

## 塩酸シクロペントラート単回点眼の調節・瞳孔に およぼす影響について

近江源次郎, 木下 裕光, 木下 茂

大阪大学医学部眼科学教室

### 要 約

若年の正常男性6名(27.0±0.6歳)に低濃度塩酸シクロペントラートの単回点眼(30 $\mu$ l)を行い、準静的特性と動的特性、および屈折値、遠見・近見視力への影響を経時的(投与前、投与1, 3, 6, 9, 24時間後)に検討した。検討した点眼濃度は0.00625%, 0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1%(3名のみ)である。準静的特性および動的特性に関しては、0.0625%と0.0125%では投与前に比べ、各時点とも有意な変化を認めなかった。0.025%と0.05%では、投与1~9時間後に調節幅の減少、初期瞳孔面積の拡大を認め、縮瞳面積率は投与1~6時間後まで低下した。また、0.1%では、投与後1~24時間のあいだ調節幅の減少と初期瞳孔面積の拡大傾向を認めた。屈折値、遠見・近見視力については各濃度・各時点とも有意な変化を示さなかった。また調節麻痺作用に対する最少有効濃度は0.0056%と、散瞳作用に対する最少有効濃度は0.0092%と算出された。(日眼会誌 95:1099-1104, 1991)

キーワード: VDT, 眼精疲労, 調節, 瞳孔, 塩酸シクロペントラート

## The Effects on Accommodative and Pupillary Responses by Topical Application of Cyclopentlate Hydrochloride

Genjiro Ohmi, Hiroaki Kinoshita and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

### Abstract

Accommodative and pupillary responses, refractive change, and visual acuity after 30 $\mu$ l instillation of cyclopentlate hydrochloride of various concentrations (0.00625~0.1%) in 6 young normal males (27.0±0.6yrs) were investigated. Both accommodative and pupillary responses were measured by an infrared optometer, at pre-instillation and 1, 3, 6, 9 and 24 hours post-instillation. No significant effects were induced by concentrations of cyclopentlate hydrochloride 0.0125% or less. Reduced amplitude of accommodation and enlarged pupil were, however, observed by 0.025% and 0.05% of cyclopentlate hydrochloride from 1 through 9 hours post-instillation. Miotic response in accommodation was also reduced from 1~6 hours at the same concentrations. A concentration of 0.1% cyclopentlate hydrochloride showed both reduction of accommodation amplitude and enlarged pupil for 24 hours after instillation. However, neither refraction nor visual acuity was affected by any concentration of cyclopentlate hydrochloride. The results suggest that cyclopentlate hydrochloride at concentrations up to 0.05% applied before sleep would not be accompanied by inhibitory effects on accommodation

別刷請求先: 553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部眼科学教室 近江 源次郎

(平成2年11月16日受付, 平成3年2月5日改訂受理)

Reprint requests to: Genjiro Ohmi, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, 1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 533, Japan

(Received November 16, 1990 and accepted in revised form February 5, 1991)

during the day. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95:1099-1104, 1991)

**Key words:** VDT (Visual Display Terminal), Visual fatigue, Accommodative response, Pupillary response, Cycloplente hydrochloride

### I 緒 言

眼精疲労と副交感神経の興奮による cholinergic な状態との関連性は以前より注目されており<sup>1)~3)</sup>、我々も VDT 作業等との関係を報告してきた<sup>4)~7)</sup>。このような cholinergic な状態<sup>3)</sup>にある患者に対して、低濃度塩酸シクロペントラート点眼 (0.025~0.05%) を就眼前に連日投与し、臨床上良好な結果が得られることを我々は以前に報告した<sup>6)7)</sup>。しかし 0.025~0.05% という濃度は、これらの患者において就眼前に投与して翌日散瞳を生じない最大濃度として経験的に求めたものであり、特に調節に及ぼす影響 (点眼12時間以内) については不明であった。このため今回我々は低濃度塩酸シクロペントラートの単回点眼投与が調節および瞳孔反応にどのような影響を与えるかを検討し、その最少有効濃度の推定値を求める目的で実験を行った。

