

Tear Stability Analysis System を用いた ヒアルロン酸点眼液の涙液安定性に対する持続効果の検討

山口 昌彦¹⁾²⁾, 忽那 実紀²⁾, 圓尾 浩久²⁾, 原 祐子²⁾
宇野 敏彦²⁾, 片岡 永³⁾, 大橋 裕一²⁾

¹⁾愛媛県立中央病院眼科

²⁾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

³⁾株式会社トーマコーポレーション

要 約

目 的：涙液安定性を定量的に評価できる Tear Stability Analysis System (TSAS) を用いて、ヒアルロン酸点眼液 (HA) の涙液安定性持続効果を検討する。

方 法：対象は、正常群 18 例 18 眼 (35.6 ± 10.6 歳：平均値 ± 標準偏差)、ドライアイ群 21 例 21 眼 (57.9 ± 16.0 歳) で、ドライアイの診断は 2006 年診断基準で行った。人工涙液点眼液 (AT)、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 (H 01)、0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 (H 03) を両眼に点眼後、右眼の点眼前、点眼後 1 分、5 分、15 分、30 分、60 分、120 分に TSAS の涙液安定性の指標である break up index (BUI；0~100) を用いて涙液安定性の変化を比較した。

結 果：正常群の BUI 比 (点眼後/点眼前) は、AT 群、H 01 群ともに点眼後 1 分から 120 分まで有意な変化を示さなかったが、H 03 群では点眼後 1 分に一時的に 0.650 まで低下した (p = 0.0038)。ドライアイ群の

BUI 比は、AT 群では点眼後 5 分に 1.568 へと有意に上昇した (p = 0.0259) が、15 分後から低下し、30 分後には点眼前に復した。H 01 群では 5 分後に 1.531 と有意に上昇し (p = 0.0087)、120 分後も 1.347 と維持されていた (p = 0.0088)。H 03 群では点眼後 15 分から 1.544 へと上昇し (p = 0.0009)、30 分後 1.413 (p = 0.0122)、60 分後 1.629 (p = 0.0008)、120 分後 1.407 (p = 0.0008) と維持された。

結 論：ヒアルロン酸点眼液は 0.1%、0.3% とともに、ドライアイの涙液安定性を点眼後 2 時間にわたって改善する効果があることが確認された。(日眼会誌 115：134—141, 2011)

キーワード：ヒアルロン酸点眼液、ドライアイ、涙液安定性、Tear Stability Analysis System (TSAS)、break up index (BUI)

Sustained Effects of Sodium Hyaluronate Solution on Tear Film Stability Evaluated by Tear Stability Analysis System

Masahiko Yamaguchi¹⁾²⁾, Miki Kutsuna²⁾, Hirohisa Maruo²⁾, Yuko Hara²⁾
Toshihiko Uno²⁾, Hisashi Kataoka³⁾ and Yuichi Ohashi²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Ehime Prefectural Central Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Ehime University

³⁾TOMEY CORPORATION

Abstract

Purpose : To investigate the sustained effects of sodium hyaluronate solution (HA) on tear film stability using a Tear Stability Analysis System (TSAS), a method enabling quantitative evaluation of tear film stability.

Methods : Eighteen eyes of 18 normal subjects (N group) and 21 eyes of 21 dry eye patients (D group) were examined. Dry eye was diagnosed by the 2006 diagnostic criteria. In each subject, artificial tears

(AT), 0.1% sodium hyaluronate solution (H 01) or 0.3% sodium hyaluronate solution (H 03) were instilled into both eyes, and tear film stability in the right eye before and 1, 5, 15, 30, 60 and 120 minutes after instillation was compared using a break up index (BUI : 0-100), the TSAS's index of tear film stability.

Results : N group : In both the AT and H 01 subgroups, no significant change was found in the BUI ratios (BUI after instillation/before instillation)

別刷請求先：790-0024 松山市春日町 83 愛媛県立中央病院眼科 山口 昌彦 E-mail : masahiko@m.ehime-u.ac.jp
(平成 22 年 4 月 26 日受付, 平成 22 年 8 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to : Masahiko Yamaguchi, M. D., Ph.D. Department of Ophthalmology, Ehime Prefectural Central Hospital, 83 Kasuga-cho, Matsuyama-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received April 26, 2010 and accepted 昌彦 in revised form August 8, 2010)

at any point during the 120 minute period after instillation. However, in the H 03 subgroup, the BUI ratio temporarily decreased to 0.650 one minute after H 03 instillation ($p=0.0038$). D group : In the AT subgroup, the BUI ratio significantly increased to 1.568 five minutes after AT instillation ($p=0.0259$), but began to decrease 15 minutes after instillation and returned to the initial value 30 minutes after instillation. In the H 01 subgroup, the BUI ratio significantly increased to 1.531 five minutes after H 01 instillation ($p=0.0087$), and was maintained at 1.347 120 minutes after instillation ($p=0.0088$). In the H 03 subgroup, the BUI ratio rose to 1.544 15 minutes after H 03 instillation ($p=0.0009$), and was main-

tained at high levels of 1.413 30 minutes after ($p=0.0122$), 1.629 60 minutes after ($p=0.0008$), and 1.407 120 minutes after instillation ($p=0.0008$).

