

## UF-021 の家兎視神経乳頭循環への影響

杉山 哲也, 東 郁郎

大阪医科大学眼科学教室

## 要 約

抗緑内障薬として申請中である UF-021 (プロスタグランディン関連新規化合物) の点眼と硝子体内投与が正常眼および循環障害モデル眼 (エンドセリン-1 投与眼) の視神経乳頭循環に及ぼす影響を白色家兎で検討した。電解式組織血流計 (水素クリアランス法) による乳頭組織血流量の測定および眼圧測定を5時間にわたって行った。正常眼への点眼では、眼圧は下降 (最大で3.7 mmHg) したが、乳頭組織血流量には有意な変化がみられなかった。正常眼への硝子体内投与では、眼圧は比較的小さく下降 (最大で1.8 mmHg) し、乳頭組織血流量

は1時間後から3.5時間後まで有意に増加 (最大で初期値の14%増) した。循環障害モデル眼への投与では、眼圧は対照眼との間に有意差がみられなかったが、乳頭組織血流量はその減少が2.5および3.5時間後に有意に抑制された。以上から、UF-021 の視神経乳頭循環に対する作用は、その血流量維持の点で好ましいものであると考えられる。(日眼会誌 98:1079-1084, 1994)

キーワード: UF-021, 視神経乳頭, 組織血流量, 眼圧, 循環障害モデル眼

## Effect of UF-021 on Optic Nerve Head Circulation in Rabbits

Tetsuya Sugiyama and Ikuo Azuma

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

## Abstract

We studied the effect of UF-021, a prostaglandin-related compound under application as an anti-glaucoma agent, on the circulation of the optic nerve head (ONH) in normal and endothelin-1 treated albino rabbit eyes. Measurement of the capillary blood flow in the ONH with a hydrogen gas clearance flowmeter as well as intraocular pressure (IOP) measurement was done for five hours. Instillation of UF-021 reduced IOP (maximum: 3.7 mmHg) but had no significant effect on the ONH blood flow in normal eyes. Intravitreal injection of UF-021 reduced IOP to less extent (maximum: 1.8 mmHg) and significantly increased the ONH blood flow

(maximum increment: 14% of initial value) from 1 hour to 3.5 hours after injection in normal eyes. In model eyes of circulatory disorder, UF-021 did not affect IOP but inhibited the decrease in the ONH blood flow at 2.5 and 3.5 hours after administration. These results indicate that the effect of UF-021 on ONH circulation is favorable because its blood flow is maintained. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:1079-1084, 1994)

Key words: UF-021, Optic nerve head, Capillary blood flow, Intraocular pressure, Model eye of circulatory disorder

## I 緒 言

UF-021 は、本邦で開発されたプロスタグランディン (PG) 関連新規化合物である。その点眼液 (レスキュラ®) は各種動物や健常者のみならず緑内障患者において、一過性眼圧上昇や副作用を生じることなく、眼圧を下降させる<sup>1)~10)</sup>ことから、抗緑内障薬として所定の臨床治験が行われ、現在、申請中である。我々は以前に、UF-021 の

点眼によって家兎脈絡膜組織血流量が増加することを報告した<sup>11)</sup>。一方、低眼圧緑内障をはじめとする緑内障の発症や進展に眼圧以外の因子として、視神経乳頭部の循環障害も関与していることが示唆されており<sup>12)~15)</sup>、その治療薬がこの部の循環に及ぼす影響を調べることは重要であると思われる。今回は、UF-021 が家兎の正常眼および循環障害モデルの視神経乳頭血流量に及ぼす影響を水素クリアランス法により検討した。なお、循環障害モデル

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6年6月1日受付, 平成6年7月21日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuya Sugiyama, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, 2-7 Daigakucho, Takatsuki-shi, Osaka-fu 569, Japan

(Received June 1, 1994 and accepted in revised form July 21, 1994)

