

隅角経由の房水流出に組織の代謝が関係している 可能性について

鈴木 亮

山口大学医学部眼科学教室

要 約

房水流出率に及ぼす NaF の効果を摘出牛眼を用いて調べた。温度変化による流出率の変化は、温度による液体の粘性度の変化で説明されてきた。すなわち流出率には流出路細胞の代謝は関係していないと考えられていた。これと異なり、我々は NaF が 35~36°C で毛様体筋のトーンに影響を与えないのに著明に流出率を下げることを見いだした。この結果は房水の流出率が流出路細胞の代謝の影響をうける可能性を示唆している。これは流出抵抗が物理的に一元的に決定されているとする従来の考えと異なる。(日眼会誌 94:258-262, 1990)

キーワード：房水流出率，緑内障，隅角線維柱帯，代謝毒

A Brief Review of Outflow Facility from the Viewpoint of Metabolic Inhibitors

Ryo Suzuki

Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine

Abstract

Aqueous humor is generally considered to flow through the trabecular meshwork without requiring pumping energy from this tissue. Previous studies of the influence of metabolic inhibitors were done mostly at room temperature and usually showed no effect.

However, we found that, when tested at 35~36°C, F⁻ reduced the facility of outflow of enucleated bovine eyes. Furthermore, F⁻ did not significantly change the tone of the isolated bovine ciliary muscle, thus the mechanical opening of the trabecular meshwork "pore" could be eliminated. The author made a brief review in this article that outflow facility might happen to be altered by changes in cellular activity involving metabolic processes in the aqueous drainage system. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 94:258-262, 1990)

Key words: Outflow facility, Glaucoma, Trabecular meshwork, Metabolic inhibitor

I 緒 言

房水は、隅角組織の細胞のエネルギーを必要としな

いで組織間の静水圧によって眼外へ流出すると考えられてきた^{1)~4)}。この考えは、室温(22°C)で牛、家兎、猿、人の流出率が減少しないこと¹⁾、36°Cと4°Cで房水

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
(平成元年1月17日受付，平成元年10月2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 January 17, 1989 and accepted in revised form October 2, 1989)

流出率を比較すると、流出率の変化が液の粘性度と同じであった²⁾ということに主として基づいている。

しかしながら、隅角経由の房水流出が単に構造的なフィルターによって受動的に決定されるとは限らないと私共は考えた。また cytochalasin, prostaglandins, steroid 等によって眼圧が変化する^{5)~8)}にもかかわらず、房水の流出が組織の活性ないし代謝に関連しているという証拠は未だ提出されていない。

β ブロッカー等、最近のほとんどの緑内障治療薬は、主として毛様体上皮に作用する房水産生抑制剤で、眼圧下降能率も悪い。

私共は隅角経由の房水流出が隅角組織の代謝によって変化するか否かを sodium fluoride (NaF) を後房に持続的に注入することによって調べた。NaF は毛様体筋の静止筋緊張に影響を与えることが少ない⁹⁾し、細胞代謝の種々の部位を強力に遮断できるからである。もし流出率が組織の代謝で何らかの制御をうけているということになれば、将来の緑内障治療の問題提起となるかもしれない。

II 実験方法

摘出牛眼球を以前の実験と同様¹⁰⁾、屠殺場から入手し、実験に用いた。同一動物2眼ずつを一对として眼球をできるだけ房水のイオン濃度に近い人工液¹¹⁾で灌流した。1眼を実験に他眼を対照として用いた。灌流は前房と後房を各々灌流したが、実験の値としては後房を灌流した方が流出率の標本差がはるかに少なかった。そのため本実験では後房のみを灌流した。

灌流が定常状態になったときは流入量と流出量が著しいと考えられているので従来通り、流出率は単位時間の流入量を灌流圧で割って算出した。この算出方法は Bányai²⁾, Grant³⁾, Brubaker¹²⁾, Kaufman⁵⁾と同じである。灌流量の増加につれて眼球体積が増加することを歯科用の固形剤で眼球を包むことにより極力ふせいだ。

眼球内の温度は thermal sensor (芝浦電子 MG4111-219) で、灌流液温と灌流時間に注意しながら、適宜調節した (Taiyo Thermo-Unit C-630 循環式恒温灌流槽)。温度を上昇させるときは眼球外の人工液を目的とする温度に置換し、かつ眼球外の液温が下らぬよう、容器を二重にし、さらに同温の水で灌流した。

牛眼は灌流が定常状態になった後4~5時間はC値が一定し、実験が可能であった。

実験は種々の灌流圧下 (10, 15, 30, 45mmHg) で

おこなったが、15mmHgの後房灌流では長時間安定した流出率を示したので、15mmHgの灌流圧を主として用いた。使用した薬物は NaF, 2, 4dinitrophenol (2, 4DNP), potassium cyanide (KCN), EGTA で、全て Sigma 社製である。

