

硫酸亜鉛点眼水の刺激・水素イオン濃度・混濁に関する研究

昭和34年10月29日 受付

信州大学医学部眼科学教室 (主任: 加藤教授)

松原 小一郎

Studies on Stimulus, P. H. and Trubidity of ZnSO₄ Eye-Lotion

Koichiro Matsubara

Ophthalmological Clinic, Shinshu University

(Director: Prof. S. Kato)

§ 緒言

点眼薬に関しては本邦でも既に幾多の研究業績が報告されている。

特に硫酸亜鉛水は従来最も多く使用されて来た点眼薬であり、長年月を経て硝酸銀、硫酸銅の捨てゝ顧られなくなつた今日尚常用される薬物として重要なものである。

然し抗生物質・ホルモン剤が隆盛を極める今日その薬効は過少に評価される傾向にあるが、他面抗生物質等の副作用が漸次注目されるに従い硫酸亜鉛に対する認識を新にする事は又意義のある事である。

本研究では硫酸亜鉛水をいかにしたら点眼時に最も刺激が少く、有効且つ変質する事なく使用出来るかについて検討した。

§ 材料及び方法

A 硫酸亜鉛水について

本実験に於ては健康な成人で外眼部に病変のない者30名計60眼を対象とし、0.3%, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 3.0%硫酸亜鉛の夫々をA, B, C, D, の4種の溶媒に溶き、その各々を

I 刺激

II 水素イオン濃度

III 混濁

について検討した。

A, B, C, D の各液は次の様なものである。

A: 0.9%食塩水に等張であるもの。

B: 1%食塩水を溶媒とするもの。

C: 1%硼酸水を溶媒とするもの。

D: 溜水を溶媒とするもの。

I 刺激

上述の各%硫酸亜鉛のA (0.9%食塩水に等張なもの), B (1%食塩水にとくもの), C (1%硼酸水に

とくもの), D (溜水にとくもの), 各液の中A液を常に標準として右眼に点眼し, B, C, D 各液は常に左眼に点じA液と比較し, 刺激の全くないか殆んどないものを(-), 明らかにあるものを(+)で表し, (-)の例数の多いものを優れたものとした。尚AはB, C, D と三回組み合せ実験したのでその(-), (+)の合計を以にしたものとB, C, D の値とを比較した。

II 水素イオン濃度

上記各濃度の点眼液を, クロム硫酸処理し煮沸したストマイの空瓶に分注し, 煮沸したゴム栓をほどこし, 初の1週間は連日, 次の4週間目迄は週に1回, その後6~7ヶ月目迄は月に1回東洋濾紙製水素イオン濃度試験紙で比色判定した。

III 混濁

水素イオン濃度測定に用いたものをその測定の数毎にその直後日立光電光度計により, フィルター66を用い溜水を対照として透過率を求めた。

他にクロム硫酸処理のみの500cc入試薬瓶に貯蔵した0.3%硫酸亜鉛A (0.9%食塩水に等張としたもの) 1.0%硫酸亜鉛A (0.9%食塩水に等張としたもの)の混濁, 沈澱の生ずる状態を観察した。

B 涙液について

I 滲透圧

点眼薬は涙液と等張で, 等水素イオン濃度のものが最も理想的であると言われて居るので涙液の滲透圧を間接的に知るために下記の実験をした。

40才以下で外眼部に病変のない成人30名計60眼を使用し, 第1回実験は0% (溜水) より1.7%食塩水に至る14種類のものを2種づつ適宜に組合わせ, それを同一人の左右眼に点じ, 硫酸亜鉛の場合と同様に刺激の有無を調べ, 第2回目実験はその優者同志を, 更

第1表 ZnSO₄ の 刺 激 比 較

記 号	0.3%				0.5%				1.0%			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
溶媒の種類 NaClに換 算した%	0.85% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.82% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.75% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O
刺 (-)	0.9	1.05	0.52	0.05	0.9	1.08	0.55	0.08	0.9	1.15	0.62	0.15
激 (+)	25 2/3	29	24	27	24	30	20	10	25	28	21	15
順 位	4 1/3	1	6	3	6	0	10	20	5	2	9	15
	3	1	4	2	2	1	3	4	2	1	3	4

記 号	1.5%				2.0%				3.0%			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
溶媒の種類 NaClに換 算した%	0.67% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.6% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.45% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O
刺 (-)	0.9	1.23	0.7	0.23	0.9	1.3	0.77	0.3	0.9	1.45	0.92	0.45
激 (+)	19 1/3	20	21	20	13 1/3	21	16	10	13 2/3	25	19	6
順 位	10 2/3	10	9	10	16 2/3	9	14	20	16 1/3	5	11	24
	3	2	1	2	3	1	2	4	3	1	2	4

に第3回目実験は第2回目の優者同志について検討した。

II 水素イオン濃度

本研究では外眼部に異常のない者11名22眼計68例について東洋濾紙製の水素イオン濃度試験紙を直接検裂の涙点部に挿入し比色計測した。その際2種の試験紙で異なる値が出た時はその平均値をとった。

§ 実験成績

A 硫酸亜鉛水について

I 刺 激

1) 各濃度別の刺激比較 (第1表)

上記各濃度共A (0.9%食塩水に等張とするもの), B (1%食塩水にとくもの), C (1%硼酸水にとくもの), D (溜水にとくもの) の4種をAを標準としてAは常に右眼に, 他は左眼に点眼し比較した結果第1表の様な成績を得た。

