

PVA ハイドロゲルのコンタクトレンズ

喜多美穂里*, 小椋祐一郎*, 本田 孔士*, 玄 丞然**, 車 源白**, 筏 義人**

*京都大学医学部眼科学教室, **京都大学医用高分子研究センター

要 約

我々は、独自の方法にて、透明性に優れた高含水 polyvinyl alcohol (PVA) ハイドロゲルを得ることに成功した。本素材は、methyl methacrylate (MMA)/vinyl pyrrolidone (VP) 共重合体と同等の酸素透過性、polyhydroxyethylmethacrylate (PHEMA) ハイドロゲルに比して極めて低い蛋白吸着性を示した。また、両者に比して高強度であった。本素材で試作したソフトコンタクトレンズを家兎角膜に装着した際、観察期間(12週)を通じて、細隙灯顕微鏡検査、角膜厚計測、組織学的検査において異常を認めなかった。以上のことより、PVA ハイドロゲルは、ソフトコンタクトレンズの新しい素材として応用可能な物質であることが示唆された。(日眼会誌 94:480-483, 1990)

キーワード：ポリビニルアルコール (PVA), ソフトコンタクトレンズ, 酸素透過性, タンパク質吸着性, 装着実験

A polyvinyl Alcohol (PVA) Hydrogel as a Soft Contact Lens Material

Mihori Kita*, Yuichiro Ogura*, Yoshihito Honda*,
Suong-Hyu Hyon**, Won-Il Cha** and Yoshito Ikada**

*Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyoto University

**Research Center for Medical Polymers and Biomaterials, Kyoto University

Abstract

A transparent polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel was prepared from a PVA solution in a mixed solvent consisting of water and a water miscible organic solvent by cooling. The physical properties were evaluated in comparison with commercially available soft contact lens materials, such as polyhydroxyethyl methacrylate (PHEMA) and copolymers of methyl methacrylate (MMA) and N-vinyl pyrrolidone (VP). The PVA hydrogel showed higher tensile strength and elongation at break than the other materials, while it had high water content and oxygen permeability the latter being comparable to those of PMMA/VP copolymers. The protein adsorption of the PVA hydrogel was much less than those of the other materials. The PVA hydrogel soft contact lenses were applied on rabbit eyes for 12 weeks. The influence on the cornea was studied by biomicroscopy, ultrasonic corneal pachymetry and histopathological examination. These examinations revealed no abnormal findings in the cornea. These results suggest that the PVA hydrogel may be promising as a new soft contact lens material. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 480-483, 1990)

別刷請求先：606 京都市左京区聖護院川原町53 京都大学医学部眼科学教室 喜多美穂里
(平成元年8月14日受付, 平成元年10月9日改訂受理)

Reprint requests to: Mihori, Kita, M.D. Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med., Kyoto Univ.
53 Shogoinkawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

(Received August 14, 1989 and accepted revised form October 9, 1989)

Key words : Polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel, Soft contact lens, Oxygen permeability, Protein adsorption, Wearing test

I 緒 言

現在ソフトコンタクトレンズの素材としては、polyhydroxy ethylmethacrylate (PHEMA) が用いられているが、通常のもは、含水率約40%と低値であるため、角膜への酸素供給不足が起りやすい、また含水率70%台の高含水率ソフトコンタクトレンズでは、取扱の際に破損しやすいこと、長期装用例においては、レンズへのタンパク質などの物質の吸着が起ることが問題とされている。

我々は、独自の方法で、透明性に優れた高含水高強度の polyvinyl alcohol (PVA) ハイドロゲルを得ることに成功した。この透明 PVA ハイドロゲルの物性実験を施行、さらに本素材で試作したコンタクトレンズを家兎角膜に装着した際の角膜組織への影響を観察し、本素材のコンタクトレンズ素材としての可能性について検討した。

II 方 法

市販 PVA (重合度1700, ケン化度99.5mol%) と市販特級 dimethyl sulfoxide (DMSO)/水混合溶媒 (80/20) を用いた PVA 溶液 (20wt%) を高温にて調整した後、室温以下の低温にて結晶化させ、得られたゲルを水と置換させることにより、PVA ハイドロゲルを得た¹⁾。

