

20000827

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12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12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、使用法の改善、不具合情報の整備、実際の用具における安全性等、医療用具の適正使用を目的として、「コンタクトレンズ、眼内レンズの適正使用に関する研究」、「医療用具等の添付文書記載要領ガイド策定に関する研究」、「医療用具の安全性情報の報告・公開に関する研究」、「医療用具の溶出試験情報の調査」「不具合情報のデータベース構築に関する研究」の5課題について研究を実施した。

ここに平成12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13年3月30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	名城大学大学院 都市情報学研究科	教授
分担研究者：	佐藤 温重	昭和大学 歯学部	教授

目 次

1. 総括研究報告 -----	1
	(佐藤道夫)
2. コンタクトレンズ、眼内レンズの適正使用に関する研究 -----	13
	(澤 充)
3. 医療用具等の添付文書記載要領ガイド策定に関する研究 -----	47
	(酒井順哉)
4. 医療用具の安全性情報の報告・公開に関する研究 -----	111
	(酒井順哉)
5. 医療用具の溶出試験情報の調査 -----	155
	(佐藤温重)
6. 不具合情報のデータベース構築に関する研究 -----	173
	(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12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

医療用具の適正使用に関する研究

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： ①眼内レンズ(IOL)の生体適合性に関して摘出IOLを回収する全国的組織、回収IOLの病理および機械物理学的検査システムの構築を行った。約100例のIOLが回収され、病理組織学的検討で摘出IOL表面の水晶体上皮細胞の増殖は、PMMA製IOL、シリコーンIOL、アクリルIOLに比較して、ハイドロゲルIOLで著明に強かった。コンタクトレンズ(CL)による眼障害の軽減を目的にCLによる眼障害の実態の継続調査、CLの関係する組織等を検討した。眼障害の実態は頻度は僅かに減少傾向も見られるものの、ディスプレイタイプでの障害の増加がみられた。②医療用具を使用者が安全かつ適正に使うためには、「医療用具等の添付文書記載要ガイドブック」の作成が必要と考え、医療用具の製造業者／輸入販売業者および関連する工業会／協会に対して添付文書や自主的ガイドライン作成状況の調査を行った。調査結果から、添付文書および自主的ガイドラインの作成は十分でないため、医療用具を医療機器・医療器材・医療材料の3つに大別し、各記載事項を「必須の要求事項」、「推奨事項」、「参考事項」の3段階で重み付けするとともに、GHTFの記述を配慮した「医療用具等の添付文書記載要領ガイドブック」(第1版)の策定を行った。③医療用具の不具合発生をなくすため、製造／輸入販売業者における安全性情報管理と、医療機関における不具合報告体制ならびに安全性情報の院内周知体制やリスクマネジメント委員会の組織化など不具合再発防止対策が重要と考え、医療用具の安全性情報の報告・公開に関する実態調査を通して、そのあり方を提言するとともに、「医療用具安全性情報報告書」(案)の作成を行った。④PVC製グローブ2製品を唾液に1時間および24時間接触させるとDEHPが0.87~1.41および1.10~2.32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 溶出した。アルコール処理後は、約0.1および約0.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ までに減少した。臨床使用条件における推定一日摂取量は報告されているTDIの最小値以下であった。義歯裏装材練和試料の人工唾液浸漬においては、DBPの溶出が最初の2時間までに生じ、7日間持続していた。7日間の総溶出量は8.82~12.69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。両用具ともに製品によりフタル酸エステル類の溶出量に差があった。⑤米国及び国内の医療用具不具合情報の試作データベースにセキュリティ強化を図ったインターネットでの利用が可能なシステムを付加した。また、資料の電子化とネットワークでの利用についても可能にした。これらの研究によって上記5分野での医療用具の適正使用に関する問題点を明らかにできたと共に、対策についても言及できた。

分担研究者 澤 充 (日本大学教授)
酒井順哉 (名城大学教授)
佐藤温重 (昭和大学教授)

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、実際の用具における安全性等、医療用具の適正使用を目的として下記の5分野において研究を行った。

近視や白内障術後遠視などの屈折異常の矯正にコンタクトレンズ(CL)、眼内レンズ(IOL)は不可欠の医療用具である。IOLは年間70万例程度の手術が行われ、QOLに大きな貢献をしている。しかし、IOLに対する細胞反応の本態である異物肉芽腫反応と水晶体の創傷治癒反応は完全に解明されたとは言えない。また、IOLの材質は多様化しているため、より良好なIOLの開発を目的に摘出IOLを回収する組織の構築と回収IOLの生体適合性、眼内での変形について検討を行った。また、CLは角膜という体表で最も弱い組織の表面に直接接触するために不適切な装用や生体特性に適さないレンズの使用は眼表面の障害を生じる。近年、装用者の様々なニーズに対応できるレンズが開発され、装用形態、レンズケアが多岐となる一方で装用上の注意に対するコンプライアンスの低下による眼傷害は減少していない。本研究は眼傷害の減少を目的にCLの適正装用に関

係する因子の検討を行った。

医療用具を使用者が安全かつ適正に使うために、「医療用具等の添付文書記載要領ガイドブック」の作成が必要と考え、医療用具の製造・輸入販売業者および関係工業会／協会の意見を参考に、医療機関および製造業者の委員で構成する研究班を組織し、医療用具の添付文書記載要領のあり方や記述すべき事項について検討を行った。さらに、研究成果として、医療用具の工業会／協会の自主的ガイドラインとなる「医療用具等の添付文書記載要領ガイドブック」(第1版)の策定を試みた。

