

博士論文

新規視覚補助デバイスの開発と社会実装への課題

ー ドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズと

走査レーザー網膜投影

南 貴紘

## 目次

要旨	2
略語一覧	3
第1章 序論	
1-1 緒言	5
1-2 視覚補助デバイスの発展	6
1-3 医療機器開発における要点	10
第2章 ドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズ	
2-1 共同研究者とその役割、利益相反	14
2-2 背景	15
2-3 方法	19
2-4 結果	29
2-5 考察	40
2-6 結論	48
第3章 走査レーザー網膜投影	
3-1 共同研究者とその役割、利益相反	50
3-2 背景	51
3-3 方法	55
3-4 結果	60
3-5 考察	67
3-6 結論	75
第4章 総合討論	76
引用文献	80
謝辞	87

## 要旨

工学における近年の技術革新により新しい医療機器の登場、発展が期待されている。新規医療機器開発をテーマに筆者が行った研究の中で、特に本稿では新しい形の視覚補助というトピックで、ドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズと、走査レーザーによる視覚補助について検討した事例を取り上げる。前者では、抗アレルギー薬のエピナスチンを含有する初のソフトコンタクトレンズを作製し、素材の基礎的検討と動物実験を行った。後者では、新機構のメガネ型汎用ディスプレイが角膜疾患患者の視覚補助に有用である可能性に着目し、臨床研究を行った。いずれも今後臨床現場で活用される可能性が示されたとともに、課題が明らかになった。

## 略語一覧

### 【第2章】

AIBN : 2,2'-azobis(isobutyronitrile)

A-200 : polyethylene glycol 200 diacrylate

CHDMMA: 1,4-cyclohexanedimethanol monoacrylate

CL : コンタクトレンズ

EB : エバンスブルー

EH : エピナスチン塩酸塩

EH-SCL : エピナスチン塩酸塩を含むソフトコンタクトレンズ

HO-MS : mono-2-(methacryloyloxy)ethyl succinate

HPMA : methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol

MAPTAC : [3-(Methacrylamido)propyl]trimethylammonium chloride

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 硫酸ナトリウム

NVP : N-vinyl-2-pyrrolidone

PBS : リン酸緩衝液

PBS-SCL : エピナスチン塩酸塩を含まないソフトコンタクトレンズ

SCL : ソフトコンタクトレンズ

### 【第3章】

BSCVA : メガネ矯正視力

CO : 角膜混濁

EL : Emery-Little 分類 (水晶体の分類法)

ER : 角膜上皮障害

HDMI : high-definition multimedia interface

IOL : 人工眼内レンズ

logMAR : 最小視角の対数

SLD : レーザー走査型ディスプレイ

SLVA : 走査レーザ視力

UCVA : 裸眼視力

VO : 角膜頂部混濁

## 第 1 章 序論

## 1-1 緒言

本稿では、筆者が新規眼科医療機器開発をテーマに研究に取り組んだ中で、新しい視覚補助デバイスであるドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズと走査レーザーを利用した視覚補助具について検討を行った 2 つの事例を提示する。本章においてまず視覚補助デバイスの歴史的レビューを行い今後の方向性を述べた上で、現場で医療機器開発を進める際に押さえるべきとされるが学術的文献にあまり出てこない要点について触れておく。これは、医療機器の開発においては成果を臨床現場まで届け患者に貢献することが目標であり、開発環境を整えることが重要であると考えられるためである。第 2、3 章で具体的な検討内容を記載し、それぞれにおいて科学的議論を行う。第 4 章の総合討論では科学的議論の枠組みを少し超えて新規眼科医療機器開発の観点から今回の検討を振り返る構成とする。

## 1-2 視覚補助デバイスの発展

物を正確に見るということは古くから人間の強い欲求の対象であり、そのための技術にはニーズがあった。通常、物を正確に見るには外界の 1 点から平行もしくは拡散して眼に進入してくる光が角膜と水晶体で屈折し硝子体などの眼内の透明な部分を通過して網膜上の 1 点に収束する必要があるが、角膜の屈折異常や混濁、白内障などの光学的機能を持つ組織の異常があると実現しない。これに対し、眼の光学的な異常を補正する視覚補助デバイスが今まで数多く考案され進化してきており、拡大鏡、メガネ、コンタクトレンズを始めとした様々な視覚補助デバイスが臨床で用いられている。

その基本となるレンズの起源には諸説あるが、最も早いものでは数千年前とするものが有り、半球状に磨かれた水晶が印鑑を拡大して確認するためのレンズとして使われていた可能性が考えられている [1]。紀元前 100 年頃にはギリシャ人が水で満たしたガラスのボールを、物を拡大して見る目的で使用していたことが知られている [2]。紀元 100 年頃に Ptolemy が初歩的な光学を初めて記載し、その 100 年後アラビアの天文学者である Alhazen が光の屈折についての理論を組み、そこで初めて適切にカットされたレンズが眼の補助になりうること

を提唱した [2]。時が下り、1300 年前後にはイタリアで初めての眼鏡と呼べるようなものが作られ、僧侶である **Alessandro Spina** により公開された [3]。それは二つの凸レンズを木材や動物の角で囲い、それらを鼻の部分において鉋で止め横にハンドルを取り付けたもので、手で持って老眼鏡としてのみ使用できるものであった [2]。16 世紀になると凹レンズで近視を矯正する試みが見られたが、普及するのには 200 年程度かかり、また屈折異常についての科学的理解はされておらず、19 世紀になるまで屈折異常は測定されなかった [2]。20 世紀に入ると、低収差等の高機能なレンズデザインが追求され、素材はガラスから屈折力のある軽量なポリマー素材に置き換わり、視認性や強度を上げる表面加工などが登場した [2]。

コンタクトレンズについては、1508 年に **Leonardo da Vinci** が眼に水を接触させると眼の光学系が変化することを示唆する初めての記載を残し、更に 1636 年には **René Descartes** が液体で満たされたガラス管を直接眼に接触させ角膜の屈折を打ち消したことを記載したのが始まりとされる [4]。19 世紀に入るとガラス製で目の表面に置く形のコンタクトレンズがいくつか試みられたが、痛みが強く使用は非常に限定的であった。1936 年に **William Feinbloom** がポリメチル



メタクリル酸 (PMMA) を使用した初めてのハードコンタクトを発売した。それは周辺がアクリル製で強膜を支え中央がガラス製の強膜レンズであった。その後 1970 年代にガス透過性素材が登場するまで PMMA は主要なハードコンタクトレンズの素材だった。その後更に形態が安定し、ガス透過性が良く、水濡れ性の良い素材が開発されていった [4]。一方ソフトコンタクトレンズは、1950 年代にプラハの Otto Wichterle と Drahoslav Lim が人工血管などのインプラント向けに開発していたヒドロキシメチルメタクリレート (HEMA) がコンタクトレンズに使えると考えたことが起源で、最終的に Bausche & Lomb, Inc. がそのライセンスを獲得し 1971 年に初めて発売された。1973 年には 1 日使い捨てのレンズが、1979 年には 14 日間の長期装用レンズが発売され、その後も酸素透過性、含水率、形態安定性に優れたポリマー開発が進み、種類が増えていった [4]。

現在、眼鏡は屈折矯正をするだけではなく、柔らかいレンズや液晶を駆使した屈折力の調整 [5]、小型プロジェクターやスピーカーを用いた視覚・聴覚情報の提供 [6]、眼球運動のモニタリング [7] 等の機能の付加、またコンタクトレンズは薬剤放出 [8]や、眼圧モニタリング [9] 等の機能の付加が試みられている。

これらの新しい形の視覚補助具については工学における技術革新の恩恵で新たな発展が期待されている。

### 1-3 医療技術開発における要点

現在、分野によらず技術を元にしたイノベーションを起こすには、基礎研究、開発研究、事業化、産業化の間に存在するギャップを乗り越える必要があると言われ、それらは日本では魔の川、死の谷、ダーウィンの海などと言われる。

医療技術の開発においては、これらのギャップを乗り越える必要に加え、人の健康状況を直接左右するという特殊性を持つため注意すべき点が存在する。

ここでは文献として表に出る機会が少ないものの、業界関係者の間で語られる医療技術開発における4つの要点に簡単に触れる。この4つの要点を全て満たされないと長い開発プロセスを乗り越え、そしてその後の実用化・普及に至ることは難しい。

一点目は現場のニーズがあることである。これは当然のことであるが、技術を持つ参加者が技術ドリブンで開発を進めるような場合に、ニーズのないものを作ってしまう事が起こりうるので注意が必要である。

二点目はマーケットの大きさが十分あることである。医療技術開発では技術の検証を経て承認を得る長いプロセスで開発コストが発生するが、上市した後に

そのコストを回収できる程度のマーケットがあることが必要となる。特に現場のニーズやそれを解決する技術があり医師主導で医療機器開発が始まるような場合に、途中でマーケットが十分大きくないことが判明し、結果として資金調達が難しく開発が中止に追い込まれることがある。マーケットが小さく開発が進まない薬がオーファンドラッグと呼ばれるが、このような医療機器はまさにオーファンデバイスと呼べるであろう。

三点目は知財が確保されることである。知財が確保できないような技術のみに依存した開発だと、類似品の出現による製品の価格下落リスクがあり、先行者の開発コスト回収できない可能性が高まる。結果的に関係者の協力が得られにくい状況になり、開発が進まない。

四点目は規制に従って承認が得られることである。上述の三点がおさえられて臨床研究である程度妥当な結果が得られるとしても未知の健康リスクが考えられるような技術は承認がなかなか得られず普及するに至らない。生体内での再生医療技術や遺伝子操作の技術などにおいて臨床現場での普及に対するハードルが実際に非常に高いことからこの点の重要性が見て取れる。

このようにニーズ、マーケット、知財、規制の4つの観点でどれか一つでも決定的な問題があると実用化まで結びつかず開発コストが無駄になる可能性が高まる。医療技術開発を始める際には、全ての条件を満足に満たさずとも、少なくともこれらの観点でどのような位置づけの開発であるか認識しておくべきであると考えられる。

## 第2章 ドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズ

## 2-1 共同研究者とその役割、利益相反

### 共同研究者

南貴紘<sup>1</sup>、石田わか<sup>2</sup>、岸本達真<sup>2</sup>、中島勇魚<sup>2</sup>、檜野栞<sup>3</sup>、荒井律子<sup>3</sup>、松永透<sup>3</sup>、

福島敦樹<sup>2</sup>、山上聡<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 東京大学医学部眼科学教室、<sup>2</sup> 高知大学医学部眼科学教室、<sup>3</sup> ㈱シード、

<sup>4</sup> 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

### 役割

*In vitro* の検討は㈱シードにて檜野、荒井、松永が行った。*In vivo* の検討は高知大学にて南、石田、岸本、中島が行った。福島と山上は指導的立場にて本研究に等しく貢献した。

### 利益相反

南、石田、岸本、中島、福島は㈱シードの研究費を受けて研究を行った。

檜野、荒井、松永は㈱シードの社員である。

㈱シードは本研究に関連する特許を保有する。

## 2-2 背景

点眼は眼科領域で最も普及している剤形で、全ての眼科薬剤の9割を占めると言われている [1]。点眼はその標的臓器である眼と付属器に対して直接的に薬を到達させることのできる優れたドラッグデリバリー方法であり、医師や患者に一般的に受け入れられているが、その剤形に内在するいくつかの欠点が存在する。それは、生体利用率が低いこと、散逸する多くの薬剤が局所・全身において副作用を引き起こすこと、点眼特有の施行の際の不快感や難しさにより患者のアドヒアランスが得られにくいことなどである [2]。眼表面と眼瞼の間で点眼薬を保持できる量は限られる上、涙液で洗い流されてしまうので、点眼一滴のうち1-7%程度しか組織に吸収されず、その他は滞留せずに他所に散逸するので、持続的な効果が望めず、頻回に施行しなければならないことがある [2]。また逆にそのような性質から点眼は一滴の一部が入れば薬の治療域に到達するよう濃度設定がされているが、往々にして使用者は点眼をした際に目から薬剤があふれると点眼に失敗したと勘違いし更なる点眼を行うため、二滴目以降の点眼薬は全て無駄になっているか、一部の薬剤が過剰に吸収されていると考えられ、それらの薬剤は、頬や鼻涙管において眼瞼皮膚炎やアレルギーを起こしたり、鼻粘膜から吸収されて全身に作用を示したりする [2]。更に点眼は、その独特の



恐怖感と目がしみるなどの不快感があり、緑内障などの半永久的な点眼治療が必要な状況においてアドヒアランスが得られにくいことが明らかになっている [2]。首を進展させ顔を上に向けて、ボトルを眼の上に構えて押す操作が必要で、関節リウマチなどで首が曲がらない、麻痺で手が思うように動かない、などで点眼が実施できないこともある。

これらの点眼にまつわる問題の克服する一つの方法として、数多くの薬剤放出性コンタクトレンズ (CL) が研究されてきた [3]。CL による持続的な薬剤放出は、上述の欠点を克服する可能性を持つと考えられているが、課題がありまだ実用化していない [3]。薬剤放出性 CL を製造する方法はいくつか提案されており、その中で最も単純で製造コストが低く保管が容易なのは、CL を普通に成形したあとに薬剤に漬けておく浸漬法であるが、一般的に薬剤搭載量が少なく、使用時にも急激な初期放出が見られるという問題があり、持続的な効果を得るという点で充分でないことが課題となっている [3]。また成形時の材料に薬剤を混合する、薬剤をフィルム状に固め虹彩付き CL のように成形する、超臨界流体を用いて CL に薬剤を含ませる、などの方法も提案されているが、製造コストや保管の観点で課題がある [3]。更に薬剤放出前後での形態変化による CL の屈折

矯正機能の低下、薬剤含有時の着色、規制の承認プロセスを確立する必要性なども課題である。このような中で最近、薬剤と電氣的に相互作用するイオン性のモノマーを CL のポリマーに配合することで、浸漬法を用いて作製した CL の徐放性能が向上することが報告されている [3-5]。

今回の検討の目的は、イオン性モノマーを配合して成形し、浸漬法を用いて作製した薬剤放出性の 1 日使い捨ての使用を想定したソフト CL (SCL) の性能を検討することである。実用化を見据え、市場規模の大きいアレルギー性結膜炎を対象とし、その中で高い安全性が認められ点眼薬として広く使用され、原末が市販されているエピナスチン塩酸塩 (EH) を使用した。EH は選択的なヒスタミン H1 受容体アンタゴニストで効果の高い抗アレルギー薬で、日本においてはアレルギー性結膜炎治療目的の点眼薬の形で市販されている (アレジオン®点眼液 0.05%、参天製薬株) [6]。アレルギー性結膜炎は生活の質や経済に負の影響を及ぼす極めて罹患人口の多い疾患である [7, 8]。アレルギー性結膜炎は CL の使用により悪化し、発症時には通常 CL の使用中止が推奨されることを考慮すると、抗アレルギー薬を放出することでアレルギー性結膜炎の予防や治療が可能な CL の実現は、アレルギー性結膜炎と CL のマネジメントにおけるパラダイ

