

# 瞳孔の薬剤感受性に関する再検討

(フルオロフォトメトリーを用いて)

第3報 糖尿病患者について

杉山 哲也, 内海 隆, 宮下 裕二, 守屋 伸一, 鈴木美都子, 前谷 悟

大阪医科大学眼科学教室

## 要 約

糖尿病患者の瞳孔が自律神経作動薬点眼に対して過敏性を示すことは周知であるが、その原因論的な考察において点眼薬剤の前房への透過性亢進の有無は重要な問題である。今回、フルオロフォトメトリー点眼法を用いて、30～70歳の全年代にわたり糖尿病患者群39例と正常対照群26例の前房内フルオレセイン透過濃度を比較検討したところ、いずれの群においても年齢に相関して透過濃度が上昇する傾向を得た。また、糖尿病性網膜症 Scott 0, I, II の各群では正常対照群の透過濃度の分布と有意差を認めなかったのに対して、Scott III・V 群は正常対照群に比し、各年代で高い透過濃度を示していた。さらに、糖尿病患者において低濃度ピロカルピン点眼に対する瞳孔の感受性とフルオレセイン透過濃度との関係を調べてみると、50歳未満では両者間に有意な相関 ( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ) を認め、瞳孔の感受性を議論する際に薬剤の前房への透過性は無視できない因子と考えられた。(日眼会誌 94: 413—417, 1990)

キーワード：糖尿病, 瞳孔感受性, 薬剤透過性, フルオロフォトメトリー, 加齢変化

## A Re-evaluation of Pupillary Sensitivity to Autonomics in Diabetic Patients

Tetsuya Sugiyama, Takashi Utsumi, Yuji Miyashita, Shinichi Moriya

Mitsuko Suzuki and Satoru Maetani

*Department of Ophthalmology, Osaka Medical College*

### Abstract

It is well known that pupils of diabetic patients are supersensitive to topical administration of autonomics, and whether the penetration of instilled drugs into the anterior chamber is high or not is an important problem from a causal point of view. Fluorescein penetration into the anterior chamber after topical instillation was examined by fluorophotometry in 39 diabetic patients aged 30—70 and 26 age-matched healthy subjects. Penetration increased in correlation with aging in both groups. Though there was no significant difference between the distribution of fluorescein penetration in patients with DR-Scott 0, I, II and those in healthy subjects, patients with DR-Scott III・V showed higher penetration than the former in each age-group. A study of the relation between the pupillary sensitivity to diluted solution of pilocarpine and fluorescein penetration in diabetic patients revealed significant correlation ( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ) in cases aged less than 50. As a result, penetration of drug

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

(平成元年9月11日受付, 平成元年11月10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 September 11, 1989 and accepted in revised form November 10, 1989)

into the anterior chamber was considered to be a significant parameter of pupillary sensitivity. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 413—417, 1990)

**Key words:** Diabetes mellitus, Pupillary sensitivity, Drug penetration, Fluorophotometry, Change with aging

## I 緒 言

糖尿病患者の瞳孔が低濃度の自律神経作動薬点眼に対して過敏性を示すことは以前から報告されており<sup>1)~4)</sup>、この過敏性が健常高齢者のものと同等であることから、糖尿病患者の瞳孔反応異常は老化が早いことによるという見解も見られる<sup>4)</sup>。

一方、糖尿病患者においては涙液減少<sup>5)</sup>、角膜知覚の低下<sup>6)</sup>などが認められ、硝子体手術後の角膜障害が起こりやすいこと<sup>7)8)</sup>も注目されて来ている。形態的にも角膜上皮細胞や角膜内皮細胞の異常が報告されている<sup>9)10)</sup>。さらに糖尿病角膜ではフルオレセインの透過性が亢進するという報告<sup>11)</sup>もあり、瞳孔の薬剤過敏性がそのまま瞳孔の脱神経のみに起因すると推察するには疑問がある。すなわち点眼薬の前房への透過性の亢進が瞳孔過敏性の一因をなしている可能性がある。

