

# 瞳孔括約筋の温度変化に対する応答性と プロスタグランジンの関与について (図4)

鈴木 亮・芳野 秀晃・中山 昌子 (山口大学医学部眼科学教室)

## 要 約

ウシ瞳孔括約筋の低温下での反応を記録し、種々の薬物や神経刺激の効果を調べた。1) 瞳孔括約筋の反応は cimetidine, methysergide, naloxone,  $\alpha$ ,  $\beta$  ATP で抑制されなかった。2) Ca 拮抗薬 ( $10^{-6}$  M verapamil, nifedipine) を投与しても、瞳孔括約筋は温度変化に対しなお収縮作用を示した。3) 瞳孔括約筋の反応は indomethacin 処理のもとで有意に抑制され、indomethacin と FPL 55712の両者の存在下では更に抑制された。4) Indomethacin で処理した瞳孔括約筋に PGE<sub>2</sub> を作用させると、再び瞳孔括約筋は温度の変化に敏感に対応するようになった。外來性に与えた PGs も内在性の場合と同様の効果を発揮した。5) 寒冷刺激中の瞳孔括約筋の収縮反応を特に PGs の関与の点から考察した (日眼会誌 93: 529—532, 1989)

キーワード: 瞳孔括約筋, プロスタグランジン, 低温度効果, 温度, インドメサシン, 瞳孔, 縮瞳, 内眼筋

## Role of Prostaglandins on the Cooling-induced Constriction of the Iris Sphincter

Ryo Suzuki, Hideaki Yoshino and Masako Nakayama

Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine

### Abstract

Effects of prostaglandins and/or indomethacin on the cooling induced contraction of the bovine iris sphincter muscle were studied in vitro. Cooling of the bathing solution contracted the bovine iris sphincter and the muscle became sensitive to carbachol. Lowering the temperature elevated the muscle tone, while with pretreatment of indomethacin, the elevation was markedly inhibited. Further application of prostaglandins (PGs) such as  $10^{-8}$ - $3 \times 10^{-8}$  M PGE<sub>2</sub> reproduced the response induced by low temperature. Effects of cimetidine, methy sergide and naloxone were also studied.

Whether PGs are exogenously applied or endogenously produced, PGs are responsible for the induction of such responses. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 529—532, 1989)

Key words: Iris sphincter, Prostaglandins, Temperature, Indomethacin, Pupil, Miosis, Intraocular muscle

## I 緒 言

眼内手術時に冷水で前房または硝子体を灌流すると

縮瞳する<sup>1)2)</sup>。したがって瞳孔括約筋の収縮応答を調べ、その作用機序および縮瞳を防止またはその縮瞳に拮抗する手段を考えることは私共眼科医にとっては興

別刷請求先: 755 宇部市西区小串1144 山口大学医学部眼科学教室 鈴木 亮

(昭和60年12月20日受付, 平成元年1月28日改訂受理)

Reprint requests to: Ryo Suzuki, M.D. Dept. of Ophthalmol., Yamaguchi Univ. School of Med.

1144 Kogushi, Nishi-ku, Ube 755, Japan

(Received December 20, 1985 and accepted in revised form January 28, 1989)

味あることである。

そのため前報で私共は摘出瞳孔括約筋を用い、36℃、30℃、24℃、16℃での温度変化を考察し、瞳孔括約筋の温度に対する感受性は低温によりいずれの場合も増大することを示した<sup>3)</sup>。

今回、私共はこの低温での変化にCa拮抗薬、種々の神経伝動物質の拮抗薬または遮断薬を用い、この反応がどのような化学物質に関連したものであるかを検討した。また prostaglandins (PGs)<sup>4)</sup>の合成阻害薬である indomethacin や、leukotrien の拮抗薬である FPL-55712<sup>5)</sup>を用いたところ、興味ある知見を得ることが出来た。

