

プロスタグランディン関連化合物 UF-021 の正常者の 眼圧降下作用と作用機序

手塚ひとみ¹⁾, 土坂 寿行¹⁾, 金 恵媛¹⁾, 高橋 義徳²⁾, 高瀬 正彌³⁾

¹⁾東京女子医科大学第二病院眼科, ²⁾東京女子医科大学眼科学教室, ³⁾自衛隊中央病院眼科

要 約

プロスタグランディン(PG)関連化合物, UF-021 点眼液の眼圧降下作用ならびにその作用機序を $\text{PGF}_{2\alpha}$ と比較して検討した。正常被検者 8 名を対象とし, UF-021 および $\text{PGF}_{2\alpha}$ の眼圧, 房水流量および房水流出率におよぼす影響について, 点眼後 4 時間にわたり経時的に検索した。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ および UF-021 は点眼前に比べて有意の眼圧降下作用を示し, 両者にほぼ同等の効果が認められた。また, いずれの薬剤も房水流量, 房水流出率に影響をおよぼすことはなく, 正常人眼における眼圧降下作用機序は **unconventional outflow** の増加であることが示唆された。(日眼会誌 96:496—500, 1992)

キーワード: プロスタグランディン $\text{F}_{2\alpha}$, UF-021, 眼圧, 房水流量, 房水流出率

A Mechanism for Reducing Intraocular Pressure in Normal Volunteers Using UF-021, a Prostaglandin-Related Compound

Hitomi Tetsuka¹⁾, Hisayuki Tsuchisaka¹⁾, Keien Kin¹⁾

Yoshinori Takahashi²⁾ and Masahiro Takase³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College

³⁾Eye Clinic, Japan Self Defence Force Central Hospital

Abstract

The mechanism of reduction of intraocular pressure (IOP) and other ocular effects were studied after topical application of prostaglandin (PG) $\text{F}_{2\alpha}$ and UF-021, a new PG related compound, in eight normal volunteers. IOP, aqueous humor flow rate and outflow rate were evaluated during a period of four hours after the application. Both $\text{PGF}_{2\alpha}$ and UF-021 caused significant and similar IOP reduction for four hours. Neither compound produced any significant change in the aqueous humor flow rate or outflow rate, suggesting the increase of unconventional outflow rate as being the possible mechanism of IOP reduction in normal human eyes. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:496—500, 1992)

Key words: Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, UF-021, Intraocular pressure, Aqueous humor flow rate, Outflow facility

別刷請求先: 116 荒川区西尾久 2-1-10 東京女子医科大学第二病院眼科 手塚ひとみ

(平成 3 年 8 月 19 日受付, 平成 3 年 10 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Hitomi Tetsuka, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku 116, Japan

(Received August 19, 1991 and accepted in revised form October 11, 1991)

I 緒 言

プロスタグランディン(PGs)の眼科領域における薬理作用は膜透過性の亢進、縮瞳および一過性の眼圧上昇などが認められる他に、数種のプライマリーPGsは長時間継続する眼圧降下作用を有することが知られている^{1)~3)}。その作用機序については房水産生の低下、房水流出抵抗の減少またはunconventional outflowの増加などが考えられているが、PGsの種類、濃度あるいは実験動物の種差により成績は異なり、詳細は知られていない^{1)4)~8)}。今回、我々は正常人眼を対象としてPG関連化合物UF-021およびPGF_{2α}の眼圧降下作用、ならびにその作用機序について検討した。

II 実験方法

対象は全身のおよび眼科的に疾病を有さない正常被検者8例で、うち男性4例、女性4例、年齢は27歳から40歳に分布し、平均33.5歳である。試験薬剤はUF-021およびPGF_{2α} tromethamine salt点眼液である。UF-021は本邦において見出されたPGF_{2α}代謝産物の誘導体であり⁹⁾、(+)-isopropyl Z-7 [(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoateの化学式で示され、その分子量は424.62である。UF-021点眼液は1ml中に12mgのUF-021を含有するもので、pHは5~6、浸透圧は200 mOsm/kgである。また、PGF_{2α}点眼液は1ml中に5mgのPGF_{2α}を含有するもので、pHは6~7、浸透圧は22 mOsm/kgである。試験薬剤はいずれも上野製薬株式会社より提供された。

それぞれの被検者について、一眼の角膜上にマイクロピペットを用いて35μlの試験薬を点眼し、他眼には同様の方法で35μlの生理食塩水を点眼して対照とした。すなわち、1回点眼における投与量はPGF_{2α}の場合は17.5μg、UF-021は42μgである。

