

トロピカミド，塩酸フェニレフリン，ジクロフェナクナトリウム 混合点眼液を用いた白内障手術成績

廣渡 崇郎¹⁾，徳田 和央¹⁾，亀井 裕子¹⁾，宮崎 靖則²⁾，松原 正男¹⁾

¹⁾東京女子医科大学附属第二病院眼科

²⁾東京女子医科大学附属第二病院薬剤部

要 約

目的：トロピカミド(ミドリン®P:T)，塩酸フェニレフリン(ネオシネジンコーワ®:P)，ジクロフェナクナトリウム(ジクロード®:D)を混合した術前点眼液(TPD点眼液)を調製した。本点眼液を術前点眼液として使用し，術前・術後瞳孔径および縮瞳率について従来の方法と比較した。

対象と方法：白内障手術を施行し3か月以上経過観察した19例25眼。TPD点眼液を使用した7例10眼(T-PD群)，およびT，P，D液を点眼した12例15眼(単剤群)。術前にTPD群はTPD点眼液を6回，単剤群はT，P，D液を計18回点眼し，執刀直前および術直後に瞳孔水平径を測定した。

結果：手術時間はTPD群 10.0 ± 5.2 (平均値±標準偏差)分，単剤群 9.0 ± 3.6 分であった。術前瞳孔径はT-PD群 8.65 ± 0.34 (平均値±標準偏差)mm，単剤群 8.80 ± 0.49 mmであった。術後瞳孔径は各々 8.20 ± 0.35 mm， 8.37 ± 0.61 mm，縮瞳率は各々 5.1 ± 4.2 (平均値±標準偏差)%， 4.8 ± 5.1 %であった。両群に有意差はなかった。

結論：TPD点眼液従来の単剤点眼液と同等の散瞳効果があった。(日眼会誌106:630-633, 2002)

キーワード：TPD点眼液，白内障手術，瞳孔径，散瞳効果

TPD Ophthalmic Solution (Mixture of Tropicamide, Phenylephrine Hydrochloride, and Diclofenac Sodium) for Cataract Surgery

Takao Hirowatari¹⁾, Kazuhiro Tokuda¹⁾, Yuko Kamei¹⁾
Yasunori Miyazaki²⁾ and Masao Matsubara¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Daini Hospital, Tokyo Women's Medical University

²⁾Pharmaceutical Department, Daini Hospital, Tokyo Women's Medical University

Abstract

Purpose: We made a TPD ophthalmic solution by combining tropicamide solution (Mydrin®-P:T), phenylephrine hydrochloride (Neosynesis Kowa®:P) and diclofenac sodium (Diclod®:D), and evaluated its efficiency in mydriasis during cataract surgery compared to T, P, and D.

Subjects and Methods: Twenty-five eyes (19 patients) were given either TPD solution (10 eyes) or T, P, and D solution (15 eyes), and the treatment was given six times before surgery. Pupil diameters were measured before and after surgery.

Result: The operation time was 10.0 ± 5.2 (mean \pm standard deviation) minutes in the TPD group, and 9.0 ± 3.6 minutes in the T, P and D group. The

preoperative and postoperative one pupil diameter was 8.65 ± 0.34 mm and 8.20 ± 0.35 mm in the TPD group and 8.80 ± 0.49 mm and 8.37 ± 0.61 mm in the T, P, and D group, respectively. The rate of miosis was $5.1 \pm 4.2\%$ in the TPD group and $4.8 \pm 5.1\%$ in the T, P, and D group, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusion: TPD ophthalmic solution maintains the mydriasis as potent by as T, P and D solution. (J Jpn Ophthalmol Soc 106: 630-633, 2002)

Key words: TPD ophthalmic solution, Cataract surgery, Pupil diameter, Mydriasis

別冊請求先: 116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学附属第二病院眼科 廣渡 崇郎
(平成14年3月25日受付, 平成14年5月29日受理)

