

## 家兎眼へのカルバコール軟膏反復点入による摘出毛様体筋の変化およびアンレキサノクス点眼による効果

渡辺 則子<sup>1)</sup>, 小河 貴裕<sup>1)</sup>, 井坂 光良<sup>1)</sup>, 萬屋 俊之<sup>2)</sup>, 牛島ひろみ<sup>2)</sup>, 五味 保男<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>千寿製薬株式会社クリエイティブセンター, <sup>2)</sup>金沢大学薬学部薬効動態学教室薬物学研究室

### 要 約

**目 的：**家兎毛様体筋を持続的に収縮させた後に生じる毛様体筋の変化を検討し, 併せてその変化に対する毛様体筋弛緩作用を持つアンレキサノクス点眼による効果を検討した。

**対象と方法：**家兎眼にカルバコール軟膏を 1 日 5 回 2 週間点入後, 毛様体筋を摘出しカルバコールの収縮反応の測定とリンタングステン酸ヘマトキシリン(PTH)染色法で染色した毛様体平滑筋線維の観察を行った。1% アンレキサノクスは, 各カルバコール軟膏点入 5 分前に点眼した。

**結 果：**カルバコール軟膏点入終了後の摘出毛様体筋の収縮反応は低下し, PTH で染色された平滑筋線維の

数は減少した。1% アンレキサノクスの点眼は, これらの変化を抑制した。

**結 論：**毛様体筋の持続的収縮によって毛様体筋に機能的, 組織学的な変化が生じることが明らかとなり, これは毛様体筋の異常緊張が原因である疾患の毛様体筋の状態を推測させた。また, アンレキサノクスはこれら疾患に対して有用である可能性が示された。(日眼会誌 104: 17—23, 2000)

**キーワード：**カルバコール軟膏, 毛様体筋, 収縮反応, 平滑筋線維, アンレキサノクス

## Changes in Isolated Ciliary Muscle Caused by Repeated Instillation of Carbachol Ointment in Rabbits and Effect of Topically Applied Amlexanox

Noriko Watanabe<sup>1)</sup>, Takahiro Ogawa<sup>1)</sup>, Mitsuyoshi Isaka<sup>1)</sup>, Toshiyuki Yorozyu<sup>2)</sup>,  
Hiromi Tsunobuchi Ushijima<sup>2)</sup> and Yasuo Gomi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Creative Center, Senju Pharmaceutical Co, Ltd

<sup>2)</sup>Laboratory of Pharmacology, Department of Pharmacobiodynamics, Faculty of  
Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University

### Abstract

**Purpose :** We investigated changes in ciliary muscle caused by continual contraction in rabbits and evaluated the efficacy of topically applied amlexanox, which relaxes the ciliary muscle, on such changes.

**Subjects and Methods :** After topical application of carbachol ointment 5 times daily for 2 weeks, the contractile responses of isolated ciliary muscles to carbachol were measured isometrically, and the ciliary smooth muscle fibers were stained with phosphotungstic acid and hematoxylin and observed histologically. 1% amlexanox solution was instilled 5 minutes before every instillation of carbachol ointment.

**Results :** Repeated topical carbachol ointment caused decreases in both contractile responses of iso-

lated ciliary muscles to carbachol and number of ciliary smooth muscle fibers stained by phosphotungstic acid and hematoxylin. Amlexanox inhibited these changes.

**Conclusion :** We found that continual contraction of the ciliary muscle caused functional and histological changes in it. These changes are thought to occur in some diseases which cause excessive contraction of the ciliary muscle. Topical amlexanox might be useful for these diseases. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 17—23, 2000)

**Key words :** Carbachol ointment, Ciliary muscle, Contractile response, Smooth muscle fibers, Amlexanox

別刷請求先: 541-0046 大阪市中央区平野町 2—5—8 千寿製薬株式会社国際開発部 渡辺 則子

(平成 10 年 7 月 27 日受付, 平成 11 年 8 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Noriko Watanabe, International R & D Division, Senju Pharmaceutical Co, Ltd.  
2-5-8 Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0046, Japan

(Received July 27, 1998 and accepted in revised form August 7, 1999)

## I 緒 言

学業時間の延長に伴い近視者が増加していることや、高学歴者や近業時間の多い労働者に近視が多いことなどから、近視の発生には環境因子が大きく関わっており、中でも過度の近業が近視を誘発する危険因子であると考えられている<sup>1)~7)</sup>。近視発生原因の一つに、過度の近業が加わると毛様体筋の異常トーンズが発生し、これが持続すると毛様体筋の萎縮、次いで脈絡膜の萎縮を来し、その結果、眼軸長が延長すると推察されている<sup>8)</sup>。また、調節緊張性近視も過度の近業によって毛様体筋が痙攣状態になり、毛様体筋が緊張・収縮して動かない状態であると定義され、その調節機能は調節衰弱による機能的痙攣の状態であると報告<sup>9)10)</sup>されている。このように、毛様体筋の持続的な緊張が引き金となって毛様体筋の変化を伴って、近視あるいは調節緊張性近視が発生すると考えられている。

