

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16959

研究課題名（和文）眼表面摩擦係数測定機の開発と眼表面疾患診断における有用性の検討

研究課題名（英文）Developments of Frictional Coefficient Measuring Unit on Human Ocular Surface and Computational Program to Create Empirical Formula

研究代表者

坂根 由梨（Sakane, Yuri）

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00601478

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：瞬目する度に眼表面と眼瞼裏面には摩擦が生じており、摩擦が強くなると様々な疾患を引き起こす原因となる。眼表面の摩擦の状態を明らかにするため、この研究では眼表面の摩擦係数を測定できる装置の開発と、結果を解析して各々の眼表面の潤滑パターン（混合潤滑・流体潤滑・両者の中間）を分類して、眼表面がどのような摩擦状態にあるのかを調べるための、アルゴリズムを使った解析プログラムを開発した。また、この装置を用いてコンタクトレンズ装用とドライアイ症状への眼表面摩擦の影響検討し、装用2週間後ではコンタクトレンズの摩擦係数が有意に増加していることを調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼表面の摩擦状態を評価できる方法は現在のところない。今回開発した装置は低侵襲で眼表面の摩擦係数を測定することが可能であり、作成した解析プログラムで眼表面の潤滑状態を評価できた。またデータの集積や、より安定して測定できるよう測定機の改良が必要であるが、眼表面の摩擦状態を明らかにし、どういうメカニズムで眼表面にストレスを与えて疾患を引き起こしているのか、どういう要因が疾患のリスクになり得るのか解明する一つのツールとなり得る。

研究成果の概要（英文）：The mechanical friction between the upper eye lid and cornea during blinking causes various ocular surface diseases. The aim of this study was to investigate the lubricity of the ocular surface. To accomplish this, we developed an in vivo human ocular surface friction measuring system, and also developed a computational program using an algorithm for the empirical formulas to determine the lubricity. We also measured the frictional coefficient of the surface of the contact lenses with this device to investigate the effect of the friction on the contact lens discomfort (CLD). The frictional coefficient of contact lenses after 2 weeks of wear increased significantly.

研究分野：眼科学

キーワード：眼科学 眼表面摩擦

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

眼瞼と眼表面は常に接しており、瞬目の度に互いに摩擦が生じ、眼表面にストレスを与えている。この瞬目時の摩擦は、上輪部と上眼瞼の摩擦が原因である上輪部角結膜炎や、眼瞼縁の摩擦が原因であるLWEなどの瞬目関連疾患の原因となり、近年患者数が増加しているドライアイにおいても眼表面の乾燥による瞬目時の摩擦亢進が病態に深く関連していると考えられている。情報化社会の進展によるVisual Display Terminals (VDT) 作業時間の増加や、コンタクトレンズの普及により、ドライアイ患者数が年々増加しており、有病者は2200万人ともいわれている。ドライアイは、涙液の減少や質的变化によって涙液層が不安定になり、様々な不快な症状や視機能の低下を引き起こし、Quality Of Life (QOL) にも影響を与えることが知られており、軽視できない疾患となっている。眼表面の摩擦を評価することが可能となれば、瞬目関連疾患やドライアイの病態解明、診断や治療効果判定に、大きな進展をもたらすことになる。

### 2. 研究の目的

本研究は、眼表面の摩擦状態を評価するため、眼表面摩擦係数測定機 (Ocular surface tribometer: OTM) と測定データを整理し分析するための計算プログラムの開発が目的である。また、その装置を用いて実際に被験者に対して測定を行い、摩擦関連疾患の原因究明やドライアイの診断・治療評価などの臨床応用に可能か検討することも目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) OTMの開発

