

# Dapiprazole, Epinephrine 併用点眼の人・前房深度, 眼圧, 瞳孔径に及ぼす影響 (表 3)

杉山 哲也・松田 公夫・徳岡 覚 (大阪医科大学眼科学教室)  
佐藤 文平・東 郁郎

## 要 約

ピロカルピンには浅前房や虹彩後癒着を惹起しやすい欠点があり, 原発閉塞隅角緑内障 (PACG) の治療薬として必ずしも好ましくない。今回, 近年合成された交感神経  $\alpha_1$  受容体遮断剤である **dapiprazole** を, **epinephrine** と併用して, 健常者 15 例および PACG 患者 10 例に点眼し, その影響を調べた。いずれの場合も, 前房深度は増加, 水晶体厚は減少, 眼圧は下降, と有意な変化を示した。瞳孔径は, 健常者では有意に減少 (縮瞳) したが, PACG では有意な変化がなかった。**dapiprazole** によって生じる結膜充血は, **epinephrine** の追加点眼により軽減され, 副作用として問題になるのは, 点眼時の刺激感のみであった。今後, この併用点眼の緑内障, 特に PACG への臨床応用が期待される。(日眼会誌 93: 449-452, 1989)

キーワード: **Dapiprazole**, 交感神経  $\alpha_1$  遮断剤, **Epinephrine**, 前房深度, 眼圧

## Effects of Combined Instillation of Dapiprazole and Epinephrine on Human Anterior Chamber Depth, Intraocular Pressure and Pupil Diameter

Tetsuya Sugiyama, Kimio Matsuda, Satoru Tokuoka,  
Bunpei Sato and Ikuo Azuma

*Department of Ophthalmology, Osaka Medical College*

### Abstract

Pilocarpine, a first choice drug for primary angle closure glaucoma (PACG), is reported to produce shallow anterior chamber and posterior synechia and consequently a small immobile pupil. In this paper, dapiprazole, a newly synthesized  $\alpha_1$  blocker, was given topically in combination with epinephrine eye drops to 15 healthy volunteers and 10 patients with PACG. In both volunteers and patients, the treated eyes revealed deeper anterior chambers, thinner lenses and significant IOP reduction after the combined instillation of dapiprazole and epinephrine. Though light reaction was preserved, mild miosis was observed in volunteers, but no pupillary change in patients. The conjunctival hyperemia induced by dapiprazole was reversed by additional instillation of epinephrine. Burning sensation was the only side effect observed after instillation of dapiprazole. In conclusion, the combined instillation of dapiprazole and epinephrine appears to be a good choice for the therapy of PACG. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 449-452, 1989)

**Key words:** **Dapiprazole**,  $\alpha_1$  blocker, **Epinephrine**, anterior chamber depth, Intraocular pressure

別刷請求先: 569 大阪府高槻市大学町 2-7 大阪医科大学眼科学教室 杉山 哲也  
(昭和 63 年 8 月 23 日受付, 平成元年 3 月 2 日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuya Sugiyama, M.D. Dept. of Ophthalmol., Osaka Medical College  
2-7 Daigaku-machi, Takatsuki 569, Japan

(Received August 23, 1988 and accepted in revised form March 2, 1989)

## I 緒 言

原発開放隅角緑内障の第一選択薬としては、最近ピロカルピンに代えて $\beta$ 遮断剤を用いる場合が多くなってきたが、原発閉塞隅角緑内障の場合は、依然としてピロカルピンを第一選択薬として用いることが多い。しかし、ピロカルピンは使用に際していくつかの問題点がある。一つは毛様体筋に直接作用して調節痙攣を起こすため、水晶体を厚くし、前房深度を浅くしてしまうことであり、もう一つは血液房水透過性を増大させるため、炎症を遷延化させやすいことである。そこで、これらの欠点を示さず、眼圧下降や縮瞳を得られる点眼の開発が望まれる。

Dapiprazoleは近年合成された交感神経 $\alpha_1$ 受容体の遮断剤である<sup>1)</sup>が、前房深度に影響をおよぼすことなく、眼圧を下降させる縮瞳剤としていくつかの報告<sup>2)~7)</sup>がある。一方、交感神経( $\alpha$ ,  $\beta$ 受容体)刺激薬であり、かつ眼圧下降作用を持つEpinephrineは、その $\beta$ 受容体刺激作用によって毛様体筋収縮を抑制する結果、遠視化作用をも有することが知られている<sup>8)</sup>。

