

- ers, *Eye Contact Lens* 32 : 256-261, 2006
- 4) 星合竜太郎, 濱田いずみ : レンズケアに対するコンタクトレンズ使用者の意識. *日コレ誌* 49 : 119-123, 2007
  - 5) 柳井亮二, 植田喜一, 西田輝夫ほか : 市販多目的剤の消毒効果と細胞毒性の比較. *日コレ誌* 49 (補遺) : S13-S18, 2007
  - 6) 外園千恵, 今西二郎 : サイトカイン. *眼科 New Insight* 5 (木下 茂編), p154-165. メジカルビュー社, 1995
  - 7) Araki-Sasaki K, Ohashi Y, Sasabe T et al : An SV40-immortalized human corneal epithelial cell line and its characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 614-621, 1995
  - 8) Xue ML, Zhu H, Willcox MDP : The role of IL-1beta in the regulation of IL-8 and IL-6 in human corneal epithelial cells during *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *Curr Eye Res* 23 : 406-414, 2001
  - 9) 山下英俊 : トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF- $\beta$ )スーパーファミリーの眼組織における作用. *日眼会* 101 : 927-947, 1997
  - 10) Huang X, McClellan SA, Barrett RP et al : IL-18 contributes to host resistance against infection with *Pseudomonas aeruginosa* through induction of IFN-gamma production. *J Immunol* 168 : 5756-5763, 2002
  - 11) Santodomingo-Rubido J, Mori O, Kawaminami S : Cytotoxicity and antimicrobial activity of six multipurpose contact lens disinfecting solutions. *Ophthalm Physiol Opt* 26 : 476-482, 2006
  - 12) Imayasu M, Shiraishi A, Ohashi Y et al : Effects of multipurpose solutions on corneal epithelial tight junctions. *E Contact Lens* 34 : 50-55, 2008
  - 13) Wang Y, Zhang J, Yi X et al : Activation of ERK1/MAP kinase pathway induces tight junction disruption in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 78 : 125-130, 2004

\* \* \*

## 細菌性角膜炎臨床分離株に対する Fractional Inhibitory Concentration Index を用いた抗菌薬併用効果の検討

鈴木 崇 大橋 裕一

愛媛大学医学部眼科学教室

Effect of Antibiotic Combination against Bacteria Isolated from Keratitis Using Fractional Inhibitory Concentration Index

Takashi Suzuki and Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, School of Medicine Ehime University

細菌性角膜炎の治療においては、抗菌スペクトルを補う目的で複数の抗菌点眼薬をしばしば併用するが、他方、副次効果として、併用によって互いの薬剤の抗菌力が増強する可能性も考えられる。今回、細菌性角膜炎からの臨床分離株（ブドウ球菌属 22 株、レンサ球菌属 5 株、グラム陰性桿菌 7 株）に対して、レボフロキサシン (LVFX) + セフメノキシム (CMX)、LVFX + トブラマイシン (TOB)、LVFX + エリスロマイシン (EM)、LVFX + クロラムフェニコール (CP) の併用効果を *in vitro* において検討した。チェッカーボード法により、併用抗菌薬の単独使用時の最小発育阻止濃度 (MIC) と併用時の MIC を測定し、fractional inhibitory concentration index (FIC index) = [併用時の MIC (a) / 単独時の MIC (a)] + [併用時の MIC (b) / 単独時の MIC (b)] を算出したところ、ブドウ球菌属・レンサ球菌属に対しては LVFX + CMX の平均 FIC index が最も低く、グラム陰性桿菌に対しては LVFX + TOB の FIC index が最も低かった。これらの結果は、細菌性角膜炎に対して通常われわれが行っている empiric therapy (グラム陽性球菌 → LVFX + CMX, グラム陰性桿菌 → LVFX + TOB) の合目的性をさらに高めるものである。

Infectious keratitis is usually treated with a broad combination of antibacterial eyedrops, in order to cover the entire antibacterial spectrum. Combinations of antibacterial agents may result in increased antibacterial activity. To test this possibility, we investigated the effect of combinations of levofloxacin (LVFX) with cefmenoxime (CMX), tobramycin (TOB), erythromycin (EM) and chloramphenicol (CP) on infectious keratitis bacterial isolates (22 isolates of *Staphylococcus* sp., 5 isolates of *Streptococcus* sp. and 7 isolates of gram-negative rods). A checkerboard microtitration method was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and fractional inhibitory concentration (FIC) index (FIC = [MIC of combination (a) / MIC of drug (a) alone] + [MIC of combination (b) / MIC of drug (b) alone]). The lowest average FIC indexes occurred with LVFX + CMX in *Staphylococcus* sp. and *Streptococcus* sp., and with LVFX + TOB in gram-negative rods. These results indicate that LVFX + CMX and LVFX + TOB combinations are effective for treatment of keratitis caused by gram-positive cocci and gram-negative rods, respectively

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 25(11) : 1561~1565, 2008]

**Key words** : 細菌性角膜炎, FIC index, 最初発育阻止濃度, 併用効果, bacterial keratitis, FIC index, the minimum inhibitory concentration, the effect of combinations.

### はじめに

細菌性角膜炎は、日常臨床においてよく遭遇する疾患で、近年、コンタクトレンズ装用者に急増している。初期例を取り扱うことの多い第一線の診療現場では、臨床所見と的確な

問診、起炎菌リスト（コンタクトレンズ関連細菌性角膜炎を含む感染性角膜炎の原因菌を調査した全国サーベイランスの結果が役立つ<sup>1)</sup>）などから、初診時におおよその原因菌を予測し、有効と考えられる抗菌点眼薬を投与しているのが実情

[別刷請求先] 鈴木 崇 : 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 愛媛大学医学部眼科学教室

Reprint requests : Takashi Suzuki, M.D., Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shitsukawa, Toon-shi, Ehime 791-0295, JAPAN

である。

細菌性角膜炎の治療、特に empiric therapy では、抗菌点眼薬が併用される場合が多い。おもな目的は、抗菌スペクトルを広げ、できるだけ多くの菌種をカバーする点にある<sup>2)</sup>が、抗菌点眼薬の併用にさらなる付加価値があるか否かは明らかにされていない。近年、抗菌薬の併用効果の指標として、fractional inhibitory concentration index (FIC index) がよく用いられている<sup>3)</sup>。そこで今回、細菌性角膜炎から分離された臨床株に対する汎用抗菌点眼薬の FIC index を算出し、抗菌薬の併用増強効果について比較検討した。

## I 方 法

対象は、2002～2006年の間に愛媛大学医学部付属病院眼科で治療した細菌性角膜炎患者から分離された細菌 34 株である (表 1)。検討薬剤の軸はニューキノロン系抗菌薬の levofloxacin (LVFX) とし、その併用薬として、cefmenoxime (CMX), tobramycin (TOB), erythromycin (EM), および chloramphenicol (CP) を選択した。抗菌薬の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) ならびに FIC index の測定は、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)<sup>4,5)</sup> および ASM (The American Society for Microbiology)<sup>6)</sup> に準じた微量液体希釈法を用い、チェックボード法にて実施した。LVFX と各種併用薬剤を種々の濃度に組み合わせた液体培地 (cation-adjusted Mueller-Hinton broth : CAMHB, レンサ球菌属は CAMHB+2.5% ウマ溶血液を使用した) に菌液を接種し、35°C で好気培養した。16～24 時間の培養後に、菌の発育が認められない well の最小の薬剤濃度を MIC とし、FIC index を下記の計算式に従って算出した。

$$\text{FIC index} = \frac{\text{併用時の MIC (a)}}{\text{単独時の MIC (a)}} + \frac{\text{併用時の MIC (b)}}{\text{単独時の MIC (b)}}$$

FIC index は小数点以下 4 桁目を四捨五入して小数点以下 3 桁で表記した。また、得られた FIC index から、FIC index  $\leq 0.5$  を相乗作用、 $0.5 < \text{FIC index} \leq 1$  を相加作用、

表 1 対象とした臨床分離株

菌名	株数
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	6
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i> (CNS)	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Streptococcus</i> species other than <i>S. pneumoniae</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
合計	34

$1 < \text{FIC index} \leq 2$  を不関、 $\text{FIC index} > 2$  を拮抗作用と判定した。

## II 結 果

### 1. LVFX との併用による FIC index

全 34 株の菌種別の FIC index の平均値±標準偏差と、上記評価基準に基づいた分類を表 2 に示す。ブドウ球菌属 (22 株) の FIC index は、LVFX+CMX で  $1.05 \pm 0.48$  と最も優れており、つぎに LVFX+TOB が  $1.38 \pm 0.59$  で続いた。LVFX+CMX, LVFX+TOB の組み合わせにおいて相加作用を示した菌株の割合は、それぞれ 82%, 55% であったのに対し、LVFX+EM, LVFX+CP では、それぞれ、9%, 5% ときわめて少なかった。また、レンサ球菌属 (5 株) に対する FIC index の平均値±標準偏差は、LVFX+CMX で  $1.05 \pm 0.33$  と、ブドウ球菌属と同じく、最も良好な結果となり、つぎに LVFX+CP が  $1.20 \pm 0.45$  で続いた。一方、グラム陰性桿菌 (7 株) における FIC index は、LVFX+CMX, LVFX+TOB が、それぞれ  $1.04 \pm 0.44$ ,  $1.04 \pm 0.46$  と良好な数値を示した。本試験では、すべての菌種に対して相乗作用を示した併用薬剤の組み合わせ、または、拮抗作用を示した併用薬剤の組み合わせは認められなかった。

