

プロスタグランディンE₁の眼血流量に及ぼす影響

湯口 幹典, 玉井 一司

名古屋市立大学医学部眼科学教室

要 約

白色家兎にプロスタグランディンE₁(PGE₁)を5~6 µg/min/kg 静脈内投与し、全身血圧を20~30%低下させ、その前後の毛様体および脈絡膜血流量を水素クリアランス法で測定した。毛様体血流量は、投与前92.6±9.3 ml/min/100 gに対し、投与後91.6±18.8、脈絡膜血流量は、投与前75.6±10.0に対し、投与後73.9±6.6といずれも投与後にやや低下したが有意の差はなかった。眼圧は投与45分から60分後にやや低下したが、動脈血酸素分圧、二酸化炭素分圧、瞳孔面積には有意の変化はなかった。PGE₁投与により全身血圧を下げて、眼組織血流量は変化なく、PGE₁は眼科領域の手術における降圧剤として有用であることが示唆された。(日眼会誌 97: 346-350, 1993)

キーワード: 家兎, プロスタグランディンE₁, 毛様体血流量, 脈絡膜血流量

Ocular Blood Flow and Prostaglandin E₁

Mikinori Yuguchi and kazushi Tamai

Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

Abstract

Blood pressure of rabbits was decreased 20~30% by intravenous administration of prostaglandin E₁. The blood flows of the ciliary body and choroid were measured using the hydrogen gas clearance method. The ciliary body blood flow was 92.6±9.3 ml/min/100 g before administration, and 91.6±18.8 after. The choroidal blood flow was 75.6±10.0 and 73.9±6.6, respectively. There were no significant differences in blood flow before and after administration of prostaglandin E₁. Partial pressure of arterial blood carbon dioxide and oxygen, pupil size and ocular tension were also measured against time. Ocular tension fell slightly from 45 to 60 minutes after administration, but the other levels showed no significant differences. Since ocular blood flow displayed no significant changes in spite of the decreased systemic blood pressure, prostaglandin E₁ may be useful as a hypotensive drug in ophthalmic surgery. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 346-350, 1993)

Key words: Rabbit, Prostaglandin E₁, Ciliary body blood flow, Choroidal blood flow

I 緒 言

近年、高齢者に対する眼科手術が増加しており、全身合併症として高血圧症、心疾患などが少なくない。

眼科領域においても血圧管理は重要で、術前、術中に全身管理を要する場合も多い。これまでに臨床的に各種の降圧剤を使用して、手術を行った報告^{1)~3)}は散見されるが、その基礎的研究、とくに眼血流量に与える

別刷請求先: 467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 名古屋市立大学医学部眼科学教室 湯口 幹典

(平成4年6月22日受付, 平成4年8月17日改訂受理)

Reprint requests to: Mikinori Yuguchi, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mzuho-ku, Nagoya 466, Japan

(Received June 22, 1992 and accepted in revised form August 17, 1992)

影響についての報告⁴⁾は少ない。プロスタグランディン E_1 (PGE_1) は血小板凝集抑制作用、血管拡張作用などがあり、最近では降圧剤としても使用されている。今回、家兎を用いて、 PGE_1 を使用して、血圧を低下させ、その前後の眼血流量について検討した。

II 実験方法

体重 2.5~3.0 kg の白色家兎 8 匹を用いた。ペントバルビタールナトリウム 0.1 ml を耳静脈から注射し、台に固定した。大腿動脈を露出させ、22 G エラスターを挿入し、圧トランスデューサー (DPK-II, Baxter) につなぎ、ひずみ圧力用アンプ (AP-601 G, 日本光電) に入力、サーマルアレイレコーダ (PTA-1100, 日本光電) に接続し、血圧を経時的に記録した。

眼部は外嘴切開の後、開眼器を装着し上直筋と内直筋の間の強膜を露出させ、手術用顕微鏡下で輪部から 2 mm (毛様体)、7 mm (脈絡膜) を剃刀で強膜全層切開し、毛様体あるいは脈絡膜を露出させた (図 1)。直径 400 μ m の関電極 (MHD-60, MT 技研) を輪部に平行に強膜創内に挿入し直流電流を通电させることによって水素ガスを発生させ、関電極内の測定電極で水素ガス濃度を感知し、水素クリアランス式組織血流計 (DHM-3001, MT 技研) によりサーマルアレイレコーダに血圧と同時に記録した (図 2)。得られた水素クリアランス曲線から既報⁵⁾と同様に血流量を計算した。

