

マンニトール点滴静注の房水フレアに及ぼす影響

三宅 芳子・三宅 謙作 (湘山会眼科三宅病院)
前久保久美子・萱澤 文男

要 約

高浸透圧剤マンニトールの房水フレア(房水中の蛋白濃度)に及ぼす影響を知るために、通常投与量のマンニトールを正常若年成人(平均20.1歳)、正常高齢成人(平均61.3歳)、及び術前処置としてマンニトール投与を必要とし、血液房水柵に異常の想定された糖尿病、全身性高血圧、あるいは偽落屑症候群を有する患者(平均66.4歳)に投与した。房水中の蛋白濃度と細胞数の計測は、房水中のレーザーライトスキャターを計測する機種を使用して行った。マンニトールは、房水のフレアを増強せしめた。すべての対象において、房水フレアは薬物投与から1時間で最も高値を示した。房水フレアの増加の程度と期間は、若年成人と比較して高齢成人で有意に高値を示した。しかしながらフレアの増加の程度は、血液房水柵に異常を有するものと有しないものとの間で、有意差を認めなかった。マンニトールの効果は、正常対象者で薬物投与から6時間以内に正常に戻った。著者らは得られた結果は房水中の蛋白濃度が実際に変化しているものと考え、その成因について2~3の考察を行った。(日眼会誌 93:1149-1153, 1989)

キーワード: 血液房水柵, 高浸透圧剤, レーザーフレアセルメーター, 房水流量, 眼内手術後炎症

Increase in Aqueous Flare by a Therapeutic
Dose of Mannitol in HumansYoshiko Miyake, Kensaku Miyake, Kumiko Maekubo
and Fumio Kayazawa*Shohzankai Medical Foundation, Miyake Eye Hospital*

Abstract

To evaluate the effects of mannitol on aqueous flare (aqueous protein concentration), we administered an intravenous clinical therapeutic dose to normal young adults (average age, 20.1years), to normal older adults (average age, 61.3years), and also to patients with diabetes mellitus, systemic hypertension, or pseudoexfoliation syndrome who were about to undergo intraocular surgery (average age, 66.4years). Protein and cell levels in the aqueous fluid were determined with a device that measures laser light scattering in the aqueous fluid. Mannitol increased aqueous flare intensity. In all subjects, aqueous flare intensity was greatest around one hour following drug administration; the magnitude and the duration of the aqueous flare increase were significantly greater in normal older subject than in normal young adults; the magnitude was essentially the same in older adults with and without diseased barrier. The effect was reversed within 6 hours of drug administration in normal subjects. We considered the findings to represent changes in actual aqueous protein concentration and discussed the possible causes of this phenomenon. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 93: 1149-1153, 1989)

別刷請求先: 〒462 名古屋市北区東大曾根町上5-1070 三宅 芳子
(平成元年4月19日受付, 平成元年8月10日改訂受理)

Reprint requests: Yoshiko Miyake, M.D. Shohzankai Medical Foundation, Miyake Eye Hospital
1070-Kami 5, Higashiozone-cho Kita-ku, Nagoya 462 Japan

(Received April 19, 1989 and accepted in revised form August 10, 1989)

Key words: Blood-aqueous barrier, Osmotic agents, Laser flare-cell meter, Aqueous flare, Postoperative inflammation

I 緒 言

過去20年間の間に高浸透圧剤は急性緑内障の眼圧低下¹⁾²⁾、あるいは眼内手術の術前に眼圧を下げる目的に幅広く使用されてきた^{3)~5)}。高浸透圧剤による低眼圧は、血液眼柵、特に血液房水柵の機能に密接な関係がある。全身的に投与された高浸透圧剤は、迅速に血漿の浸透圧を眼内液のそれと比べて増加せしめる⁶⁾。浸透圧剤は一般に血液房水柵を通過しにくいため、これらの薬物は眼内液から血中へ水を移動せしめる⁶⁾⁷⁾。この高浸透圧作用のメカニズムにおいて、血液房水柵にどのようなことが起こるかは、よく知られていない。もちろん2~3の実験的な研究は、高浸透圧剤が血液房水柵に変化を与えることを示している^{8)~11)}。しかし現在までのところ、ヒトに関する情報は全くない。高浸透圧剤で血液脳柵を破壊し、全身投与された薬物を脳の実質内により容易に移行させようとする試みがなされている¹²⁾¹³⁾。

