

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4097720号
(P4097720)

(45) 発行日 平成20年6月11日(2008.6.11)

(24) 登録日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 L 31/00	(2006.01)	A 6 1 L 31/00	T
C 0 8 B 37/08	(2006.01)	C 0 8 B 37/08	Z
A 6 1 F 9/007	(2006.01)	A 6 1 F 9/00	5 0 1

請求項の数 13 (全 17 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平7-345903 (22) 出願日 平成7年12月8日(1995.12.8) (65) 公開番号 特開平8-253505 (43) 公開日 平成8年10月1日(1996.10.1) 審査請求日 平成14年10月23日(2002.10.23) (31) 優先権主張番号 RM94A000797 (32) 優先日 平成6年12月9日(1994.12.9) (33) 優先権主張国 イタリア(IT)</p>	<p>(73) 特許権者 596003889 ケメデイカ エス. エー スイス国 シーエイチー1896 ポーブ リー ケミン エステー. マーク 3 (74) 代理人 100076439 弁理士 飯田 敏三 (72) 発明者 アマリオ カントロ イタリア国 40100 ボローニヤ ビ ア ロツソリノ ピロ 23 審査官 関 政立 (56) 参考文献 特開平4-230636(JP, A)</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エキシマレーザによる治療的フォトケラテクトミにおいてマスクング流体として用いられるヒアルロン酸ナトリウム粘性溶液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

0.10~0.40重量%の濃度および10秒⁻¹で30~43mPa秒の粘度で1,200,000~2,200,000ダルトンの分子量を有するヒアルロン酸ナトリウムを含む水溶液の、エキシマレーザによる治療的フォトケラテクトミのためのマスクング流体の製造への使用。

【請求項2】

前記ヒアルロン酸ナトリウムが、0.15~0.21重量%の濃度および10秒⁻¹で37mPa秒の粘度で1,300,000~2,000,000ダルトンの分子量を有する請求項1記載の使用。

【請求項3】

前記水溶液が、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムイオンからなる群から選ばれる1つ以上のカチオン種、並びに/または塩化物、燐酸塩及びクエン酸イオンからなる群から選ばれる1つ以上のアニオン種を更に含む請求項1記載の使用。

【請求項4】

前記溶液が、0.7~1.6mmol/lの濃度のクエン酸塩を含む請求項3記載の使用。

【請求項5】

前記水溶液が更にグルコースを含む請求項3記載の使用。

【請求項6】

前記溶液が以下の最少量のイオン種：90 mmol/l のナトリウムイオン、15 mmol/l のカリウムイオン、0.4 mmol/l のカルシウムイオン、0.3 mmol/l のマグネシウムイオン、100 mmol/l の塩化物イオン、6 mmol/l の燐酸イオン、0.7 mmol/l のクエン酸イオン及び少なくとも3 mmol/l のグルコースを含む請求項5記載の使用。

【請求項7】

前記水溶液が以下の濃度の以下の種：

Na ⁺	90~180mmol/l	Cl ⁻	100~190mmol/l
K ⁺	15~30mmol/l	HPO ₄ ⁼	6~12mmol/l
Ca ⁺⁺	0.4~0.8mmol/l	クエン酸	0.7~1.6mmol/l
Mg ⁺⁺	0.3~0.6mmol/l	グルコース	3~7mmol/l

を含む請求項6記載の使用。

【請求項8】

ヒアルロン酸ナトリウム粘性水溶液の配合物からなるエキシマレーザによる治療的フォトセラテクトミのためのマスキング流体であって、前記ヒアルロン酸ナトリウムが1,200,000~2,200,000ダルトンの分子量を有するとともに0.10~0.40重量%の濃度および10秒⁻¹で30~43 mPa秒の粘度を有し、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウムイオンからなる群から選ばれる1つ以上のカチオン種並びに/または塩化物、燐酸塩およびクエン酸イオンからなる群から選ばれる1つ以上のアニオン種を含む、エキシマレーザによる治療的フォトセラテクトミのためのマスキング流体。

【請求項9】

0.7~1.6 mmol/l の濃度のクエン酸塩を含む請求項8記載のマスキング流体。

【請求項10】

グルコースを更に含む請求項8記載のマスキング流体。

【請求項11】

以下の最少量のイオン種：90 mmol/l のナトリウムイオン、15 mmol/l のカリウムイオン、0.4 mmol/l のカルシウムイオン、0.3 mmol/l のマグネシウムイオン、100 mmol/l の塩化物イオン、6 mmol/l の燐酸イオン、0.7 mmol/l のクエン酸イオン及び少なくとも3 mmol/l のグルコースを含む請求項9記載のマスキング流体。

【請求項12】

以下の濃度の以下の種：

Na ⁺	90~180mmol/l	Cl ⁻	100~190mmol/l
K ⁺	15~30mmol/l	HPO ₄ ⁼	6~12mmol/l
Ca ⁺⁺	0.4~0.8mmol/l	クエン酸	0.7~1.6mmol/l
Mg ⁺⁺	0.3~0.6mmol/l	グルコース	3~7mmol/l

を含む請求項11記載のマスキング流体。

【請求項13】

	g / 100 ml	mmol / l
ヒアルロン酸ナトリウム	0.175	
NaCl	0.684	116
KCl	0.1942	26
Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	0.3221	9
Na ₃ クエン酸塩	0.0308	1.2
MgCl ₂ · 6H ₂ O	0.0091	0.45
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.0087	0.6
グルコース	0.0900	5

を含んでなり、前記ヒアルロン酸ナトリウムが1,300,000~2,000,000

ダルトンの分子量を有する請求項 1 2 記載のマスクング流体。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、エキシマレーザによる治療的フォトケラテクトミ（光角膜切除術、photokeratotomy）においてマスクング流体として使用するヒアルロン酸ナトリウム粘性溶液に関する。特に、本発明は、光切除において平滑化効果を得るために角膜むらまたは角膜斑を除去するエキシマレーザ手術の際に角膜を湿潤にしかつ保護するための所定の分子量と濃度のヒアルロン酸ナトリウムを含有する溶液の使用に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

