

イソプロピルウノプロストン長期点眼の網脈絡膜循環に及ぼす影響

牧本由紀子, 杉山 哲也, 小嶋 祥太, 東 郁郎

大阪医科大学眼科学教室

要 約

目的: 0.12% イソプロピルウノプロストン(レスキュラ®: 以下, ウノプロストン)長期点眼の人眼における眼底末梢循環に及ぼす影響について検討した。

対象と方法: 対象は正常者 11 名で, まず両眼に基剤を点眼し, 点眼前とその 4.5 時間後にレーザースペックル末梢循環解析機により血流速度および組織血流量の指標である normalized blur (NB) 値(視神経乳頭, 脈絡膜—網膜)を測定し, 同時に眼圧, 血圧, 脈拍も測定した。その後, 二重盲検法で 1 眼にウノプロストン, 僚眼に基剤の点眼を 1 日 2 回継続し(処置眼, 非処置眼), 21 日目に開始日と同様の検査を行った。

結果: 21 日目, 処置眼でのみ視神経乳頭および脈絡膜—網膜 NB 値の有意な増加, 眼圧の有意な下降があったが, 眼圧には有意な変化はなかった。

結論: 比較的長期のウノプロストン点眼が人眼の眼底末梢循環における血流量を増加させることが推定され, その作用機序として血管抵抗減弱作用が考えられた。(日眼会誌 104: 39—43, 2000)

キーワード: イソプロピルウノプロストン, 長期点眼, レーザースペックル法, 眼底末梢循環, 人眼

Long-term Effect of Topically Applied Isopropyl Unoprostone on Microcirculation in the Choroid-retina

Yukiko Makimoto, Tetsuya Sugiyama, Shota Kojima and Ikuo Azuma

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

Abstract

Purpose: To study the long-term effect of topically applied 0.12% isopropyl unoprostone (unoprostone, Rescula®) on microcirculation in the ocular fundus.

Materials and Methods: Using a laser speckle tissue circulation analyzer, normalized blur (NB), a quantitative index of blood flow velocity and tissue blood flow, was measured in the optic nerve head (ONH) and choroid-retina before and 4.5 hours after an instillation of placebo into both eyes in 11 normal human volunteers. Intraocular pressure (IOP), blood pressure, and pulse rate were also measured. A drop of unoprostone or the placebo was instilled into each eye in a double-blind manner twice a day for 21 days (the treated or untreated eye).

Results: Twenty-one days later, NB values in the

ONH and the choroid-retina increased significantly and the IOP decreased significantly only in the treated eyes. Ocular perfusion pressure showed no significant changes.

Conclusions: These results suggest that the increase of the blood flow in the microcirculation in the human ocular fundus following the relatively long-term topical application of unoprostone may be due to reduction in vascular resistance. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 39—43, 2000)

Key words: Isopropyl unoprostone, Long-term topical application, Laser speckle method, Microcirculation in the ocular fundus, Human eye

I 緒 言

正常眼圧緑内障をはじめとする緑内障の発症・進展に

は, 眼圧以外の因子として視神経乳頭の循環障害も関与していると指摘されており^{1)~4)}, 近年, その治療薬の眼内循環に対する作用に関心が持たれている。イソプロピル

別刷請求先: 569-8686 高槻市大学町 2-7 大阪医科大学眼科学教室 牧本由紀子

(平成 11 年 2 月 3 日受付, 平成 11 年 8 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Yukiko Makimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, 2-7, Daigaku-cho, Takatsuki 569-8686, Japan

(Received February 3, 1999 and accepted in revised form August 7, 1999)

ウノプロストン(レスキュラ®:以下,ウノプロストン)は日本で開発された代謝型プロスタグランジン系の緑内障,高眼圧症治療薬であり,優れた眼圧下降作用に加え,眼内循環に対する作用も注目されており,既に家兎においては,熱電対法や水素クリアランス法を用いてウノプロストンの眼局所投与により視神経乳頭や脈絡膜の組織血流量が増加すると報告^{5)~9)}されている.人眼においては,超音波カラードップラ法,レーザースペックル法,眼球脈波を利用した方法などの非侵襲的な方法によりウノプロストン点眼の眼内循環に対する影響が検討されており,増加または不変と報告^{10)~13)}されている.また,これらの報告は短期間の投与によるものが多く,ウノプロストン長期点眼が眼内循環に及ぼす影響についての報告は少ない.そこで今回,我々はレーザースペックル法を用い,比較的長期のウノプロストン点眼が人眼視神経乳頭,脈絡膜網膜循環に対する作用を検討した.

