

悪性緑内障の発症因子に関する実験的研究

第1報 プロスタグランジン E₂ による家兎虹彩毛様体血流量
および眼圧・前房深度の変化

中島 徹, 中神 哲司, 兼子 周一, 川村 洋行, 渡邊 郁緒

浜松医科大学眼科学教室

要 約

悪性緑内障における毛様体の役割を明らかにするため、白色家兎にプロスタグランジン E₂ (PGE₂) を結膜下注射し、眼圧・前房深度および虹彩毛様体血流量に与える影響について検討した。PGE₂により毛様突起の腫脹と毛様体毛細血管の著明な拡張を認めた。眼圧は PGE₂ 200 μg, 400 μg, 1,000 μg 投与各群において早期より上昇した。投与後 30 分以内に最高値に達し、以後漸減傾向を示した。前房深度は 1,000 μg 投与群の 5, 10 分後のみで有意に低下した。虹彩毛様体血流量は PGE₂ 投与直後より増加し、3 時間後も有意に増加していた。眼圧の変化は毛様体毛細血管拡張に伴う血流量の増加と、血液房水柵破綻による房水産生増加を反映していると考えられた。悪性緑内障の発症には、毛様体の形態的機能的変化に加えて、硝子体容積増大を助長する多元的因子が同時に関与していることが推定された。(日眼会誌 96:455-461, 1992)

キーワード：悪性緑内障, プロスタグランジン E₂, 前房深度, 毛様体, 虹彩毛様体血流量

Effects of Prostaglandin E₂ on Intraocular Pressure,
Anterior Chamber Depth and Blood Flow Volume of
the Iris and the Ciliary Body in Rabbit EyesTohru Nakajima, Tetsushi Nakagami, Shuichi Kaneko,
Hiroyuki Kawamura and Ikuo Watanabe

Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract

The effects of prostaglandin E₂ (PGE₂) on intraocular pressure (IOP), anterior chamber depth, and blood flow volume of the iris and the ciliary body of albino rabbits were investigated. Swelling and marked capillary dilatation of the ciliary body were observed after topical application of PGE₂. IOP increased immediately by 200 μg, 400 μg, and 1,000 μg of PGE₂, reached a peak within 30 minutes; then decreased gradually. The anterior chamber depth decreased only at 5 and 10 minutes after 1,000 μg of PGE₂. The blood flow volume of the iris and the ciliary body immediately increased, and kept it up for 3 hours. Changes of IOP may be associated with an increase of blood flow attendant upon capillary dilatation of the ciliary body, and an increase of aqueous outflow due to breakdown of the blood-aqueous barrier. In addition to morphological and functional changes of the ciliary body,

別刷請求先：431-31 浜松市半田町 3600 浜松医科大学眼科学教室 中島 徹

(平成3年6月21日受付, 平成3年9月2日改訂受理)

Reprint requests to: Tohru Nakajima, M.D. Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine, 3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

(Received June 21, 1991 and accepted in revised form September 2, 1991)

further factors which promote vitreous volume expansion may play an essential part in the development of malignant glaucoma. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:455-461, 1992)

Key words: Malignant glaucoma, Prostaglandin E₂, Anterior chamber depth, Ciliary body, Blood flow volume of iris and ciliary body

I 緒言

浅前房化とともに眼圧上昇を来す閉塞隅角緑内障の一つの型として、毛様体レベルでの房水ブロックが関与するものがあることが古くから知られている。この病態は von Graefe¹⁾が緑内障術後の重篤な合併症として最初に報告して以来、悪性緑内障 malignant glaucoma と称されてきた。その後、水晶体あるいは硝子体と毛様体が接触することにより corona ciliaris のレベルで房水ブロックが生じることから ciliary block glaucoma の概念が提唱された²⁾³⁾。今日では通常緑内障や白内障などの手術に続発し、きわめて浅い前房と高眼圧を特徴とし、正常な房水灌流のブロックが存在することにより、房水が後房や硝子体中などの異常な部位に蓄積する病態と定義される⁴⁾。本症の臨床例の報告は多いが、病態生理に関する実験的研究は少なく、その本態は未だ不明な点が多い。