ムシフトを起こしうる点でインパクトが大きいと考えられる [9]。抗アレルギー薬を放出する CL に関する報告はわずかで、EH を放出する CL については我々が知る限り報告されていない [10,11]。本検討では複数の EH 放出 SCL (EH-SCL) の素材の候補の中で最もドラッグデリバリーに適していると考えられる素材を選択し、モルモットのアレルギー性結膜炎モデルを用いてその性能を評価した。

## 2-3 方法

### 材料

非イオン性モノマーの主成分 N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide (HPMA)は三菱ケミカル(株) (東京、日本) より購入、他の非イオン性モノマー N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) と 1,4-cyclohexanedimethanol monoacrylate (CHDMMA)は(株)日本触媒 (大阪、日本) と日本化成(株) (東京、日本) よりそれぞれ購入した。陰イオン性のモノマー mono-2-(methacryloyloxy)ethyl succinate (HO-MS)は共栄社化学(株) (大阪、日本) より購入した。陽イオン性のモノマー[3-(methacrylamido)propyl]trimethylammonium chloride (MAPTAC)はMCC ユニテック(株) (青森、日本) より購入した。架橋剤 polyethylene glycol 200 diacrylate (A-200)は新中村化学工業(株) (和歌山、日本) より購入した。重合開始剤 2,2'-azobis(isobutyronitrile) (AIBN)、ヒスタミン、硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )は富士フィルム和光純薬(株) (大阪、日本) より購入した。EH は東京化成工業(株)より購入した。エバンスブルー (EB) とアセトンはナカライテスク(株) (京都、日本) より購入した。リン酸緩衝液 (PBS) は Fisher Scientific L.L.C. (Waltham, Massachusetts)より購入した。全ての試薬は精製せず購入時の形態のまま使用した。

## 異なるイオン性の SCL の形成

モノマーと架橋剤を表 1 の 5 つの配合割合に従って混合した。それらの液体状の混合物に AIBN を 5000 ppm を添加し重合を開始し、2 時間攪拌を行った。その混合物をポリプロピレンで作製したモルモットの CL 用の型に流し込み 30 度から 90 度の温度範囲で 16 時間加熱し、5 種類の SCL を形成した。それらの SCL は室温まで冷却したあと型から外し、PBS に 4 時間以上漬け、水分を十分に含ませた。その後レンズを 4 mL の PBS に浸漬し、121 °C で 30 分間加熱滅菌を行った。EH を含まない 5 種の SCL を PBS-SCL (A)、(B)、(C)、(D)、(E) と名付けた。PBS-SCL (A) はカルボキシル基を持つ陰イオン性のモノマーを配合した陰イオン性の素材、PBS-SCL (B) はトリメチルアンモニウム基を持つ陽イオン性のモノマーを配合した陽イオン性の素材、PBS-SCL (C) は両方のモノマーを配合した両イオン性の素材、PBS-SCL (D) はイオン性モノマーを含まないものの吸水性モノマーを配合した非イオン性高含水素材、PBS-SCL (E) はイオン性モノマーも吸水性モノマーも含まない非イオン性低含水素材を想定した。それぞれのレンズを表面の水分を取り除いて 2 ml の濾過された 0.05% (w/v) EH 溶液に 24 時間浸漬した。出来上がった EH を含む SCL をそれぞれ EH-SCL (A)、(B)、(C)、(D)、(E) と名付けた。

表1 異なるイオン性ソフトコンタクトレンズのモノマー配合

EH-SCL	Ionicity	Monomeric composition (mol%)					
		HPMA	NVP	CHDMMA	HO-MS	MAPTAC	A-200
(A)	Anionic	81.0	-	9.0	9.0	-	1.0
(B)	Cationic	77.6	-	9.0	-	12.4	1.0
(C)	Bi-ionic	63.0	-	9.0	13.5	13.5	1.0
(D)	Non-ionic	14.9	74.3	9.9	-	-	1.0
(E)	Non-ionic	89.1	-	9.9	-	-	1.0

(A) から(E)の5種類のソフトコンタクトレンズを異なるモノマー配合で形成した。重合開始には 5000 ppm の AIBN を添加した。

EH-SCL : エピナスチン塩酸塩放出性ソフトコンタクトレンズ

Anionic: 陰イオン性モノマーを含み、陽イオン性モノマーは含まない

Cationic: 陽イオン性モノマーを含み、陰イオン性モノマーは含まない

Bi-ionic: 陰イオン性、陽イオン性の両方のモノマーを含む

Non-ionic: イオン性モノマーを含まない

HPMA: methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol、非イオン性モノマー

NVP: N-vinyl-2-pyrrolidone、非イオン性吸水性モノマー

CHDMMA: 1,4-cyclohexanedimethanol monoacrylate、非イオン性モノマー

HO-MS: mono-2-(methacryloyloxy)ethyl succinate、陰イオン性モノマー

MAPTAC: [3-(Methacrylamido)propyl]trimethylammonium chloride、陽イオン性モノマー

A-200: polyethylene glycol 200 diacrylate、架橋剤

AIBN: 2,2'-azobis(isobutyronitrile) 重合開始剤

## EH-SCL の含水率測定

5 種の SCL を各種 3 枚ずつ使用し、PBS 浸漬前の乾燥重量と、浸漬後の重量をそれぞれ測定し、その重量差を浸漬後の重量で割ったものを各種 EH-SCL の含水率とした。

## 各 EH-SCL の経時的 EH 放出プロファイル

各種 EH-SCL を 3 枚ずつ使用した。各 EH-SCL を 250  $\mu$ L の PBS に浸漬し、30 分後に使用済みの PBS はサンプルとして回収し EH-SCL を新しい 250  $\mu$ L の PBS に浸漬した。同様に実験開始から 1、2、4、6、8 時間後に PBS を交換した。開始から 12、36 時間後に EH-SCL を 3 mL の新しい PBS に移し 60 時間後まで EH を抽出した。

各 PBS サンプルの EH 濃度は、表 2 の条件で高速液体クロマトグラフィ (Waters Corporation, Milford, MA) を用いて測定した。この条件は、日本薬局方やその他いくつか公開されている方法を参考に、*in vitro*, *in vivo* の検討において EH のピークが夾雑ピークと重ならないこと、各試験で毎回標品のピークと重なることを確認することで開発した。各浸漬時期において放出された EH 量を測定

された EH 濃度から計算して求めた。経時的 EH プロファイルを評価するため、60 時間の間に放出された EH の総量に対する経時的累積 EH 放出量の比を求めた。

表 2 高速液体クロマトグラフィの条件

Column	ACE 100Å 5µm C18 150mm x 4.6mm
Mobile phase	CH3CN/H3PO4(Na) = 30/70
Flow rate	1.0 mL/min
Detection	UV 220nm

### EH-SCL (A)の EH 取り込み総量、放出総量

EH-SCL (A)を 3 枚作製する際に浸漬した各 EH 溶液の、SCL 浸漬後の EH 溶液量と EH 濃度を測定し、浸漬前後での溶液中の EH 量 (µg) の変化量を EH-SCL (A)の EH 取り込み総量 (Total load, TL) とした。またそれらの EH-SCL (A)を前述の検討と同様に PBS に浸漬し 60 時間まで同様に放出させ、それまでの放出総量 (0-60h release, 60R) を求めた。その後更に 24 時間毎に新しい PBS 3ml に浸漬し使用後の PBS の EH 濃度を測定することを、EH が検出されなくなるまで続け、PBS-SCL (A) から放出された EH 総量を求め、EH-SCL (A) の EH 放出総量 (Total release, TR) とした。



### 異なる濃度での EH 放出プロファイル

PBS-SCL (A) を 2 mL の異なる濃度の EH 溶液に 24 時間浸漬した。濃度は 0.003%, 0.005%, 0.008%, 0.01%, 0.03% (w/v) (各濃度 n = 3)とした。前述の方法と同様に 12 時間までの経時的累積 EH 放出量を評価した。

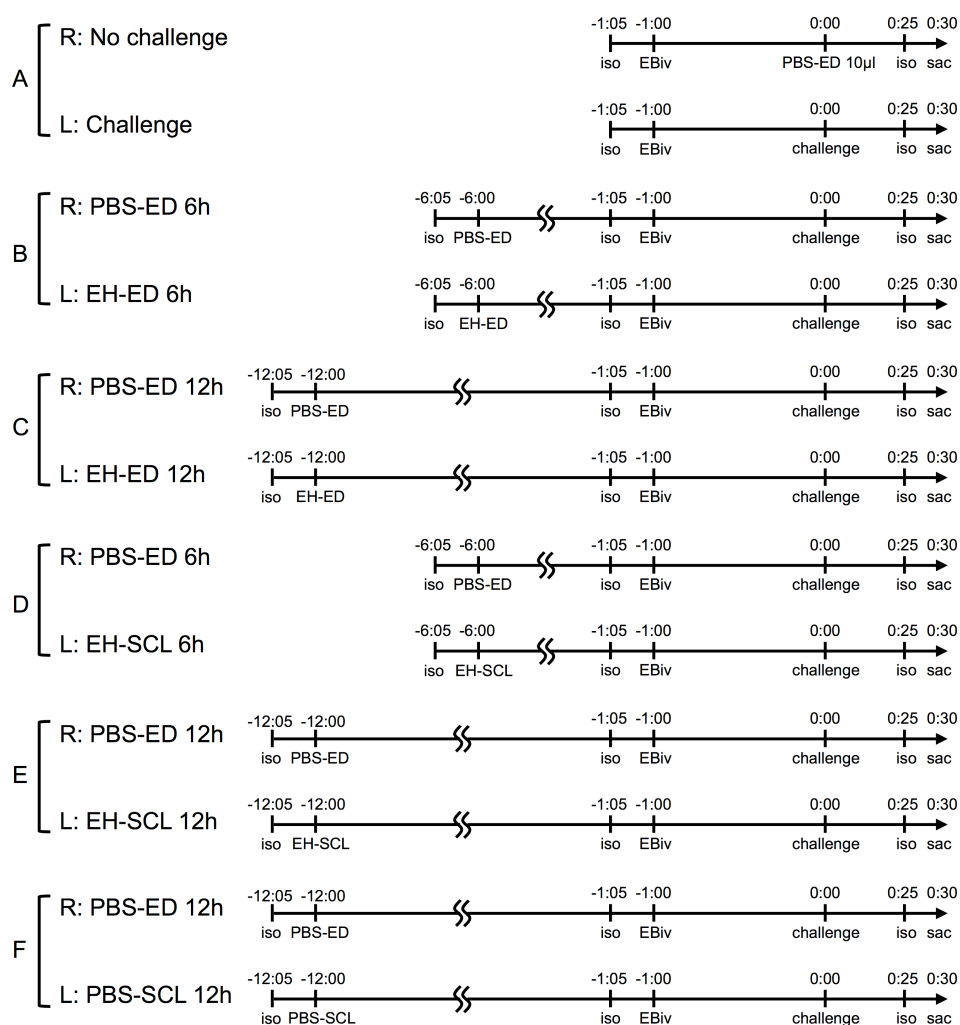
### In vivo での EH-SCL の性能評価

本検討は高知大学医学部動物実験委員会の承認 (K-00118) を得て、the Association for Research in Vision and Ophthalmology *Statement for the use of Animals in Ophthalmic and Vision Research* のガイドラインに従って行った。本検討では既報を参考にモルモットのアレルギー性結膜炎モデルを使用した [12]。このモデルは、アレルギー性結膜炎の即時相をヒスタミン点眼により誘発し、予め静脈内に投与してある EB の血管外漏出量を計測しアレルギーの即時相の強度とする、確立した系である。オスの Hartley 種で 4-6 週齢のモルモットを日本エスエルシー(株) (静岡、日本) から購入した。

用意した 30 匹のモルモットを各群 6 匹の 5 群 (A, B, C, D, E) に分けた。各群で図 1 に示されたスケジュールに従い異なる処置を行った。麻酔はイソフルラ

ン吸入にて行った。一時的な麻酔下で体重を測定し、1.5 mL/kg の 0.5% (w/v) EB PBS 溶液を耳介静脈に注射した。ヒスタミンによるアレルギー誘発は 1% (w/v) のヒスタミン PBS 溶液 10  $\mu$ L を眼表面にピペットで点眼することで行った。誘発 30 分後にイソフルラン吸入での深麻酔下で断頭し、眼と結膜を採取した。眼と結膜の重さを合わせて計測した。各個体の組織を 0.5% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> とアセトンの 3:7 混合液 5 mL に 48 時間浸漬し、EB を抽出した。その後遠心分離し、上清について 620 nm の吸光度を測定し、各組織の単位重量 (g) あたりの漏出 EB 量 ( $\mu$ g) を算出した。本検討で用いた EH-SCL は PBS-SCL (A) を 0.005% (w/v) EH 溶液に 24 時間以上浸漬したものを使用した。

図 1 *In vivo* 実験のスケジュール



A-E 群の各群 6 匹のモルモットと F 群の 3 匹のモルモットの左右の眼に対して図に示された異なるスケジュールの処置を行った。

iso: イソフルラン吸入による麻酔

EBiv: エバンスブルーの静脈注射

PBS-ED: 50 μL のリン酸緩衝液の点眼

EH-ED: 50 μL の 0.05% エピナスチン塩酸塩リン酸緩衝液溶液の点眼

PBS-SCL: エピナスチン塩酸塩を含まないソフトコンタクトレンズの装着

EH-SCL: エピナスチン塩酸塩を含むソフトコンタクトレンズの装着

challenge: 10 μL の 1% (w/v) ヒスタミンリン酸緩衝液溶液の点眼 (点眼の直前にソフトコンタクトレンズは除去した)

sac: イソフルラン吸入による深麻酔下での断頭

A群では、ヒスタミン点眼の前には点眼もしくはSCLの処置は行わず、ヒスタミン点眼は左眼のみに行い、右眼には10 $\mu$ LのPBSを点眼した。B群、C群では、ヒスタミン点眼の6時間もしくは12時間前に、浅い麻酔下で右眼には50 $\mu$ LのPBSを、左眼には50 $\mu$ Lの0.05% (w/v) のEH溶液を点眼した。点眼後はいずれも1分間開眼してその間点眼が眼裂からこぼれないようにした。D群、E群においては、ヒスタミン点眼の6時間もしくは12時間前に、同様に浅い麻酔下で右眼にはPBS点眼をし、左眼にはEH-SCLを装着した。いずれの群でも左眼のEH-SCLは両眼のヒスタミン点眼の直前に外した。

更に3匹のモルモットを用意しF群とした。F群においては、ヒスタミン点眼の12時間前に、浅い麻酔下で右眼にPBS点眼をし、左眼にPBS-SCLを装着した。左眼のPBS-SCLは両眼のヒスタミン点眼の直前に外した。

### In vivo 使用後の EH 抽出

D 群、E 群において、EH-SCL 使用后、それぞれの EH-SCL を 3 mL の新しい PBS に 24 時間浸漬し、残存 EH を抽出した。それらの抽出液を回収し、抽出された EH 量を測定した。