各濃度別に刺激の少ないものより列挙すると, 0.3%では, B (1%食塩水にとくもの), D (溜水にとくもの), A (0.9%食塩水に等張とするもの), C (1%硼酸水にとくもの); 0.5%及び1.0%ではB, A, C, D; 1.5%では C, B, D, A, 2.0%及び3.0%では B, C, A, D となる。各順位の合計は B=7, C=15, D=22 でBが最もよい。尚Bの滲透圧は食塩に換算して1.05~1.45%の範囲である。

2) 0.3%硫酸亜鉛の刺激比較 (第2表)

0.3%硫酸亜鉛に1%の割に食塩を加えたものについて1週間, 1ヶ月, 6ヶ月を経たもの3種類を外眼部に病変のない30名計60眼に, 1週目のものと1ヶ月目のもの; 1ヶ月目のものと6ヶ月目のものを夫々組にし, その1組づつを既述の方法で点眼し比較した。その結果1ヶ月目のものと1週目のものとは殆ど差はなく, 1ヶ月目のものと6ヶ月目のものでは1ヶ月目の方が比較的刺激的の少ない結果を得た。尚1ヶ月目のものは2回点眼を行ったので, その値の合計を2にし比較した。

第2表 0.3% ZnSO₄ の刺激比較

	1W	1M	6M
(-)	26	26 1/2	20
(+)	4	4	10

3) 1.0%硫酸亜鉛の上清と混濁の刺激比較

(第3表)

褐色粉末状沈澱を含む1.0%硫酸亜鉛水の上清の一部をとり, それと残部を振盪し一様に混濁させたものとの刺激を既述の方法で点眼比較した所沈澱を含む液が僅かに刺激が多かった。

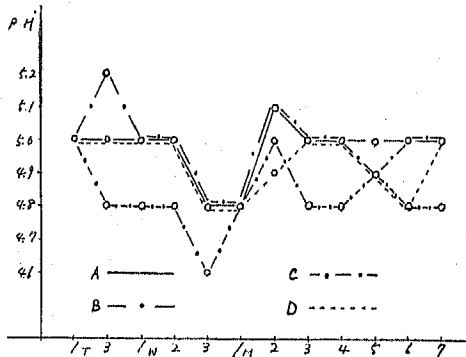
第3表 1.0% ZnSO₄ の上清と混濁の刺激比較

	上清	混濁
(-)	27	23
(+)	3	7

II 水素イオン濃度

1) 0.3%硫酸亜鉛水 (第1図)

A (0.9%食塩水に等張とするもの), B (1%食塩水にとくもの), D (溜水にとくもの) は大体水素イオン濃度 = 5.0を保っていたが C (1%硼酸水にとくもの) は此等に比し低く 4.8 前後の値であった。



第1図 0.3% ZnSO₄ のP.H.の推移

A (0.9%食塩水に等張とするもの) : 2週間目迄は 5.0 であったが 3週より1ヶ月にかけ最低値 4.8 と下つた。2ヶ月目には最高 5.1 と上り、3ヶ月目よりは 5.0 となり、7ヶ月に至つた。最高、最低両値の差は 0.3 であった。

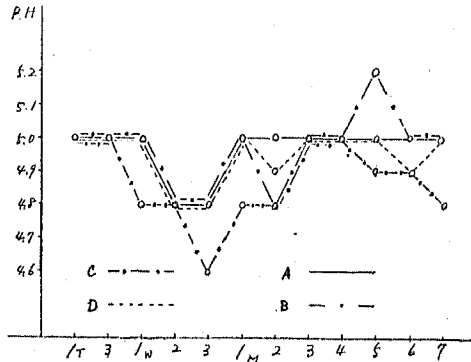
B (1%食塩水にとくもの) : 第1日は 5.0 であつたが 3日目に最高 5.2 となつた。1週間後 4ヶ月迄は A と同じ値をとり、最低値は 4.8 であった。5ヶ月目は 4.9 となり以後は 5.0 となり 7ヶ月目に至つた。最高、最低両値の差は 0.4 であった。

C (1%硼酸水にとくもの) : 第1日目は最高値 5.0 であつたが 3日目より 4.8 となり、3週間目には最低値 4.6 を示した。1ヶ月、2ヶ月は上昇し、夫々 4.8, 5.0 となり、次で 4.8, 4.9 の値をとり 7ヶ月に至つた。この値は全て A, B, D より一段と低く前半は A, B, D に略平行して上下した。最高、最低両値の差は 0.4 であった。

D (溜水にとくもの) : 1ヶ月迄は A と同じ値をとり最高 5.0 最低 4.8 であつた。2ヶ月以後は 4.8 等の値を示し 7ヶ月には 5.0 となつた。最高、最低両値の差は 0.2 であった。

2) 0.5%硫酸亜鉛水 (第2図)

A (0.9%食塩水に等張とするもの), B (1%食塩水にとくもの), D (溜水にとくもの) は略水素イオン濃度 = 5.0, C (1%硼酸にとくもの) は 4.8 前後を示した。



第2図 0.5% ZnSO₄ のP.H.の推移

A (0.9%食塩水に等張とするもの) : 1週間目迄は最高値 5.0 をとり、第 2~3週に最低 4.8 となり、1ヶ月目より 5.0 に復し 7ヶ月に至つた。最高、最低両値の差は 0.2 であった。