近年家兎においてプロスタグランジン E₂ (以下 PGE₂)により毛様体が著明に腫脹し、悪性緑内障類似の病態を呈することが指摘されている⁵⁾⁶⁾。今回筆者らは悪性緑内障における毛様体の役割を明らかにするため、PGE₂による毛様体の形態および機能的変化が眼圧・前房深度に与える影響について検討し、併せてレーザー血流量計を用いて虹彩毛様体血流量の連続測定を試みたので報告する。

II 実験方法

体重 2.5~3.6 kg の正常成熟白色家兎を用いた。PGE₂生食溶液の結膜下注射により以下の実験を行った。麻酔は実験 1 および 2 はベントバルビタールナトリウム(ネブタール®)20mg/kg の静脈注射、実験 3 はより深麻酔を得るため塩酸ケタミン(ケタラール®: 20~40 mg/kg/hour)とキシラジン塩酸塩(セラクター®: 2~4 mg/kg/hour)の混合溶液を点滴静注して行った。

[実験 1] 形態的变化を検討するため PGE₂ (SIGMA, St Louis) 200 μg を結膜下注射し、ゴールドマン三面鏡にて隅角および毛様突起の変化を観察し

た。投与 30 分後に眼球摘出し、直ちに 2.5% グルタルアルデヒドにて 1 時間浸漬固定して eye cup を作成し、試料を切り出しさらに 1 時間固定した。次いで 4% 蔗糖を含む 0.1 M コジル酸緩衝液にて洗浄し、エタノール系列で脱水したのち臨界点乾燥を行い、試料台に固定して金属コーティング (Au) して走査型電子顕微鏡 (日立 S-800 Scanning Electron Microscope) にて観察した。対照としてほぼ同時に摘出した他眼より同様に試料を作成し観察した。雄 2 匹雌 3 匹計 10 眼を用いた。

[実験 2] PGE₂ 200 μg (1 mg/ml), 400 μg (2 mg/ml), 1,000 μg (5 mg/ml) をそれぞれ結膜下注射し、各々の眼圧および前房深度を経時的に測定した。眼圧はハンドアブラネーショントノメーター (コーワ社)、前房深度はパキメーター (Haag-Streit 社) を用いて測定した。各群とも雄 2 匹 4 眼、雌 3 匹 6 眼の計 10 眼を用いた。

[実験 3] PGE₂ 200 μg 結膜下注射後の虹彩毛様体血流量の経時的变化をレーザー血流量計 (アドバンス社 ALF 21) を用いて連続測定した。この装置は 780 nm のレーザー光を発信する送信ファイバーと、組織に反射して戻ったレーザー光を受信する受信ファイバーの一对からなるプローブを組織にあて、毛細血管内の赤血球の動きによってドップラーシフトを受けた光を検出し、これを信号処理して血流量を算定するものである。今回は外形 3 mm のプローブを脳外科手術用脳ペラ固定器で把持し、角膜の乾燥を防ぐためスコビゾル®を点眼したのち、プローブ先端を輪部角膜上にわずかに接触するようにあて、虹彩根部に向け固定して測定した。測定は麻酔導入時より開始し、30 分以上経過して深麻酔に達し測定値が安定したのちに PGE₂ を投与した。5 匹 10 眼 (雄 3 匹、雌 2 匹) を用いたが、1 眼の実験終了後、他眼は 2 週間以上の間隔をおいて実験を行った。

