



Title	Nerve growth factor : a mitogenic signal for retinal Muller glial cells
Author(s)	池田, 恒彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/39215
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Reprinted from:


ELSEVIER

Brain Research 649 (1994) 260–264

RESEARCH

Research Report

Nerve growth factor: a mitogenic signal for retinal Müller glial cell

Tsunehiko Ikeda, Donald G. Puro *

Departments of Ophthalmology and Physiology, University of Michigan, W.K. Kellogg Eye Center, 1000 Wall Street, Ann Arbor, MI 48105,

(Accepted 15 March 1994)

主論文

Research Report

Nerve growth factor: a mitogenic signal for retinal Müller glial cells

Tsunehiko Ikeda, Donald G. Puro *

Departments of Ophthalmology and Physiology, University of Michigan, W.K. Kellogg Eye Center, 1000 Wall Street, Ann Arbor, MI 48105, USA

(Accepted 15 March 1994)

Abstract

Knowledge of the effects of nerve growth factor (NGF) on glia is limited. A CNS site where NGF-glia interactions may occur is the retina. NGF is endogenous to the retina, and the retinal Müller glial cells have NGF receptors. Here, we examined the possibility that NGF may be a mitogen for Müller glial cells, which often proliferate in response to pathophysiological conditions. Experiments were performed on cultured glial cells from the adult human retina. Exposure of cultured Müller glial cells to 2.5 S NGF under serum-free conditions resulted in a concentration-dependent increase in cell number and bromodeoxyuridine incorporation into nuclei. The half-maximally effective concentration was 0.04 ng/ml (1.5 pM), consistent with activation of high affinity NGF receptors. K252a, a blocker of the neurotrophin family of tyrosine kinase-linked receptors, potently inhibited the proliferative effect of NGF. Transforming growth factor β -2, another growth factor endogenous to the retina, inhibited the mitogenic response to NGF. These findings indicate that human Müller glial cells in culture express functional NGF receptors and that the response of Müller cells to NGF can be modulated by other growth factors.

Key words: Neurotrophin; Transforming growth factor β -2; Glia; Proliferation; trk receptor

1. Introduction

It is established that certain neurons in the PNS and CNS are targets for nerve growth factor (NGF). Less well-understood are the interactions between this growth factor and glial cells. In the mammalian retina, Müller glial cells express high and low affinity NGF receptors [4,8,18,22,25,31]. Since NGF is endogenous to the retina [4], these glial NGF receptors are likely to be of functional significance. However, at present, little is known about the function of this neurotrophin in the retina. Here, we examined the possibility that one role of retinal NGF is to serve as a mitogenic signal for the Müller glial cells.

Glial cells of the retina, as in other parts of the nervous system, often proliferate in response to pathophysiological conditions. The proliferation of glia may be an important factor in compromising neural function after disease or injury. For example, Müller cell proliferation in the eye appears to be a significant

cellular event associated with irreversible loss of function caused by detachment of the neural retina from the underlying retinal pigment epithelium [5,7,29].

Although glial proliferation is likely to play a significant role in retinal pathobiology, knowledge concerning the regulation of the proliferative response of the Müller glial cells is limited. To detect a proliferative effect of NGF, we used cultures of Müller glial cells derived from the adult human retina. An advantage of a cell culture system was the ability to quantify a mitogenic effect of NGF on human retinal glial cells under serum-free conditions in the absence of significant numbers of non-glial cells.

We report that picomolar concentrations of NGF can stimulate the proliferation of retinal Müller glia in culture. These findings support the hypothesis that NGF may serve as a mitogenic signal for Müller glial cells of the retina.

2. Materials and methods

Cultures of retinal glial cells were prepared as detailed elsewhere [19]. Postmortem eyes from donors aged 31–74 years were supplied

* Corresponding author. Fax: (1) (313) 936-2340.

within 24 h of death by the Michigan Eye Bank. Retinas were removed, exposed to a calcium- and magnesium-free phosphate buffer supplemented with 0.1% trypsin (3×crystallized; Worthington), 0.2% hyaluronidase (Sigma) and 4% chicken serum (Gibco) for 45 min at 37°C and then dissociated mechanically in 80% medium A (1:1 ratio of Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco) and Ham's F12 medium (Gibco)) plus 20% fetal bovine serum (FBS). Dissociated cells from one retina were added to three 35-mm Petri dishes, kept in a humidified environment of 96.5% air/3.5% CO₂ at 37°C and fed with 80% medium A plus 20% FBS twice per week. Cells that had been in culture for 2–6 passages were used. As reported elsewhere, virtually all of the cells prepared by this method are immunoreactive to a monoclonal antibody specific for retinal Müller glial cells [21] and to polyclonal antibodies against glutamine synthetase [28], which is localized in the retina to the Müller glial cells [13]. Thus, immunocytochemical markers indicate that the cells in these cultures are Müller cells.

Changes in cell number were measured as described previously [21]. In brief, Müller glial cells from near confluent cultures were exposed to trypsin, suspended in 80% medium A plus 20% FBS and plated at a low density on grids of 676 labeled squares imprinted on 35-mm dishes. After 2 days, a baseline cell count was done by starting at one corner of the grid and proceeding until at least 100 cells had been counted. The culture dishes then exposed to serum-free medium supplemented with murine 2.5S NGF (Sigma), K252a (Kamiya Biomedical), recombinant human transforming growth factor β -2 (TGF β -2; Austral Biologicals), phorbol-12-myristate-13-acetate (LC Laboratories) or recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF, R&D Systems) for 2 days (Figs. 1, 2, 4, 5) or variable times (Fig. 3). Two days after the initial cell counting, the same areas of the grids were recounted.

In experiments examining the incorporation of bromodeoxyuridine (BrdU) into DNA of glial nuclei, cells on grid-stamped dishes were exposed for 2 days to 10 μ M BrdU in medium A with or without NGF. BrdU was localized by immunocytochemical methods [28]. In brief, cultures were fixed with 70% ethanol, bathed in 2 M HCl followed by 0.1 M sodium borate (pH 9) for 10 min each and then exposed to a monoclonal antibody to BrdU (1:50, Becton Dickinson) for 1 h at room temperature. Subsequently, the cultures were incubated in biotinylated anti-mouse IgG antibody (1:1000, Vector) for 1 h at room temperature followed by application of an

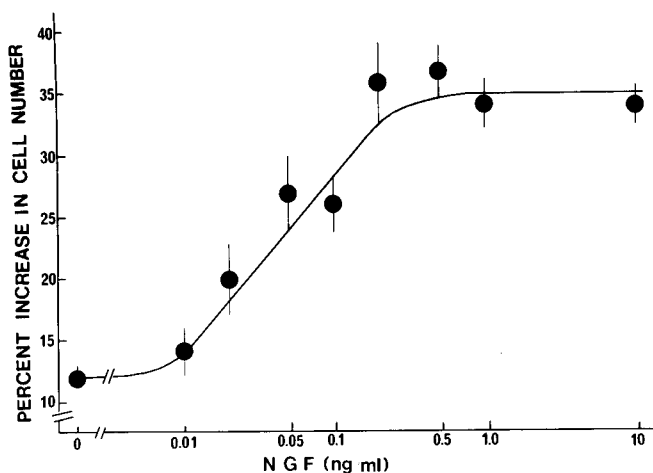


Fig. 1. The effect of various concentrations of NGF on the proliferation of Müller glial cells. The percent increase in cell number was determined after a 2-day exposure to NGF under serum-free conditions. Each value represents the mean ($\pm$ S.E.M.) of at least four experiments.

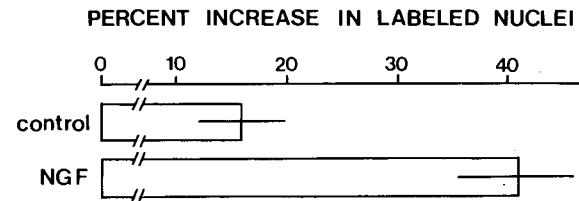


Fig. 2. The effect of NGF on BrdU incorporation into Müller cell nuclei. Each value represents the mean ($\pm$ S.E.M.) of at least three experiments.

avidin-biotin-peroxidase complex (1:100, Vector) with development in diaminobenzidine.