B (1%食塩水にとくもの) : 1ヶ月迄は A と同様経過をとり、2ヶ月目に再び最低値 4.8 となり、3~4ヶ月は 5.0, 5ヶ月目に最高値 5.2 となつた。以後 7ヶ月迄は 5.0 となつた。最高、最低両値の差は 0.4 であった。

C (1%硼酸水にとくもの) : 第 1~3日目迄は A と同じ値を示し、5.0 の最高値であつた。1~2週は 4.8, 3週には最低 4.6 を示した。その後 4.8, 5.0, 4.9 等の値をとり 7ヶ月目には 4.8 となつた。C は 4種の中最も低い値を示したが、A, B, D の変化と部分的には略平行して居た。最高、最低両値の差は 0.4 であった。

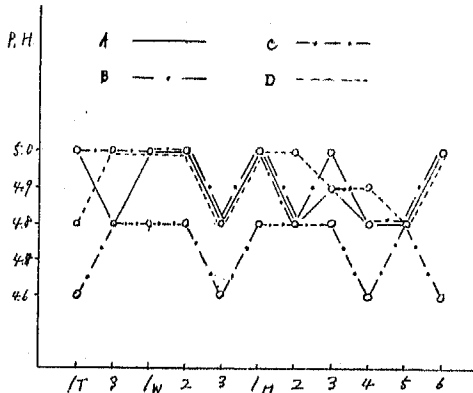
D (溜水にとくもの) : 1ヶ月迄は A と同じ値をとり最高値 5.0, 最低値 4.8 であつたがその後 4.9, 5.0 等の値をとり、7ヶ月には 5.0 となつた。最高、最低両値の差は 0.2 であった。

3) 1.0%硫酸亜鉛水 (第3図)

A (0.9%食塩水に等張), B (1%食塩水にとくもの), D (溜水にとくもの) は水素イオン濃度 4.9 の辺にあり、C (1%硼酸水にとく) は 4.7 にあつた。

A (0.9%食塩水に等張) : 第1日目は最高 5.0, 第3日は最低 4.8 を示したがその後 5.0, 4.8, 4.9 等の値をとり、6ヶ月目は 5.0 となつた。最高、最低両値の差は 0.2 であった。

B (1%食塩水にとくもの) : 1週より2ヶ月目迄は A と同じ値をとつた。その後 5.0, 4.8 等の値を示し 6ヶ月目には A と同様 5.0 となつた。最高 5.0, 最低 4.8 その差は 0.2 であった。



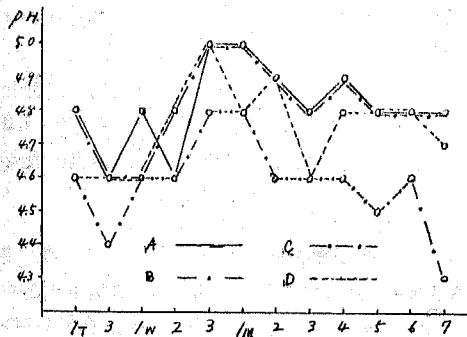
第3図 1.0% ZnSO₄ のP.H.の推移

C (1% 硼酸にとくもの) : 第1日は最低4.6, 3日~2週は最高4.8, その後4.6, 4.8, 5.0の値をとり6ヶ月は4.8となつた。前半はA, B, Dと略平行して居た。最高, 最低両値の差は0.2であつた。

D (溜水に溶くもの) : 第1日4.8, 第3日5.0であり, 第1週より1ヶ月迄はAと同じ値をとつた。その後5.0, 4.9, 4.8の値を示し6ヶ月には5.0となつた。最高5.0, 最低4.8その差は0.2であつた。

4) 1.5% 硫酸亜鉛水 (第4図)

A (0.9% 食塩水に等張), B (1% 食塩水にとくもの), D (溜水に溶くもの) は水素イオン濃度=4.8, C (1% 硼酸水にとくもの) は4.6の辺にあつた。



第4図 1.5% ZnSO₄ のP.H.の推移

A (0.9% 食塩水に等張) : 第1日4.8, 第3日は最低値4.6, 1週, 2週は夫々4.8, 4.6を示し, 3週~1ヶ月は最高値5.0, その後4.8となり, 5~7ヶ月は4.8となつた。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

B (1% 食塩水にとくもの) : 1日4.8, 3日は最低値4.6, その後4.6, 4.8を経て3週より7ヶ月迄Aと同じ値をとつた。3週~1ヶ月は最高5.0を示し

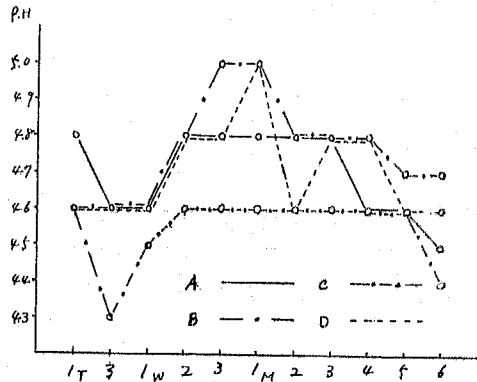
た。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

C (1% 硼酸水にとくもの) : 第1日は最高値4.6, その後4.4, 4.6, 4.8, 4.5等の値をとり6ヶ月は最低値4.3であつた。最高, 最低両値の差は0.3であつた。Cの値はA, Bに略平行して変動した。

D (溜水にとくもの) : 1週迄は最低値4.6をとり, 2週は4.8, 3週は最高値5.0, その後4.8, 4.9, 4.6を経て7ヶ月には4.7となつた。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

5) 2.0% 硫酸亜鉛水 (第5図)

