

プロスタグランジンによる脈絡膜循環障害の治療に関する研究

第2報 プロスタグランジン E₁の脈絡膜循環におよぼす影響 (図3, 表2)

辻 俊 彦 (岡山大学医学部眼科学教室
主任: 松尾信彦教授)

Study on the Therapy with Prostaglandins for Choroidal Vascular Disorders II. The Effect of Prostaglandin E₁ on Choroidal Circulation

Toshihiko Tsuji

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

要 約

プロスタグランジン E₁ (PGE₁) の脈絡膜循環障害の治療における可能性を調べるため、その脈絡膜循環におよぼす影響を水素クリアランス法を用いて調べた。実験動物として白色ウサギを用いて、局所麻酔下に脈絡膜組織血流量を測定した。脈絡膜組織血流量は PGE₁ の 0.1 μg/kg 投与群および 10 ng/kg/min 点滴群において有意に増加し、0.5 μg/kg 投与群においてわずかに減少した。大腿動脈血圧、脈拍数は 3 群とも PGE₁ 投与により有意な変化はみられず、眼圧は 0.5 μg/kg 投与群においてのみ有意に上昇した。今回の脈絡膜組織血流量の増加は脈絡膜血管抵抗の減少(脈絡膜血管の拡張)のためと考えた。PGE₁ は脈絡膜循環障害が原因と考えられたり、進行に関与すると考えられる疾患に投与してみるべき薬剤であると考えた。(日眼 91: 962-968, 1987)

キーワード: プロスタグランジン E₁, 脈絡膜循環, 水素クリアランス法, 眼圧, 白色ウサギ

Abstract

The effect of Prostaglandin E₁ (PGE₁) on choroidal blood flow (CBF) was studied in rabbits under local anesthesia. CBF was measured by the hydrogen clearance method. PGE₁ was administered intravenously at three concentrations, 0.1 μg/kg, 0.5 μg/kg and 10 ng/kg/min. CBF increased significantly after administration of 0.1 μg/kg and 10 ng/kg/min. On the other hand, CBF slightly decreased at 0.5 μg/kg, but there was no significant change. Mean arterial pressure (MAP) did not change at all doses. Intraocular pressure (IOP) increased significantly at 0.5 μg/kg, but remained unchanged at 0.1 μg/kg and 10 ng/kg/min. At 0.1 μg/kg and 10 ng/kg/min, as perfusion pressure (MAP-IOP) did not change, the increase of CBF indicated that choroidal vessels were dilated by PGE₁ administration. It is suggested that PGE₁ may be useful in the treatment of diseases caused by choroidal vascular disorders. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 962-968, 1987)

Key words: Prostaglandin E₁, Choroidal blood flow, Hydrogen clearance method, Intraocular pressure, Albino rabbit

I 緒 言

近年のプロスタグランジン (PG) に対する研究は

著しく、またその臨床応用も広く行なわれている。特に、PGI₂, PGE₁ はその強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用により種々の末梢循環障害に対して用いら

別刷請求先: 700 岡山市鹿田町 2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 辻 俊彦

Reprint requests to: Toshihiko Tsuji, M.D. Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(昭和62年5月25日受付) (Accepted May 25, 1987)

れている¹⁾。眼科領域でも両者が網膜血管閉塞疾患に対して使われ、その効果が報告されている²⁾³⁾。しかし、循環障害の治療に用いられているにもかかわらず、眼循環におよぼす両者の影響を生理学的に報告しているものは少ない。著者は前報⁴⁾で PGI₂ の脈絡膜循環におよぼす影響を生理学的に検討し、低濃度の PGI₂ 投与による脈絡膜組織血流量の増加を証明し脈絡膜循環障害の治療における PGI₂ の可能性を報告した。今回 PGI₂ に比べ、現在より広く臨床的に末梢循環障害の治療に用いられている PGE₁ の脈絡膜循環におよぼす影響を検討した。その結果、PGE₁ 投与により脈絡膜組織血流量が有意に増加し、脈絡膜血管の拡張が推察された。これらの結果は PGE₁ が脈絡膜循環障害の治療に用いられる可能性を示唆していると考えるのでここに報告する。