### 2. 併用による MIC の変化

ブドウ球菌属において、FIC index の良好であった LVFX+CMX, LVFX+TOB の併用時の MIC の変化を MIC 累積曲線 (図 1) と MIC<sub>80</sub> (表 3) で示す。LVFX の感受性は単独では  $0.12 \sim 128 < \mu\text{g/ml}$  であったが、CMX あるいは TOB との併用時には、それぞれ  $0.015 \sim 128 < \mu\text{g/ml}$ ,  $0.015 \sim 128 < \mu\text{g/ml}$  へと高度耐性株を除いて、2 倍から 8 倍程度、MIC 累積曲線が感性側へシフトした。また、LVFX 単独時

表 2 菌種別の FIC index と評価

		FIC index		評価の割合 (%)	
		Mean±SD	Range	相加	不関
ブドウ球菌属	LVFX+CMX	$1.05 \pm 0.48$	0.563~2	82	18
	LVFX+TOB	$1.38 \pm 0.59$	0.508~2	55	45
	LVFX+EM	$1.91 \pm 0.29$	1.0~2.0	9	91
	LVFX+CP	$1.95 \pm 0.21$	1.0~2.0	5	95
レンサ球菌属	LVFX+CMX	$1.05 \pm 0.33$	0.75~2	80	20
	LVFX+TOB	$1.73 \pm 0.61$	0.625~2	20	80
	LVFX+EM	$1.35 \pm 0.60$	0.75~2	60	40
グラム陰性桿菌	LVFX+CP	$1.20 \pm 0.45$	1.0~2.0	80	20
	LVFX+CMX	$1.04 \pm 0.44$	0.75~2	86	14
	LVFX+TOB	$1.04 \pm 0.46$	0.531~2	86	14
	LVFX+EM	$1.20 \pm 0.57$	0.625~2.0	71	29
LVFX+CP	$1.17 \pm 0.59$	0.75~2.0	71	29	

のMIC<sub>80</sub> 4 μg/mlが、CMX併用時およびTOB併用時ともに2 μg/mlとなり、2倍の抗菌力増強効果を示した。一方、CMXにおいても、LVFXとの併用により、CMXのMIC累

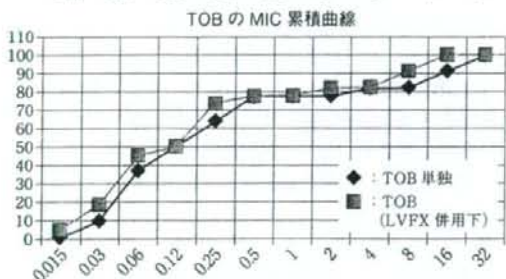
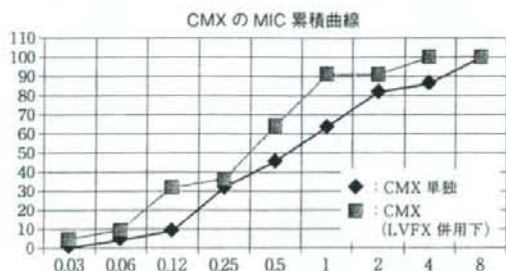
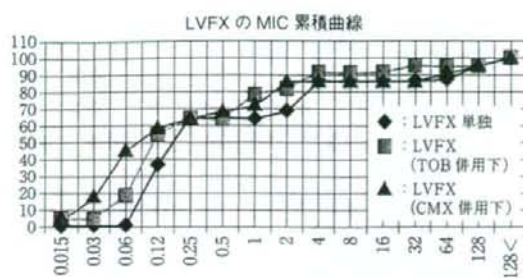


図1 ブドウ球菌属における各種抗菌薬の単独使用時、併用時のMIC累積曲線

積曲線は左方へシフトした。また、CMX単独時のMIC<sub>80</sub> 2 μg/mlが、LVFX併用時には1 μg/mlと2倍の抗菌力増強効果を示した。TOBの場合には、LVFXとの併用によるMIC累積曲線の変化はみられなかった。

表4に、レンサ球菌属において、FIC indexの良好であったLVFX+CMXの併用におけるMICの変化を示す。Streptococcus pneumoniaeの1株を除き、LVFX+CMXの併用下では、LVFXあるいはCMX単独時よりも、それぞれの抗菌力が2~4倍に増強していた。

表3 ブドウ球菌属における各種抗菌薬の単独使用時、併用時のMIC<sub>80</sub>

	MIC <sub>80</sub> (μg/ml)
LVFX 単独	4
LVFX (CMX 併用下)	2
LVFX (TOB 併用下)	2
CMX 単独	2
CMX (LVFX 併用下)	1
TOB 単独	4
TOB (LVFX 併用下)	2

表4 レンサ球菌属に対するLVFX, CMXの単独使用時、併用時のMICの変化

菌名	MIC (μg/ml)			
	LVFX		CMX	
	単独	併用	単独	併用
1 S. pneumoniae	1	0.25	0.5	0.25
2 S. pneumoniae	1	1	0.008	0.008
3 S. pneumoniae	1	0.5	0.12	0.03
4 Streptococcus spp.*	0.5	0.25	0.015	0.004
5 Streptococcus spp.*	0.5	0.25	0.015	0.008

\* Streptococcus species other than S. pneumoniae.

表5 グラム陰性桿菌に対するLVFX, CMX, TOBの単独使用時、併用時のMICの変化

菌名	MIC (μg/ml)						
	LVFX			CMX		TOB	
	単独	CMX 併用下	TOB 併用下	単独	LVFX 併用下	単独	LVFX 併用下
P. aeruginosa	0.5	0.25	0.25	8	4	0.5	0.25
P. aeruginosa	0.5	0.12	0.25	16	8	0.5	0.25
P. aeruginosa	1	0.5	0.5	16	8	1	0.03
P. aeruginosa	0.5	0.12	0.25	16	8	1	0.5
P. aeruginosa	0.5	0.12	0.25	16	8	1	0.5
K. oxytoca	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.5	0.5
S. marcescens	0.25	0.12	0.12	0.12	0.06	0.5	0.12

表5に、グラム陰性桿菌に対してFIC indexの良好であったLVFX+CMX, LVFX+TOBの併用下におけるMICの変化を示す。*Klebsiella oxytoca*の1株を除いて、LVFX+TOBの併用により、LVFXおよびTOBの抗菌力は単独時に比べて2~32倍に増強した。また、同じく*K. oxytoca*の1株を除いて、LVFX+CMXの併用により、LVFXの抗菌力はLVFX単独時よりも2~4倍増強した。CMXの抗菌力も、CMX単独時に比較してLVFX併用により2倍増強したが、グラム陰性桿菌に対するCMXのMICがもともと高値のため、抗菌作用は低いレベルにとどまった。

### III 考 察

細菌性角膜炎の治療においては、原因菌の同定後、最も感受性の良好な薬剤を集中投与するのが理想的である。しかしながら、ときに重症化し、瘢痕形成などで視力低下をきたす場合もある点で、当初のempiric therapyにおいては複数の抗菌点眼薬を使用するケースが多い。近年行われた眼感染症学会の疫学調査によれば、コンタクトレンズ装用者を中心に、ブドウ球菌属、レンサ球菌属などのグラム陽性球菌と、緑膿菌やセラチア属を代表とするグラム陰性桿菌が、細菌性角膜炎の原因菌の大部分を占めているため<sup>1)</sup>、受診時にどちらのタイプの感染かある程度想定し、治療を開始するのが実際的である。臨床的には、グラム陽性球菌が単発で円形もしくは楕円形の細胞浸潤を、グラム陰性桿菌が輪状膿瘍や不整形の浸潤を示すこと、また、場合によっては角膜擦過物の塗抹検査結果などから、おおよその原因菌推測が可能であるが、原因菌に感受性が高いと思われる抗菌薬点眼を単独で使用するべきか、別の系統を併用すべきかについての議論は抗菌スペクトルの拡大という論点以外にはなかったといえる。

今回、筆者が行ったFIC indexの検討より、抗菌薬点眼の併用が、原因菌に対する幅広いスペクトルのカバーに加えて、互いの薬剤の抗菌力増強という副次効果を生む可能性が示された。具体的には、ブドウ球菌属・レンサ球菌属に対してはLVFX+CMXの併用が、グラム陰性桿菌に対してはLVFX+TOBの併用が最もFIC indexが低く、また、併用されたどちらの薬剤についても、単独時よりも併用時においてMICが低くなることが明らかとなった。すなわち、臨床所見や病歴などからグラム陽性球菌がグラム陰性桿菌のいずれであるかを推し、前者の場合にはLVFX+CMXを、後者の場合にはLVFX+TOBを投与するのが合目的的といえる。

ブドウ球菌属においては、LVFX+CMXの組み合わせが最も優れていたが、LVFX+TOBの併用でも、相加作用を示す株が55%と比較的多くを占めた。TOB自体のMICはLVFXによって変化しなかったが、LVFXのMICはTOBの存在下で、単独時よりも低下し、また、LVFX単独では