医療用具の不具合発生をなくすため、製造／輸入販売業者における安全性情報管理と、医療機関における不具合報告体制ならびに安全性情報の院内周知体制やリスクマネジメント委員会の組織化など不具合再発防止対策が重要と考え、製造・輸入販売業者および医療機関に対して、医療用具の安全性情報の報告・公開に関する実態調査を通して、その問題点と改善策を検討した。

医療用具の安全性を確保するためには、健康への影響が懸念される化学物質の溶出量の検討が不可欠である。歯科で 사용되는医療用具からの内分泌攪乱物質の溶出動態を調査する目的で、市販のポリ塩化ビニル(PVC)製グローブおよび可塑剤を含む義歯裏層材を唾液等に浸漬し、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)の溶出量を計測し、不具合の原因の解明および適正医療用具選別の方策の確立を試みた。

医療用具の適正使用を図るためには、

不具合事例の把握も重要な要素である。これまで、米国、及び国内の不具合情報に関するデータベースを試作し、インターネットでの利用を可能にしたが、今年度はセキュリティを考慮したインターネットでの利用も可能にすることを目的とした。さらに、各種参考資料を電子化して、データベース内で参照可能にすることを試みた。

B. 研究方法

摘出IOLの回収、研究組織として設置したインプラントデータシステム委員会(日本眼内レンズ屈折手術学会内)に提供された摘出IOL、104個を対象とした。摘出IOLは、二次元的変形の解析の目的で、写真撮影後、組織病理学的検討を行った。組織検査としては染色による光学顕微鏡観察、および摘出IOL表面の成長因子群の産生細胞を主体に免疫組織化学検査を行った。また、囊内にIOLが固定された状態で送付された標本は、IOL表面での水晶体上皮細胞の反応を光学顕微鏡で観察した。一方、CLによる眼障害(CL眼症)はレンズをはずした後に眼痛が生じることが多いため一般診療時間外に眼科を受診する率が高い。したがって、日本大学医学部附属板橋病院救急外来受診症例を対象に調査を行った。また、重篤例について症例の前眼部写真を含む病態の調査を行った。さらに、医療側として日本コンタクトレンズ学会、日本眼科医会、製造側として日本コンタクトレンズ協会から資料提供を受けた。またCLに関する社会的動向についての資料収集を行った。

また、平成11年度に策定した「医療用具等の添付文書記載要領基準ガイド(案)」の

妥当性を検証するため、平成12年10月に日本医療機器関係団体協議会に加盟する工業会／協会(20団体)に配布し、その考え方や記載項目について意識調査を行った。

平成11年度に一般病床200床以上の医療機関1,894施設を対象に行った調査結果で得た医療機関への提言を確認するため、昨年の回答協力者に各医療機関の病院長を加え、報告書にまとめた提言の賛否を設問形式にまとめ、調査を行った。また、現在、厚生労働省が各医療機関に配布している「医薬品・医療用具等安全性情報」の確認状況とともに、「医療用具等安全性情報報告書」の様式に関する改善の必要性についても調査した。

PVC製グローブ2製品から円板試料を作成し、一群は無処理で、他の一群は消毒用アルコール1分間処理後に無菌ヒト唾液に片面のみを接触させ水平回転下で、37℃、1,2,6,24時間保持した。唾液は内部標準物質およびヘキサンを加え攪拌後ヘキサンを相を分画し、溶出したDEHP、フタル酸モノエチルヘキシル(MEHP)、DBPなどをGC/MSにより測定した。また、義歯裏層材2製品についても作成した試料を、人工唾液15mlに浸漬し、37℃、1,2,6,12,24時間、3日、7日間浸漬した。人工唾液中に溶出したフタル酸エステル類をグローブと同様の方法で測定した。

さらに、国内の紙ベースの不具合報告試用データのデータベースへの取り込みを行い、セキュリティ強化を図るため、利用ユーザーの特定、通信内容の暗号化方法を検討した。さらに、各種紙媒体の資料をスキャナーで画像読み取り後、PDF化すると共に、PDFファイル内の画像に含

まれる文章の検索も可能にすることを試みた。

C. 研究結果・考察

IOLの摘出理由としてはIOLの偏位、脱臼による摘出が最多であり、他には網膜硝子体疾患などの併発眼疾患であった。これらは眼内レンズそのものの材質等が原因ではなく手術操作または独立に生じた内因性眼疾患が原因である。また、度数の相違例もあったが、その原因は不明である。病理組織学的検討のうち走査電子顕微鏡観察では、PMMA製IOLやアクリルIOLの表面には、マクロファージや異物巨細胞が観察されるのに対して、シリコンIOL表面には細胞性付着物がほとんど観察されなかった。また、他の細胞についてもシリコンレンズでは細胞付着が他の材質のレンズと比較して有意に少なかった。残存水晶体前囊からIOL光学部前面への水晶体上皮細胞の増殖は、PMMA製IOL、シリコンIOL、およびアクリルIOLと比較して、ハイドロゲルIOLで著明に強かった。光学部の変形については支持部の変型はthree-piece型の方がone-piece型よりも有意に大きかった。また光学部中心の偏位はthree-piece型の方が小さかった。眼内埋植期間と変型、偏位との間に有意差はなかった。透過型電子顕微鏡所見は、ハイドロゲルIOLに付着する残存水晶体囊の細胞外マトリックスのコラーゲン線維形成が、PMMA製IOLやシリコンIOLと異なり、非常に未熟な細胞外マトリックスが著明な細胞増殖と共に検出されかつ、囊混濁内の水晶体上皮細胞密度が高いと考えられた。材質特性は細胞との親和性が良好であることが逆に細胞増殖

