

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007 ～ 2008

課題番号：19791274

研究課題名（和文） 白内障手術後に発症する化膿性眼内炎の発症原因の研究

研究課題名（英文） The study of the cause of bacterial endophthalmitis after the cataract surgery.

研究代表者 川崎 史朗 (KAWASAKI SHIRO)  
 愛媛大学・大学院医学系研究科・助教  
 研究者番号：00403816

研究成果の概要：豚眼を使った MRI 実験で、ハイドロダイセクションにより後房経由で前部硝子体膜破裂が起こり後嚢破損なしで直接的な硝子体汚染が起こりうることを提唱した。術後眼内炎の予防策としては、薬物濃度維持の観点から、抗菌薬を術終了時に前房内投与する方法のほうが、灌流液に添加した場合よりも効果が期待できる。さらに前房内投与で硝子体内薬物濃度も上昇するので、硝子体汚染例にも効果的である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	800,000	0	800,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
総計	1,500,000	210,000	1,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：白内障術後眼内炎、薬物動態、レボフロキサシン、動物モデル、硝子体薬物濃度

## 1. 研究開始当初の背景

白内障手術は日本全国の施設で年間約 90 万眼施行されている眼科手術で、手技、周辺機器、手術用剤などの進歩により、より安全で確実なものとなっている。しかし、頻度こそ 0.06～0.22% と低いものの、術後に重篤な合併症である化膿性眼内炎が発症する恐れは消えていない。その理由に多くの眼内炎症例において明らかな原因を同定できないことと、効果的な予防策が少ないことが挙げられる。申請者らは、この眼内炎発症の原因究明と効果的な予防策についての研究を試み

たいと考えた。

## 2. 研究の目的

## 1) 超音波白内障手術における眼灌流液動態の MRI による検討

術中に破囊した症例では、細菌が硝子体へと到達しやすいが、理解し難いのは、術中に合併症がない症例でも眼内炎が発症する点である。申請者らは、ガドリニウムを添加した眼灌流液で豚眼の白内障手術を行い、手術終了直後に MRI (Magnetic resonance imaging) を撮ったところ、灌流液の眼内動

態が明示でき、非破囊眼でも灌流液が眼球深部へ到達する可能性が示唆された。この原因が何であるかをより詳細に検討する。

2) 白色家兎超音波水晶体摘出術モデルによるレボフロキサシン灌流下もしくは術直後前房内投与における家兎眼内薬物動態の検討

また、この眼内炎を予防する手段として、手術で使用する眼灌流液への抗菌薬の添加や術直後の前房内投与は、術後眼内炎の発症予防策として期待されるが、コントロールされたスタディがないため、その有用性について確立された評価はない。そこで、我々はレボフロキサシン(LVFX)を添加した眼灌流液を用いて、種々の条件下で白色家兎に超音波水晶体吸引術を行い、薬物動態の視点からその有用性を検討した。

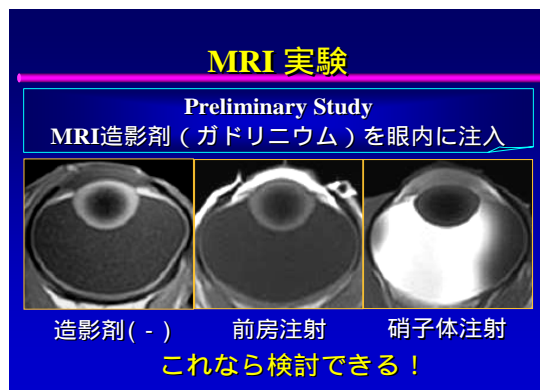
これにより今まで漠然としていた細菌の侵入経路を推定でき、実践的な汚染実験や予防策を検討する可能性を見出し、研究する。

### 3. 研究の方法

1) 超音波白内障手術における眼灌流液動態のMRIによる検討

Preliminary study

最初に豚眼がMRIで可能な限り信号/ノイズ比を高めて撮像できるように、撮像条件を設定した。以下の図は造影剤を使わないで撮像した豚眼(左)、前房内に造影剤を注入した豚眼(中央)、硝子体内に造影剤を注入した豚眼(右)を示す。この撮像条件ですべての実験を行った。