II 実験方法

対象は,全身の疾患および軽度近視以外の眼科的疾患を有さない正常男性篤志者 11 名 22 眼で,年齢は 34~59 歳,平均 43.9 歳であった.実験に際し,すべての対象者に十分説明の上同意を得た.

本実験における眼底末梢循環測定は,近年日本で開発され,視神経乳頭や網脈絡膜の組織血流量測定に応用されているレーザースペックル眼底末梢循環解析機を用いて行った.血流速度および組織血流量の指標として,眼底からの散乱したレーザー光が干渉して形成されたスペックルパターンのぶれを表す normalized blur (NB) 値を用いた¹⁴⁾¹⁵⁾.血流測定部位は,視神経乳頭耳側の表在血管のみえない部位,および乳頭と黄斑部の中間地点の脈絡膜—網膜でモニター上明らかな表在血管が描出されていない部位とした.なお,磯野ら¹⁶⁾は血流障害が明らかな臨床例を対象に,レーザースペックル法を用い, square blur rate (SBR) 値 (NB 値を二乗し,高速度での対速度直線性を改善した値)における網膜と脈絡膜の比率を検討しており,その 25% が網膜血流を,75% が脈絡膜血流を占めると推定している.そこで本実験では,脈絡膜—網膜という表現を,NB 値は網膜,脈絡膜のどちらか一方ではなく両者の血流量を反映するものとして使用した.

実験開始日(第 0 日,基剤点眼実験)は,まず,午前 11 時頃からミドリン M®点眼液(参天製薬)により両眼を散瞳させ,眼底写真を撮影し血流測定部位を記録した後に,両眼に基剤を 30 μ l 点眼し(午後 12 時 30 分),点眼前(午後 12 時)と点眼 4.5 時間後(午後 5 時)に NB 値(0.125 秒間隔で 5 心拍分測定した平均値),眼圧,血圧,脈拍の測定と細隙灯検査による前眼部のチェックを行った.眼圧は Goldmann 圧平眼圧計により,血圧,脈拍は自動血圧計 (HEM 705 CP, OMRON) により測定した.なお,点眼 4.5 時間後に測定したのは,小嶋ら¹¹⁾によるウノプロストン

単回点眼実験の結果,この時間に視神経乳頭,網脈絡膜とも NB 値がピークとなったためである.

第 0 日の夜から 1 眼に 0.12% ウノプロストンを,僚眼に基剤をそれぞれ 30 μ l 点眼し(処置眼,非処置眼),この点眼を 1 日 2 回 21 日間継続した.点眼は二重盲検法で施行した.第 7,14 日には午後 12 時に眼圧測定と細隙灯検査による前眼部のチェックを行い,第 21 日には第 0 日と同じ実験時刻に同様の検査を行った(薬剤点眼実験).なお,血流測定を行った第 0 日と第 21 日には,最初の測定の約 1 時間前から点眼後の測定までの間,被検者には喫煙,飲食,運動は控えるようにしてもらった.

ここで,収縮期血圧を BP_s, 拡張期血圧を BP_d とすると,平均血圧 (BP_m) は

$$BP_m = BP_d + 1/3(BP_s - BP_d)$$

と算出できるので,この値と眼圧 (IOP) からの眼灌流圧 (OPP) を次のように算出した.

$$OPP = 2/3 BP_m - IOP$$

得られた結果は平均値±標準偏差で表し,統計処理は各実験の点眼前値と後値,および基剤点眼実験と薬剤点眼実験との間で paired t-test を行い,危険率 5% 未満を有意差ありとした.

