

交感神経作動薬点眼の人眼視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響

—レーザースペックル眼底末梢循環解析機による検討—

玉置 泰裕¹⁾, 富田 憲²⁾, 新家 真³⁾, 富所 敦男⁴⁾, 永原 幸³⁾

¹⁾東京都老人医療センター眼科, ²⁾東京厚生年金病院眼科

³⁾東京大学医学部附属病院分院眼科, ⁴⁾大宮赤十字病院眼科

要 約

交感神経作動薬である2%カルテオロールおよび0.1%ジピペフリン点眼の人眼視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響を,レーザースペックル末梢循環解析機を用いて検討した。正常人ボランティア12名を対象とした。両眼に基剤を30 μ lずつ1回点眼し,視神経乳頭末梢血流速度の定量指標である視神経乳頭NB値(乳頭耳側の表在血管の見えない部位を0.125秒間隔で5心拍分測定した平均値),眼圧,血圧および脈拍を点眼前1.5, 3, 4.5時間後にそれぞれ測定し,対照とした。1週間後に無作為盲検法で片眼に2%カルテオロールを,他眼に基剤を30 μ lずつ1回点眼し,対照実験と同様の測定およびカルテオロール血漿中濃度の測定を行った(n=6)。ジピペフリンについても,血漿中濃度測定以外は同様のスケジュールで実験を行った(n=7)。対照実験の日には,両日ともすべてのパラメーターに有意な変化は見られなかった。カルテオロール点眼日には,眼圧は処置眼では点眼1.5~4.5時間後,他眼では1.5および4.5時間後に,そ

れぞれ対照実験時より有意に低下していた。Normalized blur (NB)値は,3時間後の処置眼では23.1%,他眼では17.2%とそれぞれ前値より有意に増加しており,これらは対照に比して有意に高値であった(p<0.05)。血圧および脈拍には有意な変化がみられなかった。カルテオロール血中濃度は3時間後に522 pg/mlで最高値となった。人眼視神経乳頭末梢速度は,カルテオロール1回点眼により増加することが示唆された。ジピペフリン点眼日には,眼圧は処置眼では点眼4.5時間後に対照より有意に低下していたが,視神経乳頭NB値,血圧および脈拍には有意な変化は見られなかった。(日眼会誌100:55-62,1996)

キーワード:カルテオロール,ジピペフリン,視神経乳頭末梢循環,レーザースペックル末梢循環解析機,人眼

Effect of Topical Adrenergic Agents on Tissue Circulation in Human Optic Nerve Head Evaluated with a Laser Speckle Microcirculation Analyser

Yasuhiro Tamaki¹⁾, Ken Tomita²⁾, Makoto Araie³⁾,
Atsuo Tomidokoro⁴⁾ and Miyuki Nagahara³⁾

¹⁾Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾Eye Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital

⁴⁾Eye Clinic, Ohmiya Red Cross Hospital

Abstract

The effects of a single instillation of 2% carteolol or 0.1% dipivefrin on the tissue circulation in the human optic nerve head (ONH) was studied using a laser speckle tissue circulation analyser in 12 healthy volunteers. In the first experiment, normal-

ized blur (NB), a quantitative index of peripheral blood velocity, was measured every 0.125 sec in an area located in the temporal site of ONH free of visible surface vessels and averaged over 5 pulses (mean NB) in both eyes before, 1.5, 3, and 4.5 hours

別刷請求先:173 東京都板橋区栄町35-2 東京都老人医療センター眼科 玉置 泰裕
(平成7年6月1日受付,平成7年8月22日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuhiro Tamaki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35-2 Sake-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received June 1, 1995 and accepted in revised form August 22, 1995)

after a 30 μ l instillation of placebo to serve as a control. Intraocular pressure (IOP), blood pressure (BP), and pulse rate (PR) were also measured. In the second experiment, a 30 μ l drop of 2% carteolol (n=6) or 0.1% dipivefrine (n=7) was instilled in one randomly chosen eye and the placebo for each drug in the other eye, and the above parameters were measured according to the same time schedule as in the first experiment in a double masked manner. After topical carteolol, carteolol concentration in the plasma (CC) was also measured. In the control experiments, none of the parameters showed any significant change. After topical carteolol, the IOP was significantly lower between 1.5 and 4.5 hrs in the carteolol-treated eyes and at 1.5 and 4.5 hrs in the fellow eyes as compared with that obtained in the control experiment. The mean NB was significantly higher at 3 hrs (23.1%) in carteolol-