A (0.9% 食塩水に等張), B (1% 食塩水にとくもの), D (溜水にとくもの) は4.8前後の値を示し, C (1% 硼酸水にとくもの) は4.5前後の値をとつた。



第5図 2.0% ZnSO₄ のP.H.の推移

A (0.9% 食塩水に等張) : 第1日目は最高値4.8をとり, その後4.6, 4.8, 4.6を経て6ヶ月に至り最低値4.5となつた。最低最高両値の差は0.3であつた。

B (1% 食塩水にとくもの) : 第1日より1週は最低値4.6, その後4.8となり, 3週~1ヶ月は最高値5.0を示した。2~4ヶ月4.8, 5~6ヶ月4.7となつた。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

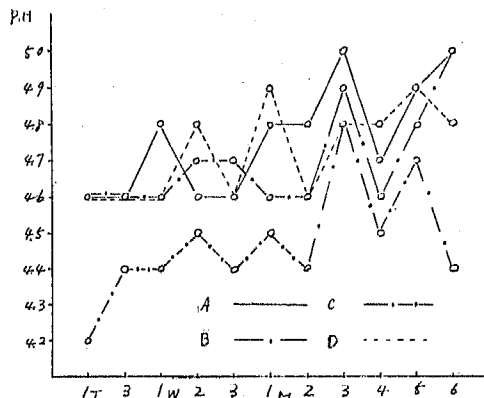
C (1% 硼酸水にとくもの) : 第1日は最高値4.6, 3日は最低値4.3, その後4.5, 4.6を示し, 6ヶ月目に4.4となつた。最高, 最低両値の差は0.3であつた。この値は略0.2の差を置きAの値に平行であつた。

D (溜水にとくもの) : 第1日~1週迄は最低値4.6, その後4.8となり1ヶ月は最高値5.0となつた。次で4.6, 4.8を経て5~6ヶ月には4.6となつた。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

6) 3.0% 硫酸亜鉛水 (第6図)

A (0.9% 食塩水に等張), B (1% 食塩水にとくもの)

の), D (溜水にとくもの) は水素イオン濃度=4.7~4.8の間にあり, C (1% 硼酸水にとくもの) は水素イオン濃度=4.4 前後の値をとつた。



第6図 3.0% ZnSO₄ のP.H.の推移

A (0.9% 食塩水に等張) : 第1~3日は最低値4.6をとり, 次で4.8, 4.6を示し3ヶ月は最高5.0であつた。4ヶ月には4.7, 5ヶ月には4.8, 6ヶ月には5.0の値を示した。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

B (1% 食塩水にとくもの) : 第1日~1週は最低4.6次で4.7, 4.6, 4.9, 4.8等の値を示しつゝ6ヶ月には最高値5.0となつた。最高, 最低両値の差は0.4であつた。

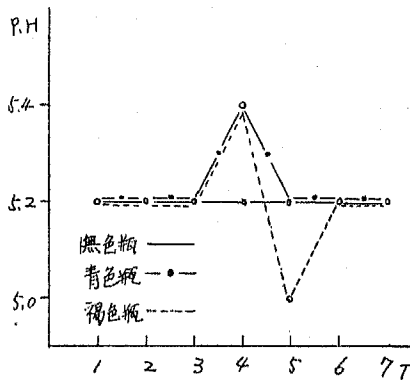
C (1% 硼酸水にとくもの) : 第1日目4.2と最低値を示し, 次で4.4, 4.5等の値を経て, 3ヶ月は4.8の最高値をとり次で6ヶ月目には4.4となつた。最高, 最低両値の差は0.6であつた。その値はAに略平行な変動を示した。

D (溜水にとくもの) : 第1日~1週迄は最低値4.6次で4.8, 4.6を示し1ヶ月には最高4.9その後4.6, 4.8, 4.9等の値をとり6ヶ月になつた。最高, 最低両値の差は0.3であつた。

7) 点眼瓶中の溜水の水素イオン濃度 (第7図)

無色, 褐色, 青色の三種の点眼瓶を水洗し溜水を満し, 翌日より7日間その水素イオン濃度を観察したが無色瓶では5.2で終始変わらず, 青色瓶は5.2であつたが4日目に5.4となり5日以後復旧した。褐色瓶も初は5.2で4日目に5.4となり5日目に5.0を示し, 6日目に旧に復した。

8) 0.3% 硫酸亜鉛水の温度による水素イオン濃度値 (第4表)



第7図 点眼瓶中の溜水のP.H.

各濃度共同時期に測定値の低くなる所謂グラフ上の谷をなした所があつたので, 0.3% 硫酸亜鉛水に於て35°, 30°, 25°, 20°, 15°C の各温度に24時間保存し, 水素イオン濃度の変動を検討したが各温度に於ける水素イオン濃度値に見る可き差はなく, グラフの谷は温度による水素イオン濃度の低下ではないと思はれる。

第4表 0.3% ZnSO₄ の温度によるpH値

	15°C	20	25	30	35
最高	5.1	5.2	5.1	5.0	5.0
最低	4.8	4.8	4.9	4.8	4.8

Ⅲ 混濁 (第5表)

4種溶媒に溶いた各濃度硫酸亜鉛をストマイ瓶に保存した場合の透過率は98~100%で6ヶ月間殆ど変化なく肉眼的にも勿論変化を示さなかつた。

500cc の試薬瓶に貯蔵した0.3% 硫酸亜鉛A (0.9% 食塩水に等張) 中には3ヶ月後白色雲糸状沈澱が生じ, 1.0% 硫酸亜鉛A (0.9% 食塩水に等張) 中には翌日褐色粉末状沈澱を生じたがこれ等は一定以上増加する事はなかつた。

