

眼壓降下劑에 의한 前房內 Fluorescein 濃度の 變化*

The Effect of Ocular Hypotensive Agents on the Fluorescein Concentrations in the Anterior Chamber

서울대학교 醫科大學 眼科學教室
<指導 尹 源 植 副教授>

廉 漢 水

緒 言

靜脈內에 注射한 fluorescein 은 前房內에 出現하여 肉眼으로 觀察할 수 있다는것은 널리 알려진 事實이다. 前房內에 出現하는 fluorescein 은 주로 毛樣體에서 後房에 濾過作用에 依하여 나타난後에 前房內에 流入하는것으로 一部分은 虹彩血管을 通하여 直接 前房에 나타난다¹⁻³⁾. 前房內의 fluorescein 濃度の 變化를 靜脈注射後 30分에 걸쳐 觀察하므로써 Amsler & Huber 는 毛樣體의 blood-aqueous-barrier 의 透過度를 測定하였으며⁴⁾ 이 方法을 利用하여 各種藥劑의 血管透過度에 미치는 影響이 많이 研究되어 왔다⁵⁻¹¹⁾.

fluorescein 이 前房에 出現하는 時間은 많은 要因에 依하여 左右되며 아직 明確한 說明이 不可能하지만^{6,9,11)} Linner & Friedenwald³⁾에 依하면 aqueous flow 의 좋은 index 가 된다는것이 證明되었다.

一方綠內障에는 從來 使用되어오던 各種點眼藥以外에 近來에는 acetazolamide(Diamox) 및 urea 가 登場하기에 이르러 그 作用機轉도 어느程度 解明되었다.

筆者는 앞서 말한 fluorescein 檢査法이 比較的 手技가 簡單하고 aqueous flow 狀態의 좋은 反映이 되는데에 着眼하여 以上 두種類의 眼壓降下劑를 家兔에 投與하여 이로인하여 fluorescein 濃度の 時間的變動이 어떠한 影響을 받는가를 檢討하려고 하였다.

對象 및 方法

實驗對象으로는 2.0kg 内外의 體重의 家兔를 使用하였다. 白色家兔는 前房照明時의 光線의 散亂으로 因하여 正確한 觀察이 不可能하므로 褐色家兔를 使用하였다. 家兔는 購入後 14日間 비지 및 野菜類로 飼育하고 물은 制限없이 주었다.

sodium fluorescein 은 10%의 濃度로 生理的食鹽水에 溶解하여 家兔體 重每kg當 0.25cc 를 耳靜脈에 注射하였

으며 注射는 10~15秒에 終了하도록 하였다.

acetazolamide(Diamox, Lederle)粉末 50mg 를 食水에 混合하여 食道 tube 를 써서 經口의 으로 投與하고 2時間 經過後에 sodium fluorescein 液을 靜注하였다.

urea 는 10% invert sugar 溶液에 30%濃度로 溶解하고 投與量은 體重每 kg 當 urea 1g 가 되도록 耳靜脈에 注射하였다 30分後에 sodium fluorescein 을 다시 注射하였다.

觀察者는 暗室에서 10分間 暗調應後 細隙燈앞에 動物을 固定시키고 fluorescein 液을 靜注한後 細隙燈으로 瞳孔部를 照明하고 電流를 4 ampère 로 하여놓고 瞳孔部에 fluorescein 이 流出하는것이 角膜顯微鏡으로 認知되는 時間을 注射終了後時間에서 起算하였었다. 그後 0.24 ampère 式 電流를 弱하게 하고 瞳孔部의 fluorescein 을 認知할때의 時間을 記錄하여 1.75 ampère 에 이르기까지 繼續하였다. 1.75 ampère 以下로 電流를 減하던 fluorescein 은 發見하지 못하였다.

結 果

1. 正常值

家兔10마리에 對하여 아무 處置를 하지않은 fluorescein 出現時間을 Table 1 에 表示하였고 이를 Fig. 1 에 曲線으로 그렸다.

同一한 動物의 左右眼의 測定値는 別差가 없었으므로 여기에는 兩眼値의 平均을 取하였다.