われわれは前報<sup>12)</sup>において、高齢者瞳孔の自律神経作動薬点眼に対する過敏性の一因として加齢による薬剤透過性の亢進があることを正常者に対してフルオロフォトメリー点眼法を行った結果から考察した。今回はそれを踏まえて糖尿病患者における前房へのフルオレセイン透過性を各年代について、また瞳孔の薬剤感受性との関連の有無に着目して検討した結果、興味ある知見を得たので報告する。

## II 対象および方法

### 1. 対象

対象は、正常対照群26例52眼、糖尿病患者群39例78眼。年齢層はそれぞれ34~64歳(平均52.7±9.6歳)、30~70歳(平均53.8±10.2歳)でほぼ合致している。正常対照は屈折異常以外に眼疾患や全身疾患(特にニューロパチー)を認めない者に限り、糖尿病患者としては細隙灯顕微鏡検査にて前眼部に異常を認めない有水晶体眼で光凝固未施行例に限った。糖尿病性網膜症の病期の内訳はScott分類(1957)にて0期20眼、I期18眼、II期20眼、IIIおよびV期20眼であった。

### 2. 方法

#### 1) フルオロフォトメリー点眼法

コヒレント社製フルオロトロンマスターFM-2を用いて、前房内へ透過したフルオレセインの濃度(以下、フルオレセイン透過濃度と称す。)を測定した。手順の詳細は前報<sup>12)</sup>に記したが、10%フルオレセインNa水溶液を点眼後120分(この時間にほぼ最大値となる)の前房濃度から点眼前・自発蛍光値を差し引いて透過したフルオレセインの濃度を求めた。

#### 2) イリスコーダー点眼試験

赤外線電子瞳孔計を用いて、0.0313%ピロカルピン点眼に対する瞳孔の感受性を測定した。詳細は難波<sup>4)</sup>と同様であるが、瞳孔径の測定時間は点眼による十分な反応を得ることのできる60分後とした。

#### 3) 涙液量の測定

浜野らの開発したフェノールレッド綿糸法<sup>13)</sup>(濡れた部分の長さが涙液量に比例するとみなす)によって測定した。

#### 4) 角膜内皮細胞の解析

甲南キーラー社製・甲南クリニカルスペキュラーマイクロスコープ・モデル580およびサンコンタクトレンズ社製・サンコン角膜内皮計測システムCA-100を用いて、中央部角膜の平均細胞面積や変動係数などを算出した。

統計処理は等分散検定を行った後、Student's または Welch's t 検定を用いた。

## III 結 果

### 1. フルオレセイン透過濃度と年齢、病期(図1, 2, 表1)

病期ごとに年齢と透過濃度との相関性を検討してみたところ、Scott 0, I, II の各群では病期間で異なる傾向を示さず、正常対照群と同様に年齢に相関して透過濃度が上昇する傾向を認めた(図1)。さらにScott 0~II 群の分布は正常対照群の分布と差を認めず、透過濃度の平均値も両者間に有意差がなかった(図1, 表1)。

一方、Scott III・V 群については年齢に相関して透過濃度が上昇することは同様であるが、正常対照群に比べて各年代で高い透過濃度の分布を示しており、両

表1 フルオレセイン透過濃度と糖尿病性網膜症の病期. \* : Mean±SD, \*\* : 正常対照群に対して有意差あり (p<0.05).

	正常対照群	糖尿病患者群	
		Scott 0~II	Scott III・V
眼数	52	58	20
年齢(歳)*	52.7±9.6	54.7±10.5	51.5±9.3
前房内フルオレセイン透過濃度(log(ng/ml))*	1.85±0.36	1.79±0.37	** 2.09±0.37

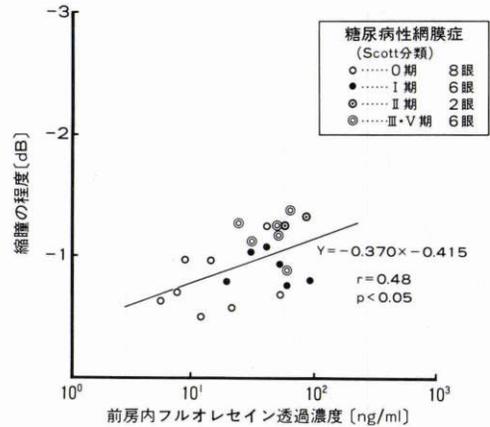


図3 瞳孔のピロカルピン感受性とフルオレセイン透過濃度 (50歳未満).