知られているように、最近 10 年で、眼科手術は、エキシマレーザの使用により新たな一連の技術を開発し、放射線に暴露された角膜組織の表面層の切除を可能にしている。そのために、193 nm の波長の遠紫外線照射領域において発光を行なう一種のアルゴン - フッ素レーザが通常使用され、これにより最大の精確さと、侵入深度に対する優れた制御の下で、かつ、暴露された組織に隣接する組織に対する損傷を最少にしながら、手術を行なうことができるようになっている。

エキシマレーザは、臨床領域において使用する他の種類のレーザとは異なり、焦点位置において集束されるエネルギーを発するのではなく、暴露される領域の形状および寸法の精確な制御の下で、大きな表面角膜領域に、所定の持続時間、周波数および振幅を有する一連のインパルスとして、射突するように適当な開口を介して導かれる直径の大きな光線である。放出されるエネルギーは、数ミクロンの表面層でほぼ全てが吸収され、各インパルスで角膜の分子層よりもわずかに厚い切除を蒸発により行なう。

【 0 0 0 3 】

エキシマレーザは、特に、近視をはじめとする種々の異常屈折の矯正のために屈折矯正フォトケラテクトミ（PRK）として知られている技術において、屈折矯正のために角膜をリモデリングするのに主として使用される。知られているように、近視は、眼球が必要とするよりも大きい角膜曲率による広範な光学欠陥であり、従って、外部から入る光線が網膜に当たる前に焦点位置において収斂するように屈折することになる。この場合に、エキシマレーザを使用すると、中心へ向けて厚さが大きくなる角膜組織の表面層を切除して、角膜曲率を小さくすることができる。

もっと最近になって、別の種類の、即ち、異栄養性、変性、瘢痕性または感染性の角膜のむらまたは斑の処置のために、治療において表面角膜組織の除去にエキシマレーザを使用することが提案されている。治療的フォトケラテクトミ即ちPTKと呼ばれるかかる種類の技術は、例えば、角膜移植または屈折矯正角膜手術の後に、例えば、再発性角膜びらん、術後角膜炎、ライス - ブエクラ（Reis-Buecker）の角膜栄養失調症のような角膜栄養失調症、単純ヘルペスによる斑または角膜疾患、手術誘起の表面むらの治療において使用されていた。

【 0 0 0 4 】

屈折矯正フォトケラテクトミの場合とは異なり、PTKは、角膜表面むらをなくしてプロファイルを円滑にするために提案されおり、従って、処置される角膜表面の異なる領域の種々の厚さの異なる組織の切除を伴う。これを避けるために、問題の領域をレーザ作用に曝すことが行なわれているが、これは各インパルスごとに組織の均一層を除去するため、同じ表面むらが一層大きい深さに亘って再形成され、従って、この種の手術においては、角膜表面に均一に拡がりかつ組織を均質に除去する適当な流体を使用することが必要となる。

文献においては、かかる流体は異なった名称で示されているが、いずれも、マスクング流体、モジュレータ、ブロック剤のような、この流体が呈する機能を示している。いずれの場合にも、かかる目的に有用であるためには、処置される角膜表面に迅速かつ均一に拡がるように粘度、弾性、表面張力および生体付着性について適当な特性を有するものでな

10

20

30

40

50

ればならず、しかも193nmの紫外線を吸収するとともにレーザーの作用に対する角膜組織の挙動をシミュレートするように、角膜にできるだけ近い切除速度を発揮しなければならない。レーザーは、各インパルスごとに、全ての暴露領域から組織を均一な厚さで除去するものであるから、くぼみを有するむらのある表面は、角膜と同様に光切除に反応する流体により満たされ、処置の最後には均質に滑らかにされた表面を提供することができる。かかる基準は、例えば、Br. J. Ophthalmol.、第75巻、第258-269行、1991年に掲載のガートリー・ディー等の「角膜表面疾患のエキシマレーザー処置：実験および臨床研究」と題する論文に開示されている。

【0005】

PTKにおいてマスクング流体として使用される幾つかの生成物が研究され、試験されたそのほとんどは、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）粘性溶液であった。例えば、上記したガートリー等の論文では、マスクング流体として、1重量%のHPMC溶液を使用することが提案され、これを2%のHPMC溶液およびポリビニルアルコールと比較しており、一方、Suppl. a Refract. Corneal Surg.、第9号、第S81-S85行、1993年に掲載のブイ・トンプソン等の「エキシマレーザー光治療ケラテクトミの原理と技術」と題する論文によれば、一層適した流体は、ほとんどの場合は、1重量%のメチルセルロース溶液であり、ある特定の場合には2%の濃度を示している。

種々の特徴を有するマスクング流体の性能に関する実験的な研究が、Arch. Ophthalmol.、第109巻、第860-863頁、1991年6月に掲載のイー・ダブリュ・コメール等の「エキシマレーザー光治療ケラテクトミのマスクング流体の比較研究」と題する論文に開示されている。この著者は、高い粘度を有する3つの異なる溶液、即ち、0.9%生理的溶液と、0.3%HPMCおよびデキストランの0.1%水溶液と、1%ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液とを比較し、その結果、中程度の粘度の溶液が一層滑らかかつ規則的な角膜表面を提供することを見出している。

