

糖尿病性瞳孔反応, 虹彩異常とアルドース還元酵素

その1 実験ガラクトース血症ラットに見られる

瞳孔反応変化におけるアルドース還元酵素の役割 (図5)

照 林 宏 文・赤 木 好 男 (京都府立医科大学眼科学教室)

Peter F. Kador・Jin H. Kinoshita (National Eye Institute, NIH, USA)

Diabetic Changes of Pupillary Reaction and Iridal Pathology

No. 1. The Role of Aldose Reductase to the Delayed Pupillary Reaction in Galactose-Fed Rats

Hirofumi Terubayashi, Yoshio Akagi, P.F. Kador*
and J.H. Kinoshita*

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of
Medicine and National Eye Institute, NIH*

要 約

幼若ラット (Sprague-Dawley 系, 体重50g, 生後3週目) に50g ガラクトース食餌を与え飼育した。糖尿病患者において, 日常の臨床でよく遭遇する散瞳薬に対する瞳孔反応遅延を, 5カ月間以上ガラクトース食餌で飼育されたラットにおいて, 実験的に作成しえた。そして, この瞳孔反応遅延は2種のアルドース還元酵素阻害剤 (Tolrestat, Sorbinil) の投与により, その出現が阻止された。2カ月, 3カ月間の短期ガラクトース食餌飼育ラットでは, 交感神経刺激薬のフェニレフリンに対して, 脱神経性の瞳孔反応過敏性を認め神経症の関与が考えられた。(日眼 92: 484—488, 1988)

キーワード: ガラクトース食餌飼育ラット, 糖尿病性瞳孔反応遅延, 虹彩, フェニレフリン, トロピカマイド

Abstract

Sprague-Dawley strain immature male rats (50g body weight, 3 weeks old after birth) were fed 50% galactose chow. Delayed pupillary reaction to some mydriatics observed in diabetic patients was recognized experimentally in galactose-fed rats for 5 months. These experimental delayed pupillary reactions were normanized by the administration of two kinds of aldose reductase inhibitors (Tolrestat, Sorbinil). Denervated hypersensitivity to one adrenergic drug (phenylephrine) was found only in the galactose-fed rat for short terms of 2 or 3 months. We concluded that one factor of delayed pupillary reaction to mydriatics in diabetic patients was a neuropathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 484—488, 1988)

Key words: Galactose-fed rat, Diabetic delayed pupillary reaction, Iris, Phenylephrine, Tropicamide

別刷請求先: 602 京都市上京区河原町通広小路上ル 京都府立医科大学眼科学教室 照林 宏文
(昭和62年10月5日受付)

Reprint requests to: Hirofumi Terubayashi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kyoto prefectural Univ. of Med.
Hirokojiagaru, Kawaramachidōri, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

(Accepted October 5, 1987)

I 緒 言

糖尿病性眼合併症の1つとして瞳孔反応異常はよく知られており、次の3項目が挙げられる。(1)対光反応遅延、(2)暗室での散瞳不十分、(3)各種の散瞳薬に対する反応が悪い。臨床の場で問題なのは、(3)の項目であり糖尿病患者の眼底検査の際散瞳が不十分であったり、散瞳までの時間が長くかかったりすることである。このような経験はすべて眼科医が持っている。

これらの糖尿病性瞳孔反応変化の原因については、2つの機序が想定できる。第1には、糖尿病患者の散瞳薬に対する瞳孔反応を電気生理学的に調べた結果^{1)~7)}、神経症によると結論できる。しかも、交感神経症であると結論づけている報告⁶⁾が見られる。第2には、糖尿病患者の虹彩を手術中に採取し組織学的に平滑筋細胞の変性を認め、筋肉症の関与を大きく示唆した報告⁸⁾⁹⁾も見られる。機序については現在でも明確な結論はでておらず、両者の関与を考えるのが妥当だと思える。

糖尿病性瞳孔反応変化を実験的に作成し検索した報告は以前にはなく、本実験が最初である。さらに本実験では、糖尿病性合併症(白内障、網膜症、神経症、腎症)の治療薬として最近注目されているアルドース還元酵素阻害剤(Aldose Reductase Inhibitor, ARI)の効果を、瞳孔反応変化について調べた。