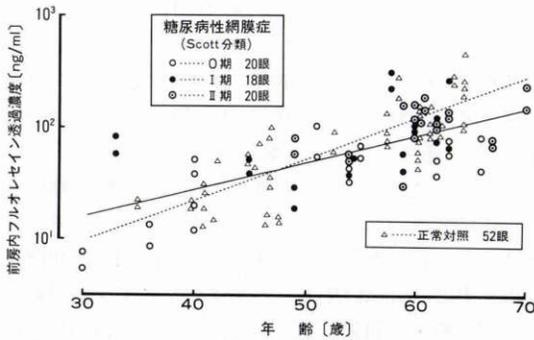


図1 前房内フルオレセイン透過濃度と年齢 (その1). 実線は糖尿病性網膜症 Scott 0~II 群, 点線は正常対照群それぞれの回帰直線を示す. 回帰式は各々  $Y = 0.024X + 0.495$ ,  $Y = 0.037X - 0.111$ .

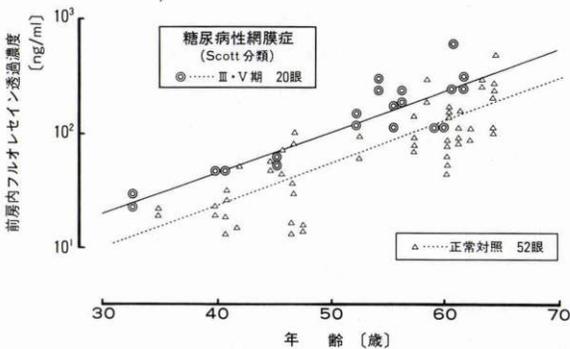


図2 前房内フルオレセイン透過濃度と年齢 (その2). 実線は糖尿病性網膜症 Scott III・V 群の回帰直線を示す. 回帰式は  $Y = 0.036X + 0.226$ . 点線は図1の場合と同じ.

者の回帰直線の傾きは有意差を認めなかった (Johnson-Neyman 法) (図2). 透過濃度の平均値を決定すると, 5%の危険率で有意な亢進を Scott III・V

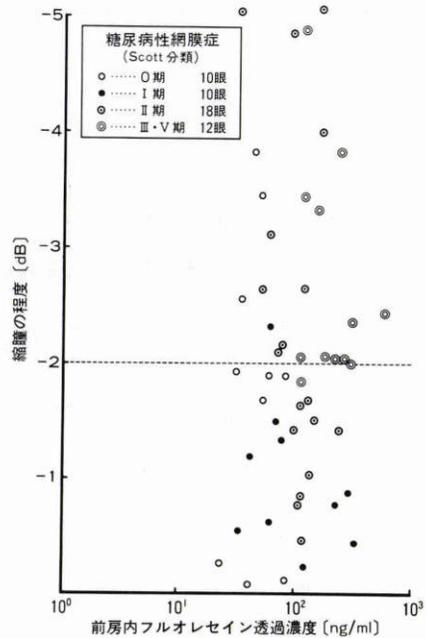


図4 瞳孔のピロカルピン感受性とフルオレセイン透過濃度 (50歳以上). 点線は正常域上限を示す (文献<sup>14</sup>より).

群に認めた (表1).

なお, 罹病期間と透過濃度との関連性も検討したが, 有意な関係は見だせなかった.

## 2. 瞳孔の薬剤感受性とフルオレセイン透過濃度 (図3, 4)

ピロカルピン点眼に対する瞳孔の感受性とフルオレセイン透過濃度との間の関連性を調べたところ, 50歳

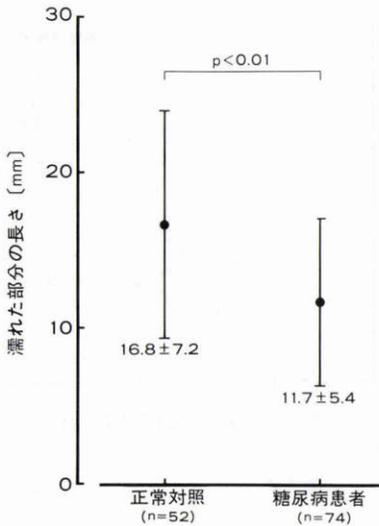


図5 涙液量 (フェノールレッド綿糸法).

