

交感神経系薬剤の調節安静位に及ぼす影響 (図6, 表2)

三輪 隆・深川 和弘・所 敬 (東京医科歯科大学医学部眼科)

The Effect of Sympathomimetic and Sympatholytic Drugs Upon Resting Point of Accommodation

Takashi Miwa, Kazuhiro Fukagawa and Takashi Tokoro

Dept. of Ophthalmol., Tokyo Med. and Dental Univ. School of Med.

要 約

キャノン社製オートレフ R1[®]を用いて暗黒状態での調節—dark focus of accommodation—を測定し交感神経系薬剤の dark focus of accommodation に及ぼす影響について検討した。1. 暗黒状態により58例116眼(19~54歳)について平均0.60Dの dark focus of accommodation での近視化を認めた。近視の強いもの程近視化の程度は弱かった。2. 点眼実験は各々30名60眼ずつ(19~45歳)行った。Timolol maleate は dark focus of accommodation に影響を与えなかった。I epinephrine は dark focus of accommodation の調節量を低下させた。(日眼 92:1235—1241, 1988)

キーワード: dark focus of accommodation, I エピネフリン, マレイン酸チモロール, 屈折度

Abstract

Accommodation in the darkness-dark focus of accommodation—was measured with Canon Autorefractometer R1[®]. The effect of sympathomimetic and sympatholytic drugs (I epinephrine, timolol maleate) on the dark focus of accommodation was examined. It was recognized that the refractive power increased approximately 0.60D in the darkness in 116 eyes of 59 subjects with an age range of 19~54 yrs. The degree of myopic shift was smaller with lower degrees of myopia. In 60 eyes of 30 subjects with an age range of 19~45, timolol maleate had no effect on the dark focus of accommodation. Whereas I epinephrine produced a significant hyperopic shift in the dark focus of accommodation. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1235—1241, 1988)

Key words: Dark focus of accommodation, I epinephrine, Timolol maleate, Refractive error

I 緒 言

調節安静位への交感神経系薬剤の影響については不明な点が多い。暗室で無刺激状態での屈折状態は個人差はあるが各々の遠点と近点の間に位置するといわれ、この dark focus of accommodation は empty field myopia, instrument myopia と同種の調節状態として調節安静位 (resting point of accommodation) と考

えられている¹⁾。

Toates の仮説では、この安静位は交感神経系と副交感神経系の平衡状態により保たれていると考えられている²⁾。また β adrenergic antagonist である timolol maleate が調節安静位を近視方向に移動させるという Toates の仮説を支持する報告もある³⁾。しかし反面 α adrenergic agonist である phenylephrine hydrochloride は調節力を減弱させるが調節安静位への影響は

別刷請求先: 113 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学医学部眼科学教室 三輪 隆
(昭和63年 3月29日受付)

Reprint requests to: Takashi Miwa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tokyo Med. and Dental Univ. School of Med.
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Accepted for publication March 29, 1988)

ないとの報告もある⁹⁾。これらは症例数も少なく Helium Neon Badal laser optometer を用いて測定しているためドラムの回転方向を自覚的に判断する必要があり完全な調節安静位とは言い難い点もある。そこで今回比較的多数例について他覚的方法である赤外線オートレフラクトメーターを用いて調節安静位への交感神経系薬剤の影響について検討を加え興味ある結果が得られたのでここに報告する。

II 方 法

キャノン社製オートレフ R1[®]を用いて暗黒での屈折状態を測定した⁹⁾。測定は角膜反射をモニターでチェックしながら行い両眼を無作為に片眼ずつ1秒おきに約15回連続測定した。そして弱主経線の屈折度を平均してその眼の屈折度とした。測定は暗室で行い被験者の前面及び側面を暗幕で覆いモニター光が漏れない様にし、被験者には測定光以外の光刺激が無い状態とした。測定光は左右2つあり被験者には「2つの赤い光(測定光)の間をぼんやり見る様に」と指示した。2つの測定光が輻輳刺激とならぬ様測定は片眼ずつ遮閉して行った。本論文では以上の条件で測定した値を dark focus of accommodation とした。

(実験1) Dark focus of accommodation の経時的変化に関する実験

Dark focus of accommodation は測定前の屈折状態が影響するといわれ⁶⁾⁷⁾、日内変動もあると考えられる⁸⁾。また固視標がない為測定が安定しない場合もある。そこでまず dark focus of accommodation の経時の変化について検討した。屈折異常以外に眼疾を認めない男性2名の被験者4眼について明室状態から暗黒状態にして5分間隔で30分間 dark focus of accommodation を測定した。屈折度は被験者 T.M.(男性28歳)が右1.5(n.c.)左1.5(n.c.)、被験者 K.F.(男性27歳)が右(1.5×-1.75D)左(1.5×-1.75D)であった。