treated eyes, and at 3 hrs (17.2%) in the fellow eyes, as compared with that obtained in the control experiment ($p < 0.05$). BP and PR showed little change. The maximum CC at 3 hrs averaged 522 pg/ml. Thus a single instillation of carteolol may increase the tissue blood velocity in ONH in the human eye. After topical dipivefrine, the IOP was significantly lower at 4.5 hr in the dipivefrine-treated eyes than that obtained in the control experiment ($p < 0.05$). Mean NB, BP and PR showed no significant change. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 55-62, 1996)

Key words: Carteolol, Dipivefrine, Tissue circulation in optic nerve head, Laser speckle tissue circulation analyser, Human eye

I 緒 言

緑内障性視神経障害の進展には、最も重要な危険因子であると考えられる機械的因子、すなわち眼圧の他に視神経乳頭局所の循環因子も関与することが示唆されている¹⁾²⁾。したがって、緑内障治療薬を用いる際には、その眼圧下降作用のみならず、視神経乳頭循環に対する影響にも注意を払う必要があると考えられる。

カルテオロール点眼薬は、緑内障治療に汎用されている非選択的 β 遮断薬点眼薬の一つである。一般に、 β_2 受容体刺激により血管は拡張することが知られており³⁾⁴⁾、 β 遮断作用では血管が収縮する可能性があるが、カルテオロールが併わせ持つ内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity, ISA)^{5)~7)}、血管内皮依存性の血管弛緩作用⁸⁾、および Ca^{2+} 拮抗薬様の血管拡張作用⁹⁾は、いずれも血管を拡張させるよう作用する。カルテオロール点眼薬の家兎視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響については、レーザーSpeckle末梢循環解析機¹⁰⁾を用いて検討し、2%カルテオロールの1日2回20日間連続点眼により家兎視神経乳頭末梢血流が増加することを既に報告¹¹⁾した。カルテオロール点眼薬のヒト眼循環に及ぼす影響については、laser Doppler法を用いて1%カルテオロール1回点眼により網膜血流量が変化しないことが報告¹²⁾されているが、その視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響についてはこれまで報告がない。一方、交感神経刺激薬である*l*-エピネフリンも緑内障治療に用いられて久しいが、その視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響については、microsphere法を用いて家兎眼で視神経乳頭組織血流量に変化がなかったとする報告¹³⁾や増加したとする報告¹⁴⁾、およびサル眼で減少したとする報告¹⁵⁾があり、結果の一致をみていない。*l*-エピネフリン点眼薬のヒト眼循環

に及ぼす影響については、blue-field simulation法を用いて2%*l*-エピネフリン1回点眼により黄斑部血流速度が増加したことが報告¹⁶⁾されているが、その視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響についてはやはり報告がない。

我々は、半導体レーザーを眼底のある範囲に照射し、生じるSpeckleパターンを解析することにより生体眼における視神経乳頭末梢循環を非侵襲的、かつ二次元的に解析する装置を開発し¹⁰⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、本装置による測定において血流速度の指標として用いたnormalized blur(NB)値¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾が、家兎視神経乳頭組織血流量の指標ともなり得ることを既に報告¹⁰⁾²¹⁾した。さらに、Speckleパターンを高速かつ連続的に解析することにより、人眼視神経乳頭の末梢血流の実時間測定を行える改良機を試作し、人眼視神経乳頭末梢血流動態を十分な再現性を以て測定可能であることも報告²²⁾した。今回、この改良機を用いてカルテオロールおよび*l*-エピネフリンのプロドラッグとして汎用されているジピペフリン1回点眼の人眼視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響について検討し、興味ある知見を得たので報告する。