Fig. 1 에서 보는바와같이 測定値는 相當히 넓은 幅을 차지하고 있으며 動物個體에 따르는 變動이 甚하다. 平均 160秒에 비로서 認知되며 처음 5分間은 急速한 濃度の 上昇 其後는 緩徐한 濃度の 上昇이 繼續된다.

2. Acetazolamide (Diamox)

차음엔 125mg 投與하였으나 30分이 經過하여도 前房에 fluorescein 이 보이지 않아 50mg 로 減量하여 測定한 結果를 Table 2 및 Fig. 2에 表示하였다. 同一體의 兩眼測定値의 平均을 잡은것은 前記한바와 같다. 正常値에 比하여 出現時間은 相當히 遲延되어 倍以上이 되었다

*本論文要旨는 1962年 第62次 大韓眼科學會 集談會에서 發表하였음.

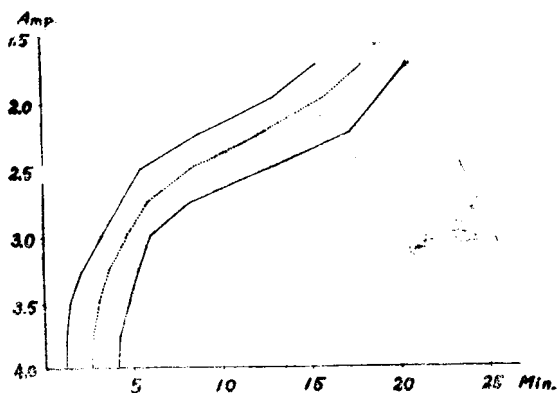


Fig. 1. The appearance time of fluorescein and its changes in the relative concentration. Untreated control group. The shaded area shows the normal range, and the dotted line shows its mean value.

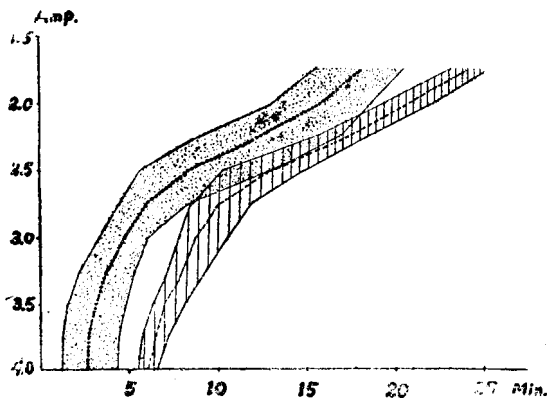


Fig. 2. The appearance time of fluorescein and its changes in the relative concentration. Diamox-treated group. The shaded area and the dotted line are the same as in Fig. 1. The strippled area and the broken line show the range and mean value, respectively.

Table 1. The changes in the relative concentration of fluorescein in normal control rabbits. Time in Second.

animal	Ampere	4.00	3.75	3.50	3.25	3.00	2.75	2.50	2.25	2.00	1.75
No 1	1	70	75	95	125	200	280	390	660	785	960
No 2	2	275	280	285	305	350	490	756	1040	1110	1160
No 3	3	130	140	145	190	270	365	530	790	990	1080
No 4	4	125	130	140	180	270	360	450	530	840	930
No 5	5	200	220	255	260	290	370	570	865	1040	1170
No 6	6	199	205	213	220	265	310	384	490	890	1030
No 7	7	270	275	290	320	365	495	790	805	1120	1290
No 8	8	125	135	140	230	270	350	490	810	970	1230
No 9	9	80	95	105	170	210	290	330	570	830	1030
No 10	10	130	145	155	175	230	270	370	800	850	990
Mean±Standard deviation		160±72.4	170±70.9	182±72.7	218±62.2	275±75.4	358±81.4	506±159.6	737±169.7	947±120.6	1087±121.3

Table 2. The changes in the relative concentration of fluorescein in diamox-treated group. Time in second.

