

厚生科学研究費補助金研究報告書

# 医療用具の 適正使用に関する研究

平成10年度厚生科学研究費  
医薬安全総合研究事業

はしがき

医療用具は動物実験や小規模の臨床試験等によって評価承認されているが全ての不具合を予測する事は難しい。また、市販時に意図されたものとは異なった使用法によって、本来の機能が十分発揮されず不具合が起こることが少なくない。

本研究では、平成10年度厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)の助成を受け、不具合情報の整備、使用法の改善等、医療用具の適正使用を目的として、「眼内レンズ及びコンタクトレンズの適正使用に関する研究」、「医療用具の添付文書の記載要領に関する研究」、「医療用具の不具合情報等の適正管理に関する研究」の3課題について研究を実施した。

ここに平成10年度の研究成果をまとめ、研究報告書として刊行する。今後の医療用具の適正使用の向上に資することを願うものである。

平成11年3月31日

佐藤 道夫

## 研究組織

主任研究者： 佐藤 道夫 国立医薬品食品衛生研究所 療品部  
埋植医療用具評価室 室長

分担研究者： 澤 充 日本大学 医学部 教授

分担研究者： 酒井 順哉 名城大学 都市情報学部 教授

## 目 次

1. 総括研究報告 ----- 1  
(佐藤道夫)
2. 眼内レンズ及びコンタクトレンズの適正使用に関する研究 ----- 7  
(澤 充)
3. 医療用具の添付文書の記載要領に関する研究 ----- 49  
(酒井順哉)
4. 医療用具の不具合情報等の適正管理に関する研究 ----- 91  
(酒井順哉)
5. 不具合情報の国際動向調査及びデータベース構築に関する研究 ---- 151  
(佐藤道夫)

厚生科学研究費補助金総括研究報告書

## 医療用具の適正使用に関する研究

平成10年度厚生科学研究費  
医薬安全総合研究事業

主任研究者 佐藤道夫  
(国立医薬品食品衛生研究所)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

## 医療用具の適性使用に関する研究

主任研究者 佐藤 道夫 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 室長

**研究要旨：** 様々な素材の眼内レンズについてその組織適合性を検討する目的で手術後何らかの理由で摘出された眼内レンズについて組織学的検討を行った。またコンタクトレンズに関連する眼障害の臨床と現在各企業が作成しているレンズとレンズケアの使用説明書の記載方法について検討した。一方、医療用具全般の取扱説明書等作成の実態を調査した結果、未だ添付文書の記載要領の自主基準が十分でないため、医療機関および製造業者で構成する研究班で添付文書の基本的記載要領ガイドラインの策定を行った。市販後の情報管理体制の整備は、不具合発生時の迅速対応および不具合原因分析による再発防止対策に極めて重要である。各企業におけるインプラント用具の情報管理体制の実態と情報開示の意識を調査するとともに、「医薬品等安全性情報報告制度」のあり方について今後の検討事項を明らかにした。また、用具の埋植摘出記録事項の国際基準案の作成に貢献すると共に、欧米の不具合情報の実情を調査し、国内の不具合情報に関するデータベースを試作した。本研究によって医療用具の適正使用に関する問題点が明らかになった。

分担研究者 澤 充（日本大学教授）  
酒井順哉（名城大学教授）

### A. 研究目的

医療用具は動物実験や小規模の臨床試験等によって評価承認されているが全ての不具合を予測する事は難しい。また、市販時に意図されたものとは異なった使用法によって、本来の機能が十分発揮されず、不具合が起こることが少なくない。不具合情報の整備、使用法の改善等、医療用具の適正使用を目的として下記の分野において研究を行う。

眼科における主要な埋植または接触型医療用具である眼内レンズ(IOL)、コンタクトレンズ(CL)の適正使用に関する検討を目的とした。IOLは白内障術後の視力矯正として年間50万の眼内への挿入が行われ、CLは屈折異常の矯正法として年間100万枚のレンズが使用され、視機能の維持、向上に重要な役割を果たしている。しかし、製品の質を含む不適切な使用は、失明を含む重篤な視力障害を生じるが、その実態および適正使用に関する検討は十分になされていない。本研究においては様々な素材の開発の進むIOLについて、そ

の組織適合性を検討する目的で、手術後何らかの理由で摘出されたIOLについて組織学的検討を行った。またコンタクトレンズについてはCLに関連する眼障害の臨床、およびレンズとレンズケアの使用説明書の記載方法についての検討を行った。

医療用具が臨床現場で適正かつ安全に利用されるためには、医療用具の安全設計や品質管理に配慮することはもちろん、医療用具の動作原理、操作方法、禁忌事項が分かり易く明確に記述された取扱説明書等の添付文書が不可欠である。今回、医療用具の添付文書の体裁・表現方法とともに記載項目について、そのガイドラインを策定することを試みた。医療用具の記載要領ガイドラインの策定により、製造業者／輸入販売業者が添付文書を作成する際の記述方法および記述すべき項目が明確となるだけでなく、作成された添付文書がガイドラインの基準を満足しているかどうかを新規認可申請時に評価することもでき、医療用具の安全性情報の強化を図ることが期待できる。