表 1 眼血流量および眼圧の変化

(A) 両眼に基剤を点眼: 第 0 日, 基剤点眼実験

	点眼前	4.5 時間後
視神経乳頭 NB 値 u	8.2±1.6	8.0±1.3
視神経乳頭 NB 値 p	8.4±1.4	8.1±1.3
脈絡膜—網膜 NB 値 u	9.0±1.5	8.4±1.2*
脈絡膜—網膜 NB 値 p	9.3±1.9	9.1±1.7
IOPu (mmHg)	15.6±2.0	14.0±2.2*
IOPp (mmHg)	16.1±2.2	14.2±2.1

(B) 片眼にウノプロストン点眼(処置眼), 他眼に基剤点眼(非処置眼): 第 21 日, 薬剤点眼実験

	点眼前	4.5 時間後
視神経乳頭 NB 値 u	8.4±1.4	8.5±1.4 ^{††}
視神経乳頭 NB 値 p	8.3±1.4	8.5±1.3
脈絡膜—網膜 NB 値 u	9.5±1.8 [†]	9.3±1.5 ^{††}
脈絡膜—網膜 NB 値 p	9.5±1.6	9.4±1.5
IOPu (mmHg)	13.3±2.5 ^{††}	12.1±3.2 ^{††}
IOPp (mmHg)	14.8±2.6	13.6±2.9

平均値±標準偏差(n=11)

Normalized blur (NB) 値 U: 薬剤点眼実験において処置眼となった眼の NB 値

NB 値 P: 薬剤点眼実験において非処置眼となった眼の NB 値

眼圧 (IOP) u: 薬剤点眼実験において処置眼となった眼の眼圧

IOPp: 薬剤点眼実験において非処置眼となった眼の眼圧

点眼前値との差 * : p < 0.05 (paired t-test)

第 0 日との比較 † : p < 0.05 (paired t-test)

†† : p < 0.01 (paired t-test)

III 結 果

細隙灯検査による前眼部のチェックでは、検査実施日のいずれの日においても異常はなかった。

視神経乳頭 NB 値は、処置眼では第 21 日のウノプロストン点眼 4.5 時間後に第 0 日と比べ有意に増加していたが、非処置眼には有意な変化はなかった(表 1)。脈絡膜—網膜 NB 値は、第 0 日には処置眼で点眼 4.5 時間後に点眼前と比べ有意に低下していたが、第 21 日のウノプロストン点眼前および点眼 4.5 時間後に第 0 日と比べ有意に増加していた。非処置眼には有意な変化はなかった(表 1)。

眼圧は、処置眼において第 0 日の点眼 4.5 時間後に点眼前と比べて有意に下降したが、非処置眼には有意な変化はなかった。第 7, 14 日は処置眼、非処置眼とも第 0 日と比べ有意な変化はなかった。第 21 日、処置眼ではウノプロストン点眼前および点眼 4.5 時間後に第 0 日と比べ有意に下降していたが、非処置眼には有意な変化はなかった(表 1)。

平均血圧・脈拍は各実験日の点眼前と 4.5 時間後の比較、および第 0 日と第 21 日との比較で有意な変化はなかった(表 2)。平均血圧と眼圧から算出した眼灌流圧は、処置眼・非処置眼のいずれにおいても、各実験日の点眼前と 4.5 時間後の比較、および第 0 日と第 21 日との比較で有意な変化はなかった(表 2)。

IV 考 按

緑内障治療薬は長期にわたって使用することが多く、それらの眼循環に及ぼす影響について検討することは重要であり、日常臨床で使用されることが多い β 遮断薬や

ウノプロストンなどに関心が集められている。ウノプロストンの眼血流に及ぼす作用については現在までいくつかの報告があり、杉山ら⁵⁾、小郷ら⁷⁾⁸⁾は家兎を用いた実験で、ウノプロストン局所投与により脈絡膜組織血流量が増加すると報告している。さらに、杉山ら⁶⁾⁹⁾は家兎の循環障害モデル眼へのウノプロストン投与により乳頭組織血流量の減少が有意に抑制されたことを報告し、ウノプロストンの視神経乳頭循環への作用は、その眼血流維持の点で好ましいものであると述べている。