(実験2) レンズ負荷による Dark focus of accommodation への影響に関する実験

Dark focus of accommodation は暗黒状態での屈折状態であるが、今回の赤外線オートレフラクトメーターを用いる方法では測定光である赤色光が調節刺激となっているおそれもある。視標のボケが調節の有力な手がかりであり調節刺激となる²⁾ともいわれるので赤色の測定光が調節刺激になっていないかを調べる為、角膜前12mmの位置に種々のレンズを負荷し dark

focus of accommodation を測定した。被験者は眼疾を認めない6名10眼であり年齢、屈折度は表1に示すごとくである。用いたレンズは被験者の完全矯正度数レンズ及びそれに+6.0, +4.0, +2.0, -2.0, -4.0, -6.0(D)のそれぞれのレンズを負荷したものである。

(実験3) Dark focus of accommodation と refractive error との関係に関する実験

屈折異常以外に眼疾を認めない男女69名138眼(18歳~54歳、平均30.4±10.2歳)の自覚的屈折度は NIDEK 社製オートレフラクトメーター AR1600[®]を用いて測定し dark focus of accommodation 値と比較検討した。Dark focus of accommodation は約30分の間隔をおき2回測定しその平均値を採用した。両者の比較には共にオートレフラクトメーターの弱主経線の値を用いた。

(実験4) 交感神経系薬剤の Dark focus of accommodation への影響に関する実験

Timolol maleate (0.5%チモプトール[®]) または 1.25% epinephrine (エピスタ[®]) を両眼に点眼瓶で1滴ずつ点眼し点眼前及び点眼30~40分後に前述の方法

表1 (実験1) 被験者の年齢及び屈折度

被験者	性	年齢(歳)	屈折度(D)	
			右	左
S.K.	male	30	-2.0	+4.0
T.M.	male	28	0	0
C.T.	male	27	-5.0	-4.0
A.F.	female	19	0	0
Y.M.	female	18	0	—
K.F.	male	27	-1.75	—

表2 (実験4) 被験者の年齢及び屈折度(年齢及び屈折度の上段は平均値±SD, 年齢及び屈折度の下段は変動幅をしめす。)

	年齢(歳)	屈折度(D)	被験者数
マリン酸チモロール点眼群	25.8±6.1 (20~45)	-3.40±3.92 (+4.0~-10.50)	30名 (60眼)
アドレナリン点眼群	25.7±10.0 (19~45)	-3.36±3.27 (+2.0~-10.25)	30名 (60眼)
コントロール群	29.3±8.2 (19~54)	-2.29±2.80 (+6.50~-10.50)	58名 (116眼)

にて dark focus of accommodation を測定した。Dark focus of accommodation には日内変動や測定上の誤差も考えられるため無点眼にて30分間隔で2回屈折状態を測定しコントロール群とした。コントロール群とそれぞれの点眼群の年齢、屈折度、被験者数は表2のごとくである。

III 結 果

(実験1) 図1に示すごとく30分間の測定の間2症例4眼とも安定した値が得られ明らかな経時的变化の傾向を認めなかった。

(実験2) 図2は完全矯正状態とそれに-6.0~+6.0Dのレンズを负荷した時の dark focus of accommodation の値の差について検討したグラフである。縦軸はレンズ负荷による dark focus of accommodation の差を示し被験眼10眼での平均値と標準偏差を

