

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の薬効持続時間に関する検討

—非接触スペキュラーマイクروسコープによる評価—

濱野 孝¹⁾, 堀本 幸嗣¹⁾, 李 三榮¹⁾, 米虫 節夫²⁾

¹⁾大阪船員保険病院眼科, ²⁾近畿大学農学部農芸化学科

要 約

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液のドライアイに対する奏効機序の一つとして、涙液の安定化による眼前涙液層破砕の抑制が考えられている。今回、分子量約100万のヒアルロン酸ナトリウム点眼液の薬効持続時間を涙液の安定性を指標として検討した。眼前涙液層破砕時間(BUT)10秒以下の志願者12名を対象とし、0.3%、0.1%、0.6%のヒアルロン酸ナトリウム点眼液およびその基剤を4期に分けて投与した。点眼前、点眼5、15、30、60、120、180分後の涙液のBUTを、非接触スペキュラーマイクروسコープを用いて非侵襲的に測定した。0.3%および0.1%のヒアルロン酸ナトリウム点眼液においては、点眼後3時間までいずれの測定においても涙液のBUTの有意な延長が認められ、0.05%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液およびその基剤点眼液では、いずれの時間においても涙液のBUTの延長は認められなかった。これらの結果から、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液をドライアイ治療用点眼液として使用するには、少なくとも0.1%以上の濃度が必要であることが示された。(日眼会誌 97:928-932, 1993)

キーワード：ドライアイ、ヒアルロン酸ナトリウム、涙液層破砕時間(BUT)、非接触スペキュラーマイクروسコープ

Evaluation of the Effect of the Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution on Tear Film Stability

—Non-contact Specular Microscopic Evaluation—

Takashi Hamano¹⁾, Koji Horimoto¹⁾, Mitsue Lee¹⁾ and Sadao Komemushi²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Seamen's Insurance Hospital

²⁾Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, Kinki University

Abstract

Sodium hyaluronate solution is known to relieve various dry eye symptoms by suppressing the breakup of the precorneal tear film. Using tear film stability as a parameter, we examined in 12 volunteers the time and concentration-dependent effects of sodium hyaluronate on their short precorneal tear film breakup time (BUT, 10 sec. or less) at a low tear volume (15 mm or less by using the phenol red thread test). Each subject underwent four separate study periods, receiving one of the following four ophthalmic solutions during each period: 0.05, 0.1, 0.3% w/v sodium hyaluronate (molecular weight, about 1,000,000) or the vehicle alone. BUT was measured non-invasively using a

別刷請求先：552 大阪市港区築港1-8-30 大阪船員保険病院眼科 濱野 孝

(平成4年11月18日受付, 平成5年3月12日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Hamano M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Seamen's Insurance Hospital, 1-8-30 Chikkou, Minato-ku, Osaka 552, Japan

(Received November 18, 1992 and accepted in revised form March 12, 1993)

non-contact specular microscope before and 5, 15, 30, 60, 120, and 180 minutes after drug application. While BUT was not significantly prolonged after instilling either the vehicle or 0.05% solution, it was significantly increased at all times after applying either 0.1% or 0.3% solution, as compared to preinstillation. These results indicate that sodium hyaluronate solutions at concentrations of at least 0.1% can be effective in alleviating symptoms of dry eye. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 928-932, 1993)

Key words: Dry eye, Sodium hyaluronate, Precorneal tear film breakup time, Non-contact specular microscope

I 緒 言

近年、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液をドライアイ治療用として開発しようとする試みが行われている。臨床的にはドライアイの治療に一定の効果^{1)~8)}を認める報告もあり、その作用機序としては涙液層の安定化による眼前涙液層破碎の抑制⁴⁾⁹⁾が考えられている。しかし、現在までにその有効濃度や薬効持続時間に関しては十分な検討は行われていない。今回の実験の目的は、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の有効濃度および点眼回数決定のための持続時間の検討である。涙液層の安定化の指標として、非侵襲的に涙液層を観察可能な非接触スペキュラーマイクロスコープ⁹⁾¹⁰⁾による点眼前後の眼前涙液層破碎時間(以下 BUT と略す)を採用し、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の臨床応用のための有効濃度および薬効持続時間の検討を行ったので報告する。

II 方 法

1. 対象

対象は、フェノールレッド糸法 15 mm 以下、フルオレセインナトリウムを滴下して細隙灯顕微鏡によりコバルトフィルター下で観察する通常の方法で測定された BUT が 10 秒以下の、涙液が不安定と考えられる症例 12 例である(表 1)。