眼として、生理活性ペプチドであるエンドセリン (ET)-1 を硝子体内投与した眼<sup>16)~19)</sup>を用いた。

## II 実験方法

実験動物として、成熟白色家兎 36 匹 (体重 2.8~4.0 kg) 72 眼を用いた。全身麻酔薬としてウレタン 1.3 g/kg を腹腔内投与し、約 2 時間後の安定した麻酔深度下で実験を行った。組織血流量測定にはバイオメディカルサイエンス社製・電解式組織血流量计 RBF-222 を用いた。視神経乳頭血流量の測定法は、これまでの報告<sup>18)19)</sup>と同様である。眼圧測定には Alcon Applanation Pneumatograph®を用いた。眼底撮影には興和社製・手持ち眼底カメラ RC-2 を用いた。使用した薬剤は、試験薬として 0.06%・UF-021 点眼液 (上野製薬) および 10<sup>-6</sup>M・ET-1 (Human) <オペガード MA® (千寿製薬) で希釈> (ペプチド研究所)、対照液として UF-021 の基剤である。点眼に際してはギルソン社製・ピペットマン P-100 を、硝子体内注入に際してはハミルトン社製・マイクロシリンジ #705 (50 μl) を用いた。

### 実験 1：正常眼に対する UF-021 点眼の影響

一眼に UF-021 を、僚眼に対照液を各 50 μl 点眼し、その際の視神経乳頭血流量、眼圧の経時変化を 30 分ごと 5 時間にわたって測定した。眼圧測定による眼球圧迫が血流量に影響しないよう、両者は同一条件下の別個体について測定した (以下、同様)。点眼に際してはマイクロピペットを用いて正確に測り取り、下眼瞼結膜嚢内へ行った。

### 実験 2：正常眼に対する UF-021 硝子体内投与の影響

輪部より 3 mm 後極側の強膜から 30 G 針で一眼に UF-021 を、僚眼に対照液を各 10 μl 硝子体内注入し、その際の視神経乳頭血流量、眼圧の経時変化を 30 分ごと 5 時間にわたって測定した。

### 実験 3：循環障害モデル眼に対する UF-021 投与の影響

実験 2 と同様にして、一眼に UF-021 を、僚眼に対照液を各 10 μl 硝子体内注入した 15 分後、両眼に ET-1 を各 10 μl 硝子体内注入した。その際の視神経乳頭血流量、眼圧の経時変化を 30 分ごと 5 時間にわたって測定した (ET-1 投与の時点をも 0 分とした)。さらに、1 時間ごと 5 時間にわたって眼底撮影を行って、視神経乳頭や網膜血管の変化を観察した。

