

Ca²⁺-拮抗剤の低眼圧緑内障視野変化に及ぼす影響 (図6, 表5)

白井 久行*・浅野紀美江* (*岐阜大学眼科学教室)
北澤 克明*・呉 輔仁** (**東京大学眼科学教室)

The Effects of Ca²⁺-Antagonist on Visual Field in Low Tension Glaucoma

Hisayuki Shirai, Kimie Asano, Yoshiaki Kitazawa
and Fu Jin Go*

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

**Department of Ophthalmology, Tokyo University School of Medicine*

要 約

低眼圧緑内障患者17例34眼に Ca²⁺拮抗剤 nifedipine を1日30mg, 3～6カ月間投与し, 視野, 眼圧, 血圧, 脈拍および末梢皮膚温等に及ぼす影響を検討した。視野検査には, Octopus 201 (G1 program) を使用し, 末梢皮膚温測定には, 氷水負荷試験法を用いた。6例12眼において, 内服中の mean sensitivity (MS) が内服前よりも持続的に上昇し, 視野障害の改善が認められた。この MS 改善群とその他の群との比較を行い, MS の改善と年齢, 内服前の MS, 内服中の拡張期血圧および内服中の末梢皮膚温回復率との間に有意差が認められた。正準判別分析により, 低眼圧緑内障患者のうち, 1) 若年で, 2) MS が高値の症例で, 3) nifedipine 内服により末梢皮膚温回復率が上昇し, 4) 拡張期血圧が低下しない症例では, nifedipine 内服により, 視野障害の改善が期待できると考えられた。(日眼 92:792—797, 1988)

キーワード: 低眼圧緑内障, 視野, Ca²⁺拮抗剤, オクトパス G1プログラム, 氷水負荷皮膚温測定

Abstract

We carried out a prospective study in an attempt to evaluate the effect of Ca²⁺ antagonist on the visual field in low tension glaucoma (LTG). Seventeen consecutive cases (34 eyes) with LTG received nifedipine 30mg/day by mouth for 6 months. The visual field was tested with an Octopus 201 (G1 program) prior to and every 1 month during the period of nifedipine administration. Tonometry with a Goldmann applanation tonometer, resting systemic, brachial arterial pressure and pulse rates were measured prior to and every monthly during nifedipine therapy. The reactivity of peripheral vessels was estimated prior to and during nifedipine administration by determining the response of skin temperature of a finger to cold water (4°C). Twelve eyes (6 patients) showed a constant improvement of visual field as expressed an increase in mean sensitivity (MS). There was a statistically significant difference in age, MS prior to nifedipine administration, diastolic blood pressure during nifedipine therapy and the recovery rate of skin temperature between the cases with visual field improvement and those who failed to improve. Canonical discriminant analysis demonstrated that the visual field is more likely to improve with younger patients, higher initial MS, less decrease in diastolic blood pressure and faster recovery of skin temperature after being soaked in cold water. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:792—797, 1988)

Key words: Low tension glaucoma, Visual field, Ca^{2+} antagonist, Octopus G1 program, Ice water provocative test

I 緒 言

低眼圧緑内障 (LTG) の視神経障害は、視神経乳頭の血液循環不全が正常範囲の眼圧により惹起されて生ずるとされている。小動脈の過収縮が、この血液循環不全に対して重要な役割を演じており、この過収縮は、末梢血管拡張作用をもつ Ca^{2+} 拮抗剤の投与により改善がみられるとの報告がある¹⁾²⁾。

今回我々は、 Ca^{2+} 拮抗剤 nifedipine (adalat®) を LTG 患者に投与し、視野、眼圧、血圧、脈拍および末梢皮膚温等の臨床因子を測定し、興味ある知見を得たので報告する。

II 対象と方法

対象は岐阜大学眼科緑内障外来にて経過観察中の LTG 患者17例34眼であり、軽度屈折異常と初発白内障の他には眼疾患を有しない症例とした(表1)。LTG の診断基準を表2に示す。