Conclusion : The current study confirms that both 0.1 and 0.3% sodium hyaluronate solution effectively improve tear film stability in dry eyes for up to two hours after instillation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 134—141, 2011)

Key words : Sodium hyaluronate solution, Dry eye, Tear film stability, Tear Stability Analysis System (TSAS), Break up index (BUI)

I 緒 言

ヒアルロン酸ナトリウム水溶液 (sodium hyaluronic acid solution : HA) は、その粘性や保水性により、眼科領域において、内眼手術時の補助剤や点眼薬として幅広く利用されている。特に、ドライアイ治療薬としての効果に関する報告が多くみられ^{1)~10)}、その作用機序として、実験的には涙液層の安定化や涙液の眼表面における滞留性の向上が考えられている¹¹⁾¹²⁾。HA 点眼による涙液層安定化作用については、ドライアイ患者を対象に非侵襲的涙液スペキュラマイクロスコープを用いた non-invasive tear film breakup time (NIBUT) により検討されており、HA 点眼後に NIBUT が有意に延長し¹³⁾、HA の 1 回点眼で NIBUT の延長が数時間持続するという報告もある¹⁴⁾。また、HA 点眼液による涙液の眼表面滞留性についても、点眼前後の涙液メニスカス高を計測し、人工涙液と比較したところ、HA 点眼液はより優れているとの報告もあり¹⁵⁾、HA 点眼液のドライアイに対する臨床的有用性が示唆されている。

角膜形状解析装置で得られる角膜トポグラフィは、角膜上の涙液層が不均一になると、投影マイヤーリング像に歪みや滲みが生じ、トポグラフィが不正確に描かれることはよく知られている。この現象を応用して、涙液層の乱れを経時的にとらえ、涙液安定性を評価するのが Tear Stability Analysis System (TSAS) であり、実際、ドライアイの診断¹⁶⁾¹⁷⁾、laser *in situ* keratomileusis 術後のドライアイの評価¹⁸⁾、抗緑内障点眼薬点眼後の涙液安定性の変化¹⁹⁾²⁰⁾などの検討に用いられて、その有用性が示されている。涙液安定性の指標であるフルオレセイン BUT (FBUT) や NIBUT は、日常臨床で簡便に測定できる反面、時間のみの評価にとどまり、しかも計測は検者の主観によるところが大きいため、完全な定量的検査とはいえない。一方 TSAS では、計測に角膜形状解析装置を用いているため、測定結果は客観的であり、また

測定基準は時間のみではなく、涙液層がブレイクアップした範囲をも考慮されるため、二次元的な涙液安定性の評価が可能である。本研究では、TSAS の涙液安定性評価マップである break up map (BM) と涙液安定性評価指標である break up index (BUI) を用い、HA 点眼液点眼後の涙液安定性持続効果について検討した。

II 対象および方法

1. 対 象

正常群 18 例 18 眼 (35.6±10.6 歳、平均値±標準偏差、男性 9 例、女性 9 例)、ドライアイ群 21 例 21 眼 (57.9±16.0 歳、男性 1 例、女性 20 例) で、ドライアイの診断は 2006 年診断基準に基づいて行った。なお、本研究は愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得ており、すべての対象者に本研究の目的を十分に説明し同意を得たうえで施行した。それぞれの群に対して、人工涙液点眼液 (ソフトサンティア[®]、参天製薬、以下 AT)、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 (ヒアレインミニ[®]0.1、参天製薬、以下 H 01)、0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 (ヒアレインミニ[®]0.3、参天製薬、以下 H 03) を両眼に 1 滴ずつ点眼した後、右眼において、点眼前、点眼 1 分後、5 分後、15 分後、30 分後、60 分後、120 分後に TSAS を施行し、TSAS の結果を表すカラーコードマップの BM と BM をもとに算出される涙液安定性の指標である BUI で比較した。正常群の内訳は、AT 群 4 例 4 眼 (正常-AT 群、36.8±7.2 歳、男性 1 例、女性 3 例)、H 01 群 8 例 8 眼 (正常-H 01 群、38.0±14.1 歳、男性 3 例、女性 5 例)、H 03 群 12 例 12 眼 (正常-H 03 群、33.3±6.4 歳、男性 6 例、女性 6 例) であり、ドライアイ群の内訳は、AT 群 4 例 4 眼 (ドライアイ-AT 群、53.5±12.8 歳、女性 4 例)、H 01 群 8 例 8 眼 (ドライアイ-H 01 群、57.1±15.8 歳、女性 8 例)、H 03 群 14 例 14 眼 (ドライアイ-H 03 群、54.0±18.0 歳、男性 1 例、女性 13 例) である。それぞれの群の BUT 値、角