2. 投与薬剤

分子量約 100 万のヒアルロン酸ナトリウムを各々 0.3%, 0.1%, 0.05% 含有する点眼液およびその基剤である。

3. 投与方法

各濃度の点眼薬は、各個人に対して 4 期に分けて行われた。薬剤の投与は無作為に割り付けられた指示に従った。薬剤相互の影響を避けるため、各個人に対する 4 剤の投与は少なくとも 1 週間の間隔をおいて行った。また、点眼回数は一回のみで両眼に行った。

表 1 患者背景

性 別	年齢 (歳)	BUT (秒)	綿糸法 (mm)
女	38	6	15
女	24	3	13
女	27	2	15
女	28	4	15
女	25	3	15
女	35	1	15
女	25	8	13
女	20	3	11
女	22	5	15
女	22	2	6
女	25	9	13
女	26	6	11
平均値±標準偏差	26.4±5.2	4.3±2.5	13.1±2.7

(BUT: 眼前涙液層破碎時間)

4. 測定

非接触スペキュラーマイクロスコープを用いて、角膜 6 時方向輪部近傍の眼前涙液層が破碎するまでの時間を直接観察し測定した〔非侵襲的涙液層破碎時間、以下 NIBUT (Non-invasive tear film break up time) と略す〕。薬剤投与前および投与 5 分後、15 分後、30 分後、60 分後、120 分後、180 分後の NIBUT を測定した(図 1, 2)。

測定は可能な限り同一部位で行い、原則として事前検査で BUT の短い方の眼を対象眼とした。また、各測定時に 3 回の測定を行った。今回の投与順序は無作為に割り付けが行われ、封筒法を用いてその指示通りに点眼薬を点眼した。可能な限り客観的な結果を得るために、開封者、点眼者、被検者、観察者は総て別人とした。実験終了後データの固定を行い、キーオープン後、結果を Duncan の多重範囲検定にて解析した。

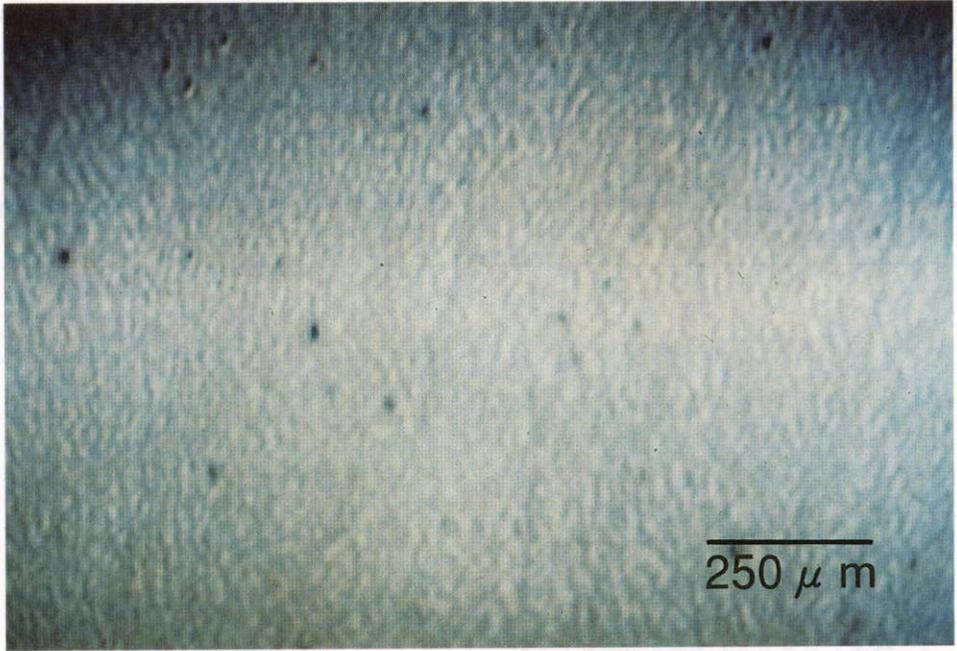


図1 眼前涙液層.
均一に涙液層が保たれている状態.