これまで動物において毛様体筋を持続的に緊張させた実験モデルとしては、サルをフードで囲い、短い視野距離で長期間拘束することによって近視化することが報告<sup>11)</sup>されている。今回、我々は過度の近業により毛様体筋に何らかの変化が起きていることが推察されることから、毛様体筋を持続的に収縮させた後に生じる毛様体筋の変化に着目し、その検討を試みた。しかし、動物に持続して注視させることは難しく、さらに毛様体筋の機能的変化の評価法である自覚的検査を行うことは不可能である。そこで、家兎眼にムスカリン受容体活性化薬であるカルバコール軟膏剤を反復投与することによって、毛様体筋を持続的に収縮させた。毛様体筋の機能的変化の評価としては、カルバコール軟膏反復点入終了後に毛様体筋を摘出し、摘出毛様体筋のカルバコールに対する収縮反応の測定を行い、併せて毛様体平滑筋について組織学的な検討を行った。また、毛様体筋弛緩作用を示す薬物の一つであるアンレキサノクス<sup>12)</sup>の点眼による効果を検討した。

## II 実験方法

### 1. 実験動物

体重 0.9~1.2 kg のダッチ種雌有色家兎を用いた。動物は温度 25±5 (基準値±範囲)℃ の条件下で飼育し、固型飼料 (FR 4, オリエンタル酵母) および水を自由に摂取させた。

### 2. 試験薬物

毛様体筋を持続的に収縮させる目的で、カルバコール (シグマ、塩化カルバミルコリン) を 1% 流動パラフィンおよび 0.01% 塩化ベンザルコニウムを含む白色ワセリン軟膏基剤で 4% に調製した軟膏を点入用として用いた。アンレキサノクスはリン酸緩衝液で 1% に溶解して用いた。摘出毛様体筋の収縮薬としてカルバコールを蒸留水に溶解して用いた。

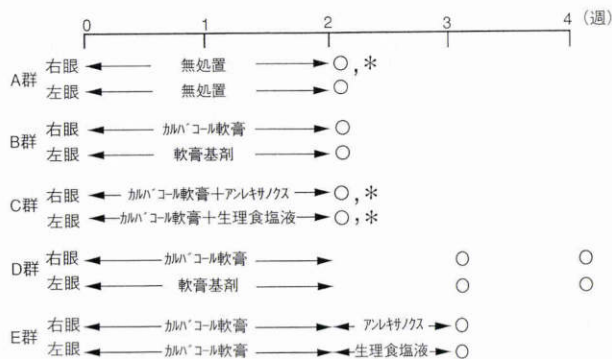


図1 実験プロトコール。

○：収縮反応の測定，\*：組織標本の作製

### 3. 試験方法

実験1. カルバコール軟膏2週間点入による毛様体筋の変化およびアンレキサノクスの効果

#### 1) 群設定

実験には以下の3群を設けた。

A 群：両眼とも無処置 (正常眼)。

B 群：片眼にカルバコール軟膏を点入、反対眼には軟膏基剤 (基剤) を点入。

C 群：両眼にカルバコール軟膏を点入、さらに片眼にアンレキサノクスを、反対眼に生理食塩液を併用点眼。

#### 2) 点眼

実験スケジュールを図1に示した。B 群およびC 群のカルバコール軟膏および基剤は3時間毎に1日5回 10 μl ずつ2週間点入した。C 群のアンレキサノクスおよび生理食塩液は、各カルバコール軟膏点入5分前に各々 50 μl ずつ2週間点眼した。

#### 3) 毛様体筋標本の作製および収縮反応の測定

摘出毛様体筋の収縮反応の測定は、A 群では入荷後1~2週間の間に、B 群およびC 群ではカルバコール軟膏2週間点入終了翌日に行い、その収縮反応を左右眼で比較した。

動物を過剰量のペントバルビタールナトリウム (ネンブタール®, 大日本製薬) により屠殺後、幅 1 mm、長さ 5 mm の毛様体輪状筋を作製した。標本は 95% O<sub>2</sub>~5% CO<sub>2</sub> を通気し、37℃ に保った Krebs-Ringer 液 (NaCl: 118, KCl: 4.7, CaCl<sub>2</sub>: 1.2, MgSO<sub>4</sub>: 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1.2, NaHCO<sub>3</sub>: 25, glucose: 11 mM) を満たした 10 ml のマグナス管内に懸垂し、20~30 mg の静止張力の下で1時間平衡化した。カルバコールは、収縮しはじめる 10<sup>-6</sup> M から最大収縮を示す 10<sup>-4</sup> M まで累積的に適用した。張力変化はトランスデューサー (UL-2 GR, Minebea) および増幅器 (AS-2101, 日本電気三栄) を介してペンレコーダー (SR 6201, Graphtec) 上に等尺性に記録した。

