

人工物質注入による水晶体再生と調節復元の研究

西 興 史

大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学

Restoration of Accommodation by Capsular Bag Refilling Using
a Novel Accommodating Intraocular Lens

Okihiro Nishi

(Department of Pathology, Osaka City University, Graduate School of Medicine)

大阪市医学会雑誌 第59巻 第1・2号 合併号 別冊 (1-10)

(平成22年6月30日)

THE JOURNAL OF THE OSAKA CITY MEDICAL ASSOCIATION

Vol. 59 No. 1・2, June 2010

人工物質注入による水晶体再生と調節復元の研究

西 興 史

大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学

Restoration of Accommodation by Capsular Bag Refilling Using a Novel Accommodating Intraocular Lens

Okihiro Nishi

(Department of Pathology, Osaka City University, Graduate School of Medicine)

Abstract

[Purpose] Refilling the lens capsule while preserving the integrity of the capsule offers the potential for the restoration of ocular accommodation after cataract surgery. The study is to confirm whether useful accommodation can be obtained by refilling the lens capsule using a novel accommodating intraocular lens (IOL).

[Methods] Five young macaca monkeys were used for the experiment. A disk-shaped, foldable silicone accommodating membrane IOL serving both as an optical device as well as a mechanical device to prevent leakage of injected silicone polymers was developed. The optic is 6.0 mm and the overall diameter, 9.0 mm. After a 3.5 to 4.0 mm continuous curvilinear capsulorhexis (CCC) was created, phacoemulsification and aspiration were performed in the usual manner. An accommodating IOL was then implanted into the capsular bag and 0.125 mL of a silicone polymer was injected beneath the IOL into the capsular bag. Four weeks after surgery, refractometry was performed before and 1h after the administration of topical 4% pilocarpine drops to determine the accommodation-amplitudes obtained. Five to seven consecutive measurement values obtained by an automated refractometer were automatically averaged. After the equivalent power value was calculated, the difference in equivalent values between both measurement conditions was determined and was designated as the accommodation-amplitude.

[Results] There was minimal to absent leakage of silicone in all of the lenses resulting capsular bags that were adequately refilled. The accommodation-amplitudes attained ranged from -1.88 D to -3.38 (diopters, D) D with a mean of -2.66 ± 0.69 D (mean $\pm$ SD).

[Conclusions] The refilling of the capsular bag with silicone polymers along with the use of a novel accommodating membrane IOL is a procedure with highly reproducible surgical outcomes in monkey eyes. The accommodation-amplitudes attained are of a range to provide clinically useful application, suggesting that this procedure may provide useful accommodation in humans as well.

要 約

【目的】 現在、白内障手術後は単焦点の眼内レンズ (intraocular lens; IOL) が移植される。二重焦点 IOL もあるが、問題点が多く一般的に使用されていない。即ち、白内障手術後は調節が失われる。毛様体、毛様小帯を含む水晶体嚢をできるだけ温存し、柔らかい人工物質をその中に注入して水晶体を再生すれば調節を復元できる可能性がある。今回、新しい手技を用いてサル眼の水晶体嚢内に人工物質を注入する、いわゆるレンズ・リフィリングで水晶体を再生し、調節が得られるかを検討した。

【方法】 光学的な役割と共に水晶体嚢内に注入されたシリコンポリマーの漏出を防ぐ、円盤状で折りたたみ可能なシリコン製の調節性 IOL を開発した。光学径は 6.0 mm、全長 9.0 mm。通常の白内障手術の様に水晶体嚢前面に 3.5～4.0 mm 径の連続円形切嚢術 (continuous curvilinear capsulorhexis; CCC) を作成し、白内障超音波乳化吸引術を

施行した後、調節性 IOL を水晶体囊内に挿入し、シリコンポリマーをこの調節性 IOL の下、水晶体囊内に注入する。5 眼の若いカニクイザルの水晶体を再生した。シリコンポリマーは一律に 0.125 mL 注入した。術後 5 週間で、4% ピロカルピン点眼前と点眼 1 時間後の屈折を測定し、その両者の値の差を調節幅とした。

【結果】5 眼共、手術はスムーズに遂行され、注入したシリコンポリマーの漏出は極僅かか全く見られなかった。得られた調節幅は $-1.88 \sim -3.88$ ジオプトリ (diopters; D) で平均 -2.66 ± 0.69 D (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。

【結論】以前の報告で多くの屍体豚眼や家兎眼でも示された様に、本手技はサル眼でもその再現性の高さが示された。得られた調節幅は術前の極一部であったが、臨床的には有用で、人眼でも本手技で調節が復元される可能性が示唆された。

Key Words: Cataract surgery, Refilling the lens capsule, Ocular accommodation, Accommodating intraocular lens, 白内障手術, レンズ・リフィリング, 調節, 調節性眼内レンズ

略語: IOL; intraocular lens, CCC; continuous curvilinear capsulorhexis

緒 言

近年の白内障手術では、水晶体囊の前面を直径約 4~5 mm の連続円形切囊術 (curvilinear circular capsulorhexis; CCC) で円形に破り取り、その開口部から超音波振動するチップで水晶体を乳化吸引して除去する、いわゆる白内障超音波乳化吸引術 (phacoemulsification aspiration; PEA) 後、残った水晶体囊内に人工の眼内レンズ (intraocular lens; IOL) を挿入する。全手技は全て 2.5~3.5 mm 幅の角強膜切開創を通して完遂される。一般に単焦点 IOL が挿入されるので、遠方に焦点を合わせた屈折力の IOL を挿入すると、読書等の近方視では眼鏡が必要となり、逆も同じく眼鏡が必要となる。この調節の喪失問題、換言すれば老視の治療を解決するため遠近両方に焦点を有する、いわゆる二重焦点 IOL があるが問題点が多い。即ち、術後のコントラスト感度の低下、ハローやグレア等の光現象、二重焦点への不慣れ、保険で認められていない等の理由で、使用頻度は限られ、極一部の患者でしか使用されていない¹⁻³⁾。

毛様体、毛様小帯を含む水晶体囊の全体性を保持し、水晶体囊を再充填する、いわゆるレンズ・リフィリングは、遠方視、近方視、すなわち調節力を再現する可能性を有している。近代のレンズ・リフィリングの歴史は、1964 年、Kessler が初めて家兎眼で水晶体囊をシリコンでリフィルした時に始まる⁴⁾。その後、現在まで 40 年以上経つが、この手技は未だに臨床応用されるに至っていない。

長年、2つの問題点がレンズ・リフィリングの臨床応用を阻んできた。一つは、注入物質である液体シリコンポリマーが重合する前に水晶体囊内から漏出するのを防ぐのが困難なこと、他の一つは、術後必発する後発白内障、すなわち水晶体囊の混濁である。この問題を解決するために我々の手技を含む多くの手技が過去に開発され