透明 PVA (含水率78%), methyl methacrylate (MMA)/N-vinyl pyrrolidone (VP) 共重合体 (含水率78%), PHEMA (含水率38%) の3素材 (厚さ0.2 mm) について引っ張り破断強伸度、可視光線透過率、酸素透過率を測定した。引っ張り破断強度の測定は、島津製作所製オートグラフ S 型 S-100を用い、引っ張

り速度50mm/min, 温度25℃, 相対湿度65%にて測定した。日立製200-20型ダブルビーム分光光度計を用い550nm における可視光線透過率を温度25℃にて測定した。酸素透過率は、製科研式フィルム酸素透過計を用い、温度35℃にて測定した。

鋳型の中で低温結晶化法を行うことにより、直径14 mm, ベースカーブ8.0mm, 中央の厚さ0.17mm の PVA ハイドロゲルコンタクトレンズを試作し、市販の PHEMA ハイドロゲル素材、および MMA/VP 共重合体素材のレンズとタンパク質吸着性を比較した。タンパク質の吸着量は、クロラミン T 法で¹²⁵I ラベル化した immunoglobulin G (IgG) (1mg/ml), アルブミン (BSA) (3mg/ml), リゾチーム (1.5mg/ml) を PBS 中にて37℃で3時間吸着させ、¹²⁵I の放射能を測定することで求めた。

白色家兎19眼に試作 PVA ハイドロゲルコンタクトレンズを装着させ、鼻側1/3の部位で眼瞼縫合を施行し、以下の期間連続装用を行った。装着後、1日、3日、1週、3週、6週、9週、12週目に細隙灯顕微鏡検査を行った後、眼球を摘出、20%ホルマリン固定、H.E 染色を行って、光学顕微鏡で観察した。また、6週、9週目摘出眼には、さらに、2.5%グルタルアルデヒド固定後、走査電子顕微鏡 (日立製 S400) による観察を行った。また、4~7眼については、生体眼で、角膜中央部の厚さを、DGH 社製 ultrasonic pachymeter 2000を用いて、経時的に測定し、眼瞼縫合のみを行った群の変化と比較した。測定は各眼5回ずつ行い、その平均値を記録した。

III 結 果

表1に示すように、PHEMA ハイドロゲルの約2倍

表1 各素材の物性比較実験の結果

	透明 PVA	MMA/VP 共重合体	PHEMA
含水率 (%)	78	78	38
引っ張り破断強度 (kg/cm ²)	47	19	10
引っ張り破断伸度 (%)	500	160	160
可視光線透過率 (%)	99~100	99~100	99~100
酸素透過率 (10 ⁻¹⁴ ml STP cm ² /ml. sec. mmHg)	44	46	10

の含水率の透明 PVA ハイドロゲルは、PHEMA ハイドロゲルの約 5 倍、MMA/VP 共重合体の約 2.5 倍の引っ張り破断強度を示し、破断伸度は、他 2 素材の約 3 倍の値であった。可視光線透過率は、99~100% と他 2 素材と同じ値であり、酸素透過率も $44 \times 10^{-11} \text{ml STP cm}^2/\text{ml sec mmHg}$ と MMA/VP 共重合体とほぼ同じ値、PHEMA ハイドロゲルの 4 倍以上の値を示

表 2 各素材のタンパク質吸着量

	透明 PVA	不透明 PVA	PHEMA
含水率 (%)	85	85	40
IgG ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	0.25	1.20	0.60
BSA ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	0.25	7.17	1.81
lysozyme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	3.69	9.49	5.83

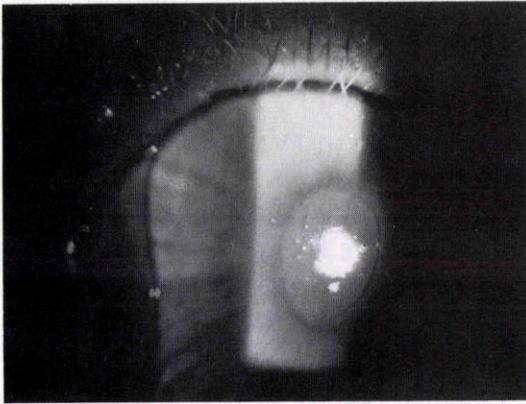


図 1 装着後 3 週目の細隙灯顕微鏡検査

した。

表 2 に示すように、PVA コンタクトレンズは、含水率が同等の MMA/VP レンズに比して、タンパク質の種類によらず、極めて低い吸着性を示し、含水率が約半分の PHEMA ハイドロゲルレンズに比しても、低値を示した。