眼内手術は血液房水柵を破壊し、これが術後の炎症性症状に密接な関係があることが知られている^{14)~21)}。著者らは術前投与された高浸透圧剤が、この柵破壊を修飾しうるものであることを予想している。著者らは特に血液房水柵の機能に関連して、通常投与量のマンニトールが房水の蛋白濃度にどのような影響を及ぼすかを検討した。マンニトールを選んだ理由は、この薬物が臨床的に最も広く使用されているからであり²²⁾、また実験的にも臨床的にもこの薬物の血液房水柵に及ぼす影響が全く検討されていないからである^{8)~11)}。以上の目的で、著者らは房水の蛋白濃度と

細胞数を最近開発されたレーザースキャターを計測する方法で検討した²³⁾。

II 実験方法

7人の健康な志願者、年齢は20~21歳(平均20.1歳)の14眼を第1群、50~67歳(平均61.3歳)の血液房水柵正常の志願者14眼を第2群とした。第3群として眼内レンズ移植術や、あるいは網膜復位手術の術前処置として、高浸透圧剤投与を必要とした患者のうち、全身高血圧、糖尿病性網膜症、あるいは偽層屑症候群等の全身性、あるいは局所性の疾患を有するものを無作為に20名選択した。このグループでは手術対象となっている眼の朋眼を研究対象とし、レーザースキャタリングに影響を及ぼす成熟白内障をもった症例を除いた。55~77歳(平均66.4歳)の16眼を最終的に対象とした。以上の症例は第1表にまとめた。著者らは志願者及び患者にこの研究の目的を説明し同意を得た。

マンニトール(マンニット・テルモ社製)を体重1kg当り2gの割合で、20%溶液として30~45分かけて点滴静注した。房水中のフレアと細胞数の測定は、レーザーフレアセルメーター(興和社製)を使用した²³⁾。この機械の詳細はすでに他のところに述べられている。簡単に説明すると、この機械はHe-Neレーザの細隙灯と双眼顕微鏡、及びphoto multiplierからなり、これにデータ処理用のパーソナルコンピューターを装備したものである。要するにHe-Neレーザを発振させ、それによって生ずる反射を計測するシステムとすることができる。

房水中のフレアと細胞はマンニトールを投与する

Table 1 Patient Data

Numbers and Characteristics	Normal Young Adults	Normal Aged Adults	Aged Adults With Pathologies
No. of patients (eyes)	7 (14)	7 (14)	16 (16)
Female/Male	3 / 4	4 / 3	9 / 7
Age range, yrs (Mean ± SD)	20-21 (20.1 ± 0.4)	50-67 (61.3 ± 6.2)	55-78 (66.4 ± 8.5)
Pathologies, No. of eyes			
Diabetic retinopathy			6
Systemic hypertension			8 *
Pseudoexfoliation			3 *

*One patient had both systemic hypertension and pseudoexfoliation

Table 2 Mean Photon Counts/ms (\pm SD) Before and After Administration of Mannitol

Group	Before	After, hrs.		
		1	3	6
Group 1 Normal Young Adults	2.9 \pm 0.5 (n=14)	5.0 \pm 0.8 (n=14)*	2.9 \pm 0.8 (n=14)	2.9 \pm 0.6 (n=14)
Group 2 Normal Older Adults	5.7 \pm 1.2 (n=14)	12.5 \pm 3.5 (n=14)* #	9.6 \pm 3.0 (n=14)*	5.4 \pm 1.0 (n=14)
Group 3 Older Adults with Pathologies	7.7 \pm 3.3 (n=16)	15.9 \pm 5.8 (n=16)*	12.2 \pm 4.0 (n=12)**	—

* Significantly different from counts before administration ($p < 0.001$, paired t-test).