にとってより好ましい環境であったことが示唆される。

CL眼傷害については、眼科救急外来受診例は2,466例であり、そのうちCL眼症は164例であった。受診原因となった装用レンズの種類はソフトコンタクトレンズ(SCL)がハードレンズに比較して約3倍以上の頻度であり、ディスポーザブルタイプの頻度の増加が著明であった。CL眼傷害の原因としては装用者に対する指導、情報不足のほか、医療側に問題があると考えられる症例も44例存在した。CL角膜感染症の検討では、全38例の中でディスポーザブルタイプによるものが21例を占めていた。原因病原体では細菌が最も多いが、臨床的には感染症が疑われても原因病原体が検出、同定できない例が過半数を占めた。他にアカントアメーバ角膜炎は2例、真菌が1例存在した。日本CL学会、日本眼科医会では学会での講習会、情報提供などを実施している。しかし、医療用具の不具合情報提供についての知識の普及度が低いのも事実である。コンタクトレンズ学会、眼科医会を通じ医療用具の不具合情報提供制度の活用、啓蒙が必要である。日本コンタクトレンズ協会ではCLの適正装用に関して商品コンセプト委員会が中心となってSCLの分類およびレンズケアについての検討を行っている。社会的問題としてはディスポーザブルレンズを中心に問題点が指摘され、一部のレンズでは回収がなされた。厚生省からレンズケアに関し水道水を使用しないことなどの情報提供がなされマスコミでもひろく取り上げられた。レンズはケアが必要な医療用具であるとの認識が乏しく、レンズケアに対する注意喚起が必

要である。原因となった装用SCLとしてディスプレイザブルタイプの頻度が高いことは本調査の経過の大きな特徴である。ディスプレイザブルタイプの問題点を情報提供する必要があると考えられる。また、眼傷害の原因例としてレンズ処方に問題があると考えられる症例があり、使用者の不適切装用が指摘されることが多いが、医療側におけるレンズ処方、検査の質の向上についての検討も必要であると考えられた。

添付文書記載要領については、医療用具の関連工業会／協会への調査の結果、全20団体から回答が寄せられ、基準ガイド(案)の必要性や考え方に賛同するとともに、各団体で自主的に作成した添付文書記載要領ガイドラインに基準ガイド(案)の内容を盛り込む意識が高いことが分かった。しかし、自主的な添付文書記載要領ガイドラインの作成状況は全団体の約半数に留まり、改善意識とは裏腹にガイドライン作成の現状には相当の格差があることが分かった。本研究のまとめとして、各団体から本基準ガイド(案)に寄せられた具体的な意見や要望を参考にしながら、ISOとともに世界的な整合性として注目されているGHTFのLabelling for Medical Devicesとの整合性も含めて基準ガイドの内容を吟味し、「医療用具等の添付文書記載要領ガイドブック」(第1版)を策定した。このガイドブックでは、医療用具を医療機器、医療器材、医療材料の3つに大別し、各記載事項を「必須の要求事項」、「推奨事項」、「参考事項」の3段階で重み付けするとともに、GHTFの記述と重複する記載事項には下線を施し、各記載項目の重要度を明確にした。医療用具

の関連工業会／協会では、加盟する企業に対する添付文書記載要領ガイドラインを自主的に策定しているのが約半数であり、各工業会／協会において添付文書の作成に対する意識の格差を感じた。また、医療機関で使用する医療用具以外に、在宅や家庭において患者や介護者によって使われる医療用具についても、その使用者が異なるものの、添付文書の記載要領の重要性は同様であることを指摘した。

一方、安全性情報の調査結果から、「安全性情報の院内での通知体制や定期的に閲覧できる体制の確立」、「配布資料の全員配布や回覧」、「リスクマネジメント委員会の組織化」、「臨床工学部門の組織化」、「医療用具の不具合やヒヤリ・ハット事例をリスクマネジメント委員会に吸い上げる体制の確立」、「不具合やヒヤリ・ハット事例を厚生省に報告できる体制の整備」などの医療機関に対する提言が妥当であることが裏づけられたが、提言を実践することに関して、「現状の診療業務だけで忙しい」、「リスクマネジメント委員会は他の委員会で代用できる」、「臨床工学部門を定員化する余裕がない」、「厚生労働省へ報告するメリットがない」、「院内全スタッフに配布・回覧は大変である」など、一部の「反対」の意見があり、改善の難しさを露呈した。調査の結果、1,037件(594施設)からの有効回答を得た。昨年の研究報告で提言としてまとめた「安全性情報の院内通知体制や定期的閲覧体制の確立」、「配布資料の全員配布や回覧」、「リスクマネジメント委員会の組織化」、「臨床工学部門の組織化」、「医療用具の不具合やヒヤリ・ハット事例の吸い上げ体制の確立」、「厚生労働省への不具合報告体

製の整備」についての賛否は、9割以上が「賛成」であった。また、「医薬品・医療用具等安全性情報」の入手・確認状況の調査では、「医師」、「薬剤師」では「把握している」が9割以上に達したものの、「看護婦」「臨床工学技士」で約5割、「診療放射線技師」で約6割、「臨床検査技師」で約4割でしか把握していないことが分かった。「医療用具安全性情報報告書」の書式・記載についての見直しに関する調査では、「現状でよい」とする回答が全体の約9割、「問題あり」とする回答が52件(5%)に留まったものの、「問題あり」のコメントには、「記載項目の見直し」、「報告者の拡大」、「レスポンスの要求」、「インターネットの活用」など、建設的かつ参考になる意見があった。