医療用具の市販後の安全性確保に関する企業の情報管理体制については、トラッキング制度が特定医療用具に義務づけられているものの、十分な追跡記録がなされているとは言い難く、その他の医療用具についても医薬品の場合に比して殆ど未整備である。医療用具の新クラス分類や安全性確保に関する国民の意識高揚等を背景に、現行のトラッキング制度の充実を図り、医薬品でのGPMSPに準じた企業における情報管理体制構築のための研究が必要である。今回、平成9年度国立医薬品食品衛生研究所請負研究において蓄積したインプラント用具の調査データか

ら、追跡記録に必要なデータが何処まで企業によって管理されているかを調査するとともに、各インプラント用具の管理情報および公開可能な情報を解析し、個々の項目データの桁数を調査した。これによって、インプラントデータシステムの構築に必要なデータベースの基本的考え方を提案するとともに、「医薬品等安全性情報報告制度」の持つ問題点の分析、及び積極的に活用される方策について提案する。トラッキングの基本的な要素である埋植・摘出時に記録すべき最少限の事項に関する国際基準案の作成を目指すことと、欧米の医療用具不具合情報報告制度の実情を調査すると共に、国内の不具合情報に関するデータベースを試作することも研究の視野に入れた。

## B. 研究方法

眼内レンズの組織適合性に関する組織学的検討では、眼内レンズ学会会員を中心に摘出IOLの提供を依頼し、このレンズ回収に関するシステムの構築を通して得られたIOLについて、材質による細胞反応の差異の検討と、白内障手術後の水晶体嚢での細胞反応による細胞外マトリックス沈着の検討を主要課題とし、1)免疫組織化学を中心とした付着細胞の細胞生物学的検討、2)付着細胞数と材質の関係、3)付着細胞数と挿入期間又は背景疾患の関係、4)水晶体嚢での水晶体上皮細胞を中心とした結合組織代謝の解析、の各項目について光学顕微鏡および電子顕微鏡による免疫組織学的検討を行った。

コンタクトレンズの適正使用に関する検討では、CLによる眼障害の実態調査(CLの装用形態とレンズケア、眼科救急外来

受診者におけるCL関連症例の実態、CL眼障害の臨床)、及び適正使用に関する今後の施策について検討を行った。調査は日本大学医学部附属病院板橋病院における救急外来受診眼科患者を対象にした。また、日本コンタクトレンズ協会の協力を得て、CL説明書の検討を行った。

医療用具の添付文書記載要領ガイドラインを策定するにあたって、1997年前後における医療用具の製造業者／輸入販売業者が加入する各協会／工業会における取扱説明書等の自主基準について、各協会／工業会の事務局に添付文書の記載要領自主基準の資料提供を求めた。さらに、医療用具の各製造業者／輸入販売業者を対象として、取扱説明書の作成の実態とともに今回標準化したガイドラインを作ることに對する意識を調査した。これらの調査結果を考えながら、病院ユーザー(医師、臨床工学技士等)、製造業者、輸入販売業者等からなる研究班を組織し、医療の安全に関する研究会で策定した「ユーザーから見た医療用具の添付文書の記載要領(案)」を叩き台として、医療用具別の基本的ガイドラインを研究班メンバーによる重要度評価によってまとめた。

不具合情報等の適正管理に関して、現行のトラッキング制度が現在の企業における正確に実施されているかを調査するために、インプラント用具における情報管理の実態調査データの分析を試みた。特に、今回は、その実態調査データの中から、医療用具毎に管理されている項目とそのデータ桁数を明確にするとともに、これらの情報を公的機関に公開できるか否かについて、特定医療用具とそれ以外のインプラント用具の場合と比較した。

さらに、これらのデータ傾向から、インプラントデータシステムのデータベース構築の提案を行った。

国際標準化機構の議論に参加し、埋植・摘出時に記録すべき最少限の事項の作成に関わった。英国の不具合情報収集の実態について調査すると共に、米国FDAがインターネットのWebページで公開している不具合情報の生データをダウンロードしてMS Access上でデータベースを構築した。厚生省が集積している国内の企業、医療機関からの不具合報告に関するデータベースを試作すると共に、Webサーバー上でデータを直接検索可能な方法を検討した。

### C. 研究結果・考察

回収された摘出IOL 83個、またはIOL挿入を受けていたアイバンクアイ10眼を検索対象とした。その結果水晶体上皮細胞、および一部マクロファージ系細胞は、ともに細胞外マトリックスを産生するが、摘出IOL表面の細胞において細胞外マトリックス合成に影響を与えるトランスフォーミング成長因子群、塩基性線維芽細胞成長因子の産生が確認できた。眼内レンズに対する細胞反応は、基本的には、異物肉芽腫反応と水晶体の創傷治癒反応である。しかし、両群の細胞の相互反応の解明や、異物界面での水晶体上皮細胞の形質変化の誘導と細胞外マトリックス産生の誘導のメカニズム、IOLの材質の違いによる細胞、組織の反応の差異等については不明な点が多く、研究課題として残されている。IOLの材質の違いによる細胞、組織の反応の差異に関しては、これまでも研究報告はあるが、信頼性のある