### 統計解析

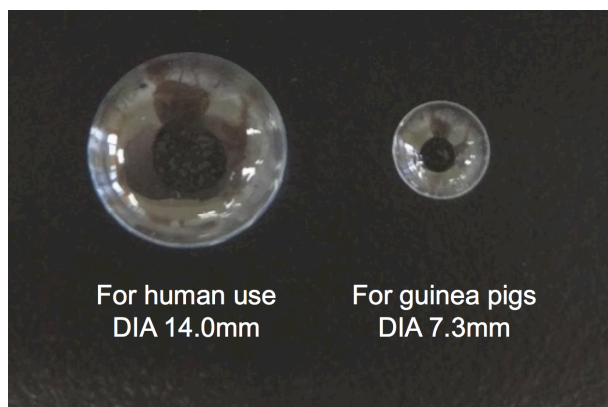
データは JMP Pro Version 13.2.0 (64 bit) (SAS Institute Inc.) を用いて解析した。データは 相加平均値 ± 標準偏差 で示した。統計的有意差はスチューデント両側 t 検定、もしくは示されている部分では一元配置分散分析法と Tukey-Kramer 法を用いて検定した。 $P < 0.05$  にて統計的に有意と判断した。

## 2-4 結果

### EH-SCLの含水率測定

五種のもるもつ用 EH-SCL を作製した（図 2 右）。それらの含水率を表 3 に示す。EH-SCL (A)-(D) の含水率は、55%前後の高含水率で、一方 EH-SCL (E) は約 17% と低含水率であった。また、乾燥重量から導かれた各 EH-SCL に含まれるモノマーの物質量を表 4 に示す。

図 2 もるもつ用のエピナスチン塩酸塩放出ソフトコンタクトレンズの外観



左は通常のヒト用の、右はもるもつ用エピナスチン塩酸塩放出タイプのソフトコンタクトレンズをそれぞれ示す。

DIA: ソフトコンタクトレンズの直径

表 3 各エピナスチン塩酸塩放出ソフトコンタクトレンズの含水率

EH-SCL	Water content (%)	Dry weight (mg)	Water (mg)
(A)	58.4 ± 0.6	2.37 ± 0.35	3.35 ± 0.06
(B)	57.9 ± 1.0	2.39 ± 0.03	3.30 ± 0.11
(C)	58.2 ± 0.2	2.39 ± 0.09	3.34 ± 0.13
(D)	54.8 ± 1.0	2.03 ± 0.15	2.48 ± 0.29
(E)	16.9 ± 1.2	2.64 ± 0.39	0.54 ± 0.12

五種の異なるモノマー配合のエピナスチン塩酸塩放出ソフトコンタクトレンズの含水率を示す。データは 相加平均値 ± 標準偏差 (n=3)。

表 4 コンタクトレンズに含まれる各モノマーの物質質量

EH-SCL	HPMA (μmol)	NVP (μmol)	CHDMMA (μmol)	HO-MS (μmol)	MAPTAC (μmol)	A-200 (μmol)
(A)	12.22 ± 1.83	0	1.36 ± 0.20	1.36 ± 0.20	0	0.15 ± 0.02
(B)	11.70 ± 0.17	0	1.36 ± 0.02	0	1.87 ± 0.03	0.15 ± 0.00
(C)	8.81 ± 0.35	0	1.26 ± 0.05	1.89 ± 0.07	1.89 ± 0.07	0.14 ± 0.01
(D)	2.41 ± 0.19	12.03 ± 0.94	1.60 ± 0.12	0	0	0.16 ± 0.01
(E)	15.68 ± 2.33	0	1.74 ± 0.26	0	0	0.17 ± 0.03

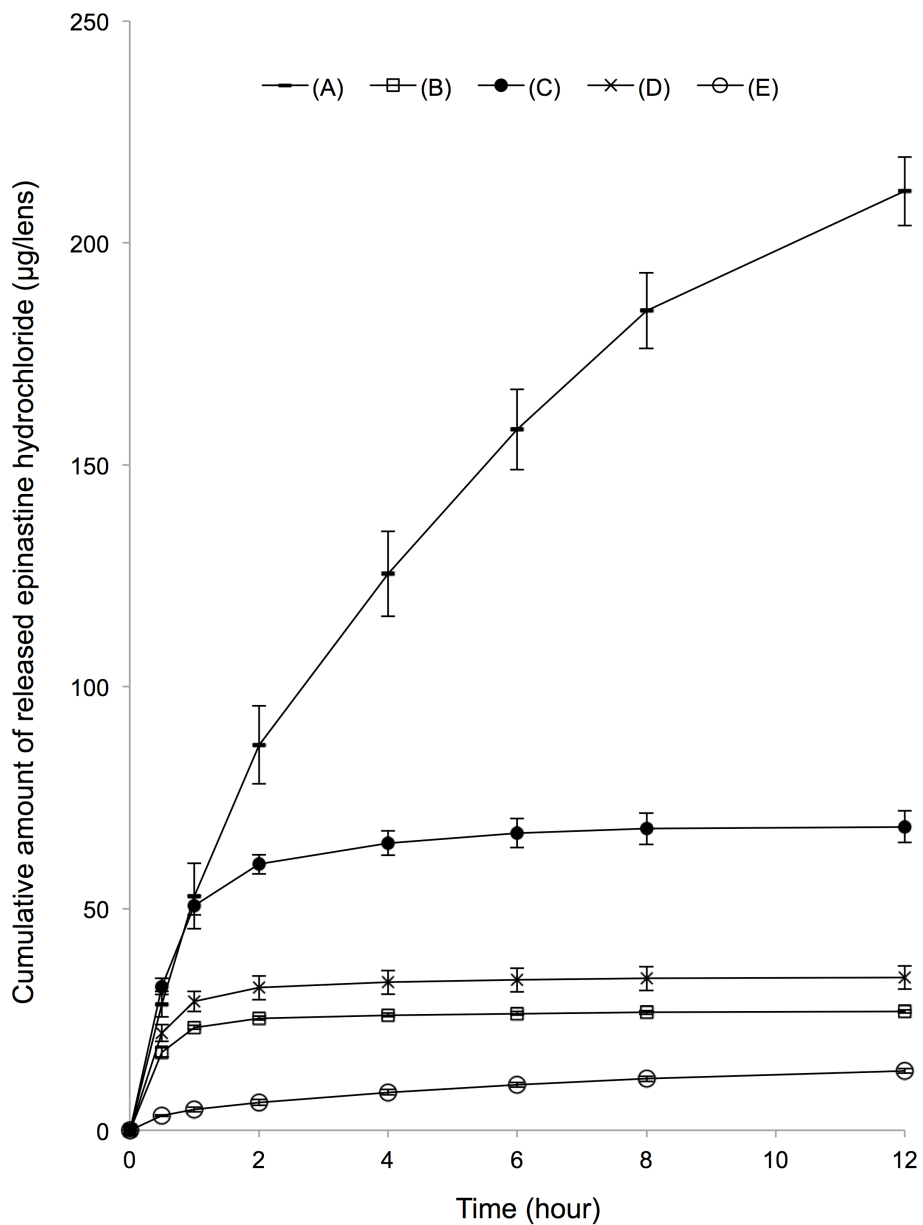
測定した乾燥重量と算出された各モノマーの物質質量を示す。データは 相加平均値 ± 標準偏差 (n=3)。

### 各 EH-SCL の経時的 EH 放出プロファイル

各 EH-SCL から PBS 中に放出された経時的累積 EH 放出量を図 3 に、また各 SCL が 60 時間で放出した EH の総量に対する経時的累積 EH 放出割合を図 4 に示す。放出量で見ると、EH-SCL (A) が最大で、その次が EH-SCL (C) であった。EH-SCL (B) と (D) は 12 時間までで比較的少量の EH 放出が見られ、それ以降は放出が見られなかった。EH-SCL (E) の EH 放出量は最小だった。一方経時的な放出割合で見ると、EH-SCL (E) は最もリニアな放出曲線を示し、その次にリニアなのが EH-SCL (A) であった。EH-SCL (B)、(C)、(D) では初期に比較的急峻な放出が見られた。このように EH-SCL (A) は同じ濃度の EH 溶液に漬けた際に最大の放出量と比較的リニアな放出特性を示したので、これ以降の検討は PBS-SCL (A) を EH 溶液に漬けたものを用いることとした。

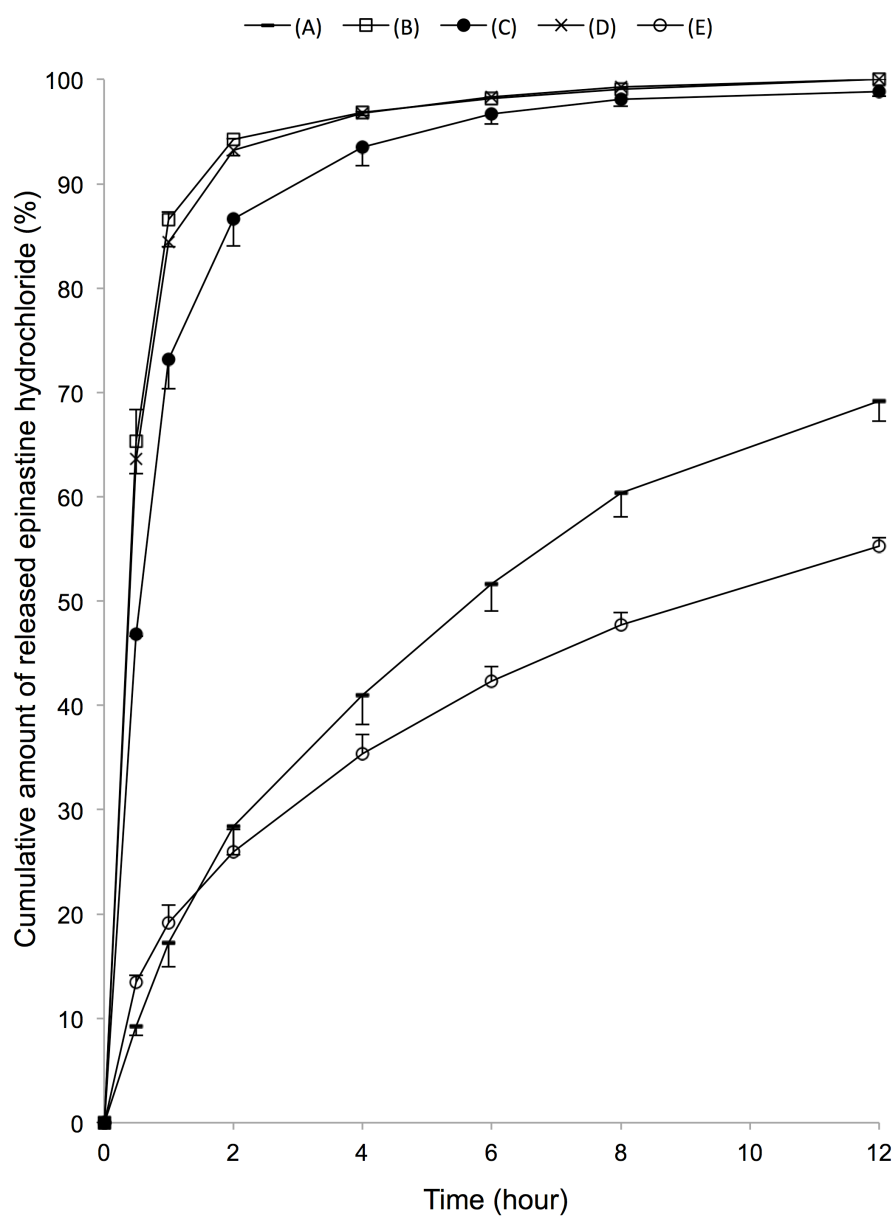


図 3 5種のソフトコンタクトレンズのエピナスチン塩酸塩放出量



浸漬 2 時間以降の最大放出は EH-SCL (A) において見られた。エラーバーは標準偏差を示す (n=3)。

図 4 5種のソフトコンタクトレンズの経時的エピナスチン放出割合



各エピナスチン塩酸塩放出ソフトコンタクトレンズ (EH-SCL)の60時間でのエピナスチン放出総量に対する経時的な放出割合を示す (各種 n=3)。EH-SCL (A) と (E) で比較的直線的な放出が見られた。エラーバーは標準偏差を示す。

## EH-SCL (A) の EH 取り込み総量、放出総量

結果を表 5 に示す。EH の放出は開始 132 時間以降観察されなかった。測定された取り込み総量、放出総量はほぼ同じで、放出される EH の殆どが 60 時間で放出されていた。

表 5 EH-SCL (A) の EH 取り込み総量、放出総量

Total Load (TL) ( $\mu\text{g}$ )	$303.4 \pm 9.4$
0-60h Release (60R) ( $\mu\text{g}$ )	$296.2 \pm 6.5$
Total Release (TR) ( $\mu\text{g}$ )	$302.9 \pm 7.5$
(TL-TR)/TL (%)	$0.20 \pm 1.2 \%$
60R/TR (%)	$98.10 \pm 0.3\%$

Total Load (TL): 作製時の EH 溶液内の EH の変化量

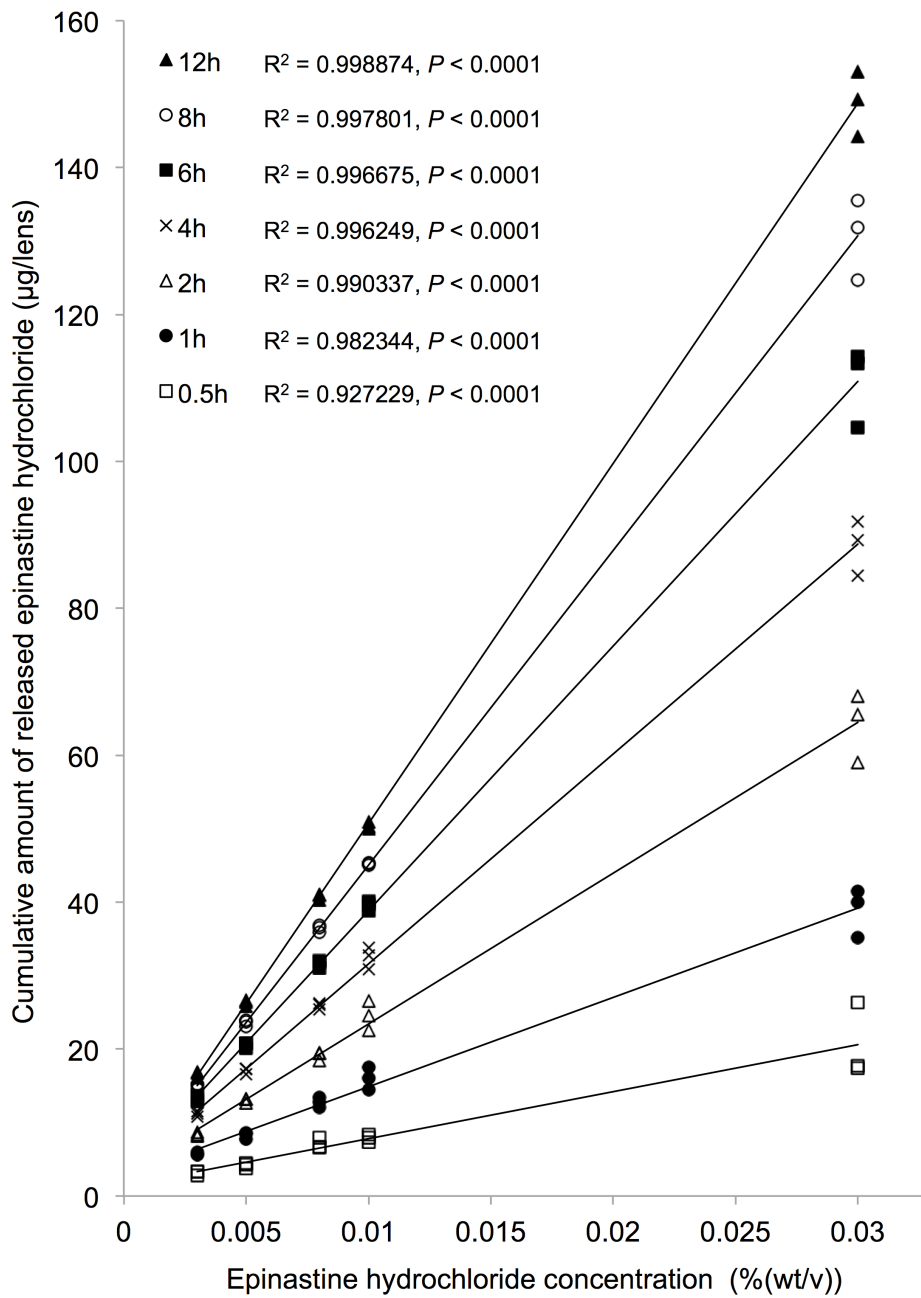
0-60h Release (60R): 60 時間までの放出量

Total Release (TR): 放出が 0 になるまで繰り返した際の EH の総放出量

## 異なる濃度での EH 放出プロファイル

異なる濃度の EH 溶液に PBS-SCL (A) を浸漬して作製した EH-SCL の経時的累積 EH 放出量について、いずれの時間においても累積 EH 放出量は作製時に使用した EH 溶液の濃度にほぼ比例した (図 5)。このことから少なくとも *in vitro* の状況での EH の放出量は、検討した範囲の濃度において作製時の EH 溶液の濃度により調整できることが明らかになった。また PBS-SCL (A) を 0.005% EH 溶液に浸漬して作製した EH-SCL は 12 時間で約 26  $\mu\text{L}$  の EH を放出しており、これはヒトが使用する市販の点眼 0.05% EH 溶液の 1 滴約 50  $\mu\text{L}$  に含まれる EH (約 25 $\mu\text{g}$ ) とほぼ同等であることから、*in vivo* の検討においてはこの EH-SCL を使用した。