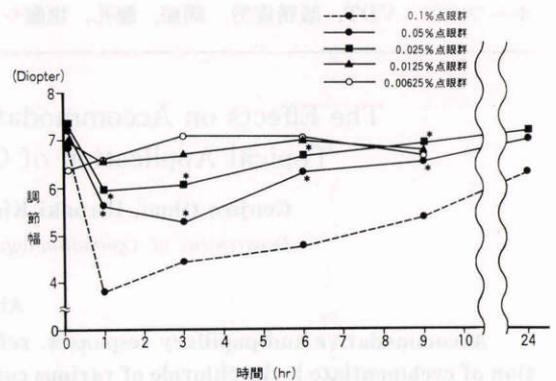
### II 方 法

屈折異常以外の眼科的異常を認めない男性ボランティア 6名 (年齢27.0±0.6歳) の片眼に対して、朝8時に低濃度の塩酸シクロペントラートを30 $\mu$ l 点眼した。検討した点眼濃度は0.00625%, 0.0125%, 0.025%, 0.05%である (0.1%の濃度に対しては3名:28.7±0.9歳に対して検討した)。投与前、投与1, 3, 6, 9, 24時間後の各時点で、赤外線オプテーター (瞳孔・調節解析装置<sup>8)~10)</sup>Nidek 社製) による調節機能 (準静的特性<sup>8)</sup>、動的特性)、オートレフラクトメーターによる屈折値、遠見・近見視力を測定した。この測定は投与眼および対照眼について行った。点眼試験を行った間隔、順序は、前回行った点眼薬の影響をできるだけ少なくするために、wash out の期間として一週間の

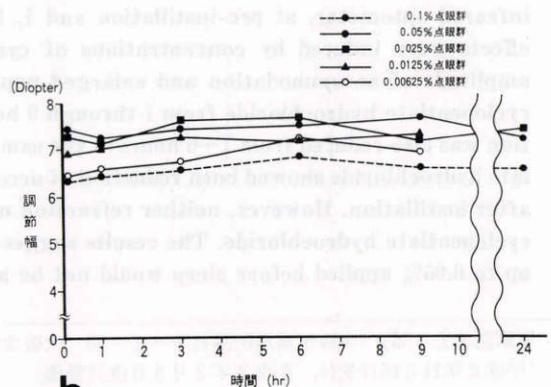
表 1 調節機能(準静的特性, 動的特性)の測定条件

測定方法	準静的特性	動的特性(連続 STEP 応答)
測定条件	最初の60秒(調節安静位)	5秒: 屈折値(遠)
(視標)	: 屈折値+2 Diopter (D)	5秒: 屈折値-5 D(近)
	60秒後より(近見反応)	: 0.2 D/秒で変化
	最後の20秒(調節安静位)	遠近交互を4回連続
	: 屈折値+2D	

間隔をおき、低濃度のものより検討を行った。尚、調節機能 (準静的特性, 動的特性) の測定は表 1 に示した条件により行った。準静的特性の測定結果に対しては、調節幅、初期瞳孔面積 (調節安静位における平均瞳孔面積)、縮瞳面積率 [(最大瞳孔面積-最小瞳孔面積)/最大瞳孔面積×100] の3つのパラメーターについて解析し検討した。また吉田・三島ら<sup>11)~13)</sup>の方法に従い、調節幅と初期瞳孔面積結果から、調節麻痺作用と初期瞳孔面積の散瞳作用について最大効果、ピーク時刻、90%回復時刻、効果持続時間(90%回復時刻-ピーク測定時刻)、および最少有効濃度の推定値を求めた。