animal	Ampere	4.00	3.75	3.50	3.25	3.00	2.75	2.50	2.25	2.00	1.75
No 1	1	340	365	280	440	470	495	615	940	1270	1395
No 2	2	400	435	490	535	640	725	890	1105	1285	1460
No 3	3	360	385	400	450	485	615	765	995	1090	1410
No 4	4	365	375	410	455	495	575	875	1025	1225	1455
No 5	5	335	345	385	420	500	590	830	1070	1335	1430
Mean±Standard deviation		360±33.8	381±33.6	411±44.7	460±44.0	518±69.1	600±83.0	795±112.6	1027±64.3	1261±99.3	1430±28.0

그러나 곡선의 形態는 全般的으로 正常曲線과 相似하다 다만 곡선의 最初部分이 좀 急速한 變化를 보이고 있다.

3. Urea

Urea 靜注後 fluorescein 出現時間의 變動은 Table 3 및 Fig. 3에 表示하였다.

出現時間은 遲延되나 diamox 에 比하면 曲線의 全體 傾向은 正常曲線과 거의 一致한다.

Table 3. The changes in the relative concentration of fluorescein in urea-treated group. Time in second.

Ampere		4.00	3.75	3.50	3.25	3.00	2.75	2.50	2.25	2.00	1.75
animal											
No	1	245	255	270	305	420	590	855	1140	1290	1400
No	2	330	340	350	435	470	615	920	1215	1310	1480
No	3	250	259	290	340	425	604	770	830	1150	1390
No	4	255	280	320	380	470	515	755	1000	1149	1365
No	5	310	320	330	405	525	715	830	990	1145	1445
Mean±Standard deviation		278±39.1	290±37.8	312±31.9	373±51.5	462±42.5	608±71.5	826±64.5	1035±148.9	1209±83.5	1416±43.5

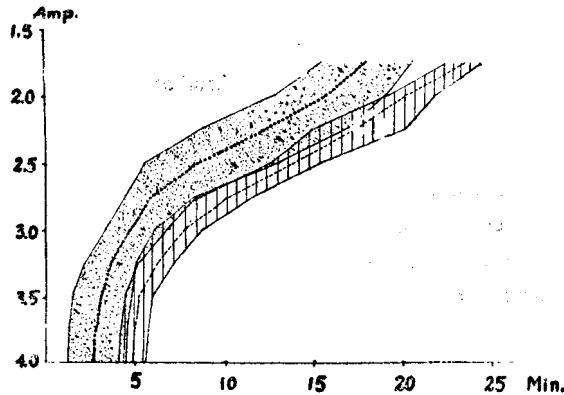


Fig. 3. The appearance time of fluorescein and its changes in the relative concentration. Urea-treated group. The shaded area and the dotted line are the normal range and its mean value as in fig. 1 & 2. The strippled area and the broken line show the range and mean value, respectively.

考 按

sodium fluorescein 은 靜脈內에 注射하면 그 分配比 (distribution ratio)는 0.15가 되며¹⁾ 따라서 血清內 fluorescein 의 極히 一部分이 眼房內에 出現하고 나머지는 血液의 蛋白과 結合하여 버린다^{5,6)}.

이러한 fluorescein 은 眼球內組織의 어느部分을 통하여 眼房內에 나오느냐의 問題는 古來로 많은 論議가 되어왔으나 여러 學者들의 確認에 依하면 Seidel 이 1914 年에 主張한바와같이 毛樣體에서부터 濾過되어 後房內에 出現하며 이것이 瞳孔을 통하여 前房으로 나타나며 여기에 一部分 虹彩前面에서 나오는것이 混合된다고 한다^{1~3,15)}.

Amsler & Huber¹⁾는 이러한 方法이 實驗動物및 人間에서 簡單하게 應用할수 있으며 또 生體에 別障害를 주지 않는다고 하여 各種藥劑에 因하는 血管의 透過性測定에 많이 利用하여왔다. 그러나 이 fluorescein 出現時間 및 그 濃度의 變化는 다만 이 血管의 透過性에 依하여 影響을 받을뿐 아니라 水分 및 電解質의 毛樣體에서의

移動, 眼房內分泌能力, 血管의 血壓, 血流量, 房水排出能力等 여러가지 要因에 依하여 左右되며^{6,9,11)}이 點에는 解明 되어야할 點이 많다.

