

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 角膜上皮バリア機能に対する効用

—糖尿病患者における硝子体手術術前点眼液としての検討—

徳田 和央¹⁾, 廣渡 崇郎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), 塩酸フェニレフリン(ネオシネジンコーワ®), ジクロフェナクナトリウム(ジクロード®)を混合した TPD 点眼液を調製し, 糖尿病患者の術前点眼液としての有用性を角膜上皮障害に関し, 単剤点眼と比較検討した。

対象と方法: 糖尿病網膜症に対し硝子体手術を予定している 5 例 10 眼. 3 種点眼液を各 6 回点眼した場合と TPD 点眼液を 6 回点眼した場合において, 点状表層角膜症の程度とアンテリアフルオロフォトメータを用いた角膜上皮バリア機能とを各点眼前後に計測した。

結果: 単剤点眼後, 全例で角膜症が悪化した. TPD 点眼後は, 悪化は 3 眼で宮田らの(A: area(範囲)お

よび D: density(密度))分類でいずれか一段階の変化であった. 角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度の変化量は, 単剤点眼 457.5 ± 468.8 (平均値±標準偏差) ng/ml, TPD 点眼 100.5 ± 235.6 ng/ml であり, 統計学的に有意 ($p < 0.01$) であった。

結論: TPD 点眼は角膜上皮細胞の脱落を抑え, さらに角膜上皮バリア機能の障害を軽減する. (日眼会誌 106: 648-653, 2002)

キーワード: 糖尿病角膜症, AD 分類, TPD 点眼液, 角膜上皮バリア機能, フルオロフォトメトリ

Availability of TPD Ophthalmic Solution (Mixture of Mydrin®-P Solution, Neosynesis Kowa® Solution, and Diclod® Solution) in Regard to the Corneal Barrier Function—Clinical Evaluation for Vitrectomy in Patients with Diabetic Retinopathy—

Kazuhiro Tokuda¹⁾, Takao Hirowatari¹⁾, 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 TPD ophthalmic solution by combining Tropicamide solution (Mydrin®-P: T), Phenylephrine Hydrochloride (Neosynesis Kowa® solution: P) and Diclofenac Sodium (Diclod® solution: D), and evaluated its efficiency in terms of corneal epithelial damage in patients with diabetic retinopathy.

Subjects and Methods: Five patients (10 eyes) who were to undergo vitrectomy were enrolled in this study. They each received T, P, and D 6 times and TPD solution in the same way. Before and after the instillation, superficial punctate keratopathy (SPK) was evaluated and corneal epithelial permeability was determined by anterior fluorophotometry.

Results: After the instillation of T, P, and D, corneal damage increased in all eyes. After the

instillation of TPD, three eyes showed only one grade change up in AD (A: area, D: density) classification of SPK. The fluorescein uptake change between pre- and post-instillation was 457.5 ± 468.8 (mean±standard deviation) ng/ml with T, P, and D and 100.5 ± 235.6 ng/ml with TPD ($p < 0.01$).

Conclusion: TPD solution decreases both corneal epithelium damage and barrier function change of corneal epithelium. (J Jpn Ophthalmol Soc 106: 648-653, 2002)

Key words: Diabetic keratopathy, AD classification, TPD ophthalmic solution, Barrier function of corneal epithelium, Fluorophotometry

別刷請求先: 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 徳田 和央
(平成 14 年 2 月 20 日受付, 平成 14 年 6 月 3 日改訂受理)

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

(Received February 20, 2002 and accepted in revised form June 3, 2002)

I 緒 言

糖尿病患者においては、しばしば角膜上皮障害や内皮障害がみられ、糖尿病角膜症として糖尿病網膜症と同様に糖尿病の眼合併症の一つに挙げられている。また、糖尿病患者においては非糖尿病患者と比べ硝子体手術の術中および術後に角膜合併症、特に角膜上皮障害が生じやすいことが報告^{1)~5)}されている。この角膜上皮の脆弱性は、①アンカーリング線維の減少や角膜上皮下の沈着物による角膜上皮接着不良⁶⁾、②上皮細胞の代謝異常⁷⁾、③角膜知覚低下⁸⁾や涙液減少⁹⁾など角膜を取り巻く環境の障害により生じると考えられている。

