



コンタクトレンズの現状と将来 その生体適合性について

阿南 尚樹

東洋コンタクトレンズ(株)臨床研究部 〒451 名古屋市西区東枇杷島町 5

(1984年2月2日受理)

Contact Lens, at Present and in Future—about Its Biocompatibility

Naoki ANAN

Clinical Research Department, Toyo Contact Lens Co., Ltd.,
5, Higashi-Biwajima-cho, Nishi-ku, Nagoya 451

1. はじめに

わが国におけるコンタクトレンズ (以下 CL と略す) の装用人口は、約 500 万人と推定でき、近視人口の約 1 割が装用していることになる。近年、このように CL 装用人口が急増した背景には、視力矯正の手段としての社会的ニーズと、優れた CL 材料の開発が合致したことにあ

る。本稿では、わが国での CL の過去から現在に至る変遷に触れ、CL の材料とその酸素透過性につき、生体適合性の観点より述べることにする。

2. CL の変遷

CL の原理は、1508 年レオナルド・ダ・ヴィンチの眼に関する著書のなかで述べられている。これは球形の容器に水を満たし、それに開眼状態の眼を浸しているところを示すイラストにより、視力矯正効果を論じていることは、すでに広く知られているところである。しかし、実質的に CL が普及し出したのは、1940 年代にポリメチルメタクリレート (PMMA) が、開発された後である。

わが国における CL の出現は、1948 年 (昭和 23 年) ごろであり、当時は角膜全体を覆う直径 11.0 mm 以上の強角膜レンズで、材料は PMMA であった。この強角膜レンズは、1 日 4 時間以上の装用ができないことから、以後 CL の直径は小さくなり、直径 9.0 mm 前後の角膜レンズとなり、1970 年 (昭和 45 年) ごろには、

直径 8.0 mm の small and thin レンズと姿を変えていった。ただし、材料は PMMA であり、その後親水性樹脂である、2-ヒドロキシエチルメタクリレート (2-HEMA) の出現まで、実に 20 年以上 CL 材料の進歩はなかったともいえる。

PMMA より製造される CL は、一般的にハード CL と呼ばれ、角膜組織の代謝を阻害しないよう、CL の直径を小さくする必要があった。これは角膜と CL 間の涙液交換により、大気中の酸素補給を円滑にするためである。

2-HEMA の開発は、1960 年チェコスロバキアの高分子化学研究所の Wichterle ら¹⁾により行なわれ、生体に易害性のない透明な高分子ゲル材であることから、この材料が CL に応用できることを提唱した。この 2-HEMA より作られる CL は、含水率 38% 前後で、酸素透過係数は約 $10 \times 10^{-11} (\text{ml O}_2 \cdot \text{cm} / \text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{mmHg})$ (以下単位は略す) であり、その形状が軟らかいため、一般的にソフト CL と呼ばれている。

2-HEMA より製造されたソフト CL は、米国では 1971 年に FDA (米国食品医薬品局)、わが国においては 1972 年 (昭和 47 年) に厚生省より製造販売許可を与えられ、今日に至っている。ソフト CL の直径は 12.0 ~ 15.0 mm の範囲であり、材料自体酸素透過性 (oxygen permeability) を有することから、装用時間も伸び、CL に慣らす期間も PMMA ハード CL の 3 ~ 4 週間に比べ、1 ~ 2 週間に短縮でき、また装用感に優れることから、CL 装用人口はその後急激に増加した。しかし、

2-HEMA 材料の含水率は、40%程度が限度であり、角膜の代謝に必要な酸素量を満たすことができないことから、酸素透過性ハード CL が開発された^{2,3)}。

酸素透過性ハード CL は、シロキサニルメタクリレート (SMA) と MMA の共重合体であり、酸素透過係数は、2-HEMA 材とほぼ同程度の 10.5×10^{-11} であるが、ハード CL タイプで形状が硬いため、涙液交換による酸素補給も加わり 2-HEMA レンズより、より角膜の代謝を阻害しない CL である。この CL は、1979 年(昭和 54 年)に商品化され現在に至っており、新しいタイプの CL で、現在その評価は高い。