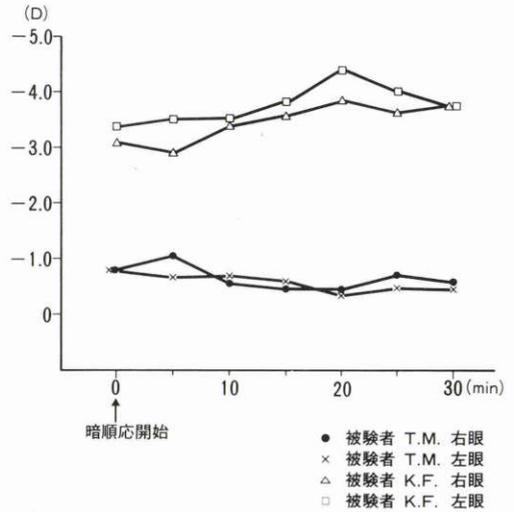


図1 (実験1) Dark focus of accommodation の経時的变化

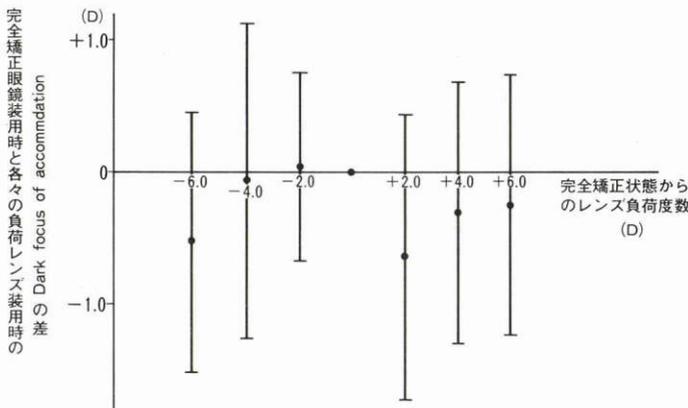


図2 (実験2) 完全矯正状態にレンズ负荷した時の Dark focus of accommodation の変化

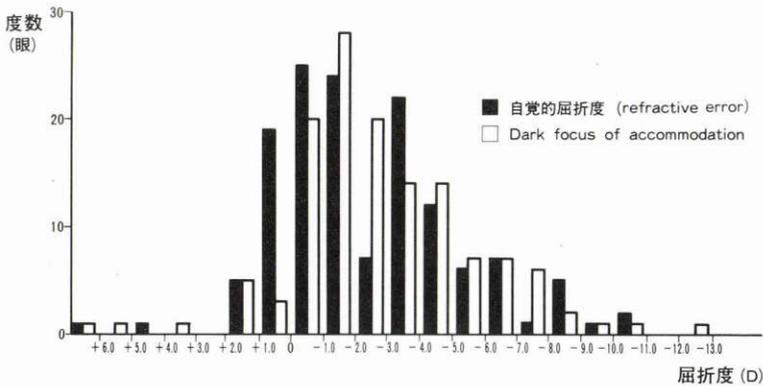


図3 (実験3) 自覚的屈折度及び Dark focus of accommodation の度数分布

示している。+2.0D 負荷でやや dark focus of accommodation の値が大きくなる傾向があったが有意な差は認められず測定光のピントの違いが dark focus of accommodation に与える影響は少ないと考えられた。

(実験3) 図3は69名138眼の自覚的及び測定された dark focus of accommodation の屈折度数分布を示す。自覚的屈折度の平均は $-2.29 \pm 2.80D$ dark

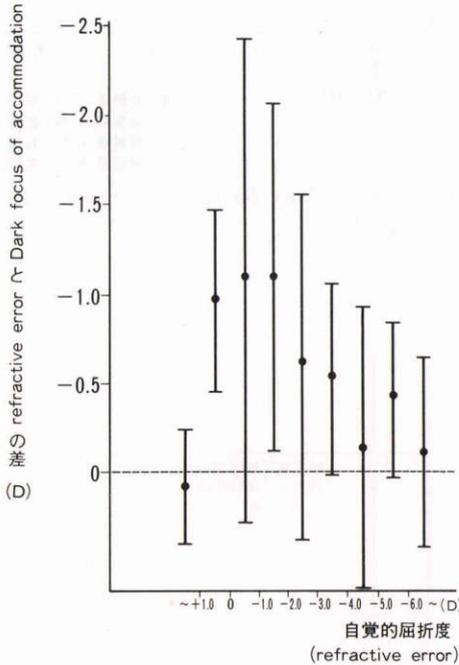


図4 (実験3) 自覚的屈折度の違いによる暗黒状態での近視化の程度の違い (平均±SD)

focus of accommodation の平均は $-2.89 \pm 2.72D$ であり平均0.60Dの dark focus of accommodation での近視化が有意に認められた (t 検定危険率5%)。図4は dark focus of accommodation の近視化の程度と自覚的屈折度の関係を示す。自覚的屈折度が0 ~ -2.0D の付近で特に dark focus of accommodation の近視化傾向が著明であり平均 $-1.0 \sim -1.2D$ の近視化を認めた。また近視の強い眼ほど dark focus of accommodation の近視化の程度は弱く自覚的屈折度0 ~ -1.0D, -1.0 ~ -2.0D 群と -3.0 ~ -4.0D 群を比較すると後者の方が有意に近視化の程度は弱かった (u 検定危険率5%)。