一方、内眼手術においては、手術開始時から手術終了時まで散瞳を維持することが不可欠である。特に硝子体手術では、様々な操作を眼内周辺部に至るまで安全かつ確実にを行うために十分な散瞳径も必要とされ、術前には散瞳剤を含め複数の点眼剤が頻回に点眼される。ところが、診察時に角膜障害がない症例において、手術開始時にすでに角膜障害を来し術中の視認性が不良となる症例を経験することがあり、点眼剤の主剤や防腐剤による角膜への直接の影響が考えられる¹⁰⁾。このため、術前点眼剤としての薬効を維持したまま、術前点眼回数を減らすことが望まれる。

我々はミドリン[®]P 点眼液 (tropicamide および phenylephrine hydrochloride, T 液)、ネオシネジンコーワ[®]点眼液 (phenylephrine hydrochloride, P 液)、ジクロード[®]点眼液 (diclofenac sodium, D 液) を混合し、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の各成分が 1 剤になった混合液 (以下、TPD 点眼液) を調製し、内眼手術における術前点眼剤としての散瞳効果と薬剤の安全性および安定性について報告¹¹⁾した。本点眼液の使用で単剤投与と比較し点眼回数を 3 分の 1 とすることにより、点眼剤による角膜上皮障害が軽減され、手術時の視認性向上が得られる可能性があると考えられる。

この TPD 点眼液を硝子体手術が必要な糖尿病網膜症患者に使用し、通常の単剤点眼に比べ角膜上皮の障害が軽減するかどうかを比較検討した。点眼前後において、細隙灯顕微鏡による点状表層角膜症の程度をスコア化して評価し、またフルオロフォトメトリー法を用いて定量的に角膜上皮バリア機能検査を施行した。

II 方 法

混合液の調製：ミドリン[®]P 点眼液 (0.5% tropicamide および 0.5% phenylephrine hydrochloride)、ネオシネジンコーワ[®]点眼液 (5% phenylephrine hydrochloride)、ジクロード[®]点眼液 (0.1% diclofenac sodium) の 3 剤、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冷蔵所に保存した。

対象：東京女子医科大学附属第二病院眼科において糖尿病網膜症に対し、硝子体手術が必要と判断された 5 例 10 眼および正常篤志者 5 例 10 眼。糖尿病網膜症、男性 3 例、女性 2 例、年齢 36~70 歳、平均 59.0 歳。正常篤志者、男性 2 例、女性 3 例、年齢 24~51 歳、平均 35.0 歳。TPD 点眼液の使用に関しては、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た。また、被検者全員に対して検査目的および内容を十分に説明し同意を得た。糖尿病網膜症症例においては、角膜知覚検査 (Cochet-Bonnet 型角膜知覚計、半田屋) および涙液量 (シルマテスト第 1 法変法) を予め別の日に施行した。

両眼に T 液、P 液、D 液の順に各 1 滴を 5 分間隔で 0, 30, 60, 75, 90, 105 分時に 1 回ずつ計 18 回点眼した (単剤点眼)。1 週間以上の間隔を空け、TPD 混合液を 1 回 1 滴同様の方法で計 6 回点眼した (TPD 点眼)。点眼時は、内眼角を 1 分以上指で圧迫した。点眼前後において、角膜上皮障害、散瞳径および角膜バリア機能を測定した。角膜上皮障害の表記に関し、点状表層角膜症 (superficial punctate keratopathy, SPK) の記載には上皮障害の範囲と密度に基づく [A : area (範囲) および D : density (密度)] 分類¹²⁾を用いた。散瞳径は、Haag Streit 社製 Goldmann 900 型細隙灯顕微鏡を用いてスリット幅を最小とし瞳孔径を測定した。角膜上皮におけるバリア機能は、角膜上皮のフルオレセインナトリウムの取り込みをアンテリアフルオロメータ FL-500[®] (興和) で計測し評価した。測定に関しては、横井ら¹³⁾の報告に準じて施行し、角膜中央の背景蛍光 (自発蛍光) を測定し、その後マイクロピペット (Eppendorf) を用い 0.5% フルオレセインナトリウム液 (フルオレサイト[®] 1 号注射液, Alcon) 3 μ l を被検者の下眼瞼結膜嚢に点眼した。点眼 10 分後に BSS PLUS[®] (Alcon) 20 ml を用いて洗眼し、20 分後に角膜中央部の蛍光強度を測定し、測定値から背景蛍光を差し引いた後、装置に内蔵した検量線を用いてフルオレセイン濃度に換算した。同様にして角膜中央から上下左右 1.5 mm について計測し、計 5 か所の測定結果を平均し検査値とした。また、SPK を認める場合はそれ以外の部位で測定を行った。

