

## 脳循環・代謝改善剤フマル酸ブロビンカミンによる 白色家兎視神経乳頭部組織血流量の変化

仁 禮 美奈子

鳥取大学医学部眼科学教室

### 要 約

脳循環・代謝改善剤フマル酸ブロビンカミン静脈内投与による成熟白色家兎の視神経乳頭部組織血流量の変化を、水素クリアランス法を用いて調べた。フマル酸ブロビンカミン0.1 mg/kg投与群では、注入直後から血流量は増加し、20分後にピーク(投与前値の $124.2 \pm 7.3\%$ )を示し、その後徐々に低下した。血流量の増加は、投与後10~40分まで前値と比較して統計学的に有意( $p < 0.05$ )であった。一方、フマル酸ブロビンカミン0.5 mg/kg投与群、フマル酸ブロビンカミンを投与しなかった対照群では血流量の有意な変化は認められなかった。その間、大

腿動脈平均血圧、脈拍数、呼吸数、直腸温は、どの群においても有意の変化はなかった。この機序については、フマル酸ブロビンカミン投与に伴うcyclic adenosine monophosphate(cyclic AMP)の変化や濃度に対する受容体の反応の違いなどを含めて、さらに検討が必要と考えられる。(日眼会誌 100:118-125, 1996)

キーワード：フマル酸ブロビンカミン、視神経乳頭部組織血流量、水素クリアランス法、白色家兎、cyclic AMP

## Blood Flow Changes in the Optic Nerve Head of Albino Rabbits Following Intravenous Administration of Brovincamine Fumarate, an Improver of Cerebral Circulation and Metabolism

Minako Nirei

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tottori University

### Abstract

The blood flow changes in the optic nerve head in adult albino rabbits following intravenous administration of brovincamine fumarate, an improver of cerebral circulation and metabolism, were investigated employing the hydrogen clearance method. In the brovincamine fumarate (0.1 mg/kg)-administered group, the blood flow in the optic nerve head increased soon after injection and reached the maximal value of  $124.2 \pm 7.3\%$  against the value before injection, at 20 minutes after injection, followed by a gradual decrease in the blood flow. Statistical analysis showed a significant increase ( $p < 0.05$ ) in the blood flow at 10 to 40 minutes after injection, compared with the value before injection in the brovincamine fumarate (0.1 mg/kg)-administered group, but no significant increases in the blood flow were observed in either the brovin-

camine fumarate (0.5 mg/kg)-administered group or the control group given no brovincamine fumarate throughout the course. No significant changes in the mean values of the blood pressure in the femoral artery, pulse rate, respiratory rate or rectal temperature were observed in any group through the experiment. To learn the mechanism of the different efficacy of the two doses, further studies are needed in light of the cyclic adenosine monophosphate (cyclic AMP) changes induced by brovincamine fumarate administration or in light of the receptor responsiveness to the drug concentration. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:118-125, 1996)

Key words: Brovincamine fumarate, Optic nerve head blood flow, Hydrogen clearance method, Albino rabbits, cyclic AMP

別刷請求先：683 鳥取県米子市西町 86 鳥取大学医学部眼科学教室 仁禮美奈子  
(平成7年5月22日受付,平成7年9月20日改訂受理)

Reprint requests to: Minako Nirei, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Tottori University,  
86 Nishi-machi, Yonago-shi, Tottori-ken 683, Japan

(Received May 22, 1995 and accepted in revised form September 20, 1995)



## I 緒 言

正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma, NTG)の病因論の1つとして循環障害説があり、乳頭出血の出現頻度が高いこと<sup>1)</sup>や、血圧の低い症例が多いこと<sup>2)</sup>、偏頭痛<sup>3)</sup>や末梢血流の低下などのvasospasmとの関連<sup>4)5)</sup>などが間接的な根拠として挙げられてきた。また、正常者と比較してpulsatile ocular blood flowが低いという直接的な証拠も報告<sup>6)7)</sup>され始めている。しかし、篩状板の構造そのものの異常であるという機械説を支持するもの<sup>8)</sup>も多く、未だ明確な結論が得られていない。最近では病因を1つに限定せずに、NTGを健常眼圧の低いものと、乳頭の循環障害が主体となる病型とに分ける考え方もでてきた<sup>9)</sup>。これらから、NTGにおける視野障害発症・進行に関わる因子として眼圧と視神経循環障害の両方を考慮し、薬物あるいは手術による眼圧下降療法と、薬物による視神経循環改善・賦活療法が行われている<sup>9)</sup>。その際、NTG、開放隅角緑内障を問わず、眼圧下降薬との併用薬として視神経乳頭の循環を改善させる薬剤は重要な役割を担うと考えられる<sup>10)</sup>。

そのうち、全身投与により視神経の循環改善が期待できる薬物としてカルシウム拮抗薬の1つであるニフェジピンがあり、NTG症例において臨床上的有効性が報告<sup>11)12)</sup>されている。しかし、実際に視神経の血流が改善されているかは確かめられてはいない。動物実験では、同類のカルシウム拮抗薬で視神経乳頭血流量は逆に低下したとあり<sup>12)</sup>、現在のところ確実な視神経の血流量増加を期待して処方できる薬物はない。