Reprint requests to: Takao Hirowatari, M. D. Department of Ophthalmology, Daini Hospital, Tokyo Women's Medical University, 2-1-10 Nishi-ogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan

(Received March 25, 2002 and accepted in revised form May 29, 2002)

I 緒 言

白内障手術においては、前囊切開、水晶体核および皮質処理、および眼内レンズ挿入といった一連の眼内操作を顕微鏡を用いて直視下に行っている。その眼内操作を安全かつ確実にを行うために、手術開始時から手術終了時まで十分な散瞳を維持することが重要であり、術前には散瞳剤を含め複数の点眼液が頻回点眼される。一方、手術に際し手術開始時は散瞳良好であったにもかかわらず術中早期に縮瞳する症例や、術前にはみられなかった角膜障害により術中の視認性が不良となる症例を経験する。これらは術前点眼液が複数であることに起因する不確実な点眼方法や、点眼液に含まれる主剤や防腐剤の頻回点眼による角膜障害が強く推定される。そのため、内眼手術における確実な散瞳効果と角膜上皮障害の軽減を得るために、トロピカミド(ミドリン®P:T液, 0.5% トロピカミド+0.5% 塩酸フェニレフリン)、塩酸フェニレフリン(ネオシネジンコーワ®:P液, 5% 塩酸フェニレフリン)、ジクロフェナクナトリウム(ジクロード®:D液, 0.1% ジクロフェナクナトリウム)を混合し、各成分が1剤になった混合点眼液(TPD点眼液, 0.17% トロピカミド+1.83% 塩酸フェニレフリン+0.033% ジクロフェナクナトリウム)を調整した。この TPD 点眼液は健常人における散瞳効果において従来の点眼液と差がないこと、各点眼液の主剤が長期保存において残存率に変化がないこと、および実際の使用に際し合併症がなかったことについて既に報告¹⁾した。

今回、TPD 点眼液の実際の臨床における術前点眼液としての散瞳効果を検討するために、白内障手術における術前点眼液として TPD 点眼液を用いた。白内障手術術前に TPD 点眼液を用いる場合(TPD 群)と、従来のトロピカミド、塩酸フェニレフリン、ジクロフェナクナトリウム点眼液を用いた場合(単剤群)において術前・術後における瞳孔径を測定し、術中の縮瞳率を比較検討した。

II 対象および方法

混合液の調製:T液, P液, D液の3剤を各々10 ml を用い clean bench 内で無菌的に混合して 30 ml とし、遮光点眼瓶に 2 ml ずつ分注し TPD 点眼液を調製した。TPD 点眼液は調製後、使用まで未開封の状態に冷暗所に保存した。なお、TPD 点眼液の調製および臨床使用に際しては東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た。実際の点眼ならびに検査に関しては、事前に患者へ十分な説明を行い、文書による承諾を得た。

対象:2001年9月から2001年12月までに東京女子医科大学附属第二病院眼科において白内障と診断され、超音波白内障乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を施行し、術後3か月以上経過観察できた計19例25眼。内訳

は男性6例7眼、女性13例18眼、年齢は51~88歳、 72.6 ± 8.4 (平均値±標準偏差)歳であり、無作為に TPD 群、単剤群に振り分けた。TPD 群は男性1例1眼、女性6例9眼、 74.6 ± 7.7 歳であった。単剤群は男性5例6眼、女性7例9眼、 71.2 ± 8.8 歳であった。糖尿病や偽落屑症候群など潜在的に散瞳不良が存在する症例、眼手術歴や眼外傷歴および他の眼疾患を合併している症例は除外した。