3. Results

Fig. 1 shows the effect of various concentrations of 2.5 S NGF on the proliferation of retinal Müller glial cells in culture. A concentration-dependent increase in the number of glial cells occurred under serum-free conditions. The increases in cell number at concentrations ≥ 0.02 ng/ml were significant ($P \leq 0.002$, Student's *t*-test). The half-maximally effective concentration of NGF was 0.04 ng/ml (1.5 pM). A maximal stimulatory effect occurred at concentrations greater ≥ 0.2 ng/ml. These cell counting experiments strongly indicate that NGF can stimulate the proliferation of retinal Müller glial cells.

To help confirm by an independent assay that NGF is mitogenic, we assessed the effect of NGF on the incorporation of BrdU into the nuclei of the glial cells. BrdU, an analog of the nucleotide thymidine, is incorporated into replicating DNA and can be detected by immunocytochemistry using an anti-BrdU monoclonal antibody. Cultures of Müller cells were exposed for 2 days to serum-free medium plus 10 μ M BrdU with or without NGF (1 ng/ml). Immunocytochemistry revealed that significantly ($P < 0.001$, Student's *t*-test) more nuclei in the NGF-treated group stained positively than in the control plates (Fig. 2). These experiments demonstrate that NGF is a mitogen for the human retinal Müller glia in our culture system.

The effect of the duration of exposure to NGF on retinal glial cell proliferation was also assessed. This was of interest since cells often require many hours of exposure to growth factors in order for proliferation to occur [24]. In Fig. 3, glial cultures were exposed to serum-free medium supplemented with 0.5 ng/ml NGF. At various times, some cultures were switched to NGF-free medium. All cultures were assayed for a change in cell number at 48 h. Exposure to NGF for 10 h or less did not significantly ($P > 0.7$, Student's *t*-test) stimulate cell proliferation. However, retinal glial cell proliferation did increase significantly ($P \leq 0.002$, Stu-

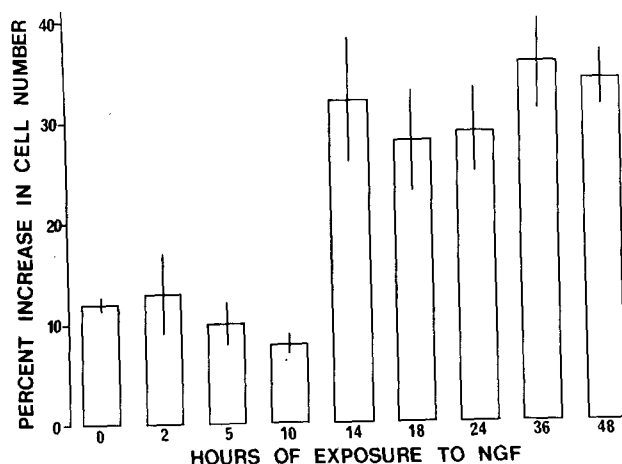


Fig. 3. The effect of the duration of exposure to NGF on the proliferation of retinal Müller glial cells. Cultures were exposed to serum-free medium supplemented with 0.5 ng/ml NGF for various periods of time then washed and maintained in a medium without NGF or serum. The proliferation assay was completed 2 days after the onset of the experiment. Each value represents the mean ($\pm$ S.E.M.) of at least four experiments.

dent's *t*-test) with exposure times of 14 h or more. Thus, a period of hours of exposure to NGF is required to induce mitogenesis in these cells under the conditions used here.

We examined the effect of K252a, an alkaloid-like compound that potently inhibits NGF-induced biological responses by blocking the tyrosine kinase activity of the *trk* family of neurotrophin receptors [2,11,27]. As shown in Fig. 4, 100 nM K252a significantly ($P = 0.001$, Student's *t*-test) reduced the proliferative response of Müller glial cells to NGF. This was not a nonspecific inhibitory effect since K252a did not significantly ($P = 0.611$, Student's *t*-test) affect proliferation induced by basic fibroblast growth factor, a retinal glial mitogen [20] that activates another family of tyrosine kinase-linked receptors [26]. These pharmacological experiments support the idea that NGF activates a *trk* receptor to induce a proliferative response in Müller glial cells.

Since glia in the adult retina do not normally proliferate, the possibility was raised that other growth fac-

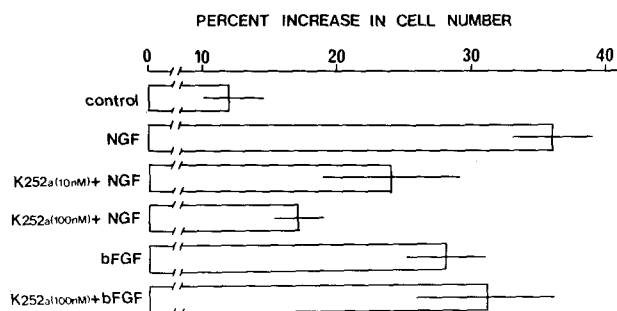


Fig. 4. The effect of K252a on the proliferation of Müller glial cells induced by 1 ng/ml NGF or 50 pg/ml bFGF. Each value represents the mean ($\pm$ S.E.M.) of at least three experiments.

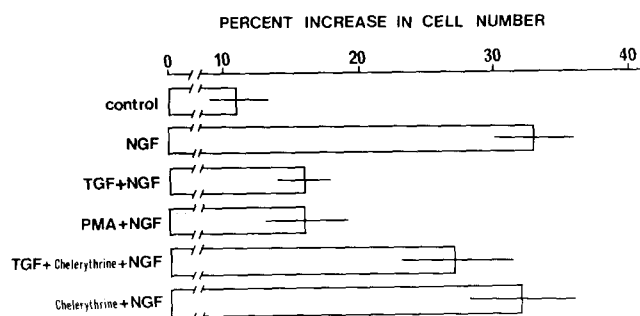


Fig. 5. The effect of TGF β -2 on the NGF-induced proliferation of retinal Müller glial cells in culture. Cells were exposed to 0.2 ng/ml NGF, 1 ng/ml TGF β -2, 100 nM phorbol-12-myristate-13-acetate and/or 0.5 μ M chelerythrine. See text for details. Each value represents the mean ($\pm$ S.E.M.) of at least three experiments.

tors may block the mitogenic effect of NGF. We tested TGF β -2, which is endogenous to the retina [14] and a known modulator of responses to growth factors. Fig. 5 shows that TGF β -2 markedly reduced the proliferative effect of NGF ($P < 0.001$, Student's *t*-test). In some other cell types, TGF β -2 activates protein kinase C. In our culture system, exposure of the glial cells to phorbol-12-myristate-13-acetate, an activator of protein kinase C, significantly reduced ($P = 0.003$, Student's *t*-test) the proliferative effect of NGF (Fig. 5). Further evidence for a role of protein kinase C was that the specific protein kinase C inhibitor, chelerythrine [6], blocked the inhibitory effect of TGF β -2 on the NGF-induced proliferation (Fig. 5). This series of experiments shows that TGF β -2 profoundly reduces the mitogenic effect of NGF and suggests that activation of protein kinase C mediates this inhibitory effect.

4. Discussion

The results show that picomolar concentrations of NGF induce a mitogenic response in human Müller glial cells in culture. Pharmacological experiments indicate that this response to NGF involves a tyrosine kinase and can be down-regulated by TGF β -2 via activation of protein kinase C. This is the first report showing evidence for the presence of functional high affinity NGF receptors on glial cells.

Retinal glial cells may be the only glia normally expressing NGF receptors. In vivo, Müller glial cells have both high and low affinity NGF receptors [4,8,18,22,25,31]. Although apparently lacking NGF receptors under physiological conditions, astrocytes [9], oligodendrocytes [1] and Schwann cells [10] may express NGF receptors in culture or in response to injury. At present, the biological role of high affinity NGF receptors expressed by non-retinal glia is unknown. Effects of relatively large (nanomolar) concentrations of NGF on glia are varied. In vitro, NGF enhances mitogenesis in oligodendrocytes [1], but sup-

presses the proliferation of various glial tumor cells [12,16,30]. Also, nanomolar concentrations of NGF can up-regulate neurotrophin receptors on astrocytes and C6 glioma cells [9,12]. The signal transduction pathways for these various effects of high concentrations of NGF remain to be elucidated.