ウノプロストンの人眼の眼血流に及ぼす影響については、その測定方法が非侵襲的でなければならぬため、超音波カラー Doppler 法やレーザースペックル法、眼球脈波を利用した眼脈流量測定法などにより検討されている。西ら¹⁰⁾は正常者を対象にウノプロストン単回点眼後の眼窩内循環の動態を超音波カラー Doppler 法により検討し、ウノプロストン点眼により網膜中心動脈および短後毛様動脈の血流速度が増加したと報告している。また、小嶋ら¹¹⁾は正常者へのウノプロストン単回点眼が視神経乳頭、脈絡膜—網膜循環に及ぼす影響をレーザースペックル法により検討し、視神経乳頭 NB 値には変化がなかったが、脈絡膜—網膜 NB 値は有意に増加したと報告している。Kitaya ら¹²⁾は眼球脈波を用いた実験で、正常人へのウノプロストン単回点眼後の拍動性眼血流量は不変であったと報告しており、少なくとも眼血流の減少がなかったことから、緑内障治療薬として好ましいのではないかと推察している。一方、ウノプロストン長期点眼の人眼に及ぼす影響についての報告はまだ少ないが、西村ら¹³⁾は超音波 Doppler 法を用いた検討で、正常眼圧緑内障患者への 6 週間の点眼により眼動脈血流速度が有意に増加したと報告している。

今回の我々の実験は、近年開発された微小循環測定法であるレーザースペックル法を用いて、正常人を対象に 21 日間という比較的長期のウノプロストン点眼の視神経乳頭および網脈絡膜組織血流量に及ぼす影響について検討した。本方法を用いた実験で、玉置ら¹⁴⁾は人眼視神経乳頭 NB 値の 5 心拍分の平均値の 1 分間および 24 時間間隔の測定の再現性指数はそれぞれ 11.7% および 13.0% であり、脈絡膜—網膜 NB 値の 5 心拍分の平均値ではそれぞれ 8.7% および 9.7% であったと報告している。このことは、本方法は脈絡膜末梢血流動態を十分な再現性をもって測定できることを示しており、今回の眼血流測定方法としての妥当性を裏付けている。

ウノプロストン投与期間における眼圧の変化では、第 7, 14 日では処置眼、非処置眼とも第 0 日の点眼 4.5 時間後と比べ有意な変化はなく、第 21 日に処置眼においてのみ有意に下降した。処置眼におけるこのような経過については、正常者を対象にした実験であり、3 週間の投与を行う前の眼圧値がもともと低めであったため、第 7, 14 日では処置眼でも有意な下降が得られにくかったが、ウノ

表 2 各パラメータの変化

(A) 両眼に基剤を点眼：第 0 日，基剤点眼実験

	点眼前	4.5 時間後
平均血圧 (mmHg)	90.1 ± 12.5	85.6 ± 11.1
脈拍 (拍 / 分)	65.6 ± 8.1	70.8 ± 9.4
OPP _U (mmHg)	44.5 ± 8.9	43.1 ± 7.5
OPP _P (mmHg)	44.0 ± 8.7	42.9 ± 7.4

OPP：眼灌流圧

(B) 片眼にウノプロストン点眼(処置眼)，他眼に基剤点眼(非処置眼)：第 21 日，薬剤点眼実験

	点眼前	4.5 時間後
平均血圧 (mmHg)	88.1 ± 10.9	83.0 ± 11.6
脈拍 (拍 / 分)	67.0 ± 7.3	70.1 ± 10.7
OPP _U (mmHg)	45.4 ± 7.4	43.2 ± 8.6
OPP _P (mmHg)	43.9 ± 7.7	41.7 ± 8.7

平均値 ± 標準偏差 (n = 11)