一方、注目されている CL に、高含水率ソフト CL がある。材料は *N*-ビニルピロリドン(*N*-VP)を主成分としたもので、これに 2-HEMA もしくは MMA を架橋重合したものである。この材料の含水率は 78% であり、酸素透過係数は、 64×10^{-11} である。本 CL は 2-HEMA レンズと比べ、含水率は約 2 倍であるが、酸素透過係数は約 6 倍の高い数値を示すことを特長とする。

高含水率ソフト CL は、おもに白内障術後の無水晶体眼の視力矯正用として用いられ、通常の終日装用(1日の装用時間が12時間以上)ではなく、3週間以上連続して装用する連続装用として一部では処方されている。連続装用は、とくに CL の装着脱を不便とする老人にとっては、画期的な CL であり、今後この分野での研究は、さらに進められることと思われる。

高含水率ソフト CL の厚生省よりの許可は、1981 年(昭和 56 年)に終日装用を前提として与えられたものである。しかし、現段階での高含水率ソフト CL による連続装用は、角膜の障害例も多く報告⁴⁾されており、安全性の面では、まだ研究の余地が残されている。

その他の CL としては、シリコンラバー CL がある。材料はポリジメチルシロキサンであり、非含水性で酸素透過性が高く、軟らかい CL として、1978 年に市場に紹介された。しかし、材料は疎水性が強く、CL 表面の親水化処理の耐久性が短い点、CL が角膜に吸着しやすく処方がむずかしいことで、現在は改良研究中であ

り、一般には用いられていない。

CL の変遷は、表 1 に示したとおりであり、材料開発の歴史そのものであり、その材料開発の目標は、酸素透過率 (oxygen transmissibility) を高めることにあったといえる。

3. CL 材料と酸素透過性

3.1 CL 材料の分類

わが国で市販されている CL 材料について述べたが、その他 CL として研究開発されている材料も含め、分類したものが表 2 である。大別すれば、CL 形状により硬いものをハード CL、軟らかいものをソフト CL として、分類できる。

ハード CL では、酸素非透過性と酸素透過性に、さらに分類でき、酸素透過性ハード CL の材料としては、セルロース誘導体、シロキサン誘導体、スチレン共重合体、含フッ素重合体などが挙げられる。

ソフト CL では、非含水性と含水性に分類でき、非含水性ソフト CL では、ジメチルシロキサン、アクリル酸ブチルが代表的である。また、含水性ソフト CL では、ヒドロキシアルキル系、ビニルピロリドン系、アミド系、ポリエチレングリコール系、メタクリル酸塩系、グリセロール系がある。

3.2 CL 材料の酸素透過性

CL の変遷が CL 材料の酸素透過性を高めることにあったことは、すでに述べたとおりである。CL の酸素透過性は CL を均一厚みの膜として扱い、透過係数 *DK* で表わされる。*D* は拡散係数 (diffusion coefficient)、*K* は溶解度係数 (solubility coefficient) であり、*DK* は拡散係数と溶解度係数の積である。透過係数の単位は (ml O₂・cm/cm²・s・mmHg) で表わされる。

CL 装用時の大気中から、角膜上皮までの酸素透過の

表 2 CL 材料の分類

ハード CL	ソフト CL
酸素非透過性	非含水性
メタクリル酸メチル	ジメチルシロキサン
酸素透過性	アクリル酸ブチル
セルロース誘導体	含水性
シロキサン誘導体	ヒドロキシアルキル系
スチレン共重合体	ビニルピロリドン系
含フッ素重合体	アミド系
	ポリエチレングリコール系
	メタクリル酸塩系
	グリセロール系

表 1 わが国での CL の歴史

発売時期	CL 名
1948	PMMA ハード CL
1972	2-HEMA ソフト CL
1978	シリコンラバー CL
1979	酸素透過性ハード CL
1981	高含水率ソフト CL