The concentration of NGF for half-maximal stimulation of proliferation of cultured Müller cells is 1.5 pM. The effectiveness of picomolar concentrations of NGF complements our immunocytochemical evidence for the presence of high affinity neurotrophin receptors on cultured Müller cells and helps establish the presence of functional high affinity NGF receptors on these glial cells. If the K_d of binding for the high affinity NGF receptors on Müller cells is the same as for neurons (2.3×10^{-11} M) [17], then only a relatively small percentage of the high affinity receptors need to be occupied to induce a mitogenic response.

The sensitivity of Müller cells to NGF raises a question. If Müller cells express high affinity NGF receptors in vivo, then why do they not proliferate under normal conditions in response to the endogenous NGF in the retina? One possible answer is that the Müller cells in vivo are not exposed to NGF for a sustained period of 14 h or more, which our results show is required to induce mitogenesis. Alternatively, our experiments with TGF β -2 may indicate a more likely reason why Müller cells do not normally proliferate. We found that TGF β -2, which is present in the human retina [14], markedly inhibits the NGF-induced proliferation of Müller cells. This inhibition of proliferation is blocked by a protein kinase C inhibitor and is mimicked by a phorbol ester which activates protein kinase C. Perhaps growth factors such as TGF β -2 block the mitogenic effect of NGF in the retina under normal conditions. In contrast, under pathological conditions, decreased exposure of Müller glia to TGF β -2 and other mitogenic suppressants may release the NGF-induced mitogenic pathway from inhibition.

Although NGF may serve as a mitogenic signal for Müller glia under pathophysiological conditions, the function of NGF receptors in the retina under normal conditions remains to be determined. Interestingly, Müller cells of the mammalian retina appear to synthesize NGF [4]. Thus, NGF may have an autocrine function to help regulate responses of Müller cells to physiological and pathophysiological conditions.

Acknowledgements

This work was supported in part by Grants EY 06931 and EY 07003 from the National Eye Institute, NIH, Bethesda, MD. D.G.P. is a Research to Prevent Blindness Senior Scientific Investigator.

References

- [1] Althaus, H.H., Kloppner, S., Schmidt-Schultz, T. and Schwartz, P., Nerve growth factor induces proliferation and enhances fiber regeneration in oligodendrocytes isolated from adult pig brain, *Neurosci. Lett.*, 135 (1992) 219–223.
- [2] Berg, M.M., Sternberg, D.W., Parada, L.F. and Chao M.V., K-252a inhibits nerve growth factor-induced trk proto-oncogene tyrosine phosphorylation and kinase activity, *J. Biol. Chem.*, 267 (1992) 13–16.
- [3] Blumberg, P.M., In vitro studies on the mode of action of the phorbol esters, potent tumor promoters, Part 2, *Crit. Rev. Toxicol.*, 8 (1981) 199–234.
- [4] Chakrabarti, S., Shima A.A., Lee, J., Brachet, P. and Dicou, E., Nerve growth factor (NGF), proNGF receptor-like immunoreactivity in BB rat retina, *Brain Res.*, 523 (1990) 11–15.
- [5] Fisher, S.K. and Anderson, D.H., Cellular effects of detachment on the neural retina and the retinal pigment epithelium. In S.J. Ryan (Ed.) *Retina*, Chapter 123, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1989.
- [6] Herbert, J.M., Augereau, J.M., Gleye, J. and Maffrand, J.P., Chelerythrine is a potent and specific inhibitor of protein kinase C, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 172 (1990) 993–999.
- [7] Hiscot, P.S., Grierson, I., Trombetta, C.J., Rahi, A.N.S., Marshall, J. and McLeod D., Retinal and epiretinal glia: An immunohistochemical study, *Br. J. Ophthalmol.*, 68 (1984) 698–707.
- [8] Hopkins, J.M., Kleitman, N. and Spiegel, K., The p75 neurotrophin receptor in human retina, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18 (1992) 1290.
- [9] Hunton, L.A., de Vellis, J. and Perez-Polo, J.R., Expression of p75^{NGFR}, trkA, and trkB mRNA in rat C6 glioma and type I astrocyte cultures, *J. Neurosci. Res.*, 32 (1992) 375–383.
- [10] Johnson, Jr., E.M., Taniuchi, M. and DiStefano, P.S., Expression and possible function of nerve growth factor receptors on Schwann cells, *Trends Neurosci.*, 11 (1992) 299–304.
- [11] Knüsel, B. and Hefti, F., K-252a compounds: Modulators of neurotrophin signal transduction, *J. Neurochem.*, 59 (1992) 1987–1996.
- [12] Kumar, S., Huber, J., Peña, L.A., Perez-Polo, J.R., Werrbach-Perez, K. and de Vellis, J., Characterization of functional nerve growth factor-receptors in a CNS glial cell lines; monoclonal antibody 217c recognizes the nerve growth factor-receptor on C6 glioma cells, *J. Neurosci. Res.*, 27 (1990) 408–417.
- [13] Lewis, G.P., Erickson, P.A., Kaska, D.D. and Fisher, S.K., An immunocytochemical comparison of Müller cells and astrocytes in the cat retina, *Exp. Eye Res.*, 47 (1988) 839–853.
- [14] Luty, G.A., Merges, C., Threlkeld, A.B., Crone, S. and McLeod D.S., Heterogeneity in localization of isoforms of TGF- β in human retina, vitreous and choroid, *Invest. Ophthalmol. Vis. Res.*, 34 (1993) 477–487.
- [15] Markovac, J. and Goldstein, G.W., Transforming growth factor beta activates protein kinase C in microvessels isolated from immature rat brain, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 150 (1988) 575–582.
- [16] Marushige, Y., Raju, N.R., Marushige, K. and Koestner, A., Modulation of growth and of morphological characteristics in glioma cells by nerve growth factor and glia maturation factor, *Cancer Res.*, 47 (1987) 4109–4115.
- [17] Meakin, S.O. and Shooter, E.M., The nerve growth factor family of receptors, *Trends Neurosci.*, 15 (1992) 323–331.
- [18] Merighi, A., Camignoto, G., Ghidella, S., Lipartiti, M., Zanelato, A. and Comelli, C., The trk proto-oncogene product p140 is expressed by ganglion cells of the human retina, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18 (1992) 948.
- [19] Puro, D.G., Calcium channels of human retinal glial cells. In T.

- Narahashi (Ed.) *Methods of Neuroscience*, Vol. 19, Academic Press, Orlando, FL, 1994.
- [20] Puro, D.G. and Mano, T., Modulation of calcium channels in human retinal glial cells by basic fibroblast growth factor: a possible role in retinal pathobiology, *J. Neurosci.*, 11 (1991) 1873–1880.
 - [21] Puro, D.G., Mano, T., Chan, C., Fukuda, M. and Shimada, H., Thrombin stimulates the proliferation of retinal glial cells, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 228 (1990) 169–173.
 - [22] Radeke, M.J., Lewis, G.P., Blumberg, D., Fisher, S.K. and Feinstein, S.C., Localization of neurotrophin receptors in normal and degenerating cat retina, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 19 (1993) 1304.
 - [23] Robertson, P.L., Markovac, J., Datta, S.C. and Goldstein, G.W., Transforming growth factor beta stimulates phosphoinositol metabolism and translocation of protein kinase C in cultured astrocytes, *Neurosci. Lett.*, 93 (1988) 107–113.
 - [24] Rozengurt, E., Early signals in the mitogenic response, *Science*, 234 (1986) 161–166.
 - [25] Schattelman, G.C., Gibbs, L., Lanahan, A.A., Claude, P. and Bothwell, M., Expression of NGF receptor in the developing and adult primate central nervous system, *J. Neurosci.*, 8 (1988) 860–873.
 - [26] Schlessinger, J. and Ullrich, A., Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases, *Neuron*, 9 (1992) 383–391.
 - [27] Tapley, P., Lamballe, F. and Barbacid, M., K252a is a selective inhibitor of the tyrosine protein kinase activity of the trk family of oncogenes and neurotrophin receptors, *Oncogene*, 7 (1992) 371–381.
 - [28] Uchiyori, Y. and Puro, D.G., Glutamate as a neuron-to-glial signal for mitogenesis: role of glial N-methyl-D-aspartate receptors, *Brain Res.*, 613 (1993) 212–220.
 - [29] Van Horn, D.L., Aaberg, T.M., Machemer, R. and Fenzl, R., Glial cell proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation, *Am J. Ophthalmol.*, 84 (1977) 383–393.
 - [30] Vinore, S.A. and Koestner, A., The effect of nerve growth factor on undifferentiated glioma cells, *Cancer Lett.*, 10 (1980) 309–318.
 - [31] Yan, G. and Johnson, Jr., E.M., An immunocytochemical study of the nerve growth factor receptor in developing rats, *J. Neurosci.*, 8 (1988) 3481–3498.