図 5 各時間におけるエピナスチン塩酸塩 (EH) 濃度と放出量の関係



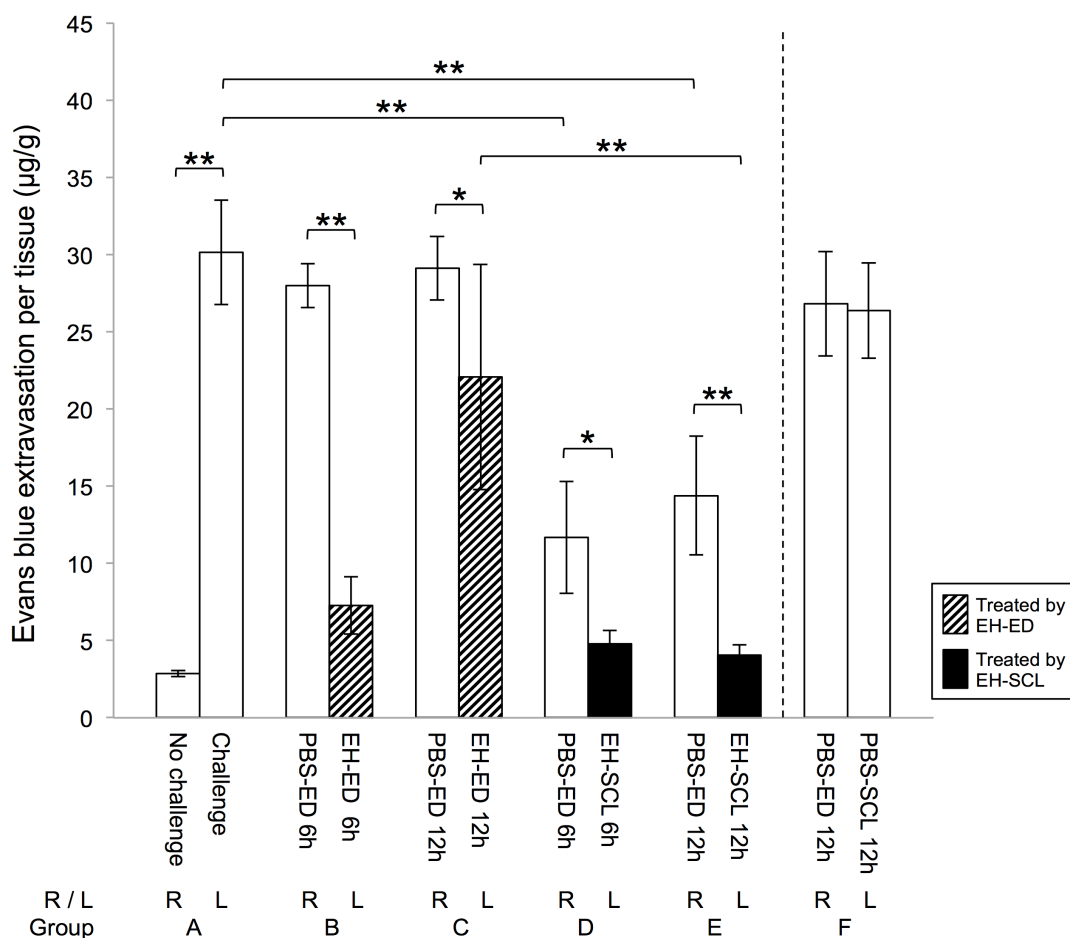
リン酸緩衝液での抽出において、各時間での EH 放出ソフトコンタクトレンズの EH 放出量と作製時の EH 溶液の濃度はほぼ比例する形で相関している。

### In vivo での EH-SCL の性能評価

PBS-SCL (A) を 0.005% EH 溶液に浸漬して作製した EH-SCL の *in vivo* での評価の結果を図 6 に示す。A 群においては、右眼（無処置、アレルギー誘発なし）、左眼（無処置、アレルギー誘発あり）での EB 漏出はそれぞれ  $2.87 \pm 0.192$   $\mu\text{g/g}$ 、 $30.13 \pm 3.39$   $\mu\text{g/g}$  で、有意に差が見られた ( $P < 0.0001$ )。B、C、D、E 群においては、左眼 (EH 点眼もしくは EH-SCL 処置後 6 時間もしくは 12 時間) からの EB 漏出は右眼 (PBS 点眼処置後 6 時間もしくは 12 時間) からのそれに比べ有意に少なかった (それぞれ  $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0137$ 、 $P = 0.0173$ 、 $P = 0.0048$ )。これらの結果はヒスタミン点眼で誘発したアレルギーの即時相が EB 漏出を引き起こし、EH が EB 漏出を抑制したことを示している。

F 群においては右眼 (PBS 点眼 12 時間)、左眼 (PBS-SCL 12 時間) で EB 漏出に差が見られなかった ( $P = 0.8746$ )。F 群の右眼、左眼と A 群の左眼 (無処置) の間にも差が見られなかった (それぞれ  $P = 0.1924$ 、 $P = 0.1447$ )。これらの結果より SCL 自体は今回のモルモットの系において EB 漏出への影響を及ぼさないと考えられた。

図 6 組織毎のエバンスブルー (EB) の漏出量



EBの漏出量はEHが点眼もしくはソフトコンタクトレンズの形で投与された眼において有意に抑制されていた。C群左眼とE群左眼に注目すると、処置をしてから12時間後においてEH-SCLはEH-EDに比べ、有意にEB漏出を抑制していた。A群からE群まではn=6、F群はn=3、検定は一元配置分散分析とTukey-Kramer検定を用いた。\*と\*\*はそれぞれ $P < 0.05$ と $P < 0.01$ を示す。

PBS-ED：リン酸緩衝液 50µL を点眼

EH-ED：0.05%エピナスチン塩酸塩リン酸緩衝液溶液 50 µL を点眼

PBS-SCL：エピナスチン塩酸塩を含まないソフトコンタクトレンズを処置

EH-ED：エピナスチン塩酸塩放出ソフトコンタクトレンズを処置

B群左眼 (EH-ED、6時間) とD群左眼 (EH-SCL、6時間) では差が見られなかった ( $P = 0.9398$ )。一方、C群左眼 (EH-ED、12時間) はE群左眼 (12時間) に比べ有意にEH漏出が多かった ( $P < 0.0001$ )。

B、C、D、E 群の右眼（PBS 点眼、6 時間もしくは 12 時間）において、B 群、C 群の EB 漏出に差はなく ( $P=0.9988$ )、それらと A 群左眼（無処置）との差もなかった（それぞれ  $P=0.9756$ 、 $P=0.9999$ ）。一方 D 群、E 群の EB 漏出にも差はなかった ( $P=0.9014$ ) が、それらと A 群左眼との差は有意であった（ともに  $P<0.0001$ ）。

C 群左眼（EH 点眼、12 時間）では、B 群左眼（EH 点眼、6 時間）に比べ、EB 漏出が有意に多かった ( $P<0.0001$ )。D 群左眼（EH-SCL、6 時間）と E 群左眼（EH-SCL、12 時間）では差が見られなかった ( $P<1.0000$ )。

#### In vivo 使用後の EH 抽出

D 群、E 群で使用後の EH-SCL から抽出した EH はそれぞれ  $12.39 \pm 0.52$ 、 $3.89 \pm 0.78 \mu\text{g/lens}$  であった。



## 2-5 考察

本研究は EH-SCL を作製し、その性質を検討した初めての報告である。薬剤徐放性 CL の検討は、緑内障治療薬のチモロール、ステロイドのデキサメタゾン、抗生剤のシプロフロキサシン等をはじめ多数の薬剤で行われているが、抗アレルギー薬では多くない。代表的なのはケトチフェン溶液に市販の SCL を浸漬しその放出を *in vitro* で検討したものである [3, 10]。ケトチフェンの放出が最も長く続いたのはワンデータイプの陰イオン性 SCL であったが、4 時間以上の放出は見られなかった [10]。抗アレルギー薬である EH を CL でデリバリーした報告は我々が知る限り今までない。結果として作製した素材のうち陰イオン性の素材では 100 時間以上の EH の放出が観察された。長時間の徐放は薬剤徐放性 CL 開発における長年の課題であり、特に浸漬法で作製した薬剤徐放性 CL においては短時間でのバースト放出が問題となるため、今回浸漬法を用いて作製した素材が市販の CL と比べ長時間薬剤を徐放した点は重要であると考えられる。

EH-SCL (A)、(B)、(C) はそれぞれ陰イオン性、陽イオン性、両方のイオン性のモノマーを含み、58%前後の高い含水率を示した。イオン性モノマーを含まな

いが吸水性モノマーを含む EH-SCL (D) は同様の高含水、吸水性モノマーを含まない EH-SCL (E) は 17% 前後の低含水だった。含水率はポリマーのマトリックス内の空隙の大きさや側鎖の立体構造、側鎖同士の相互作用など検証の容易ではない要素が影響を及ぼしていると考えられるが、いずれも各ポリマーにおいて架橋剤である A-200 の全モノマーに対する物質量の比は等しく、イオン性もしくは吸水性の比較的親水性の高いモノマーを含む (A)、(B)、(C)、(D) のポリマーで含水率が高かったため、基本的にはモノマーの親水性がポリマーの含水率に反映されていると考えられる。なおアメリカ食品医薬品局によるハイドロゲルの分類を参照すると、EH-SCL (A)、(B)、(C) は 50%以上の高含水率でイオン性を持つのでグループ IV、EH-SCL (D) は高含水でイオン性を持たないのでグループ II、EH-SCL (E) は低含水でイオン性がないのでグループ I の分類となる。

放出量について、60 時間経過時点での EH の放出量は EH-SCL (A)、(C)、(D)、(B)、(E) の順となった。最も放出量の多かった EH-SCL (A) は陰イオン性モノマー HO-MS を持つ。HO-MS はカルボキシル基を 1 つ持ち、これがポリマーの側鎖として水中でイオン化し、陽イオンとなった EH 1 つと電氣的に引き合い保

持できると仮定すると、表 3 より EH-SCL (A) は  $1.36 \mu\text{mol}$  の HO-MS を含み、EH の分子量は 285 なので、EH-SCL (A) のカルボキシル基が保持できる EH は、 $285\text{g/mol} \times (1.36 \times 10^{-6}\text{mol}) = 388 \mu\text{g}$  と求められる。これは表 4 によれば EH-SCL (A) が吸収もしくは放出した総 EH 量を超えており、カルボキシル基は飽和していなかったと考えられる。このことは PBS-SCL (A) を浸漬した EH 溶液の濃度とできあがった EH-SCL の EH の放出量が、検討した範囲では濃度を上げてても遞減せずほぼ比例していたこととも矛盾がない。一方、陽イオン性の EH-SCL (B) や非イオン性の EH-SCL (D) でも EH が吸収・放出されていたことから分かるように、イオン性とは関連なくマトリックスの中で自由に分散している EH が存在すると考えられ、これは陰イオン性の EH-SCL (A) でも同様であると考えるのが妥当であろう。

両イオン性の EH-SCL (C) は EH-SCL (A) の 1.4 倍程度のカルボキシル基を含み、同程度の水を含んでいたが、放出量は陰イオン性の EH-SCL (A) の半分以下であった。これはカルボキシル基が全て EH を保持していたわけではなく、トリメチルアンモニウム基を持つ陽イオン性の側鎖が陽イオン性の EH と反発し EH が動き得る空間が少なかった、もしくは陽イオン性の側鎖の近傍のカルボキ

シル基が機能していなかったなどの可能性が考えられる。逆に陽イオン性の EH-SCL (B) や非イオン性高含水の EH-SCL (D) に比べ放出量が多かったのは一部のカルボキシル基が機能していたことが考えられる。

非イオン性の EH-SCL (E) は最も放出量が少なかった。EH は水中に分布しているので低含水で放出量が少なかったことは妥当な結果であったと言える。

放出割合の経時的な変化について、今回図4で見られるように、陽イオン性 CL、非イオン性高含水 CL が最も放出が速かったが、両イオン性 CL はそれよりやや放出が遅く、陰イオン性 CL は更に遅かった。いずれも高含水であるが、両イオン性、陰イオン性 CL では、それぞれ程度の差はあれ陽イオン性の EH が CL マトリックス内のカルボキシル基と電氣的に引き合い、拡散しづらくなっていたからだと考えられる。

また非イオン性低含水 CL は経時的な放出割合の変化が最も遅かったが、低含水ゆえに EH がマトリックス内で拡散しづらかったからと解釈でき、妥当な結果であった。

これらの結果は陽イオン性の薬剤であるガチフロキサシン、モキシフロキサシン、ケトチフェンなどで、陰イオン性のポリマーとの電気的な相互作用による薬剤の効果的な取り込み・徐放が報告されていることと矛盾しない [5,10,13-15]。

