134, 1984
- 24) 上村卓也, 朝隈真一郎, 笠 誠一. 耳鼻咽喉科におけるティシール®の使用経験. 耳鼻 30: 676-679, 1984
- 25) 丹羽道夫, 福本守男, 葛西 猛, 小林国男. 一般外科領域におけるフィブリン接着剤 (FKS-Z) の臨床応用. 外科診療 26: 815-818, 1984
- 26) 久保四郎, 山本悦秀, 小松世潮, 砂川 元, 玄番涼一, 伝庄信也, 小浜源都, 高木繁夫. フィブリン接着剤 (Tisseel®Kit) の口腔外科領域への応用に関する基礎的ならびに臨床的検討, 第2報 フィブリン接着剤 (Tisseel®Kit) の口腔外科領域各種手術への応用と創傷治癒効果. 日口腔外会誌 30: 1057-1065, 1984
- 27) 中村紀夫. フィブリン接着剤の創傷治癒に対する影響と臨床応用. 臨外 40: 161-166, 1985
- 28) 長田尚夫, 津端捷夫, 高木繁夫. いわゆる生理的接着剤の外科的臨床応用. 産婦治療 50: 261-267, 1985
- 29) 三宅弘治, 後藤百万, 祭 紹謨. 泌尿器科手術における新フィブリン接着剤 Tisseel の使用経験. 泌尿紀要 31: 357-364, 1985
- 30) 小松 仁, 渡利浩水, 江波戸文秀, 森 茂. 眼科領域におけるフィブリン組織接着剤 (ティシール®セット) の使用経験. 眼紀 35: 1635-1639, 1984
- 31) 属 佑二, 下川章蔵. KPE 術後縫合における生体接着剤の使用経験. あたらしい眼科 4: 250-252, 1987
- 32) 久納岳朗, 弓山あづさ, 秋山貴紀, 重光利朗, 馬嶋慶直. 自己閉鎖創白内障手術における生理的組織接着剤の使用経験. 臨眼 47: 1128-1130, 1993
- 33) Kajiwara K. Repair of leaking bleb with fibrin glue. Am J Ophthalmol 109: 599-601, 1990
- 34) 内田 璞, 幸道智彦, 幸道 緑, 福島伊知郎, 河原澄枝, 壺井邦彦. フィブリン接着剤 Beriplast®P による球結膜, 角膜, 強膜創の修復. 眼臨 88: 59-63, 1994
- 35) 岡本直之, 菅 謙治. 再発防止のための翼状片手術の工夫: 結膜弁移植と組織接着剤ベリプラスト®Pの使用経験. 眼科手術 5: 527-530, 1992
- 36) Coleman DJ, Lucas BC, Fleischman JA, Dennis Jr PH, Chang S, Iwamoto T, Nalbandian RM. A biologic tissue adhesive for vitreoretinal surgery. Retna 8: 250-256, 1988
- 37) 岩崎琢也, 川原純一, 山本和則, 曾根隆一郎, 工藤 仁, 倉田浩, 白井正彦. フィブリン接着剤による黄斑円孔閉鎖. 眼科手術 7: 282, 1994
- 38) 荻野誠周. 黄斑円孔手術の成績. 日眼会誌 99: 938-944, 1995
- 39) 森永敏文, 竹本喜也, 岩城正佳, 荻野誠周. 網膜色素上皮搔爬とフィブリン糊を用いた難治性黄斑円孔の硝子体手術成績. 眼臨 89: 1001-1003, 1995
- 40) 坂本隆一, 馬嶋慶直, 重光利朗, 弓山あづさ, 石黒圭司. 生理的組織接着剤の眼内毒性の有無について, 病理組織学的検討. 眼

紀 45: 133-136, 1994

41) 白尾 裕. ERG 構成成分の細胞起源と解釈. 眼科 34: 625-635, 1992

42) Miller RF, Dowling JE. Intracellular responses of the Müller (grial) cells of Mudpuppy retina, Their relation to b-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol* 33: 323-341, 1970

43) Steinberg RH, Schmidt R, Brown KT. Intracellular responses to light from cat pigment epithelium, Origin of the electroretinogram c-wave. *Nature* 227: 728-729, 1970

44) Faber DS. Analysis of the slow transretinal potentials in response to light. Ph. D. dissertation, State University of New York at Buffalo, 1969

45) 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. 十全医会誌 100: 352-372, 1991

46) Steinberg RH, Linsenmeier RA, Griff ER. Retinal pigment

epithelial cell contributions to the electroretinogram and electrooculogram. *In* NN Osborne, GJ Chader (eds), *Progress in Retinal Research*, 1st ed, Vol. 4, p33-66, Pergamon Press, New York, 1985

47) Kawasaki K, Tanabe J, Wakabayashi K. Nonphotic standing potential responses, hyperosmolarity, bicarbonate, and diamox responses. *In* JR Heckenlively, GB Arden (eds), *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, 1st ed, p163-166, Mosby-Year Book, St. Louis, 1991

48) Shirao Y, Steinberg RH. Mechanisms of effects of small hyperosmotic gradients on the chick RPE. *Invest Ophthalmol & Visual Sci* 28: 2015-2025, 1987

49) Negi A, Marmor MF. Mechanisms of subretinal fluid resorption in the cat eye. *Invest Ophthalmol & Visual Sci* 27: 1560-1563, 1986

### Fibrin Glue Retinopexy for the Rhegmatogenous Retinal Detachment I. Retinal Toxicity Study in Dogs and Cats

Toshiyuki Kaneko, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, 105, 693-705 (1996)

**Key words** fibrin, vitrectomy, retinal detachment, ERG

#### Abstract

Retinal toxicity of an intraocular application of fibrin glue (Beriplast®P) was studied in dogs and cats. In Experiment 1, Beriplast®P (0.01 ~ 0.02 ml) was intravitreally injected in 5 aphakic eyes each of dogs and cats. No significant changes in the electroretinogram (ERG) and the hyperosmolarity response were observed in the dogs or the cats 9 weeks after the injection. In Experiment 2, complete posterior vitreous detachment (PVD) was induced bilaterally in aphakic eyes of 4 cats, and Beriplast®P (0.01 ~ 0.02 ml) was instilled on the posterior area of the retina unilaterally. The mean peak latency of the a-wave was significantly shortened in the Beriplast®-instilled eyes 9 weeks after the instillation. No histological changes were observed in the retina 112 days after the instillation. In Experiment 3, artificial rhegmatogenous retinal detachment was transvitreally induced in 9 cats after PVD. The retina was subsequently flattened by fluid-air exchange, and then fixed with application of either fibrin glue alone (3 eyes), laser endophotocoagulation alone (2 eyes) or both (4 eyes). The ocular cavity was finally refilled by an intraocular irrigation fluid. Whereas the retina detached instantly on fluid-refilling in the eyes treated by laser only, or within 7 days postoperatively in the eyes treated with fibrin glue only, the retina stayed attached for at least 112 days postoperatively in the eyes treated both with fibrin glue and with by laser. No histological changes attributable to fibrin glue were observed in the eyes treated with both fibrin glue and laser 112 days after retinopexy. These results indicate that fibrin glue is a useful adjunct in vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment.