

ユーザーによる眼内レンズの品質検査法

その1. ガスクロマトグラフィー (図6, 表6)

前田 邦彦・澤 充・清水 昊幸 (自治医科大学眼科)

Quality Check of Intraocular Lens by Users
—Gas Chromatography—

Kunihiko Maeda, Mitsuru Sawa and Hiroyuki Shimizu

Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

要 約

IOLの品質管理法としてヘッドスペース法, 内部標準法ガスクロマトグラフィーの検討及び, 本法によりIOLの分析を行なった. その結果: 1) IOL内残留 ETO濃度は製品に変動が大きく, 24例中5例において30~120ppmの高値を認めた. これ等は Injection molding 及び Compression & lathe-cut 法 IOLであったが, 残留 ETOの変動は製法との間に一定の関係はみられず, 製品間のバラツキと考えられた. 2) 全例にモノマーが検出されたが, その臨床的意味については, 今後検討を要する. 3) 少数例においてアセトンが検出されたが, その混入原因については不明であった. (日眼 91: 1113—1118, 1987)

キーワード: 眼内レンズ, 品質検査, ガスクロマトグラフィー, 残留エチレンオキサイドガス濃度, モノマー

Abstract

We studied a method for the quality check of intraocular lens (IOL). The materials consisted 10 types of 24 posterior chamber IOLs. They comprised one IOL made by the injection molding method, one made by compression and lathe-cut, two made by cast molding and 6 made by lathe-cut. Nine of them were clear type and one was UV-absorbing PMMA. We analyzed the extracts of IOLs by a combination of head space method and gas chromatography with an internal standard method. We incubated IOLs in ethanol at 70°C for 3 hours. The residual ethylene oxide (ETO) concentration showed large variations. Nineteen out of 24 IOLs showed less than 30ppm, but five, which were made by either injection molding or compression and lathe-cut method showed higher concentrations ranging from 38 to 120ppm. As for other extracts, acetone was detected in a few IOLs and methylmethacrylate (MMA) was detected in all IOLs. We conclude the some IOLs have high residual ETO concentrations and the IOLs may depolymerize and produced monomer (MMA) in certain limited circumstances. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 1113—1118, 1987)

Key words: Intraocular lens, Quality check, Gas chromatography, Residual ethylene oxide gas concentration, Monomer

I 緒 言

眼内レンズ (以下 IOL と略す) は安全性, 生体適合

性のための高い品質基準が要求される^{1)~4)}. 従って, その品質についてはメーカー側の検討だけでなく, 医師側, すなわち, ユーザー側の検討が重要と考えられる.

別刷請求先: 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学眼科学教室 澤 充

Reprint requests to: Mitsuru SAWA, M.D. Dept. of Ophthalmol., Jichi Medical School

3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan

(昭和62年7月3日受付) (Accepted July 3, 1987)

しかしこれまで、ユーザー側の IOL に関する報告は移植術後の臨床経過を基にした検討が中心で^{4)~6)}, IOL の品質そのものに対する検討は十分ではない。この理由として臨床においては被移植眼である生体側の要因が複雑であること、動物実験が困難であること^{7)~10)}, IOL の品質についての検討法そのものが未だ不十分であること等があげられる。今回は IOL の術後炎症、フィブリン析出¹⁾, 無菌性前房蓄膿¹²⁾¹³⁾ と関連が報告されている IOL 内残留エチレンオキサイドガス (ETO) の濃度測定¹⁴⁾を中心としたガスクロマトグラフィーによる IOL の品質検査法について検討した結果を報告する。

II 材料と方法

1 眼内レンズ (IOL)

現在市販又は治験用 IOL を、無作為に購入、又は無償提供を受け検討に供した。それ等の製法¹⁵⁾及び素材を表 1, 2 に示す。光学部は、PMMA, UV-absorbing PMMA, 支持部は、それぞれ, polypropylene, PMMA, polyvinylidene fluoride からなる 10 種類 24 枚の後房眼内レンズであった。レンズパワーは +15 ~ +22D であった。各レンズ重量を測定後直ちに分析に供した。

2 分析方法

内部標準物質としてプロピレンオキサイド (PO) 5 ppm を含む無水エタノール液 (東洋酸素製) 1ml と検体をヘッドスペースボトルに入れ、70°C, 3 時間、インキュベーションを行なった。次いでガス成分 300 μ l をガスタイトマイクロシリンジ (Precision, Texas, U.S.A.) にて採取、ガスクロマトグラフ (GCR8A, 島津製) を用い、内部標準法にて気相成分の分析を行なった^{14)~16)}。使用カラム、カラムパック、分析パラメーターを表 3 に示す。検出波形分析はコンピューター解析装置 (クロマトパック, 島津製) を用いウィンドー法 (許容範囲 $\pm 5\%$) にて行なった。IOL 内残留 ETO 濃度は得られた分析波形の面積と既知濃度 ETO, PO を含むエタノール液を上記条件にて処理して得た検量線とレンズ重量から算出した。上記分析条件設定に際し、今回の検討の主対象である IOL 内残留 ETO 濃度検出能についてヘッドスペース法及びガスクロマトグラフィーの各条件について以下の検討をおこなった。

1) ヘッドスペース法におけるインキュベーション時間、温度条件と ETO/PO 検出濃度比の検討

既知濃度 ETO, PO (各 5ppm) 含有エタノール溶液

表 1 対象 IOL の製法

製 法	種類
Injection molding	1
Cast molding	2
Compression & lathe-cut	1
Lathe-cut	6

表 2 対象 IOL の素材

光 学 部	ル ー プ	種類	枚数
PMMA	Polypropylene	7	21
PMMA	PMMA	1	1
PMMA	Polyvinilidene fluoride	1	1
紫外線吸収 PMMA	Polypropylene	1	1

表 3 ガスクロマトグラフィー条件

カラム	ステンレススチール (3mm \times 2m)
パッキング	25% Flexol 8N8/Chlomosolb WAW
温度	
インジェクション, ディテクター	150°C
カラム	50°C
キャリアーガス	N ₂ 40ml/min
ディテクター	H ₂ 0.4kg/cm ²
	Air 0.4kg/cm ²

1ml をヘッドスペースボトルにとり、インキュベーション時間を 2, 3, 4 時間、インキュベーション温度を 50, 70, 90°C と変化させ、表 3 のガスクロマトグラフィー条件で、ETO/PO 検出濃度比を検討した。

2) ガスクロマトグラフィーにおける分析ガス圧条件と ETO/PO 検出濃度比の検討

前記 1) における溶液をヘッドスペースボトルにて 70°C, 3 時間インキュベーション後、ガスクロマトグラフィー分析パラメーターのうち、水素/空気ガス圧を変化させ (0.6/0.4kg/cm², 及び 0.4/0.4kg/cm²), ETO/PO 検出濃度比の検討を行なった。

3 今回の IOL 分析により得られた ETO 以外の物質の同定

結果において示す如く今回の分析条件にて ETO 以外の物質が検出された為、モノマー (Methylmethacrylate, MMA) の原材料として使用されるアセトン、架橋剤として使用される EDMA, 及び ETO の反応物であるエチレンクロルヒドリン, エチレングリコールの各種物質について、各物質を既知濃度 ETO, PO を含むエタノール液に溶解、IOL 分析と同一条件にてガスクロマトグラフィーを行なった。

表4 インキュベーション時間とETO/PO検出濃度比

インキュベーション時間 (時間)	ETO (5ppm)/PO (5ppm) 検出濃度比 (±S.D.)
2	1.10±0.08 (n=2)
3	1.08±0.04 (n=3)
4	0.95±0.04 (n=3)

表5 インキュベーション温度とETO/PO検出濃度比

インキュベーション温度 (°C)	ETO (5ppm)/PO (5ppm) 検出濃度比 (±S.D.)
50	1.02±0.12 (n=4)
70	1.08±0.04 (n=4)
90	0.73±0.06 (n=4)

表6 分析ガス圧とETO/PO検出濃度比

分析ガス圧	ETO (5ppm)/PO (5ppm) 検出濃度比
H ₂ 0.6kg/cm ²	0.94±0.08 (n=3)
Air 0.5kg/cm ²	
H ₂ 0.4kg/cm ²	1.08±0.04 (n=4)
Air 0.4kg/cm ²	

III 結果

1 ヘッドスペース法, ガスクロマトグラフィー分析処理条件についての検討.

1) ヘッドスペースボトルのインキュベーション時間, 温度とETO/PO検出濃度比

インキュベーション時間とETO/PO検出濃度比の値を表4に示す. 2, 3, 4時間群間で有意差を認めなかった. しかし値のばらつきは, 3時間群が少なく, また時間の増加と共にETO/PO検出濃度比は減少する傾向にあり, 3時間が適当と考えられた.

インキュベーション温度とETO/PO検出濃度比の値を表5に示す. 値のばらつきは70°Cが最も少なく, また90°CではETO/PO検出濃度比の低下を認めた. 以上より70°Cが適当と考えられた.

2) ガスクロマトグラフィー分析ガス圧とETO/PO検出濃度比

分析ガス圧の水素及び空気圧を変化させた場合のETO/PO検出濃度比の値を表6に示す. 両群においてETO/PO検出濃度比に差は認められなかった.

2 既知濃度試薬のガスクロマトグラフィー

今回の分析方法による, ETO, PO各5ppmを含むエ

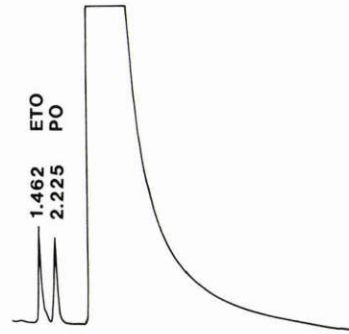


図1 既知濃度試薬のガスクロマトグラフィー. 図中の数値は保持時間(分)をあらわす. 第1, 2, 3のピークは各々エチレンオキサイド, プロピレンオキサイド, 溶媒のエタノールに対応する.

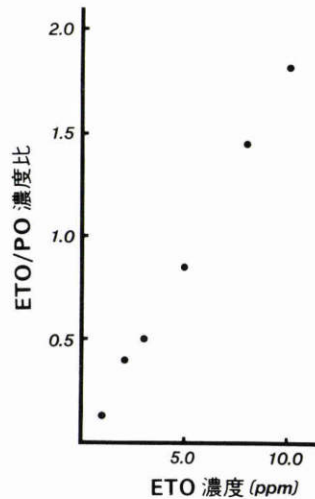


図2 エチレンオキサイド濃度測定用検量線

タノール液のガスクロマトグラフィーの一例を図1に示す. 保持時間を数字で表す. 第1のピークはETO, 第2のピークはPOに対応し保持時間はそれぞれ1.462, 2.225分であった. 第3のピークは溶媒のエタノールに対応した. 更に, 各種既知濃度のETOを含む, PO 5ppm含有エタノール溶媒分析による検量線を図2に示す. ETO濃度とETO/PO検出濃度比の間に極めて良好な直線関係が得られた.

3 IOLのガスクロマトグラフィー

IOLのガスクロマトグラフィーにおいて検出されたピークをまとめたものが図3である. 5つのピークが検出された. 保持時間より第1, 第2, 第4のピークは各々ETO, PO, エタノールに対応するが, 未知のピークとしての少数のレンズにおいて第3のピーク,

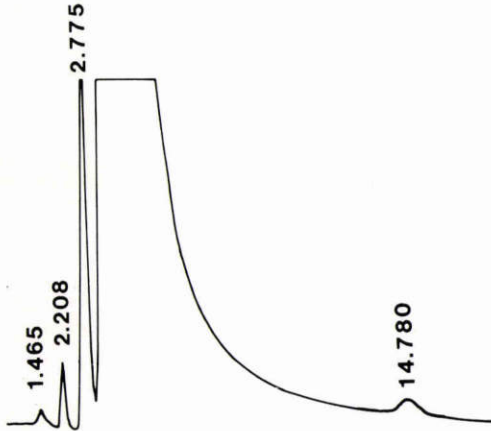


図3 対象IOLのガスクロマトグラフィーにおいて検出されたピークのみを、第1, 2, 4のピークはエチレンオキシド, プロピレンオキシド, エタノールに対応, 第3, 4は未知物質.

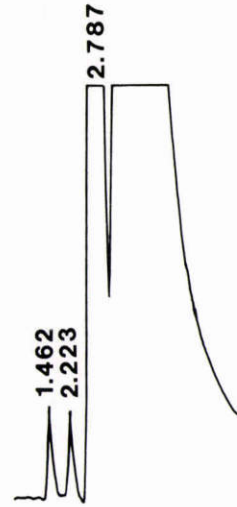


図5 アセトン溶解溶液のガスクロマトグラフィー. 第1, 2, 4のピークはエチレンオキシド, プロピレンオキシド, エタノールに対応, 第3のピークがアセトン.

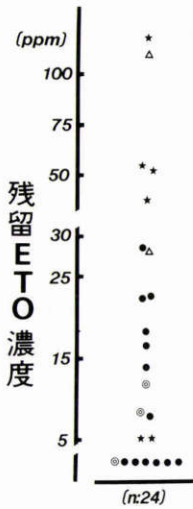


図4 IOL内残留エチレンオキシド濃度. ★: Compression & lathe-cut 法, △: Injection molding 法, ●: Lathe-cut 法, ◎: Cast molding 法

又全例において第5のピークを認めた.

1) IOL内残留ETOガス濃度

IOL内残留ETO濃度及びそれ等の製法を図4に示す. IOL24例中7例は残留ETO濃度5ppm以下を示した. 今回の分析精度上, 5ppm以下は誤差が大きいため, これ等を図中下段に示した. 19例は残留ETO濃度30ppm以下を示し, 主にCast molding法とlathe-cut法によるものであった. しかし30ppm以上(38~120

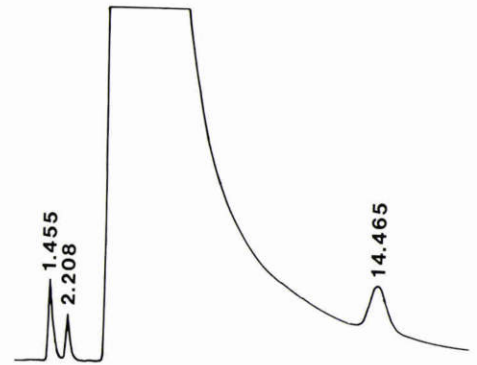


図6 モノマー(MMA)溶解溶液のガスクロマトグラフィー. 第1, 2, 3のピークはエチレンオキシド, プロピレンオキシド, エタノールに対応, 第4のピークがモノマー.

ppm)の残留ETO濃度を示したものが5例みられ, これ等はすべてInjection molding法とCompression & lathe-cut法IOLであった. 但しCompression & lathe-cut法IOLでも低値を示す例を認めたのに代表されるごとく, 残留ETO濃度の分布は広くかつ, 同一製法によるIOLにおいても大きな変動を認めた.

2) 未知検出ピーク物質の同定

EDMA, エチレンクロルヒドリン, エチレングリコールの3物質については今回の分析条件下では検出し得なかった. アセトン2,500ppmを含む溶液の分析

結果を図5に示す。アセトンの保持時間は図3の第3のピークのそれに一致した。MMA 10~1,000ppm迄の各濃度について検討したところMMA100ppm以上において図6に示すような保持時間にピークを認め、図3の第5のピークのそれに一致した。

IV 考 按

今回検討をおこなったIOL分析の為のヘッドスペース法、ガスクロマトグラフィーの条件及び分析結果について考察を加える。

1 分析条件について

IOL内残留ETO濃度測定において分析時間が短く、精度の良い方法としてはヘッドスペース法と内部標準法ガスクロマトグラフィーの組み合わせがあげられる¹⁷⁾。ETOは沸点が10.7℃と低く気化しやすい¹⁸⁾。従ってインキュベーション温度はETOの沸点以上、溶媒であるエタノールの沸点以下の範囲で最適なインキュベーションの温度、時間を決める必要がある。エタノール溶液中のETOの分配係数はETOの濃度には関係なく、温度により規定される。ETOを吸着されたポリ塩化ビニルや線維類のETOの溶出は70℃で2時間、50℃で3時間で完了するとの報告がある¹⁹⁾。今回の温度条件を70℃に固定し、インキュベーション時間を2、3、4時間とした比較と、時間を3時間に固定し、インキュベーション温度を50、70、90℃とした比較の結果から、インキュベーション時間は3時間、温度は70℃が適当と考えられた。

ガスクロマトグラフィー分析ガス圧の条件とETO/PO検出濃度比について検討した結果では水素：空気=1.5：1、水素：空気=1：1の間に有意な差はみられなかった。他方ETOの保持時間が今回のように溶媒のエタノールのそれより短い方法以外にエタノールピークのテール内にある方法²⁰⁾が報告されている。しかし後者はETO濃度が低い場合検出感度が前者より低いことから今回使用したカラム条件の方が秀れていると考えられた。以上の検討結果を基に、今回の分析条件によるETO/PO検量線及び、IOL重量から測定精度は5ppmと考えられた。

2 IOL分析結果

IOL分析では内部標準物質、溶媒のピーク以外にETOに対応するピーク及び未知物質由来の2ピークが認められ、これ等はピークの保持時間の検討からアセトン、MMAに対応するものと考えられた。今回の条件においてエチレンクロロヒドリン、エチレングリ

コールが検出できなかったがこれは従来の報告^{15)~21)}と一致するものであった。

1) IOL内残留ETO濃度

IOL内残留ETO濃度は今回、30ppm以上のETO濃度を示したものはすべて、Injection Molding法とCompression & lathe-cut法IOLであった。しかし、上記製法と同一IOLでも残留ETO濃度として低値を示すものを認めたこと、及び同一会社のIOL間でも、残留ETO濃度に変動を認めたことから、残留ETO濃度とIOL製法との間に密接な関係があるとの結論は得られず、残留ETOのガス抜き(エアレーション)処理が重要と考えられた¹⁴⁾。こうしたIOL個々の間での残留ETO濃度のバラツキの存在及び、残留ETO濃度はIOLを溶液内で洗浄、浸漬しても減少しない²²⁾ことからメーカー側での適正な残留ETO管理が強く望まれる。

2) モノマー(MMA)について

PMMAは、無機酸、アルカリ塩類に対して、高い抵抗性を有し、油脂、直鎖炭化水素、多価アルコールに対しても抵抗性が高い。一方、PMMAの転移温度は110℃、解重合は220℃近辺にある。又、Injection moldingやCast moldingでは、加工時に高い温度にさらされるので、低温の分解を抑えるようにしてあるとされている²³⁾。今回のMMAはエタノール溶液により生じた可能性も考えられるが、インキュベーションの際の加温によりPMMAの解重合が生じたものと考えられた。生体では角膜表面温度は約35℃と体温よりやや低く²⁴⁾、眼内も体温を超えるとは考えられず、生理的環境下ではPMMAの解重合は生じないと考えられる。しかしIOL内残留ETOを急速に減少させる目的でIOLを高温処理する方法²⁵⁾があるが、PMMAの解重合の点から検討を要すると考えられる。又、YAGレーザーのIOL照射によりMMAが遊離するとの報告²⁶⁾があり、これはYAGレーザーのプラズマ効果によりPMMAの解重合が生じたと考えると今回の結果とも合致する。従ってIOL移植眼に対するYAGレーザー治療の際はYAGレーザーのIOL直接照射によるIOLの破損の面²⁷⁾からのみでなく、PMMAの解重合の点をも臨床上注意をしてゆく必要があると考えられた。

3) アセトン

アクリル樹脂の主原料であるメタクリル酸メチルは主にアセトンシアンヒドリン法によりアルカリ触媒の下でアセトンと青酸からメタクリル酸アמיד硫酸塩

を経てメタクリン酸メチルが合成される²³⁾。しかし今回検出されたアセトンが原料のアセトンに由来するものとはアセトンの物質化学的特性から考えにくい。現在のところ、アセトンの混入原因は不明であるが、可能性の一つとしては製造機械の清掃に有機溶媒として使用された可能性が考えられる。従って IOL 製造工程に使用される物質の IOL への微量残留の可能性についての検討が必要と考えられた。今回アセトンを検出した IOL と同一シリーズの IOL が移植された可能性があるが術後経過において炎症を含む異常な所見を認めておらず、その臨床的意義は不明である。