細隙灯顕微鏡検査では、観察期間を通じて、結膜充血、角膜浮腫、角膜血管新生などの異常所見は認められず、レンズの汚染も見られなかった (図 1)。

角膜組織検査においても、観察期間を通じて、上皮、実質、内皮に光顕レベルでは異常所見は認められなかった (図 2)。走査電子顕微鏡による観察においても、角膜上皮の形態及びその絨毛構造もよく保持されており、対照と差を認めなかった。内皮に関しても、特に異常な所見は認められなかった (図 3)。

角膜中央の厚さも、観察期間を通じて対照と有意差

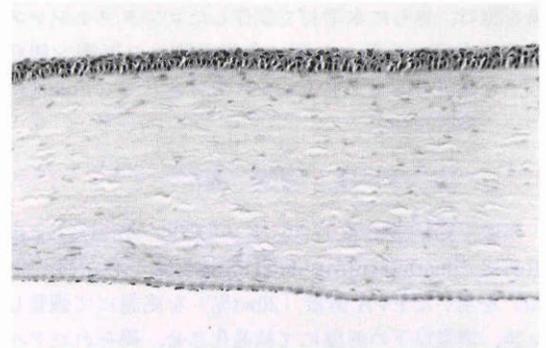


図 2 装着後 3 週目の光学顕微鏡像 (H.E. 染色, $\times 400$)

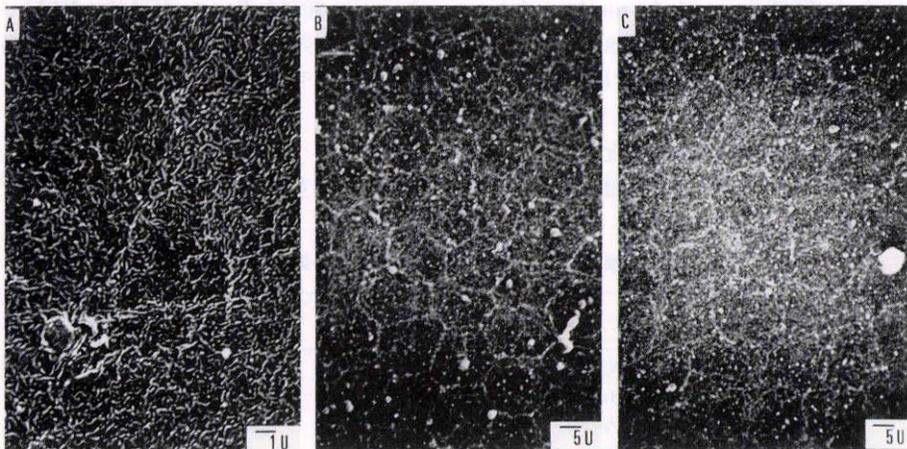


図 3 装着後 9 週目の走査電子顕微鏡像

A: 角膜上皮 ($\times 5,000$), B: 角膜内皮 ($\times 1,000$), C: 対照角膜内皮 ($\times 1,000$)

表3 PVAハイドロゲルコンタクトレンズ装着後の
角膜中央部の厚さの変化

	before	2w	4w	6w
wearing eyes (n)	376±16 (6)	374±13 (4)	373±17 (7)	376±21 (4)
controls (n=4)	373±11	373±10		

mean±S.D. (μm)

をみとめなかった(表3)。

IV 考 按

現在ソフトコンタクトレンズの素材として、主として用いられている PHEMA は、含水率が約40%と低値であるため、角膜への酸素供給不足が起りやすく、角膜浮腫、角膜新生血管などの発生が問題となっている。酸素の透過性を大きくするためには、含水率を大きくするか、レンズの厚みを薄くする必要がある。このため、VPなどを材料とした高含水レンズや、厚さ0.06mm前後の超薄型レンズが開発された。しかし、含水率を高くすると、タンパク質などの吸着によるレンズ汚染が起りやすく、また、超薄型レンズには、破損しやすく、取扱が面倒である、光学的に劣るなどの欠点があり、より優れた素材の開発が望まれている。