(実験4) 図5は timolol maleate 及び l epinephrine 点眼前点眼後の dark focus of accommodation の度数分布である。Timolol maleate 点眼前の dark focus of accommodation の平均は $-3.67 \pm 3.29D$ で点眼後は $-3.71 \pm 3.17D$, l epinephrine 点眼前は $-3.44 \pm 3.04D$ 点眼後は $-3.17 \pm 3.05D$ であった。図6は timolol maleate 及び l epinephrine 点眼前後の dark focus of accommodation の差の度数分布で

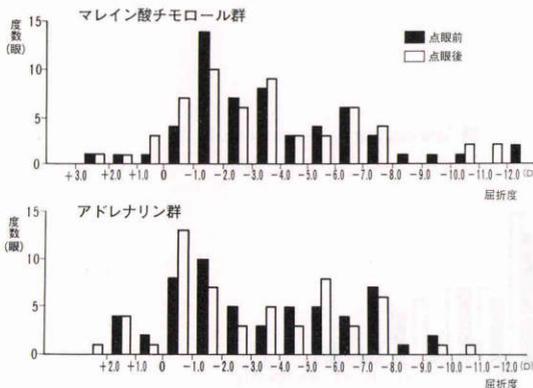


図5 (実験4) 交感神経系薬剤点眼前後の Dark focus of accommodation の度数分布

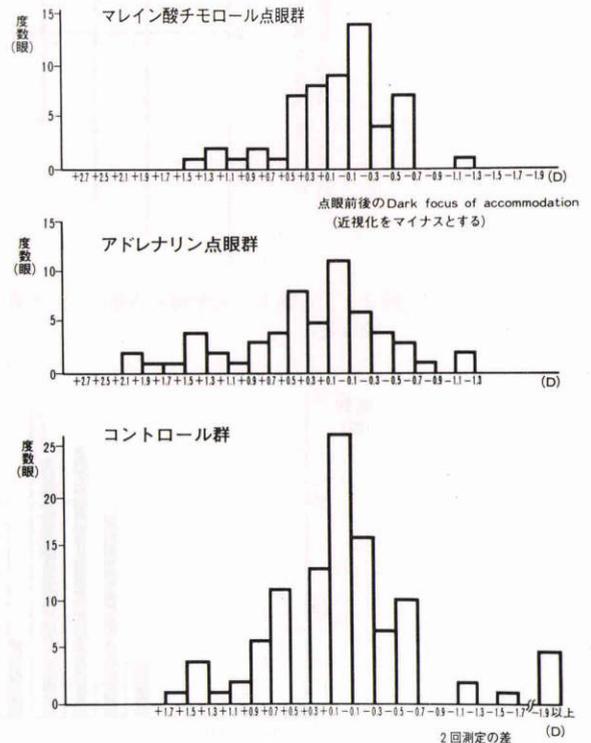


図6 (実験4) 点眼実験前後の Dark focus of accommodation の変化

ある。コントロール群は2回測定の差の度数分布を示してある。Timolol maleate 点眼群, l epinephrine 点眼群それぞれの点眼前後の調節量の差の平均とコントロール群の2回測定間の差の平均に関して検定(t検定)を行った。Timolol maleate 点眼群は点眼前後で調節量の差にコントロール群と比べて有意差を認めなかった。l epinephrine 点眼群では2%の危険率で点眼前後の調節量にコントロール群に比べて有意差を認めl epinephrine 点眼により調節量は低下した。

IV 考 按

交感神経系の dark focus of accommodation への影響について検討する前に今回の実験の測定条件の妥当性が問題となる。Dark focus of accommodation 測定前の近方注視, 遠方注視等の調節状態の違いが dark focus of accommodation に影響を与えるか否かについては意見の分かれる所であり⁶⁾⁹⁾, 影響があるならば暗黒状態にしてから測定までにある時間を置く必要がある。実験1の結果 dark focus of accommodation の測定は暗黒後すぐに施行しても差し支えないと考えられた。ただしこれは本実験では被検者が測定前に特に近業等の accommodative hysteresis を生じ易い調節状態に置かれていなかったと考えられ実験1からは dark focus of accommodation への測定前の調節状態の影響の有無に関しては結論は下せないと思われた。