表 1 各群の検査値

	BUT(秒)	角膜上皮障害	角結膜上皮障害	Schirmer 値(mm)
正常-AT	9.3±0.8	0	0	29.5±4.0
正常-H01	7.9±2.4	0.3±0.7	0.6±0.9	27.1±6.7
正常-H03	7.7±2.0	0.2±0.6	0.5±0.8	28.9±6.0
ドライアイ-AT	1.8±0.5	2.5±1.0	3.8±1.5	4.8±4.6
ドライアイ-H01	1.8±0.7	3.0±1.2	4.3±1.4	3.8±2.9
ドライアイ-H03	1.8±0.9	3.4±1.0	4.4±1.7	5.0±4.2

平均値±標準偏差. AT:人工涙液点眼, H01:0.1%ヒアルロン酸点眼, H03:0.3%ヒアルロン酸点眼, BUT: tear film breakup time, 角膜上皮障害: AD分類(A+D, 6点満点), 角結膜上皮障害: 9点満点, Schirmer値: Schirmer I法.

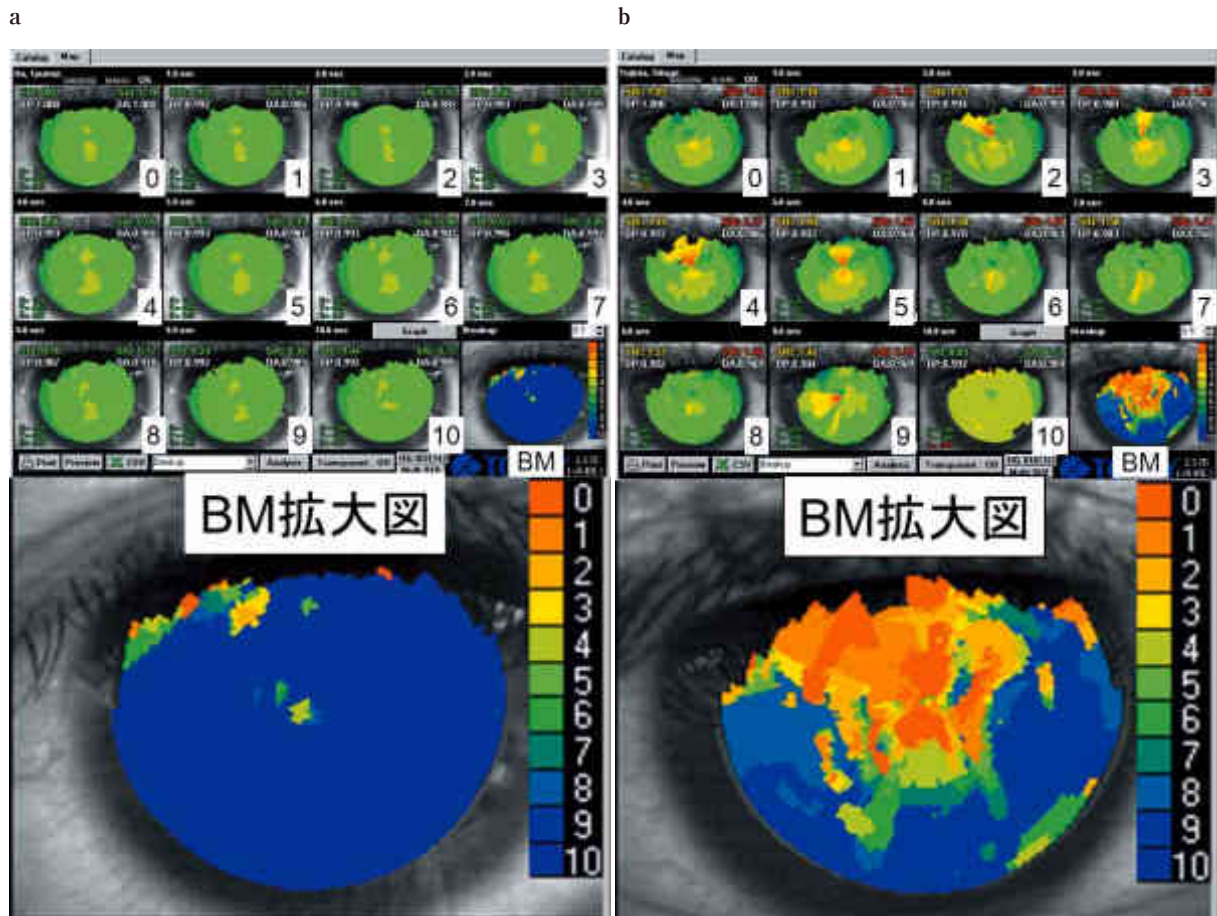


図 1 Tear Stability Analysis System (TSAS) の結果.

- a: 正常眼では, 開眼直後(0秒)から開眼後10秒までトポグラフィにほとんど変化はみられず, break up map(BM)の大部分は涙液安定性が良好なことを示す濃青で占められている.
- b: ドライアイでは, 特に角膜中央から上方にかけてトポグラフィに変化が認められ, BMでは中央から上方にかけて早期からの変化を示す暖色系, その他の後期まで変化のない部分は寒色系で示されている.