なお、統計処理は、主として UF-021 投与眼と対照眼との間で Mann-Whitney 検定を行い、有意水準が 5% 未満のものを統計学的に有意とした。

## III 結果

### 実験 1：正常眼に対する UF-021 点眼の影響

視神経乳頭血流量は観察期間中、UF-021 投与眼と対照眼との間に有意差を生じなかった (図 1)。眼圧は 1 時

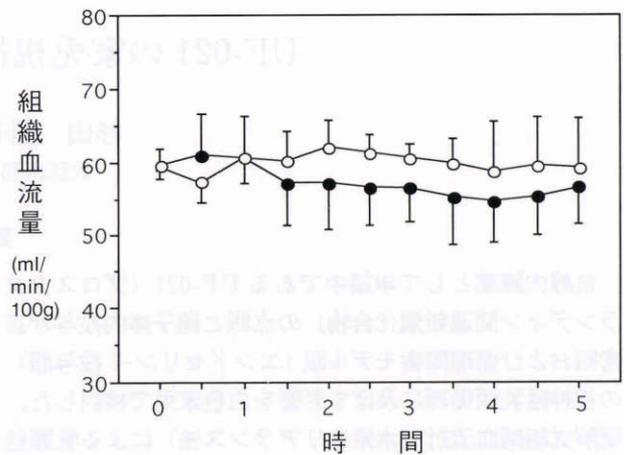


図 1 UF-021 点眼による視神経乳頭血流量の変化 (正常眼)。

白丸：UF-021，黒丸：対照液，n=6  
バーは標準偏差を示す (以下、同様)。

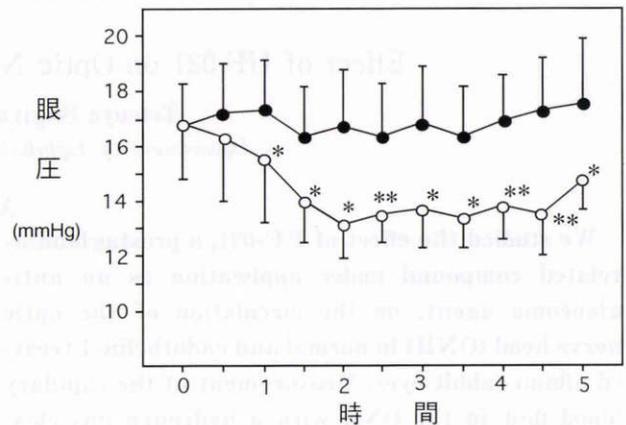


図 2 UF-021 点眼による眼圧の変化 (正常眼)。

白丸：UF-021，黒丸：対照液，n=6  
\*：p<0.05，\*\*：p<0.01 (Mann-Whitney 検定による対照との比較，以下も同様)。

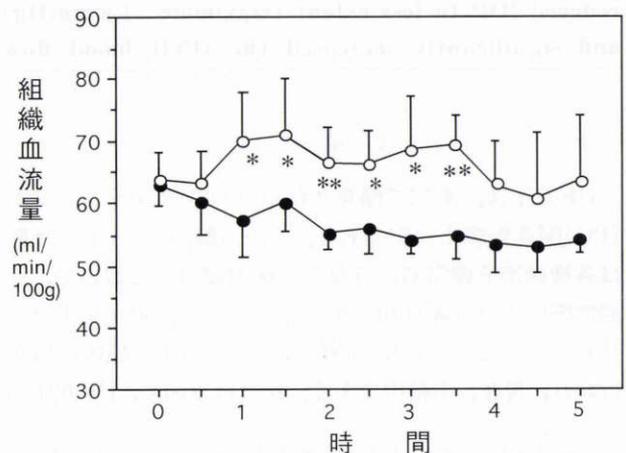


図 3 UF-021 硝子体内投与による視神経乳頭血流量の変化 (正常眼)。

白丸：UF-021，黒丸：対照液  
\*：p<0.05，\*\*：p<0.01，n=6

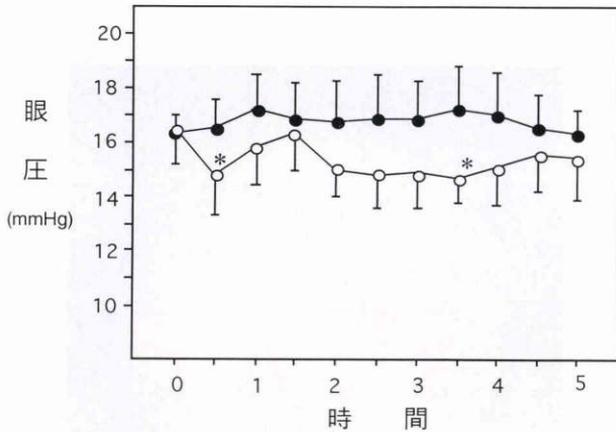


図4 UF-021 硝子体内投与による眼圧の変化 (正常眼).

白丸：UF-021, 黒丸：対照液  
\* :  $p < 0.05$ ,  $n = 6$

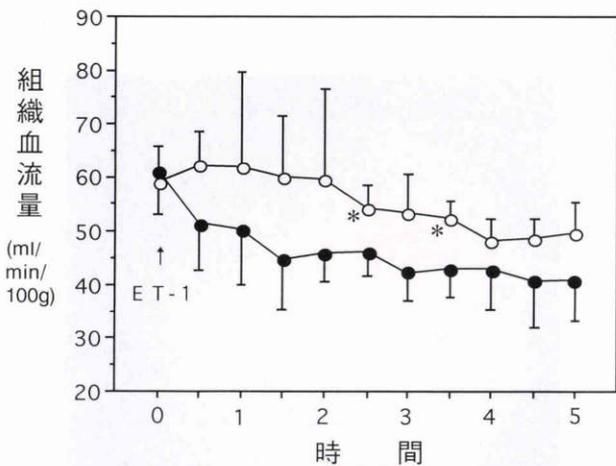


図5 UF-021 前投与による視神経乳頭血流量の変化 (循環障害モデル眼).

白丸：UF-021・前投与, 黒丸：対照液・前投与  
\* :  $p < 0.05$ ,  $n = 6$

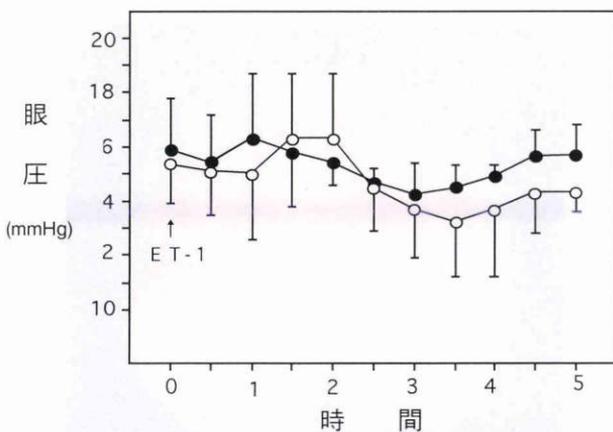


図6 UF-021 前投与による眼圧の変化 (循環障害モデル眼).