文 献

- 1) **Ridley F**: Safety requirement for acrylic implants. *Br J Ophthalmol* 41: 359-367, 1957.
- 2) **Alper JJ, Fechner PU**: Histology of lens implantation. pp24-34, *Fechner's Intraocular Lenses*. Thieme Inc, New York, 1986.
- 3) 大平明弘, 大島健司, 山中昭夫, 五藤 宏, 中前勝彦: 人工水晶体の生体親和性に関する研究. *日眼* 90: 1591-1597, 1986.
- 4) 深谷幸隆, 原 孜, 原たか子, 岩田修造: 眼内レンズの生体適合性に関する基礎的研究. *あたらしい眼科* 3: 1471-1473, 1986.
- 5) 江崎淳次, 馬嶋慶直: 人工後房レンズ移植術の合併症とその対策. *臨眼* 41: 203-206, 1987.
- 6) 清水公也, 木下陣子: 偽水晶体眼における水晶体起因性ぶどう膜炎. *臨眼* 41: 113-118, 1987.
- 7) 的場美穂: 各種人口水晶体のマウス腹内移植による異物反応について. *眼紀* 38: 227-232, 1987.
- 8) 鳥飼治彦他: シリコンレンズの生体反応. *眼臨* 81: 260-263, 1987.
- 9) **Bjorklund H, Selen G, Larsson R**: Implantation of heparin coated intraocular lenses into the rabbit posterior eye chamber: Clinical and histological studies of the foreign body reaction. 7th International Congress of Eye Research, Nagoya Japan, 1986.
- 10) 前田邦彦, 水流忠彦, 澤 充, 清水昊幸: 家兎眼における水晶体囊外摘出術. *眼紀* 11月号掲載予定.
- 11) **Boyaner D, et al**: Ocular reaction to the use of wet-pack versus dry-pack intraocular lenses. *Am Intraocular Implant Soc J* 6: 252-254, 1980.
- 12) 清水昊幸, 大原国俊, 澤 充: 眼内レンズ減菌用 EO ガス残留によると思われる無菌性前眼部炎症, 特に前房蓄膿性虹彩炎について. *臨眼* 40: 1219-1225, 1986.
- 13) **Perelman AG**: Sterile uveitis and intraocular lens implantation. *Am Intraocular Implant Soc J* 5: 301-306, 1979.
- 14) 澤 充, 小杉正明, 清水昊幸: 人工水晶体内残留エチレンオキシドについて. *日眼* 90: 1986.
- 15) **Alper JJ, Fechner PU**: Special synthetic materials, pp41-53, *Fechner's Intraocular Lenses*. Thieme Inc, New York, 1986.
- 16) 實川佐太郎: 医用高分子材料の減菌法—とくにエチレンオキシドガス減菌法をめぐって. pp529-534—*医用高分子材料—医用高分子材料編集委員会, 学会出版センター, 1981.*
- 17) 辻 楠雄: 医療用具残留するエチレンオキシドに関する研究 (III). *医器学* 52: 145-151, 1982.
- 18) 實川佐太郎: エチレンオキシドガス減菌器の構造と扱い方. pp71-189, *減菌法・消毒法*, 綿貫他編, 文光堂, 1979.
- 19) 大場琢磨他: 医療用具に残留するエチレンオキシドに関する研究 (I)—ガスクロマトグラフ法によるエチレンオキシドの定量について—. *医器学* 52: 134-139, 1982.
- 20) 前久保久美子, 三宅謙作, 山田義治: 眼内レンズ残留エチレンオキシドの定量法に関する検討. 第10回日本眼科手術学会, 東京, 1987.
- 21) **Sawa M, Maeda K, Shimizu H**: Residual ethylene oxide in intraocular lens. *IIIrd Korea-Japan Joint Meeting, Korea, 1986.*
- 22) **Zagar LA**: Determination of residual ethylene oxide in methylmethacrylate polymer powders by GLC. *J Pharm Sci* 61: 1801-1802, 1972.
- 23) 浅見 高: アクリル樹脂. *日刊工業新聞社*, 1970.
- 24) 未発表データ.
- 25) **Adatomed**: パンフレット.
- 26) **Terry AC, Stark WJ, et al**: Tissue toxicity of laser damaged intraocular lens e implants. *Ophthalmology* 92: 414, 1985.
- 27) 清水公也: 各種眼内レンズ特性について. *日眼* 90: 1235-1244, 1986.