

併用散瞳剤の pranoprofen 眼内薬物動態と 抗炎症作用への影響 (図8, 表3)

小河 貴裕*・大原 國俊*・大平 光彦** (*自治医科大学眼科
**千寿製薬株式会社伊丹研究所)

Effects of Pre-instilled Mydriatics on the Intraocular Concentration and Anti-inflammatory Action of Topical 0.1% Pranoprofen

Takahiro Ogawa*, Kunitoshi Ohara* and Mitsuhiro Ohira**

*Department of Ophthalmology, Jichi Medical School,

**Itami Research Laboratories, Senju Pharmaceutical Co., Ltd

要 約

プロスタグランディン生合成阻害作用を有する pranoprofen (PPF) 点眼後の PPF 眼内濃度と抗炎症作用に対する散瞳剤(ミドリン P) 併用の影響を検討した。PPF 点眼前に散瞳剤を点眼した群では、角膜、前房水および虹彩毛様体 PPF 濃度はそれぞれ約 2 (30分以降), 2~3 (30分以降) および 2~3 (60分以降) 倍有意に増大した。PPF は、点眼後30分から120分までいずれの時間においても前房穿刺後の縮瞳と房水蛋白濃度上昇を有意に抑制した。散瞳剤併用群と非併用群では房水蛋白濃度上昇に対する抑制効果に有意差を認めなかった。本結果から、散瞳剤点眼が眼内 PPF 濃度を上昇させることが明かとなり、PPF 点眼の抗炎症作用が示された。散瞳剤を併用する薬物点眼においては、点眼薬物の眼内動態に対する散瞳剤の影響を考慮する必要がある。(日眼 92:1510—1519, 1988)

キーワード: pranoprofen, 散瞳剤, 眼内濃度, 前房穿刺, 縮瞳と房水蛋白上昇, 家兎眼

Abstract

We studied the effects of a pre-instilled mydriatic drug (0.5% tropicamide and phenylephrine) on the intraocular concentrations of topically applied 0.1% pranoprofen (PPF), and anti-inflammatory actions of PPF in rabbit eyes. When the mydriatics was instilled 30 to 135 minutes prior to PPF application, the concentrations of PPF in the cornea, aqueous humor and iris-ciliary body were 2, 2~3 and 2~3 times higher than those which were given topical PPF alone at 30, 30 and 60 minutes and thereafter, respectively. PPF reduced miosis and an increase of aqueous protein which occurred after paracentesis, but its inhibitory effects on an increase of aqueous protein was not affected by the pre-instilled mydriatics. It was indicated that topical application of PPF, which inhibits prostaglandin synthesis, effectively reduced ocular inflammatory reactions. Increased intraocular concentrations of PPF by prior application of the mydriatics demonstrated the need to evaluate the effects of mydriatics on the pharmacokinetics of topically applied drugs. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1510—1519,1988)

別刷請求先: 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学眼科学教室 小河 貴裕
(昭和63年5月17日受付)

Reprint requests to: Takahiro Ogawa. Dept. of Ophthalmol., Jichi Medical School
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan
(Accepted for publication May 17, 1988)

Key words: Pranoprofen, Mydriatics, Intraocular concentration, Paracentesis, Miosis and increase of aqueous protein, Rabbit eyes

I 緒 言

白内障手術においては術中の縮瞳や術後の前房内微塵・蛋白上昇が出現する。房水中には prostaglandins (PGs と略す)が増加し¹⁾²⁾, PGs 生合成阻害作用を有する indomethacin^{3)~5)}の術前点眼が、縮瞳および術後の房水蛋白濃度上昇を抑制することが広く知られている^{6)~10)}。pranoprofen(α -methyl-5 H-[1]benzopyrano [2, 3-b] pyridine-7-acetic acid, PPF と略す)はプロピオン酸誘導体の非ステロイド性抗炎症・解熱鎮痛剤であり、PGs 生合成阻害作用を有する¹¹⁾。点眼剤としても実験的な眼瞼結膜炎等に対してステロイド剤とはほぼ同程度の効果があり¹²⁾¹³⁾、穿刺前4回点眼による前房穿刺実験においては、房水蛋白濃度増加と縮瞳に対して抑制作用を示し¹⁴⁾、indomethacin および開発中の薬剤である flurbiprofen¹⁵⁾、diclofenac-Na¹⁶⁾と同様に白内障手術中の縮瞳および術後の房水蛋白濃度上昇を抑制する可能性が示されている。

従来、術中の縮瞳防止を目的とするそれら点眼剤の投与方法は術前3, 2, 1および0.5時間の計4回で行われてきているが、医師および患者の負担が大きい。また散瞳剤と併用されるにもかかわらず、それら薬物の眼内移行に対する散瞳剤の影響はよく知られていない。本実験では、PPF 術前点眼の点眼プロトコルを確立することを目的として、散瞳剤併用の有無による家兎眼組織への移行および前房穿刺後の炎症反応に対する抑制作用への影響を検討した。

II 材料および方法

1. 実験動物

体重約2kgの雄性白色家兎83匹(関西アニマルケアー供給)を室温 $24 \pm 4^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ の環境下で1週間馴化を行った後、眼に異常のないことを確認し使用した。飼料は固形飼料(ラボ RG-RO、日本農産工業)を1日80g与え、水は水道水を自由に摂取させた。

2. 使用薬物

PPFはFig. 1に示す化学構造式を有するラセミ体で、無味無臭の白色結晶性粉末で、メタノール、クロロホルムにやや溶けるが水には溶けにくい。今回の試験にはpH 7.56、浸透圧約305mOsm/kg・H₂Oに調整した0.1%PPF点眼液製剤を用いた。散瞳剤として

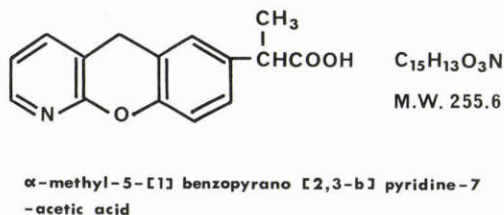


Fig. 1 Chemical structure of pranoprofen.