*In vivo* の検討において、EH 点眼後 6 時間 (B 群左眼) と EH-SCL 処置 6 時間 (D 群左眼) では EB 漏出量に有意差はなかった。しかし、12 時間では EH 点眼の効果は大きくばらつく (C 群左眼) 一方、EH-SCL ではばらつきが少なく (E 群左眼)、両者で有意差も見られた。EH-SCL 処置 6 時間 (D 群左眼) と EH-SCL 処置 12 時間 (E 群左眼) で EB 漏出量に有意差はなかった。このことから EH 点眼と EH-SCL は 6 時間までは同様の効果を示していたが、6 時間以降は EH 点眼の効果は減弱し、一方で EH-SCL の効果は少なくとも 12 時間まで維持されていたことを示唆している。一日使い捨ての CL の用途を想定すると、今回の EH-SCL がドラッグデリバリーデバイスとして機能する可能性を示唆した結果であった。

*In vivo* の検討後、EH-SCLに残存したEHを抽出したが、6時間使用後（D群左眼）と12時間使用後（E群左眼）では約8.50 µg/lensの差があった。この値は、使用後24時間抽出したときのもので、いずれのEH-SCLにもEHがやや残存していると考えられるものの、おおよそこの差が残存量の差と考えると、これがすなわち眼表面で6時間から12時間にかけて放出されたEH量となり、またE群左眼でEB漏出抑制効果が持続したことに寄与していたと考えられる。実際には24時間抽出後も残存しているEHを考慮するとこれよりもわずかに多い可能性があり、*in vitro* の検討で6時間から12時間の間に放出された量5.70 ± 0.08 µg/lensより多い。この差が何に起因するかは今後検証が必要だが、たんぱく質など涙液中の溶質で陽イオン性のものがEHとイオン交換し放出速度が上がっていた可能性がある。そう考えると、今回12時間で25 µgのEHを放出することを想定してEH-SCLを作製したが、実際に放出されたEHはそれより多かった可能性がある。

PBS点眼で処置をした目の中で、D群とE群の右眼は有意にEB漏出が抑制されていた一方、B群とC群の右眼は抑制が明らかでなかった。アメリカ食品医薬品局によるEHの薬理レビューでは、片眼に<sup>14</sup>C-エピナスチンを点眼し続け

ると反対の点眼していない眼組織からも放射性が示されたことが報告されている [16]。D 群、E 群においては EH-SCL から放出された EH が全身の血流を介して、反対眼で EB 抑制効果を示したと考えられる。

*In vivo* の検討では、麻酔下で点眼した後 1 分ほど開眼していたが、瞼を押さえる手を離すとかなりの量の点眼が散逸した。これはヒトにおける既報と同様であった [17]。一方、EH-SCL から放出された EH で組織に吸収されず散逸した EH があるとは考えにくく、全ての EH がモルモットの体内に入ったと考えられる。EH 点眼の 1/10 の濃度の EH 溶液で EH-SCL を作製したが、この EH-SCL は反対眼での予期せぬ効果まで示したことから、今回の EH-SCL から放出された EH の量はモルモットにとって適切な量を超えていたと考えられる。一方で、点眼では前述のように長時間の効果が得られなかった。本来は局所での薬剤の濃度が時刻にかかわらず常に治療域で一定で他の組織での濃度が低く抑えられるのが理想である。装着眼以外での効果を回避するには、EH-SCL に含まれる EH の量を更に少なくする、もしくは更に徐放速度の遅い素材を用いることが必要である。いずれの場合も投与後薬剤濃度が治療域に満たなくなる時間帯が出現する可能性があり、実用化に向けてはどのような放出曲線を示す素材が良い

のか、長時間にわたって適切な治療域に収まる量が存在するか、それはどの程度の量なのか、検討することが課題となる。

さらに実用化に向けては、他にも光学特性や保管可能な期間など重要な検討項目が存在する。SCLは薬を吸収した際に着色することがあり、また放出した際に大きさや形状が変化することがある [5,13]。今回のEH-SCLでは明らかな着色はなく、また少なくともモルモットが12時間装用していても外れないという程度においては大きさや形状の変化は見られなかった。しかしこれらの光学特性に関連する項目はSCLとして通常の屈折矯正機能を保持するためには重要であり、調査が必要と考えられる。また今回のようなグループIVのCLはたんぱく質が吸着しやすいことが知られており、涙液中のたんぱく質や脂質がSCLに取り込まれ、光学性能や酸素透過性の低下、装用感の悪化に結びつくことも考えられるので、*in vivo*での使用後の吸着物の評価も課題である[18-20]。保管期間については、浸漬法で作製したドラッグデリバリーのSCLは、少なくとも同じ温度での保管中に薬が大量に放出されてしまうことはなく、比較的簡単であると考えられているが、極端な環境下で長期保管した際に光学特性や薬剤放出特性に変化がないか、等含め検討すべきであると考え [3]。



## 2-6 結論

今回複数の素材で初の EH-SCL を作製し、ポリマーのイオン性と薬剤放出特性の関連を検討した。その中で陰イオン性の EH-SCL は最大量の EH を放出し、比較的直線的な放出曲線を示した。*In vitro* の検討において陰イオン性の EH-SCL から放出された EH の量は、EH-SCL 作製に用いられた EH 溶液の濃度にほぼ比例していた。更に *in vivo* の検討において陰イオン性の EH-SCL は長時間にわたる EH の放出を示し、12 時間後には EH 点眼に比べ有意に強い効果を示した。実用化に向け、*in vitro* と *in vivo* での放出速度を比較し、薬剤量・放出曲線を最適化し局所の薬剤濃度が長時間治療域・安全域に収まるようにすること、*in vivo* での使用後の光学特性・たんぱく質などの吸着物の評価、長期保管可能性の評価などが課題であると考えられた。

### 第3章 走査レーザー網膜投影

### 3-1 共同研究者とその役割、利益相反

#### 共同研究者

南貴紘<sup>1</sup>、竹溪友佳子<sup>1,2</sup>、宮井尊史<sup>1</sup>、間瀬智子<sup>3</sup>、宮内洋宜<sup>4</sup>、菅原充<sup>4</sup>、

石子智士<sup>5</sup>、加藤聡<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学医学部眼科学教室、<sup>2</sup> Schepens Eye Research Institute、<sup>3</sup> 旭川医科大学

学眼科学講座、<sup>4</sup> (株)QD レーザ、<sup>5</sup> 旭川医科大学医工連携総研講座

#### 役割

臨床研究の計画、実施は南、竹溪が行った。宮井、間瀬、石子、加藤は本研究

に指導的立場で貢献した。宮内、菅原は本研究で使用したハードウェア、ソフト

ウェアの提供、及び結果の解釈について専門的見地から助言を行った。

#### 利益相反

南、竹溪は(株)QD レーザの物資を無償で借り受けて研究を行った。

宮内、菅原は(株)QD レーザの社員、役員である。

(株)QD レーザは本研究に関連する特許を保有する。

### 3-2 背景

視覚障害は生活の質を悪化させ、経済的負担の原因となる [1,2]。世界保健機関の報告によれば、視力が 20/60 以下の際に視覚障害とされ、世界にはおよそ 570 万人の角膜疾患による視覚障害者がいると推定されている [3]。現代の角膜治療は歴史を振り返れば極めて洗練されてきているが、全ての疾患を十分に治療できているとは言えず、また全ての患者が治療にアクセスできるわけでもない [4-9]。従って角膜疾患を持つ患者において視覚補助は眼科ケアの中で重要な役割を担っている [10]。

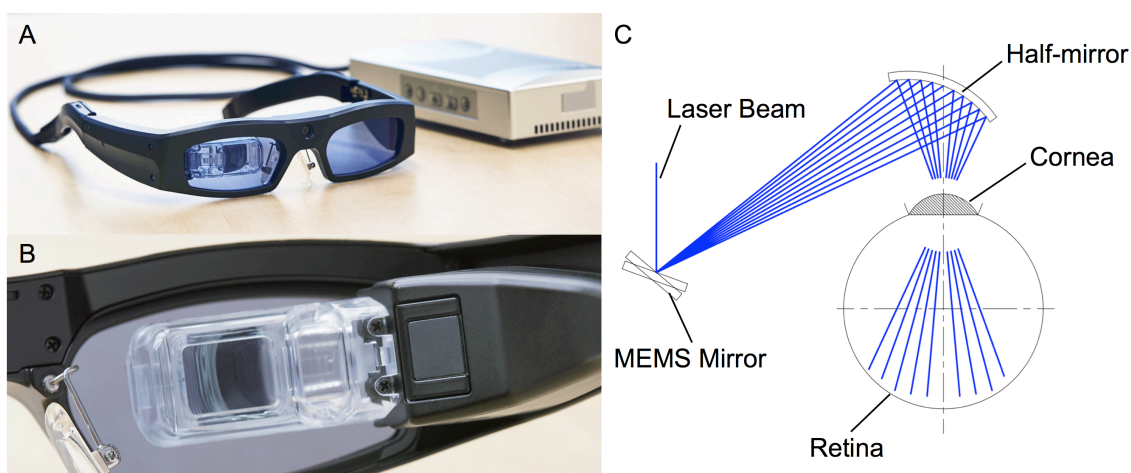
ヘッドマウント型ディスプレイは視覚を拡張する技術として近年注目を集めている [11]。ヘッドマウント型ディスプレイには多くの工学デザインが存在するが、レーザースキャン型ディスプレイ (SLD) は細いレーザービームを網膜上に走査する点でユニークである [12]。1981 年に Webb と Hughes がレーザー走査型眼底観察装置を改変して作製した SLD をヒトが使用したことを初めて報告した [13]。視覚障害者が SLD を使用した際に 20/70 程度の視力を実現したとされている [13]。その後 Vierre らによりバーチャル網膜ディスプレイという名前のシステムを開発し、1998 年には据え置き型のフルカラーで 640 x 480 画

素数のもので 8 人の眼科患者が使用し、円錐角膜という角膜疾患の患者で元々の視力がいずれも 20/400 の 3 人において、メガネを使用せず 20/30 の視力を実現したとの報告がされている [14,15]。2001 年には手持ち式で赤単色のバーチャル網膜ディスプレイを用いた報告で、13 人の視覚障害者のうち 5 名で字を読む速度が改善したことが示された [16]。更に 2003 年には 5 名の屈折異常者が、ヘッドマウント式のフルカラーで 640 x 480 画素数、視角 40° x 30° のバーチャル網膜ディスプレイを用いたときの、様々なものが散らばった中から一つの目的物を見つける速度と正確性を評価する検討がなされている [17]。その結果はまちまちで、使用者に応じた個別の調整が必要であることが示唆されている。その後 SLD の検討は報告されていない。

最近、RETISSA® (株)QD レーザ、川崎、日本) という商標の一連の SLD アイウェアが開発されている (図 1) [18]。この SLD アイウェアでは、走査レーザを装用者の目の前に設置される自由曲面のハーフミラーに向けて投影する。このハーフミラーはビームを瞳孔の中心にむけて反射し、網膜上でフルカラーの像を投影するように設計されている。ハーフミラーは外界からの光を通すので、装用者は外界の景色の上に半透明のデジタル画像が重なって見える。この種の

視覚拡張は、拡張現実と分類され、視覚障害補助に適していると考えられている [11]。本デバイスにおいて上記のハーフミラーを用いることで、目の前の光学系を十分小さくしメガネのフレームの内側に設置できるようになり、より実用に耐える可能性のあるヘッドマウント型ディスプレイとなっている [18]。

図 1 レーザ走査ディスプレイアイウェア



A: RETISSA® (レーザ走査ディスプレイアイウェア) の写真。B: メガネのフレームに内蔵された、走査されるレーザを瞳孔中心にめがけて反射する自由曲面のハーフミラー。C: レーザ走査ディスプレイアイウェアの概念図。

**MEMS:** 電気信号により制御され動作する微小な機械部品

レーザービームは細く、瞳孔中心を通るため、SLD は目の屈折の影響をほとんど受けず、従って近視や遠視などの屈折異常のある装用者においても、メガネ

などでその屈折異常を矯正せずとも鮮明な画像を提供できると考えられている [18]。実際にある SLD システムを用いて、その設定を個別に調整することなく、異なる屈折力の被検者が 20/22 の視力を実現したことが報告されている [18]。菅原らはこの性質のことを「焦点フリー」と呼び、この性質により SLD は、結像するのに装用者の屈折を利用する市販の他の眼近接型ディスプレイと一線を画するものとなっている [18]。目の屈折の影響を受けない「焦点フリー」の性質を考慮すると、メガネで矯正することのできない角膜の不正乱視を伴う眼においてより良い視力を実現できることが期待される。

更に SLD では細いビームを用いるので、網膜に至るまでの光路に存在する特定の混濁を避けて光を到達させることができる可能性があり、角膜混濁のある装用者においてもメガネより良い視力を提供できる可能性が考えられる [16]。

我々の知る限り、SLD を様々な角膜不正乱視や角膜混濁を有する眼に適用した報告はない。本検討の目的は角膜不正乱視や角膜混濁などの角膜障害による視覚障害を持つ患者において SLD の視覚補助としての有効性を検討することである。

### 3-3 方法

#### レーザー स्क্যান型ディスプレイ アイウェア

右眼用、左眼用の 2 つの SLD アイウェアである RETISSA® のプロトタイプを用意した。アイウェアはデジタル画像を外部から high-definition multimedia interface (HDMI) 入力を受け、水平視角 26°、アスペクト比 16:9、1024 x 600 画素数、60Hz で網膜に画像を投影する。ビームの径はおよそ 0.5mm とし、虹彩面でのビームの掃引面は直径 1mm 程度に収まり、角膜上では直径 3mm 程度に収まる設定とした。レーザーの出力は既報 [18] と同じで、アメリカ食品医薬品局医療機器放射線健康センターにおいて規定されているレーザー分類 (Code of Federal Regulations, Title 21; part 1040.10) でクラス I の基準を満たす。すなわちレーザー放射は危険とはみなされないと考えられる。SLD の 303 nW の最大出力時には、着用者は白い長方形の像を見ることになるが、これは既報 [15] のバーチャル網膜ディスプレイの輝度をブラウン管モニタに一致させる調整をしたときに得られた SLD の出力とほぼ同程度である。

#### ランドルト環



既報 [18] で用いられたランドルト環のデジタル画像を用意して SLD アイウェアに HDMI で入力し、画面の中央に一つのランドルト環が表示されるようにした。このデジタルランドルト環で測定できる視力は次の通り：20/1600, 20/533, 20/320, 20/200, 20/160, 20/80, 20/53, 20/40, 20/32, 20/27, 20/23。

## 対象

本研究はヘルシンキ宣言に従い、東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会により承認（審査番号 11321）を得て、すべての対象者から書面による同意書を取得して行われた。東京大学医学部附属病院の眼科角膜外来に 2016 年 11 月から 2018 年 5 月末までに受診した 20 例 24 眼を対象とした。対象は外来においてリクルートし、全てのデータは外来において取得した。平均年齢は  $53.0 \pm 18.9$  歳（±は標準偏差）であった。組入基準は 20 歳以上で角膜疾患の影響でメガネ矯正視力（BSCVA）が 20/60 未満と低下している症例とした。既報 [19] の白内障の基準でグレード 2（軽度）以上の場合、無水晶体眼の場合、緑内障や黄斑疾患など角膜以外で疾患があり視力低下に寄与していることが通常の眼底検査で明らかな場合は除外した。