III 結果

1. 隅角および毛様体の形態的变化

PGE₂ 投与後、虹彩血管は速やかに拡張した。角膜お

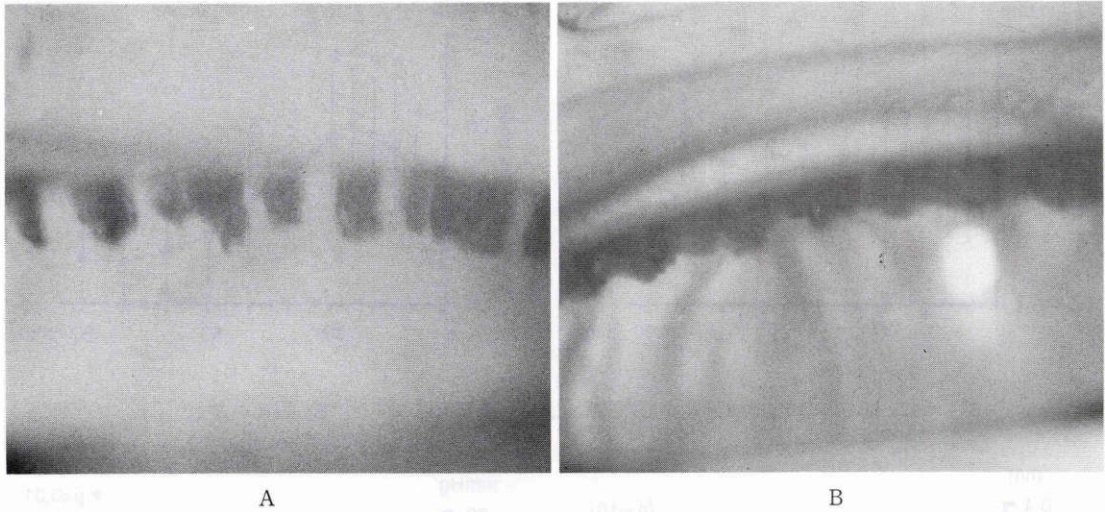


図1 隅角鏡による毛様体所見. A, PGE₂投与前, B, PGE₂ 200 µg 投与15分後, 毛様突起は著明に充血腫脹し, 隣接する突起同志は密着し, 水晶体赤道部を被うように接触している, 脈絡膜血管も拡張している.

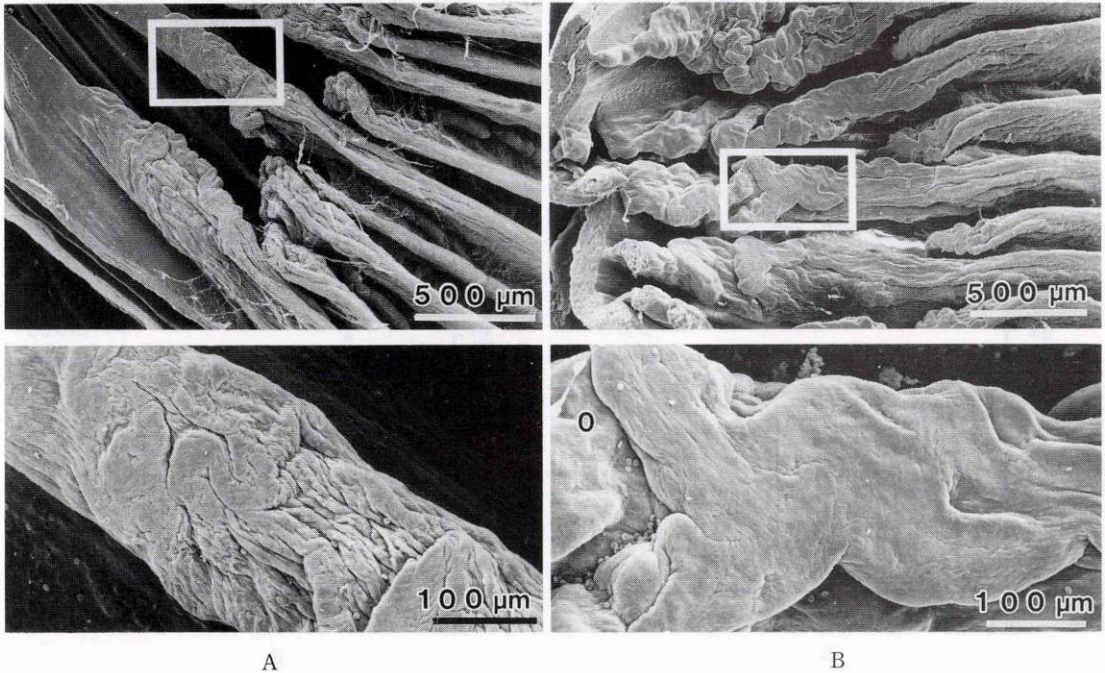


図2 毛様体の走査電顕像(上段, ×32)(下段, 上段枠内の拡大, ×128). A, 対照眼, B, PGE₂ 200 µg 投与後, 毛様突起は著明に腫大し, 表面皺襞が消失している.