膜上皮障害スコア(AD分類²¹), A+Dスコア, 6点満点), 角結膜上皮障害スコア(9点満点), Schirmer I法値を表1に示した. また, それぞれの群において, 点眼液を変えて複数回エントリーしている対象が存在するが, 異なる点眼液を点眼する場合には日を変えて実験を行った.

2. BMとBUI

角膜形状解析装置 TMS-2N(トーマコーポレーシヨ

ン)に搭載された涙液安定性解析システムである TSAS は, ビデオケラトグラフィの特徴を生かして, 被検者に持続開眼させたまま開眼直後から毎秒角膜トポグラフィを記録することが可能であり, 今回は10秒間で11枚のトポグラフィを撮影し解析を行った. 正常眼(図1a)およびドライアイ(図1b)における結果を例示する. 正常眼では, 開眼直後(0秒)から開眼後10秒まで1秒ごとの角膜トポグラフィにほとんど変化はみられず, 10秒

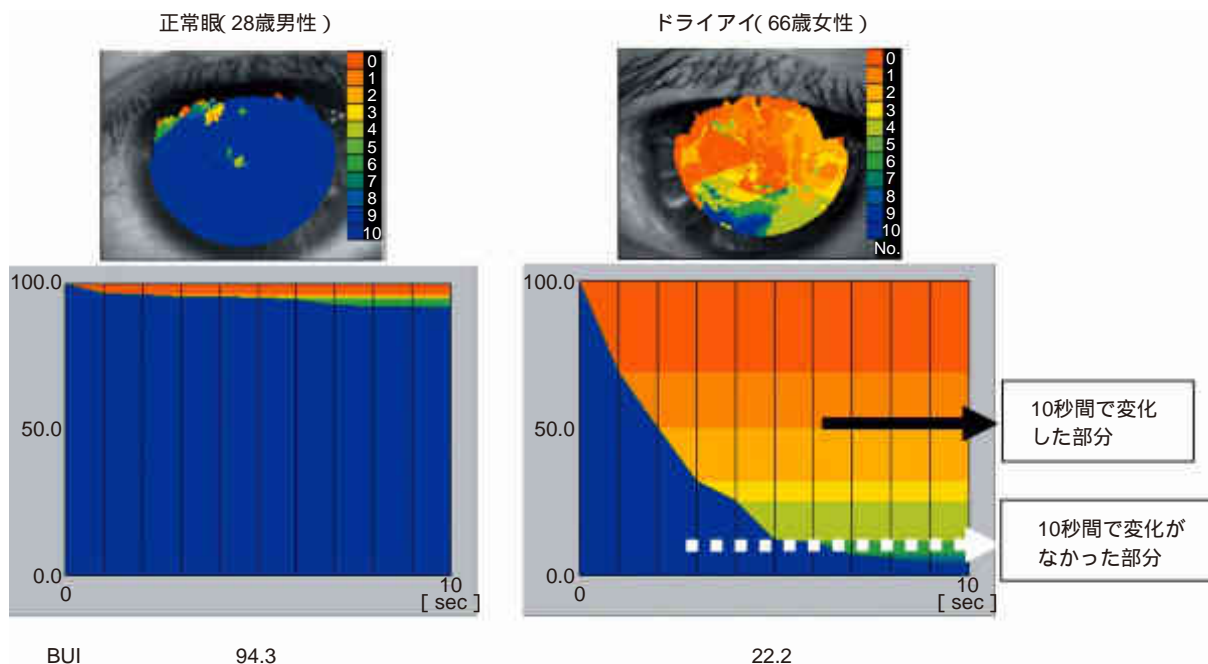


図 2 正常眼とドライアイの BM とそのヒストグラムおよび BUI.

BM のそれぞれのカラーコード面積をヒストグラム化し、このグラフの長方形の面積を 100 とした場合、10 秒間で変化しない部分を表す濃青の面積を break up index(BUI)とした。正常眼のヒストグラムでは濃青の面積が大部分を占め、BUI=94.3 と高値であるのに対し、ドライアイのヒストグラムでは開眼後早期からの変化を表わす橙色から黄色の面積が大きく、BUI=22.2 と低値である。BUI は 0 から 100 の間で推移し、100 が最良である。