II 方 法

1. レーザーSpeckle眼底末梢循環解析機の測定原理

本装置の測定原理は、前報²²⁾で詳述したので概要のみを述べる。本装置の光学系は、半導体レーザー(波長808nm)およびエリアセンサー(縦100×横100画素、BASIS型、キャノン)を装置した眼底カメラ(TRC-WT3[®]、トプコン)から成る。ハロゲンランプからの眼底照明光路にダイクロイックミラーを挿入し、半導体レーザーを眼底に照射する。1.5×1.5mmのレーザー照射野のうち、測定部位である0.72×0.72mm(画角30°)の眼底領域で散

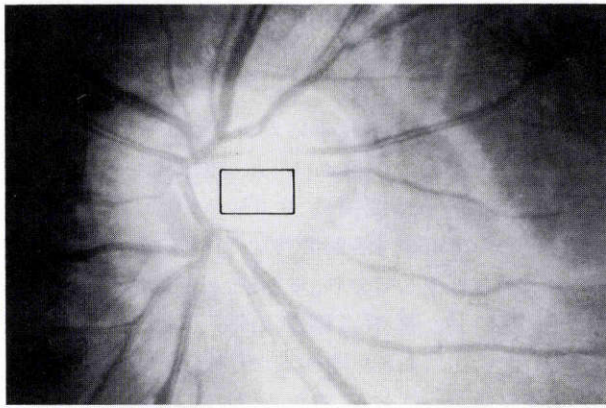


図 1 視神経乳頭末梢循環解析部位。

人眼視神経乳頭の表在血管の見えない部位(□)の末梢循環を解析した。

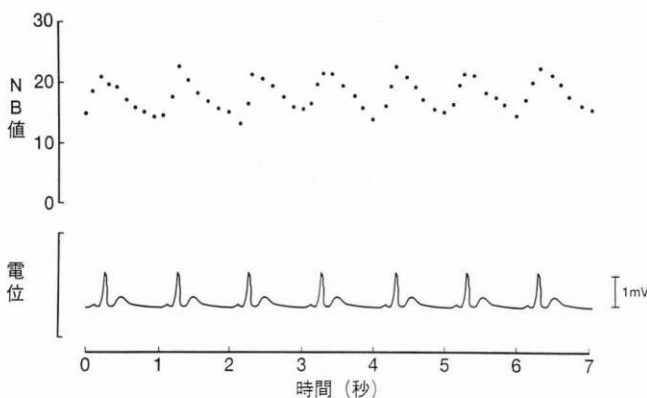


図 2 視神経乳頭の末梢血流速度および心電図の測定結果の 1 例。

人眼視神経乳頭の NB_{ONH} およびこれと同時に測定した心電図の経時変化の 1 例を示す。

乱したレーザー光は 100×100 画素のエリアセンサー上に結像し、スペckルパターンを形成する。エリアセンサーは毎秒 540 フレームの高速走査が可能であり、エリアセンサーの 64 フレーム分の出力を今回開発したハードウェア演算ボードに入力して高速処理計算し、スペckルパターンのおれを表す値²³⁾²⁴⁾であり、血流速度の指標となる NB 値¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾を 0.125 秒間隔で 7 秒間の連続測定を行うことが可能である。この NB 値の分布を末梢血流速度分布としてカラーモニターテレビ上に二次元カラーマップで表示し、カラーマップ上に任意の矩形領域を設定し、その領域内の NB 値の平均値を計算し、その 7 秒間の経時変化を表示することが可能である。得られたデータおよびカラーマップは 3.5 インチ光磁気ディスクに保存される。なお、白色家兎においては、視神経乳頭 NB 値の測定領域の平均値は、致死量のペントバルビタールナトリウム(ネプタール®)静注後の眼灌流圧と直線関係にあり、視神経乳頭組織血流量の定量指標ともなり得る値であることが確認された¹⁰⁾²¹⁾。

今回の実験では 0.4% トロピカミド(ミドリン M®, 参

天製薬)点眼による散瞳 90 分後に、本装置で視神経乳頭耳側の表在血管のみえない部位(図 1)の NB 値を 7 秒間測定した。なお、測定中は心電図の測定を同時に行った。カラーマップ上で、表在血管に相当する部位を含まない最大の矩形領域を設定し、その領域内の NB 値の平均値(NB_{ONH})を算出し、7 秒間の測定時間中の 5 心拍分に相当する NB_{ONH} の平均値を $meanNB_{ONH}$ とし、これを測定値として用いた(図 2)。なお、 $meanNB_{ONH}$ の 1 分および 24 時間間隔の測定の再現性指数は、それぞれ 11.7% および 13.0% であった²²⁾。