よび前房には変化はみられなかった. 投与15分後には毛様突起の著明な充血と腫脹がみられ, 隣接する毛様突起同志は密着しており, これが水晶体赤道部を被うように接触していた. 隅角鏡による観察では明らかな

隅角の狭細化はみられなかった(図1A, B). 瞳孔径にはほとんど変化はなかった.

走査電顕では, PGE₂投与眼は対照眼に比べ毛様突起表面の微細な皺襞が消失して著しく腫脹し, 隣接す

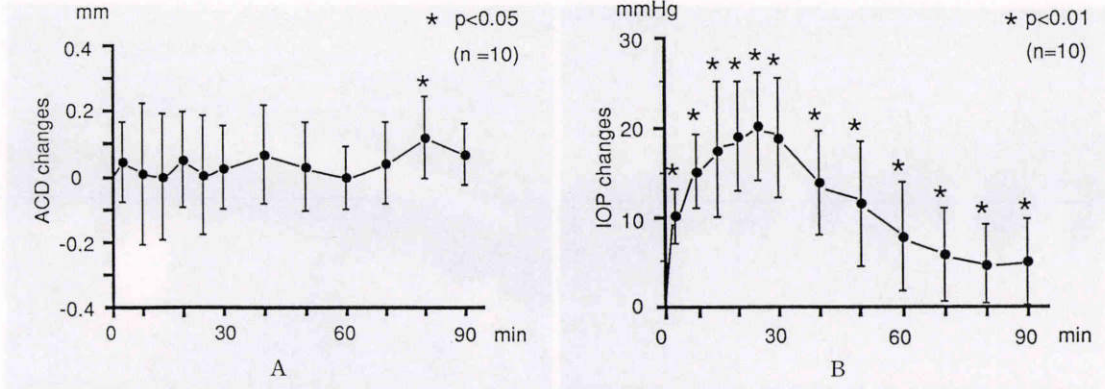


図3 PGE₂ 200 µg 投与後の経時的変化. A. 前房深度の変化. B. 眼圧の変化.

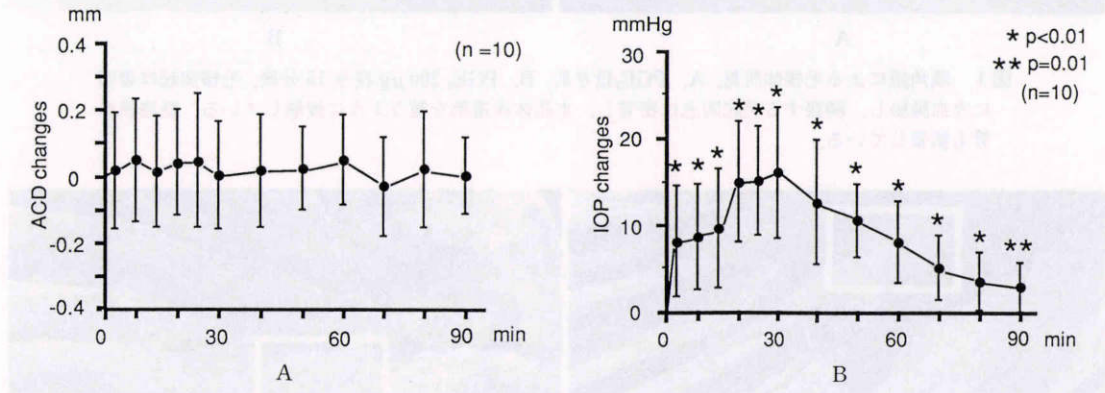


図4 PGE₂ 400 µg 投与後の経時的変化. A. 前房深度の変化. B. 眼圧の変化.