間の総合評価マップである BM は、測定したほとんどの部位において 10 秒まで変化しなかったことを示す濃青で示されている。それに対し、ドライアイでは、特に角膜中央から上方にかけてトポグラフィに変化が認められ、BM では、中央から上方にかけて開眼後早期からの変化を示す暖色系で示され、開眼後後期まで変化のない部分は寒色系で示されている。TMS-2N では、マイヤーリング 28 本を角膜上に投影して計測しており、リング 1 本あたり 256 の測定点を有する。BM は、それぞれの測定点の屈折値変化をとらえてカラーコードマップ化したものであり、開眼後早期から後期にかけて閾値を超えて変化がみられた部分を 1 秒ごとに段階的に暖色系から寒色系へとカラーコードで示している。すなわち、BM は 10 秒間の持続開眼における涙液安定性の崩壊部位をカラーコードで擬似化したものであり、橙色は開眼後 1 秒以内に崩壊した部位、青色は 10 秒間崩壊しなかった部位、黄色から緑色は中間の時間帯で崩壊した部位を表現している。また、BM を数値化するために、BM のそれぞれのカラーコードの面積をヒストグラム化し、このグラフの長方形の面積を 100 としたとき、10 秒間で変化しない部分を表す濃青の面積を BUI とした。ここに示すドライアイでは BUI=22.2 と算出される(図 2)。なお、BUI は 0 から 100 の間で推移し、100 が最良ということになる。涙液安定性に異常のない正常眼と涙液安定性に異常のあるドライアイでは、BM とそのヒス

トグラム、および BUI に大きな差が認められることになる。

III 結 果

各群の点眼前を 1 とした点眼後の BUI 比の変化(図 3 a, b)を示す。正常-AT 群、正常-H01 群では、点眼後 1 分から 120 分まで BUI に有意な変化はみられなかったが、正常-H03 群では、点眼後 1 分で BUI 比は一時的に 0.650 まで有意に低下し(p=0.0038, 対応のある t 検定)、5 分後からは回復して 120 分後まで差はみられなかった(図 3 a)。一方、ドライアイ-AT 群、ドライアイ-H01 群、ドライアイ-H03 群は点眼後 1 分から BUI 比の上昇が認められ、ドライアイ-AT 群では 5 分後に最高値である 1.568(p=0.0259)を示したが、15 分後から低下し、30 分後にはほぼ点眼前の値に戻った。ドライアイ-H01 群では、BUI 比は 5 分後に最高値の 1.531 を示し(p=0.0087)、15 分後から低下するも、120 分後においても 1.347 と点眼前との間に差が認められた(p=0.0088)。ドライアイ-H03 群では、BUI 比は 15 分後から 1.544 と上昇し(p=0.0009)、30 分後 1.413(p=0.0122)、60 分後 1.629(p=0.0008)、120 分後 1.407(p=0.0008)まで維持された(図 3 b)。正常-H03 群およびドライアイ-H03 群の代表例における BM の経時的変化を示す(図 4)。

ドライアイ群の H01, H03 群をあわせて、角膜上皮

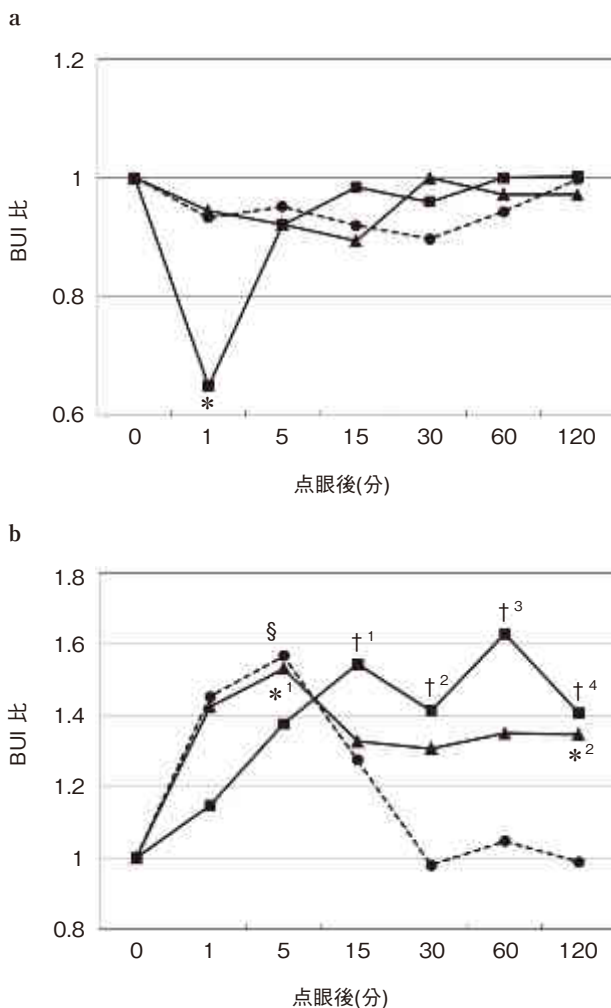


図3 正常群とドライアイ群における各種点眼後のBUI比の経時的変化。

- a: 正常-AT群, 正常-H01群では, 点眼前から点眼後120分までBUI比は差がなかったが, 正常-H03群では, 点眼後1分においてBUI比は有意に低下し, 5分後からは点眼前と差はなくなった。*: $p=0.0038$, ●: 正常-AT群, ▲: 正常-H01群, ■: 正常-H03群。
- b: ドライアイ-AT群では, 点眼後5分でBUI比は最高値を示したが(§: $p=0.0259$), 15分後からは低下し, 30分後にはほぼ点眼前に復した。ドライアイ-H01群も, 点眼後5分で最高値を示し(*¹: $p=0.0087$), 15分後からは低下するも, 120分後においても点眼前と差があった(*²: $p=0.0088$)。ドライアイ-H03群では, BUI比は15分後(†¹: $p=0.0009$), 30分後(†²: $p=0.0122$), 60分後(†³: $p=0.0008$), 120分後(†⁴: $p=0.0008$)と有意に高値であった。●: ドライアイ-AT群, ▲: ドライアイ-H01群, ■: ドライアイ-H03群。