II 実験方法

1. 実験材料

実験動物には、倒像眼底検査で特に異常所見の見られなかった2.5~4.5kgの白色ウサギ44羽を用いた。

2. 脈絡膜組織血流量の測定

1) 脈絡膜組織血流量の測定方法

脈絡膜組織血流量の測定は、前報と同様に局所麻酔下に水素クリアランス法を用いて測定した。まずウサギの背部皮下に血型不関電極(UHE-001, ユニークメディカル)を埋没させ、押田式ウサギ固定器にウサギを固定した。そして、眼瞼および内、外眼角を2% lidocaine hydrochloride (Xylocaine[®])で浸潤麻酔を行ない、塩酸オキシプロカイン(Benoxil[®])で点眼麻酔を行なった。内、外眼角切開をした後、上眼瞼を牽引糸で挙上し、結膜を輪部切開し、上直筋、上斜筋を切離した。上直筋付着部に制御糸を通し、眼球を下転させ上部強膜を露出させた。次いで、12時の角膜輪部より8~9mmの部の強膜に、手術用顕微鏡下に剃刀を用いて、最後の一層を残しほぼ全層に小切開を加えた。そして、この部より眼球の接線方向の脈絡膜中に直径300 μ mの針状関電極(UHE 100, ユニークメディカル)を刺入し、留置した。

測定装置には水素クリアランス組織血流計(UHメーター-PHG 201型, ユニークメディカル)を使用し、卓上自動平衡記録計(U-228型, 日本電子科学)にクリアランス曲線と片対数処理したLOG-AMP出力を同時に記録し、その最も直線的に減少する部分で水素濃度の半減期を求め組織血流量を算出した。

2) 脈絡膜組織血流量の測定回数および PGE₁ の投与方法

血流量の測定は水素クリアランス曲線の基線が安定した後に、10分間隔で7回(1時間)測定し、最大値と最小値を除いて平均値を求め投与前の代表値とした。

PGE₁ としてはアルプロスタジル(プロスタンディン[®]小野薬品株式会社)を使用した。PGE₁ の投与は耳静脈よりの1回静注法2群(0.1 μ g/kg, および0.5 μ g/kg) および点滴静注法1群(10ng/kg/min)の計3群とした。

脈絡膜組織血流量の測定は、1回静注法2群では投与直後より10分間隔で2時間、点滴静注群では同様に点滴開始直後より90分間の点滴の間中および点滴中止後2時間行なった。そして、それぞれ求められた血流量の絶対値(ml/min/100g)を投与前の代表値で除し、相対的血流量(%)を算出した。

3. 血圧、脈拍数、呼吸数、動脈血ガス分圧の測定

これらの測定は、脈絡膜組織血流量の測定とは別に全身麻酔下で行なった。すなわち、ウサギの耳静脈に22G エラストー針を挿入留置し、pentobarbital sodium 25.9mg/kg (Somnopenyl[®] 0.4mg/kg)を3分間かけて静注し導入麻酔とした。以後一定の麻酔状態が得られる様に適宜追加した。大腿動脈血圧は大腿動脈を露出し22G エラストー針を挿入留置し、圧力トランスデューサー(MPU-0.5A型, 日本光電)とひずみ圧力アンプ(AP-620G型, 日本光電)に接続して測定し、ペンレコーダー(VP6523A型, ナショナル)で記録した。さらに脈拍数、呼吸数も測定した。

また、3羽のウサギで PGE₁ 投与前後の PO₂, PCO₂, pH を測定した (Blood Gas Analyzer MK II, Radiometer 社)。

4. 眼圧の測定

脈絡膜組織血流量の測定とは別に局所麻酔下に眼圧を測定した。塩酸オキシプロカインで点眼麻酔した後、ハンドアプラーネーショントノメーター(HA-1型, 興和)で測定し、ウサギの眼圧値に変換した⁵⁾。そして3群の PGE₁ 投与前後で眼圧を測定し比較検討した。