次に dark focus of accommodation 測定上の問題として測定光の影響の問題がある。Dark focus of accommodation の測定法として Badal laser optometer が用いられてきたが, これはドラムの回転方向を自覚的に判断する必要がある為調節状態が影響をうけるとの報告もある¹⁰⁾。赤外線オートレフラクトメーターは他覚的に dark focus of accommodation を測定できるが測定光を完全に消すことができない。有効な調節刺激は黄斑部中心窩から 10° 以内といわれ¹¹⁾, また単色光は調節刺激になりにくいといわれる²⁾。従って測定光は調節刺激にはなりにくいと考えられるが完全に否定する事はできない。そこで測定光のボケが dark focus of accommodation に影響を与えるかについて実験2にて検討した。この結果測定光のボケの影響は認められず本実験で測定された dark focus of accommodation は真の dark focus of accommodation とかけ離れていないと考えた。ただし測定光の影響について実験2だけでは完全に否定はできず今後測定光の波長を検討する必要がある。

次に dark focus of accommodation は屈折度 (refractive error) により程度が異なると報告されているので¹²⁾¹³⁾追試を行った。過去の報告は完全矯正状態で暗黒中での調節状態の変化を検討しているがこの実験では裸眼で dark focus of accommodation を測定し自覚的屈折度との比較を試みた。一般に dark focus of accommodation では0~4D 近視化するといわれるが¹⁴⁾, 本実験では全体で平均0.60D 近視化が認められた。また近視の強い程 dark focus of accommodation による近視化の程度は軽く遠視ほど強いといわれるが¹²⁾, 本実験でも同様の傾向が認められた。ただし屈折度が+1.0D 以上の遠視領域ではこの傾向を認めなかった。本実験では+1.0D 以上の遠視の症例数が少なくこの点については今後更に症例を増やす必要があると考える。

以上実験1, 2, 3, より本実験の測定条件は今までに報告された dark focus of accommodation と性質が類似であり比較検討に値すると考えた。

そこで交感神経系薬剤の dark focus of accommodation への影響について考按する。今回の実験では α , β adrenergic agonist である l epinephrine 及び β adrenergic antagonist である timolol maleate を実験に用いたが両者とも広く緑内障治療薬として使用されており点眼実験により被験者への障害は認められなかった。薬物濃度についても一般臨床に用いる薬物であり生理的状态から大きく逸脱しているものではないと考える。両薬剤とも点眼後1時間以内に房水中濃度は最大になり眼圧への影響も1時間以内に発現するといわれ¹⁵⁾, 本実験では点眼後30~40分で dark focus of accommodation の測定を行った。B. Gilmartin の実験では³⁾, timolol maleate 点眼後40分で測定を行っており実験結果を比較できる様に同様な時間を設定した。

Toates は調節を交感神経系と副交感神経系の平衡状態から成立していると考え positive accommodation は副交感神経系, negative accommodation は交感神経系が関与しているとしている²⁾。サルの結膜下に β adrenergic agonist である isoproterenol を注射することで約10D の negative accommodation が得られ, この negative accommodation は β adrenergic antagonist である propranolol で抑制されるという報告もある¹⁶⁾。しかし十分に atropine で前処置されている場合 adrenalin による negative accommodation は認められないとされ¹⁷⁾, 交感神経系が調節に影響を

与えるには副交感神経系の刺激が必要ともいわれる⁴⁾。L.F. Garner ら⁴⁾は α adrenergic agonist である phenylephrine hydrochloride の dark focus of accommodation への影響につき実験を行い調節力の低下は生じるが dark focus of accommodation への影響はないと結論した。今回の実験では α , β adrenergic agonist である 1 epinephrine で dark focus of accommodation に有意の遠視化を認めた。この違いは L.F. Garner らの実験が症例数が少ない事による可能性もあるが、交感神経系の調節への関与は主に β adrenergic receptor を介して行われるとの報告もあり¹⁶⁾、薬物の違いが原因である事も考えられる。B. Gilmartin らは timolol maleate 及び β adrenergic agonist の isoprenaline の dark focus of accommodation への影響を検討し、timolol maleate は dark focus of accommodation を平均点眼37.5分後に平均0.85Dの近視化、isoprenaline は平均22分後に0.47Dの遠視化を認めたと報告しており、timolol maleate の結果は本実験と相反する結果である。この原因については不明であるが本実験では赤外線オートレフラクトメーターを用いて比較的多数例の検討を行っており信頼できる結果だと考える。