年齢は35歳～71歳(平均53±11歳)であり、男性8

例、女性9例であった。視野は、Aulhorn 分類³⁾で、1期3眼、2期、15眼、3期4眼、4期12眼であった。投与した nifedipine は1日30mg(1回10mg、1日3回内服)であり、併用した薬剤は、ピロカルピン4例8眼、 β 遮断剤3例6眼、エビネフリン1例2眼、炭酸脱水酵素阻害剤2例4眼であった。nifedipine 内服中、これらの薬剤は継続投与し、変更は行わなかった。

Nifedipine 内服前、内服開始1週間および1ヵ月毎に、視野検査、眼圧測定、視神経乳頭検査、坐位での血圧・脈拍測定、内服前および内服中に末梢皮膚温測定を行った。

観察期間は3～6ヵ月であった。

視野検査には Octopus 201 を使用し、背景輝度4asb, Goldmann 視野計のIIIのサイズの白色円形視標、視標輝度0.008～1,000asb, 視標呈示時間0.1秒、視標呈示間隔1～3秒で行った。測定プログラムは G1 Program⁴⁾を使用した。G1 Program の測定点は中心26°以内に配置された59点と中心から56°の線上および鼻側階段(nasal step)測定用に配置された14点からなる。

G1 Program の視野指数には、mean sensitivity (MS), mean damage (MD), corrected loss variance (CLV), short term fluctuation (SF), rate of false responses (RF) などがある。これらのうち、MS は、すべての測定点の感度閾値の平均値であり、薬剤が視野に及ぼす効果の評価には、有用な指標であるとの報告⁵⁾⁶⁾があることから、我々は、MS を使用して、nifedipine 内服が LTG 患者の視野変化に及ぼす影響を検討した。

被験者は、Octopus 視野計による静的自動視野検査に熟練しており、測定に際しては、近方矯正を確実に行った。

経過中の視野検査において、RF は全症例20%以内であった。

眼圧測定には Goldmann 圧平眼圧計を使用した。

視神経乳頭検査では、陥凹の形・大きさ・深さ、辺縁部の色調・形状、血管走行に加えて、特に乳頭出血の有無に留意した。

末梢における血流調節を定量的に評価するため、氷水負荷試験法による皮膚温測定⁷⁾を行った。皮膚温測定にはサーミスター(芝浦電子製作所 MGAI型)を使用した。被験者を20～26℃の部屋で20分以上順化さ

表1 対象

例数	(例)	17
眼数	(眼)	34
男	(例)	8
女	(例)	9
年齢	(歳)	53±11
眼圧	(mmHg)	13±3
収縮期血圧	(mmHg)	126±17
拡張期血圧	(mmHg)	79±8
脈拍数	(beats/min)	76±11
視野指数 (Octopus G1 program)	MS (dB)	18.1±7.5
	MD (dB)	9.8±6.7
	CLV (dB)	73.6±12.7
	SF (dB)	2.2±0.4

表2 低眼圧緑内障の診断基準

眼圧(圧平眼圧計) ≤ 21mmHg
 正常開放隅角
 視神経乳頭萎縮陥凹
 視野欠損
 視神経萎縮の原因不明
 ステロイド投与、大量出血および
 虚血性ショックの既往なし

せ、サーミスターのセンサーを右第3指基節掌側に張りつけ、皮膚温安定後、薄いビニール手袋を着用させ、氷と水を3:7の割合で作成した氷水中に10秒間手関節まで下垂させた。手を引き上げ、直ちに手袋をはずし、氷水負荷後の最低温度と以後1分毎の皮膚温を10分間記録した。皮膚温測定時刻は、午後1時から3時までの間(nifedipine内服中は、内服後1時間から3時間の間)であった。

各測定値について、nifedipine内服前と内服中の各測定値との比較はpaired t testを行い、その他の測定値間の比較はWilcoxon順位検定を行い、有意差の検定を行った。

さらにどのような背景因子が、LTG視野変化に対するnifedipineの効果に影響するかを検討した。すなわち、対象の年齢、性別、眼圧日内変動、内服前および内服中の眼圧・全身血圧・脈拍数・末梢皮膚温、乳頭出血の有無、視野の病期(Aulhorn分類)を背景因子として選択し、MSの変動との相関を検討した。解析方法は、MSの変動とこれらの背景因子との間のPearsonの相関分析、および、これらの背景因子を独立変数とし、MSの変動を予測の対象とした正準判別分析(canonical discriminant analysis)である。