また生理食塩水 100ml に PGE_1 (プロスタンディン®; 小野薬品) 500 μ g を溶解し、6~7 μ g/kg/min となるように調節して、耳静脈から 23 G 翼状針で持続注入した。投与後 2~3 分で、収縮期血圧は 20~30% 低下し、安定したところでこの時の血流量を同様に計算した。

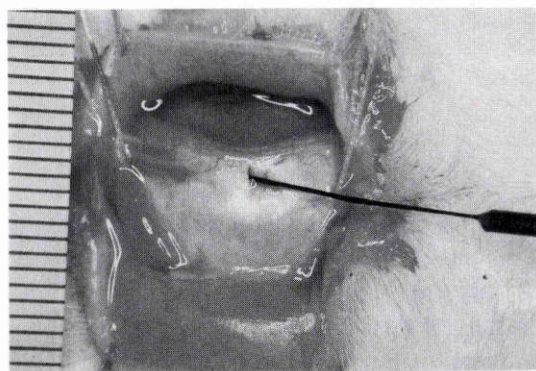


図 1 関電極の設置法 (毛様体)。

また、他の白色家兎 3 匹を用い、 PGE_1 使用前、使用 15 分、30 分、45 分、60 分後の眼圧と使用前、使用 5 分、30 分、60 分後の瞳孔面積および動脈血ガス分圧を測定した。眼圧測定には、Alcon Applanation Pneumatograph®を用い、瞳孔面積は、眼部を写真撮影し、得られた写真からデジタルプランイメーター (デジプラン 220 L; Ushikata) を測定した。動脈血ガス分圧測定には、全自動血液ガス分圧測定装置 (ラジオメーター社; ABL 2) を用いた。

III 結 果

1. 毛様体血流量

PGE_1 投与前 92.6 ± 9.3 (平均値 $\pm$ 標準偏差) ml/min/100 g に対し、投与後 91.6 ± 18.8 とやや低下したが、有意な差はなかった (t 検定、図 3)。

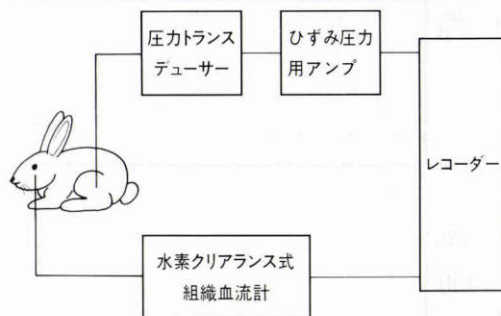


図 2 実験系。

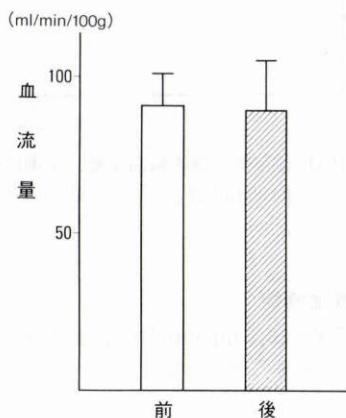


図 3 PGE_1 投与前後の平均毛様体血流量。
(n=8)

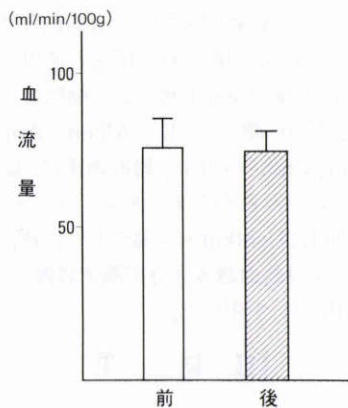


図4 PGE₁投与前後の平均脈絡膜血流量.
(n=8)