0.5% tropicamide と 0.5% phenylephrine の合剤であるミドリンP®(MPと略す、参天製薬)を用いた。

3. 試験方法

実験I: 角膜、前房水および虹彩毛様体のPPF濃度

実験群は、MPを点眼せずにPPFのみを点眼した群(PPF群、各時点7~10眼)とMP点眼後にPPFを点眼した群(MP+PPF群、各時点7~10眼)の2群を設けた。

1) 点眼方法

PPF群のPPF点眼は組織採取の120, 90, 60, 30あるいは15分前のいずれかの時間にマイクロビペットで1回50 μ l点眼した。MP+PPF群では組織採取の150分前にMPを50 μ l点眼し、PPFをPPF群と同様の時間に1回点眼した。なお、両群とも両眼を用い、それぞれの左右眼には違う点眼時間を組み合わせた。

2) 組織採取の方法

組織採取の時点でpentobarbital-Naを耳静脈内投与して麻酔死させ、充分な量の生理食塩液で外眼部を洗浄した。

眼瞼縁を粘膜移行部にそって切開し、速やかに眼球を摘出し充分な量の生理食塩液で洗浄した。血液や水分を濾紙で吸い取り、27G針を用いて前房水を注射筒内に全量採取した。その後眼球をサランラップで包み、ドライアイスへキサン(-70 $^\circ\text{C}$)で凍結させた。凍結眼球の角膜輪部より約5mmの強膜部を輪状に切開し、眼球を前部と後部に切断した。前部眼球より硝子体、水晶体を取り出し、虹彩毛様体を切り離した後、角膜を輪部にそって切り出した。採取した虹彩毛様体、角膜は速やかに電子天秤によりその重量を測定した。

3) PPFの抽出および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による定量

角膜と虹彩毛様体は、内部標準物質 ethylparaben

(30ng/ml)を含むmethanol溶液5ml中でハサミで細切し, 30分間振とうしてPPFを抽出した. その後遠心分離(2000rpm×10min)した上清を4ml採取し, 減圧下で蒸発乾固した. 展開溶媒(50mM NaH₂PO₄ (NaOHを適量加えてpH7としたもの): CH₃OH=55:45) 200μlで溶解し, 角膜はその25μlを, 虹彩毛様体は不溶物を取り除くためさらに遠心分離(13000rpm×20min)を行った後の上清100μlをHPLCにて定量分析した. 前房水は抽出操作をせずに50または100μlを定量分析に用いた.

PPFの分析にはYMC AM-302カラム(5μm, 4.6mm×150mm, 山村化学研究所)を用い, 温度は35℃, 展開速度は0.6ml/minとした. カラム溶出液はUV検出器(655A, 日立製作所)を用い波長275nmで検出を行い, レコーダーに記録した. サンプル中のPPFの定量は, 既知量のPPFをHPLCで分析した際の面積をChromato-Integrator(D-2000, 日立製作所)により計算し, その値を基準として算出した. この条件におけるPPFの定量限界は2ngであった.

実験II: 前房穿刺による房水蛋白濃度増加および縮瞳に対する効果

実験群は, 何も点眼しない群(対照群, 10眼), PPFのみを点眼した群(PPF群, 各時点7~8眼)とMPのみを点眼した群(MP群, 10眼), MP点眼後にPPFを点眼した群(MP+PPF群, 各時点7眼)の4群を設けた.

1) 点眼方法

対照群は何も処置を行わず, PPF群は1次房水穿刺の120, 90, 60あるいは30分前のいずれかの時間にPPFをマイクロビレットで1回50μl点眼した. MP群とMP+PPF群では1次房水穿刺の150分前にMPを1回50μl点眼し, MP+PPF群にはPPFをPPF群と同様の時間に点眼した. なお, PPF群とMP+PPF群とも両眼を用い, それぞれの左右眼には違う点眼時間を組み合わせた.

2) 前房穿刺

家兎眼に0.4%塩酸オキシブプロカインを点眼することにより局所麻酔を行い, 27G針付きの1mlのシリンジにより, 1時のlimbusから約1mmの角膜中央側で虹彩に針先が触れないように前房水を約150μl採取して1次房水とした. さらに穿刺90分後に同じ方法で前房水を全量採取し2次房水とした.

3) 前房水蛋白濃度の測定

1次および2次房水の蛋白量は, Lowry法¹⁷⁾により

測定した.

4) 瞳孔径測定

MPの散瞳効果と持続時間を検討するため, 正常家兎8匹4眼のMP点眼後の瞳孔径を経時的に測定した. 前房穿刺を行った動物の瞳孔径測定は1次房水穿刺直前と穿刺後5, 10, 20, 40, 60および90分後に行った.