III 結果

温度依存性の房水流出率

灌流液の温度を上昇させると流出率が増加し、低温では流出率は減少、房水流出率は温度に依存していた。36°Cにおける平均の流出率は15mmHg圧で2時間灌流したとき、 2.92 ± 1.04 、30°Cでは 1.42 ± 0.37 、22°Cでは 1.02 ± 0.24 であった。

36°Cでは、流出率は最初の1~2時間で自然に上昇した。その後22°Cにすると初めから22°Cで灌流した場合とほぼ同じ流出率にまで下った。再び温度を上げると再び流出率は上昇した。

36°Cで灌流後1.5~2時間にNaFを投与すると流出率は著明に減少した。流出率は22°Cでは小さかった。投与までの灌流時間が短いときはNaFで流出率がみかけ上、一過性に上昇することもあったがおそくとも30~40分以内に流出率は必ず減少した。これは洗浄効果が代謝毒で抑制されないことを示唆すると考えた。図1に流出率に及ぼす温度とNaFの典型的な効果を示した。すなわちNaFの効果は36°Cで強く生じ、室温ではあまりみられない。またNaFの存在下では36°Cの流出率は、室温での流出率に近づくけれども、それ以下になることはなかった。

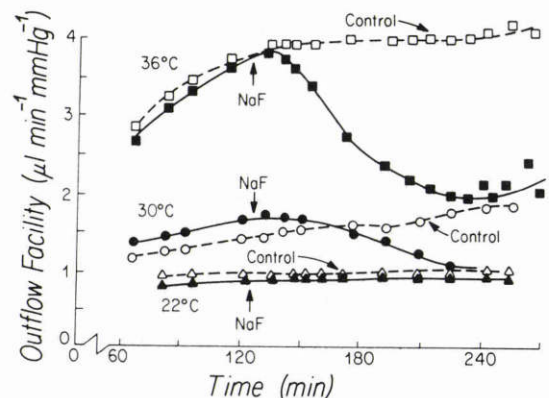


図1 36°, 30°, 22°Cにおけるウシ眼の房水流出率の変化とNaFの効果。36°Cでは著明な効果があるが、低温では変化が少ない。各温度でのC値の変化は本文に記載されている。

15眼以上で実験しても10mM NaFは常に流出率を下げた。図2に示すごとく、灌流時間が経過するにつれ、対照眼では“洗浄効果”により流出率が上昇するが、NaFで処置しておくとう有意に流出率が低下した。

10mM という高濃度でも NaF 液中に沈澱は認められなかったものの、NaF は灌流液に CaF_2 の沈澱を生じ、それが流出路を閉塞する可能性がある。そこで Ca を含まない液で同じことを試みた。外液 Ca 濃度は低いので、Ca を除去しても他のイオンでは置換していない。