そこで、今回われわれはDapiprazoleとEpinephrineの併用点眼により、眼圧下降、縮瞳と同時に前房深度の増加を得ることが可能ではないかと考え、以下の研究を行なった。

## II 対象および方法

### 1. 対象

対象は、健常者15例、原発閉塞隅角緑内障(PACG)患者10例で、年齢は、それぞれ24歳から76歳(平均44.5歳)と、49歳から74歳(平均64.1歳)であった。PACGとしては、Van Herick法にてAC/CT比が1/4以下、隅角がShaffer分類でGrade 0~1であり、眼圧上昇の既往を有し、現在は点眼薬(ピロカルピン、 $\beta$ -blocker)にて眼圧コントロールが良好である者(平均罹病期間3.3年)を選び、1~4日間(平均3日間)点眼薬を中

止した上で、実験を行なった。なおPACGのうち4例はLaser iridotomyを、4例はPeripheral iridectomyを、それぞれ施行した眼であり、残り2例は手術施行前の眼であった。

### 2. 方法

試験薬および点眼法として、Dapiprazole(0.5%)単独点眼、Epinephrine(1.25%)単独点眼、更にDapiprazole・Epinephrineをこの順に5分間隔で併用点眼の3通りとした。試験薬の溶解液として、Dapiprazoleではリン酸緩衝液(pH 5.6, イオン強度0.27)を、Epinephrineでは2%ホウ酸、0.4%亜硫酸水素ナトリウムを含む精製水(pH 7.4)を用いた。点眼量は50 $\mu$ lと定め、一眼を実験眼として試験薬を、他眼を対照眼として生理食塩水を点眼した。

検査項目として、試験薬点眼前および点眼1時間後・点眼2時間後に、以下の測定を行ない、比較検討した。

- i) Haag-Streit社製 pachometerによる前房深度の測定
  - ii) 超音波眼軸長測定装置(CILCO-Ascan)による前房深度・水晶体厚・眼軸長の測定
  - iii) Goldmann 圧平式眼圧計による眼圧測定
  - iv) Haab 瞳孔計による瞳孔径の測定
- なお、iv)は一定の部屋で、一定照度(500ルクス)下にて行なった。

## III 結 果

### 1) Dapiprazole 単独点眼 (表1)

前房深度、水晶体厚には有意な変化なく、眼圧は有意に下降、瞳孔径は有意に減少(縮瞳)した。なお、この傾向は若年群、高齢群に分けて検討しても差異がなかった。また、点眼による一過性の刺激感および軽度の結膜充血をほぼ全例に認めた。

### 2) Epinephrine 単独点眼 (表2)

前房深度には有意な変化がなかったが、水晶体厚は

表1 Depiprazole 単独点眼

健常者(n=11, 平均41.4 $\pm$ 19.0歳)

	前房深度(a)	前房深度(b)	水晶体厚	眼 軸 長	眼 圧	瞳 孔 径
点眼前	3.49 $\pm$ 0.54	3.65 $\pm$ 0.56	3.67 $\pm$ 0.41	25.1 $\pm$ 2.2	14.6 $\pm$ 2.1	4.1 $\pm$ 0.8
1時間後	3.47 $\pm$ 0.61	3.56 $\pm$ 0.60	3.66 $\pm$ 0.38	25.1 $\pm$ 2.2	11.9** $\pm$ 2.0	3.9 $\pm$ 0.7
2時間後	3.48 $\pm$ 0.59	3.52 $\pm$ 0.64	3.73 $\pm$ 0.43	25.0 $\pm$ 2.1	11.9** $\pm$ 3.3	3.8* $\pm$ 0.7

(a), (b)はそれぞれ、pachometer, 超音波による測定値。単位は眼圧のみmmHg, 他はmm。

\*p<0.05, \*\*p<0.01(対応のある場合のt検定による)。表2, 表3についても同様。

表 2 Epinephrine 単独点眼

A) 健常者・若年群 (n=7, 平均28.1±2.5歳)