た⁵⁻¹⁴⁾。液体シリコンポリマーの漏出を防ぐ手段としてはまず、前囊切開創をできるだけ小さな CCC を通して手術を行う。つまり水晶体囊の開口部を極小にすることにより漏出のリスクを減らす事が一般的であった。これに加えて、液体シリコンポリマーを注入可能で、漏出しない程度にポリマーの重合が進んだ段階で注入する⁵⁻⁷⁾、水晶体囊の形状に近似したシリコンの薄膜で作成されたバルーンを水晶体囊内に挿入し、このバルーン内にシリコンポリマーを注入する方法^{8,9)}、ポリマー注入と同時に紫外線を照射し、水晶体囊開口部のポリマーを迅速に重合させ漏出を防止する方法¹⁰⁾、小さな前囊開口部をシリコン製のミニプラグで栓をして塞ぐ方法¹¹⁻¹³⁾、さらに小さな開口部からは漏出しない高濃度のコラーゲンを注入する方法、最初は小さいが、水分を吸収すると膨張するハイドロゲル製の IOL で水晶体囊の空間を充たす方法¹⁴⁾等がある。しかしこれ等様々な方法は全て臨床応用されるに至らず、その後の研究報告もない。

もう 1つの問題点である必発する水晶体囊混濁は、現在の通常の白内障手術でもまだ完全に解決されていない術後合併症である。混濁の原因となる残留水晶体上皮細胞を全て除去・殺傷すれば予防できるが、これまで試みられた様々な機械的、化学的方法のどれもが、効果的、効率的、容易、安全な手技として臨床応用されるに至らなかった¹⁵⁾。

今回私達はこれまでの方法とは全く異なる新しい手技を開発した。これまで報告された手技では、前囊は水晶体上方の最周辺部で、できるだけ小さく切除されていた。これは注入物質漏出のリスクを減少させることは元より、調節が前囊の曲率半径の変化でもたらされるので、その前囊をできるだけ intact に保持しておくべきであるという考えに基づいている。今回の私達の新しい方法では、水晶体囊混濁を防止するため、水晶体前囊の中央部で通常の白内障手術の CCC とほぼ同様の大きさで切除

する。また後囊混濁の予防のために後方 CCC も施行する。そして CCC より大きな特製の円盤状のシリコン製 IOL を水晶体囊内に挿入し、前方および後方の水晶体囊開口部を囊の内側からこの特製の 2 枚の IOL によってそれぞれカバーする。シリコンポリマーは、前方 IOL の下、2 枚の IOL の間に注入する。つまりこの IOL は光学部と同時に、囊の開口部を塞ぐプラグの役割を果たす。

この新手技を用いて前報では多くの屍体豚眼や家兎眼の水晶体をリフィリングし¹⁶⁾、シリコンの漏出はほぼ完全に防げることが確認できた。しかし家兎眼は調節能力を有していないので、術後の調節は確認できなかった。今回の実験の目的は手術手技の遂行性をさらにサル眼で確認すると共に、一義的には調節力を有するサル眼で本手技によって臨床的に有用と考えられる調節が得られるかどうかを検討することである。

対象と方法

1. 対象

実験には体重 5.5~6.3 kg の 5 匹の推定 3 才~5 才の若いカニクイザル (*macaca fascicularis*) を用いた。実験動物は全て ARVO Statement for the use of Animals in Ophthalmic and Vision Research および Primate Society of Japan¹⁷⁾の規定を遵

守して、人間的に扱った。実験は全て日本生物科学センター(岐阜県海津市)内で行った。

2. 麻酔

ケタラル® 5 mg/kg + セラクタル® 2 mg/kg を筋注した。

3. 調整性 IOL

前報と同じく¹⁶⁾光学径 6.0 mm、直径 9.0 mm の、円盤状、折りたたみ可能なシリコン製の調整性膜状 IOL を作製した (Fig. 1)。この IOL は光学的な役割と共に、水晶体囊内に注入された液状シリコンの漏出を防ぐ役割を担っている。支持部には 22 ゲージのシリコン注入針を挿入する小孔があり、更にその中央寄りに、シンスキーフックが挿入出来る直径 0.2 mm のポジショニング・ポケットがある。前報と異なって光学部は薄膜状で中央部の厚さは 100 μ m、周辺部に向かって徐々に厚くなり最周辺では 400 μ m となる。材質は、通常、臨床で使用されているシリコン製の IOL と類似のものである。屈折力は付与されていない。

4. 前処置

術後の水晶体の観察と調節力の測定を容易にするために、レンズ・リフィリングに先立って虹彩を全切除した。輪部の 12 時は避け、10 時または 2 時の位置に、幅約 1.5~2 mm の強角膜切開創から鑷子を前房内に入れ、虹彩根部を把持し、眼外へ引き出す。そのまま張力をかけ続けると虹彩根部は鑷子で把持した部位辺りから数秒後に解離し始める。さらに張力をかけ続けると、虹彩根部の解離は下方へと加速度的に進み、一周して完全に根部は解離する。解離してフリーになった虹彩組織を全て除去する。虹彩根部が解離する時は相当の前房出血が見

Accommodating Membrane IOL

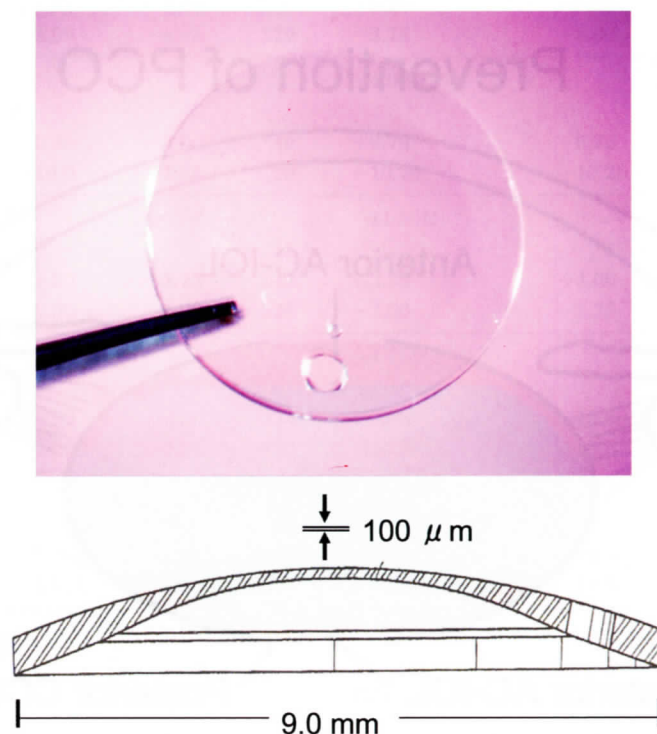


Fig. 1 Foldable silicone accommodating membrane IOL serves as an optic and a plug for preventing the injected liquid silicone polymers. The overall length is 9.0 mm. An injection hole is seen in the disk-shaped haptic. A 0.2 mm positioning pocket is central to the optic. IOL, intraocular lens.