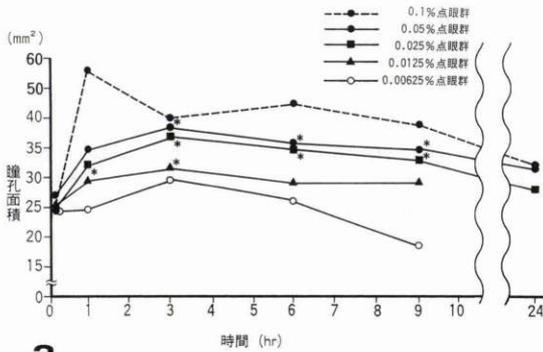
a



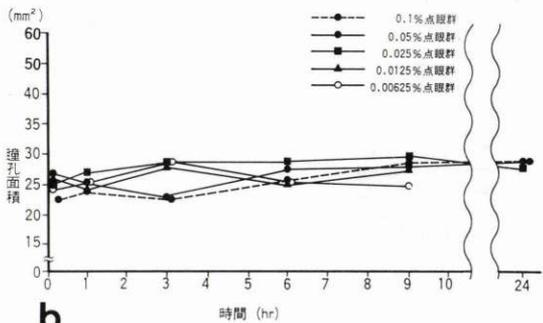
b

図 1 準静的特性の調節幅。

a: 投与眼, b: 対照眼, \*p<0.01



a



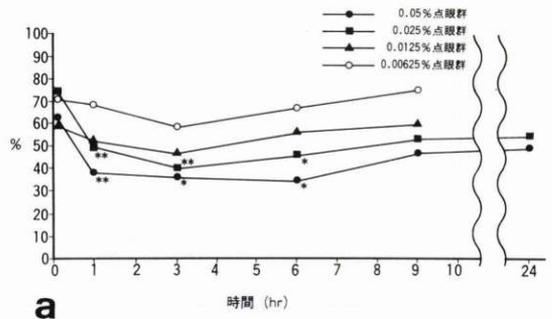
b

図 2 準静的特性の初期瞳孔面積。

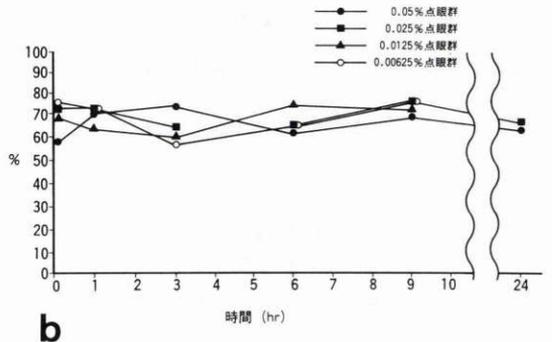
a : 投与眼, b : 対照眼, \*p<0.05

### III 結 果

準静的特性に対する検討では, 0.00625%と0.0125%



a



b

図 3 準静的特性の縮瞳面積率。

a : 投与眼, b : 対照眼, \*p<0.05, \*\*p<0.01

の投与眼では, いずれの時点においても投与前に比べ, 調節幅, 初期瞳孔面積, 縮瞳面積率に有意な変化を認めなかった(図 1a, 2a, 3a). 一方, 0.025%, 0.05% では, 投与 1 ~ 9 時間後において調節機能が部分的に

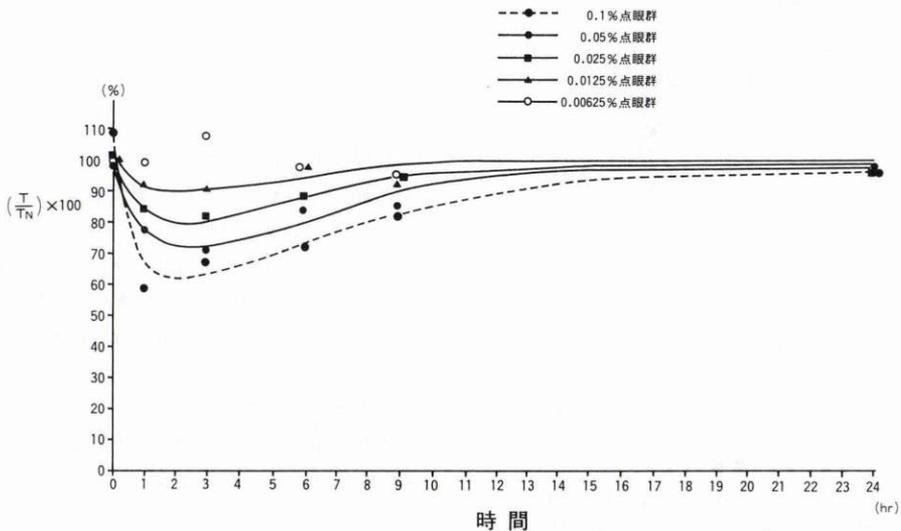


図 4 調節幅の比.  $T_N$ とは点眼前の調節幅を,  $T$ とは点眼後のそれぞれの時刻による調節幅を表す.

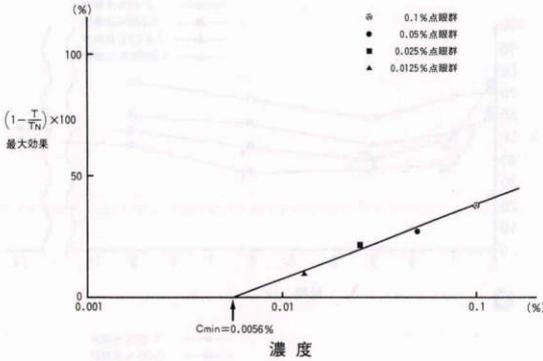


図5 調節麻痺作用 (図4の Dose-Response 関係).  $T_N$ とは点眼前の調節幅を,  $T$ とは点眼後の最大効果を示した時の調節幅を表す. 最少有効濃度を  $C_{min}$ で表している.