検査項目は眼圧、房水流量および房水流出率である。試験計画は表1に示すごとく、点眼前後にわたり眼圧、

角膜前房内フルオレセイン濃度および房水流出率の変動を検索した。眼圧はゴールドマン型圧平眼圧計を用いて試験薬の点眼前、点眼2時間後および4時間後に測定した。房水流量はYablonskiら¹⁰⁾の点眼フルオロフォトメトリー法に準じて測定した。すなわち、試験薬を投与する4時間前から両眼に0.4%塩酸オキシブプロカインで2%に希釈したフルオレセイン溶液を5分毎に10回点眼した。1眼に試験薬、他眼に生理食塩水の点眼を行い、4時間にわたり角膜および前房のフルオレセイン濃度を測定した。測定にあたってはFluoromet Model 120(米国, Xanar社)を用い、測定条件は細隙灯顕微鏡のスリット光を長さ3.0mm、幅1.0mm、角度53度、電圧7.5v、倍率を16倍とした。なお、角膜体積および前房体積はそれぞれ70μl, 200μlとし¹¹⁾、Jonesら¹²⁾の方法に従って房水流量を算出した。房水流出率はシェッツ式電気眼圧計(米国Muller社製)を用いて点眼前および4時間後に測定した。

房水流量、房水流出率および眼圧はそれぞれ異なる日に測定し、各試験日は1週間以上の間隔をおいた。なお、結果の検定にはStudent t test およびχ square testを用いた。

III 結 果

結果はフルオレセインの眼内移行が不良で房水流量の測定が行えなかった2例、および房水流出率の測定が行えなかった1例を除外して、解析を行った。眼圧の測定結果を図1a, bに示す。図1aはPGF_{2α}群、図1bはUF-021群の成績であり、試験点眼前の眼圧はいずれも左右同等である。PGF_{2α}の点眼前の平均眼圧14.0 mmHgに対し、2時間後は11.1 mmHg、4時間後は10.9 mmHgでいずれも点眼前に比べ、眼圧は有意に低下した(p<0.01; paired t test)。一方、対照眼の眼圧は点眼前が13.9 mmHg、2時間後および4時間後はそれぞれ13.0 mmHg, 13.5 mmHgで2時間後には有意の差が見られた(p<0.01; paired t test)。なお、処置眼と対照眼の群間比較を行った際には、有意の差は見られなかった(unpaired t test)。UF-021群においては点眼前の眼圧14.4 mmHgに対し、2時間後は11.5 mmHg(p<0.01; paired t test)、4時間後は12.0 mmHg(p<0.05)で、いずれも有意に眼圧が低下した。対照眼の眼圧は点眼前値、2時間値および4時間値が14.3 mmHg, 13.3 mmHgおよび14.0 mmHgで若干平均値が低下するものの、有意の変動はなかった。なお、UF-021群においても同様、処

表1 実験計画

検 査	薬剤投与後時間				
	投与前	1	2	3	4
眼圧測定	*		*		*
フルオロフォトメトリー	*	*	*	*	*
房水流出率測定	*				*

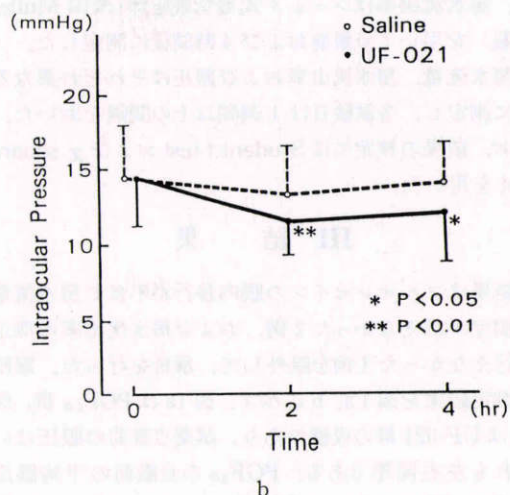
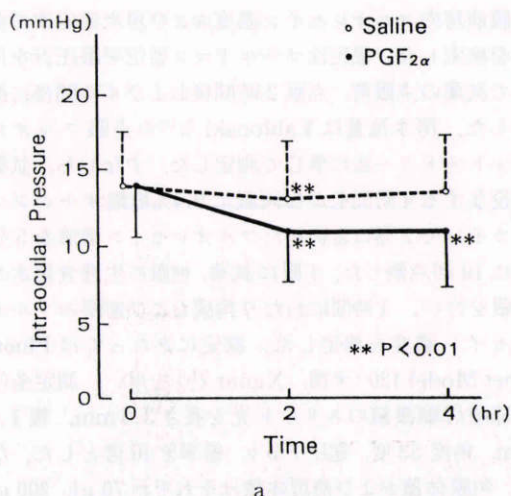