市販PVC製グローブ2製品中にはDEHP、DBP、ノニルフェノールなどが含まれていたが、ヒト唾液接触1時間および24時間でDEHPが0.87~1.41および1.1~2.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 溶出した。MEHPが0.05~0.47および0.41~0.30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 溶出した。消毒用アルコールで1分間処理したグローブ試料からのDEHP溶出量は減少し接触1時間および24時間で0.11~0.13および0.66~0.72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、MEHPは0.21~0.58および0.21~0.32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。アルコール処理で溶出量が減少した理由の1つはアルコールにDEHPが移行したためと考えられる。DEHPは唾液中のエステラーゼにより加水分解しMEHP、さらに2-エチルヘキサノールに分解すると考えられている。分解産物の生殖毒性の調査が今後必要である。DEHPの総溶出量はDEHP溶出量にMEHPに変化したDEHP量の和ということになる。調査した製品のDEHP総溶出量を比較すると

製品により2倍の差があった。PVC製グローブから唾液へのDEHP総溶出量は0.9~2.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。この値は唾液浸漬実験で得たものであり口腔内での溶出量を示すものと考えられる。グローブ使用時における唾液との接触面積は約110 cm^2 であり、接触1時間および24時間の総溶出量は100~207 μg および166~289 μg となる。歯科治療で延べ1時間グローブが唾液と接触し、唾液の20%が嚥下され他は口腔洗浄やバキュームで排除されると仮定すると、体重20kgの子供の摂取量は1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、報告されている耐容1日摂取量(TDI)5, 37, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の最小値以下である。一方、裏層材の2製品を人工唾液中に浸漬したときDBPの溶出が認められた。DBPの溶出が最初の2時間までに生じ、7日間の総溶出量は8.82、12.69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。裏層材の使用は高齢者に限定されているが、臨床使用条件における推定1日溶出量は110~157 μg で、最大摂取量は1.8~2.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ である。

不具合データベースは、イントラネットでのみ試験的運用をしてきたが、将来的に、厚生労働省を始めインターネットを経由した安全対策関係者からの利用も可能とするため、セキュリティ強化が必要と考え、種々の方策を採用した。①ファイアーウォールを独自に設けたこと、②認証コードなしにはアクセスできないようにしたこと、③パスワード管理を設けたこと、④通信内容を暗号化したこと、である。また、今回、各種試験結果、当該用具の使用説明書などの紙ベースの参考資料を画像PDF化することを試みた。データ量が多いため、参照には時間がかかるが、検索も可能で有用である。現状で

の問題は、米国FDA事例の検索スピードがやや遅いことである。データ数が多いことから基本的に目覚ましい改善は困難であるが、用具の分類ごとのデータベースを作成すれば、データベース自身をコンパクトにでき、検索速度の改善が期待できよう。最も根本的なこととして、不具合情報が医療機関から届きやすくする方法を工夫することが非常に大切である。折角のシステムも、データの蓄積がなければ何の役にも立たず、むしろ限られた情報から最適とは言えない結論が引き出されてしまうこともあり得る。データの集積が何よりも肝腎であろう。

D. 結論

IOLの生体適合性の検討には、まだ多くの研究課題が残されている。近年、新規材質のIOLが導入されたが、IOLの材質の違いによる細胞、組織の反応の差異(生物学的・界面的適合性)や材質の生体内劣化に関して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など)や手術方法、手術侵襲の大小によりその生体反応が左右される可能性があり、詳細な検討が必要である。

わが国では高酸素透過性のガス(酸素)透過性ハードレンズ(GPCL)の有用性が認識され欧米とは異なり、GPCLの頻度がSCLよりも高いという特殊な環境下にあった。しかし、ディスプレイブルレンズの導入と薬液消毒法の導入は、SCLの頻度を増加させる効果を生じ、CL眼傷害の軽減を期待させたが、眼傷害は確実に増加する傾

向にあった。原因としては、簡便なレンズケア、またはレンズケアに対する注意の欠如が根底にあると考えられる。CLは角膜表面で使用されるものであり、現時点では眼表面の生理的環境に影響を与えないCLは存在せず、むしろ環境を破壊する可能性があることを理解し、あらたな情報提供のあり方を構築する必要があると結論される。

本研究で、「医療用具等の添付文書記載要領ガイドブック」(第1版)を作成したが、関連する工業会/協会に対して配布することで、医療用具の添付文書記載要領の自主的ガイドラインに役立てることを期待するとともに、「ガイドブック」を希望する各工業会/協会に加盟する企業に対しては、工業会/協会を通して、「ガイドブック」(別冊)が配布できるように検討していきたい。このような活動から、医療用具を製造/輸入販売する企業が、使用者にとって分かり易い添付文書を作成することが一般的となることを期待するとともに、医療機関ユーザーが添付文書を把握することの重要性については今後、関連する学会報告を通して啓蒙を図りたい。

今回の調査から、厚生労働省の「安全性情報」の提供の仕方や「医療用具安全性情報報告書」の書式について改善すべき点を明確にした。しかし、現在の医療機関において医療スタッフの業務量、人員増加やシステム改善の経費面、不具合報告によるインセンティブ、「安全性情報」の配布方法など多くの問題点が山積していることが推測でき、問題解決には医療機関、厚生労働省のいずれも医療用具の安全性確保に向けて様々な角度からの改善努力

