

%縮瞳量, %速度を加えた新しい分折法による 対光反応の研究

第5報 チラミンならびにコカイン点眼の瞳孔に及ぼす影響の加齢変化

守屋 伸一, 杉山 哲也, 宮下 裕二, 菅澤 淳, 内海 隆

大阪医科大学眼科学教室

要 約

チラミン, コカイン点眼は Horner 症候群の診断に必須であるが, その影響を年代別に詳細に対光反応から検討した報告はない. 今回約 50 例を対象にこれら点眼剤の対光反応に及ぼす影響を年代別に検討した. 対光反応は open-loop 下光刺激の可能なイリスコーダーを用いて測定した. チラミン, コカイン点眼の影響は瞳孔の大きさ, %散瞳速度等に現われ, 加齢に従い増大した. 既報のピロカルピン, エピネフリン点眼の瞳孔への影響にも加齢による増大が認められたことと, フルオロフォトメトリーによる既報において角膜の薬剤透過性が高齢者で高かったことから, この加齢変化は主として加齢による角膜の薬剤透過性の亢進によるものと考えた. 今後は両眼性に Horner 症候群が考えられる場合でも, 今回得た年代別正常値を基にこれら薬剤に対する感受性を同定することができる. また, 高齢者に薬剤を点眼する場合は副作用の発現に一層の注意が必要であることも明らかとなった. (日眼会誌 96: 486-491, 1992)

キーワード: 瞳孔薬剤感受性, 加齢変化, チラミン点眼試験, コカイン点眼試験, イリスコーダー

Age Effects of Topical Tyramine and Cocaine on the Pupil

Shinichi Moriya, Tetsuya Sugiyama, Yuji Miyashita,

Jun Sugazawa and Takashi Utsumi

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

Abstract

In order to obtain the age distribution of normal values of the effects of topical tyramine or cocaine on the pupil, we measured the pupillary light reflexes of 50 normal volunteers before and 45 minutes (tyramine) or 90 minutes (cocaine) after the topical instillation in right eyes. Left eyes were used as controls. An infrared videopupillogram (HTV-C301) was used. Topical tyramine as well as cocaine caused mydriasis, increase of maximum %-velocity of dilatation (%-VDmax), reduction of %-amplitude of constriction (%-A) and decrease of maximum %-velocity of constriction (%-VCmax). These alternations of pupillary parameters coincided with the changes induced by topical epinephrine. The effects of tyramine or cocaine significantly increased as the age of the subjects increased, though the increase of %-VDmax caused by cocaine was only related to age. Age-related augmentation of pupillary changes were also been observed in a previous study using topical epinephrine or topical pilocarpine which concluded that the effects of any topical autonomies were increased by aging. No

別刷請求先: 569 高槻市大学町2-7 大阪医科大学眼科学教室 守屋 伸一

(平成3年7月17日受付, 平成3年10月14日改訂受理)

Reprint requests to: Shinichi Moriya, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College.

2-7 Daigaku-cho, Takatsuki 569, Japan

(Received July 17, 1991 and accepted in revised form October 14, 1991)

physiological senile Horner's syndrome was detected. It was concluded that the age-related augmentation of pupillary changes caused by topical autonomics probably resulted from the increment of corneal permeability in the aged which was confirmed in the previous fluorophotometric study by the authors following topical fluorescein administration. It is possible to assess the pupillary sensitivity to topical adrenergics of the patients with bilateral Horner's syndrome by comparing the age-related normal values obtained in this study. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 486-491, 1992)

Key words: Pupillary drug sensitivity, Aging effect, Tyramine instillation test, Cocaine instillation test, Infrared videopupillogram

I 緒 言

Horner 症候群の部位別診断には、交感神経作動薬による点眼試験が重要である。5%コカイン、1%ハイドロオキシアンフェタミン、1%フェニレフリンを点眼して診断する方法は Thompson ら¹⁾によって提唱され、欧米では広く行われている。しかし本邦ではハイドロオキシアンフェタミンが覚醒剤として使用される可能性があるなどの理由から用いることができず、代わりに同じ機序の作用を持つチラミンを使う方法が大野²⁾によって提示された。さらに大野³⁾は、1%フェニレフリンよりも希釈する必要のない1.25%や2.0%*l*-エピネフリン(エピスタ[®]、サンエビ[®])を使用することを推奨した。しかし、これらの濃度の*l*-エピネフリンでは、まれに過敏性が証明されないことがあることが判明した³⁾。結局、現在本邦ではコカイン、チラミン、*l*-エピネフリンあるいはフェニレフリンを用いる方法がルーチンのものとなっている。Horner 症候群が片眼性に存在する場合は、両眼にこれらの薬剤を点眼し、瞳孔の変動を左右比較すればよいのであるが、両眼性に存在する場合は瞳孔の変動を左右比較することによって診断することはできず、正常対照群の瞳孔の点眼による変動と比較せねばならない。