## II 方 法

ウシ眼球より瞳孔括約筋を摘出し、絹糸を用いて0.2ccの筋浴槽内でその一端を固定、他端を記録系に接続した。筋張力の記録は、FD-pick up (TB-612T, 日本光電), carrier amplifier (AP-620G, 日本光電),

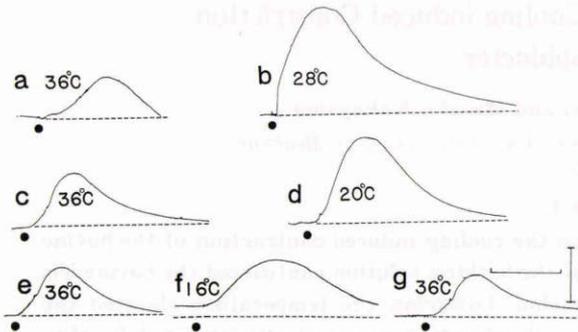


図1  $3 \times 10^{-7} M$  carbachol によって惹起されるウシ瞳孔括約筋の収縮におよぼす低温効果。水平バー1分、垂直バー200mg。

recorder (VP-6522A, ナショナル) による。電気刺激は、銀-塩化銀電極を用い、刺激装置(MSE-3R, 日本光電)により、0.1~0.5msecのパルス幅で反復刺激をおこなった。筋浴槽は95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>混合ガスを通気した $10^{-5} M$  indomethacin を含んだクレブス液で毎分1.5mlの速度で灌流した。筋浴槽の温度は持続的に記録出来るようにしている<sup>2)</sup>。使用した薬物は以前に示した通りである<sup>3)4)</sup>。

## III 結 果

まず瞳孔括約筋標本の温度を種々にかえて薬物に対する応答性がどのように変化するかを調べた。まず前報と同様にして薬物の感受性を調べた。すなわち図1

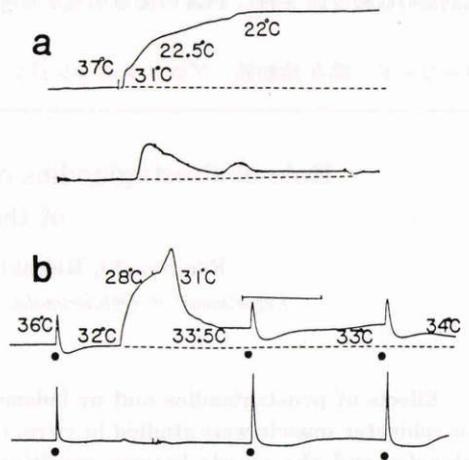


図2 ウシ瞳孔括約筋の静止筋緊張におよぼす低温度効果。 $10^{-5} M$  indomethacin と  $10^{-8} M$  FPL 55712 を低温処理の10~15分前に投与した例を下段に示した。

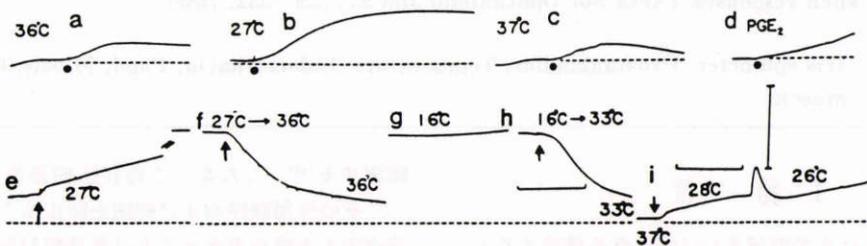


図3 ウシ瞳孔括約筋の静止筋緊張におよぼす低温度効果。a) ~c) は  $10^{-5} M$  indomethacin で処理し、丸点にて  $3 \times 10^{-7} M$  carbachol を投与した。d) では carbachol を加えず  $PGE_2$  を投与した。e) ~i) では、 $10^{-5} M$  indomethacin と  $3 \times 10^{-8} M$   $PGE_2$  が存在しているが、carbachol は投与していない。PG が存在すると、温度変化だけで筋のトーンが変化するが、PG の存在しない場合には温度変化だけではトーンは変化しないことがわかる。