白色雲糸状沈澱は検鏡により糸状菌を証明したが, サブロー培地の培養ではコロニーを生じなかつた。

褐色粉末状沈澱は検鏡により結晶を認めず, 温湯にはやく溶け, 強酸, 強アルカリには完全に溶け, チェン呈色反応により亜鉛を証明した。

B 涙液について

I 滲透圧 (第6~9表)

40才以上, 以下共に食塩水0.9~1.3%の間は殆ど刺激がなく, 又差異も明らかでないから涙液の滲透圧は此等濃度の食塩水に略一致し, 凡そ1% 前後の食

第5表 ZnSO₄ の透過率 (T%) の推移

%	0.3				0.5				1.0			
	溶媒の種類	0.85% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.82% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.75% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃
経過	透								過			
1日	100	99	99	99	100	100	100	100	99	98	99	99
3	99	99	99	99	100	100	100	100	99	99	99	99
1週	99	99	99	99	100	100	100	100	99	99	99	99
2	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
3	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
1月	99	99	99	99	99	99	99	99	99	100	99	99
2	99	99	99	99	99	99	99	98	100	100	99	99
3	99	99	99	98	99	99	99	98	100	101	100	100
4	100	99	100	100	100	99	100	99	100	100	100	99
5	100	99	100	99	99	99	98	98	99	99	99	100
6	99	99	99	99	101	100	100	99	100	99	100	100

%	1.5				2.0				3.0			
	溶媒の種類	0.67% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.60% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃	H ₂ O	0.45% NaCl	1% NaCl	1% H ₃ BO ₃

率 (T%)

1日	99	99	99	99	99	99	99	100	99	99	99	99
3	99	99	99	99	99	99	99	99	100	100	100	100
1週	99	99	99	99	99	99	99	99	100	99	99	99
2	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
3	99	99	99	99	99	100	99	98	100	99	99	100
1月	99	99	100	99	99	100	99	98	99	99	99	99
2	99	99	99	99	100	100	99	99	98	99	99	99
3	99	99	99	99	100	100	69	100	99	99	100	99
4	99	99	99	99	100	98	99	99	99	100	100	100
5	99	99	100	99	100	100	100	100	99	99	98	99
6	98	98	98	99	99	98	98	99	99	101	101	100

第6表 NaCl の刺激比較

刺激 %	1.1	0	1.2	0.3	1.3	0.5	1.4	0.7	1.5	0.8	0.9	1.6	1.0	1.7
(-)	30	27	30	29	29	23	28	26	25	26	27	24	30	25
(+)	0	3	0	1	1	7	2	4	5	4	3	6	0	5

第7表 NaCl の刺激比較

刺激 %	1.1	0.8	1.2	0.9	1.0	1.3	1.1	1.4
(-)	30	28	30	30	30	30	30	29
(+)	0	2	0	0	0	0	0	1

第8表 NaCl の刺激比較

刺激 %	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0	1.2
(-)	30	30	29	30	29	30
(+)	0	0	1	0	1	0

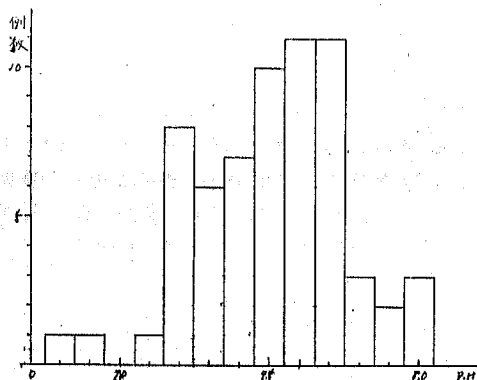
塩水と等張と見て差支ない。

第9表 NaCl の刺激比較 (40才以上)

刺激	0.9	1.0	1.0	1.1	1.0	1.2	1.0	1.3
(-)	14	13	15	15	15	14	15	15
(+)	1	2	0	0	0	1	0	0

Ⅱ 水素イオン濃度 (第8図)

水素イオン濃度は6.8~8.0の値を得た。その中7.6及び7.7は夫々11例, 7.5は10例で凡そ7.6であった。



第8図 涙液の P. H.

§ 考 按

薬剤学の成書によれば点眼水はなるべく涙液と等滲透圧, 等水素イオン濃度のものが望ましいとされている。その理由は水素イオン濃度, 滲透圧が涙液のそれよりずれることにより点眼時に疼痛が起り, 殊に高張のものでは往々にして眼に大害を与えることがあるからである²⁰⁾。

反面眼は0.5~2.0%食塩水位迄の張度の相違に堪えるし²⁰⁾, 水素イオン濃度のずれも, 高度の緩衝能を有する事と, 点眼量自体が僅かであるから1~2回使用するには余り大きな影響がないとも云われている²⁰⁾。しかし乍ら日常殊に患者が日々繁用するに当つては点眼薬の滲透圧や水素イオン濃度を全く無視する訳にはゆかない。従つて正常眼の涙液の滲透圧, 水素イオン濃度がどの位の値であるかを先づ知る必要がある。この問題については既に多くの研究がある。