結果を得るためには、PMMA以外の材質の摘出IOLのさらなる集積が必要である。一方、同一材質によるIOLでも、摘出までの期間、摘出の原因となった基礎疾患(糖尿病網膜症や、眼内感染等)や手術方法、手術侵襲の大小、さらには、同一材質でも光学部形状の差異により、その生体反応が左右される可能性があり検討が必要である。また、眼内は他の生体組織と異なり、異物(IOL)の物性の一つである接触角(水濡れ性)と細胞付着能とが関連しにくい組織であることが示唆されており、留意する必要がある。

CL関連眼障害症例は救急外来受診眼科患者数の約7%を占めていることが判明した。これらの多くの症例ではCLの適正使用が守られておらず、その原因には適正使用についての知識、情報の欠如等が根底にあると考えられた。また、日本コンタクトレンズ協会の協力を得て、CL説明書の検討をおこなった。資料の提供会社は協会加盟会社の23社であった。提供を受けた取り扱い説明書は、終日装用ソフトCL(SCL)は71種類(内、1日毎のディスプレイブルSCL 2種類、2週毎ディスプレイブル5種類、カラー(整容目的)2種類を含む)、連続装用SCLは7種類(内、ディスプレイブルタイプ5種、煮沸等により終日装用での再装用可能が5種、重複)、終日装用ハードCL(HCL)は49種、連続装用HCLは18種であった。各説明書について記載内容、記載法についての検討を行った。CLによる眼障害は医療用具による副作用報告制度の対象になっているにもかかわらず、現在まで十分な認識と理解が得られていない。この理由としては1)CLの眼障害が本報告制度の対象となっていること

の知識が無い、2)CL眼障害は頻度的に高く、また軽症例が多い、3)装用者の不適正使用が多い、等様々な理由があげられる。眼科救急受診例に占めるCL眼障害の頻度が高いことが判明したが、知覚が鋭敏な角膜障害を主体とするため、眼痛、流涙等の眼症状が強く、翌日の一般外来診療を待てずに救急外来を受診せざるを得ない例が多い理由の主因としてあげられる。こうした受診状態からはCL眼障害に対する医療機関の整備とCL眼障害の抑制、予防対策について説明書を含む患者教育、情報の提供方法についての検討の必要性が考えられた。

医療用具の協会/工業会が策定した取扱説明書等の自主基準の調査結果から、主に医療機器製造を中心とする協会/工業会には自主基準が存在したが、医療材料・医療器材等を中心とする協会/工業会には存在しない傾向が強いことが分かった。このことは、製造・販売の対象となる医療用具が、薬事法で安全性情報提供に指定された医療用具であるか否かに影響するものと考えられた。また、各製造業者/輸入販売業者に対して行ったアンケート調査結果から、取扱説明書の必要性は大方認めているもの、取扱説明書の作成組織および管理体制には企業間で大きな相違があることが分かった。また、取扱説明書の記載については、各企業の自己評価で一応満足する傾向にあるものの、作成目的をPL対策とする企業が約7割あった。医療用具の添付文書記載要領ガイドラインを標準化した仕様とすることに関しては、医療用具のクラス分類等の配慮が必要であるものの、約7割の企業が望ましいと回答した。今回策定し



た記載要領ガイドラインは、医療用具を医療機器、医療器材、医療材料の3分類にわけ、班会議メンバーに対して記載項目の「必須」、「必要」、「あればよい」、「不要」の4段階で回答を求めたものを集計し、「必須」であるものだけを抽出し、医療用具の添付文書記載要領ガイドライン(暫定案)として策定した。

不具合情報の管理に関連して、インプラント用具の製造・輸入業者への調査の有効回答件数は57件(インプラント用具の製造・販売を取りやめた企業52社を除く実質有効回答率は55.9%)であった。また、製造・輸入・販売業者におけるインプラント用具別の情報保存の調査回答は、企業数46社(29.8%)、延べ126種(18,026件のアイテム)の集計結果を得た。その結果、特定医療用具及びそれ以外のインプラント用具の包装に表示されるロット番号及びシリアル番号は、「英数字」、「数字のみ」、「バーコード」で表示される傾向にあるが、用具自体に表示されるロット番号及びシリアル番号は、「英数字」又は「数字のみ」で表示される傾向にあり、シリアル番号に関しては様々な理由で表示されない場合が多い。また、インプラント用具の商品属性情報、ロット番号、シリアル番号の情報保存は、「電子保存」か「書類保存」で実施されているが、情報検索についてはやや脆弱である。公的機関への情報開示の意識は、「商品情報」及び「病院関連情報」については高いが、「患者情報」及び「埋植情報」については様々であった。公的機関への情報開示の不可理由は、商品情報及び病院関連情報については「営業・取引上」、「製造機密」、と言った理由が多く、患者情報及び埋植情報

については「記録・保存がない」、「情報がない」、等の理由が多い。また、インプラントデータシステム構築の有用性に関する意識は、大方、「役立つ」と回答されたが、インプラントデータシステムに対する関連情報提供の意識は、「重要であり協力したい」と「重要であるが協力できない」の意見に大きく分かれた。また、インプラント用具別に細分化した調査結果からは、特定医療用具およびそれ以外のインプラント用具に関して類似した傾向となった。各管理項目の使用桁数には類似した傾向が見られるものの、各企業によって様々であることが分かった。以上のインプラント用具の調査から、現在の不具合発生原因の捕らえ方に関する提言とともに、トラッキングの基礎データをインプラントデータシステムに適用するための基本的考え方を提案した。