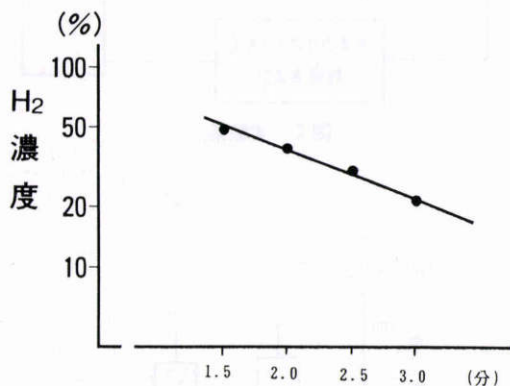
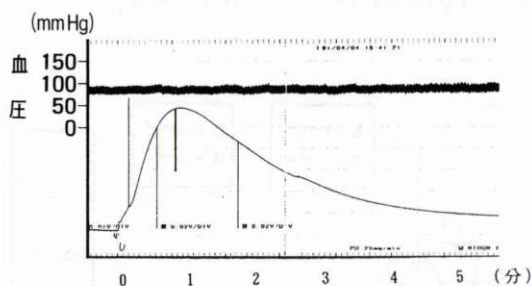


図5 PGE₁投与前の脈絡膜血流量 (1例の値).
収縮期血圧は約90 mmHg, 血流量は57.8 ml/min/
100 gであった.

2. 脈絡膜血流量

投与前 75.6 ± 10.0 ml/min/100 g, 投与後 73.9 ± 6.6 とやや低下したが, 有意差はなかった (t検定, 図4~6).

3. 眼圧

投与前 15.9 ± 1.8 mmHg. 投与45分後から低下し

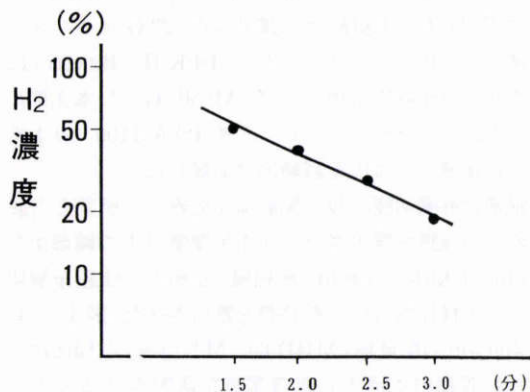
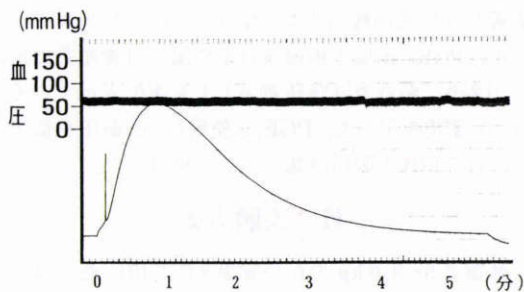


図6 PGE₁投与後の脈絡膜血流量 (1例の値).
収縮期血圧は約70 mmHg, 血流量は66.0 ml/min/
100 gであった.

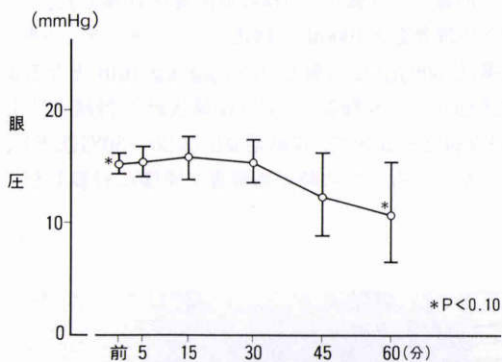


図7 眼圧の経過.
(n=3)

はじめ, 60分後には10.8 ± 4.6 mmHgとなった (t検定, $p < 0.10$) (図7).

4. 瞳孔面積

経過中, 変動はみられなかった (図8, 9).

5. 動脈血ガス分圧

動脈血酸素分圧 (PaO₂) は投与60分後にやや上昇し

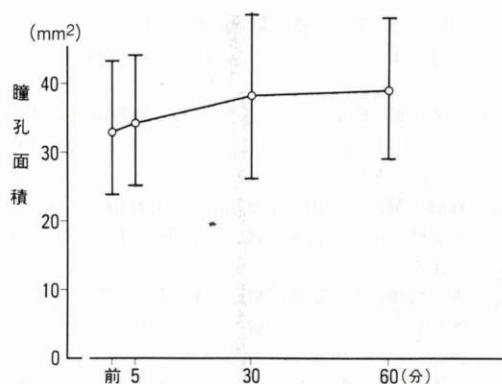


図 8 瞳孔面積の経過。
(n=3)