方法:術前点眼は当科の方法に準じて術眼に対し、執刀開始2時間前から0, 30, 60, 75, 90, 105分時に行った。TPD 群は TPD 点眼液を計6回点眼した。単剤群は T液, P液, D液の順に計18回点眼し、各点眼は5分以上の間隔をおいた。また、点眼後は内眼角を1分間指で圧迫した。手術は症例の割り振りを知らされていない2人の術者(M, H)が執刀した。全例で4%キシロカイン(眼科用キシロカイン液®, Astrazeneca)で点眼麻酔を行った。術式は耳側角膜一面切開, 25Gチストーム針で continuous curvilinear capsulorhexis(CCC), フェイコチョッパー法で水晶体核分割を行い、超音波白内障乳化吸引および皮質吸引(レガシー20000®, Alcon)を行った。眼内レンズは全例でアクリル製眼内

表 1 全症例の術前・術後瞳孔径および手術時間

TPD 群						
性別	年齢	術眼	術前瞳孔径 (mm)	術後瞳孔径 (mm)	手術時間 (分)	術者
女	83	左	9	8.5	6	M
女	83	右	9	8.5	7	M
女	67	右	8	8	8	M
女	67	左	8.5	8.5	8	M
女	78	左	8.5	8	8	M
女	70	左	8.5	8	14	H
男	68	右	8.5	7.5	7	M
女	71	左	9	8.5	8	M
女	71	右	8.5	8.5	7	M
女	88	左	9	8	17	H
単剤群						
男	63	左	9.5	8	6	M
男	70	左	9	9	5	M
男	78	左	9	8.5	18	H
女	51	左	8	7	8	M
女	73	左	9.5	9	16	H
女	82	左	8	7.5	18	H
男	66	右	9	8.5	8	M
女	80	右	9	8.5	17	H
男	60	右	9	9	5	M
女	70	右	9	8	16	H
女	80	左	9	9	6	M
女	80	左	9	9	7	M
女	68	左	8	8	8	M
女	70	左	8.5	8.5	6	M
男	77	右	8.5	8	6	M

TPD:トロピカミド, 塩酸フェニレフリン, ジクロフェナクナトリウム混合点眼液

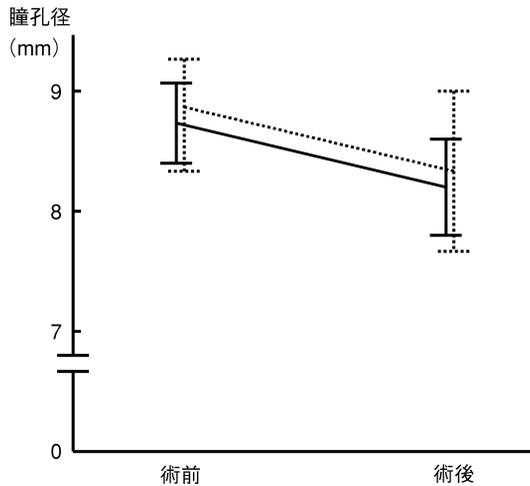


図1 トロピカミド，塩酸フェニレフリン，ジクロフェナクナトリウム(TPD)混合点眼液，単剤点眼液使用時の術前・術後瞳孔径。

術前瞳孔径は TPD 群 8.65 ± 0.34 (平均 \pm 標準偏差) mm, 単剤群 8.80 ± 0.49 mm ($p > 0.5$)。術後瞳孔径は TPD 群 8.20 ± 0.35 mm, 単剤群 8.37 ± 0.61 mm ($p > 0.5$)であった。

—: TPD 群, ...: 単剤群。

レンズ (Acrysof[®], Alcon) を嚢内固定した。

瞳孔径の測定：術前瞳孔径は術野を消毒し開瞼器を装用した後，術後瞳孔径は眼内レンズを挿入し前房内を眼内灌流液で置換した後に，術者および助手が手術用顕微鏡下で手術用キャリパーを用いて瞳孔水平径を測定し記録した。