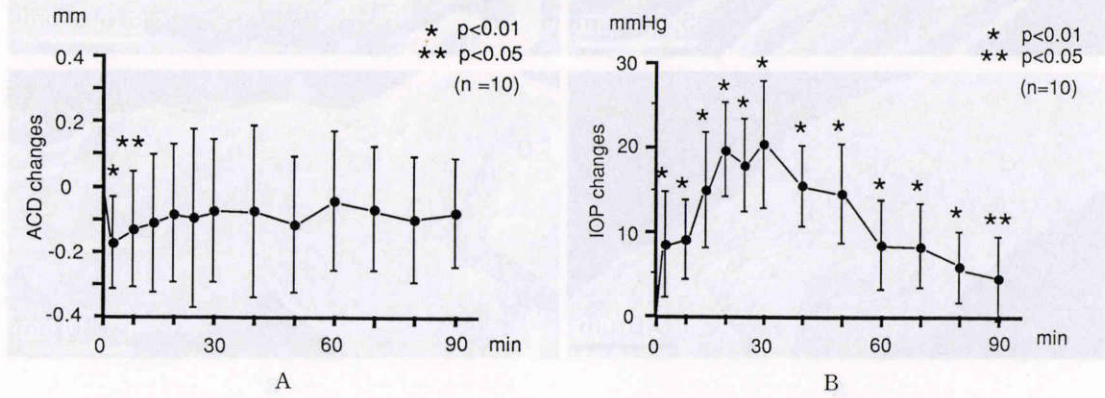


図5 PGE₂ 1,000 µg 投与後の経時的変化. A. 前房深度の変化. B. 眼圧の変化.

る突起同志が密着した所見が認められた(図2 A, B).

2. 眼圧・前房深度の変化

PGE₂ 200 µg 投与群では、投与直後より眼圧は上昇しはじめ約25分で最高値に達し、以後漸減したが、90分後でも有意の上昇(p < 0.01, t-検定以下同様)がみ

られた。前房深度は80分でやや増加(p < 0.05)しているが、著明な変化はなかった(図3 A, B)。400 µgでも眼圧は早期に上昇し約30分で最高値に達し、以後漸減した(p ≤ 0.01)。前房深度に有意の変化はなかった(図4 A, B)。

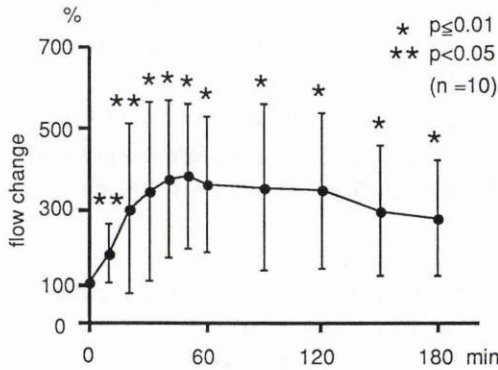


図6 PGE₂ 200 µg 投与後の虹彩毛様体血流量の変化 (投与前を100%とし、百分率を示す)。

1,000 µg でも眼圧はほぼ同様の増減傾向を示した ($p < 0.01$, $p < 0.05$). 前房深度は5分 ($p < 0.01$) ないし10分 ($p < 0.05$) 後に有意に減少した (図5 A, B).