比較的MICの高い株が、TOBの併用によって低くなる傾向もみられたのは注目に値する。実際、TOBが外眼部の感染症に第一選択として使用される頻度はほとんどないため、ブドウ球菌属に対する感受性は逆に回復する傾向にある。この意味で、LVFX+TOBの組み合わせは、ブドウ球菌角膜炎の治療において、意外に有効なオプションとなる可能性もある。なお、今後は、増加しつつあるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やメチシリン耐性コアグラゼ陰性ブドウ球菌(MRCNS)に対する併用効果について検討する必要があるであろう。

一方、株数が5株と少ないため十分な検討はできなかったが、レンサ球菌属に関してはLVFX+CMXおよびLVFX+CPの組み合わせに併用効果が認められた。特に、CMXとの併用によって、レンサ球菌属に比較的低感受性のLVFXの抗菌力が向上する点は、大きなメリットと考えられる。

グラム陰性桿菌に関しては、LVFX+TOB, LVFX+CMXのFIC indexが良好であった。興味深いことに、*Pseudomonas aeruginosa*の5株に対するLVFXのMICは、CMXあるいはTOBとの併用により単独時よりも低下していた。特に、CMXの存在下にLVFXのMICが1/4にまで低下している株が5株中3株もあり、併用により、むしろTOBよりもLVFXの抗菌力を増強させる傾向が認められた。もちろん、CMX自体のグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強くないため、第一選択薬とはなりえないが、LVFXの抗菌力を増強させる点において、グラム陰性桿菌に対してもLVFX+CMXの併用が有用である可能性は十分にある。

細菌性角膜炎に対する抗菌薬投与の指標としては、MIC以外にpost antibiotic effect (PAE)などがよく知られている<sup>7)</sup>。これらに加えて、FIC indexは薬剤間の併用効果を評価しうる有益な指標であり、その結果は、複数の抗菌点眼薬を併用することの多い角膜炎の診療を考えるうえで重要である。FIC indexの有用性は他科領域においても細菌性髄膜炎などの治療方針に有効であると報告されており、実際、難治性MRSA感染症に対して、FIC indexが良好な薬剤を併用したところ、良好な治療効果が得られたとの報告もある<sup>8,9)</sup>。

ニューキノロン系の抗菌点眼薬は外眼感染症の第一選択薬として長年汎用されており、徐々に感受性の低下も認められる。したがって*in vitro*での結果ではあるが、今回の知見は、ニューキノロン系と他系統の抗菌点眼薬の併用がより優れた治療効果をもたらす期待をわれわれに抱かせるものである。今後とも、対象菌株を増加させるとともに、併用抗菌薬のバリエーションも拡大し、検討を重ねていく必要がある。

謝辞：本検査についてご協力いただいた三菱化学メディエンス・化学療法研究室の松崎 薫様、雑賀 威様、佐藤弓枝様に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 感染性角膜炎全国サーベイランス・スタディーグループ：感染性角膜炎全国サーベイランス—分離菌・患者背景・治療の現況—。日眼会誌 110：961-972, 2006
- 2) 日本眼感染症学会：特集・感染性角膜炎診療ガイドライン。日眼会誌 111：769-809, 2007
- 3) 渋谷泰寛, 大野高司, 伊東絃一：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する vancomycin と cephem 系薬の併用効果。日本化学療法学会雑誌 51：621-625, 2003
- 4) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing : Seventeenth informational supplement (CLSI M100-S17, 2007)
- 5) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically : Approved standard—seventh edition (CLSI M7-A7, 2006)
- 6) Clinical microbiology procedures handbook : second edition (ASM, 2004)
- 7) 砂田淳子, 上田安希子, 井上幸次ほか：感染性角膜炎全国サーベイランス分離菌における薬剤感受性と市販点眼薬の postantibiotic effect の比較。日眼会誌 110：773-983, 2006
- 8) 相沢治朗, 石和田稔彦, 黒木春部ほか：細菌性髄膜炎の初期治療における臨床細菌学的検討。日本化学療法学会雑誌 51：115-119, 2003
- 9) 大塚喜人, 鳥村由起男, 吉部貴子ほか：TEIC と CMZ の併用が著効した心臓大血管術後の MRSA 感染症の 2 例。The Japanese Journal of Antibiotics 56：55-60, 2003

\* \* \*

## [[お知らせ]]

インターネットによるコンタクトレンズ眼障害  
アンケート調査の集計結果報告

日本コンタクトレンズ協議会\*

## はじめに

コンタクトレンズ（以下CL）装用者は、装用人口の高齢化とともに現在も増え続けており、その数は1500万人以上といわれている。CLは屈折矯正の重要なツールである一方、本邦では医療用具の最高リスクグループである高度管理医療機器に指定されており、日本眼科医会の各医療施設におけるアンケート調査によると、装用者の7～10%に眼障害が発生しているといわれる<sup>1-4)</sup>。しかしながら、これまでのアンケート調査は日本眼科医会会員の医療施設のみを対象としたものであり、会員以外の診療所を受診したケースや、トラブルが生じて医療機関を受診しないケースの実態については明らかでない。さらに、CL処方せんが法制化されていない現在、医師の処方なしでインターネットなどでCLを購入する患者も出てきているが、どのような状況にあるのかを把握できていない。そこで、日本眼科医会、日本コンタクトレンズ学会、日本コンタクトレンズ協会の3団体からなる日本コンタクトレンズ協議会では、平成18年6月20日から不特定の患者から直接回答を送ってもらう形式のインターネット調査を行っている<sup>5)10)</sup>。今回は、平成19年から、平成20年までの1年間の調査期間における回答を集計した

ので報告する。

## 方 法

日本眼科医会のホームページを通して、CL装用が原因と思われる目のトラブルによりCLの装用中止、あるいは一時的装用中止の経験者を対象にCL眼障害調査を行なった。なお、本調査には、日本コンタクトレンズ学会および日本コンタクトレンズ協会のホームページからもリンクできるようにした。

調査期間は、平成19年7月5日から、平成20年7月4日までの1年間である。調査項目は、性別、年齢、CL装用の休止期間、トラブルの生じた目（右、左、両のいずれか）、自覚症状、診断名、CLの種類、購入先、処方施設、装用状況、装用日数、装用時間、定期検査、洗浄状況、取扱説明書の受取り、ソフトコンタクトレンズ（以下SCL）の消毒状況、消毒方法、装用方法の遵守（使い捨てSCL、頻回交換SCL）、SCLの装用日数である。

## 結 果

回答実数は137件（男性29件、女性103件、性別無記載5件）であった。以下に各設問の集計結果をパーセントで示す。

\* 日本コンタクトレンズ協議会

(社)日本眼科医会

佐野 研二、楠田 喜一、宇津見義一、高野 繁、吉田 博、伊藤 信一、三宅 謙作

日本コンタクトレンズ学会

糸井 素純、梶田 雅義、渡邊 潔、大橋 裕一

日本コンタクトレンズ協会

大瀧 守彦、井上 隆久、大橋 敏夫、大竹 康裕、岡野 憲二、田中 英成

1) 性別

男性 21.2%, 女性 75.2%, 無回答 3.6%であった(図1)。

2) 年齢

年代別では, 10歳代が9.5%, 20歳代が37.2%, 30歳代が33.6%, 40歳代が14.6%, 50歳代が0.7%, 60歳以上が0%, 無回答が4.4%であった(図2)。

3) 休止期間

CL装用の休止期間は, 休止せずが15.3%, 3日以内(38.7%), 4日以上(40.9%), 無回答

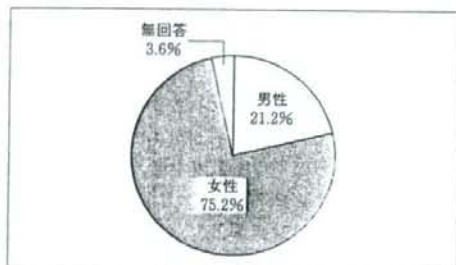


図1 性別

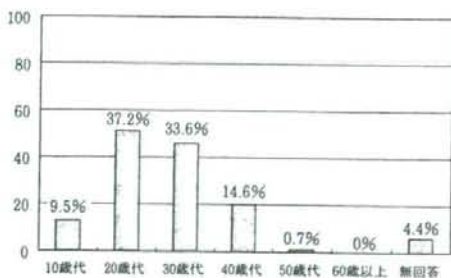


図2 年齢(年代別)

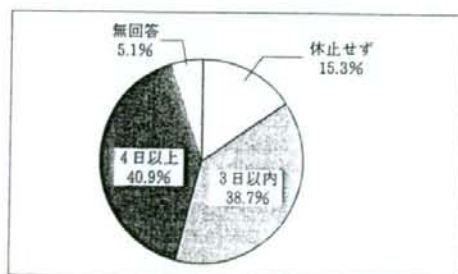


図3 休止期間

(5.1%)であった(図3)。

4) トラブルのあった目は右目が27.7%, 左目が13.1%, 両目が53.3%, 無回答が5.8%であった(図4)。

5) 自覚症状(複数回答可)