B 群においては、薬物の摘出毛様体筋の静止張力への影響を検討するため、Krebs-Ringer 液から CaCl<sub>2</sub> を抜き EGTA (ethyleneglycol-bis (β-aminoethylether) -N, N,

N', N' -tetraacetic acid, 0.15 mM) を加えた  $\text{Ca}^{2+}$  除去液を Krebs-Ringer 液と置換することにより外液の  $\text{Ca}^{2+}$  を除去した。

#### 4) 組織学的検討

組織学的検討には、A 群の正常眼と C 群のカルバコール 2 週間点入終了翌日の眼球を用い、常法に従い病理標本を作製し、リンタングステン酸ヘマトキシリン染色法<sup>13)</sup>で染色し、光学顕微鏡(光顕)下で紫に染色される毛様体平滑筋線維を観察した。

実験 2. カルバコール軟膏点入終了後の毛様体筋の変化の回復およびアンレキサノクスの効果

##### 1) 群設定

実験は以下の 2 群を設けた。

D 群：片眼にカルバコール軟膏を点入、反対眼には基剤を点入。

E 群：両眼にカルバコール軟膏を点入、点入終了翌日から片眼にアンレキサノクスを、反対眼には生理食塩液を点眼。

##### 2) 点眼および摘出毛様体筋の収縮反応の測定

実験スケジュールを図 1 に示した。D 群のカルバコール軟膏および基剤は、3 時間毎に 1 日 5 回 10  $\mu\text{l}$  ずつ 2 週間点入した。E 群のアンレキサノクスおよび生理食塩液は、カルバコール軟膏点入終了翌日から 3 時間おきに 1 日 5 回 50  $\mu\text{l}$  ずつ 1 週間点眼した。

収縮反応の測定は、D 群はカルバコール軟膏点入終了 1 および 2 週後の翌日に、E 群ではカルバコール軟膏点入終了後、アンレキサノクスあるいは生理食塩液を 1 週間点眼した翌日に、実験 1 と同様の方法で行った。

#### 4. 統計処理

値は平均値  $\pm$  標準誤差で示した。有意差検定は Student's t-test を用いて行い、左右眼で比較した。危険率 5% 以下を有意差ありとした。

### III 結 果

実験 1. カルバコール軟膏 2 週間点入による毛様体筋の変化およびアンレキサノクスの効果

正常眼摘出毛様体筋(A 群)はカルバコールの適用により  $10^{-6}$  ~  $10^{-4}$  M の用量域で濃度依存的に収縮し、正常眼における左右眼のカルバコール最大収縮反応(平均値  $\pm$  標準誤差)はそれぞれ  $57.9 \pm 6.4$  および  $56.7 \pm 6.6$  mg であった。各個体のカルバコール最大収縮反応は約 20 ~ 140 mg とその反応性に大きな違いがあったが、左右眼の収縮反応の大きさはほぼ同じで、左右眼の収縮反応に高い相関があった(図 2)。

カルバコール軟膏および基剤を点入した眼(B 群)の摘出毛様体筋は、両投与眼ともに  $10^{-6}$  M カルバコールで収縮が生じ  $10^{-4}$  M で最大収縮を示し、それらの最大収縮反応は各々  $39.8 \pm 5.0$  および  $85.3 \pm 5.8$  mg で、カルバコール軟膏点入眼の収縮反応は基剤点入眼と比較して有意に