【0006】

PTKに関する幾つかの刊行物（Suppl. to Refract. Corneal Surg.、第9巻、第S76-S81頁、1993年に掲載のファガーホルム・ピー等の論文およびActa Ophthalmologica、第69巻、第641-644頁、1991年に掲載のフィッツシモン・ディー・ディおよびファガーホルム・ピーの論文）には、モジュレータ流体として、水溶液において流動学的な非ニュートンの態様で挙動する、人および動物の双方の数多くの組織および流体中に自然に存在するポリサッカライドのヒアルロン酸ナトリウムを使用することが報告されている。かかる特性により、これは、人工涙の配合において使用するある濃度と分子量の範囲において特に適したものとなり、一方、より高い濃度と分子量では、例えば、眼の前方区域（白内障、角膜移植、線維柱帯切除など）および後方区域（網膜剥離、網膜症）の眼科微小粘性手術における共補助薬として、眼科手術の粘弾性溶液において広く使用されている。かかる用途においては、ヒアルロン酸ナトリウムは、（通常は1重量%よりも低くない）比較的高い濃度で使用され、かつ、（通常は4百万ダルトンの）比較的高い分子量を有し、得られる生成物に粘弾性を与えることにより、手術中は眼解剖空間（例えば、前方室）を保持して、構造の圧潰もしくは分離または眼科手術（例えば、強膜結膜）を避けるようにしている。従って、エキシマレーザーによる手術においてマスクング流体として使用するために従来技術において試験された溶液は、高分子量のヒアルロン酸ナトリウム1%を含む、例えば、カビ・ファーマシア（Kabi Pharmacia）により商標Healon（登録商標）を付して商業化された製品のような、眼科手術用の粘弾性溶液である。

ゲオルク・アイスナーは、Ophthalmic Practice、第10巻、第5号、1992年において、Healon（登録商標）溶液の特性、即ち、4,000,000ダルトンの分子量と約200cstの粘度を開示している。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

上記したマスクング流体の一方または他方が使用されている、今日までに報告されている

10

20

30

40

50

治療的フォトケラテクトミの幾つかの臨床試験を検討すると、結果は完全には満足することができるものではなく、しかも各研究の最後には、検討を更に徹底的に行なうことが提案されている。特に、今までに使用されている流体はいずれも、上記した全ての特性を同時に発揮しておらず、例えば、流体の幾つかは生体接着性が低く、従って、角膜表面での分配が均一ではなく（メチルセルロースの場合）、他のものは粘度が高過ぎ、従って、迅速に拡がって均一な層を形成することができず（高濃度のヒアルロン酸塩の場合）、かくして、いずれも、角膜組織とは著しく異なる光切除速度を有するものとなっている。

更に、公知のマスキング流体は満足することができる性能を有していないので、PTKの結果は、例えば、上記した4つの引例のうちの3つおよびOphthalmol、第99巻、第805-812頁、1992年に掲載のスターク・ダブリュ・ジェイ等の「193-nmのArFエキシマレーザフォトケラテクトミの臨床追及」と題する論文に報告されているように、処置後の乱視または遠視の発生により、しばしば制限されあるいは有効ではないものとなっている。

【0008】

更に、治療的フォトケラテクトミのこれらの望ましくない作用は、処置の際に光切除の効果を正しく評価しかつ所望の表面の一樣性が得られたときに直ちにこれを停止するように、手術の際に角膜の局所の制御を行なうことができる場合に、治療的フォトケラテクトミのこれらの望ましくない作用を避けることができることは顕著なことである。しかしながら、従来技術のマスキング流体は実施不可能であり、かつ、処置を停止させる適当な時間は表面の一樣性を確認することなく主観的な判断に従って決められるので、術中の角膜のトポグラフィ制御は、今日まで実現されていない。

知られているように、角膜トポグラフィは、角膜表面に一連の同心円を投影するケラトスコープ（角膜鏡）として広く知られている装置を用いて検出される。角膜からの反射像の同心照準の形状を評価することにより、角膜の構造を示すことができる。かかる検出はまた、写真装置またはビデオカメラに連係させることができ、得られた像はコンピュータにより解析することができる。PTKに関して使用されるマスキング流体のいずれも、処置の際に流体が滴下される角膜表面に迅速かつ均一に分配して、処置に先立って除去された角膜上皮の代わりとなる、ケラトスコープにより検出されるべき膜を形成することができないので、術中のトポグラフィ制御は実際には不可能であり、実現することができない。

【0009】

あるいは、上記したような流体の形態をなすモジュレータ剤について、角膜に接着性のある均一なコーティングを形成することができるように、角膜に適用した後にその場でゲルに変換されるコラーゲンベースの幾つかの製品も提案されている（PCT出願第94/05216号）。ゲルのかかるモジュレータは、角膜組織と同じ挙動を示すとともに、同じ光切除速度を有するべきであるが、調整および適用が複雑であり、ある場合には、この製品を均一に分配するのにコンタクトレンズを使用することが必要となり、しかも、処置後に残遺物を除去することも必要となる。

特許出願WO-A-9218543号、EP-A-0228698号およびEP-A-0346467号には、例えば、術後処置において潤滑剤として、未確認炎症剤の移動のためにおよび水の保持とバクテリアの侵入の阻止のために眼科学において一般に使用されるHealon（登録商標）よりも低い分子量を有するヒアルロン酸の溶液が開示されている。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、驚くべきことに、粘度、弾性、表面張力および生体付着性について最適の特性を発揮することにより、処置される角膜表面に迅速かつ均一に拡がるとともに、レーザの作用の際に前記表面に保持し、かつ、手術条件下で角膜組織とできるだけ近似した光切除（photoablation）の速度を発揮することを特徴とするPTK処置用のマスキング流体を見出した。

そして、ヒアルロン酸ナトリウム粘性水溶液は、ヒアルロン酸塩の分子量と濃度の範囲を適宜選択することにより、上記した最適特性を呈することができ、かかる範囲は、治療的

10

20

30

40

50

フォトケラテクトミの実験段階においてこれまで提案されているヒアルロン酸ナトリウムに基づく眼科手術による粘弾性溶液の範囲と比べて著しく異なるものである。

【0011】

従って、本発明の基本的な特徴は、エキシマレーザーによる治療的フォトケラテクトミのためのマスクング流体の製造において、分子量が1,200,000~2,200,000ダルトンのヒアルロン酸ナトリウムを0.10~0.40重量%の濃度で、好ましくは、分子量が1,300,000~2,000,000ダルトンのヒアルロン酸ナトリウムを0.15~0.21重量%の濃度で含む水溶液を使用することにある。かかる溶液は、ヒアルロン酸塩が非ニュートン特性を有するので、加えられる剪断応力の速度が高い値にあるときには比較的低い粘度を呈するとともに、かかる速度の低い値ではわずかに高い粘度を呈するが、全体では、粘度はHealon(登録商標)のような粘弾性溶液、更には1%HPMC溶液と比べて著しく低く、10秒⁻¹において30~43mPa秒である。