右目ならびに左目に生じたトラブルの自覚症状を設問順に図5, 6に示した。充血(右目16.8%, 左目17.7%, 以下同様), 異物感(20.1%, 18.4%), 目の痛み(16.2%, 13.4%)を訴えるものが多く, その他は視力低下(2.7%, 4.3%), かすみ(7.5%, 7.9%), めやに(9.3%, 9.5%), 流涙(4.8%, 4.6%), 乾燥感(12.9%, 14.4%), かゆみ(8.1%, 8.5%), その他(1.8%, 1.3%)であった。

6) 診断名(複数回答可)

右目ならびに左目の診断名を設問順に図7, 8に示した。点状表層角膜症(7.6%, 7.9%), 角膜上皮びらん(角膜上皮剝離を含む)(20.3%, 19.0%), 角膜浸潤(0%, 0%), 角膜潰瘍(8.9%, 3.2

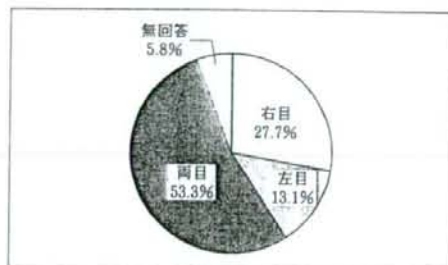


図4 トラブルのあった目

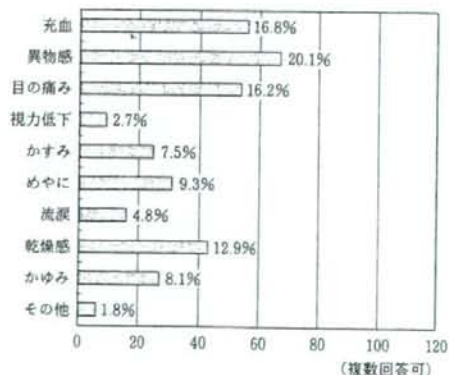


図5 自覚症状(右目)



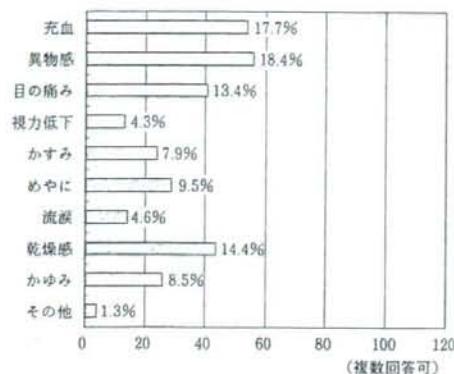


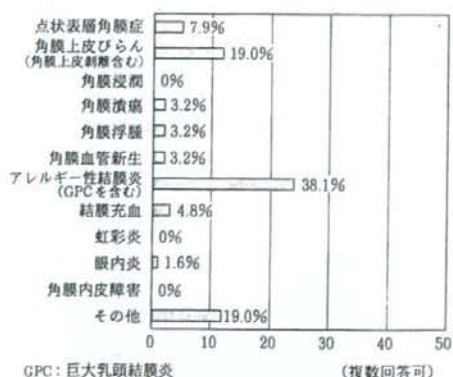
図6 自覚症状(左目)



GPC: 巨大乳頭結膜炎

(複数回答可)

図7 診断名(右目)



GPC: 巨大乳頭結膜炎

(複数回答可)

図8 診断名(左目)

%)、角膜浮腫(2.5%, 3.2%)、角膜血管新生(2.5%, 3.2%)、巨大乳頭結膜炎を含むアレルギー性結膜炎(36.7%, 38.1%)、結膜充血(5.1%, 4.8%)、虹彩炎(1.3%, 0%)、眼内炎(1.3%, 1.6%)、角膜内皮障害(1.3%, 0%)、その他(12.7%, 19.0%)であった。なお、この診断名はあくまでも自己申告制であり、回答数138名中、21名(15.2%)は医師の診断を受けていない。

## 7) CLの種類

設問順に、ガス透過性レンズを含むハードCL(HCL)が29.4%、従来型SCLが8.1%、1日使い捨てSCLが11.8%、1週間連続装用使い捨てSCLが0.7%、2週間頻回交換SCLが27.2%、1~6カ月の定期交換SCLが5.9%、カラーSCLが1.5%、度数なしカラーSCLが0.7%、その他が0.7%、不明が0%、無回答が14.0%であった(図9)。

## 8) CLの購入先

眼科医療機関に併設する販売店が24.1%、大学病院内または併設する販売店が0%、一般病院内または併設する販売店が10.2%、眼鏡店が14.6%、CL量販店が36.5%、通信販売が0%、インターネットが2.9%、薬局が0%、外国で購入が0.7%、譲渡が0%、その他が2.2%、無回答が8.8%であった(図10)。

## 9) CLの処方施設

一般病院が5.8%、大学病院が0%、一般眼科診療所が29.2%、眼鏡店に併設する眼科診療所が9.5%、CL量販店に隣接する眼科診療所が40.1%、医師の処方を受けなかったが6.6%、その他が0%、無回答が8.8%であった(図11)。

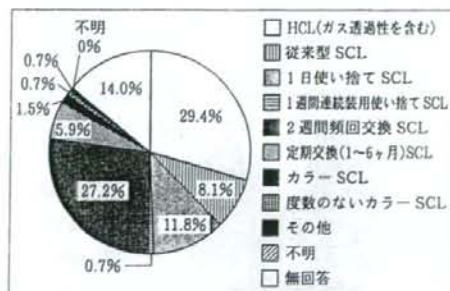


図9 CLの種類

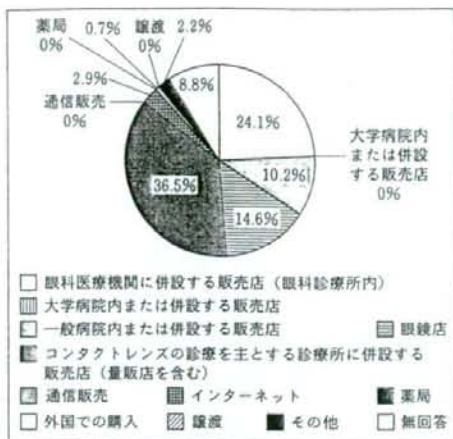


図10 購入先

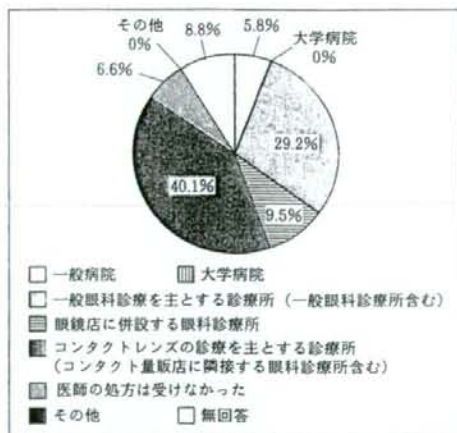


図11 処方施設

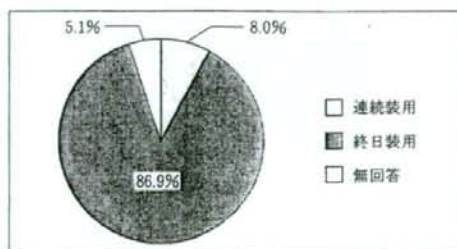


図12 装着状況

10) 装着状況

連続装着が8.0%、終日装着が86.9%、無回答が5.1%であった(図12)。

11) 装着日数

毎日が63.5%、週6日が5.1%、週5日が3.6%、週3~4日が5.8%、週1~2日が3.6%、不規則が5.1%、その他が1.5%、無回答が11.7%であった(図13)。

12) 装着時間

装着時間は16時間以上が23.4%、8~16時間未満が52.6%、4~8時間未満が7.3%、4時間未満が0.7%、不規則が2.2%、その他が0%、無回答が13.9%であった(図14)。

13) 定期検査

定期検査は1ヶ月に1回が6.6%、3ヶ月に1回が17.5%、6ヶ月に1回が15.3%、1年に1回が5.1%、不定期に受けていたが19.7%、受けていなかったが28.5%、その他が1.5%、無回答が5.8%であった(図15)。