瞳孔径測定は室内灯下(約900ルクス)で, 電子デジタルノギス(MAX-15, 日本測定工具)により水平方向の瞳孔径を瞳孔に影を作らないように測定した. 前房穿刺による縮瞳反応は大原ら¹⁸⁾の報告と同様に行った. すなわち, 家兎の最小瞳孔径を2mmと仮定し, 穿刺前の瞳孔径をD₀, 穿刺後をD, 最小径をD_{min}とし

$$\% \text{ response} = (D_0 - D) / (D_0 - D_{\min}) \times 100$$

で求めた.

4. 統計処理

有意差検定はStudent's t-testにより行った.

III 結果

実験I: 角膜, 前房水および虹彩毛様体のPPF濃度

1. 角膜のPPF濃度

角膜での両群のPPF濃度をTable 1およびFig. 2に示した. PPF群のPPF点眼後15, 30, 60, 90および120分のPPF濃度(ng/100mg tissue)は, それぞれ647.3, 505.7, 544.8, 442.6および380.5で最初の測定時点である15分をpeakとして以降減少していった. 一方, MP+PPF群では, PPF点眼後15, 30, 60, 90および120分のPPF濃度(ng/100mg tissue)は, それぞれ854.4, 980.3, 888.3, 922.4および827.5で30分にpeakが認められた. いずれの時点においてもMP+PPF群の方がPPF濃度は高く, 15分を除いた時点で有意差が認められ(60, 120分はp<0.05, 30, 90分はp<0.01), 両群の各測定時点での濃度比は1.45(15分), 1.94(30分), 1.63(60分), 2.08(90%), 2.17(120分)であった.

両群の最高値を示した時点から120分までのPPFの消失速度定数(k)を次の式に従って求めた. $C_t = C_0 e^{-kt}$ ただしC₀は初期濃度, C_tはt時間後の濃度である. その結果, PPF群は0.26hr⁻¹, MP+PPF群では0.09hr⁻¹であり, 半減期はそれぞれ2.7hr, 7.7hrであった.

2. 前房水のPPF濃度

前房水での両群のPPF濃度をTable 2およびFig.

Table 1 Pranoprofen concentrations in the rabbit cornea at various time intervals after topical application.

Concentration of pranoprofen in the cornea (ng/100mg tissue)					
Time (min) Group	15	30	60	90	120
PPF	647.3±73.7	505.7± 43.1	544.8±93.1	442.6± 63.3	380.5± 46.5
MP+PPF	854.4±98.9	980.3±104.6*2	888.3±80.9*1	922.4±108.1*2	827.5±129.2*2

PPF and MP+PPF indicate rabbits which were given 0.1% pranoprofen (PPF) alone, and pre-instilled mydriatics and 0.1%PPF, respectively. Each value represents the mean±S.E. of 7 to 10 eyes. *1: p<0.05, *2: p<0.01.

Table 2 Pranoprofen concentrations in the rabbit aqueous humor at various time intervals after topical application.

Concentration of pranoprofen in the aqueous humor (ng/100μl)					
Time (min) Group	15	30	60	90	120
PPF	N.D.	4.90±0.93	15.24±2.63	15.38±2.79	12.45±1.72
MP+PPF	N.D.	14.86±2.70*1	27.19±2.93*2	47.12±7.95*2	41.19±8.15*1

PPF and MP+PPF indicate rabbits which were given 0.1% pranoprofen (PPF) alone, and pre-instilled mydriatics and 0.1% PPF, respectively. Each value represents the mean±S.E. of 7 to 10 eyes. N.D. indicates drug concentration below detection limit. *1: p<0.05, *2: p<0.01.

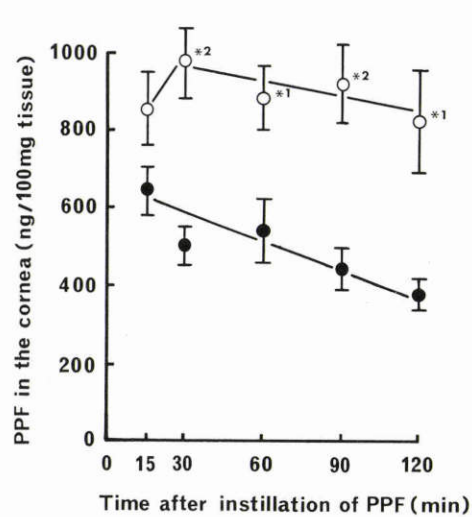


Fig. 2 Changes in the drug concentrations in the rabbit cornea after topical 0.1% pranoprofen (PPF). ●: PPF concentration without pre-instilled mydriatics. ○: PPF concentration with pre-instilled mydriatics (0.5% tropicamide and phenylephrine, Mydrin P, Santen Pharmaceuticals, Japan). Each value represents the mean±S.E. of 7 to 10 eyes. *1: p<0.05, *2: p<0.01.

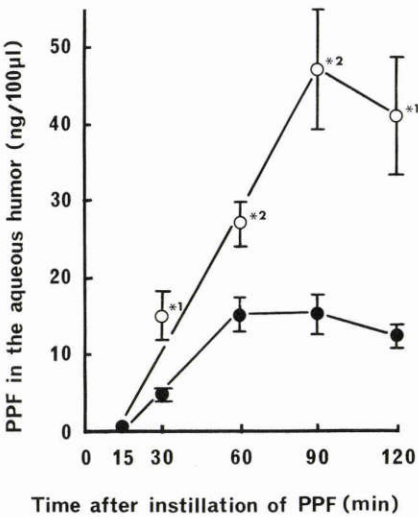


Fig. 3 Changes in the drug concentrations in the rabbit aqueous humor after topical 0.1% pranoprofen (PPF). ●: PPF concentration without pre-instilled mydriatics. ○: PPF concentration with pre-instilled mydriatics (0.5% tropicamide and phenylephrine, Mydrin P, Santen Pharmaceuticals, Japan). Each value represents the mean±S.E. of 7 to 10 eyes. *1: p<0.05, *2: p<0.01.