III 結果

1. 脈絡膜組織血流量の変化

1) 0.1 μ g/kg 静注群

PGE₁ 投与前の脈絡膜組織血流量は241.7 \pm 38.7ml/min/100g (mean \pm SD, n=10)であった。脈絡膜組織

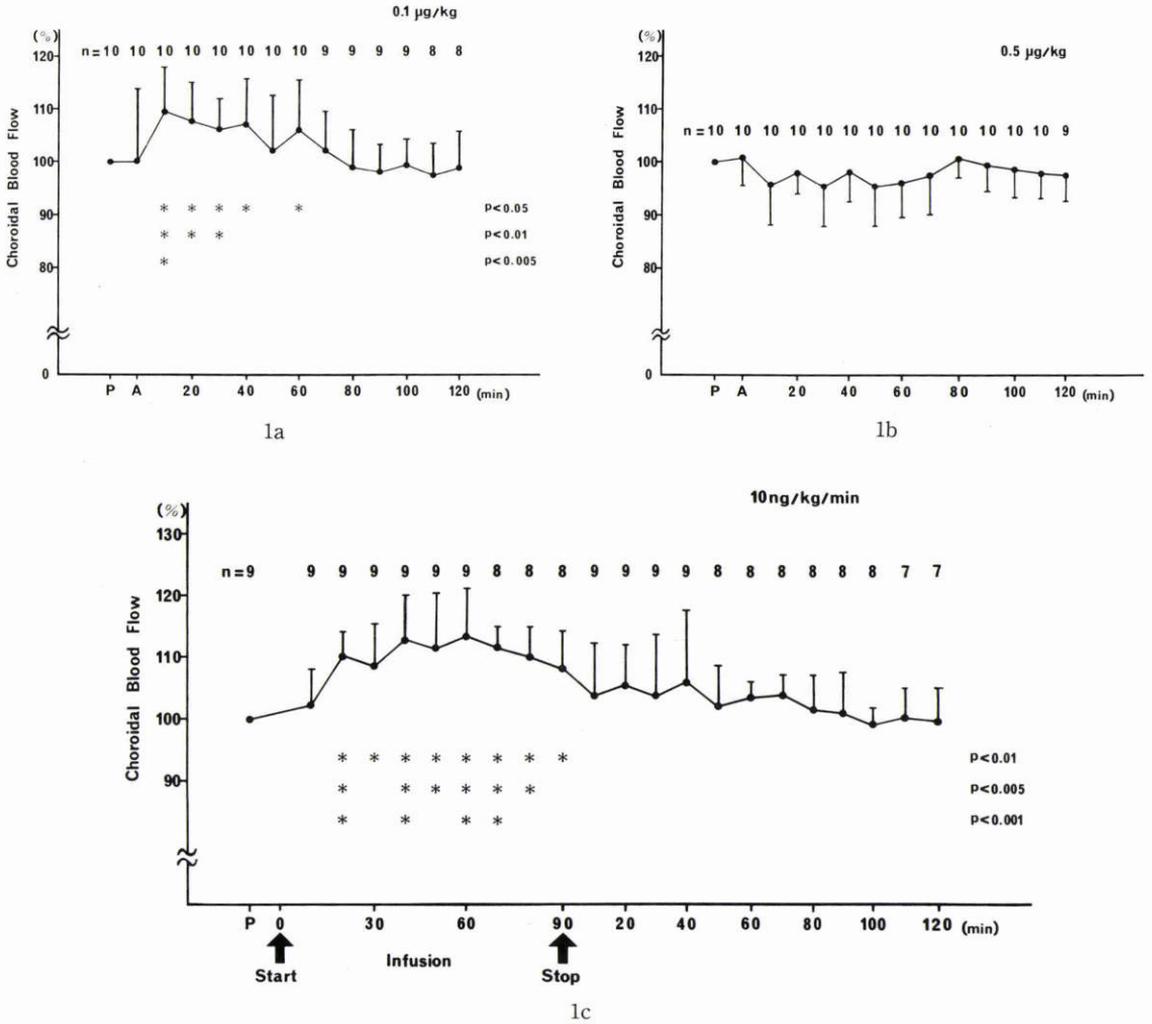


Fig. 1 The effect of PGE₁ administration on choroidal blood flow
 a, b: intravenous one shot administration of PGE₁, c: intravenous infusion of PGE₁, P: preadministration, A: just after administration, *: statistically significant alteration.
 Choroidal blood flow increased significantly at 0.1µg/kg and 10ng/kg/min. CBF slightly decreased at 0.5µg/kg, but there was no significant change.