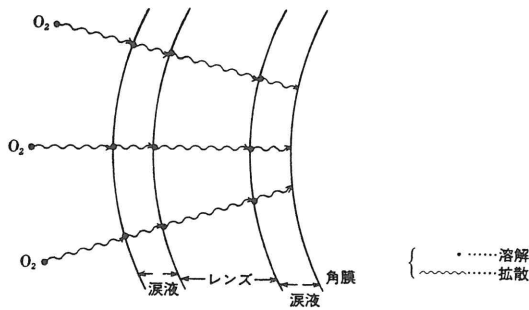


図1 CL 装用時の酸素の拡散・溶解による透過

表3 CL 材料とDK 値

分類	材料	DK 値*
ハード CL	PMMA	≒ 0
	SMA/MMA	10.5
	CAB (セルロース・アセテート・ブチレート)	7.7
ソフト CL	2-HEMA	10.0
	N-VP/MMA	64.0
	poly-dimethylsiloxane	60.0

* DK 値はメーカーの公表値を表わす。
($\times 10^{-11} \text{ml O}_2 \cdot \text{cm} / \text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{mmHg}$)

メカニズムを説明したのが、図1である。CL を通しての酸素透過は、大気中の酸素が CL 上の涙液にまず溶解し、濃度勾配により拡散する。次に CL という膜に溶解・拡散し、その後 CL・角膜間の涙液に溶解・拡散した後、角膜上皮へ到達する。このように大気中の酸素は、涙液・CL・涙液と順次、溶解・拡散を繰り返して角膜上皮へ透過するのである。

通常 CL 材料の DK 値の測定は、電極法が用いられており、国内においては製科研式フィルム酸素透過率計(ポーラログラフ方式酸素センサーによる測定)⁵⁾ が一般的である。

3.3 各種 CL 材料の酸素透過係数

わが国において販売されている代表的な CL 材料につき、酸素透過係数を示したのが、表3である。ハード CL タイプの酸素透過係数は 10.5×10^{-11} が限度であるが、筆者らは 52×10^{-11} のシロキサン誘導体⁶⁾の材料開発に成功し、今後は酸素透過性ハード CL の分野でも、さらに高い DK 値をもつ材料が、出現するものと思われる。

ソフト CL の酸素透過係数は、ビニルピロリドン系およびジメチルシロキサンが非常に高く、DK 値の点からすれば優れた材料といえる。最近、ポリアクリル酸

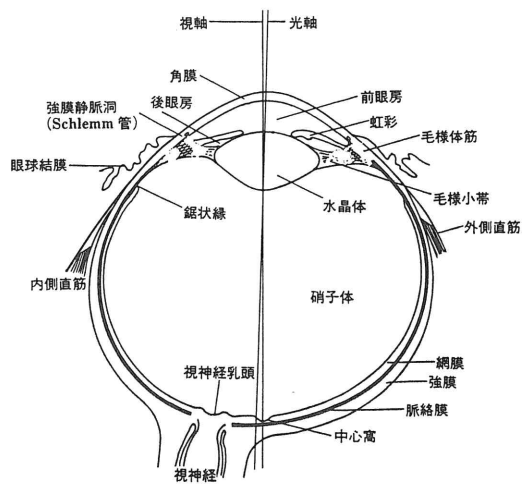


図2 眼球構造

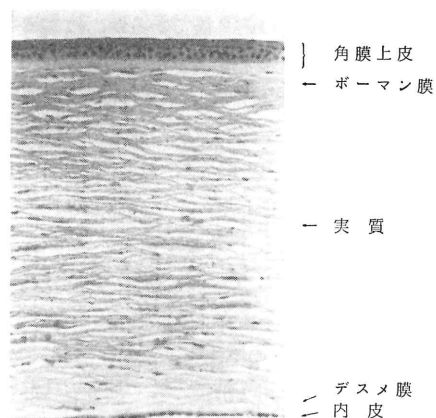


図3 角膜の HE 染色

ブチル(ブチルラバー)も開発されており、材料の多様化がますます進んでいる。

4. CL の生体適合性

4.1 眼の組織構造

眼球は直径約 24 mm、重さ 6~8 g であり、眼球壁は線維性で強靱な強膜(外膜)、脈絡膜(中膜)、それに最内層の網膜(内膜)の3層より構成される。眼球内は眼房水、水晶体、硝子体が存在する(図2)。

角膜は眼球の前面 1/5 を占める透明で、やや湾曲が強く光が透過する無血管組織である。日本人の角膜は、横径 10~11 mm、縦径 9~10 mm であり、角膜の厚さは中央部では 0.50~0.57 mm、周辺部で 0.70 mm 以上である。角膜表面は常に涙液で覆われ、乾燥から保護されている。角膜は涙液側から順に、上皮・ボーマン膜・実