硝子体手術後の前部輪状牽引による網膜再剝離例の対策

池田 恒彦* 田野 保雄 細谷比左志
中江 一人 生島 操 日下 俊次

要約 増殖性硝子体網膜症の硝子体手術後に前部輪状牽引が原因で再剝離した12眼を報告した。初回硝子体手術の復位率は、無水晶体眼よりも有水晶体眼の方が低かったが、再手術例では無水晶体眼よりも有水晶体眼に高率に前部輪状牽引が認められた。前部輪状牽引の対策として、水晶体切除を併用した周辺部硝子体の十分な切除と増殖膜の切開除去が必要である。また増殖性硝子体網膜症の硝子体手術後の前部輪状牽引の発症を予防するために、初回硝子体手術から積極的に水晶体切除を行い周辺部の硝子体を十分に切除する方がよい。

緒言

長期眼内滞留ガスやシリコンオイルの普及に伴い、増殖性硝子体網膜症の復位率は徐々に向上している¹⁻³⁾。しかし、後極部の増殖性変化の病態と治療に関しては良く知られるようになってきている^{4,5)}ものの、周辺部の増殖性変化に関しては未だ不明な点が多い。我々は過去3年間に国立大阪病院眼科で硝子体手術を行った増殖性硝子体網膜症のうち、特に術後の残存硝子体を基盤とする増殖性変化の著明な症例について、その病態と治療法につき検討したので報告する。

対象と方法

対象は1985年7月から1988年6月の間に国立大阪病院眼科にて硝子体手術を施行した増殖性硝子体網膜症のうち、巨大裂孔、穿孔性眼外傷、炎症に併発したもの、および増殖性糖尿病性網膜症などの血管性疾患に併発したものを除く35例35

眼(C-1; 9眼, C-2; 6眼, C-3; 6眼, D-1; 5眼, D-2; 4眼, D-3; 5眼)である。このうち術後再剝離に対する再手術時に周辺部の残存硝子体を中心とする増殖性変化を著明に認めた症例につき、その病態、再手術術式、術中術後合併症、復位率を検討した。

結果

初回手術は硝子体切除後、増殖膜剝離を行い、気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させ、裂孔周囲に眼内光凝固を施行した。原則として既存バックルを除去した後、#287シリコンタイアか#506シリコンスポンジで輪状締結を施行した。初回硝子体手術時にすでに水晶体摘出術が施行されたものは14眼、硝子体手術時に水晶体切除を行ったものは8眼で、初回硝子体手術時に水晶体を保存したものは13眼であった。初回復位率は35眼中12眼(34.3%)であった。初回硝子体手術後に無水晶体眼であった群(C-1; 4眼, C-2; 2眼, C-3; 5眼, D-1; 4眼, D-2; 2眼, D-3; 5眼)の初回復位率は22眼中9眼(40.9%)、水晶体を保存した群(C-1; 5眼, C-2; 4眼, C-3; 1眼, D-1; 1眼, D-2; 2眼)は13眼中3眼(23.1%)であった。再手術時、有水晶体眼では全例に水晶体切除を行い、引き続いて綿棒で強膜を圧迫しながら周辺部の状態を観察した。この時、残存硝子体を中心とする増殖性変化と周辺部網膜の前内方への求心的牽引、いわゆる前部輪状牽引を12眼(C-1; 2眼, C-2; 3眼, C-3; 2眼, D-1; 1眼, D-2; 4眼)に認めた。前部輪状牽引の発生率は水晶体を切除した群では22眼中3眼(8.6%)であったのに対して、水晶体を保存した群では13眼中9眼(69.2%)と高率であった。再手術では強膜を圧迫しながら周辺部の残存硝子体の徹底的な切除を行い、垂直型硝子体剪刀を用いて子午線方向と円周

1989.2.8 受付

* 国立大阪病院眼科

別刷請求先: 池田恒彦 〒540 大阪市中央区法円坂2-1
国立大阪病院眼科

表 1 PVR 程度別復位率

C-1: 7/9 眼 (77.7%)	D-1: 4/5 眼 (80.0%)
C-2: 3/6 眼 (50.0%)	D-2: 3/4 眼 (75.0%)
C-3: 5/6 眼 (83.3%)	D-3: 5/5 眼 (100%)
計	27/35 眼 (77.1%)

方向に増殖膜切開を行い、出来るだけ牽引を解除した。4眼に周辺部のバックルの追加を、4眼に網膜切開術を施行した。網膜切開は複数回に分けて追加した例もあり、最終的にその範囲は30°から210°であった。液体シリコン注入は4眼に行った。液体シリコン注入眼のうち1眼は1カ月後に抜去可能であったが、他の3眼はいずれも術後低眼圧が持続し、液体シリコンが前房内にもあり、現在も抜去不可能な状態である。最終的に35眼中27眼(77.1%)に解剖学的網膜復位を得た。ただし、前部輪状牽引を認めた群の復位率は12眼中7眼(58.3%)で、前部輪状牽引を認めなかった群の復位率23眼中20眼(87.0%)に比べ不良であった。また増殖性硝子体網膜症のgrade別の復位率を見ると、gradeがCの症例で最終復位率が不良で、gradeの高いDの症例でむしろ復位率が良好であった(表1)。復位の判定に際して、液体シリコン非抜去例は非優位例として扱った。2段階以上の視力改善は35眼中25眼(71.4%)に、前部輪状牽引を認めた群では12眼中8眼(66.7%)に得られた(図)。前部輪状牽引を認めた群で、術後7mmHg以下の低眼圧を呈した例は8眼(66.7%)あった。経過観察期間は3月から2年9カ月(平均1年2カ月)であった。

考按

増殖性硝子体網膜症の手術治療が失敗に終わる原因の一つに、硝子体基底部から水晶体後面にかけての眼内細胞増殖と増殖組織の収縮によっていわゆる前部輪状牽引が形成されることがあげられる。Charles⁶⁾は硝子体線維が硝子体基底部の後縁と毛様体扁平部、毛様体突起、あるいは虹彩裏面を連絡し、それが収縮することにより前後方向の牽引を生じ、赤道部網膜を前方に牽引する状態を前部輪状牽引(Anterior loop traction)と定義している。また、その対策として全例で水晶体切除を行うことと、強膜圧迫を行いながら硝子体切除

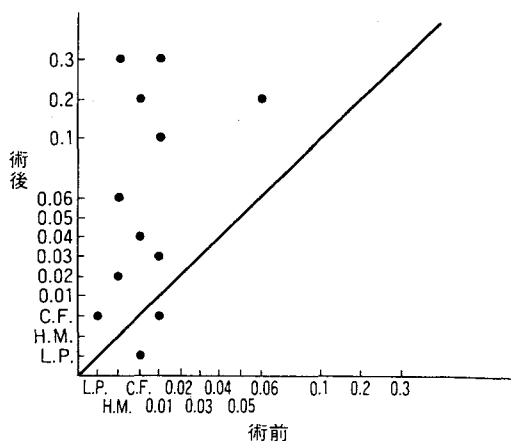


図 術前・術後視力

器か硝子体剪刀を用いてこの硝子体線維を切除することを提唱している。Lewis⁷⁾は増殖性硝子体網膜症のうち硝子体基底部付近に増殖性変化を来したもののについて、基底部硝子体後縁の網膜の付着の位置が、基底部硝子体の前縁、毛様体突起部、虹彩後面、瞳孔縁にあるかによって4型に分類し、さらに牽引の方向には前後方向、前部円周方向、前部垂直方向の3型があるとしている。またその対策としてCharles⁶⁾と同様に前部の増殖組織を直接的に切開または切除する方法が復位率を向上させると述べている。