II 実験方法

生後約3週齢(体重50g)のSprague-Dawley系雄ラット60匹を使用し、正常食餌で飼育する群20匹(正常群)、50%ガラクトース食餌で飼育する群20匹(ガラクトース群)、50%ガラクトース食餌にアルドース還元酵素阻害剤(Tolrestat, Sorbinil)を加えた食餌で飼育する群20匹(ARIガラクトース群)の3群に分けた。そして18カ月(使用したARIはTolrestatのみ)、5カ月、3カ月、2カ月の各々の期間飼育した。使用した散瞳薬は、10%phenylephrine (adrenergic drug)と1%tropamide (parasympatholytic drug)であり、ラットの右眼に両散瞳薬を同時に点眼するもの、各々1種類の散瞳薬を点眼するものの3通りの実験を行った。

記録方法としては、点眼後経時的(20~30秒、1分ごと)に前眼部の写真をKowa眼底カメラを用い撮影した(図1)。写真上で L_1 、 L_2 、 L_3 の3つの基準線を設け、全虹彩面積(L_2)当たりの瞳孔面積(L_3)をコ

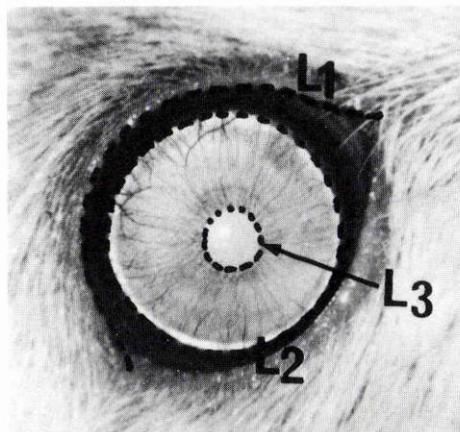


図1 ラットの前眼部写真。 L_1 のラインは上眼瞼縁の長さを、 L_2 のラインは虹彩の円周の長さを、 L_3 のラインは瞳孔の円周の長さを表す。

Effect of Mydriatics on Pupil Dilation in 1.5 Year Old Control Rats

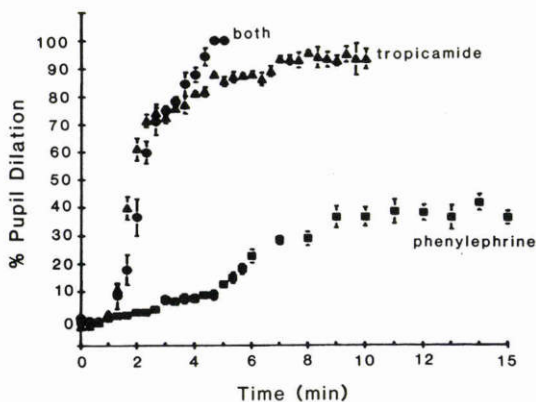


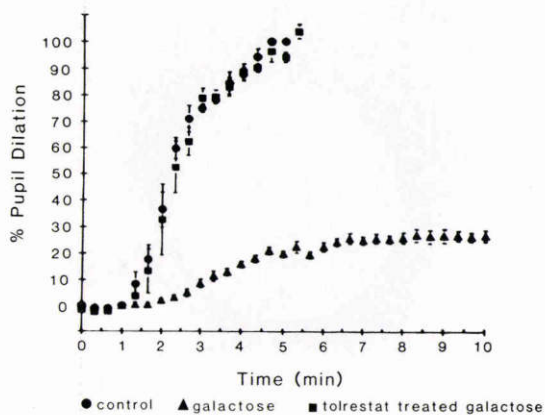
図2 18カ月間飼育した正常群ラットにおける散瞳曲線(3通りの散瞳薬の組み合わせ)。

ンピューター処理し、その比率をグラフであらわした(NIH PROPHET computer systemにより分析)。散瞳薬点眼前の L_3/L_2 は0とし、両散瞳薬点眼後の極大散瞳時の L_3/L_2 を100とした。なお L_1 は写真の倍率を一定とするための基準線とした。