国際基準案での用具の供給者が記録・保持すべき項目としては、a)用具の流通鎖の一つ前の供給者のidentity、b)供給先のidentity、c)用具名とカタログ番号、d)シリアル番号、ロット番号、バッチ番号等個別用具を特定できる情報の4項目が挙げられた。また、医療機関が記録・保持すべき項目としては、a)医療機関名と所在地、b)埋植・摘出が行われた場所、c)埋植・摘出が行われた日付、d)患者のidentity、e)用具の供給者のidentity、f)用具名とカタログ番号、g)シリアル番号、ロット番号、バッチ番号等個別用具を特定できる情報、h)適応、i)埋植体内位置、j)摘出時の体内位置、の9項目が列挙された。日本国内でも迅速なフォローアップが可能になるよう、記録の徹底と電子化を目指してゆく必要が

あろう。英国の不具合情報は年に4500件余りと報告数が多く、データベースに蓄積されていてパソコンで検索可能であった。米国FDAの不具合情報は、93-96年の4年間で約36万件という膨大なデータがあったが、これを Access上で独自のデータベースに構築し、容易な検索を可能にした。医療用具は国際企業が多いこともあり、輸入品については当然の事ながら、類似品等のデータは非常に参考になる。今後も適宜、データベースを更新し、最新の情報をフォローしてゆく必要がある。一方、厚生省が集積している不具合報告に関するデータベースを試作して、800件以上の紙ベースのデータを入力した。また、インターネットを介して、Accessのデータを直接、Webブラウザで検索可能な方法を検討した。インターネット等を使用して公開可能な情報を広く流すことは重要であり、情報をフィードバックすれば、結果的に情報も集まりやすくなると思われる。国内の不具合報告に関しては厚生省が電子化を目指して検討中であり、本研究の結果が非常に役立つと考えられる。

#### D. 結論

本研究により埋植したIOLに対する細胞反応を明らかにすることができた。IOLの生体適合性の評価には、IOL表面の細胞反応に加えて接する周辺組織(水晶体嚢)の病理組織学的検索は必須であると考えられ、水晶体嚢の付着しているIOL、および付着細胞数と材質の関係についてシリコン及びソフトアクリル製IOLについての検討が今後の研究課題として残された。CLによる眼障害はほとんどが不適正使用

によるものであることが判明した。ユーザーの立場にたった不適正使用の是正が今後の検討課題である。

添付文書のガイドライン(暫定案)は、医療機器、医療器材、医療材料別に最小限記載すべき項目をまとめたもので、各企業において取扱説明書等の作成の参考資料となることを期待したい。また、本ガイドライン(暫定案)を基に、厚生省のクラス分類を含めた詳細分類におけるガイドラインについては、関係業界団体の協力を得ながら、さらに具体的なガイドラインとして完成させて行きたい。

インプラント用具の製造/輸入販売業者に対して安全情報管理の実態と情報開示の意識を調査した。不具合情報を広く集積することが重要であり、情報提供が円滑に行われるようなシステムを考えてゆく必要がある。今後、医師等へのアンケートによって報告制度への周知を図ると共に問題点を明らかにし、トラッキング制度充実、及び企業における情報管理体制のあり方についての提言等を作成し、関係業界等への普及・定着を図りたい。

トラッキングの基本的な要素でもある、埋植・摘出時に記録すべき事項の国際基準案の作成に貢献すると共に、欧米の医療用具不具合情報の実情を調査した。さらに、国内の不具合情報に関するデータベースを試作して平成年度の約800件のデータを入力すると共に、ネットワークでの活用方法についても検討した。

本研究によって医療用具の適正使用に関する問題点が明らかになったが、引き続き実効のある方策を求めて研究を続けてゆく必要がある。

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

眼内レンズ及びコンタクトレンズの  
適正使用に関する研究

(医療用具の適正使用に関する研究)

平成10年度厚生科学研究費  
医薬安全総合研究事業

分担研究者 澤 充  
(日本大学 医学部)

## 眼内レンズ及びコンタクトレンズの 適正使用に関する研究

分担研究者 澤 充 日本大学医学部教授

**研究要旨：** 眼内レンズ、コンタクトレンズは視機能の維持、向上に重要な役割を果たしている医療用具であるが不具合、不適正使用は重篤な眼障害を生じる。本研究においては様々な素材の開発の進む眼内レンズについてその組織適合性を検討する目的で手術後何らかの理由で摘出された眼内レンズについて組織学的検討を行った。またコンタクトレンズについてはコンタクトレンズに関連する眼障害の臨床、および適正使用をはかるために現在各企業が作成しているレンズとレンズケアの使用説明書の記載方法についての検討を行った。本研究は眼内レンズ、コンタクトレンズの適正使用に有用な結果が得られた。

### A. 研究目的

眼科における主要な埋植または接触型医療用具である眼内レンズ、コンタクトレンズの適正使用に関する検討を目的とした。眼内レンズは白内障術後の視力矯正として年間50万の眼内への挿入が行われ、コンタクトレンズは屈折異常の矯正法として年間100万枚のレンズが使用され視機能の維持、向上に重要な役割を果たしている。しかし製品の質を含む不適切な使用は失明を含む重篤な視力障害を生じるがその実態および適正使用に関する検討は十分になされていない。本研究においては様々な素材の開発の進む眼内レンズについてその組織適合性を検討す