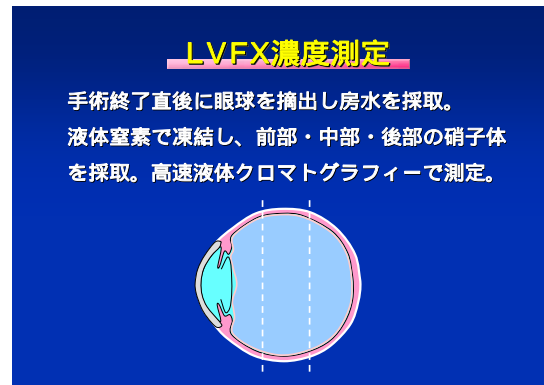


ガドリニウム(Gd)添加眼灌流液を用いて、ボトル高95cmと35cmの灌流圧設定で、後囊破損などの合併症ない標準的な超音波白

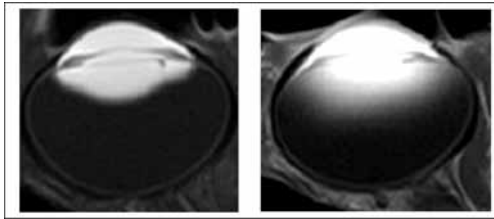
内障手術各10眼(S35+群, S95+群)、ハイドロダイセクションの有無各10眼(S35-群、S95-群)灌流時間延長各10眼(I35-群、I95-群)前房内圧変動各10眼(C35-群、C95-群)など条件を変えた手術を豚眼80眼を用いて行い、術直後にMRIを施行し、眼灌流液の到達範囲を検討した。さらにその豚眼を組織学的に検討した。

2) 白色家兎超音波水晶体摘出術モデルによるレボフロキサシン灌流下もしくは術直後前房内投与における家兎眼内薬物動態の検討

白色家兎にレボフロキサシン(LVFX)添加眼灌流液(10 $\mu$ g/ml)を用いて超音波水晶体吸引術を行った後、以下の手術操作を加えた群(各5眼)を作成した。A: 灌流のみ(1.5分間、5分間) B: 前房虚脱のくりかえし操作(1.5分間、5分間) C: 意図的破囊。手術終了後、終了後眼球を摘出し、凍結させ、前房水、前部・中部・後部の硝子体をサンプリング、ホモジナイズし、高速液体クロマトグラフ(HPLC)にて各部位のLVFX濃度を測定した。



また、LVFXを添加しない灌流液で超音波乳化吸引術により水晶体を摘出した白色家兎眼(標準群)の前房内に0.5%LVFX点眼液0.1mlを投与し、投与直後(0h)と2時間後(2h)(各5眼)に上記採取分析方法にてLVFX濃度を測定した。また、術中、意図的に破囊させた家兎眼(破囊群)でも同様の検討を行った。以下のMRIは術直後(左)と2時間後(右)の豚眼のMRIである。摘出眼ではあるが、2時間後には後囊を超えて薬物が拡散している可能性が考えられる。