得られた結果は、paired t-test を用いて解析を行い、群間の有意性を評価した。

III 結 果

単剤点眼前の細隙灯検査で 4 例 8 眼に角膜上皮障害がみられた。症例 1 の左眼は、単剤点眼前 SPK はなかったが、TPD 点眼前に角膜上方に極少数の SPK が存在した。

また、角膜知覚は 10 眼中 6 眼で 50 mm 未満であり、涙液量 (基礎分泌) は 10 眼中 2 眼で 5 mm 以下であっ

表 1 点眼前後における角膜上皮障害の比較

症例 ID	年齢 性別	3 種単剤点眼		点眼後の 散瞳径 (mm)	TPD 点眼		点眼後の Schirmer test		角膜知覚 (mm)
		点眼前	点眼後		点眼前	点眼後	散瞳径 (mm)	第 1 法変法 (mm)	
症例 1 288-876-9	36 歳 女性	右	A 0 D 0 → A 2 D 2	5.0	A 0 D 0 → A 0 D 0	5.0	14	60	
		左	A 0 D 0 → A 2 D 2						A 1 D 1 → A 1 D 1
症例 2 265-939-5	58 歳 男性	右	A 2 D 1 → A 3 D 3	7.8	A 2 D 1 → A 2 D 1	7.8	6	55	
		左	A 1 D 1 → A 3 D 2						A 1 D 1 → A 1 D 1
症例 3 283-526-6	70 歳 男性	右	A 1 D 1 → A 1 D 2	6.2	A 2 D 1 → A 2 D 2	6.2	6	<5	
		左	A 1 D 1 → A 1 D 2						A 1 D 1 → A 1 D 1
症例 4 264-981-0	65 歳 女性	右	A 1 D 1 → A 3 D 3	7.4	A 1 D 2 → A 2 D 2	7.4	3	35	
		左	A 2 D 1 → A 2 D 3						A 2 D 1 → A 2 D 1
症例 5 275-561-0	66 歳 男性	右	A 2 D 2 → A 3 D 2	8.0	A 1 D 2 → A 2 D 2	8.0	7	20	
		左	A 2 D 1 → A 3 D 3						A 1 D 2 → A 1 D 2

ID：東京女子医科大学附属第二病院 TPD：ミドリン®P，ネオシネジコンコーワ®，ジクロード® 点眼混合液

た。

単剤点眼を行った場合、10 眼すべてで角膜症が悪化した。5 眼は上皮障害が角膜全体に発生し A 3 となり、4 眼は SPK が集簇し D 3 となった。一方、TPD 点眼液を使用した場合、悪化は 3 眼のみであり、AD いずれか一段階の変化であった。散瞳径については、単剤点眼後 7.0 ± 0.97 (平均値 \pm 標準偏差) mm, TPD 点眼後 7.0 ± 1.00 mm であり、両点眼による差はなかった ($p=0.29$)。

症例 2：58 歳，男性。両眼の増殖糖尿病網膜症。点眼前は右眼 A 2 D 1，左眼 A 1 D 1 であったが、単剤点眼後左眼では角膜全体に SPK が発生し A 3 D 2 となり、さらに、右眼では SPK が隣接し A 3 D 3 へと増悪した。一方、TPD 点眼後では上皮障害の程度に変化はなかった。

角膜上皮バリア機能をフルオロフォトメトリー法を用いた点眼前後で比較した。角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度は、単剤点眼前 86.3 ± 127.3 (平均値 \pm 標準偏差) ng/ml, TPD 点眼前 141.9 ± 226.1 ng/ml であり、両点眼前において統計学的に有意な差はなかった ($p=0.41$)。点眼前後での角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度の変化(角膜上皮バリア機能障害)は単剤点眼 457.5 ± 468.8 ng/ml, TPD 点眼 100.5 ± 235.6 ng/ml であり、統計学的に有意 ($p < 0.01$) な差が生じた。一方、正常篤志者では点眼前後ともに SPK はなく、点眼前後での角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度の変化は単剤点眼 11.6 ± 9.7 ng/ml, TPD 点眼 5.2 ± 5.8 ng/ml であり、統計学的に有意な差はなかった ($p=1.64$)。単剤点眼、TPD 点眼とも点眼後、前眼部および中間透光体に自・他覚的に異常はなかった。