障害スコア(AD分類)と点眼前のBUIを比較したところ, 角膜上皮障害スコアごとで点眼前BUIに差が認められた($p=0.0092$, ANOVA)。また, 角膜上皮障害スコアと点眼後BUI改善度(点眼後BUI値-点眼前BUI

値で, H01とH03ではそれぞれ点眼後の平均BUIのピーク時が異なるため, H01では5分後, H03では15分後のBUI値を採用した)を比較したところ, スコア2から4までは点眼後BUIは有意に改善(順に $p=0.0256$, $p=0.0011$, $p=0.0025$, 対応のあるt検定)したが, スコア5では有意な改善はみられなかった(表2)。

IV 考 按

HA点眼液の涙液層安定効果については, これまでもフルオレセインBUT(以下, FBUT)やNIBUTの測定により検討されている^{1)~10)13)14)}。ただ, FBUTやNIBUTによる涙液安定性の評価は, 検者の主観に基づく時間測定であるため, 完全な意味での定量的検査とはいえない部分がある。一方, TSASでは, 角膜形状解析装置による客観的な測定の中, 時間軸だけではなく, 涙液層のブレイクアップ面積も考慮した二次元的な解析が行えるため, 涙液層の安定性をより客観的, 定量的に評価することができる。今回, このTSASの涙液安定性評価マップ(BM)と涙液安定性評価指標(BUI)を用いて, 正常眼とドライアイ眼におけるHA点眼後の涙液層の安定性持続効果について検討した。

ドライアイ群においては, ドライアイ-AT群では点眼後5分まではBUIは上昇するが, 15分後から下降し始め, AT点眼液の涙液安定性持続効果は15分以内である可能性が示された。ドライアイ-H01群では点眼後5分までBUIは上昇し, その後120分までその効果は持続していた。ドライアイ-H03群ではH01群よりも遅れて点眼後15分から有意な上昇がみられ, その後はH01よりも少し高いレベルでBUIが維持されていた。AT点眼は, 点眼直後から眼表面涙液量を増加させることによって涙液安定性を向上させていると考えられるが, その後5分程度で結膜嚢や眼表面からクリアランスされ, 涙液安定性維持効果は短時間にとどまるものと考えられる。これは, H01, H03においてもATとほぼ平行にBUIが上昇する現象がみられることから, 点眼後早期のドライアイにおける涙液安定化のメカニズムを表しているものと推察される。また, H01とH03とでは, 点眼後15分以降におけるBUIに有意差はないが, 粘性のより高いH03の方が点眼後長時間にわたって涙液安定性効果を発揮している可能性がある。HA点眼液の涙液安定性持続効果についてHamanoら¹⁴⁾は, BUT10秒以下を示すボランティアを対象に, HA点眼液の基剤, 0.05%, 0.1%, 0.3%を点眼し, 180分後まで涙液スペキュラーマイクロスコープによるNIBUTを測定して検討している。それによると, 基剤と0.05%においては, 経過中180分後までNIBUTの延長は認められなかったが, 0.1%と0.3%においては点眼後5分から180分まですべての時点においてNIBUTは有意に延長しており, 0.1%と0.3%では, 統計学的有意差はない