に $3 \times 10^{-7} \text{M}$  carbachol を25秒間ずつ作用させたときの瞳孔括約筋の収縮応答を記録した。温度変換の前後で対照と記録すると、その大きさはほぼ一定していた(図 1a, c, e, g)ので、温度変化に伴う瞳孔括約筋の収縮は充分信頼性があるといえる。瞳孔括約筋は温度の変化によって tone だけでなく薬物に対してもその感受性が著しく変化した。28°C (図 3b) では36~37°C の control と比べてその大きさは $249 \pm 18\%$  ( $n = 4$ )、20°C (図 1d) では $185 \pm 12\%$  ( $n = 9$ ) に増大し、低温にするほど、瞳孔括約筋の反応が著しく高まった。

同一の眼球から摘出した2つの瞳孔括約筋について温度変化に伴う indomethacin と FPL 55712 の効果を検討した。図 2a, b 上段のごとく温度変化に対し筋の tone は著明に上昇するが、 $10^{-5} \text{M}$  indomethacin と  $10^{-6} \text{M}$  FPL 55712 で処理しておく(図 2a, b 下段)、その tone の変化は極めて抑制されるか、または生じて一過性であることがわかった。高度の温度変化(例 20°C, 14'~15'') に対しては充分量の indomethacin ( $10^{-5} \sim 3 \times 10^{-5} \text{M}$ ) で処理しても tone の上昇がみられたが、FPL 55712 が存在すると更に抑制された。図中の波線は36~37°C での tone のレベルを示す。温度を元にもどすと tone は回復し、この反応の再現性は良好であった。

そこで次に indomethacin 処理下に PGs を投与して瞳孔括約筋の温度を変化させた。事前に投与した indomethacin は PGs の生合成は抑えるけれども外来性に投与した PGs の効果を抑えることはない。

図 3 で、PGs 投与前後の瞳孔括約筋の反応を $3 \times 10^{-8} \text{M}$  PGE<sub>2</sub> を利用して調べた。PGE<sub>2</sub> が存在しないときは indomethacin で処理した瞳孔括約筋の tone は温度によってほとんど変化せず、外来性に与えた carbachol に対して収縮するのみであった(図 3a, b, c)。しかし PGE<sub>2</sub> を投与すると tone がやや上昇し、更に著明な変化として、温度変化に対して瞳孔括約筋は著しく反応するようになった。すなわち27°C で大きく収縮し(e)、36°C にすると大きく弛緩した。16°C (g) から33°C (h) の変化も37°C から28°C (i) への変化も同様である。a)~c) では carbachol を投与しなければ tone の変化はないけれども、e)~i) では carbachol を投与していないのに tone が大きく変化している。つまり更に投与した PGs によって瞳孔括約筋は温度に対して敏感に反応するようになったといえる。

図 4 に典型的な 1 例を示す。Indomethacin で処理した筋は電気刺激をしてもなくても、温度の変化に

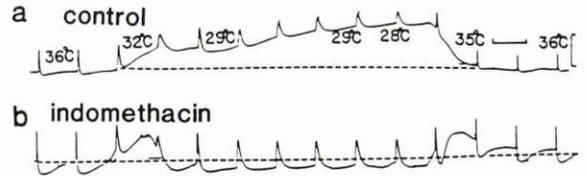


図 4 ウシ瞳孔括約筋の静止筋緊張と神経起因性収縮に及ぼす低温度効果。 $10^{-5} \text{M}$  indomethacin 存在下では低温によって惹起される静止筋緊張が顕著に抑制された。電気刺激の条件は0.5msec, 30Hz, 60 pulses である。