** Significantly different from counts before administration ($p < 0.01$, paired t-test).

+ Significant difference between Groups 1 and 2, and between Groups 1 and 3 ($p < 0.01$, Turkey's multi range test).

Significant difference between Groups 2 and 3 ($p < 0.05$, Turkey's multi range test).

a, b, c = mean increase of counts from before to one hour after administration.

Significantly different from a ($p < 0.001$, Turkey's multi range test).

直前、及び正常志願者では投与後1、3及び6時間において計測した。全身性高血圧、糖尿病、及び偽落屑症候群を有する患者では、正常志願者と同様の時間帯に、マンニトール投与前、投与後1時間、及び手術との関係で時間が合えば投与後3時間に測定を行った。

III 結果

第2表に3つの群におけるマンニトール投与前、投与後1、3及び6時間における photon count を示す。マンニトール投与前の photon count は疾患を有する高齢成人(第3群)で最も高く、正常高齢成人(第2群)が中間値を示し、正常若年成人(第1群)で最も低値を示した。正常若年成人では photon count はマンニトール投与後1時間で有意な増加を示し、その後速やかに正常化した。正常高齢成人では、photon count は薬物投与後1及び3時間で上昇を示し、その後投与後6時間までに正常化した。疾患を有する高齢成人では、photon count は薬物投与後1及び3時間において増加を示した。残念なことに、この群では6時間後の測定は行われていない。3つの群で薬物の投与前と投与後1時間の photon count の差を求めその平均値を比較すると、正常若年成人では 2.1 ± 0.4 、正常

高齢者では 6.8 ± 3.4 、疾患を有する高齢者では 8.6 ± 5.1 であり、高齢者群で有意にこれが大きいことが判明した。

しかしながら正常高齢者と疾患を有する高齢者群とは、有意差を認めなかった。

細胞数に関しては、すべての群で何ら異常を認めなかった。

IV 考 按

マンニトール投与前の房水フレアの測定によると、加齢、及び2～3の疾患は、血液房水柵の透過性を亢進せしめていることが示唆された。更に興味のあることには、我々の所見から通常投与量のマンニトールは可逆的な房水フレアの増加を示すことが判明した。この増加の期間及び程度は、若年者と比較して高齢者で有意に大きいことが判明した。我々の知る限り、本報告は高浸透圧剤が房水フレアの強度(房水蛋白濃度)を有意に増加せしめるという最初の報告である。

この結果の解釈には、しかしながらいくつかの可能性があり、房水中のフレアの増加に関与する因子として、血液房水柵の破綻、及び房水流量の低下をあげることができる。これらはいずれも房水フレアの増加に

関連する可能性があるが、どちらの要素がより強く作用しているかに関しては、更に検討が必要であろう。高浸透圧剤はその生理作用にてらして考えると房水流量を低下せしめており、これが房水フレアの増加をもたらしている可能性がある。しかしこの作用は年齢に無関係のように思われる⁵⁾⁶⁾。今回の結果では、著者らは高齢の成人でより強い房水フレアの増加を認めていることから、この現象に対しては、血液房水柵の破壊が房水流量の低下よりもより有意な影響を及ぼしている可能性があると推理している。

これに関連してもう一つの興味深い問題は、マンニトールの眼圧低下作用と、それが房水中の蛋白量に及ぼす影響との間の、経時的関係についての考察である。眼圧低下作用は、マンニトール投与後30分～1時間後に発生し、ほぼ6時間持続するとされている²⁴⁾。今回の我々の結果では、房水フレアの増加もこの低眼圧作用とほぼ同時進行で起ってくるように思われるが、どのような機序がこの両現象の間に存在するのかが明瞭でない。正常高齢者においては上述の如く、低眼圧作用と房水中フレアの増加がほぼ一致しているのに対して、若年成人では房水フレアの増加は非常に早く正常化してしまう。1つの考え方として、眼内液からの脱水は若年でも老年でも同様に起るが、眼柵における組織破壊の程度は年齢により変化する可能性がある。