Table 3 Pranopfen contractions in the rabbit iris-ciliary body at various time intervals after topical application.

Concentration of pranopfen in iris-ciliary body (ng/100mg tissue)					
Time (min) Group	15	30	60	90	120
PPF	N.D.	20.87±5.02	22.84± 3.45	26.37±3.59	22.83±2.10
MP+PPF	N.D.	21.23±3.87	57.52±11.94* ¹	54.70±9.42* ¹	59.70±7.29* ²

PPF and MP+PPF indicate rabbits which were given 0.1% pranopfen (PPF) alone, and pre-instilled mydriatics and 0.1% PPF, respectively.

Each value represents the mean±S.E. of 7 to 10 eyes. N.D. indicates drug concentration below detection limit. *¹: $p<0.05$, *²: $p<0.01$.

3に示した。PPF群のPPF点眼後15, 30, 60, 90および120分のPPF濃度(ng/100 μ l)は、それぞれ0, 4.9, 15.24, 15.38および12.45と90分にpeakが得られた。一方、MP+PPF群では、PPF点眼後15, 30, 60, 90および120分のPPF濃度(ng/100 μ l)は、それぞれ0, 14.80, 27.19, 47.12および41.19で90分にpeakが得られた。15分を除いた時点においてMP+PPF群の方が、有意に高く(30, 120分は $p<0.05$, 60, 90分は $p<0.01$)、両群の各測定時点での濃度比は3.03(30分), 1.78(60分), 3.06(90分)そして3.03(120分)であった。

3. 虹彩毛様体のPPF濃度

虹彩毛様体での両群のPPF濃度をTable 3およびFig. 4に示した。PPF群のPPF点眼後15, 30, 60, 90および120分のPPF濃度(ng/100mg tissue)は、それぞれ0, 20.87, 22.84, 26.37および22.83で90分にpeakが得られた。一方、MP+PPF群ではPPF点眼後15, 30, 60, 90および120分のPPF濃度(ng/100mg tissue)は、それぞれ0, 21.23, 57.52, 54.70および59.70で、60, 90, および120分値がほぼ同じであった。15および30分を除いた時点においてMP+PPF群の方が有意に高く(60, 90分は $p<0.05$, 120分は $p<0.01$)、両群の各測定時点での濃度の比は、1.02(30分), 2.52(60分), 2.07(90分)そして2.61(120分)であった。

実験II：前房穿刺による房水蛋白濃度および縮瞳に対する効果

1. 房水蛋白濃度

各群の2次房水の蛋白濃度をFig. 5に示した。1次房水の蛋白濃度はいずれの群においても0.5~0.9mg/mlでほぼ同じであった。2次房水蛋白濃度(mg/ml, mean±S.E.)は、対照群が30.8±1.1と増加したのに対し、PPF群の30, 60, 90および120分前のPPF点眼で

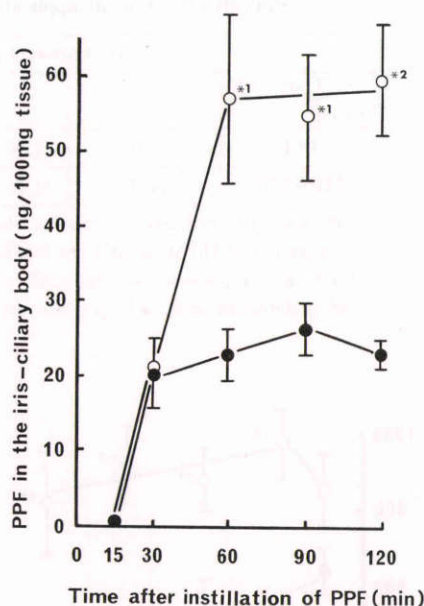


Fig. 4 Changes in the drug concentrations in the rabbit iris-ciliary body after topical 0.1% pranopfen (PPF). ●: PPF concentration without pre-instilled mydriatics. ○: PPF concentration with pre-instilled mydriatics (0.5% tropicamide and phenylephrine, Mydrin P, Santen Pharmaceuticals, Japan). Each value represents the mean±S.E. of 7 to 10 eyes. *¹: $p<0.05$, *²: $p<0.01$.