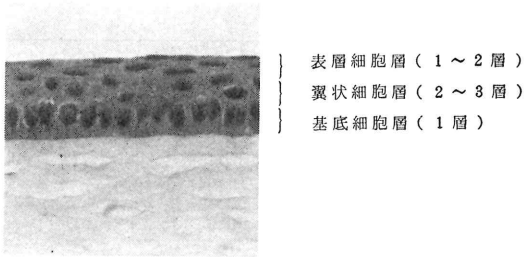


図 4 角膜上皮の HE 染色

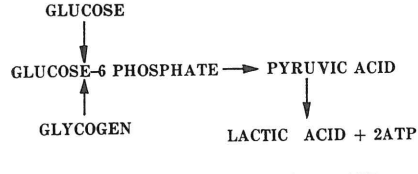


図 6 グルコースの嫌気性代謝経路

しかし、CLなどを着用し大気中の酸素が遮断されるような場合には、TCA回路が機能しないので解糖系によってのみ代謝され、上皮細胞に貯蔵されているグリコーゲンは徐々に分解され、エネルギー源として利用される(図6)。また、乳酸も角膜内部に蓄積され、さらに眼房水中へと放出される。

4.3 角膜前面の臨界酸素分圧

大気の前圧が1気圧(760mmHg)のとき、大気中の酸素含有量は約21%であることから、酸素分圧は約160mmHgとなる。また血中酸素分圧は約55mmHgであり、眼房水中の酸素分圧もほぼこれに等しいとされている。

角膜のエネルギー代謝に重要な役割を演じている酸素は、通常大気と眼房水より供給されている。Polseらは、ヒト角膜で、角膜前面の酸素分圧が11.4~19.0mmHg以下になると、角膜は膨潤することを実験より導き、この値が角膜の正常な機能を維持する上での臨界酸素分圧であると報告した⁸⁾。また、最近ではMandellらが同様の実験により23.0mmHgを得ている⁹⁾。したがって、CLを装着した場合でも、20mmHg程度の酸素を確保できれば、角膜膨潤はほぼ防ぐことができると考えられる。

4.4 CL下の酸素分圧

CL装用により角膜前面の酸素分圧を、各種CL材料のDK値より算出したものが、表4である。条件としては角膜上皮温度を35℃、CL厚みを0.1mmの均一厚みとし、開眼時では大気中の酸素分圧を160mmHg、閉眼時では眼瞼結膜よりかかる酸素分圧を55mmHgとした。

CL材料を直接透過する酸素とは別に、涙液中に溶解した酸素が、CLの角膜上での動きとともに、入れ替わる涙液交換による酸素分圧も加味したものである。通常ソフトCLの涙液交換量はハードCLの約1/10といわれている。DK値は筆者らの重合材料の実測値である。

計算値より、開眼時に角膜膨潤のないCL材料としては、SMA/MMA, CAB, 2-HEMA, N-VP/MMA

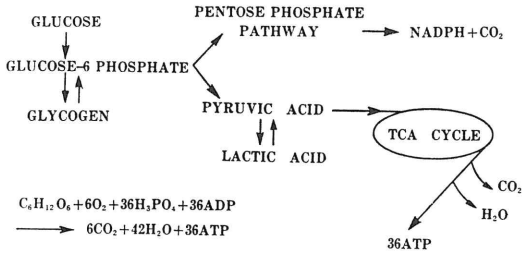


図 5 グルコースの好気性代謝経路

質・デスメ膜・内皮の5層から構成されている(図3)。

CLと直接接する角膜上皮は、角膜の1/10の厚みを占め、涙液側より1~2層の表層細胞層(superficial cell layer), 2~3層の翼状細胞層(wing cell layer), 基底細胞層(basal cell layer)より構成されている(図4)。

4.2 角膜の生理

角膜はその透明性を維持するために、他の組織と同様に呼吸し、糖類、タンパク質などを摂取して、代謝活動を活発に行なっている。とくに、角膜上皮では約1週間、すべての細胞が新しく入れ替わることが知られている。正常な場合、上皮での分裂細胞数は、1mm²当り20~60個であるとの報告⁷⁾がある。