涙液の滲透圧については従来血液より高張で1.3~1.4%食塩水に相当すると云う成績が多かつたが Kr-

ogh は蒸気圧法で0.9%食塩水に相当すると云う結果を得²⁰⁾, デンマーク薬局法調査会の Lund, Niersen 等の研究でも涙液の氷点降下度は0.52°C で血清のそれと等しく0.9%食塩水に一致すると述べている²¹⁾。

又中島は角膜の新陳代謝の実験から0.9~1.1%, 大体1%の食塩水が眼の生理的食塩水であるとした⁸⁾。

私わ食塩溶液の点眼法より0.9~1.3%の間には殆んど刺激上の差がない事から涙液の滲透圧は凡そ1%前後の食塩溶液と等張であるとするのが妥当と考える。

又老人では青壯年者と異なるのではないかと考え検査したが特に変化はなかつた。

Feldman によれば涙液の水素イオン濃度は病変の有無には余り関係はないが, 個人差が多く左右眼でも必ずしも同一でなく5.2~8.35に及び大部分は7.0~7.5であると云う²²⁾。この他7.6~8.6を示すと云う者⁷⁾, 7.8~8.2を挙げるもの¹⁹⁾, 7.2~8.2とする者²³⁾, 或は7.49とする者がある²⁴⁾。

本実験では涙液の水素イオン濃度は6.8~8.0に亘つたが7.5~7.7が最も多かつた事から大体7.6前後であると考えられる。

この涙液の値から点眼薬の滲透圧を1%食塩溶液に等しくし, 水素イオン濃度を7.6前後に保てば最も刺激の少いものを得ると推定される。

しかし乍らこゝにとり上げた硫酸亜鉛は水溶液とした場合, 滲透圧はそのまゝでは1%食塩水と等張にはならぬし, 水素イオン濃度もかなり酸性側に傾き, 点眼に際して当然眼を刺激することになる。

中村は0.3%硫酸亜鉛に1.3%の割合に食塩を加えると刺激が少くなることを認めて推奨し, これは硫酸亜鉛の腐蝕作用が食塩によつて抑制されるためであろうとした^{1)②③)}。宇山は1%食塩, 2%硼酸或は10%グリセリン添加をすすめた²⁵⁾。

本実験では涙液が略々1%食塩に等張であるとの成績から1%食塩を溶媒とする B, 0.9%食塩に等張である A, 1%硼酸を溶媒とする C, 溜水を溶媒とする D の各々について比較した。

その結果0.3%硫酸亜鉛では A (0.9%食塩に等), B (1%張食塩を溶媒とするもの), C (1%硼酸を溶媒とするもの), D (溜水を溶媒とするもの) の間には刺激の差は殆どなく, 0.5%, 1.0%硫酸亜鉛では B (1%食塩を溶媒とするもの) が最も刺激が少く, 以下 A (0.9%食塩に等張), C (1%硼酸を溶媒とするもの), D (溜水を溶媒とするもの) の順となり, 1.5%硫酸亜鉛では C (1%硼酸を溶媒とす

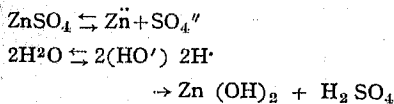
るもの), B (1%食塩を溶媒とするもの), D (溜水を溶媒とするもの), A (0.9%食塩水に等張なもの), 2.0%, 3.0%硫酸亜鉛では B (1%食塩を溶媒とするもの), C (1%硼酸にとくもの), A (0.9%食塩に等張なもの), D (溜水を溶媒とするもの) の順で1%食塩を溶媒としたBが最も刺激が少なかった。

滲透圧のみを問題とすれば0.9%食塩に等張になる様に調整したAが何れの濃度の硫酸亜鉛でも点眼に際し最も刺激が少いことが期待されたにも拘らず、実際には1%食塩を溶媒とした場合が優れていたことは、硫酸亜鉛では涙液と等張である以外に尚因子があると考えざるを得ない。

では此等硫酸亜鉛溶液の水素イオン濃度はどの様であるかと云うと、何れも涙液の水素イオン濃度よりかなり低く4.8~5.0を示した。しかし1.5%硫酸亜鉛の場合の刺激はC(1%硼酸にとくもの), が最も少く以下B(1%食塩にとくもの), D(溜水にとくもの), A(0.9%食塩に等張としたもの)の順でその水素イオン濃度は、1%硼酸にとくCが4.6, 1%食塩にとくB, 溜水にとくD, 0.9%食塩に等張なAは4.8~5.0であり、3.0%硫酸亜鉛の場合の刺激の点では1%食塩にとくB, 1%硼酸にとくC, 0.9%食塩に等張なA, 溜水にとくDの順でこの際の水素イオン濃度は0.9%食塩に等張なA, 1%食塩にとくB, 溜水にとくDが4.7~4.8, 1%硼酸にとくCは4.4となつていて、本実験に関する限り水素イオン濃度と刺激との間には一定の関係を認め難かつた。

小口・中島は点眼薬の水素イオン濃度は殆ど全てが7.0以下の酸性であると報告したが^⑨, 此等を日常使用しても何等認む可き害が起らない。たゞRouletその他の人々が云う如く^⑩酸度の強いもの程刺激が強いことは念頭におく要がある。