図1 眼圧の変動。a: 試験薬剤 PGF₂α, 対最として生理食塩水, b: 試験薬剤 UF-021, 対照として生理食塩水。

置眼と対照眼の群間比較を行うと有意の差は見られなかった。

房水流量については PGF₂α 処置眼の値が $2.03 \pm 0.29 \mu\text{l}/\text{min}$ であったのに対し, 対照眼は $2.02 \pm 0.32 \mu\text{l}/\text{min}$ で差はなかった。同様に UF-021 の処置眼の値は $2.42 \pm 0.98 \mu\text{l}/\text{min}$, 対照眼は $2.45 \pm 0.81 \mu\text{l}/\text{min}$ で差は見られなかった (表2)。

房水流出率は, PGF₂α 処置眼の点眼前および4時間後の値が, それぞれ $0.25 \pm 0.11 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{mmHg}$, $0.26 \pm 0.09 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{mmHg}$ で試験中変動はなかつ

表2 房水流量の変動

投与物	房水流量($\mu\text{l}/\text{分}$)
PGF ₂ α	2.03 ± 0.29
生理食塩水	2.02 ± 0.32
UF-021	2.42 ± 0.98
生理食塩水	2.45 ± 0.81

試験 PGF₂α と対照として生理食塩水, および試験 UF-021 と対照として生理食塩水を各々測定, 値は平均値±標準偏差

表3 房水流出率の変動

投与物	流出率($\text{mm}^3/\text{分}/\text{mmHg}$)	
	投与前	4時間後
PGF ₂ α	0.25 ± 0.11	0.26 ± 0.09
生理食塩水	0.24 ± 0.11	0.29 ± 0.18
UF-021	0.29 ± 0.10	0.33 ± 0.14
生理食塩水	0.31 ± 0.10	0.34 ± 0.13

試験 PGF₂α と対照として生理食塩水, および試験 UF-021 と対照として生理食塩水を各々測定, 値は平均値±標準偏差

た。同様に UF-021 の点眼前後の成績はそれぞれ $0.29 \pm 0.10 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{mmHg}$, $0.33 \pm 0.14 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{mmHg}$ で変動はなかった。対照眼の成績も同様に変動はなく, 試験中いずれの処置を行った場合にも房水流出率に変化は見られなかった (表3)。

また, 今回の調査項目以外に細隙灯顕微鏡による検査の結果, 前房微塵および前房蛋白はいずれの試験薬剤を点眼した際にも認めなかった。また, PGF₂α 処置眼においては全例, 4時間以上にわたる著しい結膜充血が認められ, その他眼瞼発赤, 頭痛, 眼痛および咽頭痛が見られた。一方, UF-021 処置眼においては, 2例に軽度の結膜充血が見られた。

IV 考 按

UF-021 は前述のごとく, PGF₂α に類似した構造をもつ PG 関連化合物であり, PGF₂α と同様の代謝経路を有する。また, PGF₂α は各種動物実験において長時間にわたる眼圧降下作用を示し^{14)~8)}, その効果は人眼においても確認されているため^{13)~16)}, 今回の実験における対照薬とした。その結果, PGF₂α および UF-021 は4時間にわたり同等の眼圧降下作用を示し, いずれも強力なものであると考えられる。なお, 対照眼にも

若干の眼圧低下がみられたが、その原因は明らかでない。

PGsの有する眼圧降下作用は一般に認められているが、容量依存反応に関する詳細は明らかでない。即ち、PGsの投与量の実験動物によってその作用は大いに異なり、報告者によっては眼圧の低下に先行する一過性眼圧上昇が認められる^{3)~5)}。また、その作用機序についても様々の報告がみられ、Camrasら¹⁾はウサギ、Leeら³⁾はネコ、サルを対象とした研究でPGsによる房水流出率の増加を報告した。これに対し、PGD₂はウサギの房水産生を抑制するとされ¹⁷⁾、またネコ、サルを用いた実験では主な眼圧降下作用機序はunconventional outflowの増加であるとする報告が見られる⁵⁾⁶⁾⁸⁾。一方、正常人眼においてもPGsは房水産生および房水流出率に影響しない¹⁵⁾¹⁶⁾。