は、それぞれ13.3±2.9, 7.8±1.6, 6.1±1.2および6.9±1.5となり、すべての時点では有意な抑制効果が認められ(30分は $p<0.01$, その他は $p<0.001$)、抑制率はそれぞれ56.8, 74.7, 80.2および77.6%であった。散瞳剤を用いたMP群の2次房水蛋白濃度(mg/ml, mean±S.E.)が26.5±0.7と増加したのに対して、MP+PPF群の30, 60, 90および120分のPPF点眼で

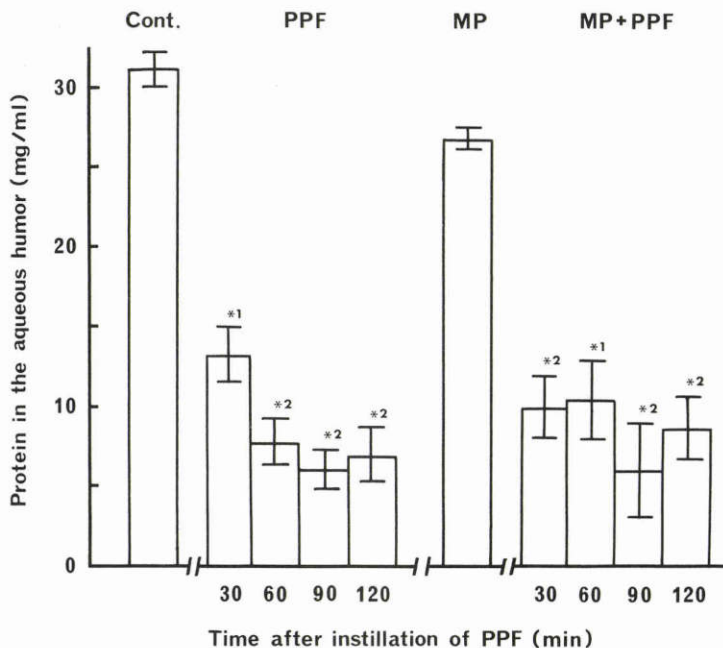


Fig. 5 The aqueous protein concentration at 90 minutes after paracentesis of rabbit eyes. Bars indicate protein concentrations in the eyes which were given no drug (Cont), topical PPF (PPF), topical mydriatics (MP), and pre-instilled mydriatics and PPF (MP+PPF), respectively. Time indicates intervals between PPF instillation and paracentesis. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 7 to 10 eyes. *1: $p < 0.05$, *2: $p < 0.01$.

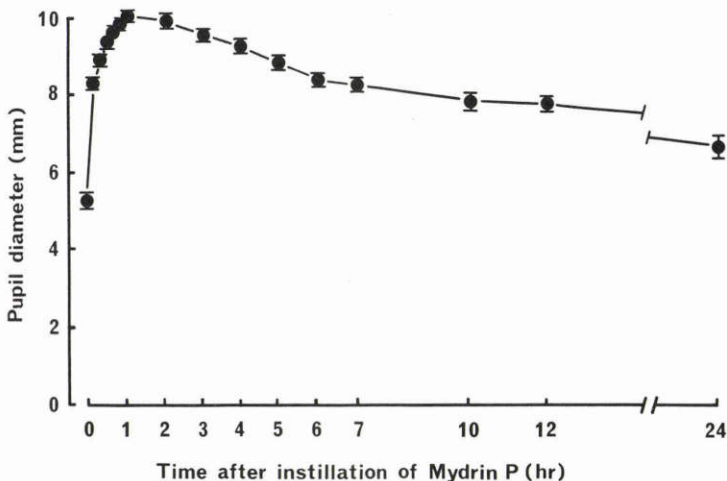


Fig. 6 Time course of mydriasis after instillation of Mydrin P. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 8 eyes.

は、それぞれ 9.9 ± 2.0 , 10.5 ± 2.7 , 7.2 ± 3.2 および 8.7 ± 1.8 となり、すべての時点で有意に抑制効果が認められ(60分は $p < 0.01$, その他は $p < 0.001$), 抑制率

はそれぞれ62.6, 60.3, 72.8および67.2%であった。両群の同じ点眼時間で比較すると効果に有意差は認められなかった。

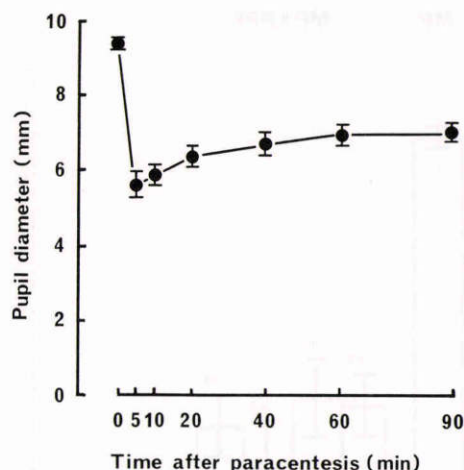


Fig. 7 Time course of miosis after paracentesis in rabbit eyes which were treated with the mydriatics. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 10 eyes.

2. 瞳孔径

MP点眼後の正常家兎8匹8眼の瞳孔径の推移をFig. 6に示した。MP点眼前の瞳孔径(mm, mean $\pm$ S.E.)が 5.3 ± 0.3 に対し、MP点眼10分後では 8.4 ± 0.2 を示し、最大瞳孔径は60分に得られ 10.1 ± 0.2 であった。60分以降瞳孔径はわずかではあるが元に戻る傾向で、12時間では 7.9 ± 0.2 、24時間では 6.7 ± 0.4 であった。9.0mm以上の瞳孔径を示したのは30分から4時間の間であった。

MP群の1次房水穿刺直前の値(mm, mean $\pm$ S.E.)は、 9.4 ± 0.1 、MP+PPF群の1次房水穿刺30、60、90または120分前のPPF点眼では、それぞれ 10.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.3 、 9.7 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 で、どの時点においてもほぼ同じであった。

