

# イソプロピルウノプロストンの屈折・調節系に対する影響

大塚 紀佳, 吉富 健志, 土屋 邦彦, 鶴飼 一彦, 大木 千佳, 石川 哲

北里大学医学部眼科学教室

## 要 約

プロスタグランジン関連物質であるイソプロピルウノプロストン(isopropyl unoprostone) (レスキュラ®) の点眼による屈折, 調節系への影響を検討した。その結果, 明らかな眼圧降下があるにもかかわらず, 屈折には有意な変化は認められなかった。調節では dark focus of accommodation でわずかな遠視化が認められたが, 調節力, 調節遠点, 調節近点には明らかな変化はなかった。

以上の結果, イソプロピルウノプロストンの毛様体筋弛緩作用は小さいと考えられた。したがって, その眼圧降下作用は毛様体筋弛緩作用以外のメカニズムを考える必要がある。(日眼会誌 100: 531-534, 1996)

キーワード: プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$ , 屈折, 調節, 毛様体筋, 眼圧

## Effects of Topical Application of Isopropyl Unoprostone on Refraction and Accommodation

Norika Otsuka, Takeshi Yoshitomi, Kunihiko Tsuchiya,  
Kazuhiko Ukai, Chika Ooki and Satoshi Ishikawa

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

## Abstract

The effect of topical application of prostaglandin-related compound isopropyl unoprostone on refraction and accommodation were examined. Topical application of isopropyl unoprostone obviously reduced the intraocular pressure, but no significant change in refraction was observed. Amplitude of accommodation i.e., near point and far point of accommodation, were kept unchanged, although isopropyl unoprostone produced a slight hyperopic

shift in dark focus of accommodation. These findings suggest that the reduction of intraocular pressure needs to be explained by a mechanism other than the relaxation of ciliary muscles. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 531-534, 1996)

Key words: Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , Refraction, Accommodation, Ciliary muscle, Intraocular pressure

## I 緒 言

近年新しい緑内障治療薬として臨床応用されているイソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)の眼圧降下作用は, ぶどう膜一強膜流出路からの房水流出の増加によることが知られている<sup>1)2)</sup>。これはネコ, ウシ, サル, ヒトの *in vitro* の実験結果から, 毛様体筋の弛緩による考えと細胞外成分の減少による毛様体筋間の間隙の拡大による考えとがある<sup>3)~6)</sup>。いずれにしても毛様体筋に影響を与えるとすれば, 調節や屈折に影響があると考えられるが, これに関する報告はほとんどない。そこで今回, 我々はイソプロピルウノプロストン点眼により

屈折, 調節に対する影響を検討したので報告する。

## II 方 法

### 1. 対 象

対象は, 20~31歳の軽度屈折異常以外に眼科的異常のない正常被験者, 10例18眼である。その内訳は男性1例(2眼), 女性9例(16眼), 平均年齢は  $27.0 \pm 4.6$  歳で, 屈折(180度経線における屈折, 詳細は後述)は平均  $-0.57 \pm 0.89$  D (範囲は  $-2.06 \sim +0.97$  D) である。軽度の屈折異常は存在してもコンタクトレンズなどの使用経験はないものとした。また, 1.0 D 以上の乱視眼は対象から除外した。

別刷請求先: 228 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 大塚 紀佳  
(平成7年12月18日受付, 平成8年2月20日改訂受理)

Reprint requests to: Norika Otsuka, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University,  
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken 228, Japan

(Received December 18, 1995 and accepted in revised form February 20, 1996)