高齢者瞳孔では、諸種点眼薬に対して感受性が増大することが知られており、薬剤点眼に対する感受性の正否を論ずるには点眼による瞳孔の変動を年代別正常値として捉えておく必要がある。例えば、瞳孔診断薬としてのピロカルピンおよびエピネフリン点眼の高齢者瞳孔における過敏性は野村ら⁴⁾、Smith ら⁵⁾、難波⁶⁾、小笠原ら⁷⁾、松本ら⁸⁾によって指摘され、さらにその年代別分布も筆者らによって報告⁹⁾されている。

チラミンおよびコカイン点眼試験においても同様の問題が存在するものと考えられ、加齢によって瞳孔の受ける影響が変化するものであれば、やはりその年代

別分布を捉えておかなければ瞳孔の感受性の正否を診断することはできない。これまでの報告では、ハイドロオキシアンフェタミン点眼による瞳孔変化については加齢変化はなく⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾、コカイン点眼は高齢者において散瞳効果が減弱する¹⁰⁾と述べられている。

そこで今回われわれは、最近新しく用い始めた%縮瞳量、%速度といった因子を加えて、チラミンならびにコカイン点眼による瞳孔の変動の年代別分布を対光反応から詳細に分析することを試みたところ、興味ある結果を得たので報告する。

II 対象ならびに方法

対象は屈折異常以外に特に眼疾患のない正常被検者で、チラミン点眼試験では10~19歳12名、20~29歳10名、30~49歳11名、50~69歳10名、70歳以上10名の計53名、コカイン点眼試験では10~19歳11名、20~29歳10名、30~49歳9名、50~69歳10名、70歳以上10名の計50名であった。点眼剤としては、5%チラミン(和光純薬工業)ならびに5%コカインを使用し、右眼に5分毎に2回点眼した。左眼はコントロールとした。15分間の前暗順応の後、両眼の対光反応をopen-loop下光刺激が可能な赤外線電子瞳孔計(浜松ホトニクス、C-301、以下イリスコーダー)によって点眼前と点眼45分後(チラミン)あるいは90分後(コカイン)に5回ずつ測定し、反応中の諸因子の平均値を算出した。分析に用いた対光反応の因子は、既報¹²⁾と同じく刺激前瞳孔面積(以下PA)(mm²)、潜伏時間(L)(msec)、%縮瞳量(%-A)(%)、%最大縮瞳速度(%-VCmax)(%/sec)、%最大散瞳速度(%-VDmax)(%/sec)の5因子である。これら因子の点眼による変動も既報⁹⁾に従い、次の式を用いて求めた。

点眼による変動=

$$20 \log(R_{\text{post}} / \frac{L_{\text{post}}}{L_{\text{pre}}} R_{\text{pre}}) < \text{dB} >$$

R (L) pre : 右 (左) 眼の因子の点眼前平均値

R (L) post : 右 (左) 眼の因子の点眼後平均値

最後に、年代群毎に各因子の点眼による変動の平均値と標準偏差を求め、群間の有意差検定を行った (F-test, unpaired Student's t-test, Welch's test)。

III 結 果

チラミン点眼による対光反応各因子の変動 (表 1) を見ると、刺激前瞳孔面積 (PA) の変動は高齢者ほど有意に増大していた (図 1 上)。すなわち PA は値が大きくなる (散瞳する) が、その程度は加齢により顕著

表 1 チラミン点眼による対光反応各因子の変動

年 齢 (対象者数)	10~19 (12)	20~29 (10)	30~49 (11)	50~69 (10)	70~ (10)
PA	1.04±0.98	3.32±1.21	3.15±0.86	4.50±1.04	5.62±2.26
L	0.25±0.81	0.47±0.42	0.02±0.46	0.37±0.70	0.29±1.02
%-A	-1.58±1.40	-5.37±2.58	-6.67±2.36	-9.67±3.69	-14.98±3.65
%-VCmax	-0.42±1.29	-3.52±1.65	-3.58±2.03	-8.54±4.38	(-∞)
%-VDmax	1.39±0.83	2.98±0.91	2.99±1.68	4.42±1.82	6.23±2.88