白丸：UF-021・前投与, 黒丸：対照液・前投与  
\* :  $p < 0.05$ ,  $n = 6$

間後から観察時間中, 対照眼に対して有意な眼圧下降が持続した. 最大下降は2時間後で, 初期値に比べ3.7 mmHg下降した (図2).

**実験2 : 正常眼に対する UF-021 硝子体内投与の影響**

視神経乳頭血流量は1時間後から3.5時間後まで対照眼に対して有意な血流量増加がみられた. 最大増加は1時間後で, 初期値の14%増であった (図3). 眼圧は30分後と3.5時間後にのみ対照眼に比して有意な眼圧下降がみられた. 最大下降は, 3.5時間後で, 初期値に比べ1.8 mmHg下降した (図4).

**実験3 : 循環障害モデル眼に対する UF-021 投与の影響**

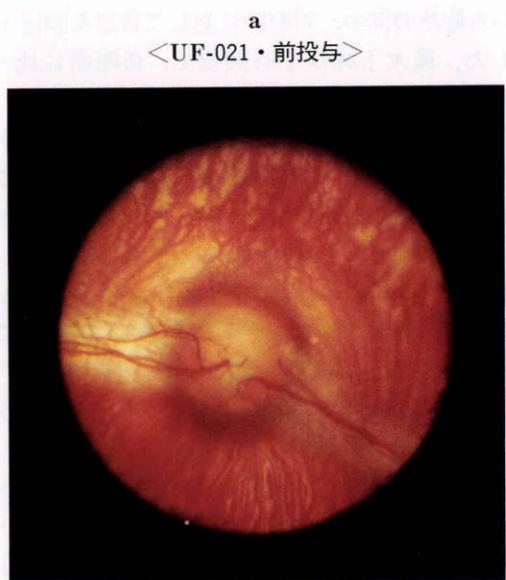
視神経乳頭血流量は対照液・前投与では30分後から観察時間中, 初期値に対して有意に減少し, UF-021・前投与でも初期値に対する減少が一部でみられたが, 2.5および3.5時間後には, 対照眼に比べて有意差があった. すなわち, 血流量減少が一部抑制された (図5). 一方, 眼圧は両眼とも下降傾向があり, 対照眼に対し有意差はなかった (図6). 眼底変化の典型例を図7に示したが, UF-021・前投与では対照液・前投与に比べ, 網膜血管収縮の程度, 乳頭の蒼白化とも比較的軽度であった.

**IV 考 按**

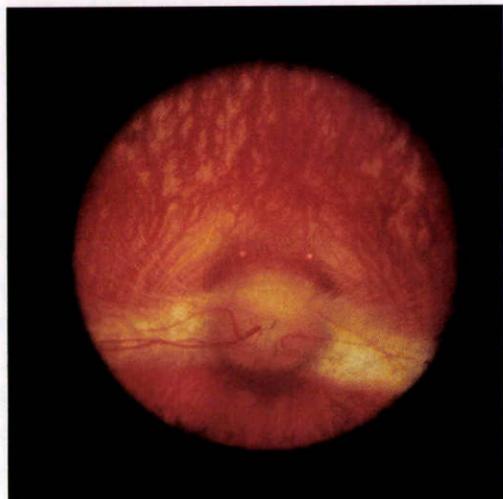
UF-021点眼液 (レスキュラ®) は抗緑内障薬として, 現在申請中の代謝型 PG系薬剤であり, その眼圧下降機序は既存の緑内障治療薬と異なって, 房水の後方流出 (uveoscleral outflow) を促進させるためと考えられている<sup>2)~4)</sup>. 我々<sup>11)</sup>が以前に報告した UF-021点眼液による脈絡膜組織血流量の増加は, この眼圧下降機序と関連があるかも知れない. 一方, ある種の PG (PGE<sub>1</sub>や PGF<sub>2α</sub>誘導体) では, 適当量を投与すると脈絡膜など眼内の血流量を増加させ得たと報告されている<sup>20)21)</sup>. UF-021の眼循環に及ぼす影響については, 現在のところ我々の報告<sup>11)</sup>以外には見当たらず, その視神経乳頭循環への影響についての報告は今回のものが初めてである.