14) CLの洗浄

毎日洗浄していたが61.3%、週に2~3回洗浄していたが8.8%、週に1回洗浄していたが3.6%、ほとんど洗浄していなかったが0.7%、全く洗浄

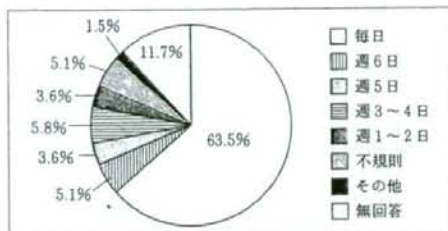


図13 装着日数

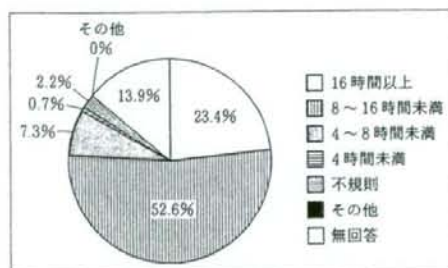


図14 装着時間

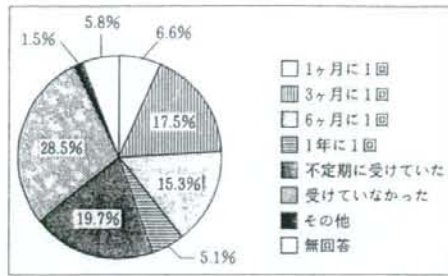


図 15 定期検査

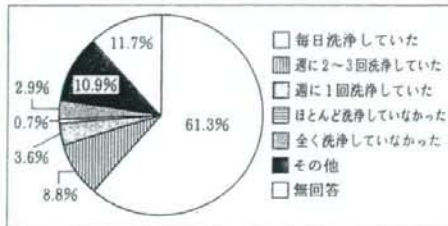


図 16 洗浄

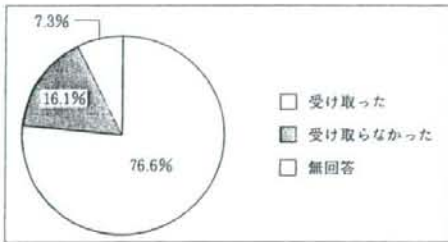


図 17 取扱説明書

していなかったが2.9%、その他が10.9%、無回答が11.7%であった(図16)。

15) 取扱説明書の受け取り

受け取ったが76.6%、受け取らなかったが16.1%、無回答が7.3%であった(図17)。

16) CLの消毒(SCLについて)

毎日消毒をしていたが27.7%、週に1回消毒をしていたが4.4%、週に2~3回消毒をしていたが0.7%、時々消毒をしていたが0%、ほとんど消毒していなかったが0%、消毒はしていなかったが3.6%、その他が0%、無回答が63.5%であった(図18)。

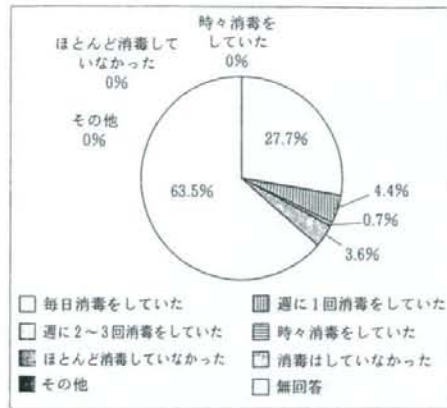


図 18 消毒

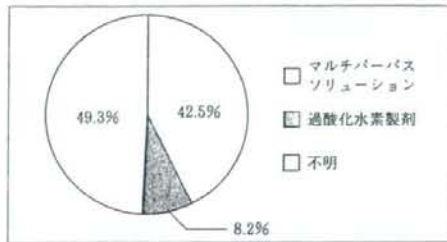


図 19 SCLの消毒剤

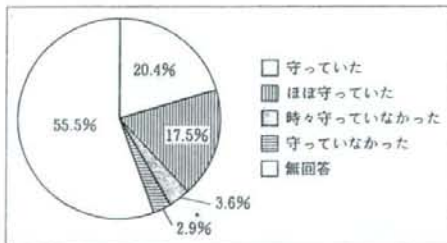


図 20 装用方法

(1日および1週間連続使い捨てSCL, 2週間頻回交換SCL)

17) CLの消毒剤(SCLについて)

マルチパーパスソリューションが42.5%、過酸化水素製剤が8.2%、不明が49.3%であった(図19)。

18) 装用方法(使い捨てSCL, 頻回交換SCLについて)

守っていたが20.4%、ほぼ守っていたが17.5%、

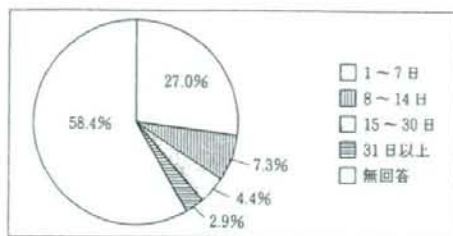


図 21 装用日数

(1日および1週間連続使い捨て SCL, 2週間頻回交換 SCL)

時々守っていなかったが 3.6%, 守っていなかったが 2.9%, 無回答が 55.5%であった (図 20)。

#### 19) トラブルのあったレンズの装用日数

(使い捨て SCL, 頻回交換 SCL について)

装用日数は 1~7日 が 27.0%, 8~14日 が 7.3%, 15~30日 が 4.4%, 31日以上が 2.9%, 無回答が 58.4%であった (図 21)。

### 考 察

本アンケート調査はインターネットによる患者の自己申告制であり、トラブルがあっても、回答数 138 名中、21 名 (15.2%) は医師の診断を受けていない。これは昨年の調査<sup>10)</sup>の 16.8% とほぼ同じ割合であり、留意するべき数値といえる。本アンケートに参加した患者は、日本眼科医会、日本コンタクトレンズ学会、日本コンタクトレンズ協議会のホームページを見ていることが前提であるわけで、回答者は CL や目の健康には比較的関心の高いグループと考えるが、それでも 15% 強の患者が眼科を受診しないとすると、一般 CL ユーザーの危機意識というのは、さらに希薄であると推察される。

以下、トラブルを起こした患者の特筆すべき項目について考察する。年齢では 20 代から 30 代が多く、50 代になるとほとんど見られなくなる。10 代も診療所調査に比べて、やや少ない。20~30 代にトラブルが多いのは、インターネットという媒体を通じたアンケートであることも一因かもしれないが、この世代の CL への危機意識の希薄さも関係していると思われる。

CL の休止期間については、4 日以上のものが 40.9% と、これまでの調査<sup>14)</sup>に比べて高く、割と

重篤化してから受診する傾向がみて取れる。トラブルのあった目は 53.3% が両目で、これも、これまでの調査に比べ高い傾向にあった。診断名はアレルギー性結膜炎が角膜上皮障害に比べて圧倒的に多く、自覚症状の異物感や充血がひどくなって、はじめてトラブルを感じとっているようであった。一般に推奨されている 3 ヶ月以内の定期検査は 24.1% のみであり、まったく受けていない患者 (28.5%) を下回ってしまった。この背景には CL 購入に医師の処方せんはいらないとする、インターネット販売のキャッチコピーの悪影響があると考える。

CL の種類は HCL 装用者が 29.4% と昨年の調査結果 23.2% を上回っている。これに対して、1 日使い捨て SCL の 11.8% は昨年の調査結果 14.3% から、やや減少していた。本調査はあくまでも眼障害に対するアンケートであるが、経済的な背景もかかわって、HCL への移行傾向が多少あるのかもしれない。CL 処方施設は、一般病院が 5.8%、一般眼科診療所が 29.2% であるのに対し、眼鏡店に併設する眼科診療所が 9.5%、CL 量販店に隣接する眼科診療所が 40.1% と圧倒的に多い。この傾向は会員アンケートと大差ないが、いわゆる CL 診療所での CL 診療は無視できない状況であるともいえる。医師の処方を受けなかったが 6.6% で、昨年の 7.4% をやや下回った。購入場所ではインターネットによる購入が 2.9% で、昨年の 3.9% をやや下回ったが、相変わらず、3% 前後の眼障害患者が、医師の処方にもとづかないインターネットでの安易な CL 購入を行なっていることを危惧するべきであり、今後の動向が注目される。また、処方施設に対する設問のうち、医師の処方を受けなかったが 6.6%、無回答が 8.8% であったことは、これまでの調査と大差なく、眼障害を起こしたもののうち、10% 強の割合で適正な CL 処方を受けていない患者が存在することを示唆している。こうした現状は、角膜潰瘍 (右目 8.9%、左目 3.2%) といった重篤な眼障害の一因と考えられ、CL が、高度管理医療機器に指定されたにもかかわらず、まったく不適切な CL 診療実態が浮かび上がった。

CL の洗浄については、毎日洗浄していたが

61.3%で、その他は毎日していないことになり、連続装用者の割合を差し引いても、あまりに安易なCLケアが行なわれているといわざるをえない。SCLの消毒に関しては、毎日消毒をしていたが27.7%であり、無回答が63.5%であったことを考えると、トラブルを起こした患者は、CLの洗浄と消毒の違いもわからず、装用指導がしっかり行われていないことが示唆される。眼科医は、これまで以上にCLが最もハイリスクな高度管理医療機器であることを認識して、患者への啓発活動および指導を行なっていく必要があると考えられた。

なお、本調査はCL眼障害の実態を患者の目線で捉えるため、今後も継続する予定である。こうした調査に不特定多数の回答を呼び込むために、日本眼科医会、日本コンタクトレンズ学会の会員の医療機関ならびに、日本コンタクトレンズ協会に所属する企業のホームページから、このインターネット調査にリンクできるように、さらなる御協力をお願いしたい。

#### 【文 献】

- 1) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 70：439-442, 1999.
- 2) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 71：1481-1484, 2000.
- 3) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 72：1341-1344, 2001.
- 4) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 73：1381-1384, 2002.
- 5) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 74：497-507, 2003.
- 6) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 75：219-222, 2004.
- 7) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズ眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 78：1041-1047, 2007.
- 8) 日本眼科医会医療対策部：コンタクトレンズによる眼障害アンケート調査の集計結果報告（平成18年度）、日本の眼科 78：111-117, 2007.
- 9) コンタクトレンズ協議会：コンタクトレンズ眼障害アンケート調査の集計結果報告、日本の眼科 78：1378-1387, 2007.
- 10) インターネットによるコンタクトレンズ眼障害のアンケート調査、日コレ誌 50：111-121, 2008.