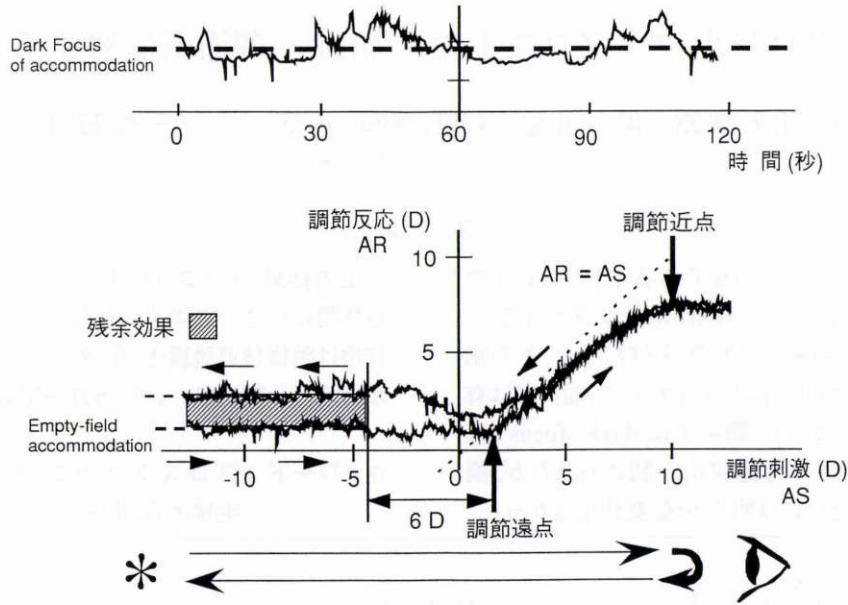


図1 実際の測定例.

上段が dark focus of accommodation の測定例で、横軸は時間を示す。下段が調節準静的記録の測定例で、横軸は調節刺激 AS (accommodative stimulus)、縦軸は調節反応 AR (accommodative responses)を示す。

2. 装置

測定に用いた装置は、鶴飼ら<sup>7)</sup>が開発した、改造したオートレフラクトメーターで、Badal 光学系の視標提示装置を内蔵している。調節刺激である指標を調節の静的特性を損なわない範囲の一定速度で連続的に変化させ、その際の調節反応を記録する。実際の測定例を図1に示す。この図から矢印で示すように調節遠点、調節近点を求めた。なお、原点から左方は凸レンズを負荷した状態に相当し、empty-field accommodation (以下、EF) とみなすことができる。今回は被験者に指標が全く捕えられない位置、すなわち遠点から 6 D 以上の遠方の範囲で、比較的安定している部分の眼屈折値と遠点との差を求め EF とし、調節負荷前後でのこの EF の差を残余効果として求めた。また、この装置の内部照明と視標を消すことにより、dark focus of accommodation (以下、DF) の測定も可能となっている。DF の測定は 2 分間、暗室で測定し、1 秒おきに約 110 個の値をデジタル化したデータとして読み取り、その平均を求めた。屈折値の測定は NIDEK 社製 AR-1100 オートレフラクトメーターで片眼ずつ 1 秒おきに 10 回測定し、平均した。得られた S 値と C 値をもとに 180 度経線での屈折を求めた。この処置は調節測定が 180 度経線で行われており、そのデータの比較を容易にするために行った。

3. 使用薬剤

使用薬剤は、プロスタグランディン F<sub>2α</sub> の代謝化合物である 0.12% イソプロピルウノプロストン点眼液(レスキュラ®)を用いた。

4. 手順

手順は図2に示す通りで、対照として 15 分間の暗順応

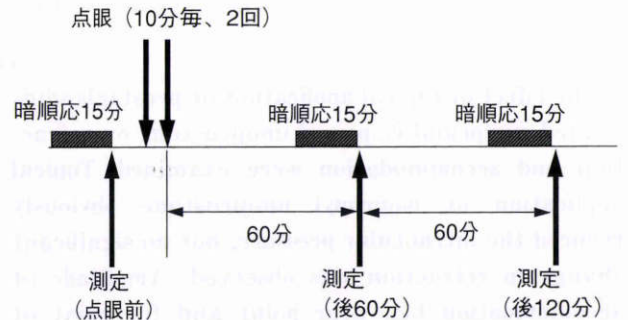


図2 測定手順.