今回用いた電解式組織血流計による測定の妥当性については, これまでの報告<sup>18)19)</sup>でも述べた通りであるが, 水素クリアランス法という確立された原理を基にしているため, 信頼性は高いと思われる.

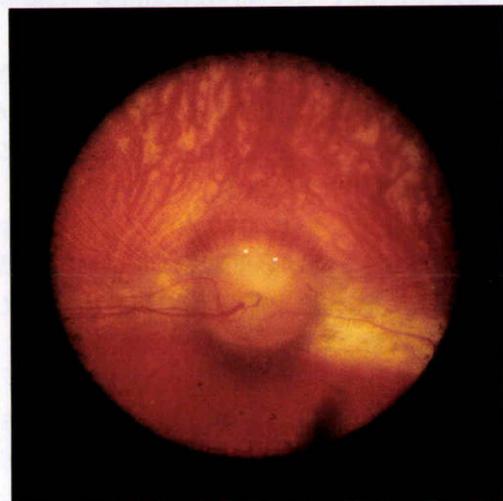
UF-021の点眼量としては, これまでの我々<sup>11)</sup>や他施設<sup>2)</sup>の報告における家兎への点眼量に倣って, 0.06%, 50 μlを採用した. 現在, 臨床応用時の濃度として考えられているのは0.12%であるが, 対象が家兎でもあり, この程度が適当と考えた. 一方, 硝子体注入量として, 点眼と同じ濃度, 10 μlを採用したのは, 臨床的見地からはややかけ離れているかも知れない. しかし, 注入そのものの眼圧への影響を最小限にするためになるべく少ない容量で, かつ, 後極部へ十分な濃度を到達させるよう, やや高濃度とした. より低濃度での検討は今後の課題と考



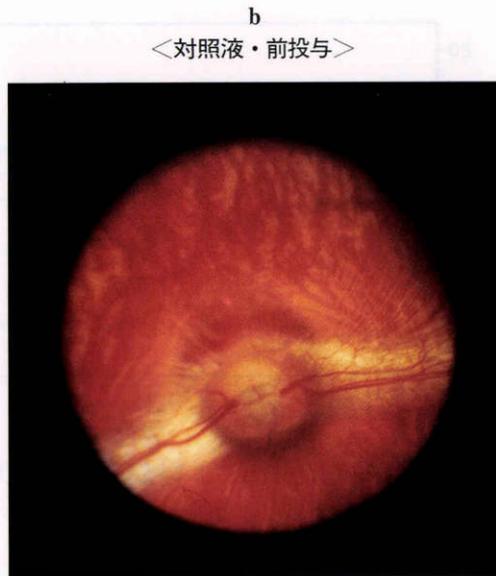
投与前



2時間後



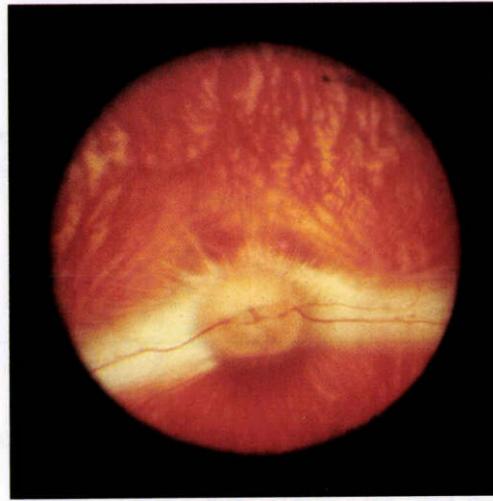
5時間後



投与前



2時間後



5時間後

図7 a, b UF-021 前投与による眼底の変化 (循環障害モデル眼).