を押し進める必要がある。

また、大学歯科病院で使用されているPVC製グローブ2製品の片面を唾液に1時間および24時間接触させるとDEHPが0.87～1.41および1.10～2.32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 溶出した。アルコール1分間処理試料のDEHP溶出量は、約0.1および約0.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ まで減少した。臨床使用条件での溶出量は95.2～155 μg 、アルコール消毒後では12.2～14.2 μg であり、推定一日摂取量は報告されているTDIの最小値以下で直ちに使用禁止する必要はないと考えられる。義歯裏装材練和試料の人工唾液浸漬において、DBPの溶出が最初の2時間までに生じ、7日間持続していた。7日間の総溶出量は8.82～12.69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。グローブ、裏層材ともに製品によりフタル酸エステル類の溶出量に差があり、比較的溶出量の少ない製品の選択使用が望ましい。

米国、及び国内の不具合情報に関するデータベースを試作し、国内の試用データ、及び米国の約36万件の報告を検索可能にすると共に、セキュリティを強化したインターネットでの利用についても可能にすることができた。また、諸資料についてもコンピュータ可読形式で参照でき得るシステムを構築できた。今後は、データを蓄積することによって、非常に有用なシステムとなることが期待される。

以上、5分野の研究によって医療用具の適正使用に関する問題点を明らかにすることができたと共に、今後の方策についても指針を示すことができた。

E. 研究発表

論文発表

○遠藤純子、崎元 暢、嘉村由美、庄司 純、

澤 充：急性水症様所見を呈する細菌感染を生じた円錐角膜の2症例。眼科、42(5)：711-714, 2000

○稲田紀子、澤 充：II臨床所見とその考え方 結膜炎。細菌性結膜炎、アレルギー性結膜炎、巨大乳頭結膜炎。258-265, 2000、メジカルビュー社

○Saika S, Miyamoto T, Kawashima Y, Okada Y, Yamanaka O, Ohnishi Y, Ooshima A: Immunolocalization of TGF-beta 1, -beta 2, and -beta 3 and TGF-beta receptors in human lens capsules with lens implants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 238: 283-93, 2000

○Saika S, Miyamoto T, Okada Y, Yamanaka O, Ohnishi Y, Ooshima A: Transforming growth factor-beta isoform proteins in cell and matrix deposits on intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 26: 709-715, 2000

○宮本武、三宅謙作、谷藤泰寛、雑賀司珠也、河島義治、岡田由香、山中修、大西克尚。液状後発白内障嚢内の細胞外マトリックス沈着。IOL & RS (日本眼内レンズ屈折手術学会雑誌) 14, 293-297, 2000.

○大鹿哲郎、天野史郎、新家 眞、馬嶋慶直、Leaming DV: 1999年日本眼内レンズ屈折手術学会会員アンケート。IOL&RS 14:380-389, 2000.

○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活動報告(第4報) -摘出眼内レンズの組織病理学的検討の活動報告(1999年度) -。IOL & RS, 15:58-62, 2001

○澤 充：体にやさしい新素材 はっきり見

- える眼内レンズ。NHKきょうの健康、3月号 62-65, 2001
- 酒井順哉、池田卓也、大久保 憲、小野哲章、寺町教詞、北野達也、廣瀬 稔、泉 孝吉、鏡 仁、藤重隆一、百村明德、林 四郎、古賀義久、白井 昇、東 昌成、矢田部 利彰：医療用具等の添付文書記載要領に関する研究、平成11年度厚生省厚生科学研究(医薬安全総合研究事業)分担研究報告書、名城大学、常川印刷、2000.
 - 酒井順哉、池田卓也、大久保 憲、小野哲章、北野達也、寺町教詞、廣瀬 稔、泉 孝吉、鏡 仁、藤重隆一、百村明德：医療用具の添付文書記載要領ガイドに関する意識調査研究、医科器械学、70(10), 575-576, 2000.
 - 酒井順哉、池田卓也、大久保 憲、小野哲章、北野達也、寺町教詞、廣瀬 稔、泉 孝吉、鏡 仁、藤重隆一、百村明德、林 四郎、古賀義久、白井 昇、東 昌成、矢田部 利彰：医療用具クラス分類を考慮した添付文書の記載要領に関する研究、医科器械学、70(10), 577-578, 2000.
 - 酒井順哉：インプラント用具の安全情報管理の実態に関する調査研究、医科器械学、69(10)542-543, 1999.
 - 酒井順哉：医療用具の事故防止のために取り組むべき課題、月刊薬事、42(12), 3053-3060, 2000.
 - 酒井順哉、糸満盛憲、小野哲章、櫛田賢次、川口良人、川田志明、桜井靖久、佐藤道夫、澤 充、妙中義之、冨澤康子、中村達雄、二村雄次、林 浩一郎、外 須美夫、本郷敏雄、宮川俊平、目黒 勉：医療用具の不具合情報等の適正管理に関する研究、平成11年度厚生科学研究(医薬安全総合研究)分担研究報告書、名城大学、常川印刷、2000.
 - 酒井順哉、糸満盛憲、小野哲章、櫛田賢次、川口良人、川田志明、桜井靖久、佐藤道夫、澤 充、妙中義之、冨澤康子、中村達雄、二村雄次、林 浩一郎、外 須美夫、本郷敏雄、宮川俊平、目黒 勉：医療用具の不具合発生の実態と不具合報告の意識に関する調査研究、医科器械学、70(10), 453-454, 2000.
 - 酒井順哉：「医療事故防止とリスク管理」医療機器のリスクマネジメント、新医療、No.311, 85-89, 2000.
 - 酒井順哉：医療用具適正使用のための安全教育の考え方、医科器械学、70(6), 267-271, 2000.
 - 酒井順哉：患者の安全のために医療用具の製造・使用で考慮すべき課題、医療福祉設備における療養者の安全、21-25, 2000

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

コンタクトレンズ、眼内レンズの
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12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)

コンタクトレンズ、眼内レンズの 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)