脳循環・代謝改善剤フマル酸ブロビンカミン(brovincamine fumarate: BV, サプロミン®, サンド・三共)は、カルシウム拮抗作用<sup>13)</sup>により脳血管を拡張させ、脳血流量を選択的に増加させる脳循環改善作用の他に、脳代謝賦活作用やcyclic adenosine monophosphate(cyclic AMP)系を介する血小板凝集抑制作用<sup>14)</sup>をも併わせ持つ薬剤で、脳動脈硬化症や脳梗塞、脳出血後遺症に使用されている<sup>15)</sup>。最近、眼科領域でもNTG患者に試みられ、視野障害の防止などの効果が報告<sup>16)17)</sup>されている。BVは大多数のカルシウム拮抗薬と異なり、全身投与しても血圧にほとんど影響を及ぼさないとされており<sup>18)</sup>、緑内障の視野障害のリスクファクターの1つに低血圧が考えられている<sup>19)</sup>ことから患者にとって有用と思われる。しかしながら、BVが眼循環動態に及ぼす影響を調べた研究はまだない。

そこで今回、BVを白色家兎に全身投与し、実際に視神経乳頭部の血流量がどのように変化するかを調べて、その変化の機序を検討するため血管平滑筋のcyclic AMPを測定し、興味ある結果が得られたので報告する。

## II 実験方法

### 1. 視神経乳頭部組織血流量の測定

体重2.9~4.2 kgの正常成熟白色家兎14匹18眼を雌雄の別なく実験に使用した。麻酔は、ペントバルビタールナトリウム(ネンプタル®)25 mg/kgを耳介静脈から緩徐に注入し、以後一定の麻酔状態が得られるように同剤の持続点滴を行った。全身状態の管理として、大腿動脈にカニューレを挿入し、圧トランスデューサーに接続して血圧、脈拍数の連続記録を行った。呼吸数、直腸温は適時測定した。視神経乳頭部の組織血流量の測定は、水素クリアランス法<sup>20)</sup>を用い、100%水素ガスは流速500 ml/minで開放的に気道に30~40秒間吸入させた。血流量の算出は水素クリアランス式組織血流計(ユニークメディカル)の出力から、A/Dコンバーター(DR-F1, TEAC)に記録し、コンピューター(PC-9801, 日本電気)を用いて次のように行った。水素濃度がピークから経時的に減衰する値を片対数処理し、ピークから20~60秒後までの減衰律速部を最小二乗法で直線回帰し、その傾きから水素濃度の半減期を求め、Ketyら<sup>21)</sup>の理論式に従って血流量を算出した。

教室の八田<sup>22)</sup>、高橋<sup>23)</sup>の方法に従い、水素濃度の測定用電極は直径100 μmの針型白金電極を用い、電極強度を保つために電極は27ゲージ注射針の中に通して、絶縁のために間隙にエポキシ樹脂を充填した。また、電極先端の挿入深度が700 μmに保たれるようにビニールチューブをストッパーとした。このようにした電極に18ゲージ注射針を外装にして、前部強膜から眼内に刺入し、-60 Dのコンタクトレンズ(日本コンタクトレンズ社)を使用して眼底を手術用顕微鏡で透視しながら、先端を注意深く視神経乳頭の中心部に挿入した。不関電極は、銀・塩化銀皿状電極を背部皮下に埋没留置した。前房内に21ゲージの注射針を留置し、眼内灌流液オベガードMA®(千寿製薬)で満たしたりザーバーに接続し、眼圧を15 mmHgに保った。

血流量は10分間隔で測定し、安定した血流量が得られるところで薬物投与を行った。投与に際しては、生理食塩液に溶解したBV 0.1 mg/kg(6眼)、または0.5 mg/kg(6眼)(いずれも総量1 ml/kg)を耳介静脈から約1分間かけて注入し、BV投与群とした。視神経乳頭部組織血流量は投与直後、以後10分毎に原則として左眼を対象に測定した。対照群(6眼)には、生理食塩液(1 ml/kg)のみを注入し、同様の測定を行った。

なお、両眼を測定に用いた家兎が4匹あり、BV 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg投与群として、両眼使用したものが各1匹、片眼を対照群に、もう片眼をBV 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg投与群に用いたものが各1匹ある。その際、家兎ではBV静注投与後の排泄実験がないので不明であるが、ラットでは静注でも経口投与でもほぼ60%が48時



表1 対照群, フマル酸プロピンカミン(BV)0.1 mg/kg 投与群, BV 0.5 mg/kg 投与群における薬物投与前の視神経乳頭部組織血流量と大腿動脈平均血圧

	対照群	BV 0.1 mg/kg 投与群	BV 0.5 mg/kg 投与群	Kruskal-Wallis 検定
視神経乳頭血流量 (ml/min/100 g)	110.5±13.4*	128.1±13.4	109.1±8.6	NS
大腿動脈平均血圧 (mmHg)	90.3±6.3	98.5±3.7	101.2±1.5	NS

\*: 平均値±標準誤差, NS: 有意差なし ( $p > 0.05$ ) (各群の被験個体数ならびに眼数: 6匹6眼).