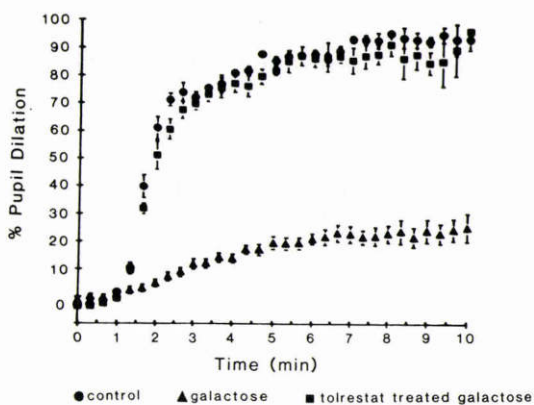
III 結 果

18カ月間飼育した正常群ラットに、2種の散瞳薬を点眼し散瞳曲線を描いたのが図2である。両散瞳薬投与では点眼後5分で極大散瞳に達しており、1%トロピカマイド単独では、点眼後4分までは急速に散瞳し、

(A) Effect of Both Mydriatics on Pupil Dilation



(B) Effect of Tropicamide on Pupil Dilation



(C) Effect of Phenylephrine on Pupil Dilation

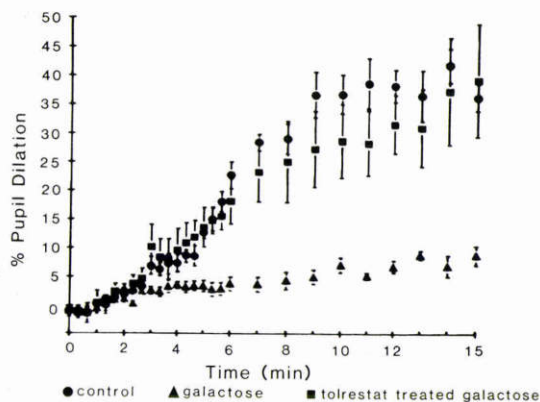
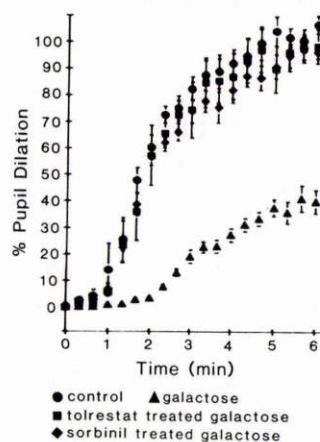
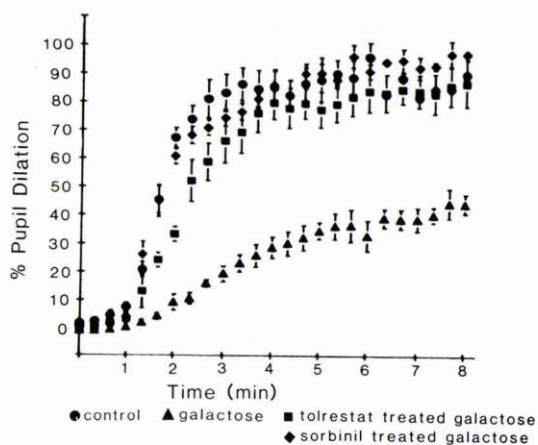