このような代謝活動のエネルギー源は、グルコース・グリコーゲンであり、これらが代謝される時、酸素が重要な役割を果たす。図5は酸素が存在する状態で、グルコースが代謝される経路を示したものである。

好気性代謝ではグルコースの大部分は、眼房水より供給される。グルコース1分子は、グルコース6リン酸を経てピルビン酸に分解された後、TCA回路により酸化され、36分子のATP(アデノシン3リン酸)を産生し、同時に二酸化炭素と水を放出する。ATPは必要時分解されADP(アデノシン2リン酸)となり、同時に7.3kcal/molもの大量のエネルギーを放出する。このエネルギーの一部を利用してグリコーゲンが合成され、細胞内に貯蔵される。

表4 各種 CL 下の酸素分圧

CL 材料	DK 値*	開 験 時 (mmHg)			閉 験 時 (mmHg)		
		材料より	涙液交換	合 計	材料より	涙液交換	合 計
PMMA	0	0	10.0	10.0	0	0	0
SMA/MMA	10.5	30.0	10.0	40.0	4.8	0	4.8
CAB	7.7	19.0	10.0	29.0	2.8	0	2.8
2-HEMA	10.0	28.0	1.0	29.0	4.4	0	4.4
N-VP/MMA	36.0	91.3	1.0	92.3	23.0	0	23.0

* DK 値は厚み 0.10 mm の実測値. ($\times 10^{-11} \text{ml O}_2 \cdot \text{cm} / \text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{mmHg}$).

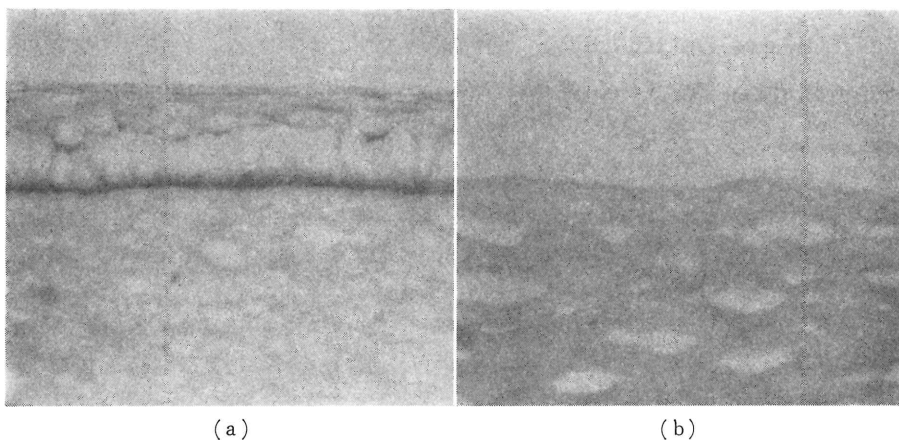


図7 家兎角膜上皮のPAS染色

(a) 正常の角膜上皮内のグリコーゲン, (b) ハード CL 6時間装用の角膜上皮内のグリコーゲン. 上皮内にグリコーゲンがまったくみられない.

であり, PMMA ハード CL は涙液交換による酸素供給しか期待できないため, over wear に注意する必要がある.

連続装用を前提とした場合は, 閉験時角膜前面での酸素分圧が問題となる. 計算値では N-VP/MMA のみが装用可能となることがわかる.

最近筆者らは, 角膜と CL 間の酸素分圧を, 白金微小電極を用い, 直接測定する試みを始めており, 計算値ではなく実測値により, 評価するよう検討中である.

4.5 CL 装用による生体反応

ここでは CL 装用による生体反応として, 組織学的観点より角膜上皮細胞のグリコーゲンと有糸分裂細胞数の変化, 生化学的観点より眼房水中のグルコース, 乳酸の変化¹⁰⁾につき, 家兎眼を用いた基礎研究の一部を紹介する.

図7は, PAS染色 (periodic acid Schiff reaction) にて, 正常角膜と PMMA ハード CL 6時間装用後の, 角膜上皮細胞グリコーゲンの有無を比較したもので

表5 角膜上皮の有糸分裂細胞数

CL 材 料	装 用 時 間	
	6 時 間	24 時 間
PMMA	69.6%	—
SMA/MMA	99.8	81.9

PMMA 24時間装用のデータは角膜上皮の脱落が多いため除外した.