以上のごとくPGsの眼圧におよぼす影響は様々の成績が報告されており、その作用機序を検索する場合、実験対象の選択とPGsの投与量は極めて重要な要素である。本研究は人眼を対象としたもので、使用したPGF_{2α}およびUF-021は低濃度で臨床量として期待されるものである。また、実際に両者の化合物はほぼ同等の眼圧降下作用を示しており、これらの化合物が緑内障治療に用いられるとすれば、臨床的にも有用であると考えられる。

本実験の結果、PGF_{2α}およびUF-021の眼圧降下作用機序は同様、または極めて類似したものであり、両者の試験薬剤の投与により房水流出率、房水流量ともに変動は見られなかった。従って、その眼圧降下作用機序はunconventional outflowの増加と考えられるが、その他のメカニズムが関与する可能性も否定できない。また、本実験は正常被検者を対象とした成績であり、PGsがchemical mediatorと考えられてきた経験からも、高齢者、緑内障患者あるいはその他の眼疾患を有する者に投与した際の眼圧降下作用機序は明らかでない。

PGsが緑内障治療薬として期待されながら、これまで臨床に供せられなかった主な原因は、従来注目されてきたchemical mediatorとしての作用にあると考えられる。すなわち、PGsは結膜充血などの刺激症状を発現するとともに、血液房水柵を破壊する作用を示す¹⁸⁾。一方、UF-021は家兎眼においても一過性眼圧上昇は認められず、起炎作用を示さないことから、今後緑内障治療薬として、期待されるものである。

文 献

- 1) Camras CB, Bito LZ, Eakins KE: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 16: 1125—1134, 1977.
- 2) Stern FA, Bito LZ: Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E₂ and F_{2α} on cat and rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 588—598, 1982.
- 3) Bito LZ, Draga A, Blanco J, et al: Long-term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical application of prostaglandins to cat or rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 312—319, 1983.
- 4) Lee PY, Podos SM, Severin C: Effects of prostaglandin F_{2α} on aqueous humor dynamics of rabbit, cat and monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 1087—1093, 1984.
- 5) Crawford K, Kaufman PL, Gabelt BT: Effects of topical PGF_{2α} on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. Curr Eye Res 6: 1035—1044, 1987.
- 6) Hayashi M, Yablonski ME, Bito LZ: Eicosanoids as a new class of ocular hypotensive agents. 2. Comparison of the apparent mechanism of the ocular hypotensive effects of A and F type prostaglandins. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1639—1643, 1987.
- 7) Gabelt BT, Kaufman PL: Prostaglandin F_{2α} increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. Exp Eye Res 49: 389—402, 1989.
- 8) Nilsson SFE, Samuelsson M, Bill A, et al: Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F_{2α}-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. Exp Eye Res 49: 707—716, 1989.
- 9) 上野隆司, 三輪直人, 久能祐子, 他: プロスタグランディン関連新規化合物 UF-021 の動物における眼圧降下作用. 日眼会誌 94(抄録): 136, 1990.
- 10) Yablonski ME, Cook DJ, Gray J: A fluorophotometric study of effect of argon laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics. Am J Ophthalmol 99: 579—582, 1985.
- 11) Yablonski ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, et al: A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. Exp Eye Res 27: 135—142, 1978.
- 12) Jones RF, Maurice DM: New methods of

- measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res* 5: 208—220, 1966.
- 13) **Giuffrè G**: The effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the human eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 222: 139—141, 1985.
 - 14) **Lee PY, Shao H, Xu L, et al**: The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on intraocular pressure in normotensive human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1474—1477, 1988.
 - 15) **Villumsen J, Alm A**: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -isopropylester eye drops: Effects in normal human eyes. *Br J Ophthalmol* 73: 419—426, 1989.
 - 16) **Kerstetter JR, Brubaker RF, Wilson SE, et al**: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humo flow. *Am J Ophthalmol* 105: 30—34, 1988.
 - 17) **Goh Y, Araie M, Nakajima M, et al**: Effect of topical prostaglandin D_2 on the aqueous humor dynamics in rabbits. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 476—481, 1989.
 - 18) **Masuda K, Mishima S**: Effects of prostaglandins of inflow and outflow of the aqueous humor in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 17: 300—309, 1973.