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(IOL)の生体適合性に関して摘出IOLを回収する全国的組織、回収IOLの病理および機械物理学的検査システムの構築を行った。本システムを日本眼内レンズ屈折矯正手術学会内に設置し、毎年約100例のIOLの回収が得られ、病理組織学的検討および変形に関する機械的特性の検討を行った。眼内レンズの摘出理由としては眼内レンズそのものの材質等が原因ではないものであった。摘出IOL表面には、マクロファージと異物巨細胞が検出された。付着細胞はシリコンレンズで他の材質のレンズと比較して有意に少なかった。残存水晶体前囊からIOL光学部前面への水晶体上皮細胞の増殖は、PMMA製IOL、シリコンIOL、およびソフトアクリルIOLに比較して、ハイドロゲルIOLで著明に強かった。光学部の変形の検討では支持部の変型はthree-piece型の方が有意に大きかった($p=0.0116$)。また光学部中心の偏位はthree-piece型の方が小さかった($p=0.0148$)。眼内固定期間と支持部の変型と光学部中心の偏位の間に有意差は見られなかった。

コンタクトレンズによる眼障害は視覚情報に依存することの大きいQOLに直接影響し、医療経済上の損失となる。本研究では眼障害の軽減、着用者のコンプライアンスの向上をはかるためにその問題点の検討を行った。検討の内容はコンタクトレンズによる眼障害の実態について継続調査を行うとともに、医療関係者側としての日本眼科医会、日本コンタクトレンズ学会、製造者側（日本コンタクトレンズ協会）の動向、社会における問題点にわけて検討した。眼障害の実態としては頻度、程度については僅かに減少傾向も見られるものの、一方でレンズケアが不要または少ないとされるディスポーザブルタイプでの障害の増加がみられた。医療側ではコンタクトレンズの流通での適正な取り扱い、使用をはかるために他の医療用具としての扱いとは異なる医師の関与、処方のある方についての検討が必要との考えがみられる。製造者側の問題としてはレンズケアを含めてソフトコンタクトレンズの分類に対し、協会内部での意見の相違があること、レンズの分類およびレンズケアについての情報提供での問題があることが考えられた。社会的には厚生労働省のレンズケアに関する通知を受けて関心が高まる一方で若年層でのレンズ取り扱い、ケアでのコンプライアンスの低下があることが考えられた。ディスポーザブルレンズの出現と薬液消毒法を中心とするレンズケアの方法の大きな変化のなかでコンタクトレンズによる眼障害の実態把握、レンズの適正装用に関する情報提供、流通過程の整備など変化の実態に則した、従来とは異なる対応と対策が必要である。

A. 研究目的

眼科領域で多数使用されている医療用具である眼内レンズ(IOL)およびコンタクトレンズの適正使用に関して以下の研究を行った。

IOLは白内障術後の視力矯正法としてその良好な光学特性から年間70万例程度の手術が行われ、QOLに大きな貢献をしている。しかし、IOLに対する細胞反応の本態である異物肉芽腫反応と水晶体の創傷治癒反応は完全に解明されたとは言えない。また、近年、IOLの材質も、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリエチルメタクリレート、シリコーン、アクリル、ハイドロゲルと多様化してきている。従って、材質の異なるIOLの生物学的・界面的生体適合性やIOL材質そのものの生体内での変化(劣化)を研究し、検討結果をフィードバックすることは、より良好なIOLの開発上、重要な課題である。本研究では多施設から摘出眼内レンズを回収し、眼内レンズの生体適合性、眼内での変形について検討を行った。

コンタクトレンズは我が国では欧米と比較して国民的特質ともいわれるほど多い近視を含む屈折異常の矯正法として眼鏡とともに重要な役割を担っている。コンタクトレンズは角膜という体表で最も弱い、無血管組織の表面に直接接触する状態で使用されるために不適切な装用や生体特性に適さないレンズの使用は眼表面の障害を生じる。長い間、レンズの特性は眼表面の生理的環境にとって大きな

負荷となる、または障害を生じ易かったため、その適応、装用者が限定される傾向にあった。しかし、近年の高分子化学の発達は眼表面の生理的環境、組織適合性にすぐれた素材の開発をもたらし、結果として装用者の様々なニーズに対応できるレンズが開発され装用形態、レンズケアが多岐となる一方で装用上の注意に対するコンプライアンスの低下による眼傷害もみられ、CLによる眼傷害は減少していない。良好な光学特性によるQ.O.L, Quality of Visionに寄与するためのCLであるが、CLの副作用、眼傷害は現在も存在している。こうしたCL眼症を減少させることは国民の健康維持、医療経済の面からも重要である。本研究においては眼傷害の減少を目的にCLの適正装用に関係する因子の検討を行った。

B. 研究方法

1. 摘出眼内レンズ

2000年1月1日から2000年12月31日までに、IOLインプラントデータシステム委員会に提供された摘出IOL 104個を検索対象とした。IOL挿入術を受けたアイバンクアイで、角膜移植に使用した残りの眼球5個は、10%フォルマリン固定液中に未検討のまま保存されている。前房IOL、後房IOLのいずれであるか、及び摘出IOLの材質の内訳を表1に示す。摘出IOLの6個には、水晶体嚢が付着していた。摘出IOLの送付施設を表2に、その摘出理由を表3に示す。

表3 摘出眼内レンズの摘出理由
(2000年1月1日から12月31日)

表1 提供された摘出眼内レンズの種類

前房レンズ	9個
後房レンズ	95個
ポリメチルメタクリレート(PMMA)製	--77個
シリコーン製	--6個
アクリル製	--7個
ヘパリンコートPMMA製	--4個
ハイドロゲル製	--1個
アイバンクアイ	5眼
合計	109標本