3. 虹彩毛様体血流量の変化

PGE₂ 200 µg 投与後の血流量の変化を、投与前を100%としてその変化率で示した (図6)。血流量は投与後速やかに増加し、その後徐々に減少する傾向にあったが、3時間後も約300%の増加を示した ($p < 0.05$)。最高値に達するまでの時間は 39.7 ± 14.9 (平均値 \pm 標準偏差) 分であった。測定値に影響すると思われる瞳孔径には測定中有意的変化はなかった。また大腿動脈よりカニューレを挿入して血圧をモニターしたが、麻酔導入から測定終了時まで収縮期圧、拡張期圧ともほとんど変動はみられなかった。

IV 考 按

悪性緑内障の発症機序に関して Shaffer²⁾, Weiss³⁾ は房水が虹彩後部へ貯留することを指摘し ciliary block の概念を提唱して以来、毛様体の果たす役割が注目されるようになった。また Levene⁷⁾ は閉塞隅角緑内障を水晶体の前方移動の程度により分類し、その重症型を従来の悪性緑内障と定義した。しかし同様の病態は白内障手術、特に囊外摘出後の無水晶体眼にも生じ^{8)~10)}、また近年急速に普及してきた眼内レンズ移植後に発症した報告も散見する。これらの例では Nd:YAG レーザーによる後囊あるいは前部硝子体膜の破壊が奏効することがわかっている^{11)~15)}。悪性緑内障に対して水晶体摘出が本質的治療とならない事実からも、発生の主因は水晶体そのものではなく、水晶体囊ないし毛様体あるいは硝子体にあると考えるのが妥当

である。

一方プロスタグランジン (PGs) による眼圧上昇は種々の実験動物において以前から指摘されており、その機序は血管拡張作用および血液房水柵の破綻による透過性亢進によると考えられている^{16)~19)}。PGE₂ により組織学的には毛様突起部の毛細血管拡張、毛様体色素上皮あるいは無色素上皮細胞間の細胞間隙の開大が生じるとされている^{20)~22)}。

Laties⁵⁾, Frayer⁶⁾ は PGE₂ による毛様体および隅角部の形態的变化に着目した。彼らは PGE₂ 点眼15分後に隅角が狭細化し、凍結乾燥標本でそれらの眼では毛様体が著明に腫脹していることを見出し、毛様体腫脹が主因を成すと考えられる急性緑内障発作の臨床例との共通性を指摘した。

臨床的には内因性 PGs の増加が推定される様々な状況下、すなわち緑内障や白内障術後、ぶどう膜炎、網膜剥離術後などでも浅前房化と眼圧上昇が生じることが知られている。また筆者ら²³⁾ は網膜中心静脈閉塞症において眼圧上昇と浅前房化が同時に生じた例を経験し、その際に毛様突起が腫脹していることを報告した。

今回行った実験では PGE₂ を用いたが、200 µg, 400 µg, 1,000 µg 投与各群において眼圧は早期より有意に上昇した。上昇は速やかで、投与後30分以内に最高値に達し、以後漸減傾向を示した。一方前房深度は1,000 µg 投与群の5ないし10分後のみで有意に低下したが、他の群では変化はなかった。各群における毛様体腫脹の程度には肉眼的には明らかな差異はみられなかったが、1,000 µg 投与群では血液房水柵破綻の程度がより高度である可能性もあり、早期の前房深度の変化に影響したのかもしれない。いずれにしてもこの変化は毛様体の著しい形態的变化に比較するときわめて僅かであった。

前部ぶどう膜血流の測定法としては水素クリアランス法が一般的であるが、この方法は連続測定ができず電極刺入による内因性 PGs の増加の影響を考慮しなければならない。一方最近レーザー血流計の応用が眼科領域でも試みられている²⁴⁾²⁵⁾。本法はプローブの固定位置や固定の方法、それによって影響を受ける測定範囲の問題など未解決の部分も多いが、経時的変化を知るためには無侵襲で連続測定できる点で優れた方法である。家兎においては毛様突起が虹彩裏面に延びてきているため、今回用いた方法では虹彩・毛様体両者の血流変化を一括して反映するものと考えられる。