られるが、数分間眼圧を上げると自然に止血した。

5. 手術手技

1) 手技の概略 (Fig. 2): 通常の白内障手術の様に、直径3.5~4.0 mmの前部CCCを水晶体前囊中央に作成する。PEAを施行して水晶体物質除去後、空になった水晶体囊内に粘弾性物質を注入する。調節性IOLを2つに折りにたたんで、水晶体囊内に挿入する。次にバイマニュアル灌流・吸引針を用いて前

房内、水晶体囊内から、特にIOL下の粘弾性物質を全て吸引除去する。この時、前房内を灌流針で灌流する間、吸引針はIOLの注入孔を通してIOL下に挿入し、水晶体囊内から粘弾性物質を完全に吸引除去する。

水晶体囊内には注入しないよう注意しながら、粘弾性物質を再び前房内のIOLの上に注入する。シンスキーフックの先端をポジショニング・ポケットに入れ、IOLをやや下方にずら

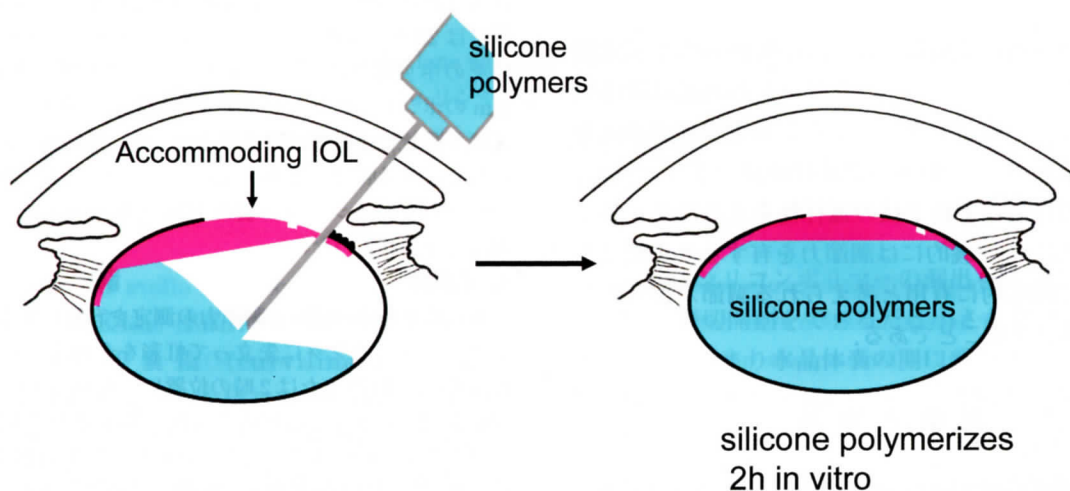


Fig. 2 Schematic of the lens-refilling procedure. After a 3.5 to 4.0 mm CCC is created, phacoemulsification and aspiration are performed in the usual manner. The anterior accommodating IOL is then folded and implanted into the capsular bag. An injectable silicone polymer is then injected beneath the IOL through the delivery hole while the CCC edge is pulled aside slightly. The injected silicone polymerizes within two hours in vitro. CCC, continuous curvilinear capsulorhexis; and IOL, intraocular lens. (Reprinted from Journal of Cataract & Refractive Surgery Vol. 34, Nishi O, et al, Capsular bag refilling using a new accommodating intraocular lens, pp302-309, 2008 with permission from Elsevier).

Prevention of PCO

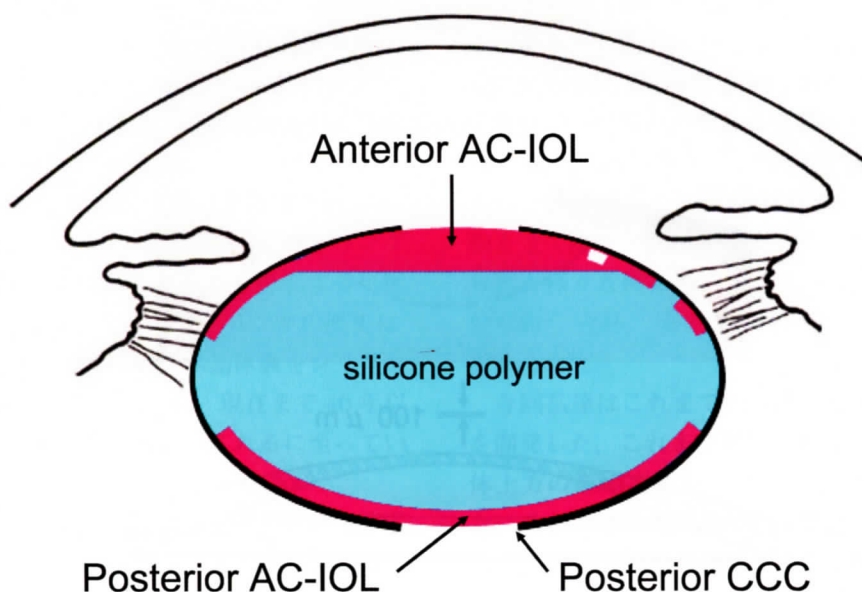


Fig. 3 A posterior CCC is created to prevent PCO. A posterior accommodating IOL is inversely implanted to seal the posterior CCC. Silicone polymers are injected between the 2 IOLs. CCC, continuous curvilinear capsulorhexis; PCO, posterior capsule opacification; and AC IOL, accommodating intraocular lens. (Reprinted from Journal of Cataract & Refractive Surgery Vol. 34, Nishi O, et al, Capsular bag refilling using a new accommodating intraocular lens, pp302-309, 2008 with permission from Elsevier).