我々は、再手術で水晶体切除後、強膜圧迫にて周辺部残存硝子体の切除と増殖膜の処理を行ったが、その際の観察でその部位には残存硝子体を基盤として増殖膜が形成されており、ここに向かって周辺部網膜が牽引されていた。これにより裂孔閉鎖が妨げられるか、新たな裂孔を形成し、再剝離を生じたものと考えられる。このような病態は水晶体を切除することにより初めて明らかになったもので、水晶体を残したまま、このような増殖性変化を治療することは不可能と思われる。

増殖性硝子体網膜症の硝子体手術において、水晶体を保存するかどうかは従来より議論のあるところであるが、たとえ水晶体を保存してもガスタンポナーゼ眼では早晚白内障が進行するので、積極的に水晶体切除を行うべきであるとする意見もある⁹⁾。しかし視機能のことを考慮すると、術後片眼が無水晶体眼となり十分な両眼視が得られないなどの問題が残されている。今回の35例のうち初

回硝子体手術時に水晶体を保存した群の前部輪状牽引の発生率は、水晶体切除を施行した群に比較し明らかに高率である。これは有水晶体眼の硝子体手術では、術後に残存硝子体と水晶体後面を足場にした細胞増殖が起こり易いためであると考えられる。今回の症例で増殖性硝子体網膜症の grade⁸⁾ がそれほど高くないCの症例でむしろ前部輪状牽引の発生率が高く、最終復位率が不良であった(図)のは、これらの症例での初回硝子体手術で水晶体を出来るだけ保存したことが原因と考えられる。逆に grade の高いDの症例で復位率が良好であったのは初回硝子体手術から水晶体切除を併用し、徹底的な周辺部の硝子体切除を行ったからであると考えられる。したがって水晶体を保存した場合、たとえ増殖性硝子体網膜症の程度が高くない症例でも、前部輪状牽引が生じる場合が多いので、確実に初回手術で復位を得るためには、積極的に水晶体切除を併用して周辺部硝子体の徹底的な切除を行う方がよいと考える。

前部輪状牽引を生じた症例は12眼中7眼で初回強膜バックリング手術時にガスタンポナーデを施行し、その後復位が得られず増殖性硝子体網膜症に進行した例であった。また初回到硝子体手術を行った症例でも全例ガスタンポナーデが施行されている。ガスタンポナーデにより網膜下液の硝子体腔内への移動が起こり、これに伴って網膜色素上皮細胞の硝子体腔内散布が促進される¹⁰⁾。ガスタンポナーデ眼では伏臥位をとるので重力¹¹⁾とガスによる圧排とで散布された網膜色素上皮細胞は基底部硝子体と水晶体後面に沈着し、これが前部輪状牽引形成の促進因子の一つになっている可能性が高い。また、有水晶体眼では伏臥位の状態ではガスは後極部網膜に対しては十分なタンポナーデ効果があるが、周辺部にはむしろその効果は少ない。最近、裂孔原性網膜剝離の治療でガスタンポナーデが多用されている^{12,13)}が、ガスの使用が前部輪状牽引の発生を増加させる可能性がある。特にガスタンポナーデを頻回に行う場合はガスによりこの危険性がさらに高くなる¹⁴⁾。ガスによって硝子体が圧縮され、その構造が著明に変化することも良く知られている¹⁵⁾。

前部輪状牽引の対策として、周辺部輪状締結術¹⁶⁾や赤道部から鋸状縁部にかけての広い強膜

バックリング¹⁷⁾が用いられてきた。我々は基本的にこれらの手技を全例に行っているが、結果から見ると不十分であった。周辺部の強膜バックルの追加も単独では不十分であり、やはり周辺部硝子の処理が重要である。まず強膜圧迫を行いながら周辺部硝子体を十分に切除し、硝子体剪刀を用いて増殖膜の切開を行い、可能な限り前後方向と円周方向の牽引を解放する。水晶体切除に際しては残存水晶体嚢も前部輪状牽引の基盤となるので可能な限り除去する¹⁸⁾。なおそれでも十分に牽引を解放できない場合には網膜切開術¹⁹⁾を行わざるを得ないが、このような場合は稀である。今回網膜切開術を施行した症例は4例あったが、いずれも残存硝子体切除および増殖膜切開のみでは十分な牽引の解放が得られないと判断した例であった。切開範囲の広い症例は術後いずれも低眼圧に悩まされている。これは前部輪状牽引により毛様体上皮剝離を来し、房水産生能力が低下したのではないかと考えている。眼球癆の症例は見られなかったが、3例の液体シリコン非抜去眼は今後も抜去できる可能性は極めて低いものと考えられる。前部輪状牽引の発症を予防するか、前部輪状牽引が形成された場合は出来るだけ早期に再手術を行い、毛様体上皮の房水産生機能が低下する前に牽引を除去するように努めるのが最も合理的な対処法であろう。

以上により、増殖性硝子体網膜症の治療に際しては初回硝子体手術から積極的に水晶体切除を併用し、周辺部の病的硝子体を可能な限り切除するのが現在のところ最も有効な方法であると考えられる。

最後に、御校閲を賜りました大阪大学眼科教授真鍋禮三先生に深謝致します。

本論文の要旨は第27回網膜剝離学会において口演した。

文献

- 1) de Bustros S, Michels RG : Surgical treatment of retinal detachments complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 98 : 694-699, 1984
- 2) Michels RG : Surgery of retinal detachments complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 4 : 63-83, 1984
- 3) Jalkh AE et al : Surgical treatments of proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 102 : 1135-1140, 1984
- 4) Glaser BM, Cardin A, Biscoe B : Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 94 : 327

-332, 1987

- 5) Machemer R : Massive periretinal proliferation. A logical approach to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 75 : 556-586, 1977
- 6) Charles S : Vitreous Microsurgery. 124-125. Williams and Wilkins. Baltimore, 1981
- 7) Lewis H, Aaberg TM : Anterior proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 105 : 277-284, 1988
- 8) The Retina Society Terminology Committee : The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 90 : 121-125, 1983
- 9) de Bustros S et al : Nuclear sclerosis after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 105 : 160-164, 1988
- 10) Tornamere PE : Diagnostic and surgical techniques. Pneumatic retinopexy. *Surv Ophthalmol* 32 : 270-281, 1988
- 11) Singh AK, Michels RG, Glaser BM : Scleral indentation following cryotherapy and repeat cryotherapy enhance release of viable retinal pigment epithelial cells. *Retina* 6 : 176-178, 1986
- 12) Hilton GF, Grizzard WS : Pneumatic retinopexy. A two-step outpatient operation without conjunctival incision. *Ophthalmology* 93 : 626-641, 1986
- 13) 恵美和幸・檀上真次・渡辺 潔 : 硝子体内気体注入による裂孔原性網膜剝離の治療. *眼紀* 38 : 629-635, 1987
- 14) 池田恒彦・田野保雄・他 : 硝子体手術後に高度の遠視化を呈した糖尿病性牽引性網膜剝離の2例. *臨眼* 43 : 1132-1133, 1989
- 15) Thresher RI, Ehrenberg M, Machemer R : Gas-mediated vitreous compression. A experimental alternative to mechanized vitrectomy. *Graefes Arch Ophthalmol* 221 : 192-198, 1984
- 16) 斉藤喜博・田野保雄・他 : 周辺部輪状締結術の意義. *眼臨* 80 : 1597-1601, 1986
- 17) Michels RG : Surgery of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 4 : 63-83, 1984
- 18) Lewis H et al : Management of the lens capsule during pars plana lensectomy. *Am J Ophthalmol* 103 : 109-115, 1987
- 19) Machemer R McCuen BW, de Juan Jr E : Relaxing retinotomies and retinectomies. *Am J Ophthalmol* 102 : 7-12, 1986
- 20) Stallman JB, Meyers SM : Repeated fluid-gas exchange for hypotony after vitreoretinal surgery for proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 106 : 147-153, 1988

Abstract

Treatment of postsurgical proliferative vitreoretinopathy with anterior loop traction

*Tsunehiko Ikeda MD, Yasuo Tano MD,
Hisashi Hosotani MD, Kazuto Nakae MD,
Misao Ikushima MD, Shunji Kusaka MD :
Dept of Ophthalmol' Osaka National Hosp*

We treated 12 cases of anterior loop traction with proliferative vitreoretinopathy that developed after prior vitrectomy. This series consisted of 3 out of 22 eyes (9%) after prior vitrectomy in aphake or lensectomized eyes and of 9 out of 13 eyes (69%) after prior vitrectomy in phakic eyes. Extensive

shaving of peripheral vitreous and excision of proliferative tissue was necessary as countermeasures for post-vitrectomy anterior loop traction. We could induce reattachment of the retina in 7 eyes out of 12 in the present series (58%). It is postulated that the removal of the lens be performed in all cases to ensure success in vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy.

Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 43(9) : 1407-1410, 1989

*Reprint requests to : Tsunehiko Ikeda MD
Department of Ophthalmology Osaka National
Hospital 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka, 540,
JAPAN*

増殖糖尿病網膜症の硝子体手術後前部眼内増殖
による遠視化

池田恒彦^{*1} 田野保雄^{*1} 細谷比左志^{*1} 中江一人^{*1} 生島 操^{*1}
日下俊次^{*1} 井上 新^{*2}

^{*1} 国立大阪病院眼科 ^{*2} 明和病院眼科

Hyperopia after Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy

Tsunehiko Ikeda¹⁾, Yasuo Tano¹⁾, Hisashi Hosotani¹⁾, Kazuto Nakae¹⁾,
Misao Ikushima¹⁾, Shunji Kusaka¹⁾ and Arata Inoue²⁾

Department of Ophthalmology, Osaka National Hospital¹⁾, Department of Ophthalmology, Meiwa Hospital²⁾

あたらしい眼科 *J. Eye (Atarashii Ganka)*
Vol. 6 No. 7 1989-7 別刷

増殖糖尿病網膜症の硝子体手術後前部眼内増殖による遠視化

池田恒彦^{*1} 田野保雄^{*1} 細谷比左志^{*1} 中江一人^{*1} 生島 操^{*1}
日下俊次^{*1} 井上 新^{*2}

^{*1} 国立大阪病院眼科 ^{*2} 明和病院眼科

Hyperopia after Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy

Tsunehiko Ikeda¹⁾, Yasuo Tano¹⁾, Hisashi Hosotani¹⁾, Kazuto Nakae¹⁾,
Misao Ikushima¹⁾, Shunji Kusaka¹⁾ and Arata Inoue²⁾

Department of Ophthalmology, Osaka National Hospital¹⁾, Department of Ophthalmology, Meiwa Hospital²⁾

糖尿病性牽引性網膜剥離の硝子体手術後に、高度の遠視化を呈した2例を報告した。2例とも細隙灯顕微鏡観察下で水晶体後面が平坦化しており、水晶体後面の残存硝子体が網膜面に対して凹面を形成していた。遠視化の原因と考えられるこれらの変化は、術後に周辺部および水晶体後面の残存硝子体を基盤とする増殖組織が収縮したためと考えられ、前部眼内増殖性変化の1つの表現形態を呈しているものと思われる。増殖性硝子体網膜症にかぎらず増殖糖尿病網膜症の硝子体手術においても、複数回の手術を通じて前部増殖性変化が生じることがある。増殖糖尿病網膜症においても周辺部の増殖や裂孔閉鎖不全による再剥離例では、早期に水晶体摘出を施行し、周辺部硝子体を十分に切除する必要がある。

This paper reports two cases of newly developed hyperopia after vitrectomy for diabetic traction retinal detachment.

After the vitrectomy, a concave lens shaped mass was attached to the flattened posterior surface of the lens. The concave lens was made by the contraction of proliferative tissue surrounding the residual vitreous.

[Journal of the Eye (Atarashii Ganka) 6(7): 1091~1095, 1989]

Key words: 増殖糖尿病網膜症, 遠視化, 硝子体手術, 前部眼内増殖, proliferative diabetic retinopathy, hypermetropia, vitrectomy, anterior intraocular proliferation.

はじめに

増殖性硝子体網膜症において、眼内の細胞増殖機転が進行すると、輪状に残存した硝子体が前部眼内増殖症の場を提供し、種々の術後合併症をひき起こすことが知られている¹⁻³⁾。そこで、増殖性硝子体網膜症の硝子体手術では、前部輪状牽引の対策が重要視されるようになってきている。一方、いままで増殖糖尿病網膜症では前部

輪状牽引が合併症の1つとして考えられることはほとんどなかった。筆者らは、硝子体手術後に高度の遠視化を呈した糖尿病性牽引性網膜剥離の2例を報告し、遠視化と周辺部残存硝子体の術後変化との因果関係につき考察を加える。

〔別刷請求先〕 池田恒彦：〒540 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立大阪病院眼科

Reprint requests: Tsunehiko Ikeda, M.D., Department of Ophthalmology, Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuō-ku, Osaka 540, JAPAN

I. 症 例

〔症例1〕 36歳，女性。

初診：昭和61年9月9日。

主訴：両眼視力低下。

現病歴：昭和61年8月頃より変視症，視力低下自覚。近医にて両眼の糖尿病性牽引性網膜剥離を指摘され，当科を紹介される。

既往歴：昭和57年に糖尿病を指摘され，食事療法，経口糖尿病薬にて血糖180mg程度にコントロールされていた。眼科的には，この期間眼底検査を受けておらず放置していた。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：視力はRV=0.01 ($0.04 \times \text{sph} - 0.5 \text{ D}$)，LV=0.1 ($0.2 \times \text{sph} - 0.5 \text{ D} \odot \text{cyl} - 1.0 \text{ D}$)，眼圧はRT=17 mmHg，LT=14 mmHg，両眼に軽度の皮質白内障を認めた。虹彩新生血管は両眼とも認めなかった。右眼は黄斑部牽引性網膜剥離，左眼は黄斑外牽引性網膜剥離だった。

初診後経過：昭和61年9月24日，右眼に対して硝子体手術を施行した。増殖膜分割術を行った後，気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させうえて眼内光凝固を施行した。幅2.5mmのシリコンバンドにて周辺部輪状締結を施行後，液体シリコンを充填して手術を終了した。後部硝子体剥離が周辺まで起こっており，周辺部の硝子体切除は不十分なまま手術を終了した。術後，アルゴンレーザーにて汎網膜光凝固術を施行し，昭和61年11月20日シリコン抜去を行い，昭和62年11月13日の時点で網膜は復位しており，視力は0.07 ($0.3 \times \text{sph} - 4.75 \text{ D}$)を得た。

左眼は昭和61年10月21日受診時，牽引性網膜剥離が黄斑部に進行し，視力も0.04 ($0.07 \times \text{sph} + 1.0 \text{ D} \odot \text{cyl} - 2.0 \text{ D Ax } 180^\circ$)に低下したため，同10月27日硝子体手術を施行した。後部硝子体剥離が少なく，周辺部まで網膜と増殖膜の癒着があったため，乳頭を中心として放射状に増殖膜の切開を行った。増殖膜切開中に上耳側に医原性裂孔が生じた。その後，気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させ眼内光凝固を施行し，3mm×5mmのシリコンスポンジにて周辺部輪状締結を施行し，医原性裂孔の部位に3mm×5mmのシリコンスポンジによる子午線方向の強膜バックルを追加し，眼内に空気を注入したまま手術を終了し，術後伏臥位とした。術後網膜は復位し，視力も同年12月3日の時点で0.09 ($0.2 \times \text{sph} - 2.5 \text{ D} \odot \text{cyl} - 2.0 \text{ D Ax } 25^\circ$)と改善した。

しかし，昭和62年6月9日，再び左眼視力低下を訴

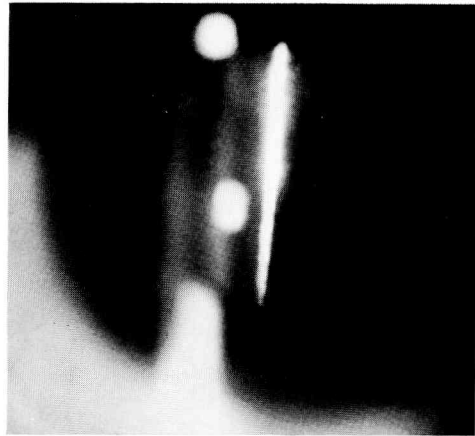


図1 遠視化を呈したときの細隙灯顕微鏡所見 (症例1)