眼内レンズの偏位、脱臼	33
増殖性硝子体網膜症の硝子体手術時	18
角膜内皮障害	14
糖尿病網膜症に対する硝子体手術時	4
眼内炎	15
眼内レンズの度数差	12
外傷に対する手術時	4
硝子体出血に対する硝子体手術時	1
その他、不明	3
小計	104
アイバンクアイ	5
合計	109

表2 標本提供施設(50音順)(2000年1月1日から12月31日)

安藤眼科医院	住友病院眼科
今泉眼科病院	総合上飯田第一病院眼科
大阪府立病院眼科	銚子市立病院眼科
御代田中中央記念病院眼科	東海眼科医院
川野眼科	東京大学医学部眼科
眼科杉田病院	永田眼科病院
眼科三宅病院	西眼科病院
木村眼科内科病院	日本大学板橋病院眼科
県西部浜松医療センター眼科	沼津市立病院眼科
公立昭和病院	北海道大学医学部視覚病態学
国立仙台病院眼科	町田病院眼科
国立病院東京災害医療センター眼科	山田眼科医院
昭和大学医学部眼科	和歌山県立医科大学眼科
昭和大学豊洲病院	

摘出 IOL は、二次元的変形の解析の目的で、写真撮影を行った後、既報の如く、組織病理学的検討に供した。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(HE)染色による光学顕微鏡観察によった。水晶体嚢が付着している標本に関しては、水晶体嚢の組織病理も検討項目とした。foldable IOLとPMMAまたはPEMA製のIOLの表面付着細胞数を検討する目的で委員会開設後のHE染色を施されたfoldable IOLとPEMA製のIOLを用いて、異物反応を比較した。免疫組織化学的検討では、摘出 IOL 表面の細胞において細胞外マトリックス代謝に影響を与える成長因子群の産生細胞の挙動の研究を継続した。一方、嚢内にIOLが固定された状態で委員会に送付された標本の一部は前嚢を除去して、IOL表面での水晶体上皮細胞の反応を光学顕微鏡的に観察した。

2. コンタクトレンズ

(1)平成12年におけるCL眼傷害の実態調査 1) 救急外来受診症例調査

コンタクトレンズによる眼障害（CL眼症）の自覚症状は装用中にも発生するが、ソフトコンタクトレンズを中心にいわゆるレンズのバンテージ効果によりレンズ装用中は眼痛がマスクされレンズをはずした後に眼痛が生じることが多い。そのためCL眼症は一般診療時間外に眼科を受診する率が高い眼疾患である。したがって、CL眼障害の全体的特徴を捉えることを目的に救急外来症例を対象とする調査を行った。調査方法は眼科救急外来病歴

を基に本研究用に設定した調査用紙に転記、統計処理を行った。

2) CLの不適正な装用に起因すると考えられる感染症症例の検討

重篤例は医療機関で一次治療を受けたのちに二次、三次医療機関を紹介受診する例が多い。したがって感染症を含む重篤例については救急、一般外来の区別なく症例の調査を行った。かつ前眼部写真などの記録も行った。

(2)CLに関する関係団体の対応調査

1) 医療側：日本コンタクトレンズ学会、日本眼科医会

学会理事会での議事内容、眼科医会での活動内容について資料の収集を行った。

2) 製造側：日本コンタクトレンズ協会

日本コンタクトレンズ協会、特に製品コンセプト委員会との接触、資料提供を受けた。

3) 社会的対応

CLに関する社会的動向についての資料収集を行った。

C. 研究結果及び考察

(1) 摘出眼内レンズ

1) 眼内レンズの摘出理由

眼内レンズの摘出理由としてはIOLの偏位、脱臼による摘出が最多であった。これらは眼内レンズそのものの材質等が原因ではなく手術操作が原因である。また、度数の相違も原因となっているがこれは眼内レンズの度数表示の誤差またはレンズ選択のための術前検査の問題の両者の可能性が考えられるがいずれであるかは不明である。

2) 病理組織学的検討

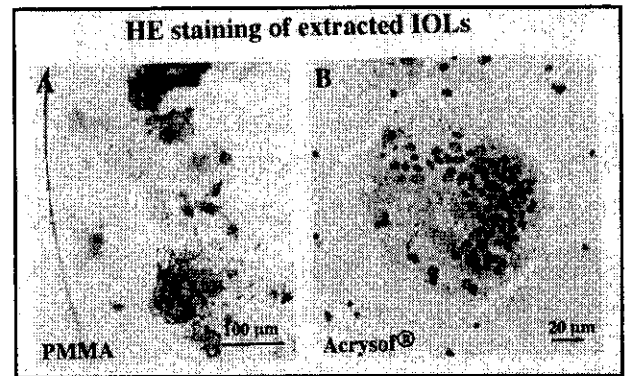
摘出IOL表面には、マクロファージと異物巨細胞が検出された(図1)。走査電子顕微鏡観察では、PMMA製IOLやソフトアクリルIOLの表面には、マクロファージや異物巨細胞が観察されるのに対して、シリコンIOL表面には細胞性付着物がほとんど観察されなかった。さらに、図2に示す如く、シリコンレンズでの細胞付着が他の材質のレンズと比較して有意に少なかったが、PMMA、PEMA、及びソフトアクリルIOLの間には有意差は検出されなかった。ヘパリンコートIOLでは、標本数が少ないが表面付着細胞数が少ない傾向にあった。残存水晶体前囊からIOL光学部前面への水晶体上皮細胞の増殖は、PMMA製IOL、シリコンIOL、およびソフトアクリルIOLに比較して、ハイドロゲルIOLで著明に強かった(図3)。