える。ET-1の注入量については、前報までの我々<sup>18)19)</sup>の結果をもとに、なるべく少ない容量で、かつ、明らかな循環障害が得られる量として、 $10^{-6}$ M、 $10\mu\text{l}$ を採用した。

実験1の結果、正常眼へのUF-021点眼によって、眼圧は持続的に下降(最大3.7 mmHg)したが、視神経乳頭血流量には有意な変化をみなかった。同じ条件下で脈絡膜血流量は増加したという報告<sup>11)</sup>と対比させてみると、視神経乳頭循環には自動調節機構があり、この程度の眼灌流圧変化だけでは影響を受けにくいといえる。

実験2の結果、正常眼へのUF-021硝子体内投与によって、眼圧はやや下降したが、その程度は点眼の場合より小さかった(最大1.8 mmHg)。一方、視神経乳頭血流量は有意に増加した。この結果と実験1の結果を考えると、眼灌流圧増加のみでは視神経乳頭血流量増加は説明できない。換言すると、UF-021は“眼灌流圧増加”以外の作用機序、すなわち、視神経乳頭・末梢血管抵抗の減少を主として、乳頭血流量を増加させ得ることが示された。また、前報<sup>19)</sup>における $\alpha_1$ 遮断剤・塩酸ブナゾシンの結果と比較すると、塩酸ブナゾシンでは正常眼への硝子体内投与では視神経乳頭循環に有意な変化がなく、塩酸ブナゾシンは単独では自動調節機構に影響を及ぼさなかったのに対して、UF-021は単独でも自動調節機構に影響を及ぼし得ることが明らかになった。

なお、実験2における対照眼では2時間以降、初期値に対して血流量が減少(paired t-testで $p < 0.05$ )しており、その原因として、①麻酔深度の変化、②電極刺入そのものの影響、③対照液の硝子体注入そのものの影響、などが考えられる。①、②は実験1の場合も同条件のはずだが、実験1では対照眼の血流量減少を生じておらず、①、②は否定的である。したがって、③が主因と考えられ、対照液といえども異物を硝子体注入したことが、乳頭を含めた眼循環に対して少なからず抑制効果を生じたのではないかと考える。

実験3の結果、UF-021投与によって、循環障害モデル眼の視神経乳頭血流量の減少が有意に抑制された。眼圧の変化は対照眼とほとんど差がないことから、やはり眼灌流圧変化の影響ではないと考えられる。エンドセリンとPG類との関連性についてはいくつか報告<sup>22)~24)</sup>があるが、この実験におけるUF-021の視神経乳頭循環への作用が、ET-1に対する拮抗作用によるのか、ET-1とは独立的な作用によるのかは現段階では不明である。

ところで、実験3における眼圧変化について若干の考察を加える。「結果」では、対照眼との比較では有意差がなかったと簡単に記したが、これとは別に各群について経時的変化を調べた結果を補足して述べる。UF-021投与(硝子体注入)眼の眼圧は、UF-021注入前(-15分)と注入15分後(0分)の比較(paired t-test)では下降傾向( $0.05 < p < 0.1$ )を認めており、同様に0分と3.5時間後との比較では有意な下降( $p < 0.05$ )を認めた。この

ことは、実験2で、UF-021注入30分後と3.5時間後に有意な眼圧下降を生じたこととほぼ合致している。一方、実験3の対照眼の眼圧は0分と比較すると、3時間後をピークとして下降傾向を認め、これは主としてET-1によるものと思われる。UF-021、ET-1、各々の硝子体注入による眼圧変化が比較的似たtime courseをとった結果、実験3におけるUF-021投与眼と対照眼との間には有意差がなかったと考える。

今回の実験結果をまとめると、UF-021は(少なくとも家兎において)視神経乳頭血流量を減少させず、硝子体内投与ではむしろ増加させる、さらに、乳頭循環障害に対しては抑制効果が示された。したがって、病因の一つとして眼内(特に乳頭部)の循環障害も考えられる<sup>12)~15)</sup>緑内障に対する治療薬として、UF-021の視神経乳頭循環への作用は、その血流量維持の点で好ましいものであると考えられた。