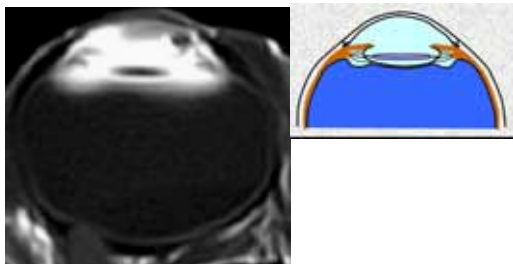


豚眼 MRI：術直後（左）と2時間後（右）

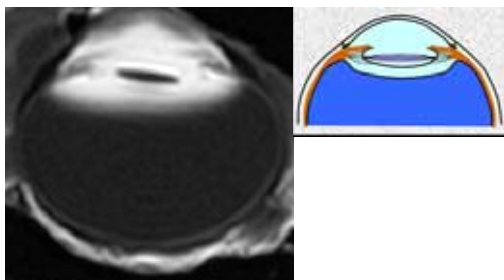
#### 4. 研究成果

##### 1) 超音波白内障手術における眼灌流液動態のMRIによる検討

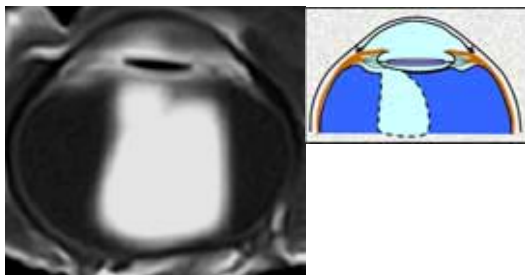
MRIでGd入り眼灌流液の広がりを高信号域として明確に描出できた。造影MRIは3タイプに分類できた。1つめは、前房・水晶体嚢・後房まで高信号域を呈する型（後房型）、2つめは後嚢と前部硝子体の間にも高信号域を呈する型（前部硝子体剥離型：剥離型）、3つめは明らかに硝子体腔へ灌流液が流入している型（前部硝子体膜破裂型：破裂型）と、そのイラストを、図1に示す。



後房型



剥離型



破裂型

図1：豚眼の術後MRIとイラスト

破裂型の後嚢を剥離し、実際に前部硝子体膜に原因裂孔が存在するかどうか、検討したところ、損傷のない後嚢下の前部硝子体膜に孔の存在を確認した（図2）。

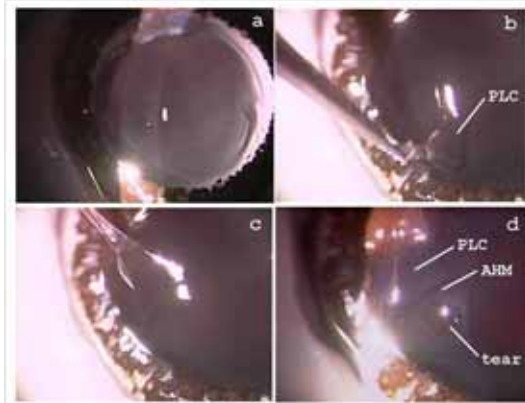


図2：前部硝子体膜裂孔を形成した豚眼の解剖。a b c dの順に後嚢を剥離、dに裂孔を認める

さらに組織学的に検討すると、後嚢破損はなく、前部硝子体膜の異常に起因することが明らかになった（図3）。

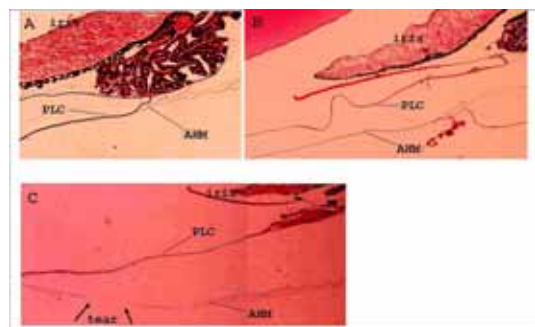


図3：HE染色：A後房型、B剥離型、C破裂型

この分類に従って、結果をまとめると、高灌流圧（ボトル高95cm）群では後房型8眼、前部硝子体型1眼、破裂型1眼となり、低灌流圧（ボトル高35cm）群では後房型8眼、前部硝子体型0眼、破裂型2眼となった。前房圧変動操作モデルにおいては、灌流圧（ボトル高95cm）群後房型3眼、前部硝子体型7眼、破裂型0眼となり、同時間灌流のみを负荷したモデルにおいては後房型5眼、前部硝子体型5眼、破裂型0眼となった（図4）。