図3 18カ月間飼育群での散瞳曲線。1%トロピカミド実験(B), 10%フェニレフリン実験(C), 両者点眼実験(A)を示す。

(A) Effect of Both Mydriatics on Pupil Dilation



(B) Effect of Tropicamide on Pupil Dilation



(C) Effect of Phenylephrine on Pupil Dilation

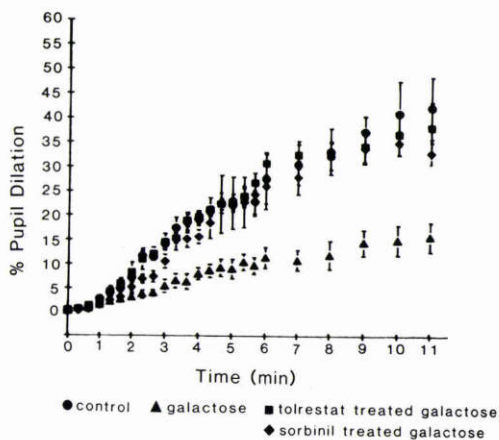
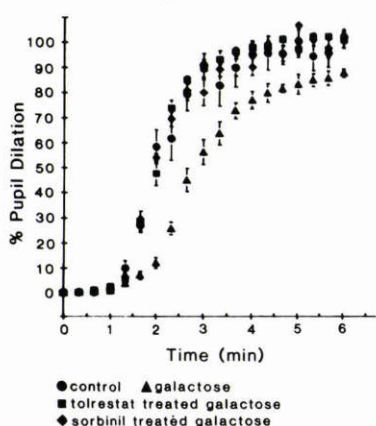
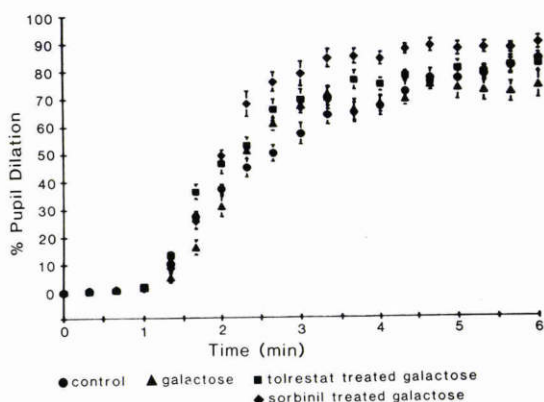


図4 5カ月間飼育群での散瞳曲線。1%トロピカミド実験(B), 10%フェニレフリン実験(C), 両者点眼実験(A)を示す。

(A) Effect of Both Mydriatics on Pupil Dilation



(B) Effect of Tropicamide on Pupil Dilation



(C) Effect of Phenylephrine on Pupil Dilation

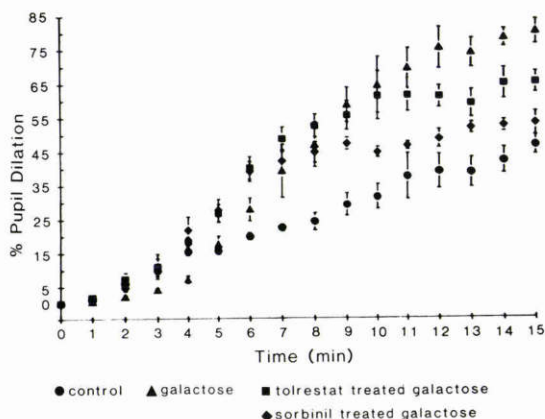


図5 2カ月間飼育群での散瞳曲線。1%トロピカマイド実験(B), 10%フェニレフリン実験(C), 両者点眼実験(A)を示す。

5～6分後には80%散瞳の状態に達し、以後はプラトーになる。ところが、10%フェニレフリン単独では散瞳曲線が非常になだらかで、10～15分後においても40%ぐらいの散瞳状態である。以上の結果より、トロピカマイド単独点眼群では点眼後6～10分までの瞳孔反応を記録し、フェニレフリン単独点眼群では11～15分までの瞳孔反応を記録することにした。

(1) 18カ月間飼育群(図3)

ガラクトース群では、3通りの組み合わせの散瞳薬において、点眼後2～3分より明らかな瞳孔反応遅延と伴に、不十分な散瞳を認めた。1種のARI(Tolrestat)の投与によりこの反応遅延の出現は阻止された。

(2) 5カ月間飼育群(図4)

18カ月のものと同様に、ガラクトース群では、3通りの組み合わせの散瞳薬において、点眼後1～3分より明らかな瞳孔反応遅延を認めた。2種のARI(Sorbinil又はTolrestat)の投与により、この反応遅延の出現は阻止された。

(3) 2カ月間(図5), 3カ月間飼育群

2種の散瞳薬同時投与実験では、点眼後1.5分よりガラクトース群において瞳孔反応遅延が認められた。トロピカマイド単独投与実験では、ガラクトース群と正常群で優位の差が認められなかった。ところが、フェニレフリン単独投与実験では、ガラクトース群においてのみ、点眼後6～9分より瞳孔反応過敏が認められ、ARIガラクトース群では正常群と同じ反応曲線が得られた。