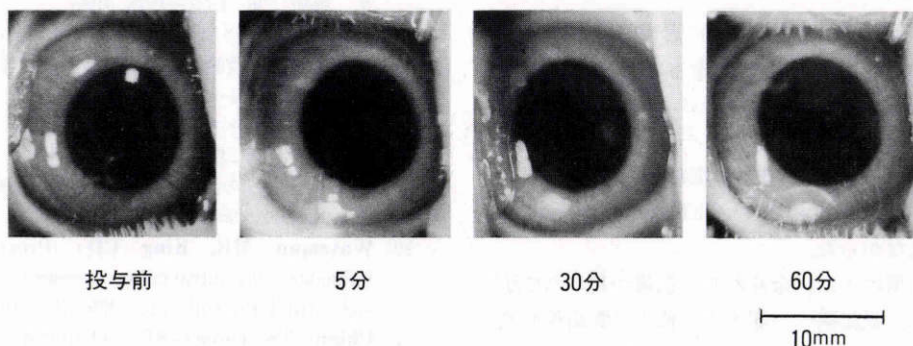


図 9 瞳孔面積の経時的変化。

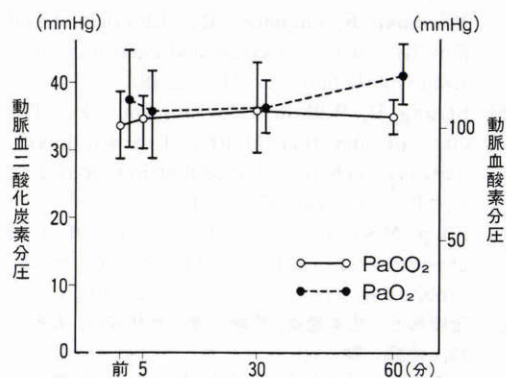


図 10 動脈血ガス分圧の経過。
(n=3)

たが有意な変化ではなかった。動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) は変化なかった (図 10)。

IV 考 按

PGE₁の薬理作用として血管拡張作用、血小板凝集抑制作用が知られ、降圧剤としても用いられている。PGE₁の代謝は、主に肺で行われ、人では一回の肺通過で65%が不活性化されるといわれている⁶⁾。代謝率は種により異なり、人では代謝が遅く、このため低濃度で使用可能で、臨床的に広く応用されている。しかし、家兎の場合はこれまで報告がない。我々は、まず家兎の血圧を下降させるのに必要なPGE₁の濃度を設定するために、人の条件である0.1 μg/kg/minから徐々に上げていった。血圧が下がってくるのは4~5 μg/kg/minで、安定した血圧下降が得られるのは6~7 μg/kg/minであることが判明した。この結果、家兎の

血圧を降下させるには人の約60倍のPGE₁濃度が必要になったことがわかり、PGE₁を不活性化させる酵素PG-15-OHデヒドロゲナーゼが、家兎では、人と比べかなり少ないことが判明した。

術中の血圧管理は眼科領域においても重要な問題であり、コントロール不良な例では、術中の出血が多く、術野が湿潤で手術操作が複雑となり、また悪心、嘔吐などをきたし、手術そのものに悪影響をきたすこともある。術前および術中の降圧剤として、ニフェジピン、レセルピン、PGE₁などが使用されているが、その基礎的実験は少ない。三好ら^{7,8)}はニフェジピンを家兎および猿に投与し、脈絡膜血流量の増加を認め、治療に応用できると報告している。

Starr⁴⁾は、前房の熱勾配により眼血流量を測定した。PGE₁ 4 μgの舌下静脈内投与により全身血圧は低下し、両眼とも血流量は低下した。眼血流量の低下は、全身血圧低下に由来すると報告している。しかし、1回の投与であり、測定も経時的にされていないなどの

問題点がある。辻⁹⁾は、PGE₁を家兎に投与して脈絡膜血流量を測定し、0.1 μg/kg 投与群および10 ng/kg/min 点滴群において有意に増加し、0.5 μg/kg 投与群ではわずかに減少したと報告している。PGE₁は投与量の差により、眼血流量に及ぼす影響が大きいと思われる。今回の我々の結果では、PGE₁の持続投与により血圧は低下したが、眼血流量には影響がなかった。

PGE₁の眼圧に対する影響として、局所、全身投与とも眼圧を上昇させるという報告が多く、房水産生の増加によるといわれている。家兎では、0.5~8 μgの静脈内投与で昇圧がみられるという報告⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾が多い。今回の実験では、6~7 μg/kg/minの濃度で1,000 μgの大量投与をしており、60分後に眼圧がやや低下した(p<0.10)原因は不明であるが、濃度による効果かも知れない。