2. 実験方法

全身的疾患および軽度近視以外の眼科的疾患を有さず、喫煙歴のない正常若年者 12 名(20~34 歳)を対象とした。このうち、実験 1 では 6 名(20~34 歳)を、実験 2 では 7 名(22~32 歳)を対象とし、実験 1, 2 の両方に参加した者は 1 名であった。実験前日 21 時から実験終了まで、カフェインおよびアルコール含有飲料の摂取と過度の運動は禁止し、実験当日の昼食は 12 時 30 分の測定終了後に摂取させた。測定に際し、すべての測定対象者から同意を得てから測定を実施した。なお、本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

実験 1. カルテオロール点眼実験

実験は、1 週間の間隔をおいた計 2 日から成る。まず、第 1 日は、対照実験として午前 9 時 30 分にミドリン M® 30 μ l を両眼に点眼して散瞳し、眼底写真を撮影して視神経乳頭 NB 値の測定部位を記録した後、午前 11 時に両眼の $meanNB_{ONH}$ 、眼圧、上腕動脈血圧および脈拍をそれぞれ測定、その直後にカルテオロール点眼薬の基剤 30 μ l を両眼に点眼し、点眼 1.5 時間、3 時間、4.5 時間後に、それぞれの測定を行った。なお、各測定を行った 5 分後にミドリン M® 30 μ l を両眼に点眼した。第 2 日、すなわち対照実験の 1 週間後には同一の 6 名に対し、午前 11 時に第 1 日と同様の測定を行い、さらにカルテオロール未変化体の血漿中濃度測定用に 2 ml の採血を行った。その直後に無作為盲検法で 2% 塩酸カルテオロール(ミケラン®, 大塚製薬)30 μ l を片眼に、他眼に基剤 30 μ l を点眼し、第 1 日と同様のスケジュールで、同様の測定および 2 ml の採血を行った。

眼圧の測定は、0.4% 塩酸オキシプロカイン(ペノキシル®, 参天製薬)の点眼およびフルオレセイン紙(フローレス®試験紙, 昭和薬品化工)の塗布後、aplplmation tonometer (Haag-Streit, Bern, Switzerland) により行った。上腕動脈血圧および脈拍の測定は自動血圧計(UM-15 P, パラマ・テック)により行った。ここで、収縮期血圧を BP_s 、拡張期血圧を BP_d とすると、平均血圧(BP_m)は次式により算出した。

$$BP_m = BP_d + 1/3(BP_s - BP_d) \quad (1)$$

さらに、眼灌流圧(OPP)は BP_m および眼圧(IOP)から、次式のごとく定義した¹⁰⁾。

$$\text{OPP} = 2/3 \text{BP}_m - \text{IOP} \quad (2)$$

カルテオロール未変化体の血漿中濃度は、遠心分離器により末梢血から血漿のみを分離した後、100% ジメチルポリシロキサン キャピラリーカラムを用いて、GC/負イオン化学イオン化/高分解能 Selected-Ion Monitoring 法(SX-102 A 型 GC-MS[®], 日本電子)により測定した。

実験2. ジピペリン点眼実験

実験2は、実験1の終了1か月後に開始し、実験1と同様のスケジュールで0.1% 塩酸ジピペリン(ピパレフリン[®], 参天製薬)およびその基剤を用いて行った。なお、実験第2日の採血および薬剤血漿中濃度測定は行わなかった。

なお、統計処理にはすべて paired t-test を用い、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. カルテオロール点眼実験

実験第1日、すなわち両眼に基剤を点眼した日の眼圧および meanNB_{ONH}は、実験第2日にカルテオロール点眼側あるいは基剤点眼側となるいずれの眼においても、点眼1.5~4.5時間後では点眼前値に比して有意差はなかった(図3)。平均血圧、脈拍および眼灌流圧も、点眼