# Barron Artificial Anterior Chamber を用いた表層角膜移植 および輪部移植術

菊地正晃 宇野敏彦 山口昌彦 原 祐子 白石 敦 大橋裕一

愛媛大学大学院感覚機能医学講座視機能外科学分野

**目的:** 表層角膜移植 (LKP) および輪部移植 (LT) のグラフトは、通常手作的に作製するが、剥離面の不整やグラフトの厚みをコントロールできないという問題があった。またドナー角膜に対する機械的侵襲により上皮が脱落するといった懸念もあった。最近使用可能になった Barron artificial anterior chamber (Barron AAC) を用いてグラフト作製法の改良を試みたのでこれを報告する。**方法:** Barron AAC に強角膜片を装着し、人工前房内にエアを注入した。スリットナイフを意図する深さまで刺入後、スパーテルにて角膜のはほぼ全面にわたって層間剥離を行った。その後上皮側からトレパンで切開し LKP グラフトを作製した。残った周辺部角膜の実質表層を輪部に向かって層間剥離後、輪部の外縁を円周状に切開し LT グラフトを作製した。**結果:** 本法では LKP および LT グラフトの厚みある程度コントロールでき、両グラフトの上皮障害も最小限であった。また術後の視機能も良好でグラフトの層間は平滑であった。**結論:** Barron AAC は LKP・LT グラフト作製に有用な手術器具であると考えられた。

## Use of a Disposable Artificial Anterior Chamber for Making Grafts in Lamellar Keratoplasty and Limbal Transplantation

Masaaki Kikuchi, Toshihiko Uno, Masahiko Yamaguchi, Yuuko Hara, Atsushi Shiraiishi, Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

**Purpose:** Corneal grafts for lamellar keratoplasty (LKP) or limbal transplantation (LT) are usually made manually, which may result in an irregular surface or uncontrolled thickness of the graft. In addition, the graft epithelium may be damaged due to the mechanical stress during the procedure. We herein propose an improved technique using a new disposable Barron artificial anterior chamber (Barron AAC). **Methods:** The corneoscleral button is fixed on the Barron AAC with air in the chamber. After making an incision to the desired depth at the peripheral cornea, lamellar dissection across the cornea is made by use of a blunt spatula. The LKP graft is excised after the trephination from the epithelial side. Then, the superficial stroma of the remaining sclerocorneal rim is dissected as thinly as possible to obtain the LT graft followed by circumferential trimming of the limbal portion. **Results:** Our method using the Barron AAC has enabled us to control the thickness of the graftwell, with the epithelium on the grafts sufficiently preserved. The smooth interface may also contribute to good visual function postoperatively. **Conclusion:** Barron AAC is a helpful surgical device for making grafts for LKP and LT.

[Japanese Journal of Ophthalmic Surgery 21 (3) : 361-365, 2008]

## I 緒 言

角膜移植ではドナーおよびレシピエント角膜の切除にトレパンを用いる。現在さまざまなトレパンが市販されているが、多くは全層角膜移植 (PKP) 用に角膜全層を打ち抜くものとしてデザインされている<sup>1,2)</sup>。トレパン内にストッパー (obturator) のついた Castroviejo 型のトレパンはあらかじめ

め切除深度の設定が可能であり、表層角膜移植 (LKP) には便利なものである<sup>1)</sup>。Barron 吸引トレパンも 1 回転で 0.25 mm 切り進めることのできる設計であり、LKP への応用が可能である。一方、ドナー側からの移植片 (以下、グラフト) 作製は一旦角膜全層で打ち抜いた後、手作的に層間剥離を行って作製するのが通常の手技と思われる。

瘢痕性角結膜疾患における眼表面再建術においては LKP

[別刷請求先] 菊地正晃 : 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 愛媛大学大学院感覚機能医学講座視機能外科学分野

Reprint requests : Masaaki Kikuchi, Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shitsukawa, Toon City, Ehime 791-0295, JAPAN

とともに輪部移植 (LT) を併用することが多い。LT グラフト作製では、強角膜片の中央部を LKP (あるいは PKP) で用いるためにトレパネーションし、“ドーナツ型”になった残りの強角膜片から剪刀にて実質浅層を層間剝離して作製するのが一般的であろう。このような従来の方法での LKP あるいは LT グラフト作製の問題として次のような点が挙げられる。

- 1) 強角膜片の固定が困難である。このためドナー角膜に対する機械的侵襲が大きくなり、LT グラフト上皮の脱落など、上皮障害が危惧される。
- 2) グラフトの厚みをコントロールすることが困難である。
- 3) 用手的な操作のため、実質層間剝離面が不整となり、術後の視機能改善の障害となる。

近年、人工前房装置あるいはマイクロケラトームを用いた LKP のグラフトの作製が一部で試みられるようになった<sup>3,4)</sup>。強角膜片の厚みをコントロールしながら平滑な創面を作製できるなど、数々の利点が存在するが、使用する器具が比較的高価で取り扱いにやや専門的知識が必要であるなど、一般的に使用されるには若干の問題がある。今回筆者らは最近使用可能になったディスプレイタイプの Barron artificial anterior chamber (Barron AAC) (Katena, Denville, NJ) を用いて LKP および LT グラフト作製を試みた。この方法を報告し、グラフト作製上の問題解決策を提案したい。

## II 方 法

### 1. バロン・ディスプレイ人工前房について

バロン・ディスプレイ人工前房 (“Barron AAC 固定台”以下 Barron AAC, Katena 社) は Base, Tissue retainer, Locking ring といわれる 3 つのパーツからなる簡便な人工前房装置である (図 1)。Base と Tissue retainer の間に強角膜片を挟みこみ、Tissue retainer が浮かないように Locking ring で上から固定する仕組みである。Base にはピンチクランプのついた 2 つの注入口がついており、人工房水と空気など 2 種類の液体・気体を人工前房側に注入することができ、適当な圧になったところでピンチクランプを閉じれば、一定の圧を保つことができる。Barron AAC は明るい青色の樹脂でできており、装着した角膜の視認性は良好である。かなり軽量であるため実際の手術操作では Base の下に重量のあるステンレスベースを装着し安定性を持たせる必要がある。

### 2. Barron AAC を用いた LKP グラフト作製 (図 2)

強角膜片を Barron AAC の Base にのせ、センタリングを確認した後に Tissue retainer をかぶせ、Locking ring にて固定する。注入口より人工前房内を空気で置換し、mirror reflection を用いながらスリットナイフを意図する深さまで刺入させる<sup>5,6)</sup>。次に deep lamellar endothelial keratoplasty



図 1 バロン・ディスプレイ人工前房装置



図 2 Barron AAC を用いた LKP グラフト作製

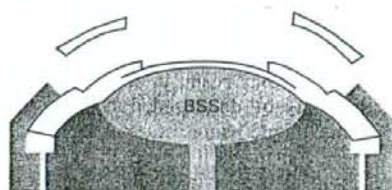


図 3 Barron AAC を用いた LT グラフト作製

(DLEK) で用いるスパテル (DALK spatula: DORK 社) を用いて角膜全面にわたり層間剝離を行う。層間に少量の粘弾性物質を注入し、トレパンを用いて上皮側から切開し LKP グラフトを作製する。

### 3. Barron AAC を用いた LT グラフト作製 (図 3)

前項の要領で LKP グラフトを切り出した場合、強角膜片に穿孔創は生じない。注入口より人工前房内に人工房水を追加注入し、眼圧を上昇させる。トレパン切開創より輪部に向かいゴルフメスやクレセントナイフを用いて薄く実質浅層を層間剝離する。一旦強角膜片を Barron AAC からはずした後、スプリング剪刀にて LT グラフトの外縁となる部分を円弧状に切開し、強角膜片から切り出す。