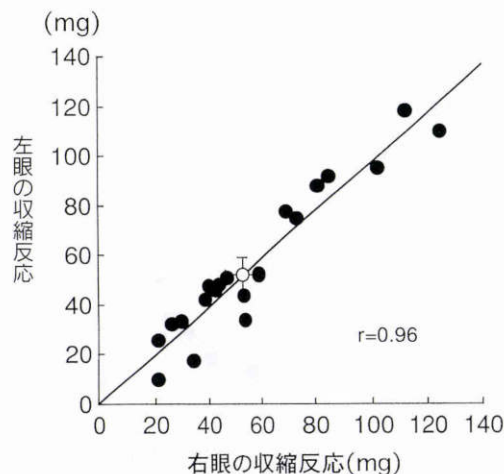


図 2 正常眼摘出毛様体筋におけるカルバコール最大収縮反応の左右眼の相関。

●：実測値，○：平均値  $\pm$  標準誤差 (n=21), r：相関係数

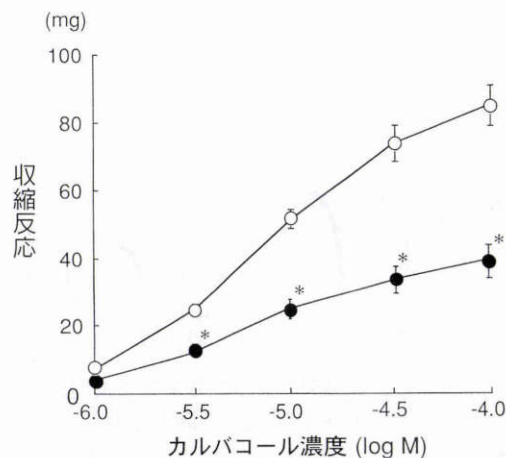


図 3 カルバコール軟膏および軟膏基剤 2 週間反復点入後の摘出毛様体筋カルバコール収縮の用量反応曲線。

●：カルバコール軟膏点入眼，○：軟膏基剤点入眼  
値は平均値  $\pm$  標準誤差 (n=7) を示す。軟膏基剤点入眼に対する有意差：\*； $p < 0.05$ 。

低下した(図 3)。すべての個体でカルバコール軟膏点入眼の収縮反応は反対眼の基剤点入眼より小さく、両投与眼の収縮反応に高い相関があった(図 4)。

カルバコール軟膏と基剤点入眼の摘出毛様体筋の Krebs-Ringer 液中でのカルバコール収縮を測定した後、外液  $\text{Ca}^{2+}$  を除去した時のカルバコール収縮反応を示したチャートの代表例を図 5 に示した。外液  $\text{Ca}^{2+}$  除去によってカルバコール軟膏と基剤点入眼ともに約 20 mg の静止張力はいずれも  $\text{Ca}^{2+}$  除去前と同じであり、両投与眼でカルバコール収縮反応は小さくなった(図 5)。

両眼にカルバコール軟膏を点入し、片眼にアンレキサノクスを、反対眼に生理食塩液を併用点眼した眼(C 群)の摘出毛様体筋は、両投与眼ともに  $10^{-6}$  ~  $10^{-4}$  M カルバコールで用量依存的に収縮した。アンレキサノクス点眼

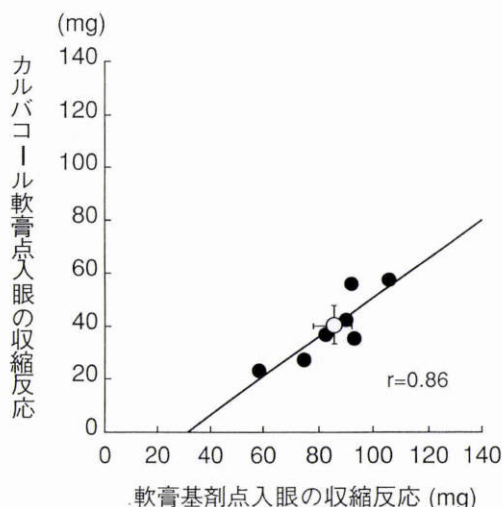


図4 カルバコール軟膏および軟膏基剤2週間反復点入後の摘出毛様体筋カルバコール最大収縮反応の相関。  
●：実測値，○：平均値±標準誤差(n=7)，r：相関係数

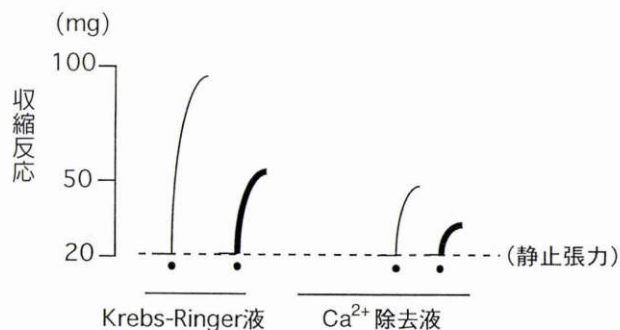


図5 カルバコール軟膏および軟膏基剤2週間反復点入後の摘出毛様体筋  $\text{Ca}^{2+}$  除去後の静止張力。  
—：カルバコール軟膏点入眼，---：軟膏基剤点入眼，●：カルバコール適用

眼におけるカルバコールの最大収縮反応は  $42.2 \pm 2.5$  mg であり，生理食塩液点眼眼での収縮反応  $33.1 \pm 1.8$  mg の127%となり，アンレキサノクスはカルバコールの収縮反応の低下を有意に抑制した(図6)。