III 結 果

1. 眼圧

nifedipine内服中の眼圧は、内服前の眼圧と比較し、全経過を通して、有意な差を認めなかった(図1)。

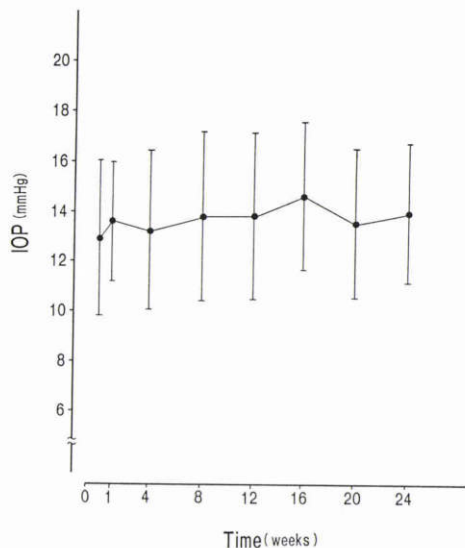


図1 nifedipine内服による眼圧の変化

2. 全身血圧および脈拍数

nifedipine内服により、拡張期血圧は、内服開始後8, 12, 24週で、内服前と比較して有意な低下($p < 0.05$)が認められたが、収縮期血圧には有意差が認められなかった(図2)。また、脈拍数にも、内服前と内