眼表面の摩擦の問題を解明するには、眼表面には涙液が存在し、瞬目時には眼瞼や眼球の動きがあるため、眼表面などの生体における摩擦の解明は実際には非常に複雑であり、眼表面の状態や摩擦の特性をより詳しく検討する必要がある。我々は眼表面では潤滑油としての涙液が存在する事から、機械工学における軸受の摩擦を応用し、眼表面の摩擦係数( $\mu$ )は涙の粘度( )、瞬目の速度(V)、眼瞼圧(N)に関係しているものと推定し、これらのパラメータを測定できるOTMの開発<sup>1,2)</sup>を行ってきた。今回の検討では、極微小力センサ(株)テクノアルファ, FRS-713)を用い、より低侵襲に高精度で測定できる装置の開発を行った。

#### (2) 解析プログラムの開発

軸受けの摩擦では潤滑状態を Hersey Number を用いてストライベック曲線という摩擦特性曲線を作成することで明らかにできる。その理論を応用し、ストライベック曲線に類似した眼表面の摩擦状態をあらわす摩擦特性曲線を作成するため、粒子群最適化法と遺伝的アルゴリズムのそれぞれを用いた解析プログラムを2つ作成した。それを用いて正常被験者6名6眼で摩擦特性曲線の作成を行った。

#### (3) 被験者を用いた測定

ドライアイ患者、特にコンタクトレンズ着用者におけるドライアイ症状と摩擦の関連を検討するため、7人7眼において装用前と装用10分後、装用2週間後でのコンタクトレンズ表面の摩擦係数測定を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) OMTの開発

軸受けの摩擦を応用して眼表面の摩擦を評価するには、摩擦係数、涙の粘度、プローブが眼表面を擦る速度、プローブから眼表面への圧力を測定する必要がある。今回の検討では涙の粘度( )は一定と考え、摩擦係数( $\mu$ )、プローブ移動速度(V)、プローブの垂直力(N)の3つを同時に測定できる装置が必要であった。我々は測定に使用するプローブに極微小力センサー(株)テクノアルファ, FRS-713)を用いることとした。先端直径が約3mmで材質もステンレスやシリコンなど変更が可能であり、眼表面により侵襲が少なく測定できるためである。このセンサーでは接触したものと間が生じた摩擦力(F)と垂直力(N)を測定でき、 $\mu = F/N$ の計算式から摩擦係数( $\mu$ )を算出できる。このプローブを固定して安定して眼表面を擦ることができ、またプローブを動かす速度が測定できるよう、ベルトとエンコーダーを組み合わせた装置を作成し、これらを組み合わせてOMTを完成させた(図1)。この装置を用いて測定を行ったところ、後述の(2)、(3)で示したように、眼表面の摩擦測定に有用であった。また、測定による有害事象はみられなかった。

OMTの問題点としては、プローブを手動で動かすため、プローブの移動速度と垂直力を一定にできないことが挙げられる。今回検討をすすめていく中で、この2つを一定化することができれば、摩擦係数のみで摩擦状態の良悪をある程度評価できる可能性が考えられ、またデータの再現性や正確性が向上する。そのため、プローブの固定装置にバネを用いて圧を安定させる装置や、