血流量は投与10分後より有意に増加し、60分後まで増加傾向がみられた。最も増加したのは、10分後で109.5±8.3%であった (Fig. 1a)。

2) 0.5µg/kg 静注群

PGE₁投与前の脈絡膜組織血流量は270.2±27.8ml/min/100g (n=10)であった。脈絡膜組織血流量は投与10分後よりわずかな減少がみられたが、有意差は認められなかった。最も減少したのは30分後で95.5±7.4%

であった (Fig. 1b)。

3) 10ng/kg/min 点滴静注群

PGE₁投与前の脈絡膜組織血流量は252.0±40.1ml/min/100g (n=9)であった。脈絡膜組織血流量は点滴開始20分後より有意に増加し、点滴の間それが持続された。そして点滴中止後すぐに前値に回復した。最も増加したのは点滴開始60分後で113.3±7.7%であった (Fig. 1c)。

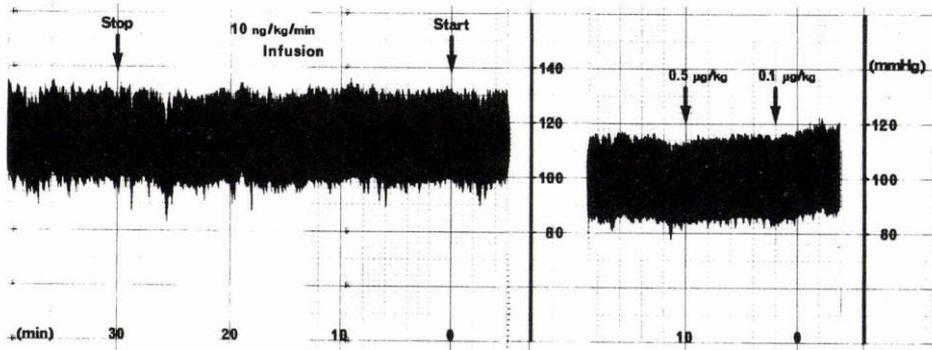


Fig. 2 The effect of PGE₁ administration on mean arterial pressure (MAP)
 right : intravenous one shot administration of PGE₁, left : intravenous infusion of PGE₁.
 MAP did not change after administration.

Table 1 The effect of PGE₁ administration on mean arterial pressure (MAP) and pulse rates
 a : intravenous one shot administration of PGE₁,
 b : intravenous infusion of PGE₁.
 There was no significant change.

Table 1a

	0.1 µg/kg (n=5)		0.5 µg/kg (n=5)	
	pre	post	pre	post
MAP (mmHg)	100.8±6.9	99.2±6.2	101±5.0	101.4±4.8
pulse (/min)	249.0±14	248.4±14.4	241.6±6.0	240.4±6.9

mean ± S.D.

Table 1b

	pre	Infusion			after 10 min
		10 min	30 min	60 min	
MAP (mmHg)	100.0±5.6	100.0±5.4	100.7±6.0	99.7±6.1	99.7±6.1
pulse (/min)	234.0±6.9	232.5±9.0	241.0±11.4	240.0±9.7	237.0±6.0

mean ± S.D. (n=4)

Table 2 The effect of PGE₁ administration on arterial blood gases and pH
 a : intravenous one shot administration of PGE₁,
 b : intravenous infusion of PGE₁.
 P_O₂ increased slightly, and P_CO₂ decreased slightly after administration.

Table 2a

	0.1 µg/kg			0.5 µg/kg		
	pre	post	after 30min	pre	post	after 30min
pH	7.405	7.399	7.444	7.423	7.428	7.437
P _O ₂ (mmHg)	85.9	86.0	89.1	87.8	86.2	90.1
P _C O ₂ (mmHg)	32.5	33.3	29.4	31.5	29.9	28.6

Table 2b

	pre	infusion		after 30min
		30 min	60 min	
pH	7.459	7.433	7.432	7.387
P _O ₂ (mmHg)	87.3	88.8	92.9	92.7
P _C O ₂ (mmHg)	38.7	35.6	35.8	34.8

2. 大腿動脈血圧, 脈拍数, 呼吸数の変化

大腿動脈血圧は89~106mmHgで, 3群とも PGE₁投与による有意の変化はみられなかった (Fig. 2, Table 1a, b).