カニクイザルや家兎において尿素を急速に動脈注射して起す急性の高浸透圧負荷では、血液眼柵に形態学的な変化を起すことが知られている^{8)~11)}。しかしながらこれらの変化は、薬物を静脈注射した場合は起らないとされている⁸⁾。他に高浸透圧による侵襲は、網膜色素上皮や、あるいはその柵機能に影響を及ぼすという電気生理学的な証明もある²⁵⁾²⁶⁾。LatiesとRapoportは血液眼柵は、その先端部、特に毛様体において著明に破壊をうけていることを形態学的に示した⁸⁾。これらの研究の一部には、浸透圧負荷によって色素上皮が特に障害されるという報告もある^{8)~10)25)26)}。

眼内手術はすべからく血液房水柵の破壊を起し^{14)~21)}、この手術による眼内柵破壊の predisposition となる因子としては、加齢²³⁾²⁷⁾、高血圧²⁸⁾、糖尿病²⁹⁾、偽落屑症候群³⁰⁾、ぶどう膜炎、あるいは事前の眼内手術³¹⁾などが想定されている。もしも高浸透圧負荷により惹起された房水フレア増加が血液房水柵破壊に関連するものとする、高浸透圧剤投与は眼内手術による血液房水柵破壊に対する医原的な predisposition の 1

つとなりうると思われる。

レーザーフレアセルメーターは非侵襲的に生体内で定量的に前房の細胞とフレアを測定することを可能にし²³⁾、今回の研究のように何度も反復して柵機能を計測しようとする場合、この機械がなくてはとても不可能である。澤と彼の共同研究者たちは、photon count と既知の濃度の蛋白濃度や細胞数との間に非常によい直線関係を認めているが²³⁾、蛋白や細胞の粒子径の影響や、細胞蛋白相互間のフレアの関連、更には細胞と蛋白の混合液を作った場合の quenching 現象の解析など、いっそう精度を上げるための研究が必要と思われる。

しかしながら今回の研究対象では、これらの問題は比較的無視できる、というのは今回の検証には細胞の増加は全く関与しなかったことから、例えば quenching は殆どないか、ゼロに等しいと考えてよいからである。

文 献

- 1) **Tarter RC, Linn JG**: A clinical study of the use of intravenous urea in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 52: 323-331, 1961.
- 2) **Galin MA, Aizawa F, McLean J**: Urea as an osmotic ocular hypotensive agent in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 62: 347-352, 1959.
- 3) **Galin MA, Baras I**: Intravenous urea in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 65: 652-656, 1961.
- 4) **Friedman B, Byron H, Turtz A**: Urea in cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 67: 421-423, 1962.
- 5) **Galin MA, Davidson R, Shachter N**: Ophthalmological use of osmotic therapy. *Am J Ophthalmol* 62: 629-634, 1966.
- 6) **Galin MA, Nano H, Davidson R**: Aqueous and blood urea nitrogen levels after intravenous urea administration. *Arch Ophthalmol* 65: 805-807, 1961.
- 7) **Duncan LS, Ellis PP, Paterson CA**: Effect of hyperosmotic agents on vitreous osmolarity. *Exp Eye Res* 10: 129-132, 1979.
- 8) **Laties AM, Rapoport S**: The blood-ocular barriers under osmotic stress. *Arch Ophthalmol* 94: 1086-1091, 1976.
- 9) **Shabo A, Maxwell D, Kreiger A**: Structural alterations in the ciliary process and blood-aqueous barrier of the monkey after systemic urea injection. *Am J Ophthalmol* 81: 162-172, 1976.