	前房深度(a)	前房深度(b)	水晶体厚	眼軸長	眼圧	瞳孔径
点眼前	3.85±0.30	3.94±0.32	3.60±0.31	26.0±2.2	14.9±2.1	4.4±0.7
1時間後	3.80±0.36	3.88±0.41	3.42*±0.21	26.0±2.3	10.4*±3.7	4.9*±0.7
2時間後	3.79±0.37	3.88±0.32	3.47±0.14	26.1±2.2	11.6**±1.0	4.9*±0.9

B) 健常者・高齢群 (n=4, 平均64.5±8.6歳)

	前房深度(a)	前房深度(b)	水晶体厚	眼軸長	眼圧	瞳孔径
点眼前	2.88±0.30	2.86±0.16	4.23±0.26	23.5±0.6	14.3±1.0	3.5±0.7
1時間後	2.86±0.29	2.86±0.19	4.36±0.56	23.7±0.6	12.8*±0.5	6.0**±1.1
2時間後	2.79±0.29	2.83±0.28	4.23±0.40	23.4±0.6	13.5±1.7	6.4**±1.3

表 3 Dapiprazole・Epinephrine 併用点眼

A) 健常者 (n=15, 平均44.5±19.4歳)

		前房深度(a)	前房深度(b)	水晶体厚	眼軸長	眼圧	瞳孔径
実験眼	点眼前	3.38±0.27	3.52±0.31	3.89±0.46	26.6±2.5	13.1±3.0	4.3±0.7
	1時間後	3.45*±0.26	3.66**±0.25	3.81*±0.50	26.6±2.5	10.6**±3.5	4.1±0.8
	2時間後	3.44*±0.25	3.77**±0.26	3.73**±0.48	26.5±2.5	10.0**±3.7	3.8**±0.7
対照眼	点眼前	3.41±0.25	3.56±0.25	3.90±0.44	26.6±2.6	12.4±2.9	4.4±0.6
	1時間後	3.43±0.21	3.54±0.27	3.91±0.48	26.6±2.6	11.8±3.0	4.4±0.6
	2時間後	3.45±0.26	3.56±0.26	3.90±0.50	26.7±2.6	11.9±3.0	4.4±0.6

B) PACG (n=10, 平均64.1±6.7歳)

		前房深度(a)	前房深度(b)	水晶体厚	眼軸長	眼圧	瞳孔径
実験眼	点眼前	2.52±0.14	2.66±0.08	4.54±0.32	23.3±0.9	18.4±2.9	3.5±0.6
	1時間後	2.65**±0.16	2.84**±0.17	4.43*±0.34	23.3±0.7	14.9**±2.6	3.4±1.1
	2時間後	2.66**±0.15	2.91**±0.15	4.34**±0.28	23.3±0.6	15.1**±3.7	3.3±1.2
対照眼	点眼前	2.63±0.14	2.72±0.10	4.40±0.28	23.3±0.7	15.7±3.5	3.5±0.8
	1時間後	2.64±0.14	2.68±0.09	4.31±0.25	23.1±1.0	15.3±3.1	3.5±0.8
	2時間後	2.65±0.14	2.72±0.10	4.34±0.22	23.4±1.1	14.6±3.4	3.5±0.8

若年群で有意に減少, 眼圧は有意に下降, 瞳孔径は有意に増加(散瞳)した。

### 3) Dapiprazole・Epinephrine 併用点眼 (表 3)

前房深度は有意に増加, 水晶体厚は有意に減少, 眼圧は有意に下降した。この傾向は健常者(若年群・高齢群), PACG いずれでも認められた。瞳孔径は, 健常者で有意に減少(縮瞳)したが, PACG では有意な変化がなかった。なお, Dapiprazole 点眼後の結膜充血は Epinephrine 点眼により全例で軽快した。

## IV 考 按

ピロカルピンが浅前房を惹起しやすいことについては, いくつかの報告<sup>7)9)10)</sup>がある。また, 術後炎症を遷延化させやすく<sup>11)</sup>虹彩後癒着を生じさせやすい<sup>12)</sup>こともあって, 最近では, 原発閉塞隅角緑内障(PACG)の術後(特にレーザー虹彩切開術後)の点眼薬としてはピロカルピンを敬遠する傾向がある。

今回の実験に用いた Dapiprazole は, 1982年に合成された  $\alpha_1$  受容体遮断剤であるが, 家兎に点眼すると縮瞳と眼圧下降が同時に得られたという報告<sup>2)</sup>がある。