PaO₂、PaCO₂は脈絡膜血流量に影響され、とくにPaCO₂が増加すると脈絡膜血流量も増加するという報告¹²⁾¹³⁾があるが、今回の実験ではPaO₂はやや上昇したが、PaCO₂は変化なくパラメーターとして問題はないと思われる。また、PGE₁は縮瞳作用があるが、家兎では認められておらず¹¹⁾¹⁴⁾、今回の条件でも瞳孔には影響を与えなかった。

血管拡張作用により、全身の血管拡張が起こり血圧下降が生じる。脈絡膜への灌流圧の低下は脈絡膜血流量も減少させるはずである。PGE₁の持続注入では灌流圧は低下するものの脈絡膜血管の拡張が維持され、血流量が保持されるものと推察される。

今回の実験結果から、毛様体および脈絡膜血流量は血圧を低下させても、前後で有意の差がないことが判明したが、これはPGE₁のもつ血管拡張作用、末梢血管抵抗の減少に加えて赤血球変形能の亢進も関与していると思われる。すでに肝¹⁵⁾、腎¹⁶⁾、心¹⁵⁾などでも血流量の安定性は報告されており、眼組織においても明らかにされ、PGE₁は眼科領域の手術における降圧剤として有用であることが示唆された。

本文の要旨は第95回日本眼科学会で発表した。

御校閲頂いた馬嶋昭生教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 武市吉人, 藤井 茂, 佐伯勝洋, 越生 晶: 白内障手術の血圧への影響. 眼紀 36: 897-901, 1985.
- 2) 吉利 尚, 常岡 寛, 蒲山俊夫: 局所麻酔下での白内障手術における血圧, 心電図の変化. 眼科 29: 55-58, 1987.
- 3) 宮浦 徹, 阪本寿美, 平木有利子, 越智信行: 眼科手術における血圧の管理(その1). 眼紀 34: 187-193, 1983.
- 4) Starr MS: Effects of prostaglandin on blood flow in the rabbit eye. Exp Eye Res 11: 161-169, 1971.
- 5) 湯口幹典, 馬嶋昭生, 岩沢 暁, 桑山正美: 実験的酸素誘導網膜症と網膜血流量(I). 眼紀 41: 1233-1236, 1990.
- 6) Golub M, Zia P, Matsuno M, Horton R: Metabolism of prostaglandin A₁ and E₁ in man. J Clin Invest 56: 1404-1410, 1975.
- 7) 三好輝行: 脈絡膜循環に及ぼす Nifedipine の影響 第1報 成熟家兎における脈絡膜血流量の変化. 眼紀 36: 1571-1575, 1985.
- 8) 三好輝行: 脈絡膜循環に及ぼす Nifedipine の影響 第2報 猿眼における脈絡膜血流量の変化. 眼紀 36: 1571-1575, 1985.
- 9) 辻 俊彦: プロスタグランディンによる脈絡膜循環障害の治療に関する研究. 第2報 プロスタグランディン E₁の脈絡膜循環に及ぼす影響. 日眼会誌 91: 962-968, 1987.
- 10) Watzman MB, King CD: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. Am J Physiol 212: 329-334, 1967.
- 11) Chiang TS, Thomas SP: Ocular hypertension following intravenous infusion of prostaglandin E₁. Arch Ophthalmol 88: 418-420, 1972.
- 12) Friedman E, Chandra SR: Choroidal blood flow III. Effect of oxygen and carbon dioxide. Arch Ophthalmol 87: 70-71, 1972.
- 13) Strang R, Willson TM, Johnson NF: The effect of alterations in arterial carbon dioxide tensions on choroidal blood flow in rabbits. Exp Eye Res 18: 153-156, 1974.
- 14) Starr MS: Further studies on the effect of prostaglandin on intraocular pressure in the rabbit. Exp Eye Res 11: 170-177, 1971.
- 15) 後藤敏子, 松本延幸, 宮崎 孝, 木村和弥, 丸野仁久, 佐藤 勲, 他: プロスタグランディン E₁による低血圧麻酔の肝循環, 肝機能に及ぼす影響について. 麻酔 31: 452-457, 1982.
- 16) 渡辺 仁, 野見山正: プロスタグランディン E₁による人為的低血圧法. 麻酔 31: 820-824, 1982.