間以内に胆汁中に排泄される<sup>15)</sup>ので, 10日以上の間隔をあけて実験を行った。これにより, 今回の実験においては, 実験開始時にそれぞれ独立した個体を用いて実験したものとみなし得たので, 被験個体数ならびに眼数は各群6匹6眼の計18匹18眼とした。

得られた測定値はすべて平均値±標準誤差で表した。薬物投与前の対照値と投与後の測定値との比較には Wilcoxon の符号付順位和検定, 対照群と0.1ないし0.5 mg/kg の BV 投与両群の3群間の比較には一元配置の分散分析(Kruskal-Wallis 検定)を用い, 多重比較には Dunnett のノンパラメトリック手法による多重比較検定を行った。なお, 有意の検定には5%の有意水準を以てした。

## 2. 血管平滑筋 cyclic AMP の測定

実験には体重2.7~3.2 kg の正常成熟白色家兎8匹を雌雄の別なく用い, ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®) (25 mg/kg, 静脈内注射) 麻酔後脱血し, 大腿動脈(直径約1 mm)約1.5 cm, 脳底動脈(直径約0.5 mm)約1 cm を摘出した。長軸方向にマイクロ穿刀で切り開き, Furchgottら<sup>24)</sup>の方法に従ってろ紙で血管内皮を擦過剝離した。この標本をさらに穿刀で縦に半切し, 1条片を対照用, 他を薬物投与前とした。各々の試料を10 mM glucose 含有 Krebs-Ringer HEPES buffer (140 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.4 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.0 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES, 10 mM glucose を NaOH で pH 7.4 に調整した) の中で100% 酸素を通気しながら1時間ブレインキュベートした。薬物投与前には10 μM, または50 μM の濃度の BV を加え, 5分間インキュベートした。その後, 各試料を液体窒素で凍結保存し, 大腿動脈は3本, 脳底動脈は8本の試料を合わせ, ラジオイムノアッセイキット(サイクリック AMP キット「ヤマサ」)を用いて平滑筋内 cyclic AMP 量を測定した。

複数の個体の組織を同時に用いて1回の実験しか施行していないので, 各測定値間の比較は対照群に対する百分率を以てした。

## III 結 果

### 1. 同一個体を用いての観察結果

BV 0.1 mg/kg, BV 0.5 mg/kg 投与群の各1匹について, 両眼を使用して薬物投与前後の視神経乳頭部組織

血流量を測定したが, 両者において左右差はみられなかった。同一個体での生理食塩液(1 ml/kg)と BV 投与との差をみるために, 対照群の2匹についてもう片眼を使用して BV 0.1 mg/kg, BV 0.5 mg/kg 投与時の視神経乳頭部組織血流量をそれぞれ測定したが, BV 0.1 mg/kg 投与に際してのみ, 投与後10~40分にかけて血流量の増大が観察された。

### 2. 薬物投与前の視神経乳頭部組織血流量と大腿動脈平均血圧

正常成熟白色家兎14匹の正常眼圧15 mmHg における視神経乳頭篩状板部付近(視神経乳頭表層から深さ700 μm 以内)の組織血流量は, 被験個体数18匹18眼の平均で115.9 ml/min/100 g であった。

薬物投与前の対照群(6匹6眼), BV 0.1 mg/kg 投与前群(6匹6眼), 0.5 mg/kg 投与前群(6匹6眼)における視神経乳頭部組織血流量, 大腿動脈平均血圧には, それぞれ3群で有意な差はなかった(表1)。

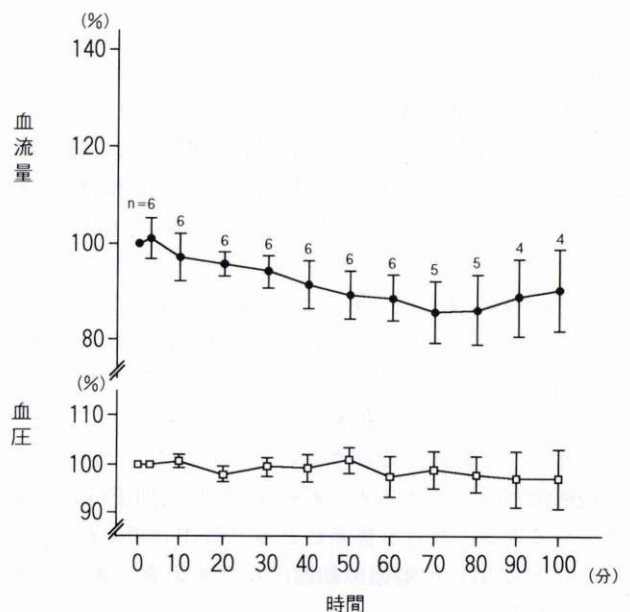


図1 対照群(生理食塩液1 ml/kg 投与)の視神経乳頭部組織血流量と大腿動脈平均血圧の時間変化。静注前(時間0)の血流量および血圧を各々100%として基準化した値を示す(被験個体数: 6~4匹)。平均値±標準誤差, n: 被験眼数。血流量, 血圧とも有意な変化は認められない( $p > 0.05$ , Wilcoxon の符号付順位和検定)。