し、IOL 支持部にある注入用小孔が CCC エッジに近く来るよう調整する。次に、シリコンポリマーの入った特殊な注射筒に付いた 22 ゲージの注入針の鈍先端で CCC エッジを少し脇にやり、注入針先端部を IOL の注入孔を通して IOL 下に挿入する。シリコンポリマー混合液 0.125 mL を特殊な注入器具 (Dispenser 1500XL, EFD Inc.) を使用して水晶体嚢内に注入する。注射筒のシリンダーはガス・コンプレッサーで押され、これはフット・スイッチでコントロールできる。シリコンポリマー注入のスピード・量は術前に様々な条件にプログラム設定できる。

シリコン注入後、シンスキーフックを用いて調節性 IOL を中心に持ってくる。

シリコンポリマーは、触媒を加えたシリコン A とシリコン B の混合液が架橋重合することによって得られる。A 液と B 液の混合割合を変えると、重合後様々な弾性のポリマーが得られる。ヒト水晶体の弾性係数は約 100 から 400 Pa (パスカル) であり、本実験でのようにシリコン A および B 液を約 1:1 に混合すると、重合体の弾性係数はこのレンジに入る。シリコン混合液は *in vitro* では 2 時間で重合する^{8,11,12)}。

2) 後嚢混濁を防止する手技 (Fig. 3): 後部 CCC を施行し、調節性 IOL を表・裏逆にして後部 CCC に向けて水晶体嚢内に挿入する。前方調節性 IOL をその上からピギー・バック挿入する。シリコンポリマーは、この 2 つの前方および後方調節性 IOL の間に注入する。

6. 手術を施行したサル眼

前処置として施行した虹彩全切除 2 週間後に、5 眼のカニクイザルの片眼を上述した手技を用い調節性 IOL とシリコンポリマーでリフィルした。シリコンポリマーは一律 0.125 mL (カニクイザル眼の平均水晶体容積: 0.1 mL) を注入した。4 眼は Figure 2 に示す手技で、すなわち後部 CCC なしでリフィルした。1 眼は Figure 3 に示す手技で、すなわち後部 CCC を実施し、2 枚の調節性 IOL を挿入してリフィルした。術後 3 日間、抗生物質クラビット[®]、非ステロイド性消炎剤ジクロード[®]、およびステロイド 0.1% フルオロメトロン[®]を日に 3 回点眼した。

7. 術前・術後検査

手術 1 日前に前眼部撮影を行った。さらに、4% ピロカルピン点眼前と点眼 1 時間後に Scheimpflug カメラ (Nidek EAS1000) 撮影と自動屈折計 (Nidek ARK-10000) による屈折力測定を行った。

術後 2 週間で細隙灯による観察と前眼部撮影を行った。

術後 5 週間、細隙灯検査、前眼部撮影を行った。さらに、4% ピロカルピン点眼前と点眼 1 時間後に Scheimpflug カメラで撮影し、自動屈折計で屈折力を測定した。4% ピロカルピン点眼前と点眼 1 時間後の屈折力の差を調節幅とした。5~7 回の連続して測定した屈折値は自動的に平均される。各値の等価値を求め、この等価値の差を調節幅とした。

Table 1 Refraction and Accommodation-Amplitude Before and After Capsular Bag Refilling

		Before Surgery				5 Weeks After Surgery			
4% pilo.		Sph.	Cyl.		Equ.	Sph.	Cyl.		Equ.
M1	Before	+1.25	-2.25	170°	+0.25	-5.25	-2.75	109°	-6.63
	1h After	-1.50	-4.25	179°	-3.75	-8.00	-2.04	8°	-9.00
	Accommodation				-4.00D				-3.38D
M2	Before	+2.25	-3.00	40°	+0.75	-6.75	-8.00	7°	-10.75
	1h After	-10.0	-1.25	20°	-10.75	-10.25	-7.75	31°	-14.25
	Accommodation				-11.50D				-3.38D
M3	Before	-1.50	-1.75	143°	-2.35	-4.00	-6.25	180°	-7.125
	1h After	-6.50	-1.00	126°	-7.00	-7.75	-2.50	160°	-9.00
	Accommodation				-4.75D				-1.88D
M4	Before	-6.50	-2.50	154°	-7.75	-15.5	-9.75	1°	-20.38
	1h After	-14.0	-2.50	179°	-15.25	-19.5	-6.55	162°	-22.78
	Accommodation				-7.50D				-2.40D
M5	Before	-7.00	-1.00	157°	-7.50	-12.5	-7.50	1°	-16.25
	1h After	-18.75	-1.50	2°	-19.5	-13.5	-10.0	38°	-18.50
	Accommodation				-12.0D				-2.25D
Mean±SD					-7.95±3.71				-2.66±0.69

The left row shows the refraction before surgery and the right row 5 weeks after surgery. The refraction was measured by an automated refractometer. For each monkey, the upper line shows the initial refraction, the middle line, the refraction 1 h after 4% pilocarpine application, and the lower line the difference between the refraction before and after 4% pilocarpine application, i.e., the accommodation-amplitude. Pilo, pilocarpine; Sph, spherical power; Cyl, cylindrical power; Equ, spherical equivalence; D, dioptre; and M, monkey.

結 果

1. 術前検査

屈折: 等価値で $+0.25\text{ D} \sim -7.75\text{ D}$ であった。Table 1 左欄に詳細を示す。

Scheimpflug 画像: 4% ピロカルピン点眼前と点眼 1 時間後では、調節時の水晶体形状の変化による 3 つの特徴的な所見、すなわち水晶体の厚みの増大、水晶体前囊の曲率半径の急峻化、および前房深度の浅薄化が顕著に見られた (Fig. 4 左欄)。

調節幅: Table 1 左欄に詳細を示す。 $-4.0\text{ D} \sim -12.0\text{ D}$ で、 $-7.95 \pm 3.71\text{ D}$ (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。

2. 手術

5 眼全例で、手術はスムーズに完遂され、術中や術直後にシリコンポリマーの漏出は見られなかった (Fig. 5)。シリコン 0.125 mL 全量を注入後、注入針を IOL の注入孔から引き抜くと、CCC エッジが中央方向に戻って注入孔を直ちに覆うのでシリコンは漏出しなかった。時に極少量のシリコンが眼外へ引き抜く間に注入針からこぼれて囊外に漏れることがあったが、

シリコンは高い凝集力を有して散布せず凝集して存在するので、良く認識できるし、後に粘弾性物質と共に容易に吸引除去することができた。全手技に要した時間は約 25~40 分であった。

3. 術後検査

1) 細隙灯所見

術後 2 週では角膜は全例、浮腫、混濁は見られなかった。前部 CCC は明瞭に観察された (Fig. 5)。1 眼を除いて 4 眼に、前部 CCC 内にフィブリン膜の沈着が見られた。前方調整性 IOL のポジションは良好でほぼ中央に有り、シリコンの漏出は全例で見られなかった。IOL 支持部のシリコン注入孔が透明な前囊を通して観察された。水晶体囊は良好にリフィルされて膨らみ、光学的には「空」のシリコンポリマーで充たされていた。フィブリン膜形成や術刺激のため、数眼では水晶体後囊の観察はできなかった。フィブリンの見られなかった 1 眼では後囊周辺に水晶体上皮細胞の遊走が見られたが中央部には到達していなかった (Fig. 5)。