PVAハイドロゲルは、以前より透析膜の素材として用いられてきたもので、近年、高含水高強度なPVAゲルの製造が可能になってからは、微小人工血管、腸管癒着防止膜として²³⁾、また、眼科分野では、人工硝子体^{4)~7)}、強膜バックリング材料⁸⁾、眼内レンズなどに応用可能な物質として研究が進められており、さらに最近では、Type 1カラーゲンコーティングしたPVAハイドロゲルディスクを、deep lamellar keratotomyを施した家兎角膜に移植し、良好な上皮増殖、接着性を得たとの報告もなされ、角膜移植における利用の可能性も示唆されている⁹⁾。また、PVA溶液は、ハードコンタクトレンズ装着液や、点眼液の粘漿剤、懸濁化剤としても、現在広く用いられている。

今回、我々は、低温結晶化の際、水と親和性のある有機溶媒との混合溶媒を用いることで、凝固点降下を起こし、凍結を防止し、体積変化がほとんど生じない状態で結晶化させる新しい方法で、透明性に優れたPVAハイドロゲルを得ることに成功した¹⁾。

この透明PVAハイドロゲルは、PHEMAハイドロゲルの4倍以上という高い酸素透過性を持つだけでなく、同等の酸素透過性を示すMMA/VP共重合体の約

2.5倍の強度を有し、取扱時の破損の危険性は、より少ないと考えられる。また、タンパク質吸着量においても、本素材は、高含水であるにもかかわらず、極めて低い値を示した。これは、PVAがその構造式から、元来、低タンパク吸着性であることに加え、本素材は、従来の不透明PVAハイドロゲルに見られるような、約5μm直径の多孔構造を有しないためと考えられ¹⁰⁾、レンズ汚染の危険も少ないと思われる。

不透明PVAハイドロゲルを生体内に埋植した実験においては、生体組織との反応は、ほとんど見られず、癒着もきたさなかったと報告されている²³⁾。今回我々が行った、試作PVAハイドロゲルコンタクトレンズの家兎眼への装着実験においても、観察期間を通じて、角膜浮腫、角膜血管新生などの異常所見は認められなかった。透明PVAは、その優れた物性および生体との無反応性から、ソフトコンタクトレンズの新素材として応用可能な物質であることが示唆された。この可能性を追求するため、今後さらに、装着実験の例数、期間を増やすと共に、さまざまな角度からの検討を加えていく価値のある素材であると考えられる。

文 献

- 1) 玄 丞然, 車 源日, 筏 義人: 透明PVAハイドロゲル. 第89回ポバール会記録, 1-10, 1986.
- 2) 田村康一, 中村達雄, 岡田賢二, 他: Polyvinyl alcoholの新しいゲル化法ならびに医用材料としての基礎的研究. 人工臓器 13: 1197-1200, 1984.
- 3) 田村康一, 中村達雄, 池 修, 他: 高含水ポリビニールアルコールゲルの医用材料としての基礎的研究—生体内埋植後の変化および腸管癒着防止膜としての応用. 人工臓器 15: 260-263, 1986.
- 4) 原 嘉昭, 西岡啓介: PVA含水ゲルの硝子体置換手術方法とその後の経過. 臨眼 29: 741, 1975.
- 5) 原 嘉昭, 神谷貞義, 西岡啓介, 他: PVA橋かけ含水ゲルの挙動(IV). 日眼会誌 83: 1478-1485, 1979.
- 6) 原 嘉昭, 西岡啓介, 神谷貞義, 他: 白色家兎におけるPVA橋かけ含水ゲルの硝子体置換術. 眼紀 28: 576-578, 1977.
- 7) 原 嘉昭, 原 徳子, 畑中 治, 他: PVA(ポリビニールアルコール)ハイドロゲルの網膜への影響. 眼紀 35: 1340-1344, 1984.
- 8) Kim SY, Honda Y: A new polyvinyl alcohol hydrogel as a scleral buckling material. Am J Ophthalmol 100: 328-330, 1985.
- 9) Trinkaus-Randall V, Capecchi J, Newton A, et al: Development of a biopolymeric keratoprosthesis material. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 393-400, 1988.
- 10) 車 源日, 玄 丞然, 筏 義人: PVAハイドロゲルのタンパク質の吸着. 第16回医用高分子シンポジウム記録, 7-8, 1987.