## III 症 例

症 例: 62 歳, 女性。

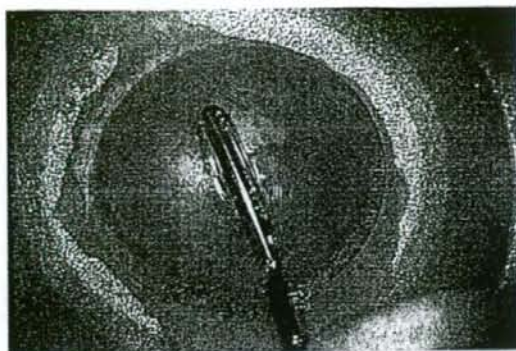


図4 LKP グラフト作製  
スパーテルを用いて層間剝離を行う。

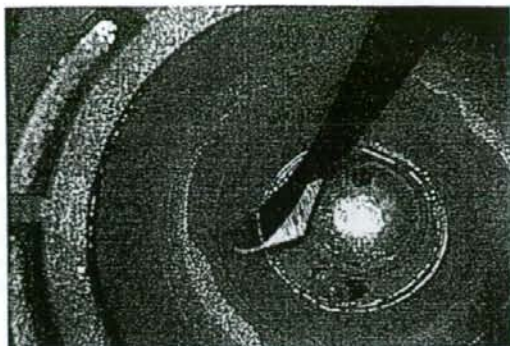


図5 LT グラフト作製  
トレパン切開創よりごく表層で層間剝離を行う。

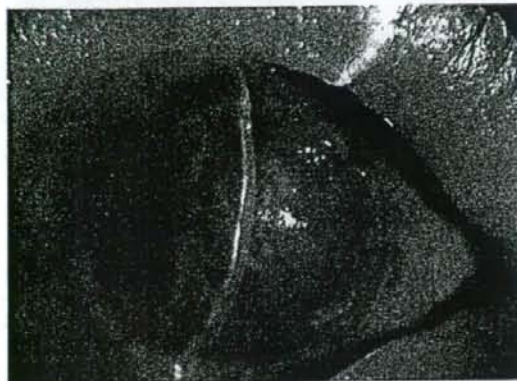


図6 術翌日の前眼部スリット所見  
LKP グラフトは均一な厚みを呈しており、LT グラフトは十分薄く作製されている。



図7 術翌日のフルオレセイン染色所見  
辺縁部に一部上皮欠損はみられたが、上皮はほぼ健常に保たれている。

1981年にStevens-Johnson症候群を発症し、その後徐々に両眼とも視力低下をきたした。2000年2月8日、外科的治療目的で当科を紹介受診された。

同年9月25日に右眼、11月14日に左眼LTおよび羊膜移植術を施行した。その後外来にて経過観察を行っていた。その後、左眼に角膜上への結膜上皮と思われる表面不整な上皮の侵入とこれによる不正乱視の増強が起こったため、LKPおよびLT目的にて2006年5月22日に当科入院となった。入院時視力は左眼0.01(矯正不能)であった。

手術は同月24日に施行した。グラフト作製にBarron AACを用い、前述の方法に従って手術を行った。LKPグラフト作製中の所見を図4に示す。LKPグラフトは型どおり10-0ナイロン8糸の端々縫合と、これに続いて連続縫合を行い縫着した。続いてLTグラフトを作製(図5)し周辺部角膜に10-0ナイロン糸にて縫着した。



図8 術後のフォトケラトスコップ像  
比較的整ったマイヤーリングを呈している。



本症例の術翌日の前眼部スリット所見とフルオレセイン染色所見を図6, 7に示す。LKP, LT両グラフトとも辺縁部に一部上皮欠損はみられたが、総体的に上皮はほぼ健常に保たれていた。LKPグラフトは均一な厚みを呈しており、LTグラフトは十分薄く作製されており、輪部付近の凹凸不整も最小限であった。術後16日目(同年6月8日)のフォトケラトスコブ像では比較的整ったマイヤーリングを観察することができ(図8)、術後3カ月目の視力は0.6(矯正不能)と向上していた。

#### IV 考 按

LKPは実質層に限局した角膜混濁を有する症例で、視力改善目的で施行されることが多い。内眼手術でないため重篤な合併症が少なく、術後の日常生活への制限が少ないといった利点はあるが、視力が向上してくるまで期間を要する印象がある。これは瞳孔縁全面にわたりホストおよびドナー角膜の境界面が存在しており、ここで創傷治癒反応が起こることと関係があると思われる。LKPにおける視機能の向上にはホスト、グラフト創面の平滑化が重要と思われる。この目的でマイクロケラトームを応用した術式も考えられている<sup>3)</sup>が、これを持つ施設でしか施行できないなど、設備上の制約は大きい。

Barron AACを用いた今回のグラフト作製における利点を挙げる。

##### 1) グラフト厚みのコントロールが比較的容易

LKPグラフト作製時Barron AAC内を空気で満たし、mirror imageを用いることでグラフトの厚みある程度コントロールできる。一方LTグラフトを十分薄く作製するのは通常困難であるがBarron AACに固定されているため、ゴルフ刀などで容易に作製することができる。

##### 2) 平滑な創面のグラフト作製が可能

強角膜片がBarron AACに全眼球における形状に近い状態で固定されるため、角膜実質のラメラ構造に沿った層間剝離がスパテルなどにて容易に行うことができる。これはグラフト創面の平滑化に寄与するものと思われる。もっともマイクロケラトームで作製するような創面は望めないが、従来の手法的な手法に比べれば大きく改善しているものと考えられる。

##### 3) グラフトへの機械的侵襲が軽減する

従来の方法では強角膜片を鑷子および尖刀を用いて切り出してきたが、強角膜片がねじれたり、必要以上の圧力・張力が及んだりといった機械的侵襲は避けられなかった。Barron AACを用いた本法では強角膜片が固定されているためグラフトに対する機械的侵襲は大幅に軽減する。グラフト作製に要する時間が大幅に短縮できることもこの侵襲を減らす重要な因子であろう。これはグラフト、特にLTグラフト上

皮の温存に寄与すると思われる。

一方、今回の方法で問題点として、Barron AACに装着された強角膜片の露出面積が小さいことが挙げられる。装着した強角膜片をみると輪部外側の強膜はわずかに露出しているのみである。LKPグラフト作製のため、輪部付近からスパテルを刺入させる際にTissue retainerに邪魔されるといった状況がみられた。またLTグラフトの外縁はTissue retainerの内径(約12mm)とほぼ一致していたため、Barron AAC装着下での切り出しが行えず、Barron AACから一旦強角膜片をはずさざるをえなかった。LKPおよびLTグラフト作製という面のみからいえばTissue retainerの内径がもう少し大きいほうが使いやすいと思われた。

人工前房装置はこれまでもMoria社のautomated lamellar therapeutic keratoplasty (ALTK) systemに含まれているものなどがある<sup>3)</sup>。これは強角膜片を人工前房装置に装着し、マイクロケラトームで切開する目的でデザインされたものである。各パーツの位置関係を調整し、ケラトームで切開できる直径を任意に設定できるなどの特徴を有しており、Barron AACとは設計思想が異なるため優劣を比較できるものではない。ただ、Barron AACに比較して各パーツが緩みやすいといった面はあり、LKPグラフト作製など人工前房装置装着下での手術操作が多い場合に問題となりやすい。ALTKシステムの人工前房装置は再滅菌して繰り返し使用することが可能であるが、高価なもので容易に導入しがたいという問題もある。一方、最近ではfemtosecond laserを角膜移植に応用した試みについての報告も散見される<sup>7,8)</sup>。現在のところfemtosecond laserはきわめて高価であり、わが国では入手が困難である。PKPを含めた各種角膜移植の一部はこのようなlaserを用いて行われる方向に動いていくと思われるが、一般化するにはまだ相当な時間がかかるであろう。

Barron AACは本来PKP用のグラフト作製用にデザインされたものである。レシピエント角膜と同じように、角膜上皮側から同じ種類のトレパンで打ちぬくことが可能になり、PKPでの縫合面の相性が改善するという考え方があり、ただこれを具体的にサポートするデータには乏しく、今後の検討を待つ必要がある。LKPグラフト作製にBarron AACを使用するというアイデアについての報告はみられる<sup>9)</sup>が、具体的な成果について言及したものは筆者らの知りうる範囲では存在しない。今回筆者らはLKPグラフトとともにLTグラフト作製にBarron AACを応用した。まだまだ筆者らの経験も乏しく、今後症例を重ねていく必要があるが、“角膜パーツ移植”をサポートする器具としてBarron AACはきわめて有用なものと思われた。

【文 献】

- 1) Mandel MR : Instrumentation for corneal transplant surgery. *Cornea* 2nd edition, p1431-1439, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005
- 2) 高橋俊明 : トレパンと角膜切開法. *眼科診療プラクティス*, 51, p22-23, 文光堂, 1999
- 3) Wiley LA, Joseph MA, Springs CL : Tectonic lamellar keratoplasty utilizing a microkeratome and an artificial anterior chamber system. *Cornea*, 21 : 661-663, 2002
- 4) 清水一弘, 田 聖花, 宮下靖子ほか : マイクロケラトームを用いた表層角膜移植. *あたらしい眼科*, 20 : 1703-1705, 2003
- 5) Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, et al : A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 83 : 327-333, 1999
- 6) Shimmura S, Shimazaki J, Omoto M, et al : Deep lamellar keratoplasty (DLKP) in keratoconus patients using viscoadaptive viscoelastics. *Cornea*, 24 : 178-181, 2005
- 7) Sarayba MA, Juhasz T, Chuck RS, et al : Femtosecond laser posterior lamellar keratoplasty : a laboratory model. *Cornea*, 24 : 328-333, 2005
- 8) Terry MA, Ousley PJ, Will B : A practical femtosecond laser procedure for DLEK endothelial transplantation : cadaver eye histology and topography. *Cornea*, 24 : 453-459, 2005
- 9) Bower T, Rocha G : Use of a disposable artificial anterior chamber for trans-epithelial trephination and endothelial keratoplasty. *Techniques in Ophthalmology*, 5 : 21-26, 2007