術後 5 週ではフィブリンの見られた 4 眼中 3 眼ではフィブリ

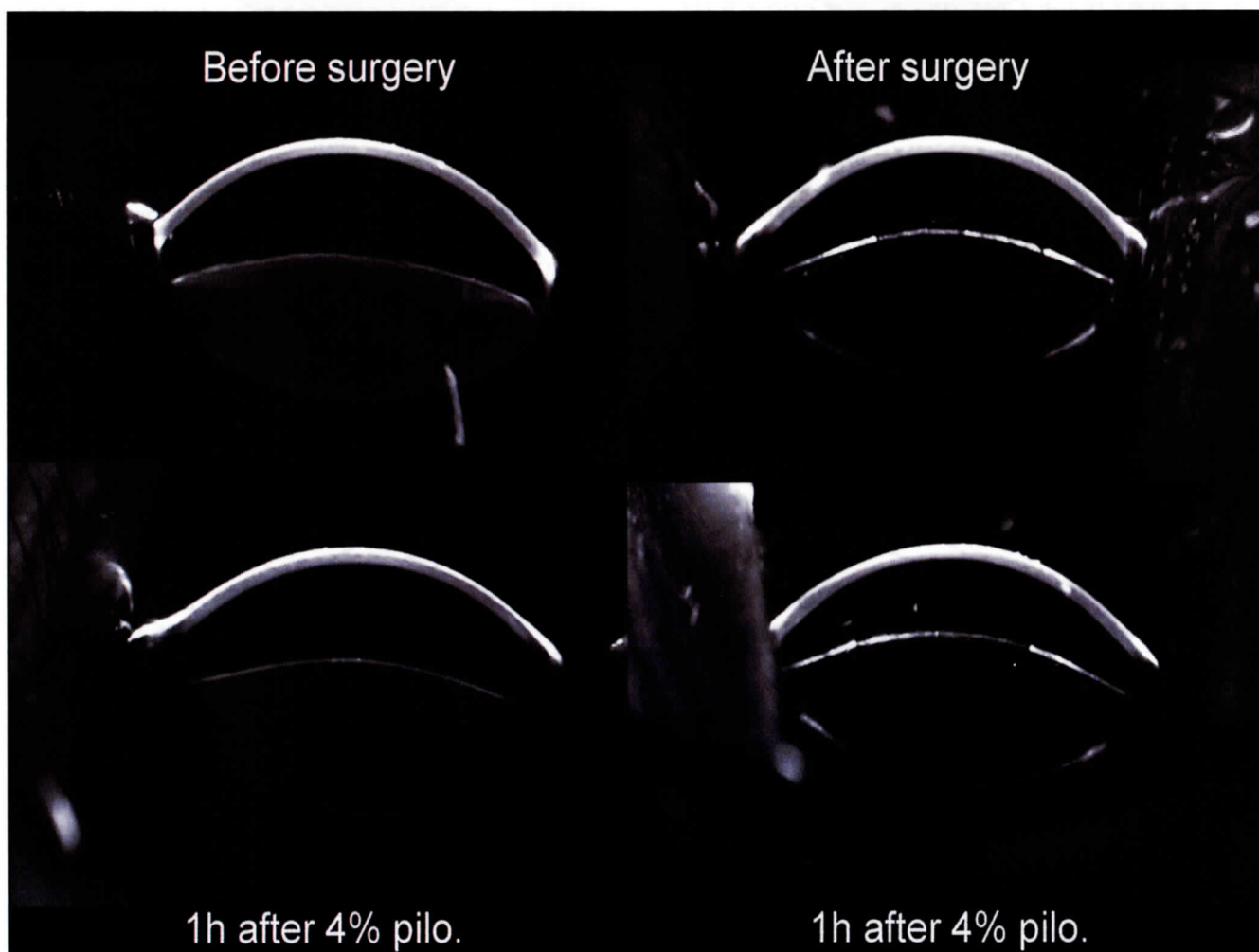


Fig. 4 Scheimpflug photography of a macaca monkey eye before (left column) and after surgery (right column). The upper figure is prior to 4% pilocarpine application and the lower figure is one hour after the 4% pilocarpine. Before surgery and 1 h after 4% pilocarpine application (left column), three characteristic findings are noted: shallowing of the anterior chamber, steepening of the anterior lens curvature and thickening of the crystalline lens. After capsular bag refilling surgery, as shown in the right column, these findings can be seen, but much less marked. Note that the anterior curvature became much steeper after refilling (the upper figures), which may be due to the overfilling with the 125% bag volume.