正常眼(A群)およびカルバコール軟膏と，アンレキサノクスあるいは生理食塩液と併用点眼した眼(C群)の毛様体筋標本の光顕写真をそれぞれ図7a～cに示した。カルバコール軟膏と生理食塩液との併用点眼眼(b)では正常眼と比較して染色性の弱い平滑筋線維がみられ，またリンタングステン酸ヘマトキシリン染色で紫に染色された平滑筋線維の数は正常眼(a)と比べて明らかに減少していた。カルバコール軟膏とアンレキサノクスとの併用点眼眼(c)における平滑筋線維の分布は正常眼とほぼ同じであった。

実験2. カルバコール軟膏点入終了後の毛様体筋の変化の回復およびアンレキサノクスの効果

片眼にカルバコール軟膏を，反対眼に基剤を点入終了1あるいは2週後に摘出した眼(D群)の毛様体筋のカル

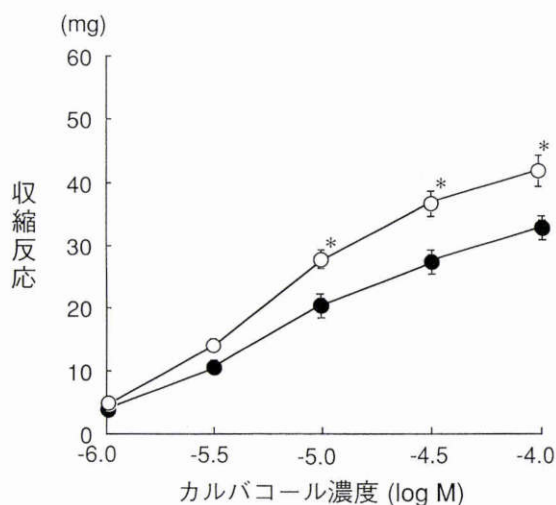


図6 カルバコール軟膏とアンレキサノクスあるいは生理食塩液の2週間併用点眼後の摘出毛様体筋カルバコール収縮の用量反応曲線。  
●：生理食塩液点眼眼，○：アンレキサノクス点眼眼。値は平均値±標準誤差(n=8)を示す。生理食塩液点眼眼に対する有意差：\*； $p<0.05$ 。

バコール最大収縮反応を図8に示した。カルバコール軟膏点入終了翌日に摘出した眼(B群)の収縮反応が基剤点入眼の48%まで低下していたのに対し，1週間後に摘出した眼の収縮反応は基剤点入眼の61%，2週間後に摘出した眼では98%となり，収縮反応の低下はカルバコール軟膏点入終了2週間ではほぼ完全に回復した。

カルバコール軟膏点入終了後，アンレキサノクスあるいは生理食塩液を1週間点眼した眼(E群)の摘出毛様体筋は，両投与眼ともに  $10^{-6}$  M カルバコールで収縮が生じ  $10^{-4}$  M で最大収縮を示した。アンレキサノクス点眼眼におけるカルバコールの最大収縮反応は  $49.6 \pm 5.7$  mg となり，生理食塩液点眼眼での収縮反応  $39.5 \pm 1.0$  mg の126%となった。アンレキサノクスはカルバコール軟膏点入により低下した摘出毛様体筋の収縮反応の回復を有意に促進させた(図9)。

#### IV 考 按

カルバコールはアセチルコリン様副交感神経刺激作用を持つコリンエステルの1つであり，アセチルコリンと異なり，コリンエステラーゼによる分解を受けず作用が持続的であるため，毛様体筋の収縮薬として使用した。また，眼表面での貯留性を高め持続的な眼内移行性を期待し，カルバコールは軟膏剤とした。

カルバコール軟膏点入によって眼内に移行したカルバコールの毛様体筋への作用の持続性を確認するために，その作用を簡便に調べる方法として各点眼時および毛様体筋摘出直前の瞳孔径を観察した。カルバコール軟膏点入約10分後には縮瞳反応を示し，この縮瞳は3時間毎の各点眼時にも縮瞳が持続していたことから，毛様体筋は