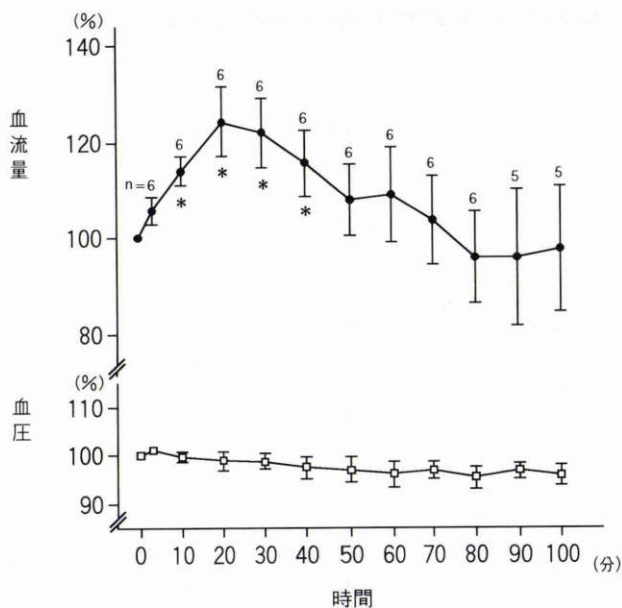


図 2 フマル酸プロピルカミン 0.1 mg/kg 投与群の視神経乳頭部組織血流量と大腿動脈平均血圧の時間変化。

静注前(時間 0)の血流量および血圧を各々 100% として基準化した値を示す(被験個体数: 6~5 匹). 平均値±標準誤差. n: 被験眼数. 静注後 10~40 分まで, 前値と比較して有意な血流量の増加を認める. \*: p<0.05, (Wilcoxon の符号順位和検定).

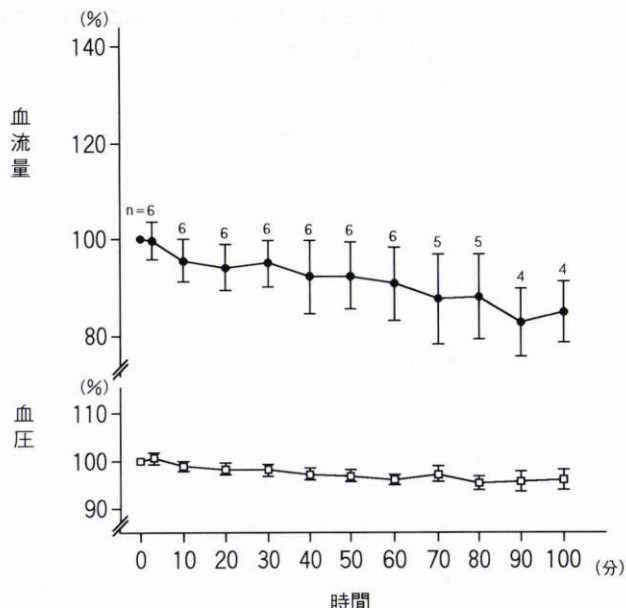


図 3 フマル酸プロピルカミン 0.5 mg/kg 投与群の視神経乳頭部組織血流量と大腿動脈平均血圧の時間変化。

静注前(時間 0)の血流量および血圧を各々 100% として基準化した値を示す(被験個体数: 6~4 匹). 平均値±標準誤差. n: 被験眼数. 血流量, 血圧とも有意な変化は認められない(p>0.05, Wilcoxon の符号順位和検定).

表 2 対照群, BV 0.1 mg/kg 投与群, BV 0.5 mg/kg 投与群における薬物投与直後からの視神経乳頭部組織血流量変化の群間比較 (Kruskal-Wallis 検定)

時間	直接	10 分後	20 分後	30 分後	40 分後	50 分後	60 分後	70 分後	80 分後	90 分後	100 分後
P 値	NS	0.0233	0.0034	0.0189	0.0278	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS: 有意差なし (p>0.05) (各群の被験眼数: 6~4 眼).

### 3. フマル酸プロピルカミン投与による視神経乳頭部組織血流量の変化

対照群(図 1)では, 生理食塩液 1 ml/kg 投与後の血流量, 大腿動脈平均血圧はいずれも投与前の対照値と比較して有意な変化は認められなかったが, BV 0.1 mg/kg 投与群(図 2)は, 血流量が投与直後から徐々に増加し, 20 分後には最高値  $156.5 \pm 13.2$  ml/min/100 g(投与前値の  $124.2 \pm 7.3\%$ )を示した. 投与後 10~40 分までの値は前値と比較して統計学的に有意な血流量の増加を認めている (p<0.05). なお, この間血圧に変化は認められなかった. 一方, 5 倍量の BV 0.5 mg/kg 投与群(図 3)では, 血流量, 血圧とも有意な変化は認められなかった. 次に, 各時間毎に対照群, BV 0.1 mg/kg 投与群, BV 0.5 mg/kg 投与群の視神経乳頭部組織血流量変化の群間比較(表 2), 多重比較検定(表 3)を行ってみると, 0.1 mg/kg 投与群では対照群に対して投与後 20 分(p<0.01), 30 分, 40 分(p<0.05)で有意な血流量の増加が認められた. 経過中の脈拍数, 呼吸数, 直腸温は表 4 に示す. いずれの群