本法で測定した虹彩毛様体血流量は PGE_2 投与直後より速やかに増加し、約 40 分で最高値に達した。この時点までの変化は PGE_2 各投与群の眼圧変化と類似した傾向を示した。血流量はその後やや減少傾向にあったが、3 時間後も投与前値に比べ約 300% の増加がみられた。形態的にも毛様体の著明な腫脹は持続していた。一方眼圧は上昇のピークを過ぎると急速に下降し、3 時間後にはほぼ投与前値に復している。これまでの報告でも PGE_2 投与後は一過性眼圧上昇に引き続き、長時間に渡る低眼圧が持続する二相性の変化を呈することが示されている^{16)26)~28)}。 PGE_2 の毛様体毛細血管拡張作用は直ちに現れ、血流量が増加するとともに房水産生も増加して眼圧が上昇する。一方で房水流出抵抗は低下、すなわち outflow facility が増大する²⁹⁾³⁰⁾ ため、後者が前者の作用を上回ったときに眼圧が低下してくるものと考えられる。

今回の実験では PGE_2 投与により毛様体毛細血管が拡張し、著明な毛様突起の腫脹が生じたが、臨床例にみられるような持続的あるいは進行性の浅前房化は生じなかった。Frayer⁶⁾ は家兎において PGE_2 点眼により毛様突起の腫脹に伴って隅角の狭細化が生じたとしているが、前房深度の変化に関する客観的データを示しておらず、これが直ちに臨床例に結びつく病態かどうかは疑問が残る。悪性緑内障の背景には小眼球、種々の原因による毛様体腫脹、Zinn 氏帯の脆弱性などの解剖学的異常が存在することが多く、病態が進行性に増悪するのが特徴である。すなわち何らかの原因で前後房間の房水流路が遮断されて、房水が主に硝子体中に貯留する結果、硝子体容積が増大し、虹彩水晶体隔膜の前方移動、浅前房化、隅角閉塞、眼圧上昇といった連鎖反応を生じて悪循環を形成するものと考えられる。しかしながら実際に発症する症例はそのような解剖学的異常を有するもののごく一部に限られていることは、この連鎖反応が単一の因子によって誘発されるものではないことの証左であろう。悪性緑内障の要因を水晶体、毛様体、硝子体の 3 つの観点から見た場合、水晶体の果たす役割は副次的なものであることは論を待たない。一方毛様体は、第一にそれが腫脹することによって Zinn 氏帯が弛緩し水晶体の前方移動を促進すること、第二に腫脹した毛様体と水晶体赤道部あるいは硝子体前面が密着して房水のブロックを来すことで、一義的な役割を担っていると考えられる。しかしながら今回の実験結果からは PGE_2 による毛様体の変化は前房深度に反映しにくいことが示された。この結

果は毛様体腫脹が関連する臨床例の病態とは相反するようにも思われるが、悪性緑内障は毛様体の形態的機能的変化のみでは発症しにくいことを示しているともいえる。すなわち中心的役割を成すのは硝子体であり、毛様体の変化に加えて硝子体容積増大を助長する多元的因子が同時に関与していることを示唆するものであろう。

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。なお本研究は平成 2 年度文部省科学研究費補助金(課題番号 01570974) の補助を受けた。

文 献

- 1) von Graefe A: Beitrage zur Pathologie und Therapie des Glaukoms. Archiv für Ophthalmologie 15: 108—252, 1869.
- 2) Shaffer RN: The role of vitreous detachment in aphakic and malignant glaucoma. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 58: 217—231, 1954.
- 3) Weiss DI, Shaffer RN: Ciliary block (malignant) glaucoma. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 76: 450—461, 1972.
- 4) Luntz MH, Rosenblatt M: Malignant glaucoma. Surv Ophthalmol 32: 73—93, 1987.
- 5) Laties AM, Neufeld AH, Vegge T, et al: Differential reactivity of rabbit iris and ciliary process to topically applied prostaglandin E_2 (Dinoprostone). Arch Ophthalmol 94: 1966—1971, 1976.
- 6) Frayer WC, Laties AM: Some consequences of ciliary process swelling in the rabbit and in the human. Trans Am Ophthalmol Soc 74: 107—121, 1976.
- 7) Levene R: A new concept of malignant glaucoma. Arch Ophthalmol 87: 497—506, 1972.
- 8) Sugar HS: Bilateral aphakic malignant glaucoma. Arch Ophthalmol 87: 347—351, 1972.
- 9) Epstein DJ, Steinert RF, Puliafito CA: Neodymium-YAG laser therapy to the anterior hyaloid in aphakic malignant (ciliovitreal block) glaucoma. Am J Ophthalmol 98: 137—143, 1984.
- 10) 中島 徹, 鈴木 泉, 上野 眞: 親子にみられた malignant glaucoma. 眼臨 83: 67—72, 1989.
- 11) Lynch MG, Brown RH, Michels RG, et al: Surgical vitrectomy for pseudophakic malignant glaucoma. Am J Ophthalmol 102: 149—153, 1986.
- 12) 塚原康友, 森野以知朗, 溝上國義: Nd-YAG レーザーによる悪性緑内障の治験例. 眼臨 82: 1480—1483, 1988.