## 角膜と水晶体の評価

角膜と水晶体は二人の角膜の専門家（南、竹溪）により、スリットランプによる検査で評価された。角膜上皮障害は角膜頂部の直径 3mm の領域について既報 [20] の評価方法に基づき、ER-（フルオレセインの点状染色がないか軽度）と ER+（中等度以上の点状染色もしくは不整な上皮）の 2 通りに分類した。同じ領域において角膜混濁の最も強い部分の混濁の濃さを既報 [21] の評価方法に基づき、CO grade 0（混濁なし）、CO grade 1（最小限の混濁）、CO grade 2（軽度の混濁、容易に認識できる）、CO grade 3（中等度）、CO grade 4（重度の混濁）の 5 段階に分類した。角膜頂部の混濁の有無で VO-（角膜頂部に全く混濁なし）、VO+（角膜頂部にわずかにでも混濁あり）の 2 通りに分類した。更に VO+ の眼においては、local（混濁の周囲に少しでも透明な部分がある）、diffuse（混濁の周囲に透明な部分がない）の 2 通りに分類した。水晶体の状態は既報 [19] の評価方法に基づき、EL0（無色透明）、EL1（わずかに密度が上がっている）、IOL（人工眼内レンズ）の 3 通りに分類した。評価に関して意見の相違が見られる場合にはより重度の評価を採用した。

## 視力検査

裸眼視力 (UCVA)、BSCVA は、5m の位置のランドルト環を用いて測定した。

走査レーザー視力 (SLVA) は SLD により出力されるランドルト環を用いて測定した。被検者は像が最もよく見えるように SLD を自由に動かして良いこととした。

## 統計解析

データは EZR ソフトウェア (version 3.5.0、MacOS X) [22] を用いて統計解析

した。その際、視力は最小視角の対数 (logMAR) の値に変換した。Shapiro-Wilk

test を用いて正規分布を示すか検定した。24 眼の UCVA、BSCVA、SLVA を

比較する際には、Bonferroni 補正した Wilcoxon signed-rank test を用いた。

また  $SLVA < 20/60$  (視覚障害の基準) [3] の眼と  $SLVA > 20/60$  の眼におい

て、それぞれの UCVA と BSCVA を比較するために Wilcoxon rank-sum test を、

それぞれの角膜上皮障害と角膜頂部の評価を比較するために Fisher's exact

test を行った。更に VO<sup>-</sup> の眼と VO<sup>+</sup> の眼において、SLVA を比較するために

Wilcoxon rank-sum test を行った。VO<sup>-</sup> の眼においては UCVA、BSCVA、SLVA

を比較するために Wilcoxon signed-rank test を行った後に、Friedman test と

Bonferroni 補正した Wilcoxon signed-rank test を行った。データは相加平均  $\pm$  標準偏差で示す。  $P < 0.05$  にて統計的に有意であるとした。

### 3-4 結果

#### 概要

20例24眼につき、UCVA、BSCVA、SLVAを測定した。患者背景、視力、各種評価、代表的な眼を表1、図2に示す。全24眼において、SLVAは6眼での20/40から1眼での20/2000まで分布し、平均についてはUCVA、BSCVAより有意に良かった(それぞれ $P=0.000058$ ,  $P=0.00064$ ) (図3, 4)。またSLVAは、24眼でUCVAより、20眼でBSCVAより良く、10眼で20/60以上であった(図3)。

#### SLVA > 20/60の眼とSLVA < 20/60の眼の比較

SLVA > 20/60の10眼とSLVA < 20/60の14眼において、角膜頂部の混濁の有無に関して有意差があった( $P=0.0333$ )が、UCVA、BSCVA、角膜上皮障害に関して有意差はなかった(それぞれ $P=0.1816$ ,  $P=0.6566$ ,  $P=1.000$ ) (表1)。

#### 角膜頂部混濁のない眼について

角膜頂部混濁のない15眼において、SLVA( $0.494 \pm 0.082$  (logMAR))はBSCVA

( $0.874 \pm 0.124$ ) より有意に良く ( $P = 0.0085$ ) (表 1、図 5)、角膜頂部混濁のある 9 眼の SLVA ( $0.813 \pm 0.106$ ) よりも有意に良かった ( $P = 0.0264$ ) (表 1)。

表 1 患者背景、視力、各種評価

	All eyes	Eyes with SLVA > 20/60	Eyes with SLVA < 20/60	<sup>a</sup> P	Eyes with no vertex opacity	Eyes with vertex opacity	<sup>b</sup> P
No. eyes	24	10 (41.7%)	14 (58.3%)		15 (62.5%)	9 (37.5%)	
Age, year	53.9 ± 18.3	52.0 ± 21.2	54.7 ± 16.6	0.7281	56.0 ± 4.7	49.6 ± 6.1	0.4147
Sex							
Male (both eyes)	12 (4)	5 (2)	7 (2)		6 (3)	6 (1)	
Female	8	3	5		6	2	
Background, eyes							
Keratoconus	10	5	5		8	2	
Penetrating graft	7	4	3		6	1	
Post herpetic keratitis	3	1	2		0	3	
Lamellar graft	2	0	2		1	1	
Post chemical trauma	1	0	1		0	1	
Scarring, unknown cause	1	0	1		0	1	
Epithelial roughness, eyes	15 (62.5%)	6 (60%)	9 (64.3%)	1	6 (60%)	9 (64.3%)	0.2060
Vertex opacity, eyes	10 (41.6%)	1 (10%)	8 (57.1%)	0.0333*	-	-	-
Lens, eyes	E0 7, E1 8, IOL 9	E0 4, E1 1, IOL 5	E0 3, E1 7, IOL 4		E0 6, E1 3, IOL 6	E0 1, E1 5, IOL 3	
UCVA, logMAR	1.335 ± 0.435	1.477 ± 0.459	1.234 ± 0.402	0.1816	1.274 ± 0.112	1.437 ± 0.146	0.3335
BSCVA, logMAR	1.036 ± 0.517	0.979 ± 0.584	1.077 ± 0.482	0.6566	0.874 ± 0.124	1.307 ± 0.160	0.0558
(*P, vs UCVA)	(0.00327*)	(0.042*)	(0.108)		(0.0114*)	(0.543)	
SLVA, logMAR	0.614 ± 0.350	0.351 ± 0.065	0.803 ± 0.349	0.0006*	0.494 ± 0.082	0.813 ± 0.106	0.0264*
(*P, vs UCVA)	(0.000058*)	(0.017*)	(0.0032*)		(0.0022*)	(0.027*)	
(*P, vs BSCVA)	(0.00064*)	(0.017*)	(0.0981)		(0.0085*)	(0.073)	

SLVA が 20 > 60 を上回った眼とそうでない眼で分けると、角膜頂部の混濁の有無において有意差が見られた。そこで角膜頂部の混濁の有無で分けると、SLVA に有意差が見られた。データは相加平均 ± 標準偏差で示した。

UCVA : 裸眼視力

BSCVA : メガネ矯正視力

SLVA : 走査レーザー視力

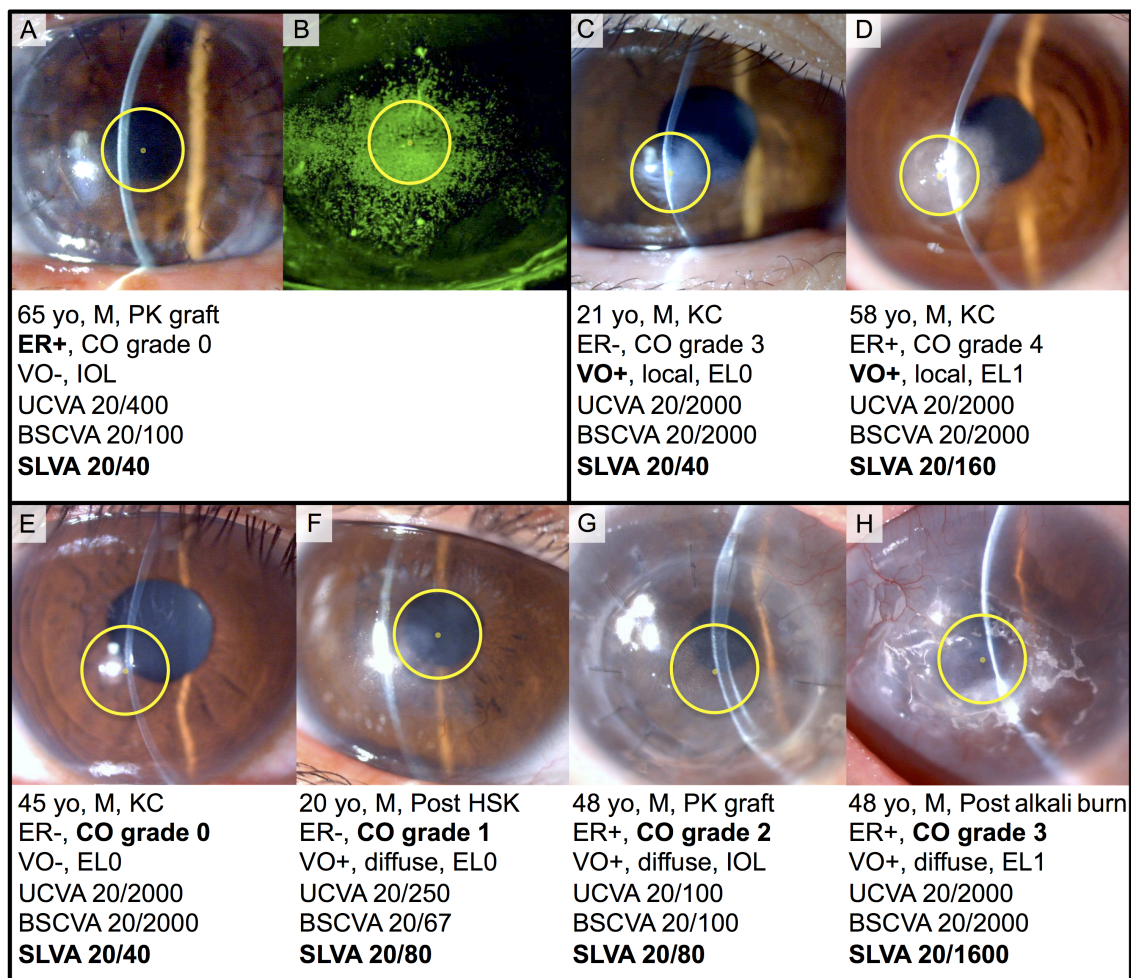
\* : P < 0.05

<sup>a</sup>P : SLVA > 20/60 の群と SLVA < 20/60 の群で比較、年齢は unpaired two-tailed t-test、角膜上皮障害と角膜頂部混濁は Fisher's exact test、UCVA、BSCVA、SLVA については Wilcoxon rank-sum test を用いた

<sup>b</sup>P : 角膜頂部混濁のある群とない群で比較、<sup>a</sup>P と同様の検定を用いた

<sup>c</sup>P : それぞれ同じ群内の眼において UCVA、BSCVA、SLVA を比較、Bonferroni 補正した Wilcoxon signed-rank test を用いた

図 2 代表的な眼

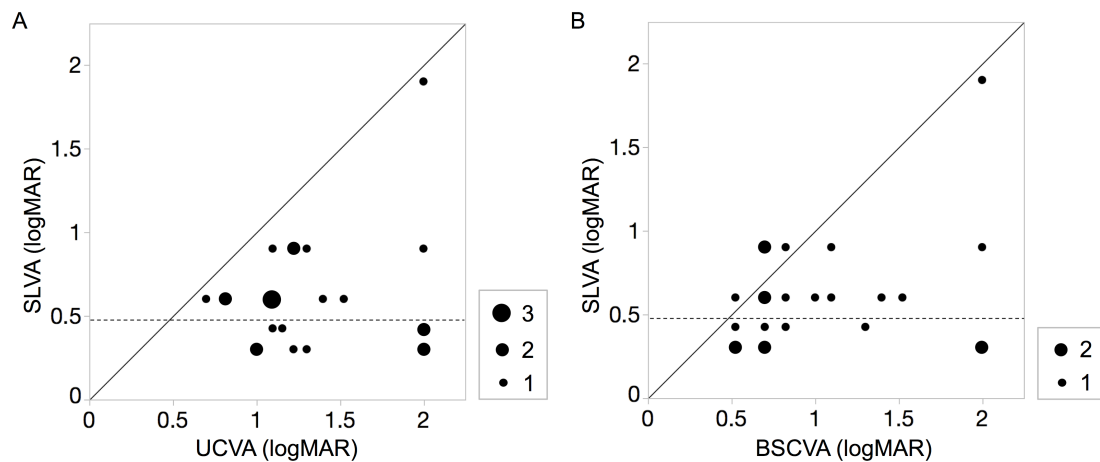


A、B：濃密な点状角膜障害が見られたが、20/40 という本検討で最高の SLVA を実現した眼の 1 つ。C、D：角膜頂部の濃い実質混濁があり、周辺が透明な 2 眼。これらの眼においては SLVA がばらついた。E - H：混濁がない、もしくはある場合には全面が混濁していて、混濁の程度評価が異なる 4 眼（CO grade 0 - 3）。全面混濁している眼はその程度によらず SLVA > 20/60 を実現しなかった。黄色の円は角膜頂部の径 3mm の領域を示す。

yo；年齢、M：男性、KC：円錐角膜、HSK：単純ヘルペス角膜炎、PK：全層角膜移植後、ER+/-：角膜頂部の径 3mm の領域で中等度以上のフルオレセインの点状染色が有る/無い、CO grade：同領域における最も強い混濁部位の程を 5 段階に評価した（0：混濁なし、1：最小限、2：軽度、3：中等度、4：重度の混濁）、VO+/-：角膜頂部に混濁が有る/無い、EL0/1：白内障なし/わずかにあり、IOL：人工眼内レンズ、UCVA：裸眼視力、BSCVA：メガネ矯正視力、SLVA：走査レーザー視力



図3 24眼におけるSLVAと、UCVAもしくはBSCVAとの関係を示す散布図



A、Bの散布図ともに視力はlogMAR表示なので、グラフの左・下が視力が良く、右・上が悪いことを意味する。点の大きさはその位置を占める被検者の数を意味する。対角線はそれぞれSLVA = UCVA、SLVA = BSCVAを意味する。水平の点線はSLVA = 20/60を意味する。SLVAは、全ての眼においてUCVAより良く、20眼においてBSCVAより良かった。