後、DF、屈折、調節遠点、調節近点、EF、残余効果、眼圧の測定を行った。0.12% イソプロピルウノプロストン点眼液を両眼に点眼瓶で 2 滴ずつ点眼、さらに、10 分後両眼に 2 滴(最高濃度を確実に得るため)ずつ点眼し、最初の点眼から 60 分、120 分後に 15 分間の暗順応後点眼前と同様の測定を行った。なお、点眼後 60 分では調節負荷をかけることを控え、屈折、DF、眼圧のみを測定している。眼圧はアプラネーション眼圧計で測定した。

統計学的検討は、点眼前と点眼後 60 分、点眼前と点眼後 120 分、点眼後 60 分と点眼後 120 分について、それぞれ paired t-test を用いて行った。

III 結果

屈折値は、点眼前で  $-0.52 \pm 1.01$  D、点眼後 60 分で  $-0.54 \pm 0.93$  D、点眼後 120 分で  $-0.62 \pm 1.01$  D で、点眼前と点眼後 60 分で  $0.03 \pm 0.28$  D の遠視化、点眼前と点眼後 120 分で  $0.10 \pm 0.39$  D の遠視化が認められたが、有意差はなかった。



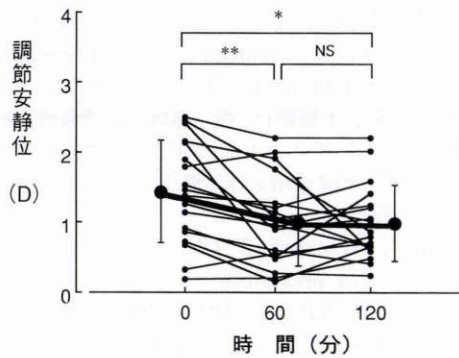


図 3 点眼前, 点眼後 60 分, 120 分の dark focus of accommodation の変化.

●は個人の値, ●は平均値, バーは標準偏差を示す.  
n=18  
\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, NS: no significance

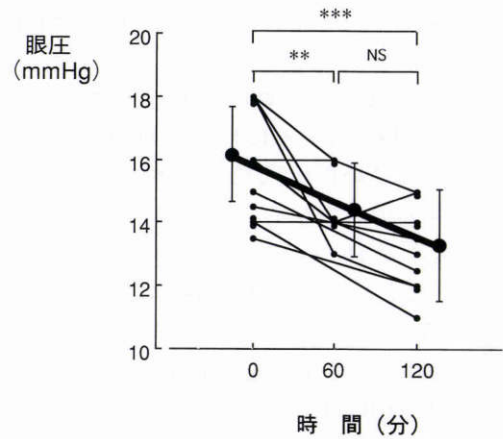


図 4 点眼前, 点眼後 60 分, 120 分の眼圧の変化.

●は個人の値, ●は平均値, バーは標準偏差を示す.  
n=10  
\*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, NS: no significance

調節力も点眼前で  $7.44 \pm 1.14$  D, 点眼後 120 分  $7.56 \pm 1.80$  D で, 点眼前と点眼後 120 分で  $0.12 \pm 0.51$  D の増加が認められたが, 有意差はなかった. また, 調節遠点, 近点についても変化はなかった.

図 3 は暗黒下の調節安静位である DF の変化で, 点眼前  $1.44 \pm 0.73$  D, 点眼後 60 分  $1.01 \pm 0.63$  D, 点眼後 120 分で  $0.99 \pm 0.54$  D と点眼前と後 60 分で  $0.43 \pm 0.49$  D ( $p < 0.01$ ) の遠視化, 点眼前と後 120 分でも  $0.45 \pm 0.66$  D ( $p < 0.05$ ) の遠視化を認めた. 点眼 60 分と 120 分の間には有意な変化がみられなかった.