靜注된 fluorescein 은 約20~30分後에 最高濃度를 나타내며 이러한 狀態가 數時間 繼續된後 漸次 濃度가 減退되어 12~24時間後에는 完全히 消失한다¹⁴⁾. 前房內의 fluorescein 濃度는 照明하는 光源의 光度의 強弱으로서 이를 測定할수 있으며 겨우 fluorescein 을 認知할수 있을때의 燈에 흐르는 電氣量(ampère)으로서 表現 할수있다. 이 ampère 를 時間的經過로 表示하면 Table 1 에서 보는바와 같이 이러한 關係가 明白 하게 된다. 正常動物의 時間的濃度變化를 보면 처음엔 急速히 濃度가 增加하다가 漸次 이 傾向이 鈍化되는 것을 알수가 있다. 좀더 觀察時間을 延長하면 그後의 動態가 좀더 明確히 把握되겠지만 20分을 經過하면 여러가지 關聯없는 要因이 混入되어서 結果判斷에 誤謬을 招來할 念慮가 있다^{4~14)}.

acetazolamide(Diamox)는 經口的 投與로 眼壓이 1~2時間內에 下降하기 始作하여 3~5時間에 最高度로 下降되어 6~12時間後에는 原狀으로 恢復한다¹⁶⁾. 毛樣體에 直接作用하여 房水分泌能力을 40~60% 抑制한다. 이로서 aqueous flow 는 減退되어 眼壓이 下降한다.

Becker¹⁷⁾는 褐色家兔에 Diamox 100mg 를 經口投與한 4時間後에 fluorescein 을 注射하여 그 fluorescein 을 認知한 時間을 記錄하였으나 正常 control 群에서는 123 秒, Diamox 投與群에서는 228秒가 되었고 Becker & Demorest¹⁸⁾는 正常群에서 63秒, Diamox 投與群(100mg/kg)에서는 348秒로 相當히 fluorescein 出現時間이 延長되어 있다는것을 發見하였다.

이러한 出現時間의 延長은 tonography에 依한 aqueous flow rate 의 減少와 잘 符合되며 따라서 fluorescein 出現時間이 aqueous flow 의 index 가 된다는 主張을 뒷바침 하고있다. Table 2, Fig 2에서 보는바와 같이 이 測定結果는 相當히 出現時間이 遲延되어 對照群 160秒에 比하여 投與群 360秒가 되고있다.

各實驗者에 따르는 時間的 差異는 注射한 fluorescein 量 照明度 Diamox 投與量의 差에 起因된다고 生覺한다.

urea 는 David¹⁹⁾, Galin^{20~21)}, Galin et al.²³⁾ 등에 의하여 眼壓下降劑로 使用되어 그 効力이 認定되었다. urea 는 靜注後 20~30分內에 眼壓이 降下되고 4~10時間 持續이 된다¹⁶⁾. 毛樣體에서는 各種溶質 및 電解質 등이 分泌되어 房水는 血清에 比하여 滲透壓이 높으며 水分은 이 滲透壓差에 依하여 受動的으로 移動한다는것은 이미 明白하여진 事實이다^{14, 25~26)}.

urea 는 血清과 房水間의 滲透壓差를 縮少시켜 따라서 水分의 移動이 緩徐하여지며 房水間의 滲透壓差를 縮少시켜 水分의 移動이 緩徐하여지며 aqueous flow의 減退 眼壓降下가 일어난다고 한다^{23~25)}.

이 實驗에서 fluorescein 濃度の 變化를 보면 出現時間이 遲延되어 aqueous flow의 減退를 示唆 하여준다 Diamox 보다는 甚하지않다. 曲線도 Diamox 에 比하여 緩徐한 傾向이 보인다.