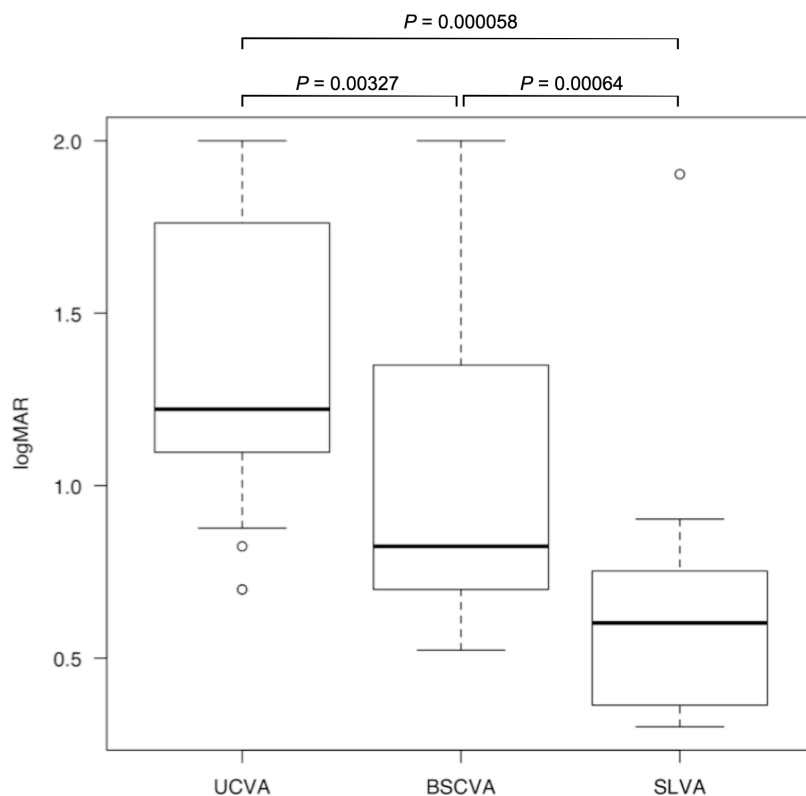
SLVA：走査レーザー視力

UCVA：裸眼視力

BSCVA：メガネ矯正視力

logMAR：最小視角の対数

図 4 全 24 眼における UCVA、BSCVA、SLVA



全 24 眼の UCVA、BSCVA、SLVA を比較、それぞれで有意差があった。ボックスプロット中の水平線は、それぞれ 10, 25, 50, 75, 90 パーセンタイル値を示す。差の検定は Bonferroni 補正した Wilcoxon signed-rank test を用いた。

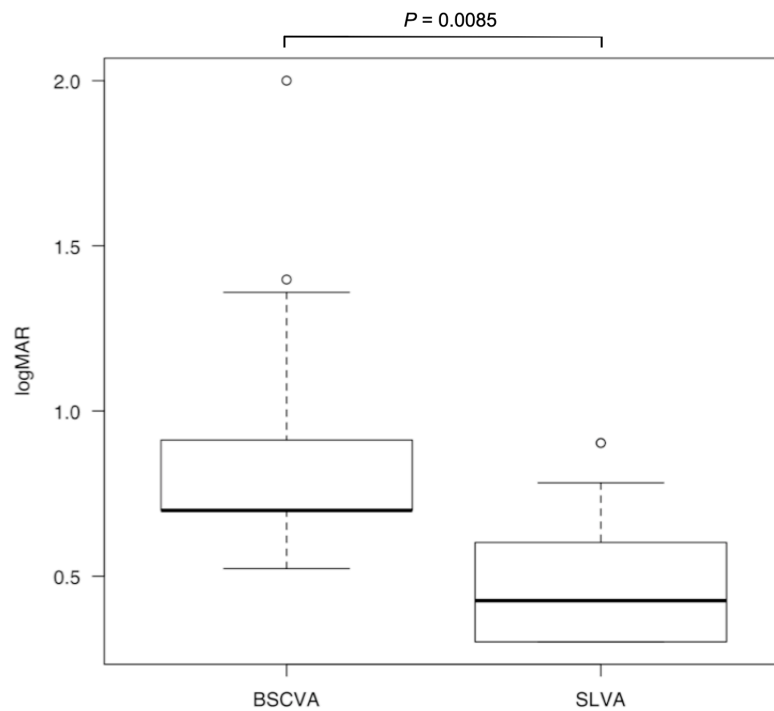
UCVA : 裸眼視力

BSCVA : メガネ矯正視力

SLVA : 走査レーザー視力

logMAR : 最小視角の対数 (視力の指標、数字が小さい方が良い)

図 5 角膜頂部混濁のない 15 眼における BSCVA と SLVA



角膜頂部混濁のない 15 眼において SLVA は BSCVA より有意に良かった。ボックスプロット中の水平線は、それぞれ 10, 25, 50, 75, 90 パーセンタイル値を示す。差の検定は Bonferroni 補正した Wilcoxon signed-rank test を用いた。

BSCVA : メガネ矯正視力

SLVA : 走査レーザー視力

logMAR : 最小視角の対数 (視力の指標、数字が小さい方が良い)

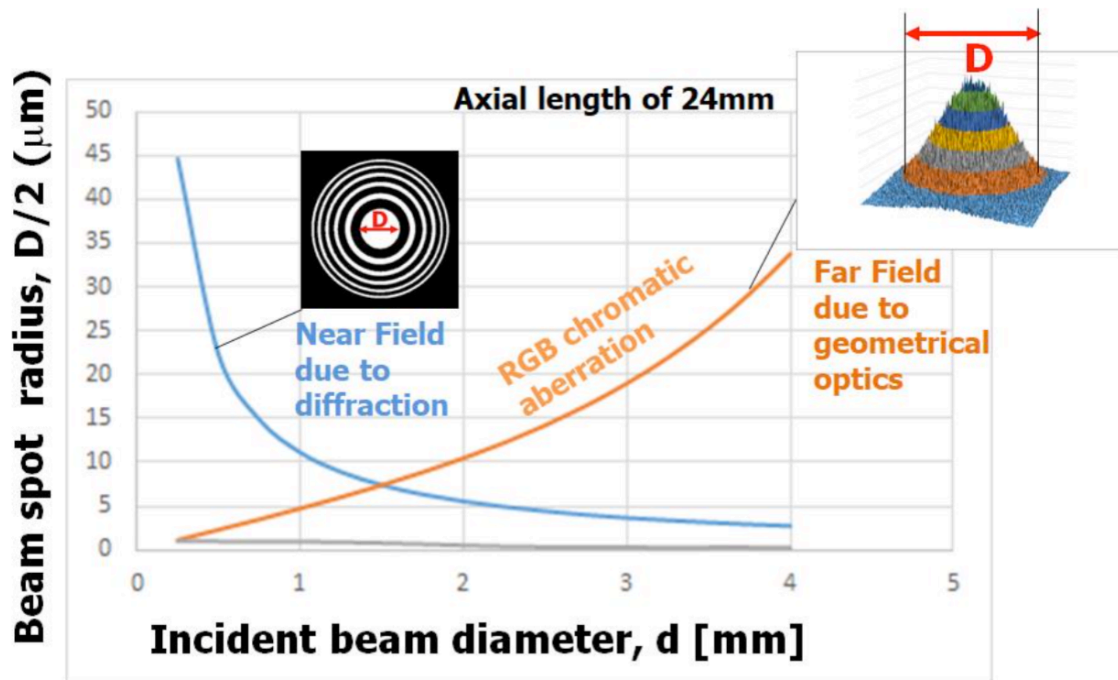
### 3-5 考察

本報告は角膜不正乱視や角膜混濁により視力障害のある眼において、SLDの視覚補助の効果を検討する初めての検討である。24眼のうち、幅広くBSCVAの分布する20眼においてSLVAがBSCVAを上回った。この結果はSLDが角膜障害のある眼において通常のメガネよりよい視力を提供しうることを示した。不正乱視の場合にハードコンタクトレンズを使うことが選択肢としてあるが、角膜の表面が不整のときに装用が不安定だったり、異物感の原因になったりするので、長期的には使用を中断してしまうことがよくあり、SLDが有利になる可能性はある [23]。SLDアイウェアは複雑なシステムで現時点では高額ではあるものの、今回の結果を考慮すると視覚補助具としての可能性を更に追求する価値があると考えられる。

SLDが網膜上に投影する画像の解像度は、網膜上でのピクセルサイズとビームのスポット径の組み合わせで規定される。本検討で使用したSLDは1024 x 600ピクセルを26° x 15°の視角に対応する網膜の領域に投影する。1ピクセルに割り当てられる視角はおよそ  $26^\circ/1024 = 1.52'$  で、これはすなわち  $1/1.52 = 20/30.5$  の視力に相当する。仮に1ピクセル分の分解能で認識できるとすると用

意されていたランドルト環の中では 20/32 のものが認識できることになるが、今回はそれが見えた参加者はなく、SLVA の最高は 20/40 であった。ビームスポットがピクセルサイズを超えてしまい、ピクセルから計算される視力を実現できていなかった可能性がある。既報で示されている通り、ビームは回折の影響を受けるので、細くするほど網膜上のスポットは広がる (図 6) [16, 18]。逆にビーム径を大きくすることで網膜上のスポットサイズを小さくできるので、既報で示されているように SLVA を上げられる可能性がある [18]。しかしその場合、角膜と水晶体のより大きな表面を通過することで屈折の影響を受けやすくなることも示されており [18]、屈折異常がある眼においては逆に SLVA が低下する可能性もある。実際にビーム径を変化させたときに不正乱視や混濁のある眼で SLVA がどのように変化するか理解し、ビームを最適化することは今後の課題と考えられる。

図 6 ビーム径と網膜上のビームスポットサイズとの関係



径  $d$  [ $\mu\text{m}$ ] の平行なビームが眼軸長 24 mm の眼の角膜の中央に垂直に入射した場合の網膜上でのビームスポット径  $d$  [mm]を示す図。ビーム径が小さいと回折の影響が支配的に、ビーム径が大きいと色収差の影響が支配的になり、ビームスポットが大きくなることが示されている（出典：Sugawara, M. *et al.* [18] 著者の許諾を得て転載）。

今回の検討においては、角膜上皮障害と SLVA については明らかな関連は見られなかった。高密度の点状フルオレセイン染色が見られた眼においても今回最高の SLVA である 20/40 を実現している例があった (図 2A、4B)。角膜の点状染色に関する病理学的な状況については議論があり、点状染色のサイズについては既報 [24] で述べられているものの、三次元構造については十分理解がされていない [25]。それゆえ、点状染色部の光学的な影響を予測することは現時点では難しい。一方、角膜中央の染色と機能的視力の関連についての報告 [26] はあり、そこでは涙液層の良好な状態が視力の経時的な維持に貢献していることが示唆されている。今回の検討では、角膜上皮障害の状態によらず少なくとも一時的には涙液層の良い状態があり、SLVA がよくなる方向に寄与していた可能性は考えられる。涙の状態が刻々と変化する中で SLVA を連続的に測定すれば、角膜上皮障害のビームに対する影響を更に理解できると考えられる。

角膜頂部が混濁している眼では、全面が混濁している眼と周辺が透明な眼があった。角膜全面が混濁している眼においては角膜混濁の SLVA に対する影響を考察しやすい。なぜならば全面が混濁している眼においては、角膜上に透明な部分がないので、SLD のビームは網膜に至るまでの経路によらず必ず角膜の混

濁を通過し影響を受けていると考えられるからである。本検討では、全面が混濁し、混濁の程度が CO grade 1-3 にわたる 5 眼含まれたが、これらのいずれも視覚障害の基準の視力である 20/60 を SLVA で実現できなかった(図 2 F-H)。この結果は、ビームはわずかな混濁であっても散乱され網膜上ではビームスポットが広がっていたことによる可能性を示唆する。現時点では角膜混濁の客観的評価は困難であるが、仮に上記の解釈が正しいとすれば SLD の光学系を用いて SLVA に類似した自覚的視機能関連パラメータ測定により、角膜局所における混濁の程度を評価することができる可能性がある。

一方、角膜頂部が混濁し周辺に透明な部分がある眼(図 2C、2D)において、SLVA は 20/40 から 20/160 までばらついた。装用者が自由にアイウェアを動かして良いことにしていたので、網膜に到達したビームが頂部の混濁を通過した場合と周辺の透明な部分を通過していた場合が考えられる。図 2C の眼では角膜頂部に強い混濁があったが、20/40 の良好な SLVA が見られた。前項の議論で僅かな混濁でもビームに影響していた可能性が考えられたことを考慮すると、ビームが大きな影響を受けずに中央の濃い混濁を通過していたとは考えるよりは、周辺の透明な部分をビームが通過していたと考えやすい。頂部付近を通過



するとビームは黄斑に届きやすくなる一方で混濁によりビームが散乱するが、逆に周辺を通過すると散乱は起こりにくい虹彩の存在によりビームが黄斑には届きにくくなる。黄斑から離れた網膜で得られる周辺視力は、中心から周辺に向かうにつれ急速に低下することが知られている [27]。ビームが網膜の中央に位置する黄斑に到達することは良好な SLVA を得る上で重要であるが、頂部が混濁し周辺が透明な眼において、ビームが周辺の透明な部分を通過して黄斑に到達できるか否かは、混濁の部位、角膜に入射するビームの角度、瞳孔径、眼軸長に依存し、散瞳時にはビームが黄斑に到達できる幾何学的条件が緩和される。図 2D の眼において、SLVA は 20/160 であったが、これが黄斑で得られたものか、黄斑外の網膜で得られたものかは明らかでない。前者であればビームが何らかの影響を受け黄斑に到達した時点でスポットが広がっていたため SLVA が十分でなかった、と解釈できる。後者であるとする、既報 [27] に照らせば、当該 SLVA は中心から 15° 程度離れた視野で得られる周辺視力と同等であり、その視野に対応する部分の網膜にビームがあたっていたと考えられる。角膜や水晶体など中間透光体に混濁がある人が SLD を用いる場合には、SLVA を最大化するために、ビームが混濁を回避しつつなるべく黄斑近くに到達する

よう、SLD と眼の相対的な位置や向きを色々試して最適な装用位置に調整すべきと考えられる。

角膜頂部に混濁のなかった 15 眼では SLVA は良好であった (図 2E)。頂部に混濁がなければ大抵ビームが黄斑に到達することは可能だと考えられる。ただし、進行した円錐角膜のように頂部の位置が中央から大きくずれているような場合に、眼軸に対してビームのなす角を大きくする必要がある場合が考えられる。

このような場合にはビームを走査したときにビームの向きによって受ける屈折が異なり、均一に網膜に到達せず、結果として見え方に歪みが生じる可能性が考えられる。今後は乱視の強い眼で歪視が生じるか、検討課題と考えられた。

本研究にはリミテーションがいくつか存在する。まず乱視を定量化できていないことが挙げられる。現在利用される角膜形状解析には Placido リングの角膜前面での反射像を用いるもの、スリット断層像を Scheimpflug 撮影して再構成するもの、光干渉断層計により得られる角膜前後面の三次元座標を用いるものなどがあるが、いずれもビームが影響を受けるような微小な構造や屈折の情報を得ることはできない。乱視と SLVA の関連をより理解するには、症例数を増や

す、疾患別に解析する、ビームの経路を検討すること等が必要になると考えられる。また本検討では症例数が少なく複数の疾患をまとめて解析したが、結果として正規分布に乗らないという検定結果でノンパラメトリックな解析となった。そして本検討において UCVA、BSCVA、SLVA について異なる群同士を Bonferroni 補正した Wilcoxon rank-sum test を用いて解析したが、本来であればこの方法では各データが独立であることが前提とされており、厳密には 20 例 24 眼のうち 4 例 8 眼は同一症例内の左右眼で、互いに未知の関連が存在する可能性があり適切ではない。ただし今回の検討を計画する段階においては、なるべく多くの情報を取得して解析に反映することを考えており、データを取得した後は恣意的なデータ選択を避けるため上述のような解析とした。