る目的で手術後何らかの理由で摘出された眼内レンズについて組織学的検討を行った。またコンタクトレンズについてはコンタクトレンズに関連する眼障害の臨床、およびレンズとレンズケアの使用説明書の記載方法についての検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 眼内レンズの組織適合性に関する組織学的検討

1998年1月1日から1998年12月31日（消印有効）までに、IOLインプラントデータシステム委員会に送付された摘出 IOL 83個、または IOL 挿入を受けていたアイバ

ンクアイ10眼を検索対象とした。表1. に前房、後房IOLのいずれであるか、及び摘出 IOL の材質の内訳を示した。また表2. に摘出IOLの送付施設を示す。

摘出 IOL および眼球は、1 標本以外、10%フォルマリン固定の上、本委員会に送付された。1 標本は、乾燥された状態で送付された。観察は、細胞の性状を詳細に検討するための免疫組織化学的検索と、摘出 IOL 全体での細胞や非細胞成分の付着状態を俯瞰できるヘマトキシリン、エオジン染色による光学顕微鏡観察を行った。水晶体嚢が付着している標本に関しては、水晶体嚢も組織病理学的検索の対象とした。

組織学的研究項目としては眼内レンズについて材質による細胞反応の差異の検討と白内障手術後の水晶体嚢での細胞反応による細胞外マトリックス沈着の検討を主要課題とし、以下の項目について光学顕微鏡および電子顕微鏡による免疫組織学的検討を行った。

- (1) 免疫組織化学を中心とした付着細胞の細胞生物学的検討
- (2) 付着細胞数と材質の関係
- (3) 付着細胞数と挿入期間又は背景疾患の関係
- (4) 水晶体嚢での水晶体上皮細胞を中心とした結合組織代謝の解析

使用した1次抗体は以下に示すものである。

- (1) 各種抗マクロファージ抗原抗体
- (2) 抗上皮抗原抗体
- (3) 抗MMPs抗体
- (4) 抗TIMPs抗体
- (5) 抗トランスフォーミング成長因子β 1-3抗体

- (6) 抗トランスフォーミング成長因子β 受容体I-III抗体
- (7) 抗塩基性線維芽細胞成長因子抗体
- (8) 各種細胞外マトリックス抗体

## 2. コンタクトレンズの適正使用に関する検討

コンタクトレンズ(CL)による眼障害の実態調査および適正使用に関する今後の施策の検討について検討を行った。

- 1) CLの装用形態とレンズケア
- 2) CLによる眼障害の検討
  - (1)眼科救急外来受診者におけるCL関連症例の実態
  - (2)CL眼障害の臨床
- 3) 適正使用に関する検討

調査対象として日本大学医学部附属病院板橋病院における救急外来受診眼科患者を対象にコンタクトレンズ関連眼障害症例の検討を行った。日本コンタクトレンズ協会の協力を得て、CL説明書の検討をおこなった。

## C. 研究結果

### 1. 眼内レンズの組織適合性に関する組織学的検討

水晶体上皮細胞、および一部マクロファージ系細胞は、ともに細胞外マトリックスを産生するが、本年度の研究で摘出 IOL 表面の細胞において細胞外マトリックス合成に影響を与えるトランスフォーミング成長因子群、塩基性線維芽細胞成長因子の産生が確認できた。眼背景疾患とこれら成長因子群の産生細胞の挙動については今後ともを検討を要する課題である。付着細胞数と材質の関係については、シリコーン及びソフトアクリル製IOL

標本の集積が未だ不十分であり、今後の研究課題として残されている。付着細胞数と期間、背景疾患の関心の検討の結果、術後一定期間を経ると付着細胞数は減少する傾向にあると判断された。さらに解析対象を追加して検討する必要がある。また、水晶体嚢の組織病理については、後発白内障に陥ったヒト水晶体嚢内面に、摘出 IOL と同様の細胞外マトリックス成分の沈着が検出されたことを受け、細胞外マトリックスの産生に関与する各種サイトカイン及びマトリックス分解酵素群の検討、細胞外マトリックス代謝に関係する成長因子(トランスフォーミング成長因子群)や酵素群(マトリックスメタロプロテアーゼ群)の発現を中心にした組織病理学的な検索により後発白内障に陥った水晶体嚢では、トランスフォーミング成長因子群やマトリックスメタロプロテアーゼ群の発現が亢進しているとの結果を得た。

## 2. コンタクトレンズの適正使用に関する検討

### 1) CLの装用形態

CLの装用形態はCLの素材と緊密な関係を有しているが、CLの医療用具としての認可条件としては、終日装用(就寝時は装用をおこなわない)と連続装用(1週間を限度として就寝中も装用)に大別される。更にCL装用後の使用期限としてCLを眼表面からはずしたら再使用しないタイプ(ディスポーザブルタイプ)と一定期間(2週~3カ月)で交換する定期交換タイプおよび従来型タイプとがある。この使用期限と装用法との組み合わせについてレンズ毎に認可を取得し、医療用具として使用に供