人への応用も既に試みられており、点眼すると前房深度を変化させることなく、縮瞳と眼圧下降をもたらす<sup>37)</sup>とされている。

また、Epinephrineを単独でPACGに用いることは禁忌とされているが、それは散瞳が瞳孔ブロックを誘い、増悪させることによる。一方、Epinephrineと同じ交感神経作動薬であるPhenylephrineによる散瞳を、Dapiprazoleの追加点眼によって抑制し得るという報告<sup>13)</sup>がある。Epinephrineによる散瞳もDapiprazoleの追加点眼で抑制できれば、Epinephrineの毛様体筋弛緩作用が前房を深くすることに利用できるのではないかと考えて、Dapiprazoleとの併用点眼を行なってみた次第である。

われわれの試みた、DapiprazoleとEpinephrineの併用点眼により、人眼において眼圧下降や縮瞳のほか、前房深度の増加と水晶体厚の減少が得られ、PACGにとって理想的な効果が期待できた。発現機序としては、Dapiprazole点眼により $\alpha$ 受容体が抑えられ、相対的に $\beta$ 受容体の活性が亢進した状態でEpinephrineを点眼したため、 $\beta$ 作用が強く発現し毛様体筋の弛緩が強調されたのではないかと考えられる。

今回、PACGでは有意な縮瞳を得られなかった点については、罹患歴の比較的長い症例が多く、虹彩のmotilityが低下していたことなどが原因として考えられる。なお、有意な縮瞳を得た健常者でも、対光反応は十分残存している程度の縮瞳であり、術後の癒着防止にはむしろ好都合と思われた。

臨床応用上の問題点として、Dapiprazoleによる結膜充血、点眼時の一過性刺激感があり、前者はEpinephrineの結膜血管収縮作用により軽減されるものの、後者については今後の課題であると言えよう。

今回試みた併用点眼法は、特に浅前房眼に対する減圧剤として、レーザーを含めた手術前後への臨床応用が期待される。

終稿に当たり、試薬を提供していただいたAngelini社に感謝の意を表します。本論文の要旨は、第92回日本眼科学会総会にて発表した。

#### References

- 1) Silvestrini B, Lisciani R, Baldini A, et al:

- Psychopharmacological profile of dapiprazole, a new potential antipsychotic agent. *Arzneim Forsch* 32: 668—673, 1982.
- 2) Silvestrini B, Bonomi L, Lisciani R, et al: Effects of dapiprazole on pupillary size and intraocular pressure in rabbits. *Arzneim Forsch* 32: 678—681, 1982.
- 3) Iuglio N: Ocular effects of topical application of dapiprazole in man. *Glaucoma* 6: 110—116, 1984.
- 4) Reibaldi A: A new alpha blocking agent. *Glaucoma* 6: 255—257, 1984.
- 5) Bucci MG, D'andrea D: The hypotonic activity of dapiprazole in the eye. *Glaucoma* 7: 190—194, 1985.
- 6) Brogliatti B, Rolle T, Messelod M, et al: A new alpha-blocking agent in the treatment of glaucoma: Dapiprazole. *Glaucoma* 7: 232—236, 1985.
- 7) Bonomi L, Marchini G, De Gregorio M: Ultrasonographic study of the ocular effects of topical dapiprazole. *Glaucoma* 8: 30—31, 1986.
- 8) Moses RA: Accomodation: Adler's physiology of the eye, 8th edition. The CV Mosby Company, 291—310, 1987.
- 9) Abramson DH, Chang S, Coleman DJ, et al: Pilocarpine-induced lens changes. *Arch Ophthalmol* 92: 464—469, 1974.
- 10) Gaasterland D, Kupfer C, Karyn R: Studies of aqueous humor dynamics in man. IV. Effects of pilocarpine upon measurements in young normal volunteers. *Invest Ophthalmol* 14: 848—852, 1975.
- 11) Abramson SV: Miotic iridocyclitis; its role in the surgical treatment of glaucoma. *Amer J Ophthalmol* 48: 634—643, 1959.
- 12) Philips C, Clark C, Levy A, et al: Posterior synechiae after glaucoma operations: aggravation by shallow anterior chamber and pilocarpine. *Br J Ophthalmol* 71: 428—432, 1987.
- 13) Bonomi L, Marchini G: On the reversal of diagnostic mydriasis with dapiprazole. *Curr. Ther. Res.* 38: 945—952, 1985.

(第92回日眼総会原著)