年代別の対光反応各因子の変動 (dB) の平均値±標準偏差を示した。PA : 刺激前瞳孔面積, L : 潜伏時間, %-A : %縮瞳量, %-VCmax : %最大縮瞳速度, %-VDmax : %最大散瞳速度。

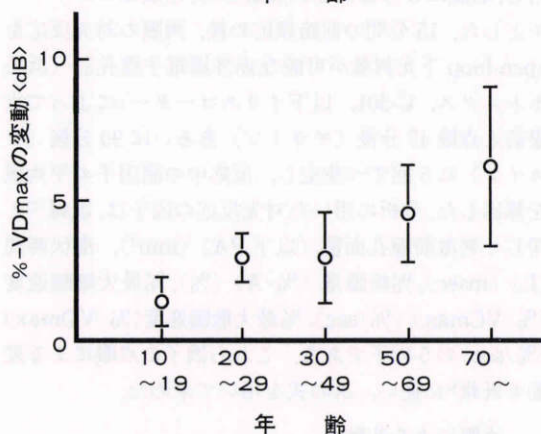
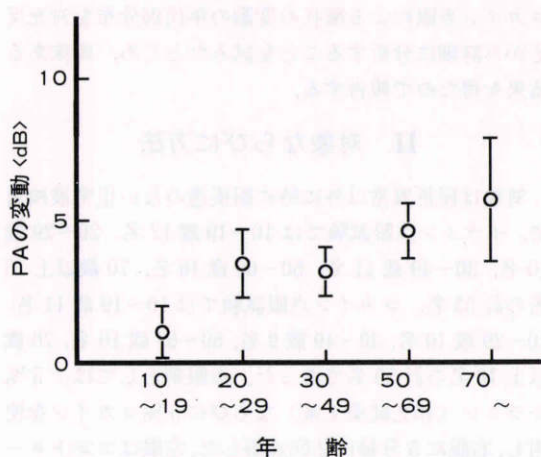


図 1 チラミン点眼による PA (上) および %-VDmax (下) の変動の年代別分布。

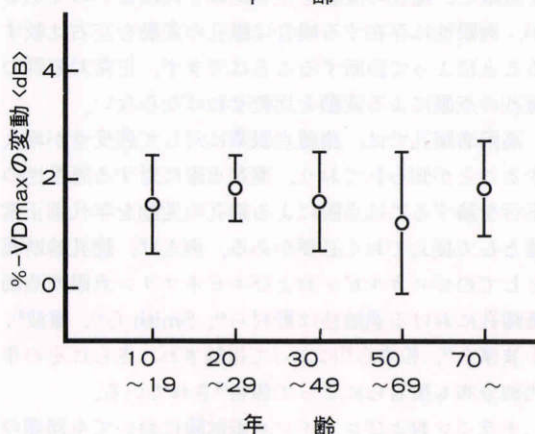
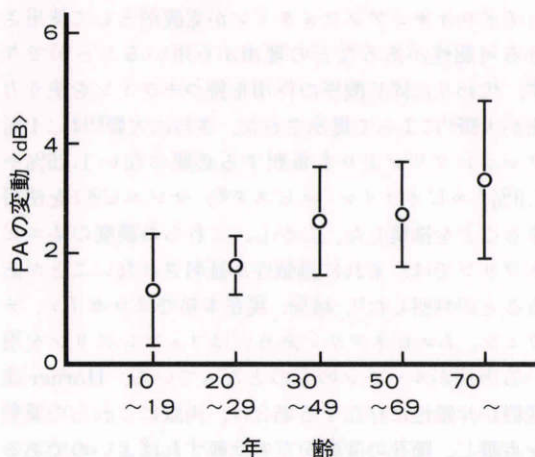