表 3 対照群, BV 0.1 mg/kg 投与群, BV 0.5 mg/kg 投与群における薬物投与 10 分, 20 分, 30 分, 40 分後の視神経乳頭部組織血流量の多重比較 (Dunnett の多重比較検定)

10 分後	BV 0.1 mg/kg 投与群	BV 0.5 mg/kg 投与群
対照群	NS	NS
20 分後	BV 0.1 mg/kg 投与群	BV 0.5 mg/kg 投与群
対照群	p<0.01	NS
30 分後	BV 0.1 mg/kg 投与群	BV 0.5 mg/kg 投与群
対照群	p<0.05	NS
40 分後	BV 0.1 mg/kg 投与群	BV 0.5 mg/kg 投与群
対照群	p<0.05	NS

NS: 有意差なし (p>0.05) (各群の被験眼数: 6 眼).



表4 対照群, BV 0.1 mg/kg 投与群, BV 0.5 mg/kg 投与群における薬物投与前後の脈拍数, 呼吸数, 直腸温の変化

対照群							
	静注前	直後	10分後	20分後	30分後	60分後	100分後
脈拍数(拍/分)	255±11*	252±10	253±11	252±11	257±11	262±12	274±8
呼吸数(回/分)	54±8	55±9	52±9	51±9	47±5	51±9	41±6
直腸温(°C)	38.8±0.6				38.8±0.6	38.6±0.6	38.3±0.6
BV 0.1 mg/kg 投与群							
	静注前	直後	10分後	20分後	30分後	60分後	100分後
脈拍数(拍/分)	262±7	260±7	259±10	262±12	257±10	254±10	255±10
呼吸数(回/分)	47±3	46±4	45±4	43±4	43±5	43±5	48±4
直腸温(°C)	38.5±1.1				38.5±1.1	38.4±1.2	39.2±1.3
BV 0.5 mg/kg 投与群							
	静注前	直後	10分後	20分後	30分後	60分後	100分後
脈拍数(拍/分)	268±8	259±7	266±8	267±8	264±6	266±5	268±8
呼吸数(回/分)	43±4	42±3	42±4	42±3	42±3	39±3	37±3
直腸温(°C)	38.3±0.5				38.1±0.6	38.1±0.6	37.7±1.0

BV: フマル酸プロピンカミン.

\*: 平均値±標準誤差 (各群の被験個体数: 6~4匹).

においても, これらのパラメーターは実験中有意な変化が認められなかった.

#### 4. フマル酸プロピンカミン投与による血管平滑筋 cyclic AMP の変化(図4)

BV 10  $\mu$ M を加えてインキュベートした血管平滑筋の cyclic AMP 量は, 大腿動脈では対照の 81.9% に減少しているのに対し, 脳底動脈では対照の 127.8% に増加した. 大腿動脈に BV 50  $\mu$ M を作用させたときは, cyclic AMP 量の変化はきわめて小さかった(102.6%). BV 10  $\mu$ M で大腿動脈と脳底動脈の反応の差が示唆されたため, 多数の家兎を必要とする脳底動脈での BV 50  $\mu$ M の実験はあえて行わなかった.

### IV 考 按

同じ薬物濃度での左右眼差をみるために, BV 0.1 mg/kg, BV 0.5 mg/kg 投与群の各1匹を両眼を使用して薬物投与後の視神経乳頭部組織血流量を測定したが, 両者において左右差はみられず, 今回原則として左眼を対象に測定を行ったが, 左右差はないものと判定された. 生理食塩液(1 ml/kg)投与の対照群の2匹について, もう片眼を使用して BV 0.1 mg/kg, BV 0.5 mg/kg 投与時の視神経乳頭部組織血流量をそれぞれ測定したが, 個々の測定群におけると同様, 同一個体を用いても BV 0.1 mg/kg 投与に際してのみ, 投与後10~40分にかけて血流量の増大が観察された. これにより, 10日以上間隔をあけて実験を行った今回の場合, 両眼使用例の測定データを観察結果に加えても, 処理データに大きな影響はないものと思惟された.