対し反応しなくなった(下段)。しかし、更に PGE<sub>2</sub>  $3 \times 10^{-8} \text{M}$  を投与すると、温度の変化に応じて筋は収縮しはじめ、再び常温にすると筋は弛緩して元の tone に回復した(cf 図 3d)。

瞳孔括約筋のこの変化は外液から Ca を除去すると観察されなくなったが、 $10^{-5} \text{M}$  の verapamil や nifedipine を与えても収縮力は消褪しなかった。また、cimetidine, methysergide, naloxone,  $\alpha$ ,  $\beta$  ATP, atropine, timolol, sotalol を用いても温度変化に伴う tone の上昇を有意に抑制することはなかった<sup>3)</sup>。

#### IV 考 按

ウシ瞳孔括約筋は、温度変化に敏感に対応して収縮し、温度をもどすと元の tone に回復した。これはくり返して観察されるので、動物種差はあるものの<sup>2)~4)</sup>、瞳孔括約筋は何らかの機構で温度または温度の変化を感受することがわかった。

低温刺激によって、種々の化学物質が放出されてしまう可能性がある。しかし cimetidine, methysergide, naloxone,  $\alpha$ ,  $\beta$  ATP などで有意に変化しなかったため、各々のペプチドやプリンとの関与は一応除外して考えることができるであろう。

しかし標本を indomethacin または FPL 55712 で処理しておく、瞳孔括約筋の温度変化に対する反応は著しく抑制された。特に $10^{-5} \text{M}$  indomethacin と  $10^{-6} \text{M}$  FPL 55712 の両方で処理しておく、瞳孔括約筋は36°C→32°C のような軽度の温度変化にはほとんど反応しなくなった。36°C→26°C の大きな温度変化に一過性の収縮や弛緩、または小さな持続的な収縮で反応することがあったが、その大きさは対照に比べ、著しく抑制されていた。外来性に PGE<sub>2</sub> を与えると indomethacin の存在下でも、再び瞳孔括約筋は温度変化に鋭敏に反応しはじめた。瞳孔括約筋の低温下での反応には

verapamil などのいわゆる Ca 拮抗薬はほとんど効果はなかったが、外液に  $\text{Ca}^{2+}$  が存在しないと低温下での収縮反応は生じなかった<sup>3)</sup>。寒冷によって生じる気管支平滑筋の収縮機構<sup>6)</sup>と異なり、低温下での瞳孔括約筋の収縮には主として prostaglandins 類の関与が示唆される。

本研究でご指導頂いた小林俊策山口大名誉教授、栗本晋二教授に深謝します。本研究は昭和58, 59年度の文部省科研の援助を受けたことを記して、感謝を表します。著者の出張により印刷が遅れた。

#### References

- 1) **Haining WM**: The solution. 37—64, In "Intraocular Lens Implantation". Ed by Rosen ES, Haining WM, Arnott EJ, The CV Mosby Co, St Louis, Toronto, 1984.
- 2) **Suzuki R, Kobayashi S**: Effects of low temperature on the pupil—In vivo and in vitro experiments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 354, 1986.
- 3) **Suzuki R, Yoshino H, Kobayashi S**: Muscle tone and drug sensitivity of isolated bovine iris sphincter are enhanced at low temperatures. *Graefe's Arch Ophthalmol* 225: 137—140, 1987.
- 4) **Suzuki R, Kobayashi S**: Response of the intraocular muscles in the presence of various prostaglandins. *Exp Eye Res* 36: 789—798, 1983.
- 5) **Suzuki R, Yoshino H, Kobayashi S**: Effects of several prostaglandins and leukotrienes on the mechanical activities of the intraocular muscles. In "Prostaglandins and Leukotrienes. Their Action and Clinical Applications". Ed by Bailey JM, 1985.
- 6) **Kirkpatrick CT, Jenkinson HA, Cameron AR**: Interaction between drugs and potassium-rich solutions in producing contraction in bovine tracheal smooth muscle: studies on normal and calcium-depleted tissues. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2: 559—570, 1975.