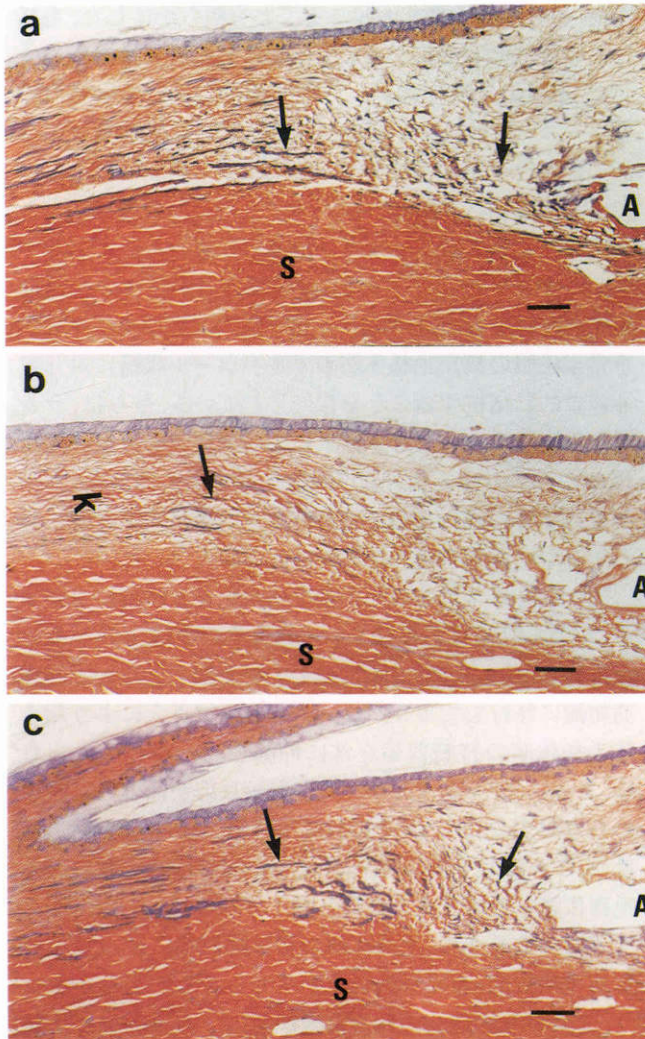


図7 正常眼の毛様体筋, カルバコール軟膏とアンレキサノクスあるいは生理食塩液の2週間併用点眼後の毛様体筋の光学顕微鏡写真(リンタングステン酸ヘマトキシリン染色法).

a: 正常眼. 輪状筋, 斜状筋および縦走筋線維(矢印)に強い染色性が観察される.

b: 生理食塩液点眼眼. 縦走筋線維(矢印)に弱い染色性のみが観察される.

c: アンレキサノクス点眼眼. 正常眼と同様, 輪状筋, 斜状筋および縦走筋線維(矢印)に強い染色性が観察される.

A: 隅角, S: 強膜, バーは 200  $\mu\text{m}$

カルバコール点入開始後少なくとも 15 時間は持続収縮した状態であると考えられた. しかし, 毛様体筋摘出直前には正常の瞳孔径を示していたことから, 毛様体筋摘出直前には毛様体筋でのカルバコールの残留の可能性は少ないと推察される.

基剤点入眼の摘出毛様体筋のカルバコール収縮反応は無処置眼の収縮反応よりも大きかった. 基剤の含有成分である 1% 流動パラフィン, 白色ワセリンおよび 0.01% 塩化ベンザルコニウムが収縮反応を増強することは考えられないことから, 基剤点入眼の収縮反応が無処置眼よ

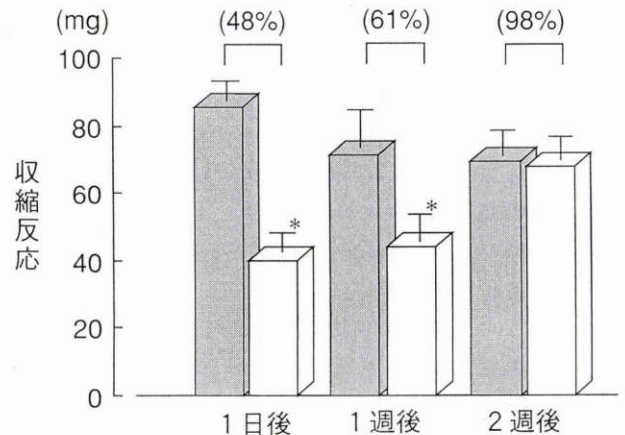


図8 カルバコール軟膏および軟膏基剤2週間点入終了翌日, 1 および 2 週後の摘出毛様体筋カルバコール最大収縮反応.

■: 軟膏基剤点入眼, □: カルバコール軟膏点入眼  
値は平均値±標準誤差 (n=4-7) を示す. 生理食塩液点眼眼に対する有意差: \*;  $p<0.05$ . 括弧内は基剤点入眼に対するカルバコール軟膏点入眼の収縮反応の割合を示す.

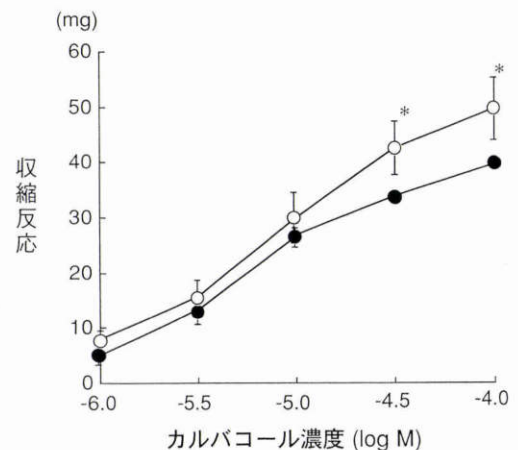


図9 カルバコール軟膏2週間点入終了後, アンレキサノクスあるいは生理食塩液を1週間点眼した時の摘出毛様体筋カルバコール収縮の用量反応曲線.