本論文の要旨は第98回日本眼科学会総会(平成6年4月、横浜)において発表した。

#### 文 献

- 1) 上野隆司, 吉田祥子, 出口哲夫, 加藤一衛, 小田富雄, 林 祐一, 他: 新規プロスタグランディン関連化合物UF-021の各種動物における眼圧下降作用. 日眼会誌 96: 462-468, 1992.
- 2) Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Shoji N, Masuda K: Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin-related compound, on aqueous humor dynamics in rabbit. Jpn J Ophthalmol 37: 252-258, 1993.
- 3) Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R, et al: Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. Jpn J Ophthalmol 35: 156-165, 1991.
- 4) 手塚ひとみ, 土坂寿行, 金 恵媛, 高橋義徳, 高瀬正彌: 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. 日眼会誌 96: 496-500, 1992.
- 5) 高瀬正彌, 村尾元成, 小谷野聡, 沖田美智, 上野隆司: 健常眼に対するUF-021点眼単回投与の影響. 日眼会誌 96: 1261-1267, 1992.
- 6) 高瀬正彌, 南波久斌, 加藤道子, 谷野 洸, 足立憲彦, 榎木伊津穂, 他: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021点眼液の前期第II相試験. あたらしい眼科 9: 1917-1925, 1992.
- 7) 東 郁郎, 増田寛次郎, 北澤克明, 高瀬正彌, 山村秀夫: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021(レスキュラ®)点眼液の後期第II相試験. 眼紀 43: 1425-1431, 1992.
- 8) 東 郁郎, 増田寛次郎, 北澤克明, 高瀬正彌, 山村秀夫: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021(レスキュラ®)点眼液の第III相比較試験. 眼紀 43: 1432-1440, 1992.
- 9) 東 郁郎: 薬剤療法難治性の緑内障に対するUF-021点眼液の治療効果. 日眼会誌 97: 232-238, 1993.

- 10) 藤森千憲, 山林茂樹, 細田源浩, 保坂 理, 牧野ふみ子, 逸見知弘, 他: 低眼圧緑内障に対するプロスタグランディン類縁物質 UF-021点眼液の臨床評価. 日眼会誌 97: 1231-1235, 1993.
- 11) 杉山哲也, 徳岡 覚, 中島正之, 東 郁郎: 眼圧下降剤による脈絡膜組織血流量, 角膜面温度の変化—プロスタグランディン関連物質,  $\alpha_1$ 遮断薬,  $\beta$ 遮断薬の比較—. あたらしい眼科 9: 1430-1434, 1992.
- 12) Levene RZ: Low tension glaucoma: A critical review and new material. Surv Ophthalmol 24: 621-664, 1980.
- 13) 伊藤美樹, 関谷善文, 溝上国義: 低眼圧緑内障(LTG)における循環障害について. 神経眼科 8: 278-285, 1991.
- 14) 永田淳士, 三嶋 弘, 調枝寛治, 島田茂明, 古本由美: 原発開放隅角緑内障と低眼圧緑内障の視神経乳頭の螢光眼底所見. 日眼会誌 96: 1423-1428, 1992.
- 15) 関根麻紀, 新家 真, 鈴木康之, 小関信之: 正常眼圧緑内障の視野障害進行に関する要因の多変量解析型生命表による検討. 日眼会誌 98: 369-373, 1994.
- 16) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 篤, 山本文昭, 本田孔士: エンドセリンの網膜血管に対する作用. 日眼会誌 96: 469-472, 1992.
- 17) 奥 英弘, 杉山哲也, 守屋伸一, 浜田 潤, 東 郁郎: エンドセリン硝子体内注入による視機能変化. 日眼会誌 97: 467-473, 1993.
- 18) 杉山哲也, 奥 英弘, 守屋伸一, 清水一弘, 浜田 潤, 東 郁郎: エンドセリン-1の眼循環に及ぼす影響. 日眼会誌 97: 678-682, 1993.
- 19) 杉山哲也, 奥 英弘, 守屋伸一, 清水一弘, 東 郁郎: エンドセリン-1眼循環障害モデルを用いた塩酸ブナゾシンの評価. 日眼会誌 98: 63-68, 1994.
- 20) 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E<sub>1</sub>の脈絡膜循環におよぼす影響. 日眼会誌 91: 962-968, 1987.
- 21) Stjernschantz J, Nilsson SF, Astin M: Vaso-dynamic and angiogenic effects of eicosanoids in the eye. Prog Clin Biol Res 312: 155-170, 1989.
- 22) Granstam E, Wang L, Bill A: Effects of endothelins (ET-1, ET-2 and ET-3) in the rabbit eye; role of prostaglandins. Eur J Pharmacol 194: 217-223, 1991.
- 23) 清水一弘, 守屋伸一, 杉山哲也, 奥 英弘, 内海 隆: エンドセリンの内眼筋におよぼす影響. 臨眼 47: 311-314, 1993.
- 24) 庄司信行, 大鹿哲郎, 増田寛次郎: エンドセリン-1と前眼部炎症. 日眼会誌 97(抄録): 293, 1993.