硫酸亜鉛を水に溶くと解離して



となり硫酸からの多量のHイオンにより酸性を呈する。従つて濃度の上昇に伴つて酸性も増して来る。

これに食塩を加え涙液と等張とすると水素イオン濃度も幾分中性に傾くとの報告^⑪もあるが私の実験では食塩の添加で水素イオン濃度には認む可き変化を来さなかつた。

以上の二点即ち滲透圧と水素イオン濃度の面から硫

酸亜鉛点眼薬の刺激を要約してみると、水素イオン濃度は4.4~5.0位では刺激に対して余り影響がなく、滲透圧も涙液と等張とすることのみでは最良のものが得られない。1%食塩水は正常涙液と等張であるがこれで硫酸亜鉛を溶くと滲透圧は硫酸亜鉛の量だけ上昇する。0.3~3.0%の硫酸亜鉛の1%食塩溶液は食塩に換算して1.05~1.45%でこれはKrogh或はデンマーク薬局法が涙液の滲透圧を0.9%食塩水としたもの又は私が得た1%食塩水に比して大きな値となる。かゝる値が却つて刺激が少いのは食塩が水に溶けてNaとClイオンに分れ硫酸亜鉛が解離して生ずるZnとSO₄イオンとの間に僅かながら化合が起り、刺激を減ずるのではあるまいかと考えられる。

松清は硫酸亜鉛の刺激は滲透圧、水素イオン濃度以外に亜鉛イオンの知覚神経終末の蛋白との結合によるものがあると主張したが^{⑫⑬}, 上述の推論が正しければ恐らくZnイオンが食塩の添加で減少し、そのためには少くとも1%食塩を必要とすると考えられる。さて硫酸亜鉛溶液は調剤後日を経ると変化しそれに伴つて刺激も増減すると云はれる。小口は刺激の本態は保存中に生ずる沈澱物中の化学的変化物である白色粉末状沈澱で同時に屢々認められる雲糸状沈澱ではないと述べた^⑭。これに対し時日を経る程刺激が少くなると云う反論もある^⑮。即ち刺激の増加は保存中点眼瓶から遊出するアルカリによる水素イオン濃度の変化及び不溶性の水酸化亜鉛の生成が主因で若し減少するとすれば亜鉛イオンの減少によるためであろうと説明されている^{⑯⑰}。又瓶口接着部の摩擦による金剛砂末又は磨り合はせの摩擦による硝子細末も刺激物質としての一役を担うと云はれる^⑱。

本実験ではストマイ瓶に分注したものでは長期間の放置でも沈澱、混濁共に生じなかつたが、500cc 試薬瓶に貯蔵した1.0%硫酸亜鉛に褐色粉末状沈澱が僅かに認められ、他に少量の白色雲糸状沈澱及び硝子細末が極少量認められたものがあつた。既述の如くこの中白色雲糸状沈澱は検鏡により糸状菌を証明し、褐色粉末状沈澱は水に難溶性の物質で、強酸、強アルカリに溶け呈色反応により亜鉛を証明したことから水酸化亜鉛と考えられた。而して褐色粉末状沈澱を含む液はその上清に比し点眼時幾分刺激が多かつた。

硫酸亜鉛を1%食塩で0.3%に溶いた液の調剤後1週間目と1ヶ月目のものとは殆ど刺激の差はなく、1ヶ月目と6ヶ月目とは1ヶ月目の方が比較的刺激が少いとの結果を得た。

この様に長期保存した場合の硫酸亜鉛溶液の水素イオン濃度は瓶内によれば、はじめ5.4であつたものが

5日目には6.0に上昇すると云い²⁶、同氏等の最近の実験でも調剤直後の収斂剤の水素イオン濃度は5.0～6.0であるが矢張り4日後位にいずれも水素イオン濃度値が幾分高くなつていて、これは恐らく硝子瓶から折出するアルカリに影響されたものと推論を下している²⁶。白幡等は無色、褐色、青色の三種の点眼瓶を水洗して溜水を満し、翌日その水素イオン濃度を測ると著しく高まるが酸で洗つておくと水素イオン濃度を増加せしめる事が少く、一般に褐色瓶はアルカリ溶出が大きく、青色瓶がこれに次ぎ無色瓶は最も少いと述べた²⁶。越智はアルカリ溶出を防ぐためには硬質硝子を用い且つ、硝子中のアルカリを中和する方法を施すか、点眼液そのものに適当な薬物を混和するのがよいと云い²⁷、宇山は硬質硝子を用いるのが最もよいがそれが出来ない場合には使用前に塩酸を加えて煮沸滅菌すれば防ぎ得ると述べている²⁸。

私は白幡等の実験を追試したが7日間の観察で水素イオン濃度の変動は認められなかつた。又長期貯蔵した各種硫酸亜鉛溶液の水素イオン濃度を日を異にして測定した結果は硫酸亜鉛の濃度の高いものでは多少変動を示すが何れも6ヶ月後では調整直後と同じ値を示した。而してその変動はアルカリ側に傾くと云うのではなく寧ろ酸性側に傾いた。この変化は一つには瓶をクロム硫酸で処理したことによるものであろう。

又温度の変化を疑つて15°～35°Cの範囲で検討したのが温度の上昇により水素イオン濃度値は変化を来さなかつた。

以上のことから硫酸亜鉛点眼薬は従来から云われた如く食塩の添加により点眼時の刺激を減少せしめる。しかし食塩量は1%がよく、硬質硝子瓶に保存する限では長期に互つても混濁、沈澱を来さず水素イオン濃度も殆ど変わらないことを知つた。

使用した硫酸亜鉛溶液の水素イオン濃度はかなり酸性であるが、点眼量自体が少量であることと結膜囊或は涙液が緩衝能を有するためこの範囲の水素イオン濃度は余り考慮する必要がない。食塩添加による刺激度の減少は単に滲透圧を調整すること以外にZn, SO₄イオンがNa, Clイオンと僅かに結合するために生ずるものと思はれる。