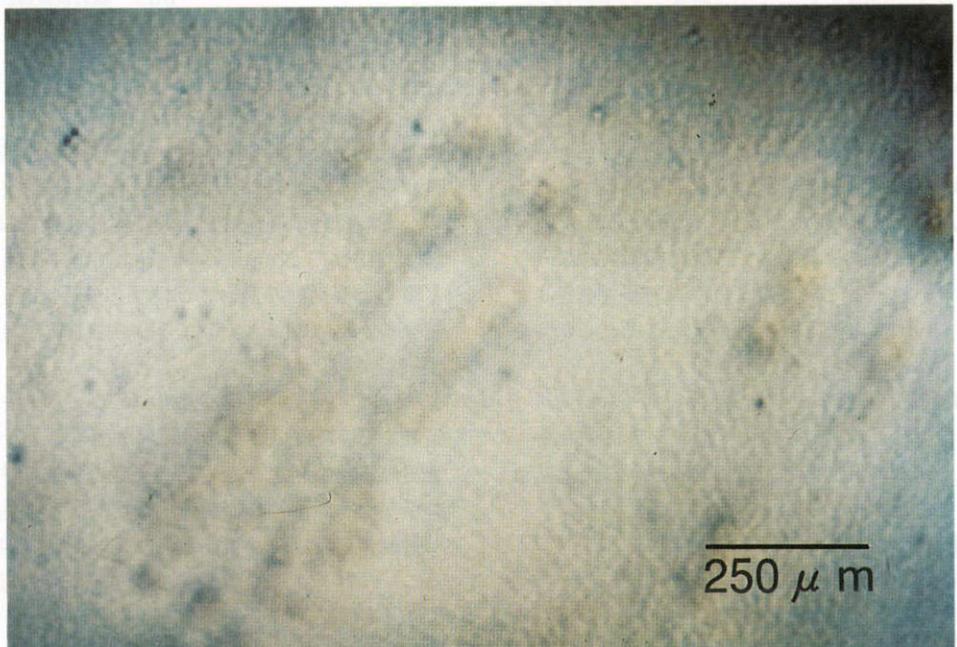


図2 眼前涙液層の破砕.
一部に涙液層の破砕が見られる.

III 結 果

非接触スペキュラーマイクロスコープによる NIBUT の測定結果を表 2 および図 3 に示す。測定の結果、点眼前と比較すると 0.05% ヒアルロン酸ナトリ

ウム点眼液投与眼においては有意な変動は認められなかったが、0.1% および 0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液投与眼においては、投与 3 時間後まですべての測定時刻において NIBUT の有意な ($p < 0.05$) 延長が認められた。

表 2 ヒアルロン酸ナトリウム点眼液による非侵襲的涙液層破碎時間の変化 (秒)

点眼液濃度	点眼前	5分	15分	30分	60分	120分	180分
基剤	9.9±3.8	11.3±5.4	9.6±3.3	9.0±3.2	9.0±2.9	10.0±2.7	10.1±2.3
0.05%	10.2±4.4	12.3±3.9	10.5±3.0	9.4±3.1	10.3±3.5	10.3±3.2	9.5±2.1
0.1%	10.3±2.0	20.2±5.7	15.7±5.8	14.6±5.2	12.7±3.1	12.2±1.9	12.3±2.4
0.3%	8.9±2.3	22.7±7.0	17.1±3.2	15.2±2.1	13.6±2.7	13.6±4.7	12.3±3.5

(平均値±標準偏差, n=12)

検定はノンパラメトリックな順位データにしたのち、Duncan の多重範囲検定により行った。

*: $p < 0.05$ (点眼前との比較)

表 3 ヒアルロン酸ナトリウム点眼液による非侵襲的涙液層破碎時間の延長 (秒)

点眼液濃度	5分	15分	30分	60分	120分	180分
基剤	1.3±2.8	-0.3±2.3	-1.0±2.1	-0.9±3.3	0.1±2.8	0.2±4.1
0.05%	2.1±4.0	0.3±4.3	-0.8±4.5	0.1±4.0	0.1±4.2	-0.7±4.2
0.1%	9.9±6.3	5.5±6.8	4.3±6.4	2.5±3.2	1.8±2.3	2.1±1.9
0.3%	13.8±6.8	8.2±3.7	6.3±2.6	4.7±2.2	4.8±4.3	3.4±3.2

(平均値±標準偏差, n=12)

検定はノンパラメトリックな順位データにしたのち、Duncan の多重範囲検定により行った。

*: $p < 0.05$ (基剤との比較)

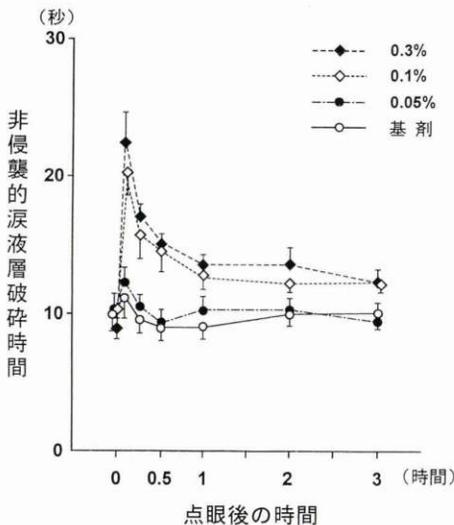


図 3 ヒアルロン酸ナトリウム点眼液による非侵襲的涙液層破碎時間の変化。

(平均値±標準誤差, n=12).