ベルトを一定速度で動かせるモーターの設置など改良を現在も行っている。

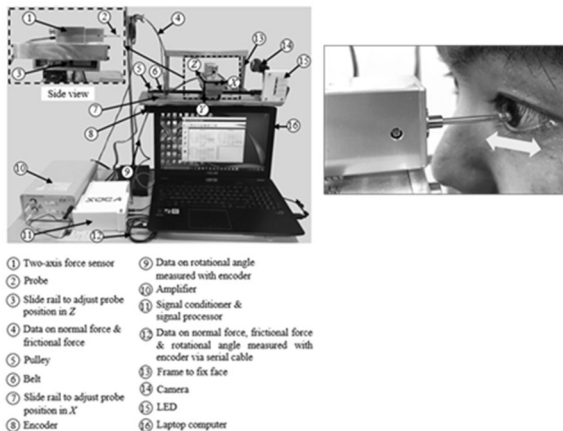


図1：Ocular surface tribometer：OTM

### (2) 解析プログラムの開発

機械工学の分野において、軸受などの金属の摩擦係数は Hersey Number ( $V/N$ 、 $V$ ：速度、 $N$ ：垂直力)で整理でき、潤滑の状態をストライベック曲線と呼ばれる摩擦係数特性曲線であらわされることが知られている。Hersey Number は金属の摩擦係数について提案されたものであり、生体の摩擦係数についてはそのまま使用することはできないため、我々は Hersey Number を参考にして、次式で表される新しい数量  $X$  ( $X = p_1 V p_2 / N p_3$ 、 $V$ ：涙の粘度、 $V$ ：プローブ移動速度、 $N$ ：プローブの垂直力、 $p_1, p_2, p_3$ ：任意の実数)を提案し、摩擦係数( $\mu$ )は  $\mu = p_4 X(n-4) + p_5 X(n-5) + \dots + p(n-1) X + p_n$  ( $p_4, p_5, \dots, p_n$  は任意の実数)という式で整理できると仮定した。実験データを上記で提案した式で整理する場合、最適なパラメータ、 $p_1, p_2, p_3, \dots, p_n$  を求める必要があるが、数値の組み合わせは膨大であるため、最適解を導き出す計算プログラムが必要である。そこで、粒子群最適化法を用いたプログラムと遺伝的アルゴリズムを用いたプログラムの2つを考案し、実験式の整理とそれを用いた摩擦特性曲線の作成を行った。

正常被験者6名6眼(男性6人、平均年齢  $21.1 \pm 3.7$  歳)に対し、角膜中央と耳側結膜を OTM で10回ずつ測定し、解析プログラムを使用して摩擦特性曲線を作成したところ、曲線の形状から混合潤滑を示したものが1名、混合～流体潤滑の中間を示したものが1例、流体潤滑の状態であったものが4名であり、このプログラムと OTM により各個人の眼表面の摩擦状態を評価できることが示された(図2)。今後の課題としては、より精度を上げること、プログラムの解析時間の短縮、煩雑な計算がまだ必要であるためそれらを簡易化できるようにプログラムの改良が必要である。そのために現在データを蓄積して、正常者とドライアイ患者の比較、臨床所見や自覚症状などと摩擦状態の関連などについても検討をすすめている。十分なデータの蓄積ができれば論文発表を行う準備もすすめている。

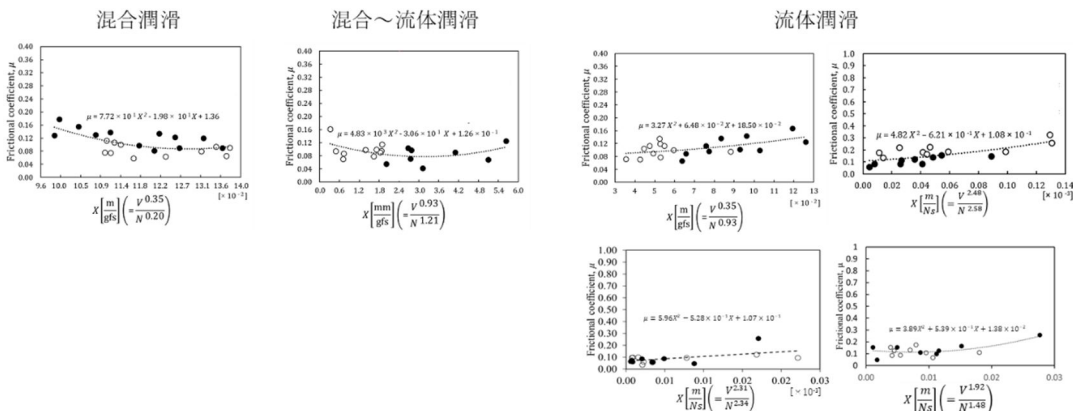


図2：摩擦特性曲線

### (3) 被験者を用いた測定

コンタクトレンズ装用でドライアイ症状などの不快感を訴える人は 80%程度いると言われて

おり、原因として涙液の蒸発亢進、涙液安定性低下などとともに、コンタクトレンズと眼表面の摩擦亢進も一因ではないかと考えられている。コンタクトレンズと眼表面の摩擦を直接計測することは不可能であるが、コンタクトレンズ表面の摩擦係数測定ならば可能であり、in vitro ではいくつか報告がある。OTM を用いれば装用した自然の状態での測定も可能と考え検討を行った。