## 涙液層安定性解析装置によるマレイン酸チモロールゲル化剤 点眼後の涙液層への影響の検討

川崎 史朗, 溝上 志朗, 山口 昌彦, 大橋 裕一

愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻高次機能統御部門感覚機能医学講座視機能外科学

### 要 約

**目的:** チモロールゲル化剤点眼前後の涙液層を涙液層安定性解析装置(TSAS)で解析し, 点眼後に生じる霧視との関連を考察する。

**方法:** 対象は健康ボランティア9名, 年齢は30.0±5.6歳(平均値±標準偏差)である。熱応答ゲル化剤リズモン®TG(TG), イオン応答ゲル化剤チモブトール®XE(XE), さらに従来型のチモブトール®, 防腐剤を含まないチマバック®の点眼前, および点眼して1分間閉眼させた開眼直後, 3, 5, 10分後にTSASと霧視症状のスコア化を行った。

**結果:** 開眼直後は, breakup map上, TGで角膜下方部, XEで角膜中央部の涙液層が最も不安定になり,

breakup index(0~100, 高いほど安定)は両ゲル化剤で低く( $p<0.05$ ), さらにTGよりXEの方が低かった( $p<0.05$ )。その低下は開眼5分後も続いた。霧視スコアは低いほど霧視が強いことを示すが, TG, XE点眼で開眼直後に低く, XEでは開眼3分後も低かった( $p<0.05$ )。

**結論:** TSASにより, 点眼後の涙液層の不安定化が示された。TSASは点眼後の霧視や薬物動態の考察に有用であることが示唆された。(日眼会誌112:539-544, 2008)

**キーワード:** 涙液層安定性解析装置, 緑内障, 涙液層, マレイン酸チモロール, ゲル化剤点眼

## Influence on Tear Film after Instillation of Timolol Maleate Ophthalmic Gel-forming Solution Examination by a Tear Film Stability Analysis System

Shiro Kawasaki, Shiro Mizoue, Masahiko Yamaguchi and Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Medicine of Sensory Function, Ehime University Graduate School of Medicine

### Abstract

**Purpose:** Using a tear film stability analysis system(TSAS), we analyzed the tear film with regard to blurred vision after instillation of 0.5% timolol gel-forming solutions.

**Methods:** Tear film stability was recorded before and after instillation of timolol gel-forming solutions in 9 healthy volunteers (age: 30±5.6 years; mean±SD). Thermosetting gel (Rysmon®TG), ion-activated gel (Timoptol®XE), or conventional timolol solutions (Timoptol® or TIMABAK® which does not contain an antiseptic) was applied to only one eye at a time. The subject was administered a single instillation. After instillation, the subject closed his eyelid for one minute. TSAS was carried out immediately after the subject opened his eye. TSAS was also carried out 3 minutes, 5 minutes and 10 minutes after the subject had opened his eye. The grade of blurred vision after each test was evaluated in 5 levels.

**Results:** The tear film was remarkably unstable just after the opening of the eyelids following instillation of Rysmon®TG or Timoptol®XE. On the breakup map, the most unstable area of the cornea was the lower part after instillation of Rysmon®TG,

and the center, after instillation of Timoptol®XE. In the breakup index (range 0-100), where the high portion showed stability, both gels were low ( $p<0.05$ ). Timoptol®XE was lower than Rysmon®TG ( $p<0.05$ ). For timolol gel forming solutions, the index 5 minutes after eye-opening was lower than before instillation. As compared with before instillation, blurred vision increase just after the opening of the eyelids following instillation of Rysmon®TG or Timoptol®XE, and blurred vision increased at 3 minutes after opening of the eyelids following instillation of Timoptol®XE.

**Conclusion:** It seems that the analysis by TSAS was useful to measure the effect on visual performance and the pharmacokinetics after the instillation of the gel-forming solutions.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112: 539-544, 2008)

**Key words:** Tear film stability analysis system, Glaucoma, Tear film, Timolol maleate, Gel-forming solution

別刷請求先: 791-0295 東温市志津川 愛媛大学医学部眼科学教室 川崎 史朗 E-mail: skawasak@m.ehime-u.ac.jp  
(平成19年10月31日受付, 平成20年1月25日改訂受理)

Reprint requests to: Shiro Kawasaki, M.D. Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, Shitsukawa, Tohon-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received October 31, 2007 and accepted in revised form January 25, 2008)

## I 緒 言

緑内障点眼薬の1つであるマレイン酸チモロール(以下、チモロール)のゲル化剤は、点眼後に基剤がゲル化し眼表面や結膜嚢内に長時間滞留し、1日1回の点眼により従来の1日2回の点眼剤(従来型)とほぼ同等の眼圧下降効果を有するため、点眼コンプライアンスの向上も得られる利点がある<sup>1)~3)</sup>。現在、本邦で上市されているのは、熱応答型(リズモン®TG 0.5%)とイオン応答型(チモプトール®XE 0.5%)の2種類であるが、両剤ともに従来型のチモロール点眼液にはみられなかった副作用<sup>1)~4)</sup>が報告されている。そのひとつである「点眼後の霧視」は両剤に存在するが、熱応答型ゲル化剤に比して、イオン応答型ゲル化剤での発現頻度が高い<sup>5)6)</sup>。これは、点眼からゲル化に至るまでの薬物動態が異なるためであろうと推測されているが、いまだ明確な解答は得られていない。今回、著者らは、涙液層安定性解析装置(tear film stability analysis system 以下、TSAS)<sup>7)</sup>を用いて点眼後の涙液層の変化を解析し、ゲル化剤の薬物動態や点眼後の霧視の発生機序について興味ある知見を得たので報告する。

## II 実験方法

対象は、本研究内容についてあらかじめ十分に説明し、自由意志に基づいて同意を得た、細隙灯顕微鏡検査で眼表面疾患を認めない健康ボランティア9名(男性5名、女性4名)で、年齢は30.0±5.6歳(平均値±標準偏差)(23~38歳)である。検討薬剤は、チモロールを主成分とする点眼剤である、熱応答型ゲル化剤リズモン®TG 0.5%(以下TG)、イオン応答型ゲル化剤チモプトール®XE 0.5%(以下XE)、従来型で防腐剤を含むチモプトール®0.5%(以下Tm)、従来型で防腐剤を含まないチマバック®0.5%(以下Tb)の4剤である。

涙液層安定性の解析には、角膜形状解析装置 TMS-

2N(TOMEY社)のドライアイ解析ソフトであるTSASを使用した。測定にあたっては、持続開眼させた状態で角膜トポグラフィーを1秒ごとに10秒間連続撮影し、マイヤーリング像の経時的変化をbreakup mapとbreakup indexとで評価した(図1)。Breakup mapは、トポグラフィー上の屈折値0.5Dを閾値とし、0.5D以上変化した計測点をそれぞれの秒における色変化として表現し、暖色系が多いほど早期から涙液層が不安定になっていることを示す。Breakup indexは、breakup mapのそれぞれのカラーコードの面積をヒストグラム化し、ヒストグラム上において10秒まで変化がみられなかった部分の面積を数値化したもので、0から100で推移し、値が高いほど涙液層が安定していることを示す<sup>8)</sup>。

すべて一人の検者が被験者の片眼に各薬剤を1滴のみ点眼し、その後、被検者自身に涙液部を圧迫しながら1分間閉眼させてゲル化を促進させた。そして、開眼直後、3・5・10分後の各時点における眼表面の状態をTMS-2Nにより撮影しTSASを用いて解析した。1分後以降は、自由瞬目で過ごし、眼外にあふれた点眼は検眼から十分離れた位置で検者の監視の下、拭き取った。さらに、点眼後の各時点で被験者に霧視の程度を問診し、最も悪い状態を1点、何も感じない良い状態を5点とした5段階で評価した<sup>9)</sup>(表1)。結果は平均値±標準誤差で示したが、breakup indexの検討には対応のあるt検定、霧視スコアにはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。

## III 結 果

### 1. 各薬剤点眼後のbreakup mapとbreakup index

検討した4剤の点眼前・開眼直後・3・5・10分後のbreakup mapとbreakup indexの代表例を呈示する(図2)。これらを比較すると、開眼直後において、特に両ゲル化剤点眼時の涙液層の不安定化が著しい。詳細にみると、TGでは角膜中央から下方の領域が不安定、XEで

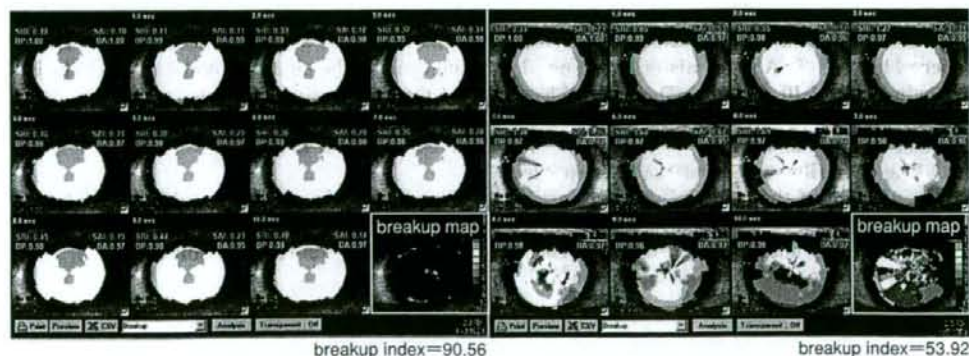


図1 涙液層安定性解析装置(tear film stability analysis system : TSAS)。

持続開眼で10秒間連続撮影し、その変化を解析する。結果はbreakup mapとbreakup indexと称するマップと数値で表示される。