IV 考 察

糖尿病患者の眼底検査時に散瞳が不十分であるとか、散瞳までに長時間かかり眼底検査が十分に行えないことは、すべての眼科医がよく経験することである。実際に、糖尿病性網膜症患者のミドリンP®に対する瞳孔反応遅延(最大瞳孔径が小さい、最大散瞳到達時間が長い)を報告した論文がある¹⁰⁾。ところが、この報告では散瞳薬のうちの交感神経刺激剤や副交感神経遮断剤の単独点眼実験は行っておらず、本実験における2種類の散瞳薬同時投与のものと同一実験であると思えた。

本研究ではガラクトース食餌飼育ラットという実験モデルを使い、このガラクトース群において散瞳薬に対する瞳孔反応遅延を認め、糖尿病性瞳孔反応遅延と類似した瞳孔反応異常を作成できた。実験モデルを使い糖尿病性瞳孔反応を研究した論文は今までになかった。

た。しかもこの異常は、2種のARI(Tolrestat, Sorbinil)の投与により出現が阻止された。この結果は、糖尿病性眼合併症すなわち白内障、網膜症さらには瞳孔反応異常の治療薬としてのARIの可能性をさらに発展させるものであった。またガラクトース食餌飼育ラットにおける瞳孔反応遅延の回復程度を、各種ARI投与により検索すると、そのARIの薬理学的AR抑制効果の判定の1つの手段として、将来有用だと考えられた。

50%ガラクトース食餌の期間が2カ月、3カ月という短期間において、10%フェニレフリンという交感神経刺激剤においてのみ瞳孔反応過敏を認めた。これは末梢神経における脱神経性過敏症の現象であり、交感神経症を大きく示唆するものであった。ところが今回の実験と同時に、各時期のラット虹彩を光顕・電顕・走査電顕を使い形態学的に検索した。瞳孔括約筋細胞や散大筋細胞には変性は認められないが、ガラクトース食餌開始18カ月後、5カ月後には虹彩裏面に線維芽細胞、マクロファージ、コラーゲン線維の出現と増生を認めた¹¹⁾。しかもガラクトース食餌開始2カ月後の早期において、すでに軽度ながら同様の変化を認めた。ガラクトース食餌飼育ラットでみられた瞳孔反応遅延の原因のひとつとしてこの病理学的変化も考慮する必要があると思われた。つまりガラクトース食餌飼育ラットにおける散瞳薬に対する瞳孔反応遅延のメカニズムは、自律神経症(交感神経症)および虹彩裏面の病理学的変化による機械的散瞳抑制力が考えられた。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Ohrt V: Diabetic iridopathy. Danish Medical Bulletin 15: 244—248, 1968.
- 2) Sigsbee B, Torkelson R, Kadis G, Wright JW,

- Reeves G: Parasympathetic denervation of the iris in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychi 37: 1031—1035, 1974.
- 3) Smith SE, Smith SA, Brown PM, Fox C, Sonksen PH: Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. British Medical Journal 2: 924—927, 1978.
- 4) Hayashi M, Ishikawa S: Pharmacology of pupillary responses in diabetics —Correlative study of the responses and grade of retinopathy—. Jpn J Ophthalmol 23: 65—72, 1979.
- 5) Hreidarsson AB: Pupil size in insulin-dependent diabetes. Relationship to duration, metabolic control, and long-term manifestations. Diabetes 31: 442—448, 1982.
- 6) Smith SA, Smith SE: Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. Diabetologia 24: 330—332, 1983.
- 7) Smith SA, Smith SE: Evidence for a neuropathic aetiology in the small pupil of diabetes mellitus. British J Ophthalmology 67: 89—93, 1983.
- 8) Fujii T, Ishikawa S, Uga S: Ultrastructure of iris muscles in diabetes mellitus. Ophthalmologica 174: 228—239, 1977.
- 9) Ishikawa S, Bensaoula T, Uga S, Mukuno K: Electron-microscopic study of iris nerves and muscles in diabetes. Ophthalmologica 191: 172—183, 1985.
- 10) 秋澤尉子: 糖尿病網膜症患者の散瞳効果—多数例の検討—. 日眼 91: 254—258, 1987.
- 11) Terubayashi H, Kador PF, Kinoshita JH: Fibrous tissue formation in the iris of long-term galactosemic rats and its prevention by aldose reductase inhibitors. Proc Int Soc Eye Res 4: 98, 1986.

(第91回日眼総会原著)