1.5~4.5時間後では、それぞれ点眼前値に比して有意差はなかった(表1)。実験第1日における測定値を、以下の実験の対照として用いた。

実験第2日、すなわち片眼にカルテオロール、他眼に基剤を点眼した日のカルテオロール点眼側の眼圧は、点眼前値に比して1.5時間後に30.0%($p < 0.01$)、3時間後に24.3%($p < 0.05$)、4.5時間後に31.4%($p < 0.01$)がそれぞれ有意に低下しており、また、それぞれ対照より有意に低値であった。基剤点眼側の眼圧は1.5時間後に23.5%($p < 0.01$)、4.5時間後に29.4%($p < 0.01$)がそれぞれ有意に低下しており、また、それぞれ対照より有意に低値であった(図3)。カルテオロール点眼側の meanNB_{ONH}は、点眼前値に比して3時間後に23.1%($p < 0.05$)、4.5時間後に23.7%($p < 0.05$)がそれぞれ有意に増加しており、3時間後の値は対照に比して有意に高値であった($p < 0.05$)。基剤点眼側の meanNB 値は3時間後に17.2%有意に増加しており($p < 0.05$)、これは対照に比して有意に高値であった($p < 0.05$)(図3)。

平均血圧および脈拍は、点眼後のいずれの時間においても、点眼前値に比して有意差はなく、また、対照の間においても有意差はなかった(表1)。カルテオロール点眼側の眼灌流圧は、点眼前値に比して1.5時間後に

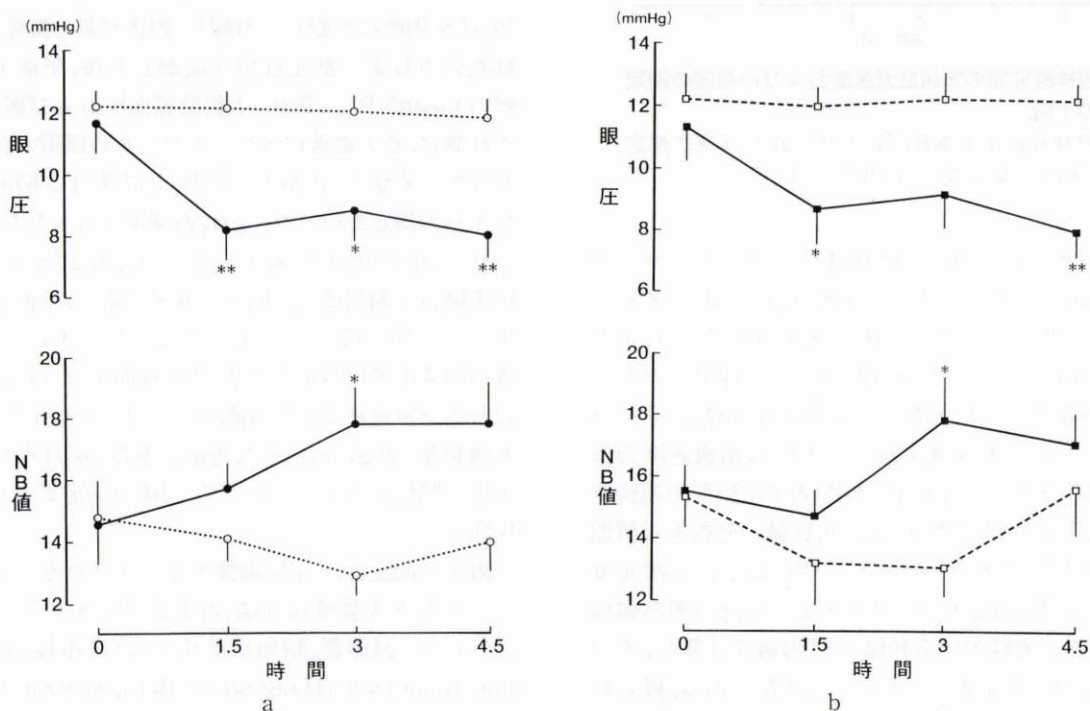


図3 カルテオロール点眼実験および対照実験中の眼圧および視神経乳頭 normalized blur (NB) 値の時間変化。

a: カルテオロール点眼実験においてカルテオロール点眼側となった眼の眼圧および視神経乳頭 NB 値の時間変化。●: カルテオロール点眼実験時の値。○: 対照実験時の値。b: カルテオロール点眼実験において基剤点眼側となった眼の眼圧および視神経乳頭 NB 値の時間変化。■: カルテオロール点眼実験時の値。□: 対照実験時の値。カルテオロールあるいは基剤点眼後の、眼圧および視神経乳頭 NB 値の時間変化を示す。カルテオロール点眼実験時の値と対照実験時の値の差 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (paired t-test)。平均値および標準誤差 (n=6) の片側表示。