されている。

### 2) レンズケア

レンズ装用にはディスポーザブルタイプを除いてレンズケアが必要で、SCLにおいては加熱(煮沸)消毒のみが認可されていたが、近年、薬液消毒法も認可され、これに伴う問題点も生じている。薬液消毒は煮沸器具、電源などを必要としないが、基本的な問題としてアカントアメーバなどの嚢胞には無効であることがあげられ、その他としては操作上の問題、誤用などがある。前者は消毒法の限界に関する問題でもあり、今後レンズケアについてその目的と限界および適正な操作についてどのように使用者に理解を容易にらしめるかについてあらためて検討する必要があるとの結果を得た。

### 3) CLによる眼障害の検討

CLによる眼障害は医療用具による副作用報告制度の対象になっているにもかかわらず、現在まで十分な認識と理解が得られていない。この理由としては、a) CLの眼障害が本報告制度の対象となっていることの知識が無い、b) CL眼障害は頻度的に高く、また軽症例が多い、c) 装用者の不適正使用が多いなど様々な理由があげられる。一方で眼科医組織での全国規模の調査もおこなわれてはいるが、その内容にはレンズ処方状の問題(過矯正など)、全症例数、母集団の扱いなどの点から結果の選択、統計的意義の解釈に難しい問題を含んでいるのが実情であった。

コンタクトレンズ眼障害に関する調査(対象期間は平成8年からの3年間)では日本大学医学部附属病院板橋病院における救急外来受診眼科患者数の約7%をCL関連症例が占めていることが判明した。また

その受診者の年齢は20歳～30歳代が多く、これはCL装用者の母集団の年齢分布を反映するものと考えられた。また性別では女性にやや多く、これもCL装用母集団の状態を反映するものと考えられる。受診時間は救急外来が対象とはいえ、夜間の受診が多いことを特徴としていた。調査結果を(1)平成8年4月～10年3月、(2)平成10年4月～11年2月にわけ別紙に示す。

#### 4) CL眼障害の臨床

CL眼障害例について、急性角・結膜障害と亜急性慢性障害とにわけて検討をおこなった。急性障害には点状表層角膜症、3-9°ステイニング、細胞浸潤、角膜潰瘍、消毒・保存液の誤用にさらにわけることができた。亜急性～慢性障害としては巨大乳頭性結膜炎、パンヌス血管侵入、角膜内皮細胞障害などにわけられた。

#### 5) 適正使用に関する検討

CLは体内埋植医療用具とは異なり医師が処方し、患者が管理、使用する医療用具である。従って医療側が正しい知識によって処方し、患者に装用指導を行うことはもとより、患者も適切に使用するための知識と情報を有する必要がある。しかしながらCL装用における適応、限界について両者が十分に理解しているとは言いがたく、CL眼障害症例についてみるとこうした知識、情報の欠如が必ず存在している。今回、日本コンタクトレンズ協会の協力を得て、CL説明書の検討をおこなった。資料の提供会社は協会加盟会社の23社であった。提供を受けた取り扱い説明書は終日装用SCLレンズは71種類(内、1日毎のディスポーザブルSCL 2種類、2週毎ディスポーザブル5種類、カラー(整容目的)2種類を含む)。連続装用SCLは7種類

(内、ディスポーザブルタイプ5種、煮沸等により終日装用での再装用可能が5種、重複)、終日装用HCLは49種、連続装用HCLは18種であった。

説明書は表紙にレンズ名と装用に関する記載がなされているが、終日、連続などの記載場所、文字のサイズは一定ではない事、また記載のない説明書もあった。

#### D. 考察

##### 1. 眼内レンズの組織適合性に関する組織学的検討

眼内レンズ(IOL)に対する細胞反応は、基本的には、異物肉芽腫反応と水晶体の創傷治癒反応である。しかし、両群の細胞の相互反応の解明や、異物界面での水晶体上皮細胞の形質変化の誘導と細胞外マトリックス産生の誘導のメカニズム、IOLの材質の違いによる細胞、組織の反応の差異など不明な点が多く、研究課題として残されている。

IOLの材質の違いによる細胞、組織の反応の差異に関しては、これまでも研究報告はあるが、信頼性のある結果を得るためには、PMMA以外の材質の摘出眼内レンズのさらなる集積が必要である。一方、同一材質によるIOLでも、摘出までの期間、摘出の原因となった基礎疾患(糖尿病網膜症や、眼内感染など)や手術方法、手術侵襲の大小、さらには、同一材質でも光学部形状の差異によりその生体反応が左右される可能性があり、検討が必要である。また、眼内は、他の生体組織と異なり、異物(IOL)の物性の一つであるの接触角(水濡れ性)と細胞付着能とが関連しにくい組織であることが示唆されており、留意する必要がある。

## 2. コンタクトレンズの適正使用に関する 検討

CL眼障害は知覚が鋭敏な角膜障害を主体とするため、眼痛、流涙などの眼症状が強く、翌日の一般外来診療を待てずに救急外来を受診せざるを得ない例が多い理由の主因としてあげられる。こうした受診状態からはCL眼障害に対する医療機関の整備とCL眼障害の抑制、予防対策の必要性が考えられた。