正常白色家兎14匹の被験個体数18匹18眼の薬物投与前の視神経乳頭部組織血流量は, 正常眼圧15 mmHg

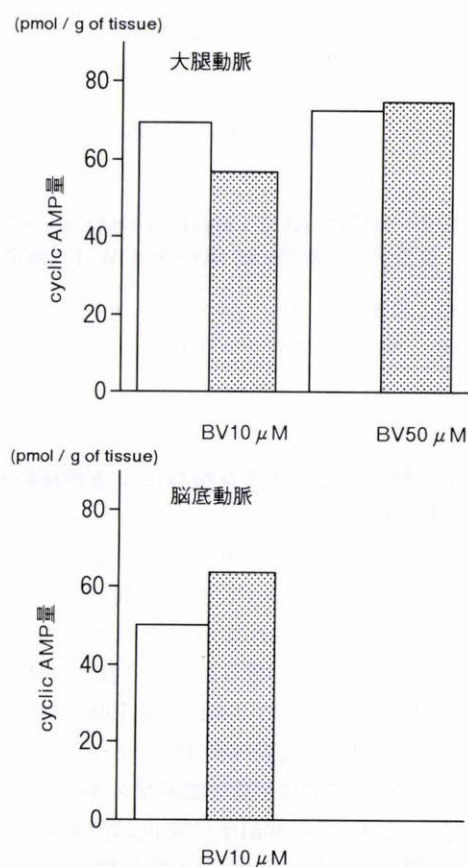


図4 フマル酸プロピンカミン処理による血管平滑筋 cyclic adenosine monophosphate (cyclic AMP) 量の変化.

一回限りの実験結果の比較である. 試料数: 大腿動脈(3本); 脳底動脈(8本). 10  $\mu$ M 処理により cyclic AMP 量は脳底動脈で増加しているのに対し, 大腿動脈では逆に減少している. □: 対照. ■: フマル酸プロピンカミン(BV)投与.



において  $115.9 \pm 6.8$  ml/min/100 g であり、同法を用いた報告<sup>22)23)</sup>とほぼ一致した安定した血流量が得られた。

BV 0.1 mg/kg 静脈内投与により、視神経乳頭部組織血流量は平均 24.2% の血流量の増加を認めた。この際、灌流圧(血圧-眼圧)に変化を認めないことから、血流量の増加は血管抵抗の減少、すなわち、視神経乳頭部栄養血管の拡張によるものと考えられる。BV の投与量については、家兎による薬物動態実験の報告がないため、ヒトに内服投与させた際の最高血中濃度<sup>25)</sup>を急速静注で得ようとするときの投与量を計算し、その前後の量について予備実験を行い決定した。

Flammer ら<sup>4)</sup>は、ocular vasospasm による視野障害の症例に対して、カルシウム拮抗薬であるニフェジピンを投与することにより視野障害の改善がみられたとしており、白井ら<sup>11)</sup>は、①若年で、②視野障害が軽度、③ニフェジピン内服により末梢皮膚温回復率が内服前よりも高値となる、④内服により拡張期血圧の低下がみられない、すなわち、perfusion pressure への影響が生じていないと思われる NTG 症例では、ニフェジピン内服により視野障害の改善が期待できるとしている。しかし、実際にニフェジピンにより視神経の血流改善が起こっているかは確認されていない。ニホンザルの視神経乳頭血流量の変化を調べた報告<sup>12)</sup>によると、カルシウム拮抗薬の1つであるニカルジピンが投与直後、あるいは投与方法によっては、視神経乳頭の血流量をむしろ低下させる可能性が示唆された。動物種による薬物に対する反応の違いや血管攣縮の有無による実験結果への影響は考慮すべきであるが、NTG の病因論が確立されていない現在、少なくともある種の哺乳類の視神経血流量を低下させる可能性がある薬剤の臨床応用は問題があると思われる。実際、低血圧のある緑内障患者にニフェジピンを使用したところ、視野が悪化したとの報告<sup>26)</sup>もある。

Harino ら<sup>27)</sup>はネコにニカルジピンを静脈注射し、レーザードップラーを用いて視神経乳頭血流を測定した結果、投与直後の一過性血圧低下が回復してくる10分後と20分後で、11匹中10匹において血流の有意な増加を認めたとしている。しかし、薬物の直接的効果が最も強く現れていると考えられる血圧最低値を示す時間では血流が一時減少傾向を示しており、1匹では血流が約30%も減少し回復を認めなかった。その他、血圧を上昇させるような薬剤では視神経乳頭部の血流量の増加傾向を認めたものもある<sup>28)</sup>が、NTG 患者は総体的に高齢者である<sup>9)</sup>ことを考えると臨床的には使いにくい。つまり、現在のところ臨床応用可能な全身投与用薬剤で、動物実験により視神経乳頭血流量の直接増加を確認した報告はみあたらない。血流量が増加しない原因としては、血管拡張を選択的に眼循環領域のみに起こすことができず、全身の末梢血管拡張により血圧の低下を生じて灌流圧の低下を誘起するためと考えられている<sup>12)</sup>。ニカルジピンは、カルシウム

拮抗剤の中では頭部血管に選択性が高いとされている<sup>29)</sup>が、それでも投与直後血圧が低下し血流量は減少する。それに対して、今回使用した薬物では投与直後の血流量減少は認められなかった。