EF は, 点眼前で  $1.31 \pm 1.13$  D, 点眼後 120 分  $1.23 \pm 1.11$  D で,  $0.08 \pm 0.93$  D の遠視化であるが有意差はなかった. EF の調節負荷前後での差である残余効果も点眼前で  $0.44 \pm 0.29$  D, 点眼後 120 分  $0.51 \pm 0.35$  D で点眼前後での有意な変化は認めなかった.

図 4 は点眼前後の眼圧の変動で, 点眼前と点眼後 60 分で  $2.33 \pm 2.13$  mmHg ( $p < 0.01$ ), 点眼前と点眼後 120 分で  $2.84 \pm 2.26$  mmHg ( $p < 0.001$ ) の眼圧降下を認めている.

以上の結果を表 1 に示す.

#### IV 考 按

イソプロピルウノプロストンは代謝型プロスタグラン

ジン系化合物で, プライマリープロスタグランディンであるプロスタグランディン  $F_{2\alpha}$  が 2 段階の生体内酵素反応を受けた代謝物の化合物であり, 点眼により微量で眼圧降下作用を示す. 眼圧降下メカニズムは, ぶどう膜一強膜流出路からの房水流出の促進によると考えられている<sup>12)</sup>. プロスタグランディン  $F_{2\alpha}$  の平滑筋への作用としては, ラット摘出子宮, 生体位子宮, モルモット摘出回腸, 摘出気管において強力な平滑筋収縮作用を示すが, その代謝物であるイソプロピルウノプロストンは摘出非妊娠子宮に軽度の収縮を示した以外は, ほぼ平滑筋収縮作用を示さないとされている<sup>8)</sup>.

イソプロピルウノプロストンでの報告はないが, プロスタグランディン  $F_{2\alpha}$  およびその関連物質では *in vitro* であるが, ネコ, ウシの毛様体筋に対する弛緩効果を<sup>3)4)</sup>, また, ヒト毛様体筋でも *in vitro* の実験で弛緩が報告<sup>9)</sup>され, 眼圧降下機序として毛様体筋の弛緩とそれに伴うぶどう膜一強膜流出路からの房水流出の増加が少なくともその機序の一部と考えている. しかし, 最近 Goh ら<sup>10)</sup>はプロスタグランディン  $F_{2\alpha}$  に関してもネコの毛様体筋での弛緩作用はプロスタグランディン  $E_2$  の 25% ほどにすぎず, 眼圧降下を説明づけるのは難しいと報告している. いずれにしても, 毛様体筋の弛緩は屈折や調節にあ

表 1 結果のまとめ (平均値 ± 標準偏差)

	眼圧 (mmHg)	屈折 (D)	調節力 (D)	Dark focus of accommodation (D)	Empty-field accommodation (D)	残余効果 (D)
点眼前	$16.16 \pm 1.50$	$-0.52 \pm 1.01$	$7.44 \pm 1.14$	$1.44 \pm 0.73$	$1.31 \pm 1.13$	$0.44 \pm 0.29$
点眼後 60 分	$14.42 \pm 1.50$	$-0.54 \pm 0.93$		$1.01 \pm 0.63$		
点眼後 120 分	$13.31 \pm 1.77$	$-0.62 \pm 1.01$	$7.56 \pm 1.12$	$0.99 \pm 0.54$	$1.23 \pm 1.11$	$0.51 \pm 0.35$
点眼前と 点眼後 60 分の差	$-2.33 \pm 2.13^{**}$	$-0.03 \pm 0.28$		$-0.43 \pm 0.49^{**}$		
点眼前と 点眼後 120 分の差	$-2.84 \pm 2.26^{***}$	$-0.10 \pm 0.39$	$0.12 \pm 0.51$	$-0.45 \pm 0.66^*$	$-0.08 \pm 0.93$	$0.08 \pm 0.35$

眼数: 18 眼 (ただし眼圧のみ 10 眼) \* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001