図 2 コカイン点眼による PA (上) および %-VDmax (下) の変動の年代別分布。

表2 コカイン点眼による対光反応各因子の変動

年 齢 (対象者数)	10~19 (11)	20~29 (10)	30~49 (9)	50~69 (10)	70~ (10)
PA	1.34±1.01	1.80±0.53	2.51±1.03	2.63±0.95	3.29±1.55
L	0.21±0.49	0.22±0.31	0.23±0.68	0.43±0.20	0.24±0.43
%-A	-1.95±1.25	-3.36±1.08	-3.46±1.56	-3.49±1.65	-4.42±1.82
%-VCmax	-1.10±0.80	-1.90±1.12	-1.63±0.69	-3.13±1.77	-4.30±2.15
%-VDmax	1.51±0.96	1.83±0.62	1.56±0.89	1.24±1.34	1.86±0.82

年代別の対光反応各因子の変動 (dB) の平均値±標準偏差を示した。PA, L, %-A, %-VCmax, %-VDmax: 表1参照。

になっていた。潜伏時間(L)は全年代を通じて殆ど変動しなかったが、%-Aおよび%-VCmaxは値が減少し、高齢者ほどその影響が著明であった。特に%-VCmaxは点眼により値が小さくなりすぎて-∞とでもいうべき著しい変動を示した。%-VDmaxはPAに似た変動を呈し(図1下)、数値の増大が加齢と共に有意に増していった。

コカイン点眼による対光反応各因子の変動(表2)を見ると、PAの変動は高齢者ほど有意に著しかった(図2上)。すなわちPAは値が大きくなる(散瞳する)が、その程度は加齢と共に顕著になっていた。Lは全年代を通じて殆ど変動しなかったが、%-Aおよび%-VCmaxはチラミン点眼と同様に値が減少し、高齢者ほどその影響が著明であった。%-VDmaxは全年代にわたってほぼ同等に増大していた(図2下)。

IV 考 按

1. Horner症候群の診断に用いる点眼薬の種類と濃度について

本邦では、Horner症候群の点眼試験による診断にはコカイン(5%)、チラミン(5%)、エピネフリン(1.25%または2%)あるいはフェニレフリン(1%)を用いる方法(大野²³⁾)が広く受け入れられている。本研究においてもこれに従ってコカイン、チラミンともに5%のものをを用いたのであるが、今回得た結果を他施設でも即時に応用できるという利点が生じることからも、この5%という濃度は妥当なものといえよう。

2. Horner症候群の点眼試験で用いるべき対光反応の因子について

まず最初に、潜伏時間(L)は多少の濃度の自律神経薬を点眼しても影響を受けるものではなく¹²⁾、視入力低下に従い延長していく因子である¹³⁾ので、本研究のように自律神経薬点眼の瞳孔に及ぼす影響を対象とする場合には採択されるべき因子ではない。また、チラ

ミンならびにコカインは交感神経作動薬であるので、その影響は刺激前瞳孔面積(PA)の増大(散瞳)と交感神経系の支配を受ける%-VDmaxの増大に現われる¹²⁾べきであり、今回の結果も予想された通りであった。%-Aや%-VCmaxにも有意な影響を及ぼしてはいたが、エピネフリン点眼実験の結果¹²⁾から参考所見として位置付けられるべきものであろう。これらのことから、チラミン、コカインの対光反応への影響を量定するには因子としてPAならびに%-VDmaxが妥当と思われる。

なお、PAは瞳孔の大きさであるので、イリスコーダーが配備されていない施設においては写真等により瞳孔の大きさを正確に測定すればよく、結局必ずしもイリスコーダーで瞳孔面積値を得なくとも写真判定などで合理的にチラミンあるいはコカイン点眼に対する感受性を検討しても差し支えない(図3)といえることができる。

3. チラミンならびにコカイン点眼の瞳孔に及ぼす影響と加齢変化について

片眼性のHorner症候群においては両眼にチラミンあるいはコカインを点眼して瞳孔の変化を左右眼で比較すればよいのであるが、両眼性の場合にはこれが許されず、正常対照眼との比較が必要となってくる。このように正常対照を置く場合、加齢による影響がチラミンあるいはコカイン点眼のいずれにおいても少なからず見られたことから、対照とすべき正常者は本研究のように年代ごとに区切って設けなければならないことが分かった。患者群の年齢幅が広い場合、これを無視して同じような広い幅で正常対照群を設定すると標準偏差の大きな正常対照値を得ることになり、出るべきであった有意差が出なくなってしまう危険性がある。

過去の報告では、チラミンと同じ機序で働くハイドロキシアンフェタミン点眼による瞳孔変化については加齢変化はないと報告⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾されており、本研究で得

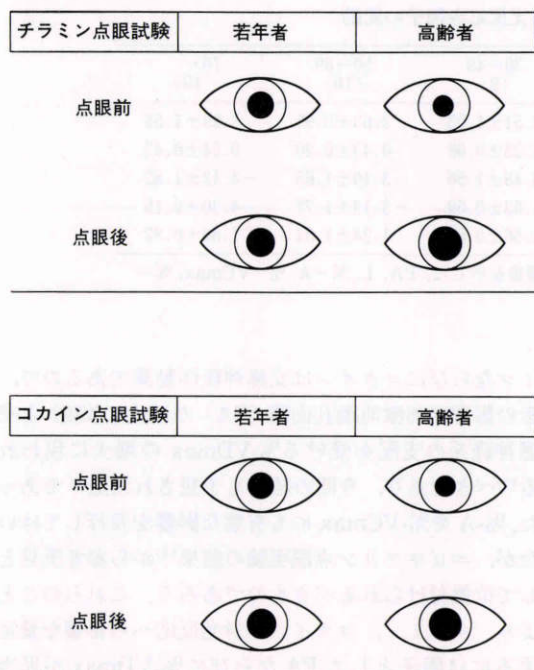


図3 チラミン点眼(上)およびコカイン点眼(下)前後の瞳孔の大きさの若年者と高齢者の比較。

た結果と異なるが、その原因として薬剤の違いの他に人種差¹⁴⁾が考えられる。すなわち、点眼後に自律神経薬は虹彩色素と結合する運命を持つが、白人では虹彩色素が乏しいので点眼による瞳孔変化が本研究で対象とした黄色人種である日本人よりも強く現われ、若年者でも十分強く瞳孔が変化するために高齢者との差が生じにくくなるのではと考えられる。しかしながら、チラミンに関して本研究が過去の報告と異なった結果を得た原因は、なお明白ではない。また、コカイン点眼も高齢者において散瞳効果が減弱すると報告¹⁰⁾されており、今回の結果と正反対のものであるが、その機序についてもやはり人種差¹⁴⁾等考えられるものの現時点では不詳である。さらにこれらはいずれも点眼による瞳孔の変化を年代別に詳細に検討したものではなく、また、瞳孔の大きさのみを分析の対象としており、対光反応から検討を行ったものではない。

エビネフリン点眼による瞳孔変化の加齢現象に関する既報⁹⁾と今回のチラミンならびにコカイン点眼の瞳孔に及ぼす影響の加齢変化の結果とを合わせると、Horner 症候群の点眼試験に必要な薬剤の瞳孔への影響の年代別正常値が揃ったことになり、今後は両眼性に Horner 症候群が考えられる場合でも、各眼毎にそ

の薬剤感受性を同定し、部位別診断⁹⁾を行うことが可能となった。これはこれまで明らかにされていなかった知見で、本研究の持つ最大の臨床的意義であると思われる。しかしながら、いずれの正常値にせよ個人差が大きいために標準偏差が大きく、今後さらに対象者数を増やし、より狭い正常範囲を求めていかねばならないものと考えている。

さらに、イリスコーダーがない施設でも暗順応を 15 分間行って赤外線写真で瞳孔の大きさを正確に測定すれば、既報⁹⁾ならびに今回の結果と照合することによりほぼ同等のレベルで両眼性 Horner 症候群の診断が可能であり、本法の持つ普遍性を表しているものと思われる。

なお、コカイン点眼による%-VDmax の増大に加齢変化が認められなかったことの機序は、現時点では不詳である。

4. チラミンならびにコカイン点眼の瞳孔に及ぼす影響が高齢者で著しいことの機序とその意義について
末梢性に瞳孔散大筋のレセプターに直接作用する交感神経作動薬であるエビネフリンのみならず副交感神経作動薬であるピロカルピン点眼も瞳孔に及ぼす作用に加齢変化を持っており、高齢者ほど効果が増大することが分かっている⁹⁾。さらに同様に今回の研究で、交感神経系の神経終末からノルエビネフリンを放出させる作用を持つチラミンならびに交感神経系の神経筋接合部においてノルエビネフリンの再結合を阻害する作用を持つコカインともにその効果に加齢変化が認められ、高齢者ほど強く作用することが明らかとなった。