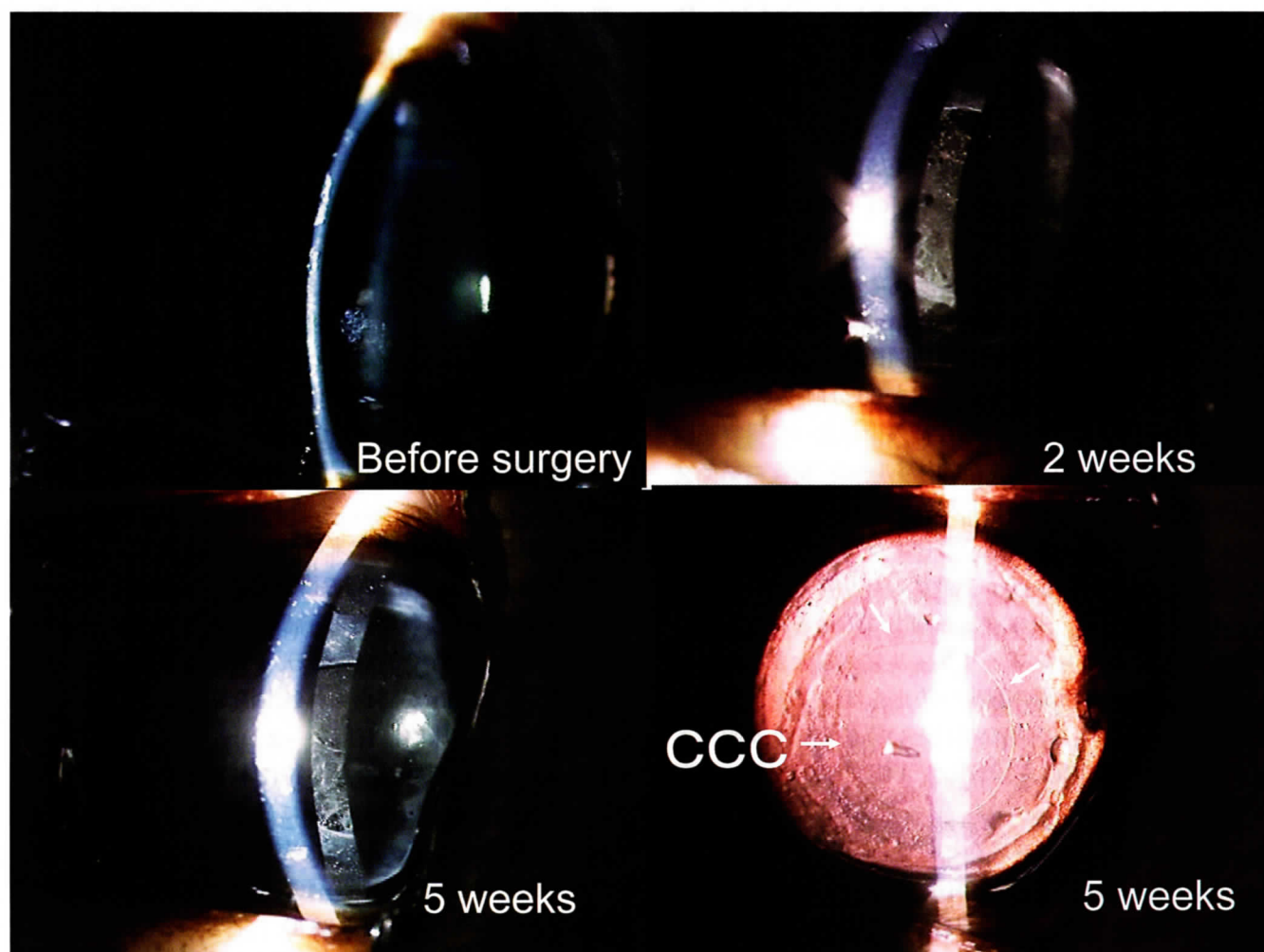


Fig. 5 Slitlamp findings of a macaca monkey eye. Top left, The finding before surgery. Top right, The condition 2 weeks after surgery. Within the CCC, a very fine fibrinous membrane deposit is seen. The lens capsule is well refilled, and there is no obvious leakage of the injected silicone polymers. Below left, 5 weeks after surgery. The fibrin membrane is almost absorbed. The peripheral posterior capsule is slightly opacified due to lens epithelial cell migration, but the central capsular area remains clear. Below right, the same findings using retroillumination. The CCC edge is indicated by the arrows. There is no silicone leakage. CCC, continuous curvilinear capsulorhexis.

ンは完全に吸収され、1眼では尚見られたものの吸収され軽度であった。

前囊混濁は前部 CCC のエッジのみに全例で見られ、線維性混濁であった。それ以外の前囊は比較的透明のままであった (Fig. 5)。CCC により前囊中央は存在しないので、中央部光軸部の前囊混濁は見られない。シリコンポリマーの漏出は全例観察されなかった。フィブリンが吸収された後、後囊が観察できた。

後囊混濁は後部 CCC を施行した1眼 (M5) には見られなかった。しかし後方 CCC を施行しなかった4眼全てに後囊混濁が見られた。細隙灯顕微鏡の観察では水晶体上皮細胞の遊走は周辺部に見られたが、光学軸の中心部には大量の遊走は見られず、混濁も軽微であった。

2) Scheimpflug 画像

術前は水晶体の調節時に見られる前房の浅薄化、水晶体の厚みの増大、水晶体前囊の急峻化が明確に認められた。しかし、術後は、この変化は殆ど認められなかった (Fig. 4 右欄)。

3) 屈折

Table 1 の右欄に詳細を示す。屈折の等価値で $-6.63\text{ D} \sim -20.38\text{ D}$ で、 $-12.23 \pm 5.33\text{ D}$ (平均±標準偏差) と術前 (左欄) の屈折と比べ M1 を除いて大幅に近視化していた。また乱視の度は全例で強くなっていた。即ち、術前は 4% ピロカルピン点眼前後の測定値は $-1.0\text{ D} \sim -4.25\text{ D}$ のレンジであったが、術後は $-2.04\text{ D} \sim -10.0\text{ D}$ であった。

4) 調節幅

Table 1 の右欄に詳細を示す。 $-1.88\text{ D} \sim -3.38\text{ D}$ 、平均 $-2.66 \pm 0.69\text{ D}$ であった。前方および後方 CCC を施行し、2枚の調節性 IOL を挿入してリフィルしたサル M5 では -2.25 D の調節幅が得られた (Table 1)。

考 察

本手技では、光軸部の前・後囊混濁を予防するために前囊と後囊を大きく切除する結果、シリコンポリマーの

漏出のリスクが増大することが懸念された。さらに、特に前嚢を大きく除去する結果、調節のメカニズムが障害され、臨床的に有用な調節力が得られない可能性も懸念された。

シリコンポリマーの漏出に関しては前報での屍体豚眼や家兎眼での実験と同じく¹⁶⁾、今回のサル眼水晶体のリフィリングでも、術中・術後を通じて、注入されたシリコンポリマーは全く漏出しなかった。僅かに注入針の先端から前房中にこぼれることがあったが、こぼれたシリコンは前房内で凝集し、手術用顕微鏡下で容易に確認でき、吸引除去できた。手術時間も30分前後で、15分前後要する通常の白内障・IOL挿入術と比べて受容範囲内と考えられる。手技的にも嚢内バルーン⁸⁾やミニプラグ法¹²⁾と比べ容易であった。注入されたシリコンポリマーはin vitro実験では2時間で重合することが判っているので⁸⁾、本手技ではin vivoで液状のシリコンポリマーが重合するまでの間、少なくとも漏出は防止されたことになる。即ち、長年レンズ・リフィリングの大きな課題の一つであった注入物質の漏出の防止をほぼ完全に防止できる、煩雑でない、容易な手技ということがサル眼でも示された。後方CCCを遂行した1眼でもシリコンの漏出は見られなかった。

この漏出防止のメカニズムとして、注入されたシリコンポリマーが調節性IOLを前部CCCおよび後部CCCに向けて内側から押しつけ、圧迫するので、凝集力の高い、高分子の液体シリコンは水晶体嚢と調節性IOLの間を通ることができず、従ってCCCから漏れなかったことと考えられる。この所見は今後のレンズ・リフィリングでのシリコンポリマー漏出の予防の原理として応用できる価値があると考えられる。

水晶体嚢混濁に関しては、前方CCCにより全5症例で光学軸部の前嚢混濁は防止されたが、後方CCCを施行しなかった4例では後嚢混濁が全例で見られた。しかし後方CCCも行った1眼では後嚢混濁も防止された。