- 10) **Okisaka S, Kuwabara T, Rapoport SI**: Effect of hyperosmotic agents on the ciliary epithelium and trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15: 617-625, 1976.
- 11) **Yamashita H, Uyama M, Sears ML**: Comparative study by electron microscopy of response to urea between ciliary epithelia of albino and pigmented rabbits-A function of the ciliary pigmented epithelium. *Jpn J Ophthalmol* 25: 312-320, 1981.
- 12) **Neuwelt EA, Barnett PA, Bigner DD, et al**: Effects of adrenal cortical steroids and osmotic blood-brain-barrier opening on methotrexate delivery to gliomas in the rodent. The factor of the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci* 79: 4420-4423, 1982.
- 13) **Neuwelt EA, Frenkel EP, Rapoport S, et al**: Effect of osmotic blood-brain barrier disruption on methotrexate pharmacokinetics in the dog. *Neurosurgery* 7: 36-43, 1980.
- 14) **Unger WG, Cole DF, Hammond B**: Disruption of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the rabbit. *Exp Eye Res* 20: 255-270, 1975.
- 15) **Tso MOM, Shih CY**: Experimental macular edema after lens extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 381-392, 1977.
- 16) **Miyake K**: Blood-retinal barrier in eyes with long-standing aphakia with apparently normal fundi. *Arch Ophthalmol* 100: 1437-1439, 1982.
- 17) **Sawa M, Sakanishi Y, Shimizu H**: Fluorophotometric study of anterior segment barrier functions after extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 97: 197-204, 1984.
- 18) **Sanders DR, Kraff MC, Lieberman HL, et al**: Breakdown and reestablishment of blood-aqueous barrier with implant surgery. *Arch Ophthalmol* 100: 588-590, 1982.
- 19) **Miyake K, Asakura M, Kobayashi H**: Effect of intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol* 98: 451-455, 1984.
- 20) **Kraff MC, Sanders DR, Peyman GA, et al**: Slit lamp fluorophotometry in intraocular lens patients. *Ophthalmology* 87: 877-880, 1980.
- 21) **Miyake K, Asakura M, Maekubo K**: Consensual reaction of human blood-aqueous barrier to implant operation. *Arch Ophthalmol* 102: 558-561, 1984.
- 22) **Havener WH**: Osmotic agents, in *Ocular Pharmacology*. St. Louis, CV Mosby Co, 539-564, 1983.
- 23) **Sawa M, Tsurumaki Y, Tsuru T, Shimizu H**: New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132-142, 1988.
- 24) **Adams RE, Kirschner RJ, Leopold IH**: Ocular hypotensive effect of intravenous administered mannitol. *Arch Ophthalmol* 69: 55-58, 1963.
- 25) **Kawasaki K, Yamamoto S, Yonemura D**: Electrophysiological approach to clinical test for the retinal pigment epithelium. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 81: 1303-1312, 1977.
- 26) **Tornquist P, Ring A**: The influence of hyperosmotic stress on the blood-retinal barrier. Effects on the electroretinogram. *Acta Ophthalmol* 58: 707-711, 1980.
- 27) **Krupin T, Waltman SR, Oestrich C**: Vitreous fluorophotometry in juvenileonset diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 96: 812-814, 1978.
- 28) **Kayazawa F, Miyake K**: Ocular fluorophotometry in patients with essential hypertension. *Arch Ophthalmol* 102: 1169-1170, 1984.
- 29) **Ishibashi T, Tanaka K, Taniguchi Y**: Disruption of the iridial blood-aqueous barrier in experimental diabetic rats: An electromicroscopic study. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 33: 243-252, 1982.
- 30) **Brooks AMV, Gilles WE**: Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudexfoliation of the lens capsule. *Br J Ophthalmol* 67: 249-254, 1983.
- 31) **Miyake K**: Fluorophotometric evaluation of the blood-ocular barrier function following cataract surgery and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 14: 560-568, 1988