7例7眼（男性5眼、女性2眼、平均年齢  $22.3 \pm 3.6$  歳）を対象に、ソフトコンタクトレンズ(SCL)装用10分後と2週間装用後のSCL表面を装用状態のままOTMで5回ずつ測定し、その摩擦係数を比較した。また、装用前のSCLについても固定具を用いてOTMで摩擦係数を測定した。測定時の垂直力とプローブ速度はリアルタイムでモニターし、一定となるようにした。測定の結果、装用前と装用10分後の摩擦係数に比較して、2週間装用後の摩擦係数は有意に高かった（図3）。この摩擦係数の上昇は、涙液中のタンパク質や脂質による汚れや、繰り返し使用したことによる表面の摩耗が関与していることが考えられ、摩擦亢進がコンタクトレンズ装用時の不快感の一因になっていることが示唆された。

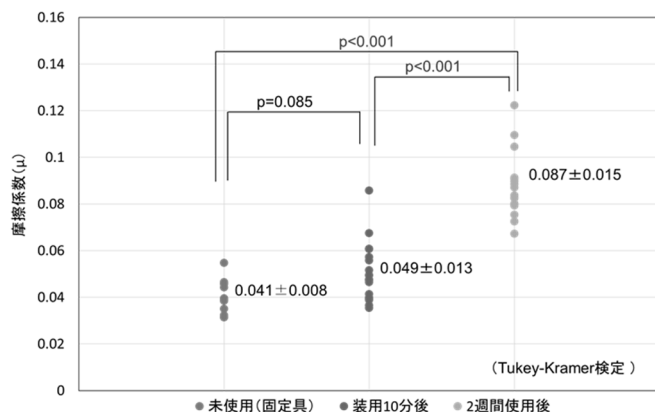


図3：装用時間によるSCLの摩擦係数の違い

#### 参考文献

- 1) Shingo Okamoto, Sarwo Pranoto, Yuto Ohwaki, Jae Hoon Lee, Atsushi Shiraishi, Yuri Sakane, Kiyohiko Ohta, Yuichi Ohashi : Development of a Physical Apparatus and Computational Program Employing a Genetic Algorithm and Least-Squares Method for Measuring the Frictional Coefficient of the Human Ocular Surface. The proceeding of the 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Systems 2016, Budapest, Hungary, August 16-17, 2016. Paper No. ICBES 106
- 2) 大脇雄登, 岡本伸吾, 李在勲, 白石敦, 坂根由梨, 太田清彦, 大橋裕一 : 眼表面摩擦係数測定機と遺伝的アルゴリズムを用いたデータ整理プログラムの開発 . 計測と制御, 56(7): 530-533, 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 坂根 由梨、白石 敦、山口 昌彦、岡本 伸吾、片岡 亮一郎、李 在勲、大橋 裕一
2. 発表標題 装用状態でのコンタクトレンズ表面摩擦係数測定を試み
3. 学会等名 角膜カンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立花 亮介、坂根 由梨、白石 敦、山口 昌彦、岡本 伸吾、片岡 亮一郎、李 在勲、大橋 裕一
2. 発表標題 Frictional coefficient of soft contact lenses on ocular surface measured with ocular surface tribometer
3. 学会等名 The association for research in vision and ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 昌彦、坂根 由梨、白石 敦、岡本 伸吾、片岡 亮一郎、李 在勲、大橋 裕一
2. 発表標題 Newly-developed Ocular Surface Tribometer can measure frictional coefficient of human ocular surface in vivo
3. 学会等名 The association for research in vision and ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂根 由梨
2. 発表標題 Ocular surface tribometer開発の試み
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 由梨、山口 昌彦、白石 敦
2. 発表標題 Development of Ocular Surface Tribometer
3. 学会等名 Asia dry eye summit (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------