表 1 カルテオロール点眼実験中のパラメーターの変化

(a) 対照実験				
	点眼前	1.5 時間	3 時間	4.5 時間
平均血圧 (mmHg)	82.4±1.6	83.8±1.5	84.8±2.5	83.3±4.6
脈拍 (拍/分)	68±3	68±1	66±2	68±2
OPP _c (mmHg)	41.8±1.0	43.7±1.5	43.5±2.0	43.7±1.2
OPP _p (mmHg)	42.1±0.5	43.9±0.9	43.9±1.8	42.9±1.1
(b) カルテオロール点眼実験				
	点眼前	1.5 時間	3 時間	4.5 時間
平均血圧 (mmHg)	82.1±2.2	83.1±3.3	79.5±3.3	80.5±4.0
脈拍 (拍/分)	69±3	68±3	66±2	68±2
OPP _c (mmHg)	43.0±0.9	47.2±1.2*	44.2±1.4	45.7±2.1
OPP _p (mmHg)	43.4±0.9	46.7±1.3	43.8±1.5	45.7±1.9

平均値±標準誤差 (n=6)

OPP_c: カルテオロール点眼実験においてカルテオロール点眼側となった眼の眼灌流圧OPP_p: カルテオロール点眼実験において基剤点眼側となった眼の眼灌流圧

点眼前値との差 * : p<0.05 (paired t-test)

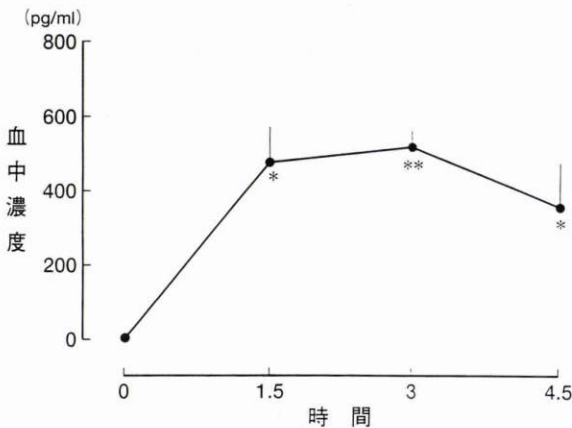


図 4 カルテオロール点眼後の未変化体血漿中濃度の時間変化。

カルテオロール 1 回点眼後の未変化体血漿中濃度の時間変化を示す。カルテオロール点眼前値との差 * : p<0.05, ** : p<0.01 (paired t-test), 平均値および標準誤差 (n=6) の片側表示。

9.8% (p<0.05) 有意に増加していたが, 対照との間においては有意差はなかった (表 1)。点眼前値に対する眼灌流圧の変化率と meanNB_{ONH} の変化率の間には, 両眼ともに点眼後のいずれの時間においても有意な相関はみられなかった。カルテオロール未変化体の血漿中濃度は, 点眼 3 時間後に 522±8 pg/ml (平均値±標準誤差, n=6) で最高値となった (図 4)。

実験 2. ジピペフリン点眼実験

実験第 1 日, すなわち両眼に基剤を点眼した日の眼圧および meanNB_{ONH} は, 実験第 2 日にジピペフリン点眼側あるいは基剤点眼側となるいずれの眼においても, 点眼 1.5~4.5 時間後では点眼前値に比して有意差はなかった (図 5)。平均血圧および脈拍も点眼 1.5~4.5 時間後では, それぞれ点眼前値に比して有意差はなかった (表