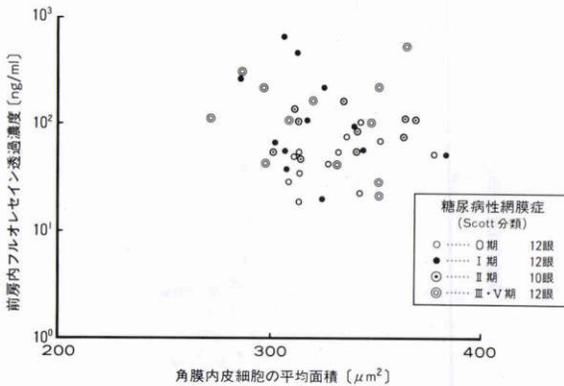


図6 フルオレセイン透過濃度と角膜内皮細胞.

また、角膜内皮細胞の平均面積や変動係数とフルオレセイン透過濃度との間の関連性を検討したが、相関は認められなかった (図6)。

#### IV 考 按

糖尿病患者における点眼後のフルオレセイン透過濃度をフルオロフォトメトリーによって測定したところ、年齢に相関して透過濃度が上昇する結果を得、これは前報<sup>12)</sup>で報告した正常者の結果と同一の傾向にある。さらにフルオレセイン透過濃度を糖尿病性網膜症の病期別に比較すると、Scott 0~IIで正常者と有意差を認めなかったのに対して、Scott III・Vでは正常者に比べ有意に高い値を示していた。

病期が Scott II までの場合には薬剤の前房への透過性は正常で加齢により上昇していくのに対して、Scott III 以上に進展してくると薬剤透過性は各年代において異常に亢進しており、加齢による上昇に糖尿病性変化が相加的に加わっているものと考えられた。そこで図2をこういった観点から検討すると、例えば40歳の糖尿病患者 (Scott III・V) のフルオレセイン透過濃度は正常対照者の50歳のそれとほぼ等しく、約10歳老化が早いと読み取ることができる。さらにこれを両者の回帰式  $Y_0 = 0.037X_0 - 0.111$  ならびに  $Y_1 = 0.036X_1 + 0.226$  ( $X$  は年齢,  $Y$  はフルオレセイン透過濃度, 添字 0, 1 は正常対照, 糖尿病 Scott III・V をそれぞれ示す) から求めると  $X_1 = X_0 - 9.4$  となり、9.4歳ほど糖尿病患者の方が老化が早いと考察することができる。すなわち糖尿病による早期老化現象は瞳孔のみならず前眼部の barrier 機能にもみられることが示された。なお、フルオレセインの前房への透過性の加齢変化を糖尿病患者において検討したのは本研究が初めてのものである。

前報においてわれわれは加齢に伴う薬剤透過性上昇の要因として、1) 角膜上皮の barrier 機能低下、2) 涙液の turnover rate の減少、3) 角膜内皮細胞の変性、4) 角膜厚の菲薄化、といった因子を挙げた。今回、2) に関連しては涙液量の測定、3) に関連しては中央部角膜の内皮細胞の解析を行ったが、いずれについてもフルオレセイン透過濃度と有意な相関を見出だせなかった。フルオレセインが水溶性物質であることから、その前房への透過性は主として角膜上皮の barrier 機能に支配されているものと考えられ<sup>15)</sup>、今回得た結果すなわち病期の進んだ糖尿病患者における薬剤透過性の亢進は、主に糖尿病による角膜上皮の barrier 機能の

を境として異なる傾向を示した。すなわち、50歳未満ではこの両者は正の相関関係にある (図3) が、50歳以上では全く相関関係を持たないことがわかった (図4)。なお、50歳以上ではピロカルピン点眼による縮瞳が正常域上限 (-2dB)<sup>14)</sup>を越えているものが多く、特に Scott III・V 期のものではこの傾向が顕著にみられ、これまでの報告、すなわち糖尿病患者の瞳孔がピロカルピンやメコリールなどの副交感神経作動薬に対して過敏性を持つこと<sup>11-14)</sup>が再確認された (図4)。