OPP_U：薬剤点眼実験において処置眼となった眼の眼灌流圧

OPP_P：薬剤点眼実験において非処置眼となった眼の眼灌流圧

各実験日における点眼前後での比較，第 0 日と第 21 日の比較では、いずれも有意な変化はなかった。

表3 処置眼での各パラメータにおける第0日と第21日を比較した変化率の相関

(1) 第21日点眼前の値 / 第0日点眼前の値の相関	
	相関係数
視神経乳頭 NB 値と眼圧	0.218
視神経乳頭 NB 値と眼圧	0.045
脈絡膜—網膜 NB 値と眼圧	0.636 ** (p < 0.01)
脈絡膜—網膜 NB 値と眼圧	0.616 ** (p < 0.01)
(2) 第21日点眼後の値 / 第0日点眼後の値の相関	
	相関係数
視神経乳頭 NB 値と眼圧	0.228
視神経乳頭 NB 値と眼圧	0.243
脈絡膜—網膜 NB 値と眼圧	0.220
脈絡膜—網膜 NB 値と眼圧	0.111

(n=11)

プロストン長期点眼の蓄積効果により第21日には有意に下降したのではないかと考えられる。

眼血流量の変化では、処置眼において、視神経乳頭 NB 値は第21日の点眼前には増加傾向にあり (p=0.087)、点眼後に有意に増加した。脈絡膜—網膜 NB 値は第21日の点眼前後に有意に増加していた。また、眼圧には有意な変化はなかった。今回と同様にレーザースペックル法を用いた小島¹¹⁾によるウノプロストン単回点眼実験では脈絡膜—網膜 NB 値の有意な増加があったものの、視神経乳頭 NB 値では増加傾向のみで有意な変化はなかった。視神経乳頭の循環は autoregulation のため変化しにくいので、この脈絡膜—網膜 NB 値の有意な増加は主に眼圧下降による脈絡膜血流増加の結果ではないかと考察している。ここで、今回の実験で NB 値の有意な増加がみられた処置眼において、3週間のウノプロストン点眼による NB 値、眼圧、眼圧変化率を各実験間で求め、NB 値の変化率と眼圧、眼圧変化率それぞれの変化率の相関について検討した(表3)。視神経乳頭 NB 値の変化率と眼圧、眼圧変化率には有意な相関はなかったが、脈絡膜—網膜 NB 値では、各実験日の点眼前の値を比較した変化率において、NB 値と眼圧、眼圧変化率にそれぞれ有意な相関があった。この結果から、今回のウノプロストン点眼による脈絡膜—網膜 NB 値の増加は、網膜血流量の増加よりも主に眼圧下降による脈絡膜血流量増加を反映しているのではないかと考えられる。一方、今回は脈絡膜—網膜だけでなく、視神経乳頭においても血流量の増加があった。ここで、ウノプロストンの視神経乳頭への到達経路について考えてみると、点眼した眼にのみ NB 値や眼圧の有意な変化があり、他眼への影響がみられなかったことから、点眼したウノプロストンが全身吸収されて血行性に後極部に到達したとは考えにくい。長期点眼によってより多量のウノプロストンが、房水流による intraocular route (uveoscleral route を含む) や、結膜・強膜から眼周囲組織に拡散する periocular route によって後極部へ到達し、その蓄積効果で直接視神経乳頭血管に

作用したとすれば、autoregulation の影響を受けずに血流量を増加させた可能性は十分にあると考えられる。

組織血流量は(眼圧/血管抵抗)に比例するとされており、組織血流量が増加する機序としては、眼圧が増加するか、血管抵抗が減少するかの2通りが考えられる。小島⁸⁾はウノプロストン点眼の家兎の脈絡膜循環に及ぼす影響を調べた実験において、眼圧を一定にした条件下で脈絡膜組織血流量が増加したことから、血流量増加の機序として脈絡膜血管抵抗の減少が関与していると推察している。今回の結果でも眼圧に変化はみられなかったため、視神経乳頭および脈絡膜—網膜血流量の増加は、ウノプロストンの血管抵抗減弱作用によるものではないかと思われる。この血管抵抗減弱作用の作用機序については、プロスタグランジン F_{2α} 関連化合物であるウノプロストンが、まだ知られていないプロスタグランジン受容体や、血管拡張作用を有することで注目されている¹²⁾一酸化窒素を介して、視神経乳頭および脈絡膜—網膜血管に作用する可能性も否定できないが、まだ不明な点が多く、今後一層の研究が必要であると思われる。