なお，統計学的な解析は t-検定を用い，有意差は危険率 5% 未満で判定した。

III 結 果

手術時間は TPD 群 10.0 ± 5.2 (平均値 \pm 標準偏差) 分，単剤群 9.0 ± 3.6 分であり，両群に有意な差はなかった ($p > 0.5$)。術前瞳孔径は TPD 群 8.65 ± 0.34 (平均値 \pm 標準偏差) mm, 単剤群 8.80 ± 0.49 mm であり，両群に有意な差はなかった ($p > 0.5$)。術後瞳孔径は TPD 群 8.20 ± 0.35 mm, 単剤群 8.37 ± 0.61 mm であった。縮瞳率 { (術前散瞳径 - 術後散瞳径) \times 100 / 術前散瞳径 } (%) はそれぞれ 5.1 ± 4.2 (平均値 \pm 標準偏差) % , 4.8 ± 5.1 % であった。術後瞳孔径 ($p > 0.5$) および縮瞳率について ($p = 0.303$)，両群に有意な差はなかった。全例において手術終了時，瞳孔径は 7.0 mm 以上を維持していた。

両群とも術中に後嚢破損，チン小帯断裂，硝子体脱出などの合併症はなく，術後経過観察中に嚢胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema, CME) の発症もなかった。また，術式に起因する創閉鎖不全や虹彩脱出などの合併症はなかった。

表 2 TPD 点眼および単剤点眼使用時の縮瞳率

	TPD 群	単剤群	p 値
手術時間(分)	10.0 ± 5.2	9.0 ± 3.6	> 0.5
術前瞳孔径(mm)	8.65 ± 0.34	8.80 ± 0.49	> 0.5
術後瞳孔径(mm)	8.20 ± 0.35	8.37 ± 0.61	> 0.5
縮瞳率(%)	5.1 ± 4.2	4.8 ± 5.1	0.303

平均値 \pm 標準偏差

IV 考 按

白内障手術の対象となる症例は一般に年齢層が高く，年長者の瞳孔は若年者に比較して交感神経作用薬によく反応することが報告²⁾されている。そのため，散瞳剤としてトロピカミドに加え塩酸フェニレフリンの2種類を使用している。また，眼内灌流や器具による眼内操作といった機械的刺激により眼内に生じたプロスタグランジン(PGs)や substance-P をはじめとする neuropeptide が術中の縮瞳に強く関与しており，PGs 生合成抑制を目的とした D 液が術前散瞳の維持剤として一般に広く用いられている^{3)~7)}。以上の理由により，T 液，P 液，D 液の3種の点眼液は内眼手術における術前点眼液として最も適した組み合わせであると考えられる。

我々は既に TPD 点眼液を単剤による点眼方法とで比較検討し，健常人において最大散瞳径および散瞳維持効果に差がないこと，通常の冷暗所での長期保存において主剤の残存率に変化がないこと，および使用に際し合併症の発現がないことを確認し報告¹⁾している。既存の報告から TPD 点眼液は臨床使用可能と判断し，白内障手術における術前点眼液として使用した。その結果，TPD 点眼液の手術前後の瞳孔径および縮瞳率を従来の単剤点眼と比較し差がなく，さらに両群とも全例において術後瞳孔径が 7.0 mm 以上維持できた。以上の結果から，TPD 点眼液は従来の単剤点眼と同等の散瞳効果があったと考えられる。

D 液は血液房水柵破綻の破綻に起因する術中縮瞳および CME 発症を抑制するために用いられる^{3)~7)}。今回の結果では TPD 群，単剤群とも術中の縮瞳により手術操作が困難になった症例や，術後に CME を発症した症例はなかった。このことは，TPD 点眼液中の D 液濃度は従来の点眼液の 1/3 であるものの，抗炎症効果は従来の点眼液と比較し同等であったと考えられる。

糖尿病患者においては基底膜異常に起因する角膜上皮の脆弱性が広く知られており⁸⁾，手術中に角膜上皮障害がみられ視認性が低下し眼内操作に支障を来す症例や，手術後に難治性の角膜上皮障害を発症する症例が報告⁹⁾されている。一般に点眼液にはその薬効を維持するために，主剤のみならず賦形剤や防腐剤など複数の薬剤が含まれている。それらは通常の使用においては角膜に対する障害性はないとされているが，術前点眼液として用