CL眼障害の原因としてはレンズの過剰装用、ケア不良レンズの安易な装用、レンズ装脱手技の未熟、レンズケアの誤操作などが主体をなしていた。一方、この一年間の特徴としてはディスプレイレンズ装用例での受診の増加が著明となっている。この原因としては、ディスプレイレンズはレンズサイズ（CLの規格、すなわち直径、ベースカーブ）が単一または多くて二種類であり、その適用となる角膜は限定されていることの知識が乏しいことがあげられる。レンズの直径、ベースカーブはCLと角膜形状との関係、即ちフィッティングに関係し、タイトフィッティングではレンズの動きが悪く、レンズ下の涙液交換が不十分になり、角膜は低酸素障害を生じる。ディスプレイレンズ（SCL）は低含水SCLと高含水SCLとにわけられるが、高含水SCLは低含水SCLよりも装用中に含水率の低下などによるレンズの動きの低下を生じ易い可能性がある。一方フィッティングがルースな場合はレンズの固定が悪く、視力の変動を生じるため良好な矯正視力が得られず結果的にレンズを使用しない可能性が高く、角膜障害を生じる可能性は減じる。またディスプレイという名称のため

に安易に装用する心理的問題点の可能性も指摘されている。ディスプレイレンズについては上記のようにレンズ規格が単一であることからレンズ度数のみをもってレンズの決定、装用が可能であるとの誤った知識、情報のもとに医師の検査が必要な医療用具としての認識が使用者に稀薄でインターネットを介しての購入などの動きもみられ、安全な使用の促進に関する検討が必要であると考えられる。

本文の内容はCLの実際の装用、取り外しの手技、装用を容易にするためのスケジュールとその説明、レンズケアの製品とその使用方法からなり各社で工夫がなされている。この際、使用している用語、製品の目的などの記載においてケアなどの実際の手技についての説明のあとに製品の種類、目的が記載されているものその逆の記載のものがあり、いずれが理解に有用であるかは検討の結果、決められたものであると考えられるが用語、製品の成分、目的について記載したあと実際の手技を説明する順序の方が読みやすかつ理解し易いと考えられた。基本的な事項については書式の統一化についての検討の必要性が考えられた。

CL装用になれるためのスケジュール説明、CLの装脱手技は一度理解すれば不要になる可能性の説明である一方、レンズケアはケア毎またはレンズの汚れの程度によって選択する必要がありその都度参考にする項目である。したがってレンズケアの記載とCL装用スケジュール、装脱法についての記載法に関して再度検討する余地があると考えられた。また、装用状の問題点については異物感、見え方な



どについてある程度の原因と対策に関しての記載がなされているが、レンズケア溶液の誤用などの場合、水道水で洗眼後医師の診察を受けることとの内容を中心に記載がなされている。こうした内容で止むを得ないと考えられるが、ある程度具体的にどのような症状、眼障害が生じるかについての記載が或方が理解が得られ易いのではないかと考えられた。

裏表紙には説明書作成年月について明確な記載のあるもの、ある程度の略記載のもの、記載のないものの3者にわかれていた。資料は改訂される可能性もあることから、作成年月は明瞭な形で記載すべき事が考えられた。

## E. 結論

本研究により埋植した眼内レンズに対する細胞反応を明らかにすることができた。眼内レンズの生体適合性の評価には、眼内レンズ表面の細胞反応に加えて接する周辺組織(ここでは、水晶体嚢)の病理組織学的検索は必須であると考えられ、水晶体嚢の付着している IOL、および付着細胞数と材質の関係についてシリコン及びソフトアクリル製 IOL についての検討が今後の研究課題として残された。コンタクトレンズによる眼障害はほとんどが不適正使用によるものであることが判明した。ユーザーの立場にたって不適正使用の是正に関する事項があることが考えられ今後の検討課題である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 山中昭夫, 三宅謙作, 中前勝彦, 玉井 信, 稲富 誠, 山本 節, 澤 充, 石橋達朗,

雑賀司珠也, 江口秀一郎, 大鹿哲郎: 眼内レンズインプラントデータシステム委員会の概要と活動報告(第2報) 摘出眼内レンズの組織病理学的検討の活動報告(1997年度). IOL & RS 12:111-115, 1998.

- 2) Saika S, Miyamoto T, Yamanaka A, Kawashima Y, Okada Y, Tanaka S-I, Yamanaka O, Ohmi S, Ohnishi Y, Ooshima A: Immunohistochemical evaluation of cellular deposits on posterior chamber intraocular lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 758-765, 1998.
- 3) Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T, Okada Y, Tanaka S, Ohmi S, Minamide A, Yamanaka O, Ohnishi Y, Ooshima A, Yamanaka A: Prolyl 4-hydroxylase subunits,  $\alpha$ -smooth muscle actin and extracellular matrix components on human lens capsules with lens implants. *Exp Eye Res* 66:283-294, 1998.
- 4) Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T, Okada Y, Tanaka S, Yamanaka O, Ohnishi Y, Ooshima A, Yamanaka A. Immunolocalization of hyaluronan and CD44 in quiescent and proliferating human lens epithelial cells. *J Cataract Refract Surg* 24: 1266-1270, 1998.
- 5) Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T, Okada Y, Tanaka S, Yamanaka O, Ohnishi Y, Ooshima A, Yamanaka A. Immunohistochemical identification of proteoglycan types in fibrotic human capsules with intraocular