これらの結果を総合すると、神経学的に何らかの異常が加齢によって出現すると考えるよりも、とにかく薬剤が何であれ点眼すれば高齢者瞳孔には若年者瞳孔よりも強く作用すると考えた方が自然である。高齢者においては、いわゆる老人性眼瞼下垂が末梢交感神経系の障害によって生じると考察¹⁵⁾されているが、瞳孔においても同様に末梢性に交感神経系に加齢による変性が起こっていることが考えられる。しかしながら、高齢者ほどコカイン点眼による散瞳が著しいという今回の結果はこれを否定している。したがってその機序としては、やはり高齢者における角膜の薬剤透過性の亢進を挙げねばならない。澤田ら¹⁶⁾によって、フルオロフォトメトリーを用いて老人におけるフルオレスセインの角膜透過性の亢進が報告されていることから、高齢者角膜は薬剤が若年者よりも容易に透過するものといえよう。もっとも、高齢者に上述のような交感神

経系の変性が起こっていて、これによってコカイン点眼に対する感受性がたとえ低下していたとしても、これを覆い隠してしまうほど角膜の薬剤透過性が亢進しているのかもしれない。

このことは今後高齢者に薬物を点眼する場合、局所のみならず全身的副作用の出現に対してより一層の注意を払わねばならないことも示唆している。

稿を終えるにあたり御校閲いただきました東 郁郎教授に深謝いたします。本研究の要旨は第95回日本眼科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Thompson HS, Mensher JH: Adrenergic mydriasis in Horner's syndrome. Hydroxyamphetamine test for diagnosis of postganglionic defects. *Am J Ophthalmol* 72: 472—480, 1971.
- 2) 大野新治: 薬物点眼による Horner 症候群障害部位別判定法. *臨眼* 29: 1223—1225, 1975.
- 3) 大野新治: 瞳孔反応検査法 (ホルネル症候群). 水野勝義編: 新臨床眼科全書, 第1巻, A, 診断学総論 (1), 東京, 金原出版, 157—158, 1990.
- 4) 野村恭一, 浜口勝彦, 島津邦男, 他: 中枢神経疾患における Epinephrine 点眼試験に関する臨床的研究. *自律神経* 17: 30—31, 1980.
- 5) Smith SA, Smith SE: Evidence for a neuropathic aetiology in the small pupil of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 67: 89—93, 1983.
- 6) 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—自律神経作動薬に対する感受性の面から—, *眼紀* 37: 1707—1712, 1986.
- 7) 小笠原孝祐, 浅水奈津子, 田澤 豊: 白内障術前検査としての各種瞳孔薬に対する瞳孔反応, 水晶体囊外摘出術中の散瞳維持との関連について, *眼臨* 81: 1910—1913, 1987.
- 8) 松本康宏, 森 和彦, 伴由利子, 他: 試作瞳孔面積測定装置, その1. 市販散瞳薬点眼後の瞳孔面積の変化, *眼紀* 41: 673—680, 1990.
- 9) 宮下裕二, 杉山哲也, 守屋伸一, 他: %縮瞳量, %速度を加えた新しい分析法による対光反応の研究, 第3報, 自律神経作動薬点眼の対光反応に及ぼす影響の加齢変化, *臨眼* 45: 535—539, 1991.
- 10) Korczyn AD, Laor N, Nemet P: Sympathetic pupillary tone in old age. *Arch Ophthalmol* 94: 1905—1906, 1976.
- 11) Cremer SA, Thompson HS, Digre KB, et al: Hydroxyamphetamine mydriasis in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 110: 66—70, 1990.
- 12) 内海 隆, 杉山哲也, 宮下裕二, 他: %縮瞳量, %速度を加えた新しい分析法による対光反応の研究, 第1報, その方法の紹介と自律神経薬点眼による対光反応の変動パターンについて, *眼紀* 42: 223—228, 1991.
- 13) 菅澤 淳, 森下清文, 内海 隆: Open-loop 光刺激下光反応による afferent pupillary defect の分析 (第1報), *日眼会誌* 85: 363—372, 1981.
- 14) Lepore FE: Diagnostic pharmacology of the pupil. *Clin Neuropharmacol* 8: 27—37, 1985.
- 15) 梅本 亨, 上野哲治, 竹田 眞, 他: Müller 筋の弛緩が認められた老人性眼瞼下垂の1症例, *神経眼科* 2: 299—302, 1985.
- 16) 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 (フルオロフオ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, *神経眼科* 6: 322—328, 1989.