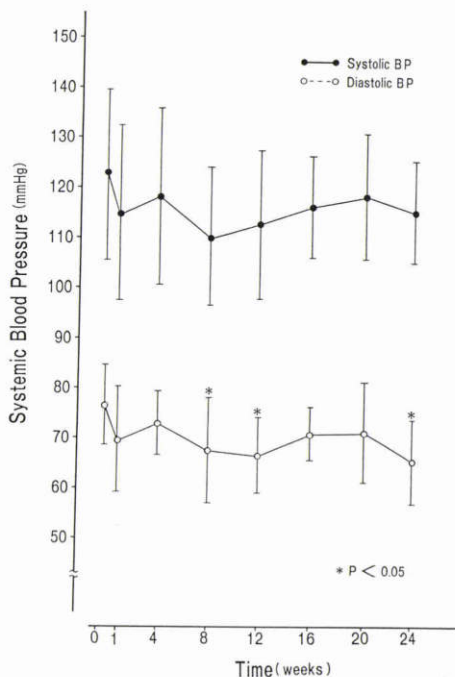


図2 nifedipine内服による血圧の変化

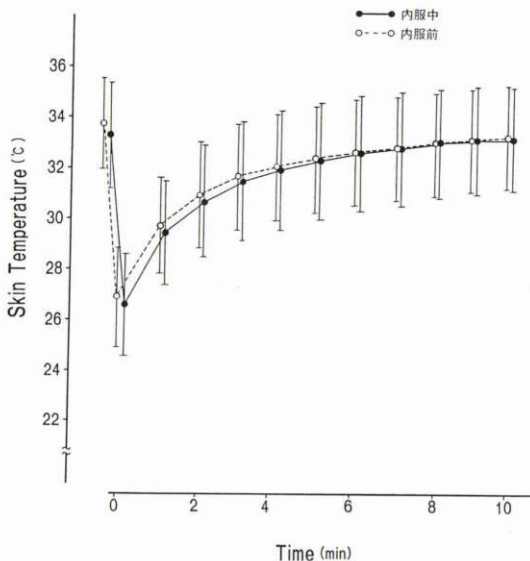


図3 氷水負荷試験における皮膚温の変化

服中との比較では有意差が認められなかった。

3. 末梢皮膚温

nifedipine 内服前と内服中の氷水負荷試験における

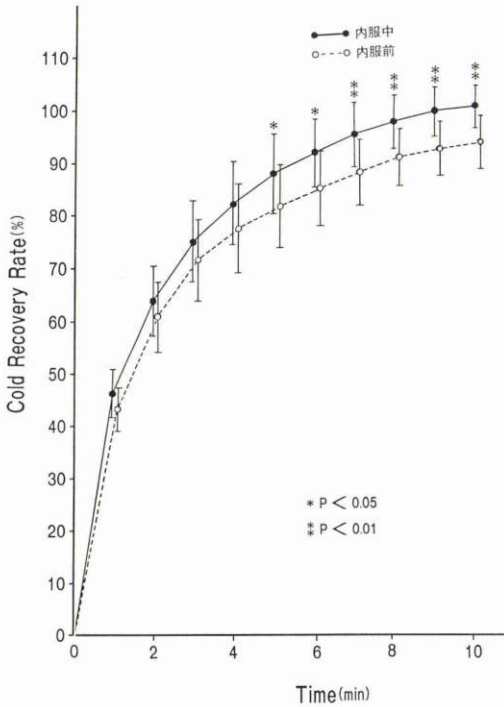


図4 氷水負荷試験における皮膚温回復率

皮膚温の比較では有意差が認められなかった (図3), 氷水負荷前の皮膚温を100%, 氷水負荷後の最低皮膚温を0として, 氷水負荷後の最低皮膚温からの回復率を検討すると, 内服中の回復率は内服前と比較して, 氷水負荷後5分以降において有意の上昇(5, 6分後 $p < 0.05$, 7~10分後 $p < 0.01$) が認められた (図4).

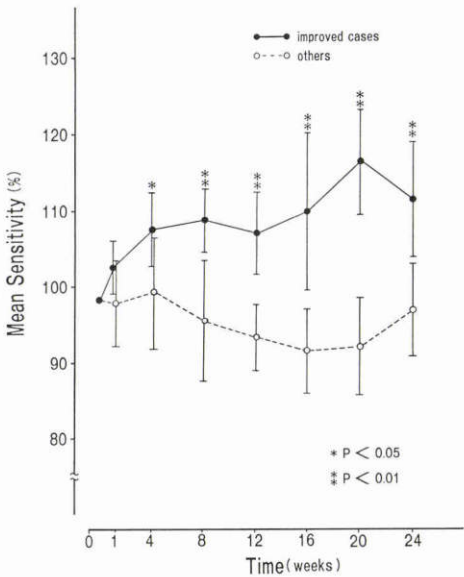


図5 nifedipine 内服による mean sensitivity の変化

表3 Nifedipine 内服と MS の変化

		M S 改善群		そ の 他 の 群	
		内 服 前	内 服 中	内 服 前	内 服 中
例 数	(例)	6		11	
眼 数	(眼)	12		22	
男	(例)	3		5	
女	(例)	3		6	
年 齢	(歳)	45±8		58±11	
視 野	I ~ II (眼)	8		10	
(Aulhorn)	III ~ IV (眼)	4		12	
乳 頭 出 血	+ (眼)	2		4	
	- (眼)	10		8	
眼 圧	(mmHg)	13±3	13±3	13±3	13±3
収 縮 期 血 圧	(mmHg)	117±12	111±12	128±14	114±11
拡 張 期 血 圧	(mmHg)	75±12	72±13	81±9	71±7
脈 拍 数	(beats/min)	77±10	76±9	76±9	74±10
視 野 指 数	MS (dB)	20.9±6.1	22.9±6.5	16.6±7.8	16.5±7.4
	MD (dB)	7.6±8.4	5.4±8.8	11.0±7.6	10.3±8.3
	Octopus CLV (dB)	47.7±14.0	42.1±14.3	86.6±11.4	82.4±11.9
	GI program SF (dB)	1.8±0.3	1.8±0.4	2.4±1.5	2.2±1.4
末梢皮膚温回復率	(%)	80.5±6.4	87.2±6.9	75.3±9.1	79.7±7.3

4. 視野変化

nifedipine 内服前の MS の平均は18.1±7.5dB であり、内服中も内服前と比較して有意差が認められなかった。しかし、内服中の MS が内服前よりも持続的に上昇した症例が6例12眼あり、一方内服中の MS が内服前と比較して低下したり、変動した症例が11眼22例あった。前者を改善群(improved cases)、後者をその他の群(others)として、2群間で臨床因子の比較を行った。

内服前の MS を100%として、内服中の MS について、改善群とその他の群との差を経時的にみると、内服開始後4週目から有意差(群間、4週 $p<0.05$, 8~24週 $p<0.01$)が認められた(図5)。