ここに提案されている生成物の他の有利な特性として、セルロースベースのマスクング流体の溶液よりもこの生成物を好ましいものにする生体付着性(bioadhesivity)と、入射するレーザーインパルスに関連する量のモーメントの分散を可能にする粘度の特性に連係する弾性と、特に、Healon(登録商標)または1%HPMCの光切除速度よりも角膜組織の光切除速度にはるかに近似する光切除速度とがある。

【0012】

本発明の更に別の利点は、手術の際に角膜トポグラフィを制御することができることにあり、これは、処置の際の光切除の効果を正しく評価しかつ所望の表面の一様性が得られたときに直ちに切除を停止させるとともに、不正確な主観的な評価(図11、12および13参照)による損傷および欠陥を避けるために、特に重要である。これまで使用されたマスクング剤はいずれも、術中のトポグラフィ制御を行なうことができない。

本発明の更に別の特徴は、分子量が1,200,000~2,200,000ダルトンのヒアルロン酸ナトリウムを0.10~0.40重量%の濃度で、1つ以上のカチオン種および1つ以上のアニオン種と組み合わせて、特に、クエン酸塩0.7~1.6mmol/l(図14)と組み合わせて含む水溶液にある。

【0013】

【発明の実施の形態】

下記の表1は、本発明に係るマスクング流体の配合物の特性と上記の従来技術の2つの製造物の特性との比較を示す。

【0014】

【表1】

10

20

30

表 1

従来技術のマスキング流体との比較

	本発明の 配合物	Healon (登録商標)	1% HPMC
粘度 (mPa 秒、10秒 ⁻¹)	37	6660	1030
G'/G''	0.54 (3 Hz, 37°C)	2.67 (1 Hz, 25°C)	0.35 (3 Hz, 37°C)
光切除速度 (μm/インパルス)*	0.22	0.18	0.45

G' = 弾性率

G'' = 粘度モジュラス

*角膜組織の検出値：0.24~0.25 μm/インパルス

【0015】

表1によれば、本発明の溶液は、Healon(登録商標)よりも低い粘度と、角膜組織の値に一層近い光切除速度とを有している。

本発明の好ましい態様によれば、前記ヒアルロン酸ナトリウムは、1,300,000~2,000,000ダルトンの分子量と、0.15~0.21重量%の濃度を有している。

【0016】

提案されている溶液に角膜組織の栄養成分を富化して、かかる溶液の上記した有利な特性を変えことなく耐性を改良するとともに、生理的涙流体を用いて等張性を保持し易くするように、本発明に係る配合物はまた、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムイオンからなる群から選ばれる1つ以上のカチオン種と、塩化物、燐酸塩およびクエン酸塩からなる群から選ばれる1つ以上のアニオン種とを含むことができ、更に、グルコースを含むと有利である。最低濃度は、ナトリウムイオンが90mmol/l、カリウムイオンが15mmol/l、カルシウムイオンが0.4mmol/l、マグネシウムイオンが0.3mmol/l、塩化物イオンが100mmol/l、燐酸イオンが6mmol/l、クエン酸が0.7mmol/lおよびグルコースが3mmol/lであることが示される。特に、本発明に係るマスキング流体の配合物は、所定の分子量を有する上記した値のヒアルロン酸ナトリウムのほかに、下記の数値の追加成分を含むことができる。

Na ⁺	90~180 mmol/l	Cl ⁻	100~190 mmol/l
K ⁺	15~30 mmol/l	HPO ₄ ⁼	6~12 mmol/l
Ca ⁺⁺	0.4~0.8 mmol/l	クエン酸	0.7~1.6 mmol/l
Mg ⁺⁺	0.3~0.6 mmol/l	グルコース	3~7 mmol/l

【0017】

本発明の別の態様によれば、本発明の溶液は、クエン酸塩を0.7~2.5mmol/lの量含む。図14は、本発明の溶液は、クエン酸塩が存在すると、剪断率に対して一層良好な非ニュートン特性を呈することを示している。

提案されているマスキング流体は、上記した最適特性を有するので、角膜トポグラフィの術中検出が可能となるから、手術の際に得られる角膜表面の一様性を客観的に評価することができる。実際に、本発明に係る配合物は、公知のマスキング流体とは異なり、角膜表面のくぼみ領域を満たすように迅速に分配されるだけでなく、問題の領域全体に、処置前に除去された上皮の代わりをなす膜を形成することができ、トポグラフィ検査に対して機能を的確に発揮することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

角膜の一様性を術中に制御することができれば、治療的フォトケラテクトミ（PTK）の技術を標準化することができるとともに、結果を一層精確なものとすることができ、しかも誘起される遠視および乱視のような負の結果の招来を低減することができるのは明らかである。

図 1 2 および 1 3 は、本発明に係る溶液を使用すると、PTK の際に明瞭なトポグラフィを行なうことができるとともに、角膜の術中制御を一層良好に行なうことができ、しかも処置を停止するかどうかを決定することができることを示している。