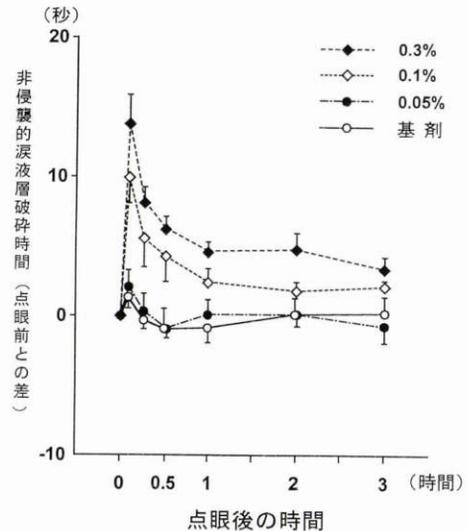


図 4 ヒアルロン酸ナトリウム点眼液による非侵襲的涙液層破碎時間の延長。

(平均値±標準誤差, n=12).

また基剤との比較では、0.05% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液においては有意な変動は認められなかったが、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液では1時間後まで、0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液では3時間後まで有意な ($p < 0.05$) 延長が認められ、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液投与眼の涙液安定性が高いことが示された (図3, 4)。

IV 考 按

今回、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の効果をその涙液層安定化作用を指標として検討し、一回の点眼でその涙液安定化作用が少なくとも3時間の効果は持続することが確認された。今回実験を開始する時点では、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の涙液安定化作用の持続は長くとも1~2時間までと考えたため、3時間までの測定としたが、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の涙液安定化作用は予想よりも長く持続することが判明した。このようなNIBUTの延長が一回の点眼でどの程度の時間持続するかは興味のあるところであり、ドライアイに対する点眼回数の問題とも関係するので、さらに検討を重ねたい。実験的にNIBUTが延長したからといって、それが臨床的な持続時間と直接結びつくわけではないが、点眼回数を決定する際の根拠の一つとはなり得ると考えられる。

また、今回は一回のみの点眼であったが、実際に臨床で使用される場合のように、複数回の点眼の際にはこのNIBUTがどのように変化するかも今後検討しなければならない点の一つである。今回の志願者12名は涙液の安定性が正常人と比較すると低下しており、その臨床的な診断名としては、いわゆる marginal dry eyeにあたると思われる症例であったが、実際に中等度や重度のドライアイの場合には、このようなNIBUTの延長が同様に起こるかどうかについても今後検討しなければならない。

また、今回の実験では、0.05%のヒアルロン酸ナトリウム点眼液は涙液層の安定化には、NIBUTを指標として評価した限り、全く効果のないことが確認された。このことから、今回使用した分子量約100万のヒ

アルロン酸ナトリウムを点眼薬として使用する場合には、0.05%以下の濃度では涙液安定化作用という観点からは薬効が期待出来ないと考えられる。今回使用した0.1%および0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は涙液層安定化作用の観点からは、少なくとも点眼後3時間経過した段階でも涙液層安定化の効果が確認されることから、ドライアイ治療薬として一定の効果が期待できると考えられる。

文 献

- 1) Polack MF, McNiece TM: The treatment of dry eyes with Na hyaluronate. *Cornea* 2: 133-136, 1982.
- 2) Vincent PD, Peterson SW: The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 16: 823-824, 1984.
- 3) Stuard JC, Jinn JG: Dilute sodium hyaluronate in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 17: 190-192, 1985.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Nelson JD, Farris RL: Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. *Arch Ophthalmol* 106: 484-487, 1988.
- 7) 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.
- 8) 伏見典子, 吉村 久, 崎元 卓, 北野周作: ヒアルロン酸あるいはムチンを主成分とする人工涙液の点眼効果について. *眼科* 31: 747-756, 1989.
- 9) 濱野 孝, 渡辺晶子, 壇上幸孝: 非接触スベキュラーマイクロスコブによる涙液層および角膜上皮の観察. *あたらしい眼科* 7: 1190-1195, 1990.
- 10) 濱野 孝: 涙液とコンタクトレンズ. *あたらしい眼科* 8: 1707-1713, 1991.