ある. PMMA ハード装用眼では, 大気中よりの酸素が遮断される結果として嫌気性代謝となり, 角膜上皮細胞に蓄積されているグリコーゲンが消費され, エネルギー代謝されていることが明らかである. この PAS 反応で各種 CL 材料を検討することは, 正常な代謝が行なわれているか, 言い換えれば CL 材料の酸素透過性についての評価が可能であり, 有効な一手段である.

嫌気性代謝による変化として, 角膜上皮基底細胞層の細胞分裂が, どのような影響を受けるかを表わしたのが表5である. 先に述べたとおり, 角膜上皮細胞は約1週

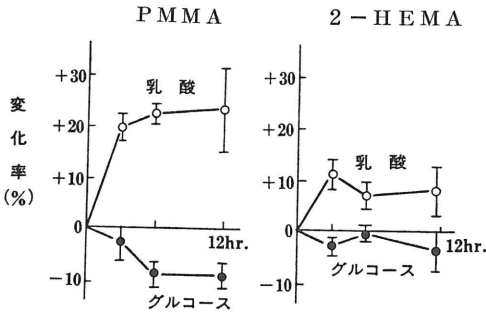


図 8 CL 装用による家兎眼房水中の乳酸・グルコースの変動

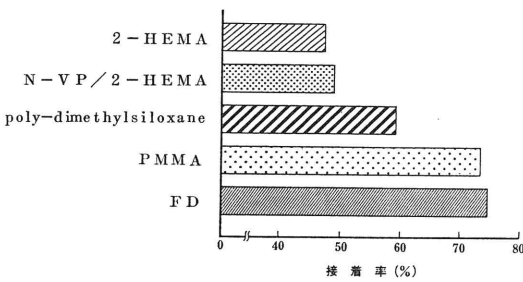


図 9 各種 CL 材質に対する FL 細胞の接着

間で、すべて新しい細胞に入れ替わっている。このように角膜上皮細胞の入れ替りは早く、それだけ代謝エネルギーが必要とされる。PMMA ハード CL と酸素透過性ハード CL では有糸分裂細胞数にも、有意な差が認められ、酸素透過性に依存することが明らかである。今後、CL の連続装用を可能にするためには、CL の酸素透過性をどの程度まで高めれば安全であるか、細胞分裂の観点より、十分なる検討を行なう必要がある。

CL 装用による眼房水に与える影響として検討したのが、図 8 である。PMMA ハード CL 装用眼では、装用 12 時間後の眼房水中の乳酸は、未装用眼に比べ 20% 以上の増加を示し、グリコーゲン は逆に 10% の減少を示している。この結果は明らかに嫌気性代謝によるもので、産生した乳酸は眼房水側に移行し、また眼房水中のグルコースの消費量も一時的に高まることを示すものである。2-HEMA ソフト CL は材料自体酸素を透過することにより、嫌気性代謝は認められるものの、PMMA ハード CL に比べ乳酸の産生、グルコースの消費とも少ないことが理解できる。

4.6 CL 材料に対する細胞の接着性

CL と角膜表面の相互作用について、CL の生体適合性を、CL と角膜上皮細胞との間における界面現象と

いう立場より検討したものである。

ヒト羊膜由来の FL 細胞を用い、各種 CL 材料に対する接種 2 時間後の接着率を示したものが図 9 である。Falcon dish (FD) および PMMA ハード CL に対する接着率は 70% 以上と比較的高いが、ビニルピロリドン系高含水率ソフト CL および 2-HEMA ソフト CL に対する接着率は 50% 以下と低い値である。このことから、疎水性で硬い材料表面に対しては接着しやすく、含水性材料に対しては接着しにくいことがわかる。

現段階では、CL 材料と細胞の接着性については、さらに研究中であり結論を出すに至っていない。しかし、CL の連続装用を考慮した場合、角膜組織と CL 材料の関係は、人工臓器などの生体埋入材料のそれに近いものであり、CL 材料の生体適合性を判定する重要な一手段であると考えられる。