5. MS 改善群とその他の群との比較(表3)

年齢については、MS 改善群の方が若年であり有意差($p<0.05$)が認められた。

内服中の末梢皮膚温回復率をみると、MS 改善群では、氷水負荷後3~6分の各測定時間において、その他の群よりも有意な上昇($p<0.05$)が認められた(図6)。しかし、内服前の末梢皮膚温回復率については、MS 改善群とその他の群との間に有意差が認められなかった。

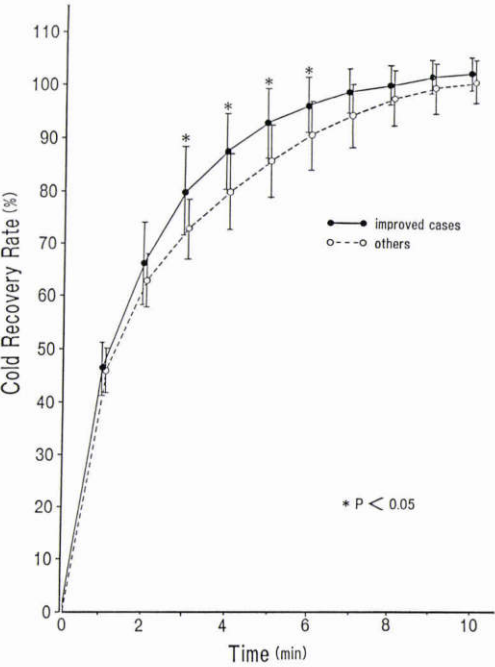


図6 nifedipine 内服中の氷水負荷試験における皮膚温回復率

また、性別、nifedipine 内服前および内服中の眼圧・全身血圧・脈拍数、視野の病期および全観察期間を通しての乳頭出血の有無については、MS 改善群とその他の群との間に有意差が認められなかった。

MS 改善群の全症例は nifedipine 内服のみの症例であり、ピロカルピン、 β 遮断剤、エビネフリンおよび炭酸脱水酵素阻害剤の併用療法を行っていない症例であった。

6. MS 改善と相関分析および判別分析

MS の改善と各種臨床因子との間の Pearson の相関分析では、MS の改善と年齢との間に有意の負の相関($p=0.002$)が認められ、MS の改善と、内服中の末梢皮膚温回復率(4分値)($p=0.007$)、内服中の拡張期血圧($p=0.020$)および内服前の MS ($p=0.049$)との間に有意の正の相関が認められた(表4)。

MS の改善と相関の高い臨床因子を用いた正準判別分析では、上記4因子に乳頭出血の有無を加えた5因子からなる判別関数により、sensitivity 100%, specificity 81.8%で、判別効率87.1%となった(表5)。

7. 副作用

nifedipine の副作用として、頭痛、顔面紅潮、動悸、倦怠感、頻脈などの循環器症状、悪心、食欲不振、口渇、便秘、下痢などの消化器症状、脱力感、しびれ感などが報告されているが、今回の症例では、2例に顔面紅潮の訴えがあった以外には副作用は認められなかった。この2症例は、食前に内服していたためであ

表4 MS の改善と背景因子との相関

背景因子	係数	P
年齢	-0.4903	0.002
末梢皮膚温回復率	0.4328	0.007
内服中の拡張期血圧	0.3550	0.020
内服前のMS	0.2928	0.049

表5 判別分析

変数	Standardized Coefficients
年齢	1.4744
視神経乳頭出血	0.4093
末梢皮膚温回復率	0.2539
内服前のMS	0.1348
内服中の拡張期血圧	-0.4904
判別効率	87.1%

り、食後に内服することによりこの副作用は消失した。

IV 考 按

LTG は、眼圧が正常範囲にありながら、視神経乳頭および視野に緑内障性変化を示す疾患であり、その機序として視神経乳頭部の血液循環不全が考えられている。LTG の治療は、薬物により眼圧を可及的に下降させることにあり、視野欠損が急速に進行する症例では濾過手術も行われている。血管拡張剤やビタミン剤による治療の有効性についての見解は一定していない。