IV 考 按

糖尿病網膜症に対する硝子体手術においては、硝子体基底部分から毛様体扁平部、そしてポート部の硝子体切除を確実にを行うために術中十分な散瞳径を維持する必要があり、術前には散瞳剤を含め複数の点眼剤が頻回点眼さ

れる。ところが、診察時に角膜障害がない症例において、手術開始時に既に角膜障害がみられたり、術中早期に上皮障害や上皮浮腫を来し眼内の視認性が低下する症例を経験する。これは点眼剤の頻回使用により、角膜が術前常に主剤や防腐剤に暴露されていることに起因すると考えられる。本研究で用いた点眼液のうち、ミドリン®P 点眼液は防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含んでおり、角膜や結膜上皮細胞を用いた研究でその細胞毒性が報告^{14)~16)}されている。

一方、糖尿病患者では糖尿病角膜症として角膜上皮の脆弱性が背景にあり¹⁷⁾、本研究対象者においても単剤点眼前 10 眼中 8 眼で点状表層角膜症があった。また、10 眼中 6 眼で角膜知覚が 50 mm 未満であり、2 眼では 5 mm 以下であった。涙液量(基礎分泌)においても、10 mm 以下が 10 眼中 8 眼、5 mm 以下は 2 眼あり、角膜を取り巻く環境が悪化している症例が多くみられた。糖尿病患者においては、角膜上皮細胞の変性、上皮基底膜の肥厚と多層化など構造学的変化を生じているという報告¹⁸⁾もあり、糖尿病網膜症の硝子体手術を行う際の術前点眼液は、薬効を維持したまま、術前点眼回数を減らすことが強く望まれる。

我々は TPD 点眼液の術前点眼液としての散瞳効果に関する有用性について既に報告¹¹⁾しているが、先に述べた角膜上皮障害に関して、従来の 1/3 の濃度である本点眼液によって、角膜への影響を軽減できるかどうかを従来の単剤点眼と比較した。

単剤点眼では、10 眼のすべてで角膜症が悪化したことが確認され、AD 分類のうち A 3 へ進行したものないし D 3 へ進行した 5 眼では硝子体手術に際し眼内操作に影響することが危惧された。一方、TPD 点眼液を使用した場合には、3 眼に AD いずれか一段階の変化が生じたのみであり、手術に支障を生じると考えられる症例はなく、散瞳径については、両点眼方法による差はなかったことと併わせ、TPD 点眼液は糖尿病患者に対する術前点眼液として有効かつ有用と考えられる。