脈拍数は228~264/minで, 3群とも PGE₁投与によ

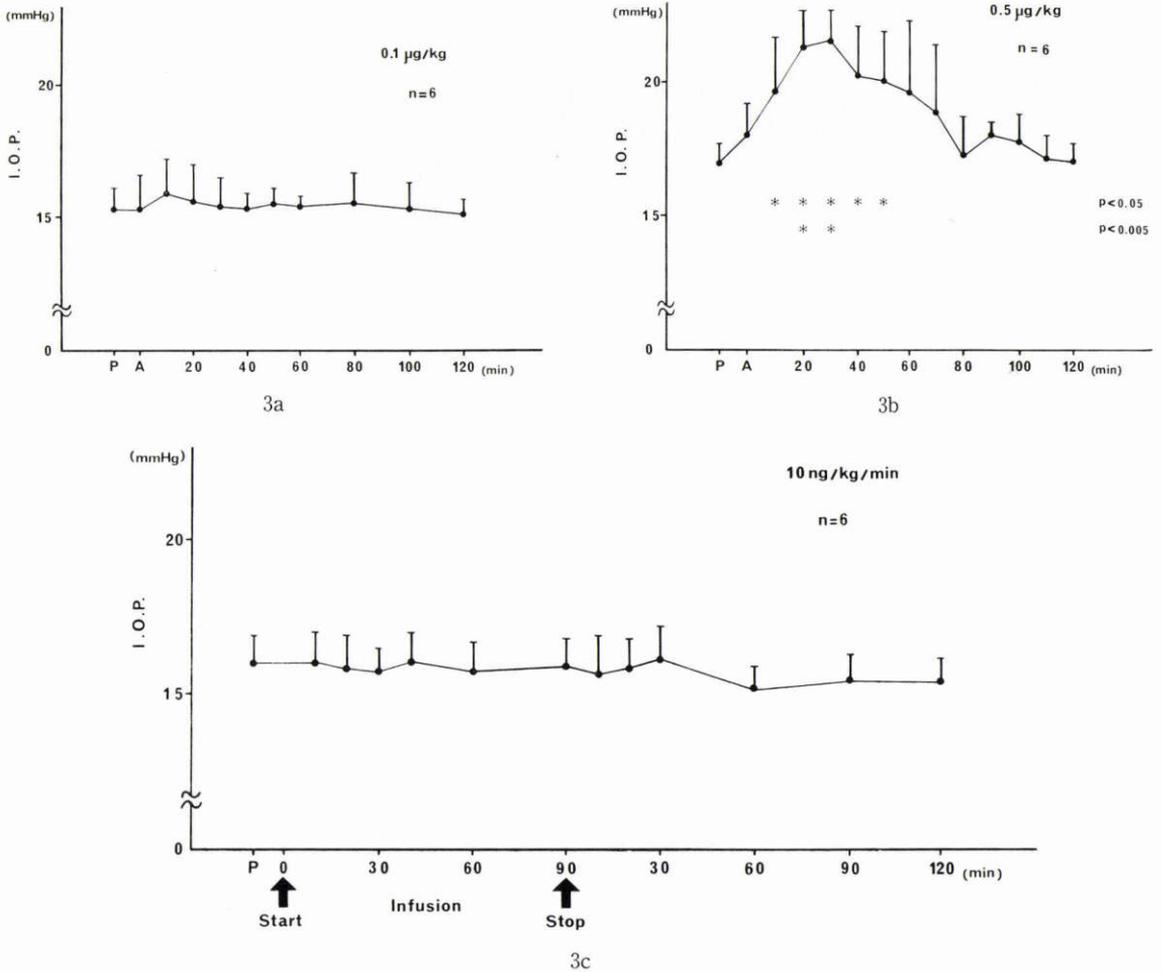


Fig. 3 The effect of PGE₁ administration on intraocular pressure
 a, b: intravenous one shot administration of PGE₁, c: intravenous infusion of PGE₁, P: preadministration, A: just after administration, *: statistically significant alteration.