本発明に係るマスキング流体を適用するように特に設定された方法は、以下の工程を介して展開する。

10

【 0 0 1 9 】

術前試験

患者に、コンピュータ化されたビデオケラトグラフィ（テキサス州、ヒューストンのアイシス（EyeSys）・コーニアル・アナリシス・システム）を用いて完全な眼科試験と角膜トポグラフィ試験を行なった。更に、角膜パキメトリア（pachymetria）（即ち、角膜の厚さ）の検出を、光学的方法（スイス国、ベルンのハーグ・ストライト）と超音波検出器（カリフォルニア州、セントルイスのテクナー・オフトソニック）の双方を使用して行なうとともに、可能な場合には、内皮試験（日本国のキラー・コナン・スペキュラー）を行なった。

20

【 0 0 2 0 】

外科手術

周波数 2 0 H z、フルーエンシ（frequency）2 5 0 m J / c m²、スロット操作 1 0 x 2 m m、走査振幅 1 0 m m、走査速度 5 . 3 m m / 秒のパラメータを有する 1 9 3 n m のエスクラップ・メディテック・メル 6 0 のエキシマレーザを使用した。

使用されたレーザスロットの走査は、角膜の厚さを全体に亘って一様に小さくする態様で、角膜のほぼ全体をカバーする。

各処置の前に、切除の速度とレーザビームの均質性を、写真印画紙 A g f a / L 7 5 0 R C でチェックする。レーザビームの均質性が欠如している場合には、ガスを新しくし、あるいは技術的な欠点を除去して、かかる均質性を定めることが必要である。フルーエンシについては、レーザアームに配置された 2 つの指示インジケータを用い、処置全体を通じてオペレータによりチェックすることができ、可能であれば、術中に変更することができる。

30

【 0 0 2 1 】

各患者に、0 . 4 % のオキシブプロケインを滴下して局所麻酔を施し、次いで、開瞼器を適用した後に、角膜上皮を、改良されたデスマレス（Desmarres）パドルを用いて機械的に除去する。次に、本発明に係るマスキング流体を角膜に施用し、照射を開始することができる。

処置の際には、マスク流体のローリングの周波数のチェックは、流体のない乾燥領域を視認することができるフルオレセインにより行なわれるとともに、レーザビームが角膜組織に直接射突したときに行なう色 - 音変化およびマスキング流体の欠乏をチェックすることにより行なわれる。処置の際に使用されるマスキング流体の特性を利用して、トポグラフィおよび超音波パキメトリー制御を行なって、処置を受けた表面の実際の滑らかさおよび一様性と、残りの角膜の厚さの評価をそれぞれ行なう。

40

【 0 0 2 2 】

術後処置

術後の薬物処理は、調節麻酔剤およびコリリウム抗生物質の投与と、ジクロフェナックに基づきコリリウムで水和するコラーゲンシールドの適用とが必要となる。高鎮痛特性を有する N S A I D（モルホリン 1 2 m g i . m . と同等のケトロラクトロメタミン）を最初の 2 4 時間において 6 時間ごとに経口投与する。

再上皮形成処理の終了後に、治療的效果を有するコンタクトレンズ（アキュビュー、ジョ

50

ンソン・アンド・ジョンソン)を最初の2か月間施用する。
 コルチコステロイドは投与しなかった。

【0023】

術後調節

毎日の術後調節を、再上皮形成処理まで行ない、1、2、3、6および12カ月続けた。
 最初の月から開始し、各対照ごとに、角膜トポグラフィおよび内皮検査を含む眼科試験を行なう。

本発明の別の利点と特徴は、特定の態様および図面により一層的確に理解されるものである。

【0024】

【実施例】

本発明に係るマスキング流体を用いた臨床試験および2%HPMC溶液との比較
 以下の実験を、FVA 116と称する、以下のように配合された本発明に係る製剤に
 対して行なった。

	g / 100 ml	mmol / l
ヒアルロン酸ナトリウム	0.175	
NaCl	0.684	116
KCl	0.1942	26
Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	0.3221	9
Na ₃ クエン酸塩	0.0308	1.2
MgCl ₂ · 6H ₂ O	0.0091	0.45
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.0087	0.6
グルコース	0.0900	5

前記ヒアルロン酸ナトリウムは1,300,000~2,000,000ダルトンの分子量を有する。

【0025】

エキシマレーザによりPTKにおいて既に広く実験されているマスキング流体の配合に
 対する本発明の溶液の性能を評価するため、2重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース
 で粘性が付与され、以下においてFVC 001で示される現存の市販されている溶液
 を使用した。

臨床試験を治療的フォトケラテクトミで処置することができる角膜病に罹っている患者
 31人、即ち、ライス-ブエクラの異栄養質(8人)、グレーノーのパリンドローム(2人)、
 ザルツマンの退化(1人)、白斑(6人)、治療後の角膜炎(2人)、翼状片(3人)、
 角膜異物(1人)、数種の角膜病(3人)、角膜形成後の小結節(1人)、角膜
 びらん(1人)、アルカリやけど(2人)、照射後の角膜異色およびPRK(1人)に
 対して行なった。

患者を2つのグループに分け、一方のグループは、FVA 116で処置した21人
 あり、他方のグループはFVC 001で処置した10人であった。2つのグループに
 適用したエキシマレーザフォトケラテクトミの方法は、上記したものであり、使用の際の
 唯一の変因子は2つのマスキング流体(FVA 116およびFVC 001)の一方
 または他方である。違いはかかる1点だけであるので、メチルセルロースをベースとする
 マスキング剤で処理した患者のグループに対して術中のトポグラフィ制御を行なうことは
 不可能であり、角膜トポグラフィは手術後の、再上皮形成処理の終了時に検出された。

【0026】

PTK処置の結果を、上記した方法に従って処置の前後に制御を行なうことにより確認
 した。即ち、以下においてより詳細に説明するように、全ての患者に対して、
 レーザ処置前および12カ月まで毎月、自然のおよび矯正された視力、
 レーザ処置の前後および12カ月まで毎月、等球(equal-sphere)、球および円筒、
 レーザ治療前および12カ月まで毎月、かすみ
 についての評価を行なった。