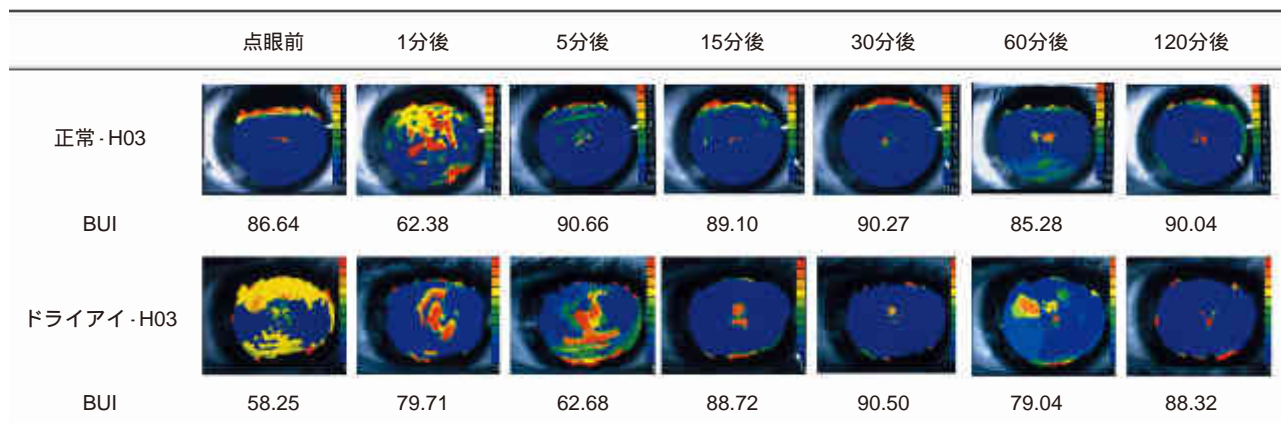


図 4 正常-H03 群およびドライアイ-H03 群の代表例における BM と BUI の経時的変動。

正常-H03 では、1 分後に BM に変化がみられ、BUI も低下している。ドライアイ-H03 では、1 分後から BM の寒色系の占める面積が増加、BUI も上昇し、その状態が 120 分後まで継続している。

表 2 ドライアイ-H01 および H03 群の角膜上皮障害と BUI の関係

角膜スコア	点眼前 BUI	BUI 改善度
2	47.78±16.07	11.73±9.14*
3	54.66±6.24	23.72±6.34 [§]
4	29.27±8.44	36.81±16.93 [†]
5	26.55±11.83	8.76±17.02

平均値±標準偏差。角膜スコア：AD 分類の A スコア+D スコア、BUI 改善度=点眼後 5 分または 15 分時の BUI 値 - 点眼前 BUI 値。*：p=0.0256, [§]：p=0.0011, [†]：p=0.0025(対応のある t 検定)。

が、傾向としては 0.3%の方がより NIBUT は延長していた。これらの結果は、我々の対象が診断基準を満たしたドライアイであるため、単純に比較はできないが、HA 点眼後の涙液安定性の動態としてはほぼ同様の結果と考えられ、HA 点眼液が涙液安定性の低下した症例において、点眼後数時間、涙液安定性を持続させることを示すものである。

HA 点眼液が角膜表面上にどの程度の時間とどまっているかを検討した Mochizuki ら²²⁾の報告では、正常ボランティアにフルオレセインを結合させた 0.1% HA 点眼液と単にフルオレセイン水溶液を溶解した 0.1% HA 点眼液を点眼し、fluorophotometer にて角膜上における残存性を比較しているが、フルオレセインを結合させた HA の方が約 3 倍(HA 結合：8.1%/分、HA 溶解：21.6%/分)長く角膜上に残存し、角膜上における 0.1% HA の 99% クリアランス時間は 57.6 分になるとしている。このことから、HA は点眼液が結膜嚢内からクリアランスされた後も、角膜上皮表面に存在する何らかの cell surface adhesion molecule と結合して角膜上にとどまり、涙液安定性の向上に寄与しているのではないかと推察している。この結果は、我々が TSAS により臨床的に検討した HA 点眼後の涙液安定性持続効果の結果を後押しするものと考えられる。

表 2 に示すように、ドライアイ群における点眼前 BUI は、角膜上皮障害スコアが上昇するに従い、低下する傾向がみられた。このことは、角膜上皮障害の悪化が、角膜上皮表層の不整や涙液安定性の低下する範囲を増加させるためではないかと考えられた。また、角膜上皮障害の程度と点眼後 BUI 改善度を検討ところ、スコア 4 までは、点眼後 BUI は有意に上昇したが、スコア 5 では有意な上昇はみられなかった。このことは、HA 点眼は、角膜上皮障害が中等度以下であれば涙液安定性の向上に寄与できるが、重症例においては、涙液安定性を改善させるのに限界がある可能性を示唆しているかもしれない。ただし今回、スコア 5 は症例数(n=3)が少ないため、さらに重症例を集めて検討する必要があると考えられた。

他方、正常群の AT 群、H01 群では、点眼後 120 分まで BUI に変化はみられなかったが、H03 群では点眼後 1 分で BUI は有意に低下していた。これは、もともと涙液層が安定している状態に粘性のある点眼液を点眼すると、部分的に涙液層が肥厚して涙液層が不均一になる現象を、BUI が反映しているものと考えられる。川崎ら¹⁹⁾はチモロールゲル化剤点眼後の涙液層変化について、同じく BUI を指標にして点眼後の BUI の変化と霧視スコアの変化を比較している。それによると、ゲル化剤点眼直後に BUI は有意に低下し、さらに BUI の低下と霧視スコアの増加が有意に相関していた。ゲル化剤点眼も H03 と同様にその粘性によって涙液層を不均一化している可能性があるため、両者は類似した現象を BUI によって評価しているものと思われる。つまり TSAS では、マイヤーリング像の変化により涙液層の変化をとらえているため、涙液層の菲薄化も肥厚も区別なくあらゆる涙液層の不安定化状態を評価していることになる。ただ、ドライアイ-H03 群においては、同様の現象を確認できないように見受けられるが、ドライアイ-H03 群の点眼前平均 BUI は 37.96±16.07 と全群の点眼前 BUI