●: 生理食塩液点眼眼, ○: アンレキサノクス点眼眼  
値は平均値±標準誤差 (n=6) を示す. 生理食塩液点眼眼に対する有意差: \*;  $p<0.05$ .

りも大きかったのは基剤の影響ではなく, 無処置眼の収縮反応が各個体で大きな差があることから個体間の反応性の差と考えられた. このように, カルバコールによる収縮の大きさは各個体間で異なっていたものの, 同一個体の左右眼でその大きさはほぼ同じで(図2), 収縮反応の大きさを左右眼で比較することは実験系として妥当であると考えられる.

カルバコール軟膏2週間反復点入を行った後, 摘出した毛様体筋のカルバコールによる収縮反応の用量反応域は基剤点入眼と同じであったが, 収縮反応は基剤点入眼

より低下した。また、この収縮反応の低下はカルバコール軟膏点入終了2週間後には回復し、本モデルにおける毛様体筋の変化は可逆的であることがわかった。

カルバコールの収縮反応低下の原因として、①カルバコールとムスカリン受容体の親和性の低下、②ムスカリン受容体の減少、③標本が拘縮状態にあるため見かけ上の収縮の低下、④毛様体平滑筋細胞骨格の変化あるいは細胞数の減少などが考えられる。

カルバコール軟膏を反復点入することで、カルバコールが常に毛様体筋のムスカリン受容体に結合していることから、ダウンレギュレーションを生じている可能性が考えられた<sup>14)</sup>。しかし、カルバコール収縮の用量反応域が変化しなかったことから、ムスカリン受容体がダウンレギュレーションを生じている可能性はないと考えられ、カルバコールの収縮反応低下の原因は、①カルバコールとムスカリン受容体の親和性の低下、②ムスカリン受容体の減少ではないことが考えられる。

カルバコール軟膏点入眼の摘出毛様体筋標本の拘縮状態が、細胞内の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が既に上昇している状態であるならば、外液 $\text{Ca}^{2+}$ を除去することで既に上昇している細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ を細胞外へ流出させ、外液 $\text{Ca}^{2+}$ を除去する前の静止張力より弛緩させることが考えられる。しかし、外液 $\text{Ca}^{2+}$ を除去してもカルバコール軟膏点入眼における摘出毛様体筋の静止張力が変化しなかったことから、カルバコールの収縮反応低下の原因としては、③標本が拘縮状態にあるため、見かけ上の収縮が低下している可能性は低いと考えられる。

結合組織と平滑筋線維および神経線維などを染め分けることのできるリンタングステン酸ヘマトキシリン染色法で毛様体筋を染色した結果、カルバコール軟膏点入眼では、正常眼と比較して染色性の弱い平滑筋線維がみられ、紫に染色された平滑筋線維の数が少なかった。これらの現象は、カルバコール軟膏反復点入によって毛様体筋が常に収縮状態にあることで平滑筋線維の配列に異常が起きたために平滑筋線維の染色性が低下したのか、平滑筋細胞が疲弊あるいは消失し、平滑筋細胞の数が減少した可能性などが考えられた。しかしながら、カルバコール軟膏反復点入による毛様体筋収縮反応の低下は2週間で回復し、平滑筋組織の再生が早いことから<sup>15)</sup>、平滑筋細胞の消失あるいは平滑筋線維の配列に異常があったとしても、2週間で正常な平滑筋が形成され可逆的な変化であったと推測される。今回、リンタングステン酸ヘマトキシリン染色法で染色された平滑筋線維の数が明らかに少なかったことから、カルバコールの収縮反応低下の原因は、④毛様体平滑筋細胞骨格の変化あるいは細胞数の減少が考えられる。

以上の結果から、カルバコール軟膏反復点入により毛様体筋が持続的に収縮した結果、毛様体平滑筋の細胞内情報伝達系が常に亢進状態にあることで、毛様体筋の機

能的、組織学的な変化が起こることを明らかにした。毛様体筋の持続的収縮によって生じたこれらの毛様体筋の変化は、過度の近業が加わった時に発生する毛様体筋の異常トーンス、すなわち毛様体筋の異常緊張を原因とする調節緊張性近視の毛様体筋の緊張状態<sup>10)</sup>を反映したものであると推測される。