Diamox 나 urea 나 아직도 그 作用機轉에 對하여서는 여러가지 意見이 있으나 Diamox 도 特定한 電解質 溶質의 分泌를 抑制하여 血清과 房水사이의 滲透壓差에 影響을 미친다는 說도있고 또 그외에 다른 未知의 要因이 關與하여 水分移動이 이루어진다고하니^{26~27)} 結局은 aqueous flow 에 미치는 影響은 甚한 비슷하다고 할수 있고 이러한點은 今般의 測定結果로서도 알수있다. 다만 今般結果는 urea 投與後 fluorescein 을 注射하는 時間의 關係로 因하여 어느程度 이두가지 藥劑에 依한 fluorescein 濃度の 變化에 差가 났다고 生覺된다.

結 論

1. 褐色家兎를 使用하여 Amsler 및 Huber 에 依한 fluorescein test 를 實施하였다.
2. 10% sodium fluorescein 을 體重Kg當 0.25cc 耳靜脈에 注射하였으며 眼壓降下劑로 diamox 50mg 內服 urea 를 體重1Kg 當 1g 를 靜注한다음 各各 2時間 30分後에 다시 fluorescein 을 注射하여 所定 ampere의 電流下에 瞳孔部를 照射하여 fluorescein 을 처음 認定한 時間을 記錄하였다.
3. Diamox 및 urea 는 fluorescein 의 出現을 遲延시켰으며 全般的으로 正常보다 濃度は 低下되어 있다.
4. 이런 結果는 aqueous flow의 減退로 因한다고 生覺된다.

Abstract

The Effect of Ocular Hypotensive Agents on the Fluorescein Concentrations in the Anterior Chamber

Han Soo Yawm, M.D.

Dept. of Ophthalmology, College of Medicine, Seoul National University

Fluorescein injected intravenously appears in the anterior chamber as green fluorescence easily visible by the use of slit lamp. The least ampere value of the slit lamp at the time of its recognition has been used as the relative concentration of the fluorescein in the anterior chamber.

According to the Linner and Fridenwald, the fluorescein appearance time can be correlated with the rate of flow of aqueous humor and can be utilized as an index of aqueous flow. The purpose of this paper is to study the effects of Diamox and urea on the fluorescein appearance time and changes in the fluorescein concentrations in the anterior chamber.

Ten percent solution of sodium fluorescein was injected intravenously in the ear vein of pigmented rabbits, the amount of the injection being 0.25ml per Kg. of body weight. Then, the time interval elapsed between the end of the injection and appearing in the pupillary area was determined.

Fifty mg. of Diamox was given orally in one group of animals and fluorescein solution was injected after two hours. In another group, one g. of urea per kg. of body weight was administered intravenously as a solution dissolved in 30% invert sugar, and fluorescein solution was injected after 30 minutes.

For the following 20 minutes, the changes in the concentrations of fluorescein in the anterior chamber were determined according to the method of Amsler and Huber.

In both groups of animals, a marked retardation of the fluorescein appearance time was noted compared to normal control group. This late appearance was associated with the increased time interval between the first recognition of the dye and its peak concentration in the anterior chamber. These results are in good agreement with that of tonographic studies reported by various authors.

REFERENCES

- 1) Langham, M.E. & Wood, P.: *The transfer of fluorescein across the blood-aqueous barrier. J. Physiol.*, 132:55, 1956.
- 2) Langham, M.E.: *The effect of a carbonic anhydrase inhibitor on the circulation of the aqueous humor. J. Physiol.*, p. 128:78, 1955.
- 3) Linner, E. & Friedenwald, J.S.: *The appearance time of fluorescein as an index of aqueous flow.*