- 13) 谷原秀信, 永田 誠, 奥平晃久: 後囊切開により治癒した悪性緑内障の2例—悪性緑内障の発生機序についての考察. 日眼会誌 92: 285—290, 1988.
- 14) 高田百合子, 松村美代, 兜坂法文, 他: YAG レーザー照射による前部硝子体切開が奏効した悪性緑内障の1例. 臨眼 42: 53—55, 1988.
- 15) 菅澤啓二, 藤田久仁彦, 武市吉人, 他: 眼内レンズ挿入術後に毛様体—水晶体嚢ブロックによると思われる悪性緑内障が発生した1例. 臨眼 43: 1189—1192, 1989.
- 16) **Waitzman MB, King CD**: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. *Am J Physiol* 212: 329—334, 1967.
- 17) **Beitch BR, Eakins KE**: The effects of prostaglandins on the intraocular pressure of the rabbit. *Br J Pharmac* 37: 158—157, 1969.
- 18) **Neufeld AH, Sears ML**: The site of action of prostaglandin E_2 on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 17: 445—448, 1973.
- 19) **Whitelocke RAF, Eakins KE**: Vascular changes in the anterior uvea of the rabbit produced by prostaglandins. *Ophthalmology* 89: 495—499, 1973.
- 20) **Tamura T**: Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on the ciliary body of albino rabbits: An electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol* 18: 135—149, 1974.
- 21) **Vegge T, Neufeld AH, Sears ML**: Morphology of the breakdown of the blood-aqueous barrier in the ciliary processes of the rabbit eye after prostaglandin E_2 . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 14: 33—36, 1975.
- 22) 西村哲哉, 山下秀明, 牧浦正直, 他: 実験的高眼圧に対する β -遮断剤点眼薬の作用に関する形態学的研究. その2. Prostaglandin点眼高眼圧. 日眼会誌 87: 818—826, 1983.
- 23) 中島 徹, 川村洋行, 青沼秀実, 他: 浅前房・高眼圧をきたした網膜中心静脈閉塞症の3例. 眼紀 49: 2758—2768, 1989.
- 24) 堀内二彦, 椎名一雄, 鈴木 仁: 眼循環の研究. レーザー・ドップラー血流計の利用, 第1報. 日眼会誌 89: 1372—1378, 1985.
- 25) 堀内二彦, 椎名一雄, 田島秀樹, 他: 眼血流量の測定—レーザー・ドップラー血流計, 電解式組織血流計ならびに熱勾配式組織血流量の評価—, あたらしい眼科 4: 559—564, 1987.
- 26) **Starr MS**: Further studies on the effect of prostaglandin on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res* 11: 171—177, 1971.
- 27) **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.
- 28) **Goh, Y, Nakajima M, Azuma I, et al**: Effects of prostaglandin D_2 and its analogues on intraocular pressure in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 32: 471—480, 1988.
- 29) **Masuda K, Mishima S**: Effects of prostaglandins on inflow and outflow of the aqueous humor in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 17: 300—309, 1973.
- 30) **Moses RA, Parkison G, Snower DP**: Prostaglandin E_2 effect on the facility of outflow in the rabbit eye. *Ann Ophthalmol* 13: 721—723, 1981.