本実験から timolol maleate は dark focus of accommodation に影響を与えないが、1 epinephrine は dark focus of accommodation の遠視化をおこすことがわかった。1 epinephrine は α , β 両作用があり作用時間の違いにより反応に2面性があるといわれる¹⁵⁾。また薬物濃度の影響も問題と考えられる。従って dose-response, time-response の詳細な検討が必要と考えられる。サルのみ様体筋には交感神経系入力に副交感神経系入力に比べて少なく反応時間も遅いといわれる¹⁹⁾。このことから交感神経系は急速な変化を必要とする調節ではなく sustain 系の調節に関与しているのではないかと推定されている³⁾。従って長期的点眼実験を行えば timolol maleate も dark focus of accommodation に影響する可能性はあり本実験の結果は本実験条件のみに限定しなければならない。交感神経系薬剤は神経のレセプターに直接作用するだけでなく循環動態の変化を介して調節に介入していることも考えられる¹⁹⁾。従って本実験のみで交感神経系の dark focus of accommodation への影響のメカニズムについての詳細な検討はできないが、Toates の仮説が単純に成立するものではないと考えられた。また dark focus of accommodation の薬物反応が調節力と同様

の反応を示したこと、近視の強いもの程暗黒状態による近視化の程度が少なかったことから、dark focus of accommodation は調節力と独立して存在しているものではなく、調節力を反映している事も考えられ dark focus of accommodation の詳細な検討も必要と思われた。

References

- 1) **Leibowitz HW, Owens DA**: Night myopia and the intermediate dark focus of accommodation. *J Opt Soc Am* 65: 1121—1128, 1975.
- 2) **Toates FM**: Accommodative function of the human eye. *Physiological Reviews* 52: 828—863, 1972.
- 3) **Gilmartin B, Hogan RE, Thompson SM**: The effect of timolol maleate on tonic accommodation, tonic vergence, and pupil diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 763—770, 1984.
- 4) **Garner LF, Brown B, Baker R, et al**: The effect of phenylephrine hydrochloride on the resting point of accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 393—395, 1983.
- 5) **McBrien NA, Milldot M**: Clinical evaluation of the Canon Autorefractometer. *Am J Optom Physiol Opt* 62: 786—792, 1985.
- 6) **Tan KT, O'Leary DJ**: Stability of the accommodative dark focus after periods of maintained accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1414—1417, 1986.
- 7) **Baker R, Brown B, Garner L**: Time course and variability of dark focus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 1528—1531, 1983.
- 8) **Krumholz DM, Fox RS, Ciuffreda KJ**: Short-term changes in tonic accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 552—557, 1986.
- 9) **Shor CM, Kotulak JC, Tsuetaki T**: Adaptation of tonic accommodation reduces accommodative lag and is masked in darkness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 820—827, 1986.
- 10) **Post RB, Johnson CA, Owens DA**: Does performance of tasks affect the resting point of accommodation? *Am J Optom Physiol Opt* 62: 533—537, 1985.
- 11) **Ciuffreda KJ, Kenyon RV**: Accommodative vergence and accommodation in amblyopes and strabismic. Schor CM, Ciuffreda KJ, *Vergence Eye Movements: Basic and Clinical Aspects*. Boston, Butterworths, 101—173, 1983.
- 12) **Maddock RJ, Millodot M, Leat S, et al**: Accommodation responses and refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 387—391

- 13) **McBrien N.A, Millodot M**: The relationship between tonic accommodation and refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 997—1004, 1987.
 - 14) **Curtin BJ**: The myopias-basic science and clinical management. Philadelphia, Harper and Row Publishers, 469—473, 1985.
 - 15) **Neufeld AH**: The mechanisms of action of adrenergic drugs in the eye. Drance, SM, Neufeld AH, *Glaucoma: Applied Pharmacology in medical treatment*. Orlando, Grune and Stratton, 277—301, 1984.
 - 16) **Hurwitz BS, Davidowitz J, Chin NB, et al**: The effects of the sympathetic nervous system on accommodation. *Arch Ophthalmol* 87: 668—674, 1972.
 - 17) **Hartgraves H, Kronfeld PC**: The synergistic action of atropine and epinephrine on the intrinsic muscles of the eye. *Arch Ophthalmol* 5: 212, 1931.
 - 18) **Gilmartin B, Hogan RE**: The relationship between tonic accommodation and ciliary muscle innervation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1024—1028, 1985.
 - 19) **Törnqvist G**: The relative importance of the parasympathetic and sympathetic nervous systems for accommodation in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 6: 612—617, 1967.
-