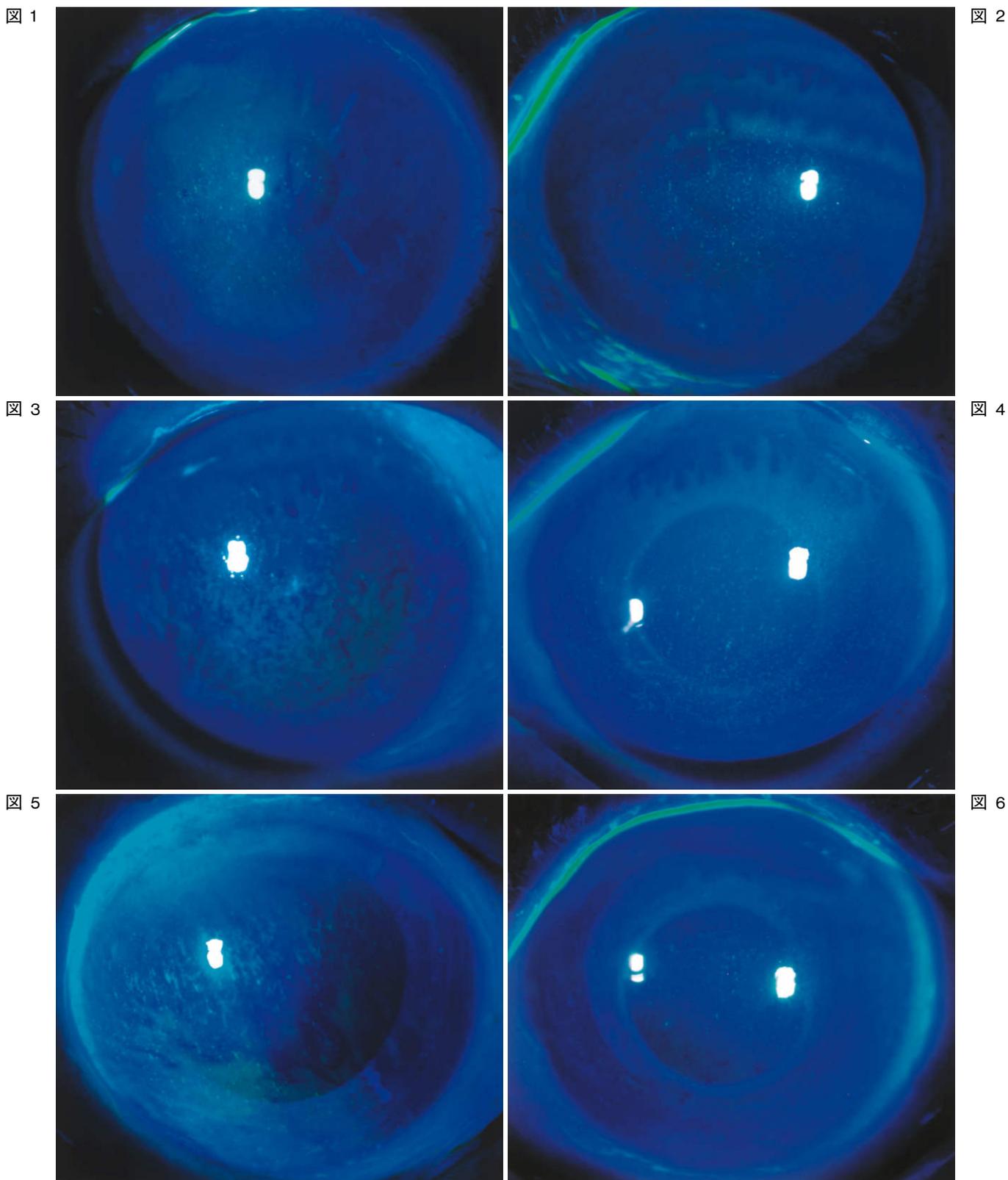


図 1~6 症例 2.

点眼前において点状表層角膜症(superficial punctate keratopathy, SPK)はAD(A: area(範囲)およびD: density(密度))分類で右眼A2D1(図1左上), 左眼A1D1(図2右上)であった。単剤点眼後左眼では角膜全体にSPKが発生しA3D2となり(図4右中), さらに右眼ではSPKが隣接しA3D3へと増悪した(図3左中)。一方, TPD(ミドリン® P, ネオシネジンコーワ®, ジクロード® 点眼混合液)点眼後では上皮障害の程度に変化はなかった(右眼図5左下, 左眼図6右下)。

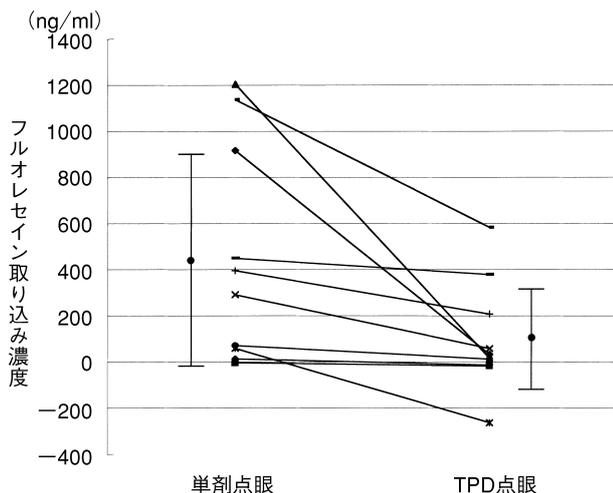


図7 点眼前後の角膜内フルオレセイン取り込み濃度の比較。

点眼前後での角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度の変化は、単剤点眼 457.5 ± 468.8 (平均値 \pm 標準偏差) ng/ml, TPD点眼 100.5 ± 235.6 ng/ml であり、統計学的に有意 ($p < 0.01$) な差があった。