- Am. J. Ophthalm.*, 44:225, 1957.
- 4) Amsler, M. & Huber, A.: *Methodik u. erste klinische Ergebnisse einer Funktionsprüfung der Blut-Kammerwasserschranke. Ophthalmologica* 111:155, 1946
 - 5) Böck, J. & Klingenberg, H.: *Ueber den Einfluss der Pyrazolonderivate auf die Fluoreszenz von Farbstoffen. Graefes Arch. Ophthalm.*, 152:514, 1952.
 - 6) Lugossy, G.: *The fluorescein permeability of the blood-aqueous barrier: Fortschritte der Augenh.* 9:110, 1959. (Karger, Basel).
 - 7) Goldmann, H.: *Ueber Fluorescein in der menschlichen Vorderkammer. Ophthalmologica*, 119:65, 1950.
 - 8) Matis, P. & Hager, H.: *Zur Wirkung des Dicumarols auf die Permeabilität der Kapillaren. Zeitschrift des exper. Med.*, 118:131, 1951.
 - 9) Gittler, R., Pillat, B., Pommer, H.: *Abhängigkeit des Fluorescein-übertrittes ins Kammerwasser von der Gefäßwirkung verschiedener gefäßaktiver Substanzen. Graefes Arch. Ophthalm.* 159:359, 1957.
 - 10) Amsler, M. & Huber, A.: *Die Blut-Kammerwasserschranke, ein klinischer Begriff. Graefes Arch. Ophthalm.*, 149:578, 1949.
 - 11) Haefeli, W.: *Die Fluoresceinpermeabilität der Blut-Kammerwasserschranke des gesunden Auges. Ophthalmologica*, 112:226, 1946.
 - 12) Hager, H.: *Permeabilitätsprüfungen an der Blut-Kammerwasserwasserschranke und ihre klinische Bedeutung. Klin. Mbl. Augenh.*, 120:510, 1952.
 - 13) Nover, A., Beneaud-Kotz, G. & Elben, A.: *pharmakologische Beeinflussung der Experimentelle gelockerten Blut-Kammerwasserankens. Klin. Mbl. Augenh.*, 134:195, 1959.
 - 14) Kuchle, H. & Hartmann, R.: *Der Wert des Fluoresceintestes nach Amsler und Huber für die Beurteilung der Wirksamkeit entzündungshemmender und gefäßabdichtender Substanzen. ophthalmologica*, 141:100, 1961.
 - 15) Seidel, E.: *Experimentelle Untersuchung über die Quelle und den Verlauf der intraocularen Saftströmung. Graefes Arch. Ophthalm.*, 95:1 1918.
 - 16) Becker, B. & Shaffer, R.N.: *Diagnosis and Therapy of the glaucomas. The C. V. Mosby Co*, 1961.
 - 17) Becker, B.: *The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. Am. J. Ophthalm.*, 39(Feb. Pt. II): 177, 1955.
 - 18) Becker, B. & Demorest, B.: *Unpublished Data. Cited by Becker, B. 17.*
 - 19) Javid, M.: *Urea, New use of an old agent. Surg. Clin. North Amer.*, 38:907, 1958.
 - 20) Galin, M.A.: *Oral urea as an osmotic ocular hypotensive agent. A.M.A. Arch. Ophthalm.*, 62:1099, 1958.
 - 21) Galin, M. A.: *Comparison of intraocular pressure reduction following urea and sucrose administration. A.M.A. Arch. Ophthalm.*, 63:281, 1960.
 - 22) Galin, M.A.: *Intravenous urea in the treatment of acute angle-closure glaucoma. Am. J. Ophthalm.*, 50: 379 1960.
 - 23) Galin, M. A., Aizawa, F. & McLean, J.M.: *Urea as an osmotic ocular hypotensive agent in glaucoma. A.M.A. Arch. Ophthalm.*, 62:347, 1959.
 - 24) Langham, M.E.: *Aqueous humor and control of intraocular pressure. Physiol. Rev.*, 38:215, 1958.
 - 25) Ackerman, A.L.: *The action of urea in acute glaucoma. Am. J. Ophthalm.*, 52:75, 1961.
 - 26) Auricchio, G. & Wistrand, P.: *Failure of carbonic anhydrase inhibition to alter tonicity of the aqueous humor. Acta Physiol. Scand.* 44:118, 1958
 - 27) Auricchio, G. & Barany, E.: *On the role of osmotic water transport in secretion of aqueous humor Acta. Physiol. Scand.*, 45:190, 1959.