MP群の一次房水穿刺後の瞳孔径の経時変化をFig. 7に示した。瞳孔径(mm, mean $\pm$ S.E.)は穿刺後5分に最小値 5.6 ± 0.3 が得られ、以後徐々に穿刺前の値に戻っていったが、90分においても 7.0 ± 0.3 であった。MP+PPF群の効果は、最大縮瞳を示した穿刺後5分の時点における%responseでFig. 8に示した。MP群の%response(mean $\pm$ S.E.)が 51.1 ± 3.6 に対し、MP+PPF群の1次房水穿刺30、60、90および120分前のPPF点眼では、それぞれ 24.4 ± 3.2 、 27.3 ± 1.5 、 23.4 ± 1.8 および 22.5 ± 2.0 となり、すべての時点において有意な効果が認められ($p < 0.001$)、抑制率はそれぞれ52.3、46.6、54.2および56.0%であった。

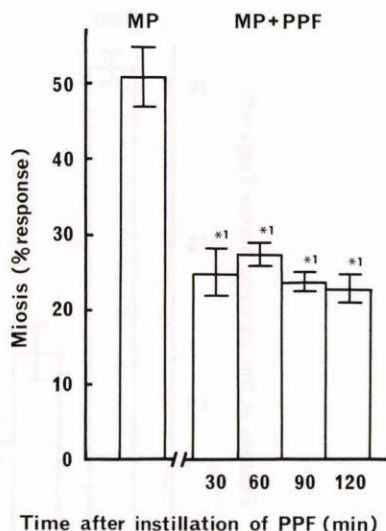


Fig. 8 Miosis at 5 minutes after paracentesis in rabbit eyes. Bars indicate miotic response in the eyes which were given mydriatics (MP) and pre-instilled mydriatics and PPF (MP+PPF), respectively. Time indicates intervals between PPF instillation and paracentesis. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 10 eyes. *1: $p < 0.001$.

IV 考 按

抗炎症剤の点眼方法の選択は、薬剤単独の眼内移行実験により理論的裏付けがなされてはいるが¹⁹⁾²⁰⁾、実地臨床上では散瞳剤と併用することが多いにもかかわらず、併用散瞳剤点眼による眼内移行変化についての知見はない。そこで本実験においては、PPFについて、臨床の場合における条件と同様に散瞳剤を併用した群とPPF単独点眼群の2群について、それぞれの角膜、前房水および虹彩毛様体中の濃度を比較した。また房中採取後の瞳孔の経時変化および90分後の蛋白濃度を測定し、併用散瞳剤による薬物効果の影響を検討した。散瞳剤併用群では、一定の散瞳状態におけるPPFの眼内移行を検討するために、MP点眼を前房穿刺前150分の一定時間に行った。このため、MP+PPF群では、MP点眼からPPF点眼までの時間は各PPF点眼時間で異なるが、MP点眼による散瞳状態はFig. 6に示したようにMP点眼後30分より4時間までは9.0mm以上ではほぼ定常状態にあり、MP+PPF群のPPFの各点眼時間における散瞳状態は同一で、MP点眼4時間後の2次房水採取時まで一定の散瞳効果があったと考えられる。

角膜において PPF 群は PPF 点眼後15分に peak を示し、以降速やかに消失していった。それに対して、MP+PPF 群では、PPF 濃度は PPF 点眼後15分から PPF 群より高く、点眼後30分に peak となった。それ以降、両群の各点眼時間の濃度比は2倍前後であることより、MP 点眼により有意に移行性が高まり、その効果は MP 点眼後30分から少なくとも120分まで持続していることが考えられる。角膜における PPF の消失速度定数が、PPF 群は 0.26hr^{-1} に対して、MP+PPF 群では 0.09hr^{-1} と遅く、もし MP の角膜への作用が一定で持続したものと考えれば、MP+PPF 群では PPF が角膜中に長くとどまっている可能性が示唆される。

前房水では、PPF 点眼後30分以降の測定時点において MP+PPF 群の方が PPF 群よりも有意に濃度は高かった。Sieg ら²¹⁾によれば、基剤の影響による前房水内薬物濃度の増加には peak 時間が変化しないものと変化するものの2つの場合があり、前者は薬物の角膜への移行時間に変化はなく角膜の薬物濃度を高める状態で、後者は薬物と角膜との接触時間を長くさせる場合としている。今回の結果は、両群の peak 時間は90分で変わらず、また各測定時点における PPF 濃度の比が60分では約2倍、30、90および120分では約3倍と各測定時点でほぼ同じであることより、MP+PPF 群における PPF 濃度の推移は PPF 群と同じであり、MP の作用は Sieg らのいう前者の場合にあてはまる。両群の各測定時点における角膜の PPF 濃度の比が約2倍で前房水の濃度比とほぼ同じであることより、両群の前房水の濃度は角膜に依存しているものと考えられる。

虹彩毛様体では、両群とも30分値は同じ値であったが、60分以降 MP+PPF 群は PPF 群より有意に PPF 濃度が高く、濃度比は約2～3倍であった。一般に多くの薬物は点眼後の前房水と虹彩での動態はほぼ同じであり、やや虹彩濃度の方が高いようである^{22)～25)}。これは前房水と虹彩の薬物の移動が拡散であるためと考えられ、今回行った PPF 群についても同様の結果であった。しかしながら、MP+PPF 群では、散瞳させているため虹彩組織の前房水に接する表面積が小さくなるので移行量が減少するように考えられるが、虹彩毛様体濃度は60、90および120分値でほぼ変わらず peak に達した。このように PPF 群では前房水と虹彩毛様体での PPF 動態がほぼ同じであるのに対して、MP+PPF 群の前房水と虹彩毛様体での動態が異なるのは60分で虹彩毛様体での PPF 濃度が飽和状態であ