3) 光学部の変形の検討結果

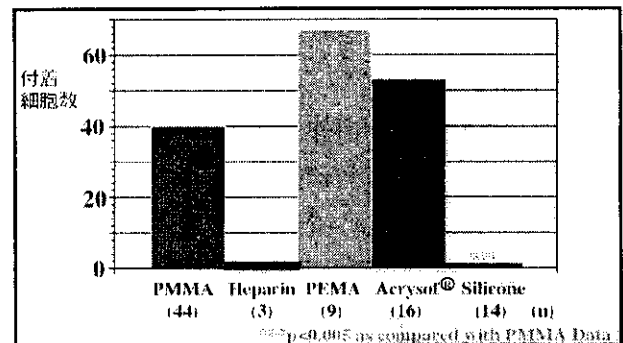
摘出IOLの内、後房レンズ型で、摘出時に光学部または支持部が切断されていないもの171眼(one-piece型75眼、three-piece型96眼、眼内固定期間0日~25年)で、変型と光学部中心の偏位を検討した。支持部の変型はthree-piece型の方が有意に大きかった($p=0.0116$)。また光学部中心の偏位はthree-piece型の方が小さかった($p=0.0148$)。眼内固定期間と支持部の変型と光学部中心の偏位の間には有意差は見られなかった。

考案

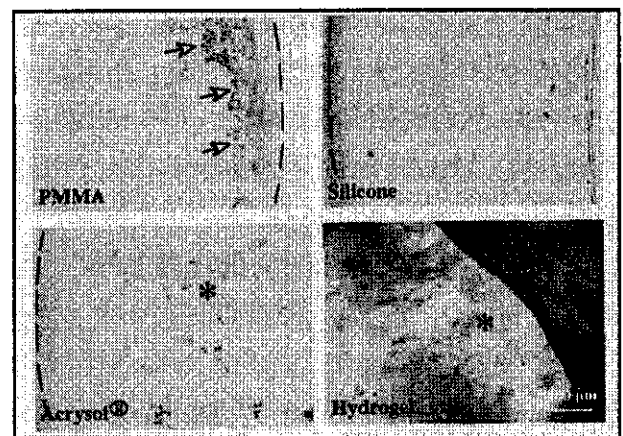
IOL表面の付着細胞数と期間、背景疾患の関係の検討の結果、術後一定期間を経ると付着細胞数は減少する傾向にあると



(図1) PMMA製IOL(A)とソフトアクリルIOL(B)表面に付着したマクロファージと異物巨細胞



(図2) 各種材質IOL前面の中央直径2ミリメートルでの付着細胞数



(図3) 摘出眼内レンズの検討

判断されるが、さらに解析対象を追加して検討する必要がある。

正常水晶体囊の上皮細胞では、Smad4は細胞質に局在するが、術後一定期間は、囊内に分布した線維芽細胞様の水晶体上皮細胞の核に局在し、その後、長期経過した症例（6.2年以降）では陰性化していた。また、再生水晶体線維に隣接した水晶体上皮細胞でも同様であった。残存水晶体囊内に増殖した水晶体上皮細胞がTGFbの影響下にあると結論付けることが出来る。

後発白内障の細胞外マトリックスはルミカンとケラタン硫酸プロテオグリカンの両者とも陽性で、創傷治癒過程での水晶体上皮細胞は、ケラタン硫酸プロテオグリカンとしてルミカンを沈着させることを見いだした。発現されたルミカンの糖鎖修飾状態をさらに詳細に検討する必要がある。これらの後発白内障で特異的に発現される遺伝子群の検索は、将来の後発白内障の治療法の開発の基礎データになるものと期待される。

囊混濁の細胞外マトリックス沈着のIOL材質による差異は材質と後発白内障や前囊混濁の発症の関係を知る上で重要な検討課題である。ハイドロゲルIOLでは、後発白内障が起こりやすく、また、前囊下の水晶体上皮細胞の増殖も著明であると他施設から臨床的に報告されているが、PMMA製IOLやシリコンIOLと異なり、ハイドロゲルIOLでは、前囊切開端（黄色矢印）からIOL光学部前面に水晶体上皮細胞

が増殖（赤矢印）していた。同部の透過型電子顕微鏡所見は、ハイドロゲルIOL(C)に付着する残存水晶体囊の細胞外マトリックスのコラーゲン線維形成が、PMMA製IOL(A)やシリコンIOL(B)と異なり、非常に未熟で、amorphousな細胞外マトリックスが著明な細胞増殖と共に検出されることを示していた。さらに囊混濁内の水晶体上皮細胞密度が高いと思われた。材質の細胞との親和性が良好である反面、細胞増殖にとってより好ましい環境であったことが示唆される。今後、標本を追加して検討を深める必要がある。

2. コンタクトレンズに関する検討

(1)平成12年におけるCL眼傷害の実態調査

1) 救急外来受診症例

日本大学医学部附属板橋病院救急外来受診症例を対象に調査を行った。平成12年度の板橋病院救急外来受診症例数は34,792例で、そのうち、眼科救急外来受診例は2,466例(7.1%)であった。眼科受診例中、CLに関係する症例（CL眼症）は164例（6.7%）を占めた。

月別症例分布（図4）は8、9月を中心とする夏期に多い傾向がみられた。

曜日別受診者分布（図5）では土日の週末が多いとの結果であった。

性別では女性が男性の約2倍になっている（図6）。年齢分布は従来どおり20歳から30歳代前半にピークが存在している（図7）。