臨床において抗アレルギー剤として用いられているアンレキサノクスは<sup>16)~18)</sup>、高濃度ではあるが種々の平滑筋組織の収縮を弛緩させ、また、我々はアンレキサノクスが正常家兎眼の摘出毛様体筋のカルバコール収縮に対して非競合的に拮抗することを報告<sup>12)</sup>している。さらに、サル眼を用いたカルバコール点眼による急性の屈折度の近視化をアンレキサノクスは点眼により有意に抑制し、本剤が毛様体筋の異常緊張を原因とする調節緊張性近視に対して有用である可能性があることを報告<sup>19)</sup>した。

アンレキサノクスはカルバコール軟膏と同時に点眼することで、収縮反応の低下と毛様体筋の組織学的な変化を抑制した。これは、点眼したアンレキサノクスが毛様体筋組織に移行してカルバコール軟膏反復点入により起きる毛様体筋の持続収縮を常に抑制したためと考えられる。さらに、アンレキサノクスを収縮反応が低下した状態から点眼することで、その収縮反応低下の回復を促進したが、これはアンレキサノクスが異常な収縮状態にある毛様体筋を弛緩させたためと考えられる。

以上の結果から、毛様体筋の持続的収縮によって毛様体筋に機能的、組織学的変化が生じることが明らかとなり、これが毛様体筋の異常緊張が原因である疾患の毛様体筋の状態を推測させるとするならば、アンレキサノクスはこれら疾患に対して有用である可能性が示された。

## 文 献

- 1) Curtin BJ: The Myopias. Harper and Row, Philadelphia, 61—151, 1985.
- 2) Simensen B, Thorud LO: Adult-onset myopia and occupation. Acta Ophthalmol 72: 469—471, 1994.
- 3) Tay MT, Au Eong KG, Ng CY, Lim MK: Myopia and educational attainment in 421, 116 young Singaporean males. Ann Acad Med Singapore 21: 785—791, 1992.
- 4) Wong L, Landau D, Cruddas M: Education, reading, and familial tendency as risk factors for myopia in Hong Kong. J Epidemiol Commun Health 47: 50—53, 1993.
- 5) Teasdale TW, Fuchs J, Goldshmidt E: Degree of myopia in relation to intelligence and educational level. Lancet 2: 1351—1354, 1988.
- 6) Alsbirk PH: Refraction in adult west Greenland eskimos. A population study of spherical refractive errors, including oculometric and familial correlation. Acta Ophthalmol 57: 84—95, 1979.
- 7) Rosner M, Belkin M: Intelligence, education, and myopia in males. Arch Ophthalmol 105: 1508—

- 1511, 1987.
- 8) 大塚 任：近視の原因並びに治療に関する研究. 日眼会誌 71:1—212, 1967.
  - 9) 山地良一：調節緊張性近視の治療とその問題点. 三島濟一, 他(編)：眼科Mook 18 屈折異常. 金原出版, 東京, 66—77, 1982.
  - 10) 鈴村昭弘：屈折異常と調節機能. 三島濟一, 他(編)：眼科Mook 18 屈折異常. 金原出版, 東京, 55—65, 1982.
  - 11) Young FA：The effect of restricted visual space on the refractive error of young monkey eye. Invest Ophthalmol 2:571—577, 1963.
  - 12) 渡辺則子, 井坂光良, 小河貴裕, 角山圭一, 牛島ひろみ, 五味保男：有色家兎眼平滑筋収縮に対するアンレキサノクスの作用. あたらしい眼科 15:889—892, 1998.
  - 13) 篠田 宏：病理検査：カラー版 染色のすべて. 医歯薬出版, 東京, 28—30, 1988.
  - 14) 高柳一成, 紺野不器夫：アセチルコリン受容体. 高柳一成(編)：薬物受容体. 南山堂, 東京, 46, 1986.
  - 15) 藤田尚男, 藤田恒夫：筋組織：標準組織学総論. 医学書院, 東京, 189—194, 1983.
  - 16) 小河貴裕, 入江久子, 阪上享宏, 大平光彦, 山本佑二郎：抗アレルギー剤 AA-673 点眼液のラットおよびモルモットアレルギー性結膜炎に対する効果. 眼紀 39:202—210, 1988.
  - 17) Makino H, Saijo T, Ashida Y, Kuriki H, Maki Y：Mechanism of action of antiallergic agent, amlexanox (AA-673), in inhibition histamine release from mast cells. Int Arch Allergy Appl Immun 82:66—71, 1987.
  - 18) Saijo T, Kuriki H, Ashida Y, Makino H, Maki Y：Mechanism of the action of amlexanox (AA-673), on orally active antiallergic agent. Int Arch Allergy Appl Immun 78:43—50, 1985.
  - 19) 渡辺則子, 井坂光良, 小河貴裕, 五味保男：サル眼を用いたカルバコール点眼による屈折度の近視化に対するアンレキサノクスの効果. あたらしい眼科 16:143—145, 1999.
-