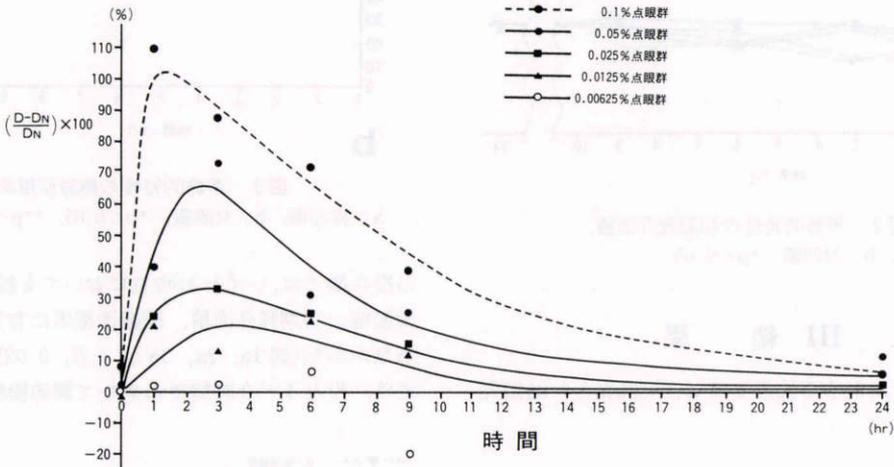


図6 散瞳作用.  $D_N$ とは点眼前の初期瞳孔面積を,  $D$ とは点眼後のそれぞれの時刻による初期瞳孔面積を表す.

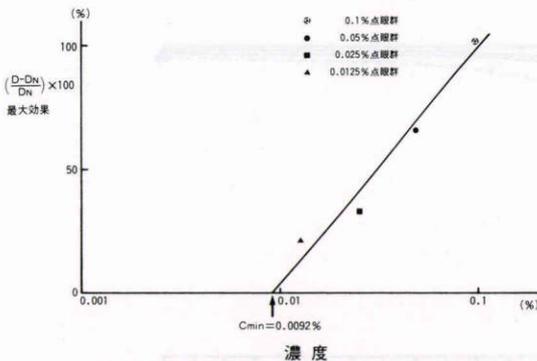


図7 散瞳作用 (図6の Dose-Response 関係).  $D_N$ とは点眼前の初期瞳孔面積を,  $D$ とは点眼後の最大効果を示した時の初期瞳孔面積を表す. 最少有効濃度を  $C_{min}$ で表している.

表2 調節麻痺作用に対する最大効果, ピーク時刻, 90%回復時刻, 効果持続時間の推定値

濃度 (%)	最大効果 (%)	ピーク時刻 (hr)	90%回復時刻 (hr)	効果持続時間 (hr)
0.00625	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能
0.0125	10.0	2.0	10.0	8.0
0.025	20.6	2.6	14.5	11.9
0.05	28.0	2.6	19.0	16.4
0.1	38.0	2.1	23.0	20.9

抑制され調節幅の減少が生じたが, 24時間後には回復した(図1a). 0.1%では各時点での調節機能の抑制(調節幅の減少)を他の濃度と比べ強く認め, 24時間後でも調節幅の減少を認めた(図1a). 初期瞳孔面積は

0.025%と0.05%では投与前に比べ投与1~9時間後まで有意に拡大したが, 3時間後から縮小傾向を示しはじめ24時間後には回復した(図2a). 0.1%では各時点での瞳孔面積の拡大を他の濃度と比べ最も強く認める傾向を示し, 24時間後にも瞳孔面積の拡大が生じている症例を認めた(図2a). 縮瞳面積率は0.025%と0.05%では投与1~6時間後まで有意に低下したが, 9時間後には回復した(図3a). 点眼していない対照眼には有意な変化を認めなかった(図1b, 2b, 3b). 調節麻痺作用に対する最大効果, ピーク時刻, 90%回復時刻, 効果持続時間の推定値は表2のごとくであったが(図4), 0.00625%についてはバラツキが大きいため, 解析不能であった. 最少有効濃度は0.0056%と算出さ