- lens implants. Jpn J Ophthalmol 42 : 368-372, 1998.
- 6) Saika S, Miyamoto T, Kimura M, Ohmi S, Ohkawa K, Kawashima Y, Ohnishi Y, Ooshima A, Yamanaka A. Degenerated lens epithelial cells in rabbit and human eyes after intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg 24:1396-1398, 1998.
- 7) Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T, Okada Y, Tanaka S, Yamanaka O, Ohinishi Y, Ooshima A. Pathological findings in a lens capsule and a silicone intraocular lens extracted from an eye with chronic infectious endophthalmitis. Jpn J Ophthalmol 46: 456-460, 1998.
- 8) 菅原麻紀、澤 充、他：コンタクトレンズ装用者にみられたアカントアメーバ角膜炎 5 症例。眼科、40:461-467, 1998
- 9) 岩崎 隆、稲田紀子、澤 充：コンタクトレンズ障害による救急外来受診状況。眼科、 40:721-726, 1998
- 10) 佐藤敦子、澤 充：コンタクトレンズによる角膜・結膜障害。眼科、41: 143-148, 1999

**表 1 対象眼内レンズの内訳**

前房レンズ	7 個
後房レンズ	7 6 個
ポリメチルメタクリレート	5 9 個
シリコーン	8 個
アクリル	8 個
ガラス	1 個
アイバンクアイ	1 0 眼

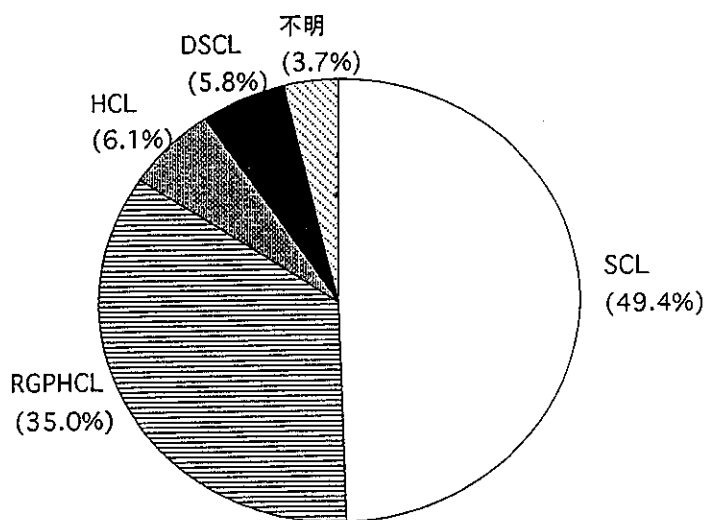
**表 2 標本送付施設(50音順)**

関東労災病院眼科	昭和大学医学部藤ヶ丘病院眼科
眼科三宅病院	杉田眼科病院
木村眼科内科病院	総合新川橋病院眼科
九州大学医学部眼科	武田眼科医院
京都市立病院眼科	東海眼科医院
熊本眼科医院	東京大学医学部眼科
神戸海星病院眼科	日本大学板橋病院眼科
公立昭和病院	沼津市立病院眼科
国立名古屋病院眼科	橋本市民病院眼科
済生会栗橋病院眼科	福島県立医大眼科
新日鉄八幡記念病院眼科	横浜旭中央総合病院眼科
昭和大学医学部眼科	和歌山県立医大眼科

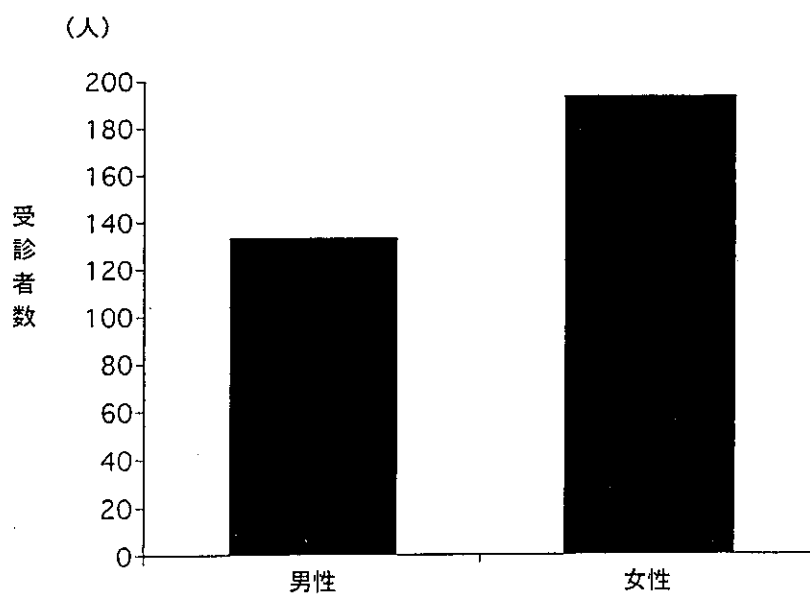
# コンタクトレンズ眼障害に関する調査結果

眼科救急外来受診例での解析結果

1. 平成 8年4月～10年3月



コンタクトレンズ種類別受診患者数：平成8年4月-10年3月



性別受診患者数：平成8年4月-10年3月