の中では最低であり、またドライアイ-H03群の平均上昇幅(点眼1分後BUI値-点眼前BUI値)は4.81で、同じくドライアイ-AT群の21.15、ドライアイ-H01群の16.81と比較しても明らかに上昇幅が小さく、H03群でも点眼直後はBUIが上昇しにくい現象が認められる。さらにドライアイ-H03群を詳細にみると、12例中5例では点眼後1分においてBUIは低下、残り7例では上昇しており、低下した例の点眼前平均は43.37、上昇した例では37.38であり、両者間に統計学的有意差はないが、低下した群の方の点眼前BUIは高い傾向にあった。正常群の結果もあわせると、H03の点眼直後の涙液安定性に対する作用としては、涙液安定性の高い例では涙液層の部分的な肥厚による不安定化を招きやすい反面、涙液安定性の低い例では涙液層の菲薄化を改善させて均一化が図られ、安定化させる方向へ働く可能性もあるが、さらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

TSASのBUIを用いた点眼後の涙液安定性についての検討は、先述のチモロールゲル化剤点眼後¹⁹⁾や、プリンゾラミド懸濁液点眼後²⁰⁾の報告がある。ゲル化剤点眼では点眼後のBUIの変化と霧視スコア、懸濁液点眼では点眼後のBUIの変化と実用視力²³⁾の変化とを比較し、ゲル化剤点眼直後はBUIの低下と霧視スコアの増加が、懸濁液点眼直後はBUIの低下と実用視力の低下が有意に相関していた。今回は、HA点眼後の視機能変化については検討していないが、H03点眼後に視力障害を自覚する例が多いという事実や、H03点眼直後にBUIが低下するという今回の結果、さらにゲル化剤点眼後や懸濁液点眼後にBUIが低下するという結果などから、BUIによって点眼後の涙液安定性や視機能異常を定量的に評価できると考えられ、今後、BUIは点眼薬の涙液層に及ぼす影響を検討する有用な指標になると思われる。

以上、TSASを用いてHA点眼後の涙液安定性持続効果を検討した。0.1%、0.3%HA点眼液は、ドライアイにおいて、ともに点眼後2時間まで涙液安定性を向上維持させる効果があることが確認された。

文 献

- 1) Polack MF, McNiece TM : The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon). *Cornea* 1 : 133—136, 1982.
- 2) DeLuise VP, Peterson WS : The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 16 : 823—824, 1984.
- 3) Stuart JC, Linn JG : Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 17 : 190—192, 1985.
- 4) Limberg MB, McCaa C, Kissling GE, Kaufman HE : Topical application of hyaluronic acid and

- chondroitin sulfate in the treatment of dry eyes. *Am J Ophthalmol* 103 : 194—197, 1987.
- 5) Nelson JD, Farris RL : Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. *Arch Ophthalmol* 106 : 484—487, 1988.
- 6) Laflamme MY, Swieca R : A comparative study of two preservative-free tear substitutes in the management of severe dry eye. *Can J Ophthalmol* 23 : 174—176, 1988.
- 7) Shinmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mahima Y, et al : Sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol* 79 : 1007—1011, 1995.
- 8) Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C : Double blind, randomized placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 83 : 1121—1124, 1999.
- 9) Aragona P, Papa V, Micali A, Santoccono M, Milazzo G : Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 86 : 879—884, 2002.
- 10) Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M : Effectiveness of sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 109—112, 2006.
- 11) Nakamura S, Okada S, Umeda Y, Saito F : Development of a rabbit model of tear film instability and evaluation of viscosity of artificial tear preparations. *Cornea* 23 : 390—397, 2004.
- 12) Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S : Characterization of water retentive properties of hyaluronan. *Cornea* 12 : 433—436, 1993.
- 13) Mengher SL, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC : Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 70 : 442—447, 1986.
- 14) Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S : Sodium hyaluronate eye drops enhance tear film stability. *Jpn J Ophthalmol* 40 : 62—65, 1996.
- 15) 渡辺たまき, 川島素子, 河合正孝, 山田昌和, 真島行彦 : メニスカスフォトによるヒアルロン酸点眼液の滞留性の評価. *眼紀* 55 : 369—373, 2004.
- 16) Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, et al : A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 135 : 607—612, 2003.
- 17) Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Takano Y, Matsumoto Y, et al : A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 1369—1374, 2004.
- 18) Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T,

- Yamaguchi M**, et al : Evaluation of the tear film stability after laser *in situ* keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 137 : 116—120, 2004.
- 19) 川崎史朗, 溝上志朗, 山口昌彦, 大橋裕一 : 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. *日眼会誌* 112 : 539—544, 2008.
- 20) 野口 毅, 川崎史朗, 溝上志朗, 山口昌彦, 大橋裕一 : プリンゾラミド点眼後の霧視の発生機序. *日眼会誌* 114 : 369—373, 2010.
- 21) 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.
- 22) **Mochizuki H, Yamada M, Hato S, Nishida T** : Fluorophotometric measurement of the precorneal residence time of topically applied hyaluronic acid. *Br J Ophthalmol* 92 : 108—111, 2008.
- 23) **Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M**, et al : The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 139 : 253—258, 2005.
-