るのか、あるいは、MP 中の phenylephrine の血管収縮作用による血流減少により、虹彩からの PPF 消失が減少した結果とも考えられる。

本実験により、MP 点眼が PPF の眼内濃度を上昇させることが明らかとなり、併用散瞳剤が点眼薬剤の bioavailability を高めることが示された。bioavailability は、点眼薬物の涙液内濃度と接触時間、角膜透過性、薬理活性、分解、眼外排出速度などに規定される。MP による眼内 PPF 濃度の上昇機構として、MP 含有薬物による角膜透過性亢進、房水循環の変化、散瞳効果による虹彩からの薬物排出の低下などの可能性が考えられる。従来、点眼薬物の bioavailability を高めるために繁用されている方法として、ポリビニールアルコールなどの粘性基剤²⁶⁾、塩化ベンザルコニウムなどの界面活性剤²⁷⁾、塩酸テトラカインなどの局所麻酔剤²⁸⁾があり、いずれも角膜からの眼内への薬物移行を上昇させる。今回用いた MP には塩化ベンザルコニウムが含まれ、同薬剤が PPF の角膜を介する眼内移行を高めた可能性が考えられるが、前述の報告²⁷⁾は in vitro の成績であり、本実験のような in vivo の結果と一致するかは不明である。しかしながら、MP により角膜内 PPF 濃度は PPF 点眼早期より上昇しており、MP 中の散瞳剤以外の薬物や散瞳剤と PPF の相互作用で角膜の透過性が上昇した可能性がある。tropicamide と phenylephrine による房水動態への影響は知られていない。散瞳による薬物排出の低下については成書にも記載がなく不明であるが¹⁹⁾²⁰⁾、血流量の低下や虹彩容積縮小による薬物排出経路の減少が考えられる。

前房穿刺により虹彩組織から PGs が生合成され、房水蛋白濃度の増加および縮腫が惹き起こされる²⁹⁾³⁰⁾。2次房水蛋白濃度増加に対して、PPF 群は1次房水穿刺前の PPF 点眼のすべての時点で対照群に対して有意な効果が認められ、抑制率は57～81%であった。MP+PPF 群でも PPF 点眼のすべての時点で MP 群に対して有意な効果が認められ、抑制率は60～73%であった。両群間で抑制効果を比べると、ほぼ同程度で有意差はなかった。

PPF と同様の薬理作用を持つ diclofenac-Na では、1回点眼後45分の前房水内移行量は約 $40\text{ng}/100\mu\text{l}$ で前房穿刺による蛋白濃度増加に対して最大抑制59%が得られ、それ以降効果は減弱するが³¹⁾、PPF は、diclofenac-Na の約1/4の濃度(45分付近)にもかかわらず房水蛋白濃度増加の抑制作用はほぼ同等であっ

た。また、60分以後120分までの各時点でその抑制効果は同程度を維持し、PPFには強い抑制効果があり、ある一定以上の濃度があれば、充分な効果を発揮するためと考えられた。

前房穿刺後の瞳孔径変化については、PPFの縮瞳抑制作用が明らかとなった。一次房水穿刺後最大縮瞳を示す5分値についてMP群を対照として比較すると、MP+PPF群ではPPF点眼後のすべての時点で50%前後の抑制効果を示した。

薬物濃度と抑制作用の相関性については、MP+PPF群では各点眼時点での前房水、虹彩毛様体濃度が違い、さらにPPF群と比較してもPPF濃度が増加しているにもかかわらず抑制効果はほぼ同等であり、相関性は認められなかった。これは、PPFの抑制効果が飽和に達していることを示唆する。PGsの産生組織である虹彩毛様体の50%抑制濃度は、約20ng/100mg tissueであると考えられ、家兎血小板におけるアラキドン酸凝集試験(in vitro)における50%抑制濃度約100 ng/0.1ml³²⁾と近似する。

以上の結果より、PPFは1回点眼により、前房穿刺後の蛋白濃度増加および縮瞳に対し有意な抑制効果を示し、また、MP点眼は角膜、前房水および虹彩毛様体へのPPFの移行を増大させることが明らかとなった。PPF眼内移行に対するMPの影響については、MPの主成分であるtropicamide, phenylephrineあるいは基剤がPPFの角膜内移行に何らかの作用を及ぼしたことが示唆された。眼内移行及び眼内薬物動態に影響する因子には散瞳による房水循環の変化があるが、今回の実験ではその影響は明らかに出来ない。今後、MP点眼の点眼薬物の眼内動態に対する作用機序について更に検討を行う予定である。