§ 結 論

1. 硫酸亜鉛水の刺激は1%食塩水に溶いたものが最も少なかつた。貯蔵した場合生ずる褐色粉末状沈澱も著しい刺激を与えるものではない。
2. 硫酸亜鉛水の水素イオン濃度は各濃度共に調剤直後は4.2～5.2の間にあり、時日と共に多少の変動

を示すが、6ヶ月後では調剤直後の値と変わらない。濃度は低いもの程水素イオン濃度値は高く、変動は濃度の高いもの程大きい傾向にある。

3. 硬質硝子製のストマイ瓶に保存したものでは6～7ヶ月間全く混濁を来さない。しかし500cc試薬瓶中に貯えたものの中には糸状菌が発生したものと、水酸化亜鉛と考えられる褐色粉末状沈澱を生じたものがあったが共に微量であつた。

4. 正常涙液の滲透圧は点眼法によれば1%食塩水に等しいと見做される。

5. 正常涙液の水素イオン濃度は6.8～8.0で凡そ7.6前後である。

6. 此等より硫酸亜鉛点眼薬は低濃度で1%食塩水を溶媒として調整したものでは例え長期間貯蔵しても大なる刺激を目に与えるものではない。

拙筆に臨み、御指導、御校閲を賜つた加藤教授、早野助教授に深謝し、御協力を頂いた薬局浅川、北信病院小山、高橋、鈴木の諸氏に感謝します。

参 考 文 献

- ①中村文平：点眼薬及び眼洗滌薬の改良に関する実験的研究 日眼 21：1400 (大6) ②中村文平：点眼薬及び眼洗滌薬の改良に関する実験的研究 日眼 21：1523 (大6) ③中村文平：点眼薬及び眼洗滌薬の改良に関する実験的研究 日眼 22：17 (大7) ④小口忠太：点眼薬について 日眼 21：830 (大6) ⑤小口忠太：点眼薬殊に結膜水に対する点眼瓶の有害作用に就て 眼臨 14：22 (大8) ⑥矢野重弘：点眼薬殊に結膜水に対する点眼瓶の有害作用に就てを讀みて 眼臨 14：122 (大8) ⑦楠或承：涙液のアルカリ度に就て 日眼 26：567 (大11) ⑧小口忠太：中島実：眼分泌物及び点眼水の水素イオン濃度について 日眼 31：134 (昭2) ⑨黒瀬雄逸：邦人健康者涙液水素「イオン」濃度に就きて 日眼 32：93 (昭3) ⑩松林綾太：点眼水改良に関する小実験 実眼 15：16 (昭7) ⑪高良武春：角膜新陳代謝に就て 日眼 40：1595 (昭11) ⑫竹田公爾、村田儀平：亜鉛点眼水の知見補遺 実眼 21：817 (昭13) ⑬松清哲夫：重金属塩類点眼薬に関する研究 (第一報) 日眼 46：95 (昭17) ⑭松清哲夫：重金属塩類点眼薬に関する研究 (第二報) 日眼 47：46 (昭18) ⑮松清哲夫：重金属塩類点眼薬に関する研究 (第三報) 日眼 48：538 (昭19) ⑯松清哲夫：重金属塩類点眼薬に関する研究 (第四報) 日眼 48：621 (昭19) ⑰倉地与志：点眼薬と角膜新陳代謝 臨眼 2：139 (昭23) ⑱宇山安夫：眼

科治療の理論と実際 36 (昭24) ⑨中泉行正：投薬
用点眼瓶と薬剤の変質を防ぐ法 臨眼 5 : 4 (昭26)
⑩清水藤太郎：薬剤学 274 (昭28) ⑪宇山安夫：
日本眼科全書 VI : I : 36, 59 (昭30) ⑫牧内他：
点眼薬の水素イオン濃度について 眼紀 10 : 460 (昭
34) ⑬青木大：点眼薬製剤上の考察 眼紀 10 : 448
(昭34) ⑭永山寛：眼疾患に際し涙液の水素イオン
濃度は如何に変化するか 綜眼 36 : 1 (昭16) ⑮牧
内：宇山著 眼科治療の理論と実際 37 ⑯白幡他：
点眼瓶及点眼薬に関する試験 公衆保健協会誌 11 : 9
(昭10) ⑰越智貞見：点眼薬の混濁防止法に就て
治療及処方 5 : 1617 (大13) ⑱Krogh A, Lund
C. G. and K. Pedersen-Bjergard : The Osmotic

Concentration of Human Lacrymal Fluid. Acta
Physiol. Scandinav. 10 : 88 (1945) ⑲Feldman
J. B. : pH. and Buffers in Relation to Ophthal-
mology. Arch. Ophthal. 22 : 797 (1937) ⑳Ro-
ulet, E. L. : Sur des causes de sensibilité à l'inst-
illation les collyres, Rôle de l'acidité et de l'alea-
rinité appréciés en pH d'après la méthode de
Soerensen. Ann. d' oculist. 160 : 241, 1923 (Ref.
Zbl. ges Ophth. 10 : 428 1923) ㉑Lund. Nielsen
：清水著 薬剤学 232 ㉒Rexed, U. : The pH of
the lachrymal fluid determind by a capillary mi-
cro-glass electrode. Acta Ophthal. 36 : 711, 1958
(Ref. Zbl. ges. Ophthal. 75 : 251, 1959)