5. 将来の CL について

CL 材料の酸素透過性を重点に、その生体適合性につき以上述べてきた。しかし、酸素透過性の高い CL 材料は、生体適合性に優れるとはいいい切れない。CL 材料の酸素透過性は CL 材料の必要条件であって十分条件ではなく、これまでの臨床結果がみごとに証明している。

たとえば、酸素透過性を有する 2-HEMA ソフト CL は、酸素透過性のない PMMA ハード CL より、重度の眼障害例が多い。これは、含水性 CL は装用中の乾燥により、含水率の低下があり CL 形状の変化や酸素透過性の低下が起こる。また、CL 表面の電気的特性により、涙液中のタンパク質が固着しやすく、細菌増殖の温床となることがあり、細菌感染症を招く危険性も高い。このように、CL 材料の生体適合性については、種種の角度より検討されるべきである。ただし、酸素透過性とその中心的役割を演じていることは事実である。

現在販売されている酸素透過性ハード CL は、眼内変化のない安定した MMA をベースに開発されたものであり、その生体適合性を現時点で評価した場合、真に的を得た材料といえる。今後は、さらに酸素透過性を高めた材料の出現は時間の問題であり、ハード CL タイプでの連続装用の可能性¹¹⁾も一気に拡大されるものと予測できる。

ソフト CL タイプでは含水性と非含水性に分けられるが、ともに酸素透過性は高いことから装用時での形状安定性をもたせるために、材料および CL デザインの改良改善により、角膜に吸着しにくくすることが大きな課題と考えられる。

その他の材料として今後期待できるものは、生体高分子の CL 材料への応用である。コラーゲンやアミノ酸共重合体材料はその一例であって、新しい CL 材料の分野が広がる可能性も強い。

しかし、単一材料として、生体適合性に優れることは理想であるが、そのような万能の材料は、現時点では非常に困難な要求である。したがって、今後の方向性としては、CL 表面にグラフト重合などを施し、表面特性を変え生体適合性を高めるなど、その表面改質に関する研究も、ますます進むであろうことは容易に推測できる。

このように酸素透過性を高める材料開発のねらいは、CL の連続装用を目標とするものであるが、一方、ますます進む老人化社会に対応し、CL の機能性を高める研究開発も並行してなされるべきである。たとえば、二重焦点や多焦点の CL を開発することは社会的ニーズに応えることになるであろう。

文 献

- 1) O. Wichterle and D. Lim: Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, **185** (1960) 117.
- 2) 平野潤三, 田中恭一: 新開発の酸素透過性ハード・レンズについて. *日本コンタクトレンズ学会誌*, **20** (1978) 61.
- 3) 天野純蔵: 酸素透過性ハードコンタクトレンズの臨床成績. *日本コンタクトレンズ学会誌*, **22** (1980) 41.
- 4) 平野潤三: CL 事故の原因と対策. *日本の眼科*, **53** (1982) 741.
- 5) 仲川 勸: 高分子と水分, ガス透過, 高分子学会編 (幸書房, 東京, 1977), pp. 283-317.
- 6) 平野潤三, 田中恭一: 高透気性ハード・レンズの臨床. *日本コンタクトレンズ学会誌*, **24** (1982) 327.
- 7) B. Kaufmann, H. Gay and A. Hollaender: Distribution of mitosis in the corneal epithelium of the rabbit and the rat. *Anat. Rec.*, **90** (1944) 161.
- 8) K. A. Polse and R. B. Mandell: Critical oxygen tension at the corneal surface. *Arch. Ophthalmol.*, **84** (1970) 505.
- 9) R. B. Mandell and R. Farrell: Corneal swelling at low atmospheric oxygen pressures. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, **19** (1980) 697.
- 10) 三上正秋, 中沢みつる, 阿南尚樹, 岩田修造: コンタクトレンズ装用時の前眼部反応に関する基礎的研究 (第1報) 家兎房水中の乳酸生成挙動. *日本コンタクトレンズ学会誌*, **23** (1981) 186.
- 11) 平野潤三: 無水晶体眼に高透気性 HCL の連続装用. *日本コンタクトレンズ学会誌*, **25** (1983) 152.

1) O. Wichterle and D. Lim: Hydrophilic gels for bio-