【 0 0 2 7 】

知られているように、視力は、空間的な細部を理解しかつ区別する能力であり、より小さな網膜像の測度を与え、像の形態が認識される。視神経構成の疾患のあるなしに拘らず、視力は屈折エラーの存在により左右され、従って、これを測定するためには、他覚的方法（検影法、眼検査など）による屈折試験および自覚的方法（ドンダース法）を先行しなければならない。かかる試験の後に、臨床的な観点から一層重要な自然または非強制視力および矯正視力を、従来の方法を用いて検出することができる。

本発明のマスクング流体を使用して手術を行なった患者のグループと、HPMC溶液を使用して手術を行なったグループの双方についての、手術前（時間0）並びに1、2、3、6および12か月目の自然および矯正視力検査の結果を、下記の表2並びに図1および2のヒストグラムに示す。

【 0 0 2 8 】

【表2】

表2
視力試験

時間 (月)	自然視力 (/10)		矯正視力 (/10)	
	FVA 116	FVC 001	FVA 116	FVC 001
0	2	2	4	4
1	3	3	5	5
2	4	3	6	5
3	4	2	7	4
6	4	2	7	4
12	4	2	7	5

【 0 0 2 9 】

上記のデータから、本発明に係るヒアルロン酸ナトリウムをベースとするマスクング流体で処置した患者の自然および矯正の双方の視力は、基準値と比較した場合に、全ての時間において統計的に有意に（スチューデントのt-試験）改善されていることがわかる。これに対して、マスクング剤としてFVC 001で処置した患者については、最初の改善後の自然視力は、手術後3か月以内に基準値に戻り、一方、矯正された視力は処置の最初の2か月でわずかに改善し、次いで、基準値に戻り、処置後1年で多少改善している。治療的フォトケラテクトミの結果の適正な検討のための別の基準データは、単純な乱視屈折または不規則屈折を測定する多くの臨床において重要な角膜曲率の評価に関する。既に示したように、PTKの重要な観点の1つとして、不均質な光切除の結果として乱視および遠視を引き起こすことが挙げられる。

従って、処置を受けた全ての患者について、等球、球および円筒の値を検出した。本発明に係るマスクング剤で処理した患者のグループと、従来技術の流体で処理した対照グループの双方に関するかかる値を、下記の表3に示すとともに、図3～8に示す。

【 0 0 3 0 】

【表3】

10

20

30

40

50

表 3

角膜曲率の評価

時間 (月)	等球 (ジオプトリ)		球 (ジオプトリ)		円筒 (ジオプトリ)	
	FVA 116	FVC 001	FVA 116	FVC 001	FVA 116	FVC 001
0	-1.91	-2.92	-1.27	-2.41	-1.26	-0.75
1	-1.51	-0.61	-0.81	-0.71	-1.42	-1.01
2	-1.49	-0.55	-0.71	-0.75	-1.45	-0.81
3	-1.47	-1.22	-0.64	-0.25	-1.89	-2.01
6	-1.55	-1.24	-0.65	-0.97	-1.92	-1.81
12	-1.39	-1.25	-0.54	-1.11	-1.95	-1.83

10

【 0 0 3 1 】

上記した等球、球および円筒の値から、マスキング流体 FVA 116 を使用すると、H P M C と比較して球および円筒に対する負の効果を著しく低減することができ、更なる効果の完全になくすることができる。従って、不均質な切除により増大する遠視の影響を少なくするために適当なマスキング流体を使用し、かつ、術中のトポグラフィック検査を行なうことが有利であることは明らかである。

20

P T K の使用による結果の確認の基本は、かすみの確認にあり、これは実際には、治療的フォトケラテクトミを受けた患者に通常存在する角膜上皮または基質を混濁させるものである。

本発明においては、角膜の混濁の程度の定量は、下記のスケールに従って行なった。

H = 0 完全に透明な角膜

H = 0.5 接線方向の間接的な照明でのみ視認することができるわずかな混濁

30

H = 1 異なる角度のスロットで覆う極小の視認可能な混濁

H = 2 上皮と同等の厚みを有し、スロットによる直接照明で容易に視認することができる混濁

H = 3 中程度の密度と、直接光で良好な視認性を有し、虹彩の細部をわずかに少なくする混濁

H = 4 強い密度を有し、室内光で視認することができ、虹彩の細部を暗くする混濁

H = 6 カメラの全眼試験を阻止する混濁

下記の表 4 および 5 並びに対応する図 9 および 10 は、前記スケールに従って測定した、処置の前後の 2 つのグループの患者において検出されたかすみに関する値を示す。

【 0 0 3 2 】

40

【表 4】

表 4

角膜混濁（かすみ）試験

FVA 116で処置した患者

時間 (月)	パーセント値							
	5	4	3	2	1.5	1	0.5	0
0	100	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	4	10	19	38	19	10
2	-	-	-	19	38	14	19	10
3	-	-	10	9	33	14	24	10
6	-	-	4	14	14	19	29	10
12	-	-	-	14	14	29	19	24

10

20

【0033】

【表5】

表 5

角膜混濁（かすみ）試験

FVC 001で処置した患者

時間 (月)	パーセント値							
	5	4	3	2	1.5	1	0.5	0
0	100	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	40	30	30	-	-
2	-	-	20	30	30	20	-	-
3	-	-	10	40	20	30	-	-
6	-	-	-	45	11	11	33	-
12	-	-	-	34	11	22	22	11

30

40

【0034】

上記したデータから、基準値に対する角膜の混濁の減少は、HPMCで処置される患者と比べて本発明のマスクング流体で処置した患者に、より関係しかつ迅速に現われていることがわかる。

特に、マスクング剤としてFVA 116で処置した場合には、0から1の混濁度（完全

50

な透明からわずかな混濁)が患者の72%に12か月で検出され、1.5から2(わずかな混濁から上皮と同等の厚みの混濁)が患者の28%に検出されており、一方、マスキング剤としてFVC 001で処置した場合には、12か月で0~1の混濁度が55%の患者で検出され、1.5~2が45%の患者で検出され、混濁の減少は本発明のマスキング剤で処置した患者において一層迅速となっている。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、マスキング剤として本発明に係る生成物で処置したグループの患者に対するPTK処置の前後における自然の視力と強制視力の検出値を示すグラフである。