### 3-6 結論

本報告は角膜不正乱視や角膜混濁などの角膜障害による視覚障害を持つ患者において SLD の視覚補助としての有効性を調べた初めての検討である。角膜不正乱視に角膜混濁を伴う、もしくは伴わない眼において、SLD は通常のメガネより良い視力を実現しうることを示された。また角膜混濁は SLD の有効性に影響を与える可能性が示された。今後、ビーム径・瞳孔径の変化、連続的な観察、疾患毎での検討などにより、ビームが通過する各部分の角膜上皮障害・涙液、屈折異常、混濁それぞれのビームに対する影響や、混濁があるときのビームの経路などを検討し、ビームを最適化し、SLD の有効性と適応を明確にしてゆくことが課題であると考えられた。

## 第4章 総合討論

#### 4 総合討論

本稿では、筆者が企画し関係者の協力を得ながら進めてきた複数の医療技術開発案件の中で2つの事例を取り上げた。

1つ目は、様々な理由で実現していないコンタクトレンズによるドラッグデリバリーを、イオン性のモノマーを配合した素材に関する知財を持つ企業の協力を得て実現させようという試みの一部であった。点眼に比べ新規に作製した薬剤徐放コンタクトレンズは、同等の薬剤投与量にも関わらず長時間の効果を示した。その量では多すぎるものが課題として明らかとなったが、今後適切な濃度設定については更なる検討を計画している。技術的にはいずれ本デバイスもしくは類似技術は臨床利用に至る可能性が高いと考えられている。ニーズやマーケットについては、背景にて述べたように十分であると考えている。今後最大の課題は序論で挙げた医療技術開発の要点のうち、規制の部分であると考えている。以下2018年現在の日本における記載となるが、まずコンタクトレンズという医療機器として扱われてきたものに薬剤徐放という機能を付加することで、医療機器なのか医薬品なのか、規制当局とコミュニケーションを取る中でも現段階では判断が下されていない。今回検討した薬剤は、医薬品としては非臨床

試験、臨床試験とも通過し点眼薬として臨床使用されているが、剤形を変更した際にどの程度の検証が求められるか現段階では未知である。また現行の法制度の中で製造・販売体制をどのように整えられるのか、不可能なのか、検討が必要である。今後これらの判断が適切になされるよう、医療者としては現場のニーズを明確にして発信することが求められていると考える。

2つ目は、企画時には汎用機として製品化が近かった SLD 機器が、眼科患者の視覚補助具として有用である可能性に注目して、製品と同じ光学系を用いて行った臨床研究である。一部の角膜不正乱視に対して有効であること、角膜混濁に対しては有効性が低下すること、がそれぞれ示唆された。ヒトにおいてアウトカムが直接的な改善が見られた貴重な例だと考える。現場のニーズや知財、技術については大きな問題はなく、規制に関しては、特に安全性と有効性の点が重要であると考えている。有効性については 2018 年に行われた治験の結果が出た後更に議論が深まる見通しである。安全性については既存の安全基準は満たし汎用機としては市販が始まっているが、新しいタイプの光学系であり長時間使用した際の眼への影響は今後しばらく慎重に観察すべきであると考えられる。医療機器承認プロセスにおいて、安全性をどう評価し担保していくかが一

つの課題となると考えられる。マーケットの観点では、視覚補助具としてはメガネやコンタクトレンズに対し現時点では比較的高価な製品であり、経済活動が制限され金銭的余裕がないことの多い視覚障害者にどの程度受け入れられるか検証が必要である。医療者としては、社会の中で技術が活用されるよう、SLDの有効性と適応を更に明確にすることが課題であると考ええる。



## 引用文献

## 引用文献

### 【第 1 章】

1. Sines. G., Sakellarakis. Y.A. Lenses in Antiquity. *Am. J. Archaeol.* 91, 191–196 (1987).
2. Rubin. M.L. Spectacles: Past, present, and future. *Surv. Ophthalmol.* 30, 321–327 (1986)
3. Rosen, E. The Invention of Eyeglasses. *J. Hist. Med. Allied. Sci.* XI, 13–46 (1956)
4. McMahon, T.T., Zadnik, K. Twenty-five Years of Contact Lenses: The Impact on the Cornea and Ophthalmic Practice. *Cornea.* 19, 730-740 (2000)
5. Ilechie, A.A., Abokyi, S., Owusu-Ansah, A., Boadi-Kusi, S.B., Denkyira, A.K., Abraham, C.H. Self-refraction Accuracy with Adjustable Spectacles among Children in Ghana. *Optom Vis Sci.* 92, 456-463 (2015)
6. Aungst, T.D., Lewis, T.L. Potential uses of wearable technology in medicine: lessons learnt from Google Glass. *Int J Clin Pract.* 69, 1179–1183 (2015)
7. Kanoh, S., Ichi-nohe, S., Shioya, S., Inoue, K., Kawashima, R. Development of eyewear to detect movement of eyes and body. *Trans Japanese Soc Med Biol Eng.* 53, 167 (2015)
8. Xu, J., Xue, Y., Hu, G., Lin, T., Gou, J., Yin, T., et al. Review article A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J Control Release.* 281, 97–118 (2018)
9. Dunbar, G.E., Shen, B.Y., Aref, A.A. The Sensimed Triggerfish contact lens sensor: efficacy, safety, and patient perspectives. *Clin Ophthalmol.* 11, 875–882 (2017)

## 【第 2 章】

1. Le Bourlais, C. *et al.* Ophthalmic drug delivery systems—recent advances. *Prog. Retin. Eye Res.* 17, 33–58 (1998).
2. Ciolino, J. B., Dohlman, C. H. & Kohane, D. S. Contact lenses for drug delivery. *Semin. Ophthalmol.* 24, 156–160 (2009).
3. Xu, J. *et al.* Review article A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J. Control. Release* 281, 97–118 (2018).
4. Yamazaki, Y., Matsunaga, T., Syohji, K., Arakawa, T. & Sato, T. Effect of anionic/siloxy groups on the release of ofloxacin from soft contact lenses. *J. Appl. Polym. Sci.* 127, 5022–5027 (2012).
5. Kakisu, K., Matsunaga, T., Kobayakawa, S., Sato, T. & Tochikubo, T. Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 2551–2561 (2013).
6. Fujishima, H., Ohashi, Y. & Takamura, E. Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 113, 476–481 (2014).
7. Gomes, P. J. Trends in prevalence and treatment of ocular allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14, 451–456 (2014).
8. Smith, A. F. *et al.* The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a spanish setting. *Ophthalmic Epidemiol.* 12, 233–242 (2005).
9. Urgacz, A., Mrukwa, E. & Gawlik, R. Adverse events in allergy sufferers wearing contact lenses. *Postepy Dermatol Alergol.* 32, 204–209 (2015).
10. Soluri, A., Hui, A. & Jones, L. Delivery of Ketotifen Fumarate by Commercial Contact Lens Materials. *Optom. Vis. Sci.* 89, 1140–1149 (2012).
11. Tieppo, A. *et al.* Sustained in vivo release from imprinted therapeutic contact lenses. *J. Control. Release* 157, 391–397 (2012).
12. Takahashi, A. *et al.* Evaluation of histamine-induced conjunctival oedema in guinea pigs by means of image analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 94, 1657–1661 (2010).

13. Uchida, R., Sato, T., Tanigawa, H. & Uno, K. Azulene incorporation and release by hydrogel containing methacrylamide propyltrimethylammonium chloride, and its application to soft contact lens. *J. Control. Release* 92, 259–264 (2003).
14. Takao, S., Rei, U., Haruyasu, T., Kenji, U. & Akira, M. Application of polymer gels containing side-chain phosphate groups to drug-delivery contact lenses. *J. Appl. Polym. Sci.* 98, 731–735 (2005).
15. Hui, A., Boone, A. & Jones, L. Uptake and Release of Ciprofloxacin-HCl From Conventional and Silicone Hydrogel Contact Lens Materials. *Eye Contact Lens* 34, 266-271 (2008).
16. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Approval Package. 2003; Pharmacology Review: 44. Available: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/21-565\\_Electat\\_Pharmr\\_P2.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-565_Electat_Pharmr_P2.pdf)
17. Ghate, D. & Edelhauser, H. F. Barriers to Glaucoma Drug Delivery. *J. Glaucoma* 17, 147-156 (2008).
18. Lee, S. E., Kim, S. R., Park, M. Influence of Tear Protein Deposition on the Oxygen Permeability of Soft Contact Lenses. *J Ophthalmol.* 2017, 5131746 (2017)
19. Gellatly, K., Brennan, N., Efron, N. Visual decrement with deposit accumulation of HEMA contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt.* 65, 937–941 (1988)
20. Jones, L., Evans, K., Sariri, R., Franklin, V., Tighe B. Lipid and protein deposition of N-vinyl pyrrolidone-containing group II and group IV frequent replacement contact lenses. *CLAO J.* 2, 122–126 (1997)

### 【第3章】

1. Langelaan, M. *et al.* Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. *Ophthalmic Epidemiol.* 14, 119–126 (2007).
2. Köberlein, J., Beifus, K., Schaffert, C. & Finger, R. P. The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review. *BMJ Open* 3, e003471 (2013).
3. World Health Organization. *Global data on visual impairments 2010.* (2012).
4. Tan, D. T. H., Dart, J. K. G., Holland, E. J. & Kinoshita, S. Corneal transplantation. *Lancet* 379, 1749–1761 (2012).
5. Güell, J. L. Where are we in laser corneal refractive surgery. *J. Optom.* 8, 147–148 (2015).
6. Kinoshita, S. *et al.* Injection of cultured cells with a ROCK Inhibitor for bullous keratopathy. *N. Engl. J. Med.* 378, 995–1003 (2018).
7. Patel, S. V. Graft survival after penetrating keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol.* 151, 397–398 (2011).
8. Wolle, M. A., Randleman, J. B. & Woodward, M. A. Complications of refractive surgery: ectasia after refractive surgery. *Int. Ophthalmol. Clin.* 56, 129–141 (2016).
9. Pineda, R. Corneal Transplantation in the developing world: lessons learned and meeting the challenge. *Cornea* 34, s34-40 (2015).
10. Do, A. T. *et al.* Effectiveness of low vision services in improving patient quality of life at Aravind Eye Hospital. *Indian J. Ophthalmol.* 62, 1125–1131 (2014).
11. Ehrlich, J. R. *et al.* Head-mounted display technology for low-vision rehabilitation and vision enhancement. *Am. J. Ophthalmol.* 176, 26–32 (2017).
12. Cakmakci, O. & Rolland, J. Head-worn displays: a review. *IEEE/OSA J. Disp. Technol.* 2, 199–216 (2006).
13. Webb, R. H. & Hughes, G. W. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 28, 488–492 (1981).

14. Viirre, E., Johnston, R., Pryor, H., Nagata, S. & Furness, T. A. Laser safety analysis of a retinal scanning display system. *J. Laser Appl.* 9, 253–260 (1997).
15. Viirre, E., Pryor, H., Nagata, S. & Furness, T. A. The virtual retinal display: a new technology for virtual reality and augmented vision in medicine. *Stud. Health Technol. Inform.* 50, 252–257 (1998).
16. Kleweno, C. P., Seibel, E. J., Viirre, E. S., Kelly, J. P. & Furness, T. a. The virtual retinal display as a low-vision computer interface: a pilot study. *J. Rehabil. Res. Dev.* 38, 431–442 (2001).
17. Lin, S.-K. V, Seibel, E. J. & Furness Iii, T. A. Testing visual search performance using retinal light scanning as a future wearable low vision aid. *Int. J. Hum. Comput. Interact.* 15, 245–263 (2003).
18. Sugawara, M. *et al.* Every aspect of advanced retinal imaging laser eyewear: principle, free focus, resolution, laser safety, and medical welfare applications. *Proc. SPIE* 10545, *MOEMS Miniaturized Syst. XVII* 1054500 (2018).
19. Xu, K. E. & Hao, Y. Determination of the density of human nuclear cataract lenses. *Mol. Med. Rep.* 8, 1300–1304 (2013).
20. Miyata, K., Amano, S., Sawa, M. & Nishida, T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch. Ophthalmol.* 121, 1537–1539 (2003).
21. Fe, F. *et al.* Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch. Ophthalmol.* 108, 665–675 (1990).
22. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics’. *Bone Marrow Transplant.* 48, 452–458 (2013).
23. Ye, W. *et al.* Rigid gas-permeable contact lens related life quality in keratoconic patients with different grades of severity. *Clin. Exp. Optom.* 98, 150–154 (2014).

24. Mokhtarzadeh, M., Casey, R. & Glasgow, B. J. Fluorescein punctate staining traced to superficial corneal epithelial cells by impression cytology and confocal microscopy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 2127–2135 (2011).
25. Courrier, E. *et al.* Size of the lesions of superficial punctate keratitis in dry eye syndrome observed with a slit lamp. *Cornea* 35, 1004-1007 (2016).
26. Kaido, M. *et al.* Corneal fluorescein staining correlates with visual function in dry eye patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 9516–9522 (2011).
27. Wertheim, T. H. & Dunskey, I. L. Peripheral visual acuity. *Optom. Vis. Sci.* 57, 2991-2997 (1980).
28. Miyai, T., Miyata, K., Nejima, R., Samejima, T., Hiraoka, T., Kiuchi, T., *et al.* Visual acuity measurements using Fourier series harmonic analysis of videokeratography data in eyes after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 112, 420–424 (2005)
29. Nakagawa, T., Maeda, N., Higashiura, R., Hori, Y., Inoue, T., Nishida, K. Corneal topographic analysis in patients with keratoconus using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 37, 1871–1878 (2011)
30. Kashizuka, E., Yamaguchi, T., Yaguchi, Y., Satake, Y., Shimazaki, J. Corneal Higher-Order Aberrations in Herpes Simplex Keratitis. *Cornea.* 35, 1562-1568 (2016)

## 謝辞

常日頃より御懇意なる御指導を賜ります、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻・運動機能医学講座眼科学教授 相原一先生に心より感謝申し上げます。また終始御懇意なる御指導を賜りました、日本大学医学部視覚科学系眼科学分野教授 山上聡先生、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座眼科学准教授 加藤聡先生に心より感謝申し上げます。

共同研究にて御懇意なる御指導を賜りました、高知大学医学部眼科学教室教授 福島敦樹先生、高知大学医学部眼科学教室 石田わか先生、旭川医科大学医工連携総研講座特任教授 石子智士先生、旭川医科大学眼科学講座 間瀬智子先生に心より感謝申し上げます。

共同研究にて多大なる御協力を賜りました、(株)シード 松永透様、荒井律子様、檜野栞様、(株)QD レーザ 菅原充様、宮内洋宜様に心より感謝申し上げます。

東京大学医学部附属病院の角膜診療・研究両面において御懇意なる御指導を賜りました国際医療福祉大学医学部眼科主任教授 臼井智彦先生、東京大学医学部附属病院の眼科診療において御懇意なる御指導を賜りました JCHO 東京新宿メディカルセンター眼科主任部長 間山千尋先生、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻・運動機能医学講座眼科学講師 宮井尊史先生に心より感謝申し上げます。

最後に、研究の源となる臨床家の心構えの範を示され、また折に触れて薫陶を賜りました名戸ヶ谷病院の故・山崎誠先生、高野清豪先生、高橋一昭先生に心より感謝申し上げます。