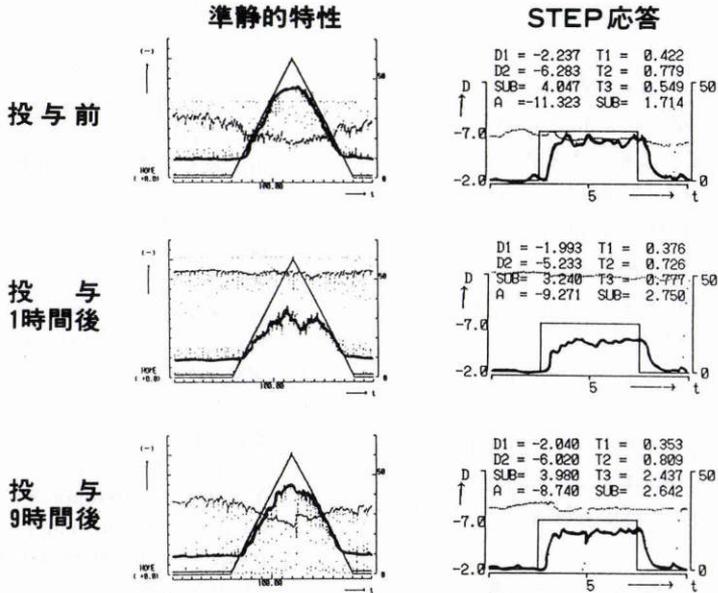


図8 代表例(27歳, 0.05%塩酸シクロペントラート投与眼)の準静的特性と動的特性。細線が視標の動き, 太線が調節波形, 点線が瞳孔波形を表す。

表3 散瞳作用に対する最大効果, ピーク時刻, 90%回復時刻, 効果持続時間の推定値

濃度 (%)	最大効果 (%)	ピーク時刻 (hr)	90%回復時刻 (hr)	効果持続時間 (hr)
0.00625	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能
0.0125	21.0	3.5	12.0	8.5
0.025	33.0	2.7	15.7	18.0
0.05	66.0	2.6	19.0	16.4
0.1	102.0	1.4	20.6	19.2

れた(図5)。初期瞳孔面積の散瞳作用に対する最大効果, ピーク時刻, 90%回復時刻, 効果持続時間の推定値は表3のごとくであった(図6)。最少有効濃度は0.0092%であった(図7)。但し, 0.00625%についてはバラツキが大きいため, 解析不能であった。

動的特性においても準静的特性に類似の結果を得た(図8)。オートレフラクトメーターによる屈折値(等価球面値)には, 全ての濃度およびその対照眼において点眼前後で差を認めなかった。代表値として0.05%では, 点眼前 $-0.44 \pm 0.68D$ , 点眼1時間後 $-0.42 \pm 0.86D$  (n=6)であった。点眼前後(点眼1時間後)の遠見視力と近見視力についても, 全ての濃度および対照眼において, 対照眼の1眼を除いて1段階より大きな変動を示した例は認められなかった。

#### IV 考 按

塩酸シクロペントラートの点眼液はこれまで1%点眼液(サイプレジン®点眼液)が, 調節麻痺効果発現までに要する時間が30分から120分と短時間であること, 屈折検査に必要な十分な深い調節麻痺作用をもつこと, 調節麻痺からの回復が比較的早く24~72時間以内に回復することなどより, 主に小児の屈折検査に使用されてきた<sup>14)~16)</sup>。また治療的には, 学童の偽近視治療を目的として就眠前1回点眼の用法・用量で3~5ヵ月連続投与された報告がある(尚, その際には副作用は特に認められていない)<sup>17)18)</sup>。

今回の検討では, 0.00625%(市販薬の1%サイプレジン®点眼の160倍希釈)から0.1%(市販薬の1%サイプレジン®点眼の10倍希釈)までの低濃度塩酸シクロペントラートの単回点眼投与の影響を調べたが, いずれの時点においてもオートレフラクトメーターによる屈折値, 遠見視力, 近見視力へは影響を及ぼさないことが分かった。また0.0125%以下の濃度ではいずれの時点においても, 調節および瞳孔反応に変化を認めなかった。しかしながら, 0.025~0.05%の濃度は点眼後約9時間のあいだ調節幅の減少と初期瞳孔面積の拡大を示し, さらに約6時間のあいだ縮瞳面積率の低下を示したが, その後は回復しほとんど異常所見を認めな