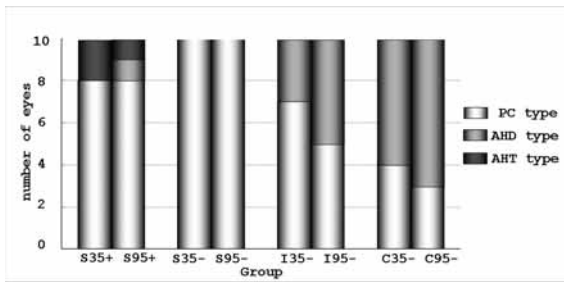


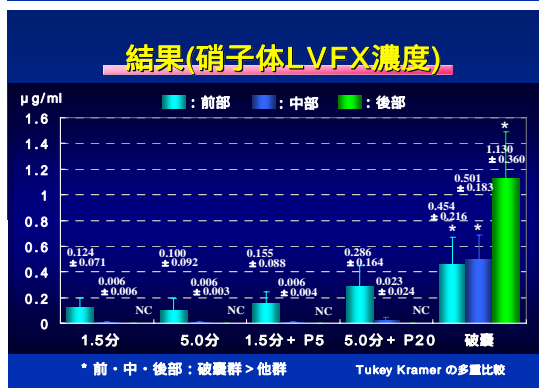
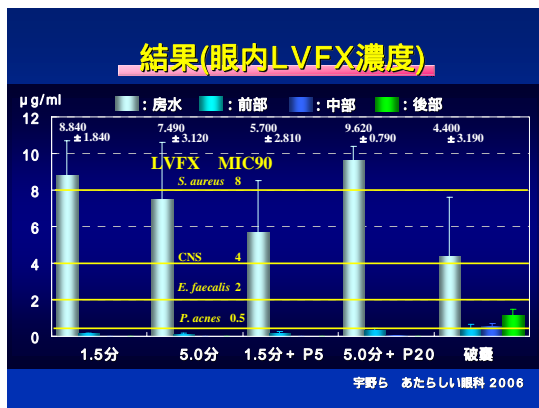
図4: 各操作群のMRI型

以上の分類結果の考察から、ハイドロダイセクションは前部硝子体膜破裂の危険因子であり、灌流時間延長や前房内圧の変動は前部硝子体膜剥離の危険因子であることがロジスティック解析により明らかになった。

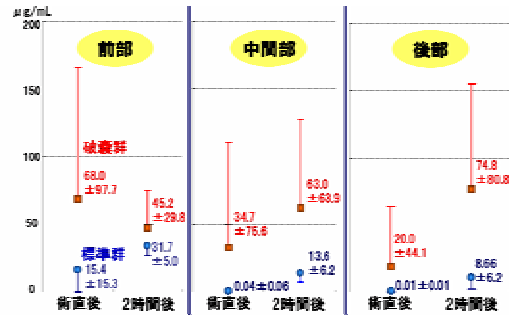
本研究の成果は比較的容易に臨床の現場に反映できるため、術後眼内炎の撲滅に役立つはずである。

## 2) 白色家兎超音波水晶体摘出術モデルによるレボフロキサシン灌流下もしくは術直後前房内投与における家兎眼内薬物動態の検討

灌流液への添加では、破囊しない場合の硝子体内濃度は  $0.286 \mu\text{g/ml}$  以下で、抗菌薬は硝子体に移行しにくい。前房虚脱操作を繰り返すことにより硝子体に抗菌薬が移行しやすくなり、破囊した場合は  $0.454 \mu\text{g/ml}$  と比較的高濃度の抗菌薬が硝子体に移行することが示唆された。



の濃度に達しており、前部硝子体を主体に薬剤が移行していた標準群でも、2時間後には  $8.7 \mu\text{g/ml}$  以上の硝子体内濃度レベルが得られた。LVFXの前房内投与により、房水内のみならず硝子体内にも高濃度で移行することが示された。特に、術中破囊例の眼内炎発症予防に有用な方策となる可能性がある。



## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計1件)

1. Shiro Kawasaki, Takashi Suzuki, Masahiko Yamaguchi, Yoshitaka Tasaka, Atsushi Shiraishi, Toshihiko Uno, Masanori Sadamoto, Noriyoshi Minami, Kiyokazu Naganobu, and Yuichi Ohashi Disruption of Posterior Chamber-Anterior Hyaloid Membrane Barrier during Phacoemulsification and Aspiration as revealed by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. 2009, 127; in press

査読有

(学会発表)(計2件)

1. 川崎史朗 鈴木崇 大橋裕一  
家兎水晶体摘出眼におけるレボフロキサシン前房内投与後の眼内薬物動態  
第45回日本眼感染症学会  
2008年7月5日 福岡国際会議場
2. 川崎史朗 鈴木崇 大橋裕一  
レボフロキサシン灌流下の超音波水晶体摘出術における家兎硝子体内薬物動態の検討  
第44回眼感染症学会  
2007年7月7日 東京国際フォーラム

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

川崎 史朗(KAWASAKI SHIRO)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：00403816