【図2】図2は、マスキング剤として従来技術の生成物で処置したグループの患者に対するPTK処置の前後における自然の視力と強制視力の検出値を示すグラフである。

【図3】図3は、図1の患者グループに対するPTK処置の前後における等球の検出値を示すグラフである。

【図4】図4は、図2の患者グループに対するPTK処置の前後における等球の検出値を示すグラフである。

【図5】図5は、図1の患者グループに対するPTK処置の前後における球の検出値を示すグラフである。

【図6】図6は、図2の患者グループに対するPTK処置の前後における球の検出値を示すグラフである。

【図7】図7は、図1の患者グループに対するPTK処置の前後における円筒の検出値を示すグラフである。

【図8】図8は、図2の患者グループに対するPTK処置の前後における円筒の検出値を示すグラフである。

【図9】図9は、図1の患者グループに対するPTK処置の前後におけるかすみの検出値を示すグラフである。

【図10】図10は、図2の患者グループに対するPTK処置の前後におけるかすみの検出値を示すグラフである。

【図11】図11は、トポグラフィに関するもので、本発明の溶液を用いたレーザ処置の前の角膜表面を示す写真である。

【図12】図12は、トポグラフィに関するもので、本発明の溶液を用いたレーザ処置の際の角膜表面を示す写真である。

【図13】図13は、トポグラフィに関するもので、本発明の溶液を用いたレーザ処置の際の角膜表面を示す写真である。

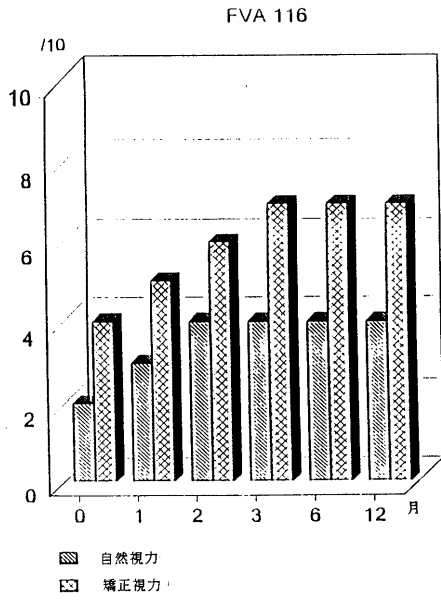
【図14】図14は、クエン酸塩を含む場合(- -)と含まない場合(- -)の本発明の粘度の挙動を示す流動曲線(粘度/剪断速度)である。