以上、今回の実験により人眼における比較的長期のウノプロストン点眼が眼底末梢循環における血流量を増加させることが推定された。

本論文の要旨は第52回日本臨床眼科学会(平成10年10月、神戸)において発表した。

文 献

- 1) Levene RZ: Low tension glaucoma: A critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24: 621—664, 1980.
- 2) 伊藤美樹, 関谷善文, 溝上国義: 低眼圧緑内障(LTG)における循環障害について. *神眼* 8: 278—285, 1991.
- 3) 永田淳士, 三嶋 弘, 調枝寛治, 島田茂明, 古本由美: 原発開放隅角緑内障と低眼圧緑内障の視神経乳頭の蛍光眼底所見. *日眼会誌* 96: 1423—1428, 1992.
- 4) 関根麻紀, 新家 真, 鈴木康之, 小関信之: 正常眼圧緑内障の視野障害進行に関する要因の多変量解析型生命表による検討. *日眼会誌* 98: 369—373, 1994.
- 5) 杉山哲也, 徳岡 覚, 中島正之, 東 郁郎: 眼圧下降剤による脈絡膜組織血流量, 角膜面温度の変化—プロスタグランジン関連物質, α₁ 遮断薬, β 遮断薬の比較—. *あたらしい眼科* 9: 1430—1434, 1992.
- 6) Sugiyama T, Azuma I: Effect of UF-021 on optic nerve head circulation in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 39: 124—129, 1995.
- 7) 小郷卓司: イソプロピルウノプロストン(レスキュラ[®])の脈絡膜循環への影響—第1報 点眼による眼圧と脈絡膜組織血流量の変化—. *眼紀* 47: 268—272, 1996.
- 8) 小郷卓司: イソプロピルウノプロストン(レスキュラ[®])の脈絡膜循環への影響—第2報 眼圧不変時の

- 変化一. 眼紀 47:1398—1403, 1996.
- 9) 杉山哲也, 東 郁郎: ウノプロストン点眼の循環障害モデル・視神経血流量に対する作用—用量依存性について—. あたらしい眼科 14:745—748, 1997.
 - 10) 西 篤美, 江見和雄: レスキュラ®点眼が眼循環に及ぼす影響. あたらしい眼科 13:1422—1424, 1996.
 - 11) 小 篤祥太, 杉山哲也, 東 郁郎, 小西直樹, 藤居 仁: イソプロピルウノプロストン点眼の人眼眼底末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル法による検討—. 日眼会誌 101:605—610, 1997.
 - 12) Kitaya N, Yoshida A, Ishiko S, Mori F, Abiko T, Ogasawara H, et al: Effect of timolol and UF-021 (a prostaglandin-related compound) on pulsatile ocular blood flow in normal volunteers. *Ophthalmic Res* 29:139—144, 1997.
 - 13) 西村幸英, 岡本紀夫: イソプロピルウノプロストン(レスキュラ®)点眼が眼動脈血流速度に及ぼす影響—正常眼圧緑内障における検討—. あたらしい眼科 15:281—284, 1998.
 - 14) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 永原 幸, 富所敦男, 小西直樹, 他: レーザースペックル現象を利用した人眼視神経乳頭および脈絡膜末梢血流連続測定機の試作. 日眼会誌 99:601—606, 1995.
 - 15) Sugiyama T, Utsumi T, Azuma I, Fujii H: Measurement of optic nerve head circulation: Comparison of laser speckle and hydrogen clearance method. *Jpn J Ophthalmol* 40:339—343, 1996.
 - 16) 磯野博明, 木村保孝, 青柳康二, 藤居 仁, 小西直樹: レーザースペックルフローグラフィによる脈絡膜循環測定. 日眼会誌 101:684—691, 1997.
 - 17) Astin M, Stjernschantz J, Selen G: Role of nitric oxide in $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 59:401—408, 1994.