かった。一方0.1%の濃度では、症例数が3名と少なかったため、今回の検討では各パラメーターにおいて有意差を認めなかったが、24時間後においても調節幅の減少および初期瞳孔面積の拡大する傾向を認めた。これらの結果から、就眠前に点眼できる濃度としては、VDT 従事者の眼精疲労および近視化に対して我々が使用した濃度<sup>4)</sup>と同一の0.025~0.05%が至適濃度と考えられた。この濃度では覚醒後も5~8時間若干の効果が残っていることが推測され、もしこの若干の効果が、VDT 従事者の眼精疲労および近視化に対して良い効果をもたらしているのならば、0.0125%の覚醒時の数回点眼という使用方法も有効となる可能性が考えられた。ただし、今回の結果から推定値を得ると調節麻痺作用に対する最少有効濃度は0.0056%で、初期瞳孔面積の散瞳作用に対する最少有効濃度は0.0092%と算出されている。

今回の検討は若年の正常男性に対する低濃度塩酸シクロペントラートの単回点眼投与の影響のみを観察したものであるため、今後連日点眼投与の影響や、慢性的に cholinergic な状態にあると考えられる調節緊張を示す患者への影響等を調べる必要があると考えられる。また今回は内部指標により調節機能を検討したが、今後は外部指標による調節機能<sup>19)20)</sup>の検討も併せて行う必要があると考えられる。

本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) 岩崎常人, 栗本晋二, 野村恒民, 他: VDT 作業による眼精疲労について. 臨眼 38: 483-487, 1984.
- 2) 石川 哲: VDT と眼. 臨眼 42: 1122-1129, 1988.
- 3) 土屋邦彦, 鶴飼一彦, 石川 哲: 調節準静的特性記録時の瞳孔反応同時測定. 日眼会誌 92: 336-343, 1988.
- 4) 近江源次郎, 木下 茂, 大路正人, 他: 調節弛緩状態における屈折値の変動. 日眼会誌 92: 1854-1858, 1988.
- 5) 近江源次郎, 木下 茂, 大路正人, 他: 頭頸部損傷患者の調節準静的特性. 臨眼 43: 261-264, 1989.
- 6) 近江源次郎, 木下 茂: 難治性眼精疲労患者に対する調節麻痺剤点眼治療について. 臨眼 43: 659-663, 1989.
- 7) 近江源次郎, 木下 茂: VDT 従事者に対する低濃度シクロペントレート点眼治療について. 臨眼 44: 494-495, 1990.
- 8) 鶴飼一彦, 石川 哲: 調節の準静的特性. 日眼会誌 87: 1428-1434, 1983.
- 9) 近江源次郎, 木下 茂: 他覚的調節検査について. 眼紀 39: 2121-2125, 1988.
- 10) 渥美一成: アコモドメーター. 神経眼科 7: 241-244, 1990.
- 11) 吉田 苑: 瞳孔に対する薬物反応の解析. 日眼会誌 78: 511-515, 1974.
- 12) Yoshida S, Mishima S: A pharmacokinetic analysis of the pupil response to topical pilocarpine and tropicamide. Jpn J Ophthalmol 19: 121-138, 1975.
- 13) Mishima S: Clinical pharmacokinetics of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 21: 504-541, 1981.
- 14) 久保田伸枝, 平野久仁子: 小児の屈折検査における調節麻痺剤について—アトロピンとサイプレジンの比較. 眼科 16: 416-423, 1974.
- 15) 本田実千雄, 門屋真知子, 三輪悦子, 他: 小児, 特に乳幼児の屈折検査に於ける1%サイプレジンの用法について. 眼臨 77: 66-70, 1983.
- 16) 谷恵美子, 山本 節: 調節麻痺剤の使い方. 眼科 28: 715-720, 1986.
- 17) 山地良一: 偽近視の研究. 日眼会誌 72: 2083-2150, 1968.
- 18) 保坂明郎, 大橋利和: cyclogyl によるいわゆる偽近視の治療. 臨眼 23: 907-910, 1969.
- 19) 所 敬, 奥山文雄, 西山文子, 他: 前面開放型赤外線オプトメーターの試作. 眼光学 4: 14-19, 1983.
- 20) 加藤桂一郎: II 眼精疲労から器質的異常への可能性. B 調節, 輻湊異常. 石川 哲編: VDT 医学マニュアル. 東京, 金原出版, 83-85, 1989.