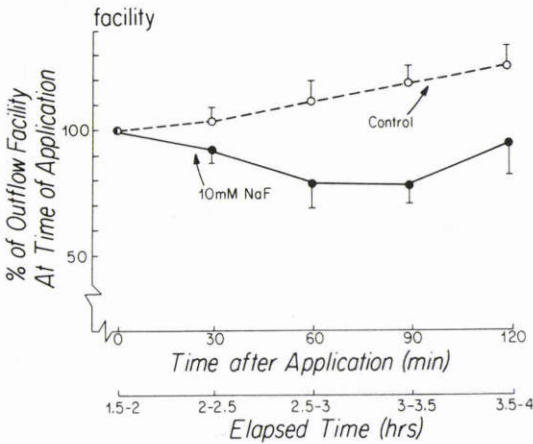


図2 ウン眼の房水流出率に及ぼす NaF の効果とその時間経過。

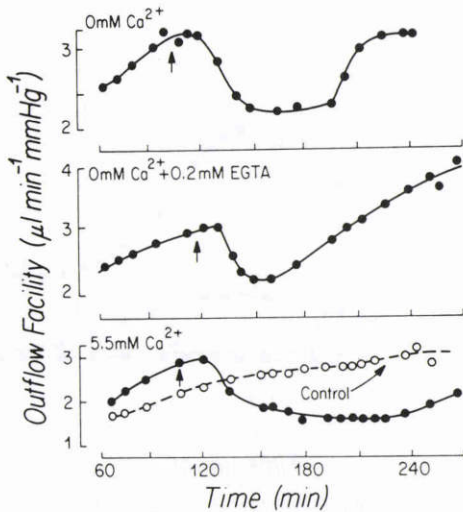


図3 10mM NaF による房水流出率の変化におよぼす Ca の役割。Ca を除去してにおいても、NaF の効果はみられるが、次第に元の流出率に戻る。

NaF の効果を、無 Ca 液、0.2mM EGTA 存在、非存在下と、5.5mM Ca 含有液で比較した。 Ca^{2+} の有無にかかわらず、NaF は流出率を下げるのがわかった。しかしながら、NaF による流出率減少後、持続的に NaF を注入していても、無 Ca 液中では長時間灌流すると流出率はもとの値かあるいはそれ以上になった。図3に典型例を示した。すなわち Ca を除去しておいても流出率は NaF で減少したが、Ca 含有液に比べると、灌流時間が長びくにつれて流出率は上昇した。EGTA が存在すると流出率の回復が速かった。

次に種々の濃度でこの時間依存性の流出率の変化を調べた。NaF 投与後1時間では、Ca の有無にかかわらず、NaF は $40.0 \pm 13\%$ だけ流出率を下げた。この場合、外液の Ca の有無により流出率には有意の差はなかった。しかし図4のごとく、NaF 投与後90分では無 Ca 液中で流出率が回復またはそれ以上になったので、無 Ca 液と 5.5mM Ca 液との流出率の差は大きくなった。10mM NaF ですら、無 Ca 液中では流出率が元の値またはそれ以上になっている (図4)。

毒物として KCN や 2,4DNP を用いた場合は、流出率は対照眼と比べ変化がみられなかった。

IV 考 按

本実験で摘出牛眼を 36°C で灌流すると、流出率が減少することがわかった。この効果は 22°C 以下の低温ではみられなかった。温度による水の粘調度はどんなに高くみつっても 20% である⁴⁾ ので、温度による灌流液の粘調度の補正後も NaF で有意に流出率が変化したといえる。

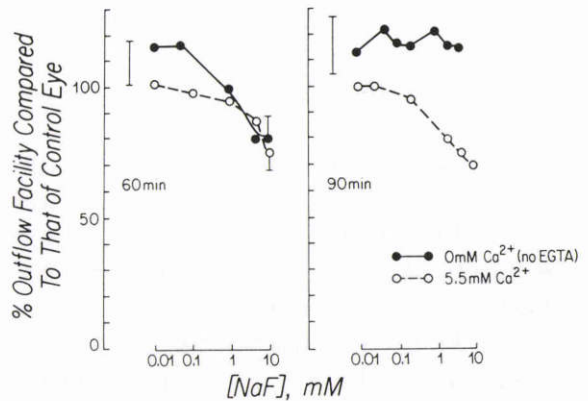


図4 種々の濃度の NaF と房水流出率の変化 (投与後60分、90分)。各々は3例の平均値を示す。

また低温から体温にすると流出率が回復した。よってこの流出率の変化は、滲流液の温度による粘性の変化⁴⁾以外に流出路組織の何らかの代謝の変化を反映していると考えた。種による違いも考えられるが、猿眼を36°Cで滲流するとC値はもっと増加したので、猿眼では牛眼以上にC値が温度で影響されると考えた(未発表)。

Ca²⁺の有無にかかわらず、NaFは約50%流出率を下げた。これは36°Cから22°Cまで温度をかえたときの流出率の変化にはほぼ等しかった。よってNaFによる流出率の減少は、房水の流出に代謝が関連していることを示唆する。眼にみえない沈澱が形成されていたにしても、その沈澱CaF₂は流出率に重要な因子と考えることはできない。なぜなら無Ca液中でもNaFにより流出率が減少したからである。

ところで、この結果は、房水の流出に代謝ないし細胞のエネルギーが関係しないという従来の定説とは異なる。その原因の一つは種々の動物の摘出眼や生体眼を室温^{2)13)~17)}で滲流していたからではないか。

Bárányは講演の質問³⁾に対し、体温下でも眼を滲流したことがあるが、流出率はかわらなかった、と答えている。しかし30年来その結果は提出されていない。22°Cでは私共の実験でも、NaFの効果はほとんど認められなかった。またBárány, Grant同様に前房を滲流した実験²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ではたとえ眼圧を一定にしても、流出率は上昇するので、薬物の効果をみるのに適当ではない。また通常の方法では水が流入するにつれ眼の体積が増加してしまう¹²⁾ので、可及的に強膜が拡大しないよう注意すべきであったろう。従来の実験には上記の欠点があった。

最近、猿眼の滲流で、流出路の細胞が変化してしまう可能性¹⁶⁾が指摘されている。しかし猿眼は人や牛眼に比べ滲流圧の変化に極めて弱く¹⁶⁾¹⁷⁾、また経隅角以外の流出路の役割も大きい。牛眼も滲流圧で変化が生じるにしても、流出率の絶対値でなく流出率の変化率からみる限り、牛眼は人と同じく、実験的高眼圧に耐えることができる¹⁷⁾。種々の複雑な可能性を除くため、本実験では同一動物から得た他眼を対照として用いている。