At 0.5µg/kg, intraocular pressure increased significantly, but at other concentrations, intraocular pressure did not change significantly.

る有意の変化はみられなかった (Table 1a, b).

呼吸数は38~60/minであり, 3群ともに PGE₁投与により変化はなかった.

動脈血ガス分圧は PGE₁投与により著変はしなかったが, PO₂はわずかに増加し PCO₂はわずかに減少した (Table 2a, b).

3. 眼圧の変化

1) 0.1µg/kg 静注群

PGE₁投与前の眼圧は15.3±0.8mmHg (n=6)であった. PGE₁投与により眼圧には有意な変化はみら

れなかった (Fig. 3a).

2) 0.5µg/kg 静注剤

PGE₁投与前の眼圧は17.0±0.7mmHg (n=6)であった. PGE₁投与10分後より50分後まで眼圧は有意に上昇し, その後だいに前値に戻った. そして投与30分後に最も上昇して21.5±1.2mmHgとなった (Fig. 3b).

3) 10ng/kg/min 点滴静注群

PGE₁点滴前の眼圧は16.0±0.9mmHgであった. 眼圧は点滴の間, およびその後も有意な変化はみられな

かった (Fig. 3c).

IV 考 察

PGE₁は1963年に Bergström ら⁶⁾により単離結晶化され、その強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用に注目された。それ以後 PGE₁の薬理作用に関し多くの研究がなされてきたが、血管に対する作用の本態はなお十分に解明されていない。しかし、PGE₁の血管拡張作用の機序としては現在、次の2つの事が考えられている⁷⁾。すなわち、1つは PGE₁自身に存在する交感神経抑制作用であり、もう1つは PGE₁の血管平滑筋に直接働く作用である。そして、血管平滑筋に直接働く作用の機序として、PGE₁が血管平滑筋内の adenylate cyclase を活性化させサイクリック AMP が増加し、その結果細胞内 Ca²⁺濃度が減少し平滑筋の弛緩が起こるためと考えられている。そして多くの臓器で PGE₁の血管拡張作用、血流増加作用が数多く報告されているが^{8)~10)}、PGE₁の眼血流量におよぼす影響を述べた報告は少ない。Starr¹¹⁾は Thermocouple 法を用いて PGE₁による眼血流量の増加を報告している。また、Whitelocke ら¹²⁾はウサギの虹彩の血管が、Pournaras ら¹³⁾は小型豚の網膜血管が PGE₁により拡張したことを蛍光造影写真を用いて報告している。さらに藤原¹⁴⁾は PGE₁の人眼におよぼす影響を蛍光眼底造影を用いて調べ網膜血管、特に動脈が拡張したと報告している。しかし脈絡膜に関するものは豊田¹⁵⁾の報告があるものの少ない。その上、豊田らのマイクロフェアー法を用いた報告では PGE₁の頸動脈投与により総頸動脈血流量が増加しているにもかかわらず脈絡膜血流量は増加していない。そしてこの理由をマイクロフェアー法自体の問題および PGE₁により眼の血管収縮が起こった可能性もあると考案している。これらの報告の方法に比べ、今回用いた水素クリアランス法¹⁶⁾は前報で述べたように PGE₁などの血管拡張剤投与のような条件負荷による組織血流量の変化を見るのに適している。さらに血流量測定を局所麻酔下に行なったため、PGE₁の脈絡膜循環におよぼす影響をより生理的に近い状態で得ることができたと考えた。

また、PGE₁は1回の循環でその90%以上が肺で代謝されると報告され¹⁷⁾、動脈注射のみが効果的と考えられ、臨床応用においての負担が大きかった。しかしその後、代謝量は種により異なり、また静脈内投与でも大量投与や点滴では血中濃度が保たれることが判明し、現在 PGE₁は臨床的に種々の末梢循環障害に点滴