BV は、カルシウム拮抗作用<sup>13)</sup>により脳血管を拡張させ、脳血流量を選択的に増加させる脳循環改善作用の他に、脳代謝賦活作用や血小板凝集抑制作用も合わせ持つ薬剤で、脳動脈硬化症や脳梗塞、脳出血後遺症に使用されている<sup>15)</sup>。また、眼科領域でも低眼圧緑内障患者に対する有効性の報告<sup>16)17)</sup>があり、視野で軽度から中等度に網膜感度が低下した部位において感度が改善したり<sup>16)</sup>、mean deviation の低下が防止された<sup>17)</sup>。BV は、家兎血管において弛緩作用の血管部位による選択性が認められ、脳底動脈を最も強く弛緩させることがわかっており<sup>30)</sup>、血圧にほとんど影響を及ぼさない<sup>18)</sup>。さらに今回の実験結果から、視神経乳頭部の栄養血管にも BV に対する高い感受性のあることが示唆された。

一方、5倍量の0.5 mg/kg 投与においては血流量の増加は認めなかった。ニカルジピンのように直後の血流量の減少はなかったが、投与量によって薬物の効果が得られない可能性があり注意が必要と思われる。このような効果の違いはどのような機序で起こるのだろうか。動物種の違いを考慮する必要はあるものの、他のカルシウム拮抗剤とは異なる結果が得られたことから、カルシウム拮抗作用以外の機序も考える必要があると思われる。薬物濃度による血流量の変化の違いはプロスタグランジン I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 誘導体投与実験においても観察され、白色家兎に PGI<sub>2</sub> 誘導体 0.1 μg/kg を静脈内投与すると脈絡膜組織血流量は増加するのに対し、0.5 μg/kg では逆に減少した<sup>31)</sup>。これは薬物が高濃度になると、低濃度のときは異なる受容体が活性化され、全く逆の効果が現れるとされている。このような濃度による受容体の違いは他にも報告<sup>32)</sup>がある。すなわち、PGI<sub>2</sub> analogue であるイソカルバサイクリンでは、低濃度ではサルの脳血管が弛緩するのにに対し、高濃度ではトロンボキサン (TX) A<sub>2</sub> (TP-) receptor の活性化による一時的な収縮が起こるとされており<sup>32)</sup>、BV でも同様な機序が働く可能性はあると考えられる。

次に、BV でも cyclic AMP 系を介する血小板凝集抑制作用<sup>14)</sup>が報告されていること、ならびに濃度による反応性の違いが cyclic AMP を介して血管拡張を誘起することが知られている PGI<sub>2</sub> 誘導体と類似していることから、PGI<sub>2</sub> と同様に BV の薬理作用も cyclic AMP の変化で説明できるものと考え、BV を血管に作用させたときの平滑筋内 cyclic AMP の変化を測定した。また、この薬剤は前述のように弛緩作用の血管部位による選択性が認められることから、脳血管と体血管で比較も行った。In vivo の BV 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg 投与時の最高血中濃度の測定は今回施行していないので、in vitro の実験で



の  $10 \mu\text{M}$  とその 5 倍量の  $50 \mu\text{M}$  の BV 濃度との比較はできないが, *in vitro* の実験での上記薬物濃度は, 家兎肺血管の 50% 弛緩濃度が約  $12 \mu\text{M}$  である<sup>13)</sup>ことを考慮して決定した。

その結果, 同じ  $10 \mu\text{M}$  を作用させた場合の cyclic AMP 量は, 大腿動脈では減少傾向にあるのに対し, 脳底動脈では逆に増加傾向を示した。家兎脳底動脈は組織量が極微量であるため, 複数の個体の組織を同時に測定する必要があり統計学的検討は行えなかったが, 同じ血管平滑筋でも部位によって薬物に対する反応が異なるとすれば, 濃度による血流量の変化の違いも説明しやすい。すなわち, BV が低濃度では視神経乳頭部栄養血管は拡張し血管抵抗を小さくするのに対し, 大腿動脈をはじめとする他の末梢血管は変化しないかまたはやや収縮することにより灌流圧が保たれ, 結果的に視神経乳頭部の血流量が増加する。一方, 高濃度では体血管は変化しないものの, 視神経乳頭部栄養血管より太い血管が大きく拡張することにより, ニカルジピン投与による血流量の減少の要因として野口ら<sup>12)</sup>が考察しているように, 視神経乳頭に流入するはずの血流が脈絡膜や他の脳組織に再分配される可能性もあるのではないだろうか。今後, 視神経乳頭部栄養血管と他の脳血管における BV 反応性の違いを調べるのが課題である。

いずれにせよ, 平滑筋の弛緩を cyclic AMP のみで説明すること自体, 現状では無理があり, 薬物の濃度による視神経血流量への効果の違いについての機序に関しては, BV 投与に伴う cyclic guanosine monophosphate (cyclic GMP) の変化や血管内皮の有無による反応の違い, あるいは濃度に対する受容体の反応の違いなどを含めて, さらに検討が必要であると思われる。

御指導, 御校閲を賜りました本学第 1 生理学教室の日地康武教授, 眼科学教室の玉井嗣彦教授, 第 2 生理学教室の河合康明教授に深謝いたします。また, 終始御助言, 御指導いただきました本学第 1 生理学教室の井元敏明助教授, 永田克己助手に厚く感謝いたします。