KCNや2, 4DNPなどの強力な代謝毒物は流出率を変えなかった。この毒物は電子伝達系や酸化的リン酸化の過程に選択的に作用する¹⁰⁾ので、房水の流出はそのような代謝経路を介したのではないと考えた。食食能を発揮したり細胞外物質を生産する必要のない場

合、流出路の細胞は房水をくみ出すのにごくわずかのエネルギーで間に合うのかもしれない。またNaFは摘出牛毛様体筋のトーマス⁹⁾に影響を与えない。

本実験はある種の代謝毒が房水の流出に何らかの効果をもっていることを示すものである。低温下ではこの効果は認められなかった。すなわち房水の流出は、物理的、機械的、受動的に決定されている^{2)~4)18)}と考えられてきたが、何らかの機構で流出路の代謝の影響をうけるのではないか。

最近の緑内障薬は全て房水産生抑制剤で、長期点眼では効果が薄れ、副作用があり眼圧下降能率も悪い。もし房水の流出が動物の種によらず隅角組織の代謝を刺激することで増加するのなら、流出路の抵抗の部位や流出路が完全に閉塞していない時期の緑内障治療を考える上で興味深い。

文 献

- 1) Grant WM: Clinical measurements of aqueous outflow. Arch Ophthalmol 46: 113-131, 1951.
- 2) Bárány EH: In vitro studies of the resistance to flow through the angle of the anterior chamber. Acta Soc Med Upsal 59: 260-276, 1953.
- 3) Grant WM: Facility of flow through the trabecular meshwork. Arch Ophthalmol 54: 245-248, 1955.
- 4) Van Buskirk EM, Grant WM: Influence of temperature and the question of involvement of cellular metabolism in aqueous outflow. Am J Ophthalmol 77: 565, 1974.
- 5) Kaufman PL, Bárány EH: Cytochalasin B reversibly increases outflow facility in the eye of cynomolgus monkey. Invest Ophthalmol 16(1): 47-53, 1977.
- 6) Polansky JR, Wood IS, Maglio MT, et al: Trabecular meshwork cell culturing glaucoma research: Evaluation of biological activity and structural properties of human trabecular cells in vitro. Ophthalmology 91: 580, 1984.
- 7) Gressel MG, Parrish RK, Folberg R: 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. I. An animal model. Ophthalmology 91: 378-383, 1984.
- 8) Anderson PJ: A servo-perfusion apparatus. Invest Ophthalmol Vis Sci 26(ARVO Suppl): 100, 1984.
- 9) Suzuki R: Neuronal influence on the mechanical activity of the ciliary muscle. Br J Pharmacol 78: 591-598, 1983.
- 10) Suzuki R, Kobayashi S: Effects of divalent

- cations on the spontaneous synchronization of the mammalian iris sphincter muscle cells. *Exp Eye Res* 42: 407—415, 1986.
- 11) **Kinsey VE, Reddy DVN**: Chemistry and dynamics of aqueous humor. In Prince JH, editor: *The Rabbit in Eye Research*, Springfield, 3, 215—316, Charles C Thomas, Publisher, 1964.
 - 12) **Brubaker RF**: The effect of intraocular pressure on conventional outflow resistance in the enucleated human eye. *Invest Ophthalmol* 14: 286—292, 1975.
 - 13) **Bárány EH**: Physiologic and pharmacologic factors influencing the resistance to aqueous outflow. In *Glaucoma* ed, Newell FW, Transactions of the First Conference, Princeton, Macy J Jr, Foundation, New York, 1956. Madis on Printing Company, Inc, Madison, New Jersey.
 - 14) **Van Buskirk EM, Grant WM**: Lens depression and aqueous outflow in enucleated primate eyes. *Am J Ophthalmol* 76: 632—640, 1973.
 - 15) **Smith P**: On the escape of fluid from the aqueous and vitreous chambers under different pressures. *Ophthalmol Rev* 7: 193—208, 1888.
 - 16) **Mc Menamin PG, Lee WR**: Effects of prolonged intracameral perfusion with mock aqueous humor on the morphology of the primate outflow apparatus. *Exp Eye Res* 43: 129—141, 1986.
 - 17) **Epstein DL, Hashimoto JM, Anderson PJ, et al**: Effect of iodoacetamide perfusion on outflow facility and metabolism of the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 625—631, 1981.
 - 18) **Moses RA**: Constant pressure applanation tonography. III. The relationship of tonometric pressure to rate of loss of ocular volume. *Arch Ophthalmol* 77: 181—184, 1967.
-