静注法でも応用され始めており、その至適濃度は5~10 ng/kg/min と言われている¹⁸⁾。そこで、今回の実験において点滴の濃度を10ng/kg/min とし、その他に0.1 μg/kg および0.5 μg/kg の計3種類の投与濃度で PGE₁の脈絡膜循環におよぼす影響を検討した。

今回の実験において、脈絡膜組織血流量は PGE₁ 0.1 μg/kg 静注群、および10ng/kg/min 点滴群において有意に増加した。さて前報で述べたように、脈絡膜組織血流量は脈絡膜に対する灌流圧、脈絡膜血管抵抗、動脈血炭酸ガス分圧 (PCO₂) により影響される。そして、灌流圧は(後毛様動脈圧-眼圧)とほぼ等しく、大腿動脈血圧および眼圧を測定することで近似的に知ることができる。0.1 μg/kg 静注群、および10ng/kg/min 点滴群において、PGE₁投与により大腿動脈血圧および眼圧は変化しなかった。つまり両濃度において PGE₁投与により灌流圧には変化がなかった。また両群とも PGE₁投与後に PCO₂はわずかに減少したが大きな変化はみられなかった。そこで、今回の脈絡膜組織血流量の増加に PCO₂が関与している可能性は少なく、血流量の増加は脈絡膜血管抵抗の変化に起因すると考えた。すなわち0.1 μg/kg 静注群および10ng/kg/min 点滴群において、PGE₁投与により脈絡膜血管抵抗の減少、つまり脈絡膜血管の拡張が生じたと考えた。

0.5 μg/kg 静注群においては、PGE₁投与により眼圧が有意に上昇した。PGE₁の眼圧に対する影響に関して多くの報告があり、ウサギでは、点眼¹⁹⁾、前房内投与、および静脈内投与^{20)~22)}によって眼圧が上昇している。静脈内投与では Waitzman ら²⁰⁾(0.5 μg, Chiang ら²²⁾は0.39 μg 以上の濃度で眼圧上昇を認め、今回の結果とほぼ一致した。また眼圧の上昇により脈絡膜の血流量が減少することは既に報告されており²³⁾²⁴⁾、さらに今回の実験でも脈絡膜組織血流量は眼圧の上昇とともに減少し、最も眼圧の上昇した投与30分後に最も減少している。そこで0.5 μg/kg 静注群において脈絡膜組織血流量がわずかな減少を示したのは、PGE₁による眼圧上昇にともなう灌流圧の減少が一因をなしている可能性があると考えた。

また今回の実験で、PGE₁投与により大腿動脈血圧、脈拍数には変化がみられなかった。今回 PGE₁投与により血圧に変化を認めなかったのは、血流増加作用および血圧降下作用のある Pentobarbital sodium²⁵⁾を使った全身麻酔下で測定したために、PGE₁による軽度の血圧の低下が隠蔽された可能性もあると考えた。Urethan 麻酔を使った他の報告²⁶⁾では、0.1~0.3 μg/

kgの静脈内投与で血圧は軽度に低下している。しかしその報告でも血圧は、すぐに前値に回復している。そこで今回の実験で脈絡膜組織血流量の測定中に全身血圧はほとんど変化がなかったと判断した。

PGE₁投与により脈絡膜組織血流量が実際に増加していることが今回の実験により確かめられた。一方、三角症候群、Elschnig斑、急性後極部多発性小斑状色素上皮症、地図状脈絡膜炎など脈絡膜循環障害が原因と考えられている多くの疾患が知られており²⁷⁾、現在種々の血管拡張剤がその治療に使われている。しかし、これらの薬剤のうち実験的に確実に脈絡膜血流量を増加させるものは少ない。そこで、人間に対する安全性も確認され、臨床的にも広く使われている現在、PGE₁は脈絡膜循環障害の治療に対し、その用量を配慮した上で試みてよい薬剤のひとつであると考へた。