る程度の影響を与えるはずで、これについて今回検討してみた。

今回の結果では、イソプロピルウノプロストンは明らかな眼圧降下効果を示したにもかかわらず調節系に対する大きな影響は認められず、調節安静位にごくわずかの遠視化を認めるのみであった。したがって、イソプロピルウノプロストンは、プロスタグランディン  $F_{2\alpha}$  の *in vitro* で示されたような平滑筋弛緩作用は少なくとも屈折や調節をみる限りあまりないものと考えられた。DFの遠視化は60分後で  $0.45 \pm 0.66$  D ( $p < 0.01$ ), 120分後で  $0.43 \pm 0.49$  D ( $p < 0.05$ ) と有意ではあるが数値的にはごくわずかで、この毛様体筋弛緩と考えられる現象が眼圧降下を引き起こす主因であるとは考えにくい。今後の検討が必要である。さらに、プロスタグランディンに関してはサル(Lütjen-Drecollら<sup>5)</sup>、ヒト培養組織(保谷ら<sup>6)</sup>)を使用した研究により、細胞外要素の減少による毛様体筋の細胞間隙の拡大により、ぶどう膜—強膜流出路からの房水流出が増加するという説が唱えられている。この説によれば、毛様体筋の収縮、弛緩とは関係がなく、今回の結果と矛盾がないように思われる。いずれにしても、イソプロピルウノプロストンの作用として毛様体筋の弛緩は、今回の我々の結果をみる限りあまり発生しておらず、これを眼圧降下機序と考えることは無理がある。*In vitro* でみられた毛様体筋の弛緩はDFでの遠視化を説明するものとも考えられるが、眼圧降下の結果として起こっている可能性もある。今後の検討が必要だが、少なくともこの程度の変化で眼圧の著明な降下は説明できず、イソプロピルウノプロストンの眼圧降下機序としては毛様体筋の弛緩以外の機序を考えるべきであろう。

#### 文 献

- 1) Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R, et al: Effects of topical application

of UF-021, A novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. *Jpn J Ophthalmol* 35: 156—165, 1991.

- 2) 手塚ひとみ, 土坂寿行, 金 恵媛, 高橋義徳, 高瀬正彌: プロスタグランディン関連化合物 UF-021 の正常者の眼圧下降作用と作用機序. *日眼会誌* 96: 496—500, 1992.
- 3) Chen J, Woodward DF: Prostanoid-induced relaxation of precontracted cat ciliary muscle is mediated by EP<sub>2</sub> and DP receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 3195—3201, 1992.
- 4) Lograno MD, Daniele E, Giovanazzi S, Guarrera A, Nicosia S: Effects of prostaglandins and PAF on the contractility of the bovine ciliary muscle. *Pharmacol Res* 25: 195—202, 1992.
- 5) Lütjen-Drecoll E, Tamm E: Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . *Exp Eye Res* 47: 761—769, 1988.
- 6) 保谷卓男, 宮崎守人, 瀬川雄三: プロスタグランディン  $F_{2\alpha}$  のヒト線維柱組織に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 945—949, 1994.
- 7) 鶴飼一彦, 石川 哲: 調節の準静的特性. *日眼会誌* 87: 1428—1434, 1987.
- 8) 長間弘宣, 上野隆司: 代謝型プロスタグランディン系緑内障・高眼圧症治療薬レスキュラ®(イソプロピルウノプロストン)の一般薬理作用—チモロール及びプロスタグランディン系薬剤との比較—. *基礎と臨床* 29: 4351—4368, 1995.
- 9) Weinreb RN, Kim DM, Lindse JD: Propagation of ciliary smooth muscle cells *in vitro* and effects of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  on calcium efflux. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2679—2686, 1992.
- 10) Goh Y, Hotehama Y, Mishima HK: Characterization of ciliary muscle relaxation induced by various agents in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1188—1192, 1995.