角膜障害を軽減することは、角膜内へのフルオレセイン取り込み濃度が点眼前後で比較すると、全例で TPD 点眼の方が変化が軽度であり、統計学的に有意な差がみられたことから証明される。糖尿病網膜症患者においてはフルオロフォトメリー法を用いた角膜上皮バリア機能検査で、角膜上皮の透過性亢進がみられやすいことが報告¹⁹⁾されている。本研究においても、糖尿病患者における点眼前の測定値は正常人における報告値²⁰⁾より有意に上昇していたが、そのような症例を対象としても TPD 点眼は単剤点眼と比較し有用であった。

以上の結果から、TPD 点眼を用いた場合、従来の点眼と比較して角膜上皮細胞の傷害や脱落が抑えられ、さらに、tight junction を主体とする角膜上皮バリア機能の障害が軽減することが示された。本点眼液は糖尿病網膜症に対する硝子体手術の術前点眼液として、従来の点眼液より角膜上皮障害を軽減し、より安全に眼内操作を施行するために用いることができると思われた。本研究では、簡便で十分役立つよう術前に使用している市販薬を用いて混合液を調製し、単剤を3種類で投与した場合と比較したが、混合液との点眼量が同一になるよう設定した検討も必要と思われる。今後は、症例数を増やすとともに実際の症例で使用し術中の縮瞳率などを含めた検討をしていく予定である。

本論文の要旨は第40回日本網膜硝子体学会で報告した。

文 献

- Oyakawa RT, Schachat AP, Michels RG, Rice TA: Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. I. Intraoperative complications. *Ophthalmology* 90: 517—521, 1983.
- Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, Rice TA: Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 90: 522—530, 1983.
- Chung H, Tolentino FI, Cajita VN, Acosta J, Refojo MF: Reevaluation of corneal complications after closed vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 106: 916—919, 1988.
- Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino FI: Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* 96: 1401—1403, 1978.
- Brightbill FS, Myers FL, Bresnick GH: Post-vitrectomy keratopathy. *Am J Ophthalmol* 85: 651—655, 1978.
- Hatchell DL, Magolan JJ Jr, Besson MJ, Goldman AI, Pederson HJ, Schultz KJ: Damage to the epithelial basement membrane in the corneas of diabetic rabbits. *Arch Ophthalmol* 101: 469—471, 1983.
- Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI: Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 97: 1076—1078, 1979.
- Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, Muller LJ, Gronhagen-Riska C, Vesaluoma MH: Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 2915—2921, 2000.
- 内野佳代, 久保玲子, 近間泰一郎, 佐藤徳明, 長谷川 靖, 西田輝夫: 糖尿病患者における涙液分泌の減少. *眼紀* 46: 796—798, 1995.
- 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上皮創傷治療促進効果に対する防腐剤の影響. *眼紀* 48: 308—312, 1997.
- 廣渡崇郎, 徳田和央, 亀井裕子, 宮崎靖則, 松原正男: TPD 点眼液(ミドリリン®P, ネオシネジコン®フ®, 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.
- 宮田和典, 澤 充, 西田輝夫, 三島 弘, 宮本裕子, 大鳥利文: びまん性表層角膜炎の重症度の分類. *臨眼* 48: 183—188, 1994.
- 横井則彦, 木下 茂, 秋山光一: 新しい前眼部用フルオロフォトメーターを用いた角膜上皮バリア機能の測定. *日眼会誌* 98: 641—647, 1994.
- 高橋信夫: 培養結膜上皮細胞に対する薬剤毒性. 第1報 防腐剤. *日眼会誌* 84: 1171—1176, 1980.
- 高橋信夫, 向井佳子: 点眼剤用防腐剤塩化ベンザルコニウムの細胞毒性とその機序—細胞培養学的検討—. *日本の眼科* 58: 945—950, 1987.
- 中村雅胤, 山下哲司, 西田輝夫, 大鳥利文: 塩化ベンザルコニウムの家兎角膜上皮に対する影響. *日コレ誌* 35: 238—241, 1993.
- Saini JS, Khandalavla B: Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol* 30: 142—146, 1995.

- 18) **Rehany U, Ishii Y, Lahav M, Rumelt S** : Ultra-structural changes in corneas of diabetic patients. An electron-microscopy study. *Cornea* 19 : 534—538, 2000.
- 19) **Göbbels M, Spitznas M, Oldendoerp J** : Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 27 : 142—144, 1989.
- 20) **Yokoi N, Kinoshita S** : Clinical evaluation of corneal epithelial barrier function with the slit-lamp fluorophotometer. *Cornea* 14 : 485—489, 1995.
-