本論文の一部は第92回日眼総会で発表した。清水昊幸教授の御校閲に深謝します。

文 献

- 1) 増田寛次郎：眼とプロスタグランディンズ。臨眼 31: 747-757, 1977.
- 2) Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, et al: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (III) radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. *Albrecht v Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 209: 83-88, 1978.
- 3) Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthetase as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 231: 232-237, 1971.
- 4) Bhattacharjee P, Eakins KE: A comparison of the inhibitory activity of compounds of ocular prostaglandin biosynthesis. *Invest Ophthalmol* 13: 967-972, 1974.
- 5) Podos SM, Becker B: Comparison of ocular prostaglandin synthesis inhibitors. *Invest Ophthalmol* 15: 841-844, 1976.
- 6) Sawa M, Masuda K: Topical indomethacin in soft cataract aspiration. *Jpn J Ophthalmol* 20: 514-519, 1976.
- 7) Mochizuki M, Sawa M, Masuda K: Topical indomethacin in intracapsular extraction of senile cataract. *Jpn J Ophthalmol* 21: 215-226, 1977.
- 8) De Vos Keulen HCJ, van Rij G, de Lavalette RJCG, et al: Effect of indomethacin in preventing surgically induced miosis. *Brit J Ophthalmol* 67: 94-96, 1983.
- 9) 江口甲一郎, 大原國俊, 戸張幾生他: インドメタシン油性点眼の術後炎症消炎効果—二重盲検法による白内障全摘出術後の消炎効果について—。日眼会誌 86: 2198-2212, 1982.
- 10) 松下卓郎, 大原國俊, 清水昊幸他: 水晶体囊外摘出術と超音波乳化吸引術における術中の縮瞳と術後炎症に対するインドメタシン点眼の効果。日眼会誌 87: 431-436, 1983.
- 11) 後藤一洋, 三ヶ嶋浩, 寺澤道夫他: 非ステロイド性抗炎症剤 2-(5H-[1]Benzopyrano[2,3-B]pyridin-7-yl) propionic Acid (Pronoprofen) の血小板凝集に対する抑制作用。薬誌 97: 1211-1215, 1977.
- 12) 小河貴裕, 小笠原朗子, 山本佑二郎: ラット実験的結膜炎に対するPronoprofen点眼液の抗炎症作用。眼紀 33: 1244-1251, 1982.
- 13) Yamamoto Y, Ogawa T, Ogasawara A: Effect of pronoprofen ophthalmic solution on experimental ocular inflammation. *Asia pacific academy of ophthalmology* 8: 696-708, 1981.
- 14) 小河貴裕, 栗田 隆, 山本佑二郎: 非ステロイド性抗炎症剤ニフラン点眼液の各種眼炎症モデルに対する抗炎症効果。プロスタグランディンと眼 発表, 23, 1984.
- 15) 大西正一, 大久保彰, 龍井哲夫他: 水晶体囊外摘出術における術中の縮瞳と術後炎症に対するFlurbiprofen点眼液の効果。眼紀 38: 514-519, 1987.
- 16) 小林千博, 工藤正人, 沖坂重邦: 非ステロイド性消炎剤ジクロフェナクナトリウム水溶性点眼剤の術後炎症に対する効果。眼臨 78: 388-392, 1984.
- 17) Lowry OH, Rosenbrough NS, Farr AL, et al: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275, 1951.
- 18) 大原國俊, 水流忠彦: 前房穿刺後の縮瞳と房水蛋

- 白増加に対するジクロフェナクナトリウムの作用. 日眼 89: 977—982, 1985.
- 19) **Polansky JR, Weinreb RN**: Anti-inflammatory agents, Steroids as anti-inflammatory agents. in Marvin LS, (eds): Pharmacology of the Eye, Springer-Verlag 459—538, 1984.
- 20) **Maurice DM, Mishima S**: Ocular Pharmacokinetics. in Marvin LS, (eds): Pharmacology of the Eye, Springer-Verlag 19—116, 1984.
- 21) **Sieg JW, Robinson JR**: Vehicle effects on ocular bioavailability II: Evaluation of pilocarpine. J Pharm Sci 66: 1222—1228, 1977.
- 22) 阿形光治, 田中 稔, 中島 章他: 非ステロイド性抗炎症剤ジクロフェナクナトリウム点眼液の家兎眼組織内移行. 日眼 88: 991—996, 1984.
- 23) 北川正敏, 原 健一, 柴田雅彦他: 抗緑内障剤 timolol maleate 点眼後のウサギ眼組織内濃度. 眼臨 75: 71—77, 1981.
- 24) 坂井康雄, 石井幸久, 松村 譲他: β -遮断剤 Befunolol 点眼後の眼内移行. 眼臨 75: 78—82, 1981.
- 25) 小河貴裕, 大平光彦, 池尻芳文他: 抗アレルギー剤 AA-673 点眼液の眼内動態に関する検討 (第1報) 家兎眼への0.25% AA-673 点眼液単回点眼投与の吸収および消失について. 眼紀 39: 633—637, 1988.
- 26) **Patton TF, Robinson JR**: Ocular evaluation of polyvinyl alcohol vehicle in rabbits. J Pharm Sci 64: 1312—1316, 1975.
- 27) **Green K, Tonjum A**: Influence of various agents on corneal permeability. Am J Ophth 72: 897—905, 1971.
- 28) **Patton TF, Robinson JR**: Influence of topical anesthesia on tear dynamics and ocular drug bioavailability in albino rabbits. J Pharm Sci 64: 267—271, 1975.
- 29) **Cole DF, Unger WG**: Prostaglandins as mediators for the responses of the eye to trauma. Exp Eye Res 17: 357—368, 1973.
- 30) **Eakins KE**: Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood aqueous barrier. Exp Eye Res 25(Suppl): 483—498, 1977.
- 31) 阿形光治, 阿部 享, 今 正嗣他: 非ステロイド性抗炎症剤ジクロフェナクナトリウム点眼液の基礎的検討. 日眼 87: 19—28, 1983.
- 32) 小河貴裕, 大平光彦: 家兎血小板凝集に対する pranoprofen の抑制効果 (未発表).
(第92回日眼総会原著)