Flammer らは、ocular vasospasm による視野障害の症例に対して、Ca²⁺拮抗剤である nifedipine を投与することにより視野障害の改善がみられたとして、小動脈の過収縮が LTG の成因に重要な役割を演じていると報告している¹²⁾。

Ca²⁺拮抗剤は、血管平滑筋内で Ca²⁺の細胞内流入を阻止することにより、末梢血管を拡張し、血管抵抗を減少させ、血圧降下および血流増加作用を示すといわれている。

眼圧および血圧は視神経乳頭の循環系に直接影響を与える因子と考えられている。眼圧および収縮期血圧は、nifedipine 内服前と内服中との比較において、有意差は認められなかったが、内服中の拡張期血圧は内服前と比較して、視野の改善が認められなかった群で有意に低下しており、perfusion pressure の低下が起こることが示唆された。

Ca²⁺拮抗剤が小動脈の過収縮に及ぼす影響を定量的に検討するため、末梢皮膚の血管運動反射障害の定量的評価に使用されている氷水負荷試験法⁷⁾を試みた。これは、氷水中に10秒間手をつけるという短い負荷時間でよく、しかも十分な刺激が得られ、皮膚温の変動が鋭敏にあらわれる手の末梢の一定部位で測定しているという特徴がある。末梢皮膚温の回復率が、nifedipine 内服中は内服前よりも有意に高値であったことから、内服中は小動脈の過収縮が抑制され、循環血流の増加が得られたものと考えられる。このことは、内服中の拡張期血圧が、内服前と比較して有意に低下していたことと相応している。

薬剤が視野変化に及ぼす効果の評価には MS が有用であるとの報告⁵⁾⁶⁾があることから、我々は、Octopus G1 program の MS を指標として、nifedipine の内服による視野変化への効果の評価を行った。nifedipine

を投与し、3～6ヵ月間経過観察できた LTG 患者17例34眼のうち、35.3%にあたる6例12眼において MS が持続的に上昇し、視野障害の改善が認められた。この6例は nifedipine のみの投与であり、nifedipine 以外の併用療法を行っていない症例であった。この MS 改善群とその他の群との比較では、年齢と内服中の末梢皮膚温回復率にのみ有意差が認められた。

MS の改善と各種臨床因子との間の Pearson の相関分析では、MS の改善と年齢との間に有意の負の相関が認められ、MS の改善と内服中の拡張期血圧、内服中の末梢皮膚温回復率および内服前の MS との間に有意の正の相関が認められた。また、これらの4因子に乳頭出血の有無を加えた5因子を独立変数とし、MS の改善を予測の対象とした正準判別分析では、判別効率が87.1%と高率であった。

以上のことから、1) 若年で、2) MS が高値、すなわち視野障害が軽度な LTG 症例、3) nifedipine 内服により末梢皮膚温回復率が内服前よりも高値となり、4) nifedipine 内服により拡張期血圧の低下がみられない症例、すなわち内服による perfusion pressure への影響が生じていないと思われる症例では、nifedipine 内服により視野障害の改善が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Flammer J, Guthauser U, Mahler F: Do ocular vasospasms help cause low tension glaucoma? Doc Ophthalmol Proc Series 49: 397—399, 1987.
- 2) Gasser P, Flammer J, Guthauser U, et al: Bedeutung des vasospastischen Syndroms in der Augenheilkunde. Klin Mbl Augenheilk 188: 393—399, 1986.
- 3) Aulhorn E: Glaukom-Gesichtsfeld. Ophthalmologica 158: 469, 1969.
- 4) Flammer J, Jenni F, Bebie H, et al: The octopus glaucoma G1 program. Glaucoma 9: 67—72, 1987.
- 5) Flammer J, Drance SM: The effect of a number of glaucoma medications on the differential light threshold. Doc Ophthalmol Proc Series 35: 145—148, 1983.
- 6) Flammer J, Drance SM: The effect of acetazolamide on the differential light threshold. Arch Ophthalmol 101: 1378—1380, 1983.
- 7) 高橋光男, 今岡弘之: パーキンソン病における自律神経障害—氷水負荷皮膚温測定法—, Pharma Medica 2: 87—90, 1984.