臨床的には、前方CCCと後方CCCの併用で少なくとも光軸の嚢混濁は防止できる。従って嚢混濁防止の観点から前方CCCと後方CCCの両方を行うことが望ましい。本実験ではあえて5眼中1眼のみに後嚢混濁を予防する後方CCCを施行した。この理由は、一つにはサル眼の実験ではその飼育、検査、手術に多大の労力とコストを要するので、手術の成功率を高めるためにこのより手数のかかる手技、すなわち2枚のIOLを挿入し後方CCCを遂行する手技(Fig. 3)を避けたからであり、さらに本実験では前嚢を大きくCCCで切除しても調節力が得られるか否かを一義的に優先して確認したからである。我々のこれまでの経験から^{8,12)}、術5週間後では、調節力が測定できない程の光学軸辺の後嚢混

濁が生じる可能性は低く、本実験での術後調節力の測定という一義的な目的は後方CCCを行わなくても達することができると考えたことも、敢えて手数のかかる後方CCCを全ての眼に施行しなかった理由である。実際、後方CCCを行った1眼では、少なくとも光軸には混濁が見られず、4眼では後嚢混濁は全例に見られたが、術後5週間では全例で自動レフракトメーターで屈折測定が可能だった。他方、後方CCCと2枚のIOLを挿入してリフィルする手技の遂行性と後嚢混濁防止効果そして調節が復元できるかも知りたいため、一例のみ、手数のかかるこの手技を施行したのである。結果は一例ではあるがシリコン漏出は防止され、少なくとも光軸での前後嚢混濁が防止された。嚢混濁の防止には、一例ではあるが実際に示されたように、前方CCCと後方CCCの併用がこの新しい手技の本来の形であると考えられる。次回の実験以降は、より多数例で後方CCCを遂行し、シリコンの漏出が起きないことを確認し、後嚢混濁の予防効果を長期観察して行く予定である。

シリコンの漏出が防止され嚢混濁が防止されても、術後少なくとも臨床的に有用な-2D~-3Dの調節力が復元されなければ意味がない。特に本手術では、必発する嚢混濁を防止するために調節に最も重要な水晶体前嚢を大きく除去しているだけに、有用な調節が再現されないことが懸念された。しかし4%ピロカルピン点眼前後の屈折の差は-1.88D~-3.38D、平均 -2.66 ± 0.69 Dであり、これまでの他の手技で得られた調節幅^{8,12)}(それぞれ -2.50 ± 0.50 D、 -2.30 ± 1.30 D)とほぼ同様の結果が得られた。前方調節性IOLの光学部には光学的パワーは付与されていないので、リフィル後4%ピロカルピン点眼によってIOLの曲率半径が強くなったことを示唆している。即ち、この調節性IOLがシリコンポリマーの漏出を防ぎ同時に曲率半径の変化によって、術前に測定された調節幅の一部ではあるが臨床的には有用な調節力をもたらしたことになる。今回使用した調節性IOLの中央部の厚さは100 μ mなので、中央部をもっと薄くすれば調節時曲率半径はより強くなり、より大きな調節幅が得られる可能性がある。

このように得られた調節幅は、以前に報告した手技を使ったレンズ・リフィリングの場合と同様、術前の調節幅の値の一部であった^{8,12)}。その理由として、いわゆるintracapsular accommodation¹⁸⁾、つまり水晶体線維細胞の調節への能動的な関与が失われるためと、我々は考えている。Gullstrandは¹⁸⁾、数学的な計算に基づいて、調節時に見られる水晶体の形状変化は、水晶体線維細胞が互いにずれ合って初めて可能となると仮定した。このintracapsular accommodationの存在の間接的な証拠として幾つかの所見が挙げられている¹⁹⁾。即ち、1) 線維細

胞そのものが互いにずれるのではなく調節中に細胞内の内容物が移動する、2) 水晶体線維細胞内の代謝は筋線維の収縮のそれと相似している、3) アクチン、ビメンチンやチューブリンといった収縮性の細胞骨格フィラメントが水晶体線維細胞の細胞基質内に証明された、4) ADP/ATP 比は調節後に減少するが直ちに元に戻り、これは筋肉のそれと相似である、等である。得られた -3 D 前後の調節幅は臨床的には十分に有用ではあるが、手術によって、水晶体線維細胞は除去されているので intracapsular accommodation が消失する結果、術前と同じ調節幅は水晶体嚢を単に人工物質で代替してリフィルするだけでは完全に復元することはできない可能性がある。

以上のようにサル眼を用いた今回の実験では、シリコンポリマーの漏出は完全に防止された。嚢混濁、少なくとも前嚢混濁は CCC によって全例で防止され、懸念された調節力の再現も臨床的に有用と考えられる程のものが得られた。一例ではあるが後方 CCC と 2 つの IOL の挿入によってリフィルされたサル眼でも同様の結果が得られ、予想通り後嚢混濁も防止できた。つまり本法によって長年レンズ・リフィリングの臨床応用を阻んできた注入物質の漏出と嚢混濁という 2 つの主要問題点が解決される可能性が示され、さらに前嚢を大きく切除したが、臨床的に有用と考えられる調節も得られた。

シリコンポリマーの注入量に関しては、注入量と得られる調節幅の関係を見た in vitro の屍体豚眼を用いた実験¹¹⁾では、注入量が多すぎても少なすぎても得られる調節幅は小さく、水晶体容積のほぼ 70~80% のシリコン量でリフィルすると最大の調節幅が得られた。その理由として、調節力は前嚢曲率半径の変化量の反映であるので、過剰や過小のリフィリングでは毛様体筋の収縮時の前嚢曲率半径の変化量が小さくなるためと考察した。今回の実験では一律に 0.125 mL を水晶体嚢内に注入した。これはカニクイザルの水晶体平均容積 0.1 mL の 25% 多い量である。その理由であるが、注入した液状シリコンポリマーが漏出しない機序として嚢内でのシリコンポリマーが調節性 IOL を CCC と前嚢に向かってプレスする力を考察したが、オーバー・リフィリングすれば、このプレス力が高まり、CCC からの漏出のリスクも減少し、従って高価なサルの実験の不成功のリスクが減少すると考えたからである。術中・術後のシリコンの漏出はたとえ少量でも手術は不成功となるのである。しかしオーバー・リフィリングでも有用と考えられる調節幅が得られた。次の実験では 0.1 mL の平均容積量、および 0.08 mL の 20% 過少量でアンダー・リフィリングし、調節幅に与える注入シリコン量の影響を比較検討して調べる予定である。以前の in vitro 実験の結果¹¹⁾との比較は興味深