本稿の要旨は, 第 99 回日本眼科学会総会において報告した。

#### 文 献

- 1) Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T: Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93: 853-857, 1986.
- 2) Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stämpfig D: Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 231: 677-680, 1993.
- 3) Phelps CD, Corbett JJ: Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1105-1108, 1985.
- 4) Flammer J, Guthauser U, Mahler F: Do ocular vasospasms help cause low tension glaucoma? *Doc Ophthalmol Proc Ser* 49: 397-399, 1987.
- 5) Gasser P, Flammer J: Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111: 585-588, 1991.
- 6) James CB, Smith SE: Pulsatile ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 75: 466-470, 1991.
- 7) Ravalico G, Pastori G, Toffoli G, Crocè M: Visual and blood flow responses in low-tension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38 (Suppl): s173-s176, 1994.
- 8) 岩田和雄: 低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構. *日眼会誌* 96: 1501-1531, 1992.
- 9) 塩瀬芳彦: 正常眼圧緑内障. 増田寛次郎, 他(編): 眼科学大系 第 3 巻 A 緑内障. 中山書店, 東京, 235-246, 1993.
- 10) 東 郁郎: 緑内障治療薬の進歩. *日眼会誌* 97: 1353-1369, 1993.
- 11) 白井久行, 浅野紀美江, 北澤克明, 呉 輔仁:  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗剤の低眼圧緑内障視野変化に及ぼす影響. *日眼会誌* 92: 792-797, 1988.
- 12) 野口 傑, 木村保孝, 新田安紀芳, 清水 良, 小林和夫, 青木孝一, 他: Ca 拮抗剤による視神経乳頭血流量の変化. *日眼会誌* 96: 967-972, 1992.
- 13) Katsuragi T, Ohba M, Mori R, Kushiku K, Furukawa T: Calcium antagonistic action involved in vasodilation by brovincamine. *Gen Pharmacol* 15: 43-45, 1984.
- 14) 安永幸二郎: Brovincamine (BV 26-723)の血小板凝集抑制作用. *内科宝函* 29: 699-703, 1982.
- 15) 平井俊策: フマル酸プロビンカミン. *現代医療* 19: 261-264, 1987.
- 16) 羽磨隆士, 尾塔雅博, 鈴木弘隆, 矢吹和子, 古野史朗, 白井正彦: 低眼圧緑内障の視野に対する brovincamine fumarate の効果. *あたらしい眼科* 9: 1199-1203, 1992.
- 17) 小関信之, 新家 真, 鈴木康之, 白土城照, 山上淳吉: 正常眼圧緑内障における薬物療法の検討. *臨眼* 48: 1645-1650, 1994.
- 18) 杉岡五郎, 宇野伝治, 重田浩一, 鈴木邦彦, 森岡 健, 若林時夫, 他: 新しい脳血管障害治療薬 brovincamine の臨床的検討. *薬理と治療* 10: 4089-4103, 1982.
- 19) Kaiser HJ, Flammer J: Systemic hypotension: A risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica* 203: 105-108, 1991.
- 20) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 14: 164-187, 1964.
- 21) Kety SS, Schmidt CF: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 27: 476-483, 1948.
- 22) 八田史朗: 眼圧が白色家兎視神経乳頭に及ぼす影響. *日眼会誌* 97: 181-189, 1993.
- 23) 高橋芳香: アロキサン糖尿病白色家兎における視神経乳頭循環. *日眼会誌* 99: 166-172, 1995.

- 24) **Furchgott RF, Zawadzki JV**: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373—376, 1980.
- 25) **Mayo BC, Biggs SR, Hawkins DR, Chasseaud LF, Darragh AD, Baldock GA**, et al: The metabolic fate of 11-bromo-[15-<sup>3</sup>H] vincamin in rats, dogs and humans. *J Pharm Dyn* 5: 951—964, 1982.
- 26) **Gaspar AZ, Flammer J, Hendrickson P**: Influence of nifedipine on the visual fields of patients with optic-nerve-head diseases. *Eur J Ophthalmol* 4: 24—28, 1994.
- 27) **Harino S, Riva CE, Petrig BL**: Intravenous nicardipine in cats increases optic nerve head but not retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2885—2890, 1992.
- 28) **Weinstein JM, Duckrow RB, Beard D, Brennan RW**: Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 1559—1565, 1983.
- 29) **竹中登一**: 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-{2-(N-benzyl-N-methylamino)}-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93)の脳循環に対する作用. *基礎と臨床* 8: 51—64, 1974.
- 30) **成田 聡, 常盤早苗, 垣内美佐子**: Brovincamine (Sabromin<sup>®</sup>)の家兎血管部位特異性に関する試験. *薬理と治療* 14: 1321—1325, 1986.
- 31) **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1報 プロスタグランディン I<sub>2</sub>の脈絡膜循環に及ぼす影響. *日眼会誌* 90: 1289—1294, 1986.
- 32) **Kawai Y, Ohhashi T**: Effects of isocarbacyclin, a stable prostacyclin analogue, on monkey isolated cerebral and peripheral arteries. *Br J Pharmacol* 112: 635—639, 1994.