水晶体後面に接して増殖膜を認め，水晶体後面が直線化している。

え受診。左眼耳下側に2個の小円孔を認め，黄斑部に及ぶ浅い網膜剥離が再発していた。左眼視力は0.05 ($0.1 \times \text{sph} + 0.75 \text{ D}$)に低下し，眼圧は13 mmHgであった。同年6月18日に2回目の手術を行った。手術は周辺部硝子体を切除，周辺部の増殖膜に放射状切開を追加し，気圧伸展網膜復位術後，下耳側の円孔周囲に眼内光凝固を施行し，空気と20%SF₆の混合気体と置換して手術を終了した。

その後，ガスが消失するに従い網膜剥離が再発したため，同年7月2日，3回目の手術を施行した。下耳側約90°の周辺部網膜切開術を施行し，気圧伸展網膜復位術，眼内光凝固による裂孔閉鎖を行い20%SF₆混合空気と置換した。同年7月14日の時点で視力は0.05 ($0.15 \times \text{sph} - 2.5 \text{ D} \odot \text{cyl} - 1.5 \text{ D Ax } 50^\circ$)となった。

その後，網膜は復位していたが同年7月27日の時点で，視力は0.03 ($0.15 \times \text{sph} + 7.5 \text{ D} \odot \text{cyl} - 2.0 \text{ D Ax } 180^\circ$)と著明な遠視化を呈した。細隙灯顕微鏡検査では水晶体後面の彎曲が著明に減少していた(図1)。このときの超音波Aモード測定による水晶体厚は3.8mmであった。また，周辺部の残存硝子体部には著明な増殖が認められ，上鼻側を中心にはほぼ全周の網膜が前方に求心的に牽引されていた。このときの左眼眼圧は4 mmHgであった。

その後，同年9月3日左眼に硝子体出血をきたし，眼圧も3 mmHgと低眼圧のままであったため，同年9月9日，4回目の手術を施行した。手術は経強膜的水晶体切除を行った後，上鼻側約90°の周辺部網膜切開を行

い、気圧伸展網膜復位術、眼内光凝固による裂孔閉鎖を行い、20%SF₆混合空気と置換した。

術後、ガスが減少するにつれ網膜剥離が再発したため、同年9月17日、5回目の手術を施行し、周辺部網膜切開を耳側に約30°追加し、気圧伸展網膜復位術、眼内光凝固の後、液体シリコンを充填した。同年11月13日の時点で網膜はシリコン下で復位しているが、低眼圧のため前房内にシリコンが脱出しており、視力は0.01(0.04×sph+12.0D)にとどまっている。

なお、入院期間中、空腹時血糖は130~170 mg/dl にコントロールされ、著明な変動は認めなかった。

〔症例2〕 52歳、男性。

初診：昭和62年11月9日。

主訴：両眼視力低下。

現病歴：昭和59年7月頃より視力低下自覚。近医にて糖尿病性牽引性網膜剥離を指摘され、両眼に汎網膜光凝固術、網膜冷凍凝固術を施行されるも硝子体出血、牽引性網膜剥離をきたし、徐々に視力低下してきたため当科を紹介される。

既往歴：昭和47年に糖尿病を指摘され、食事療法のみでコントロールしていた。

初診時所見：視力はRV=0.01(矯正不能)、LV=0.01(矯正不能)。眼圧はRT=5 mmHg、LT=6 mmHg。虹彩新生血管は両眼とも認めなかった。眼底は両眼とも黄斑部牽引性網膜剥離をきたしていた。

初診後経過：昭和62年11月12日、右眼に対して硝子体手術を施行した。増殖膜分割術を行った後、気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させうえて眼内光凝固を施行した。幅2.5 mmのシリコンバンドにて周辺部輪状締結を施行後、20%SF₆で硝子体腔内を洗浄した。術後経過は良好で、昭和63年6月27日の時点で網膜は完全に復位しており、矯正視力は0.15を保持している。

左眼は昭和61年12月9日に硝子体手術を施行した。後部硝子体剥離が少なく周辺部まで網膜と増殖膜の癒着があった。硝子体切除と増殖膜分割術を行い、気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させうえて眼内光凝固を施行し、幅2.5 mmのシリコンバンドにて周辺部輪状締結を施行後、20%SF₆で硝子体腔を置換し手術を終了した。

術後2日目に、下方6時のバックル後極の裂孔より再剥離をきたしたため、同12月17日再手術(2回目)を施行した。手術は裂孔周囲の再増殖膜に膜分割を加えた後、気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させうえて眼内光凝固を施行し、裂孔部位に3 mm×5 mmのシリコンスポンジを円周方向に縫着し、20%SF₆で硝子体腔を置換し手術を終了した。

術後網膜はいったん復位したが、術後7日目より下耳側の裂孔より再剥離をきたしたため、昭和63年1月7日に再手術(3回目)を施行した。手術は下耳側8時の裂孔に対して冷凍凝固を施行後3 mm×5 mmのシリコンスポンジを子午線方向に縫着し、100%SF₆ 0.5 mlを硝子体腔内に注入し手術を終了した。同1月14日の時点で視力はRV=0.07(0.09×sph-1.0D)であった。

しかし、術後もバックル上に網膜下液が残存したため、同1月27日再手術(4回目)を施行した。手術はバックル周囲の再増殖膜に増殖膜分割術を加えた後、気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させうえて眼内光凝固を施行し、前回の子午線方向のバックルの突出をさらに高くし、20%SF₆で硝子体腔を置換して手術を終了した。

その後、網膜は復位したが、同2月12日にRV=0.04(0.15×sph+4.5D○cyl-1.0D Ax 120°)、同2月18日にRV=0.02(0.1×sph+8.0D○cyl-2.0D Ax 140°)と短期間に著明な遠視化を呈した。眼圧は同2月29日に3 mmHgで、眼底は周辺部の増殖性変化が強く、下方と耳側の周辺部に網膜再剥離を認めた。このとき、細隙灯顕微鏡観察下で水晶体後面は平坦化しており、水晶体後面の残存硝子体が網膜面に対して凹面を形成していた。超音波Aモード測定では前房深度3.6 mm、水晶体厚3.8 mm、眼軸長21.15 mmであった。

再入院のうへ、同3月16日再手術(5回目)を施行した。経強膜の水晶体切除術を行った後、周辺部の残存硝子体と増殖膜の処理を行い、9時半方向に3 mm×5 mmのシリコンスポンジを子午線方向に追加縫着し、気圧伸展網膜復位術にて網膜を復位させうえて眼内光凝固を施行し、10%C₃F₈で硝子体腔を置換して手術を終了した。周辺部の網膜は残存硝子体によって牽引され、前部輪状牽引を形成していた。

その後も周辺部網膜の復位は得られず、術後低眼圧の持続、虹彩新生血管の増加を認めたため、同4月28日に液体シリコン注入を行った。術後6月27日の時点で網膜はほぼ復位し、眼圧は6 mmHgに回復しているが、液体シリコンは前房内に脱出しており、視力はRV=0.01(0.06×sph+14.0D)にとどまっている。

なお、入院期間中、空腹時血糖は110~140 mg/dl にコントロールされ、著明な変動は認めなかった。

II. 考 按

硝子体手術の進歩により、難治性網膜剥離、増殖性硝子体網膜症、増殖糖尿病網膜症などの手術成績が向上している。しかし、現在残された問題の1つに、基底部硝子体を基盤とした眼内細胞増殖による収縮、牽引¹⁾が網

膜の復位を妨げるいわゆる前部輪状牽引^{1~5)}がある。この対策として従来から、強膜圧迫を用いた周辺部硝子体の十分な切除⁶⁾、周辺部輪状締結術⁷⁾、周辺部から赤道部に及ぶ幅広い強膜バックリング^{6,8,9)}、網膜切開術¹⁰⁾などが考えられている。しかし、いったん前部輪状牽引が形成されると、しばしば上記の治療法に抵抗するばかりでなく、低眼圧となり予後不良の場合が少なくない³⁾。