い。

シリコンの注入量は調節力のみならず、術後の屈折にも影響を与える。Table 1 の各サル眼の上段に示すように術前の平均屈折力は +0.25 D ~ -7.75 D で、術後は -6.63 D ~ -20.68 D で平均 -12.23 ± 5.33 D と各眼で大幅に近視化した。これは 125% 水晶体嚢容積でオーバー・リフィリングしたことにより、調節性 IOL の前面の曲率半径が術前の前嚢の曲率半径より強くなったからと考えられる。Scheimpflug 画像でも (Fig. 4 上段) このことが確認できる。またこの近視化の程度は各眼で特に一定傾向を示さず、各眼で異なっている。シリコンポリマーの注入量は 0.125 mL と一定であったので、このことは各個体における水晶体嚢容積の違いが関連していると考えられる。術後の屈折力を正視にするには、各眼の水晶体嚢容積にマッチしたシリコンの注入量が必要となると考えられる。水晶体の体積を in vivo で測定する必要があると考えられる。現在 Scheimpflug 撮影を用いた測定ソフトを開発中である。

術後乱視は M1 を除いて (Table 1) 極端に大きくなった。これはまず測定誤差が関与している可能性がある。屈折測定中、サルは全身麻酔をかけられているので (生気でも同じであるが)、測定用の固視灯を見ることができないので、光学軸と測定軸のミスアラインメント、つまり両者の不一致による測定誤差の可能性が考えられる。また Gullstrand は¹⁸⁾、調節時水晶体線維細胞は互いにずれ合って始めて水晶体の規則正しい形状変化は可能と考察したが、重合したシリコンでは、このような現象は起きない可能性があり、これが不規則で歪んだ水晶体形状、すなわち乱視を生じている可能性も否定できない。

他の問題は、老視の眼で調節が再現できるか否かである。この実験では若いカニクイザルを用いたが、老視を有する老齢のカニクイザルで調節が復元できるかは将来の実験を待たねばならない。Haefliger 等は、老齢のサル眼の水晶体をリフィルし調節が得られたとしているが²⁰⁾、彼等の実験対象は一眼でありより大規模の検証が必要で、これは将来の研究課題である。

まとめ

若いカニクイザル 5 眼の水晶体を新しい手技を用いて、シリコンポリマーでリフィルした。全例で注入したシリコンの漏出は見られず、臨床的に有用な調節幅が得られた。これはヒト眼でも本手技で調節が復元出来得ることを示唆している。後部 CCC を施行した 1 眼では少なくとも光軸に嚢混濁は生じなかった。後部 CCC の嚢混濁に対する有効性が示唆されたが、今後より大規模の数で検証する必要がある。シリコンポリマーの注入量の決定と術後の正視の達成は今後臨床応用上で解決すべき重要な課題となると考える。

結論

本手技によってレンズ・リフィリングの 2 大問題点である、

水晶体囊内に注入した液状シリコンの漏出および必発する前・後囊混濁がほぼ解決された。CCC で大きく欠損した前囊によって十分な調節が得られないことが懸念されたが、サル眼5眼ではあるが、臨床的には有用と考えられる調節幅が確認された。本手技によりレンズ・リフィリングの臨床応用が期待される。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、懇切なる御指導、御高聞を賜りました大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学 鰐淵英機教授に深甚なる感謝の意を表します。また病理組織標本の作成に御指導と貴重な御意見を賜りました事も併せて感謝致します。

この研究の一部は SBIR grant (EY015321-02) および Calhoun Vision (Pasadena, CA, USA) の支援を受けた。

文 献

- 1) Versteeg FFH. Multifocal IOLs for presbyopia. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1467-1468.
- 2) Davison JA, Simpson MJ. History and development of the apodized diffractive intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:849-858.
- 3) Pepose JS, Oazi MA, Davies J, et al. Visual performance of patients with bilateral vs combination crystalens, ReZoom, and ReSTOR intraocular lens implants. *Am J Ophthalmol* 2007;144:347-357.
- 4) Kessler J. Experiments in refilling the lens. *Arch Ophthalmol* 1964;71:412-417.
- 5) Parel J-M, Gelender H, Treffers WF, et al. Phaco-ersatz: cataract surgery designed to preserve accommodation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:165-173.
- 6) Haefliger E, Parel J-M, Fantes F, et al. Accommodation of a endocapsular silicone lens (phaco-ersatz) in the nonhuman primate. *Ophthalmology* 1987;94:471-477.
- 7) Gindi JJ, Wan WL, Schanzlin DJ. Endocapsular cataract surgery. *Cataract* 1985;2:6-10.
- 8) Nishi O, Nakai Y, Yamada Y, et al. Amplitudes of accommodation of primate lenses refilled with two types of inflatable endocapsular balloons. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1677-1684.
- 9) Sakka Y, Hara T, Yamada Y, et al. Accommodation in primate eyes after implantation of refilled endocapsular balloon. *Am J Ophthalmol* 1996;121:210-212.
- 10) Hettlich HJ, Lucke K, Asiyo-Vogel MN, et al. Lens refilling and endocapsular polymerization of an injectable intraocular lens: in vitro and in vivo study of potential risks and benefits. *J Cataract Refract Surg* 1994;20:115-123.
- 11) Nishi O, Nishi K, Mano C, et al. Controlling the capsular shape in lens refilling. *Arch Ophthalmol* 1997;115:507-510.
- 12) Nishi O, Nishi K. Accommodation amplitude after lens refilling with injectable silicone by sealing the capsule with a plug in primates. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1358-1361.
- 13) Koopmans SA, Terwee T, Barkhof J, et al. Polymer refilling of presbyopic in human lenses in vitro restores the ability to undergo accommodative changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:250-257.
- 14) Assia EI, Blumenthal M, Apple DJ. Effect of expandable full-size intraocular lenses on lens centration and capsule opacification in rabbits. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:347-356.
- 15) Nishi O. Posterior capsule opacification. Part 1: Experimental investigations. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:106-117.
- 16) Nishi O, Nishi K, Nishi Y, et al. Capsular bag refilling using a new accommodating intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:302-309.
- 17) Primate Society of Japan. Guiding principles for primates. *Primate Res* 1986;2:111-113.
- 18) Kleinfeld O. Beiträge zum intrakapsulären Akkommodations mechanismus. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1956;10:132-168.
- 19) Hockwin O. Biochemie der Linse: ein Rückblick auf thematische und methodische Entwicklungen, ein Ausblick auf zukünftige Forschungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;202:544-551.
- 20) Haefliger E, Parel J-M. Accommodation of an endocapsular silicone lens (phako-ersatz) in the aging rhesus monkey. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:550-555.

(英文校正者: Danny H.-Kauffmann Jokl)