欄筆にあたり、ご懇篤なる御指導、御校閲いただきました恩師松尾信彦教授に深謝いたします。また御助言、御協力いただきました教室の諸兄姉に感謝いたします。

文 献

- 1) 三島好雄：末梢血管疾患とプロスタグランディン。循環科学 5: 506—510, 1985.
- 2) 大久保裕史：網膜血管閉塞症に対する Prostaglandin E₁(PGE₁)の使用経験。現代医療 16: 1029—1036, 1984.
- 3) 湯沢美都子：網膜血管閉塞性疾患に対するプロスタグランディン効果。眼科 28: 1381—1387, 1986.
- 4) 辻 俊彦：プロスタグランディンによる脈絡膜循環障害の治療に関する研究。第1報。プロスタグランディン I₂の脈絡膜循環におよぼす影響。日眼 90: 1289—1294, 1986.
- 5) Goldmann H, Schmidt T: Weiterer Beitrag zur Applanationstonometrie. Ophthalmologica 141: 441—456, 1961.
- 6) Bergström S, Ryhage R, Samuelsson B, et al: Prostaglandins and related factors 15. The structures of prostaglandin E₁, F_{1α}, F_{1β}. J Biol Chem 238: 3555—3564, 1963.
- 7) 中畑則道, 中西弘則：末梢血管拡張薬。薬局 35: 179—183, 1984.
- 8) Nakano J, McCurdy JR: Cardiovascular effects of prostaglandin E₁. J Pharmac Exp Ther 156: 538—547, 1967.
- 9) Welch KMA, Spira PJ, Knowles L, et al: Effect of prostaglandins on the internal and external carotid blood flow in the monkey. Neurology 24: 705—710, 1974.
- 10) Olesen J: Effect of intracarotid Prostaglandin E₁ on regional cerebral blood flow in man. Stroke 7: 566—569, 1976.
- 11) Starr MS: Effects of Prostaglandin on blood flow in the rabbit eye. Exp Eye Res 11: 161—169, 1971.
- 12) Whitelocke RAF, Eakins KE: Vascular changes in the anterior uvea of the rabbit produced by Prostaglandins. Arch Ophthalmol 89: 495—499, 1973.
- 13) Pournaras C, Tsacopoulos M, Chapuis P: Studies on the role of Prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. Exp Eye Res 26: 687—697, 1978.
- 14) 藤原久子, 福富登美代, 片山寿夫他：プロスタグランディン E₁の人眼への薬理作用に関する研究。その2。PGE₁の人眼網膜血管への効果の解析。日眼 90: 393—397, 1986.
- 15) 豊田公子, 乾 慶助, 吉田 愿：プロスタグランディン E₁頸動脈内投与の眼循環への影響。眼紀 26: 176—181, 1975.
- 16) 松尾信彦：脈絡膜循環の特異性。日眼 84: 2147—2206, 1980.
- 17) Ferreira SH, Vane JR: Prostaglandins—Their disappearance from and release into the circulation—。Nature 216: 868—873, 1967.
- 18) 田辺達三, 本間浩樹, 三島好雄他：末梢血管血行再建術における Prostaglandin E₁点滴静注の効果。外科 42: 152—157, 1980.
- 19) Kass MA, Podos SM, Moses RA, et al: Prostaglandins E₁ and aqueous humor dynamics. Invest Ophthalmol 11: 1022—1027, 1972.
- 20) Waitzman MB, King CD: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. Am J Physiol 212: 329—334, 1967.
- 21) Starr MS: Further studies on the effect of Prostaglandin on intraocular pressure in the rabbit. Exp Eye Res 11: 170—177, 1971.
- 22) Chiang TS, Thomas RP: Consensual ocular hypertensive response to prostaglandin. Invest Ophthalmol 3: 169—176, 1972.
- 23) Bill A: Intraocular pressure and blood flow through the uvea. Arch Ophthalmol 67: 90—102, 1962.
- 24) Friedman E: Choroidal blood flow pressure-flow relationships. Arch Ophthalmol 83: 95—99, 1970.
- 25) Kawae Y, Iriuchijima J: Changes in cardiac output and peripheral flows on Pentobarbital anesthesia in the rat. Jpn J Physiol 34: 283—294, 1984.
- 26) 川崎晃義, 石井権二, 北川敏一他：Prostaglandin E₁・α-Cyclodextrin 包接化合物 (pGE₁・CD)の薬理応用。応用薬理 17: 859—880, 1979.
- 27) 山之内卯一：脈絡膜動脈閉塞症候群。眼科 26: 1117—1128, 1984.