今回の2症例は、初回手術において後部硝子体剥離が少なかったため、周辺部の十分な増殖膜切開が行えず、周辺部の残存牽引が予測されたため、周辺部輪状締結術を施行した。しかし、初回手術後に、周辺部の残存硝子体を基盤とする再増殖によって生じたと考えられる新裂孔形成を認め、再剥離をきたした。複数回の再手術により網膜は復位したものの、その後短期間に球面レンズ換算にて+10Dの遠視化がみられた。

強膜バックリング手術や硝子体手術後の屈折値に変化を与える要因としては、水晶体摘出術、強膜バックリングや強膜短縮術や輪状締結術による眼軸長の変化¹¹⁾、液体シリコン充填¹²⁾、血糖値の変動^{13~15)}などが報告されている。このうち遠視化の要因となるものは、水晶体摘出術、強膜短縮術、有水晶体眼への液体シリコン充填、血糖値の上昇などである。これらは眼軸長の短縮が眼内透光体屈折率の変化に基づいており、水晶体摘出では+13D前後、強膜短縮では+数D以内、有水晶体眼への液体シリコン充填では+5D前後、血糖値の上昇では+3D前後の変化とされている。

上記以外にも遠視化の原因として考えられるものに、角膜の扁平化、水晶体厚の減少、水晶体の後方移動が考えられるが、輪状締結を施行しても角膜の形状にはあまり影響のないことが知られており¹⁶⁾、角膜の扁平化が原因とは考えにくい。Gullstrandの模型眼をモデルとして光線追跡法¹⁷⁾を用いて計算すると、水晶体厚が3mm減少しても屈折値は約0.4D、水晶体が3mm後方へ移動したとしても屈折値は約3D変化するのみであり、いずれも今回の遠視化の原因とは考えられない。水晶体後面に水晶体と同じ屈折率をもつ硝子体が残存し、しかもそれが網膜面に向かって凹面を形成していると仮定すると、その曲率半径が約6mmのときにその眼球の屈折は約+10Dとなり、本症例とほぼ同一の値となる。複数回のガスタンボナーデで水晶体後面の硝子体が圧縮され¹⁸⁾、残存硝子体の屈折率が水晶体よりも高くなっていると仮定すると、6mmよりも長い曲率半径で眼球の屈折は約+10Dとなりうる。

本症例では、遠視化に加えて、低眼圧、水晶体後面の皺裂形成、水晶体後面の平坦化、残存硝子体を中心とし

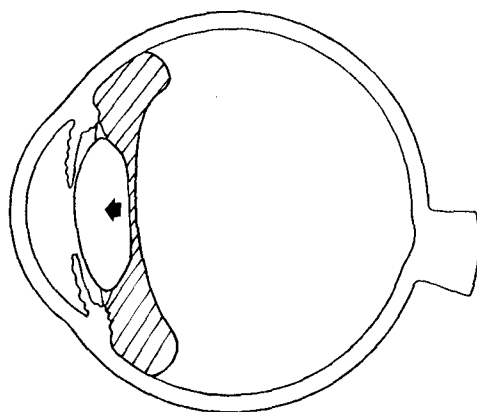


図2 周辺部および水晶体後面の残存硝子体の収縮による水晶体後面の平坦化

た周辺部の増殖などが認められたことより、術後急速な遠視化がみられた原因として、水晶体後面での細胞増殖が考えられる。周辺部および水晶体後面の残存硝子体が硝子体手術後に収縮し、水晶体の後面で1枚の増殖膜が形成され、それが収縮することで水晶体後面が平坦化し、水晶体後面の曲率が減少するとともに、水晶体後面に網膜面に対して凹面を呈する新たなレンズが形成されることで、屈折値が減少したものと考えるのが妥当と思われる(図2)。

増殖糖尿病網膜症にかぎらず有水晶体眼の硝子体手術例では、周辺部硝子体の十分な切除が困難であり、術後の前部眼内増殖性変化による網膜再剥離が大きな問題となる。本報告の2症例では、前部眼内増殖性変化の表現として、基底部および水晶体後面の残存硝子体の術後の収縮によって考えられる高度の遠視化が観察された。増殖性硝子体網膜症と比較すると、増殖糖尿病網膜症では大きな網膜裂孔を有さないかぎり術後の色素散布はほとんどない。また、硝子体手術後に虹彩新生血管の危険性が高くなるので、水晶体と前部硝子体はできるだけ温存するように努めることが常識とされている。しかし、本報告の2症例のように複数回の手術を通じて、過度の凝固、反復するガスタンボナーデ、他の手術侵襲によって前部眼内増殖性変化が生じることもありうる。増殖糖尿病網膜症では術後の新生血管緑内障を恐れるあまり、水晶体を保存する傾向にあるが、たとえ増殖糖尿病網膜症といえども、周辺部の増殖や裂孔による再剥離例では、早期に水晶体摘出を施行し、周辺部硝子体を十分に切除する必要がある。

文 献

- 1) Charles, S.: Vitreous Microsurgery, p. 124~125, Williams and Wilkins, Baltimore (1981)
- 2) Lewis, H. & Aaberg, T.M.: Anterior proliferative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **105**: 277~284 (1988)
- 3) 池田恒彦, 田野保雄ほか: 硝子体手術後の前部輪状牽引による再剥離例の対策. *臨眼* **43**(9): 印刷中 (1989)
- 4) Glaser, B.W., Cardin, A. & Biscoe, B.: Proliferative vitreoretinopathy. The mechanism of development vitreoretinal traction. *Ophthalmology* **94**: 327~332 (1987)
- 5) Michels, R.G.: Vitreous Surgery, p. 398~405, C.V. Mosby, St. Louis (1981)
- 6) Michels, R.G.: Surgery of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Retina* **4**: 63~83 (1984)
- 7) 斉藤喜博, 玉田玲子, 恵美和幸, 田野保雄: 周辺部輪状締結術の意義. *眼臨* **80**: 1597~1601 (1986)
- 8) 竹内 忍: 増殖性硝子体網膜症 (PVR) を伴う網膜剥離に対する硝子体手術. *日眼会誌* **73**: 967~976 (1985)
- 9) 松下卓郎, 清水晃幸: Proliferative vitreoretinopathy 手術における buckle の役割. *臨眼* **39**: 257~260 (1985)
- 10) Machemer, R.: Retinotomy. *Am. J. Ophthalmol.* **92**: 768~774 (1981)
- 11) Michels, R.G., Thompson, J.T., Rice, T.A. & Freund, D.: Effect of buckling on vector forces caused by epiretinal membranes. *Am. J. Ophthalmol.* **102**: 449~451 (1986)
- 12) McCartney, D.L., Miller, K.M., Stark, W.J., Guyton, D.L. & Michels, R.G.: Intraocular lens style and refraction in eyes treated with silicone oil. *Arch. Ophthalmol.* **105**: 1385~1387 (1987)
- 13) Eva, P.R., Pascoe, P.T. & Vaughan, D.G.: Refractive change in hyperglycemia: hyperopia, not myopia. *Br. J. Ophthalmol.* **66**: 500~505 (1982)
- 14) 武田さち江: 糖尿病の経過中に一過性の屈折障害 (遠視化) を来した 1 例. *臨眼* **82**: 476~478 (1988)
- 15) 森川節子, 石戸宏之, 宗像博美, 平塚 任: 糖尿病の血糖コントロールに伴って一過性遠視の出現した 2 症例について. *糖尿病* **29**: 369~373 (1986)
- 16) Rubin, M.L.: The induction of refractive errors by retinal detachment surgery. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **73**: 452~490 (1975)
- 17) 柏木豊彦, 井上 新, 前田直之, 田野保雄, 真鍋禮三: 空気灌流下有水晶体眼の光学系について. *日眼光会誌* **5**: 157~161 (1985)
- 17) Thresher, R.J., Ehrenberg, M. & Machemer, R.: Gas-mediated vitreous compression: an experimental alternative to mechanized vitrectomy. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **221**: 192~198 (1984)

* * *