10

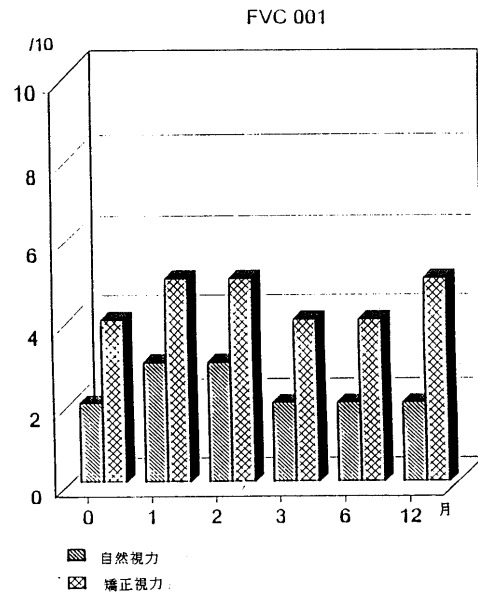
20

30

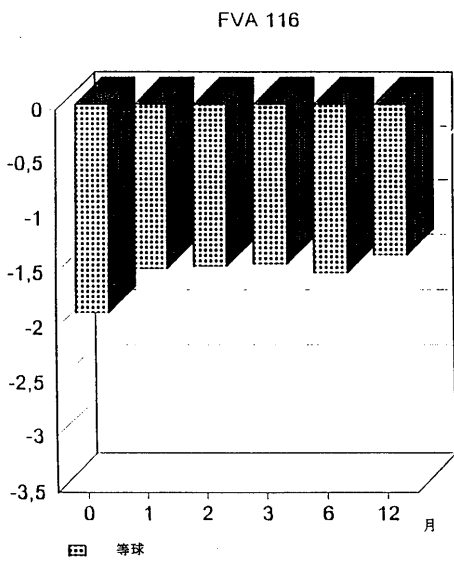
【図1】



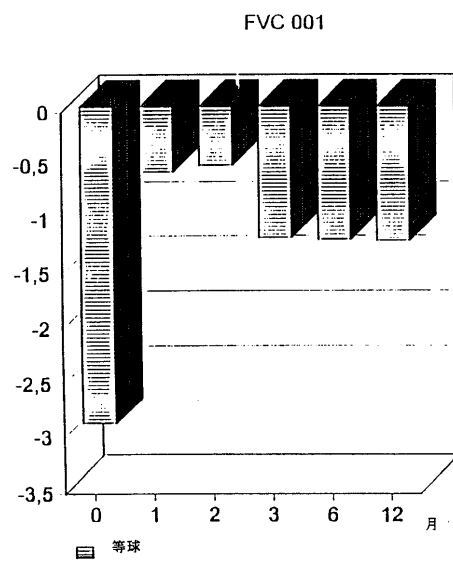
【図2】



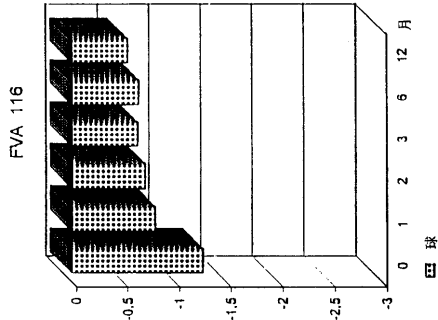
【図3】



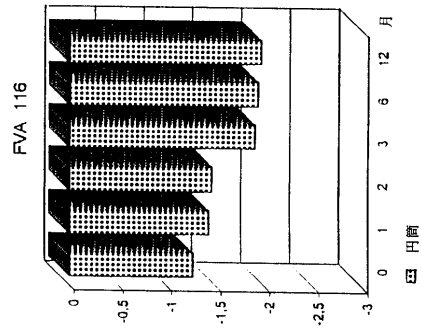
【図4】



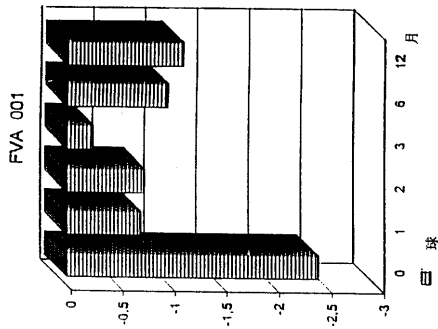
【図5】



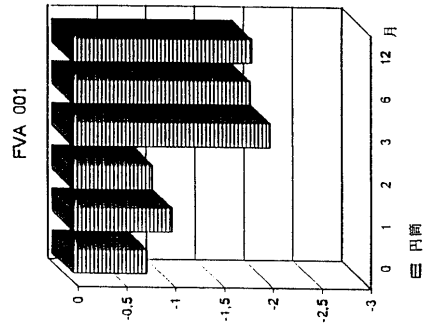
【図7】



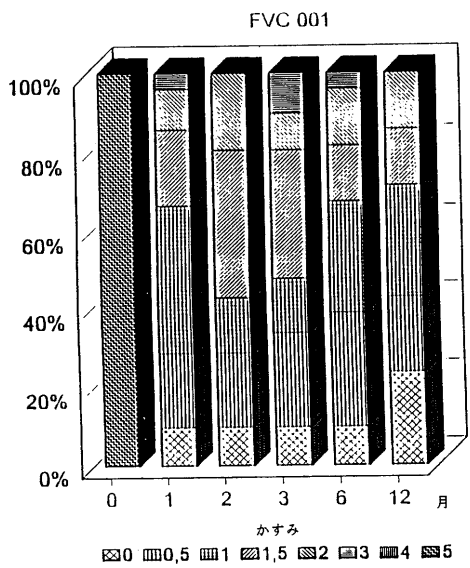
【図6】



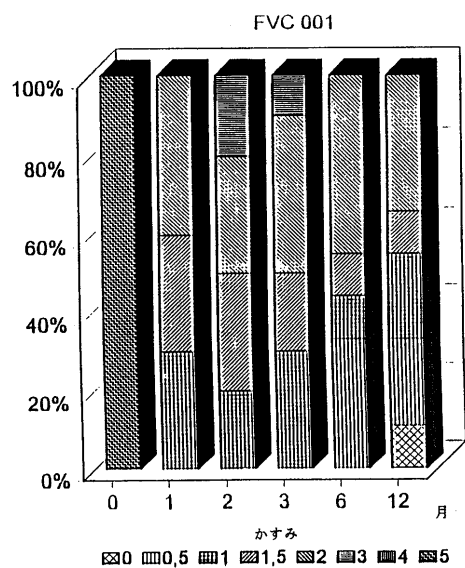
【図8】



【図9】



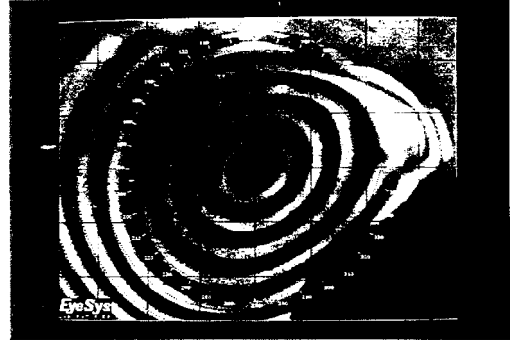
【図10】



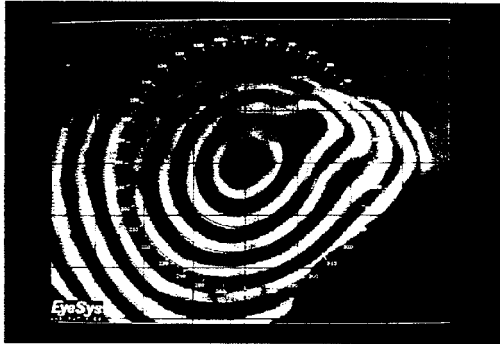
【図 1 1】



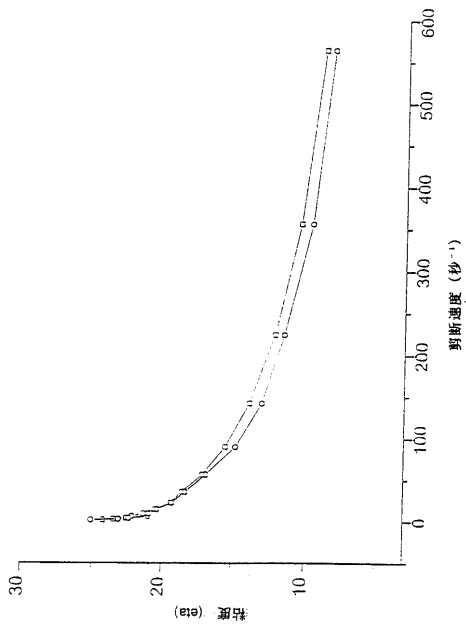
【図 1 3】



【図 1 2】



【図 1 4】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61L 31/00

A61F 9/007

C08B 37/08

WPI