いる場合は短時間で頻回に点眼されるため、通常では発症しない角膜障害が発生する恐れがある¹¹⁾。術前点眼液として TPD 点眼液を用いることは点眼回数を減らし、角膜に暴露する薬剤を減少させ、角膜上皮障害を軽減することが期待できる。

TPD 点眼液は、単剤点眼液と比較して各主剤の濃度が 1/3 である。さらに、混合液としたことにより各点眼液本来の pH と異なるため、薬剤の眼内移行に影響がでると考えられる。しかし、今回の検討では TPD 点眼液が単剤点眼液と比較し同等の散瞳効果が得られた。この理由として、TPD 点眼液中の P 液と D 液は涙液中でイオンペア複合体を形成し、脂溶性が高くなることで角膜透過性が亢進し、眼内移行濃度が上昇することが考えられる¹²⁾。

今回の検討で、TPD 点眼液の白内障手術における散瞳維持効果が確認できた。しかし、手術時間が長く、より侵襲の大きな網膜硝子体手術などでの術中の散瞳維持効果や、糖尿病や偽落屑症候群などの散瞳不良が潜在的に存在する症例での散瞳効果は不明であり、今後検討を要する。また、TPD 点眼液は主剤の濃度が 1/3 であるにもかかわらず従来の方法と同等の散瞳効果が得られているが、その機序についても検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) 廣渡崇郎, 徳田和央, 亀井裕子, 宮崎靖則, 松原正男: TPD 点眼液(ミドリン P[®], ネオシネジンコーワ[®], ジクロード[®]点眼混合液)の有用性. あたらしい眼科 19: 107-109, 2002.
- 2) Borthne A, Daranger M: Mydriatics and age. Acta Ophthalmol 71: 1116-1120, 1971.
- 3) 松井瑞夫, 徳田久弥, 中島 章, 戸張幾生, 増田寛次郎, 佐藤幸裕, 他: 網膜剝離手術および硝子体手術におけるジクロフェナクナトリウム (DFNa) 点眼液の散瞳維持効果. 眼臨 80: 149-157, 1986.
- 4) 三宅謙作, 宮田典男, 南波久斌, 清水公也, 小原真樹夫, 小松真理, 他: 水晶体超音波乳化吸引・後房型眼内レンズ移植術に対するジクロフェナクナトリウム点眼液の臨床的効果. あたらしい眼科 6: 449-460, 1989.
- 5) 大久保彰, 大久保好子, 奥野幸雄, 松下卓郎, 水流忠彦, 大原国俊, 他: 水晶体嚢外摘出術における術中の縮瞳と術後炎症に対するジクロフェナクナトリウム点眼液の効果. 眼臨 80: 123-127, 1986.
- 6) Thaller VT, Kulshrestha MK, Bell K: The effect of pre-operative topical flurbiprofen or diclofenac on pupil dilatation. Eye 14: 642-645, 2000.
- 7) Miyake K, Masuda K, Shirato S, Oshika T, Eguchi K, Hoshi H, et al: Complication of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: A multicentered prospective trial. Jpn J Ophthalmol 44: 58-67, 2000.
- 8) Gobbels M, Spitzenas M, Oldendoerp J: Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2: 142-144, 1989.
- 9) Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, Rice TA: Complication of vitreous surgery for diabetic retinopathy. Ophthalmology 90: 522-530, 1983.
- 10) Oyakawa RT, Schachat AP, Michels RG, Rice TA: Complication of vitreous surgery for diabetic retinopathy. Ophthalmology 90: 517-521, 1983.
- 11) 中村雅胤, 若島洋子, 壬生寛之: ヒアルロン酸ナトリウム点眼液のウサギ角膜障害に対する防腐剤の影響. 眼紀 48: 308-312, 1997.
- 12) 小河貴裕: 眼内薬物動態の面からみた理想の点眼液. 眼科 36: 659-665, 1994.