#### 3. 涙液量および角膜内皮細胞 (図5, 図6)

糖尿病患者の涙液量は正常対照に比べ有意に低下していた (図5) が、フルオレセイン透過濃度との間には相関性を認めなかった。

低下によるものであると思われる。しかし、上記4つの因子を含めた多数の要因が複雑に関連し合った結果である可能性も否定できず、今後さらなる検討を要するところではある。

われわれはまた前報において、正常高齢者では薬剤透過性の亢進が瞳孔の薬剤（ピロカルピン等）感受性亢進<sup>4)</sup>の一因であると考察した。今回の結果では、糖尿病患者の50歳未満でピロカルピン点眼に対する瞳孔の感受性とフルオレセイン透過濃度との間に正の相関関係が認められた。このことから、糖尿病患者においても、瞳孔の薬剤感受性を議論する際に薬剤の前房への透過性は無視できない因子であるといえる。しかし、糖尿病患者の50歳以上では薬剤透過性の亢進は認められるものの、ピロカルピン点眼に対する瞳孔の感受性との相関関係は認められず、薬剤透過性以外の因子、すなわち瞳孔括約筋における副交感神経終末の脱神経後過敏性の獲得を初めとする他の因子の方が大きな役割を果たすようになるものと考えられた。

稿を終えるに当たり、ご校閲いただいた東 郁郎教授に深謝致します。また、統計処理についてご教示いただいた本学公衆衛生学教室の河野公一助教授、渡邊博且先生ならびに検査にご協力いただいた本学第1内科の北岡治子先生、当教室の森下清文講師、黒田裕美先生ほか検査員諸氏に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会において口演した。

#### 文 献

- 1) Hayashi M, Ishikawa S: Pharmacology of pupillary responses in diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 23: 65—72, 1979.
- 2) Smith SA, Smith SE: Evidence for a neuropathic aetiology in the small pupil of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 67: 89—93, 1983.
- 3) 磯崎英治, 小島 進, 内潟雅信, 他: 糖尿病性ニューロパチーにおける瞳孔異常の検討. *臨床神経学* 26: 498—504, 1986.
- 4) 難波 健: 糖尿病患者における対光反応の早期老化現象について. *眼紀* 37: 1707—1712, 1986.
- 5) Schultz RO, van Horn DL, Peters MA, et al: Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79: 179—199, 1981.
- 6) Schwartz DE: Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 91: 174—178, 1974.
- 7) Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, et al: Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* 96: 1401—1403, 1978.
- 8) Brightbill FS, Myers FL, Bresnick GH: Postvitrectomy keratopathy. *Am J Ophthalmol* 85: 651—655, 1978.
- 9) Kenyon KR, Wafai Z, Michels R, et al: Corneal basement membrane abnormality in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17(Suppl): 245, 1978.
- 10) Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, et al: Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 98: 401—410, 1984.
- 11) 切通 彰, 西田輝夫, 山本 良, 他: 糖尿病角膜におけるフルオレセインナトリウム透過性の亢進について. *眼紀* 34: 1876—1879, 1983.
- 12) 澤田 達, 杉山哲也, 宮下裕二, 他: 瞳孔の薬剤感受性に関する再検討 (フルオロフォトメトリーを用いて). 第2報. 角膜の薬剤透過性の加齢変化について. *神経眼科* 6: 322—328, 1989.
- 13) Hamano H, Hori M, Hamano T, et al: A new method for measuring tears. *Contact Lens Assoc Ophthalmol J* 9: 281—289, 1983.
- 14) 橋本忠男, 内海 隆, 大西洋一郎: 瞳孔反応におよぼす低濃度瞳孔薬の影響. Open-loop 赤外線電子瞳孔計を用いて. *眼紀* 29: 1138—1147, 1978.
- 15) Maurice DM: Cornea and Sclera—Permeability. In Davson H (ed): *The Eye*, Vol. 1b. London, Academic Press, 65—75, 1984.