2)。実験第 1 日における測定値を, 以下の実験の対照として用いた。

実験第 2 日, すなわち片眼にジピペフリン, 他眼に基剤を点眼した日のジピペフリン点眼側の眼圧は, 点眼前値に比して 4.5 時間後に 8.5% (p<0.05) 有意に低下しており, また, 対照群より有意に低値であった (p<0.05)。基剤点眼側の眼圧は, 点眼後のいずれの時間においても点眼前値に比して有意差はなく, また, 対照との間においても有意差はなかった。ジピペフリン点眼側および基剤点眼側の meanNB_{ONH}, 平均血圧および脈拍は, 点眼後のいずれの時間においても点眼前値に比して有意差はなく, また, 対照との間においても有意差はなかった (図 5, 表 2)。ジピペフリン点眼側の眼灌流圧は, 点眼前値に比して 4.5 時間後に 9.0% (p<0.05) 有意に増加しており, これは対照群に比して有意に高値であった (p<0.05) (表 2)。点眼前値に対する眼灌流圧の変化率と meanNB_{ONH} の変化率の間には, 両眼ともに点眼後いずれの時間においても有意な相関はみられなかった。

IV 考 按

今回のカルテオロール点眼実験では, 視神経乳頭末梢血流速度の指標である視神経乳頭 NB 値が, カルテオロール点眼 3 時間後にカルテオロール点眼側および基剤点眼側ともに投与前値および対照に比して有意に増加した。この実験結果に関連する因子としては, 以下の 4 つが考えられる。すなわち, ① 全身吸収されたカルテオロールによる β 遮断作用, ② 点眼側局所におけるカルテオロールによる β 遮断作用, ③ 全身吸収されたカルテオロールによる β 遮断作用以外の作用, ④ 点眼側局所におけるカルテオロールによる β 遮断作用以外の作用, である。カルテオロール 1 回点眼により, カルテオロールの全身吸収が全身における β 遮断作用を呈するに十分な濃

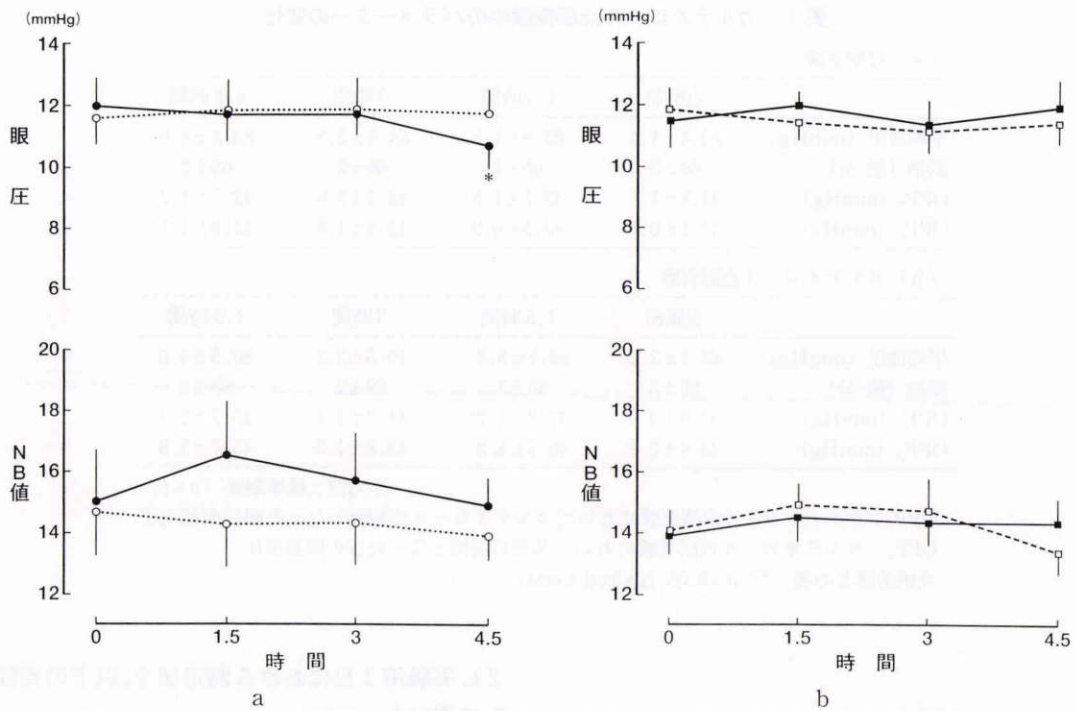


図5 ジピペフリン点眼実験および対照実験中の眼圧および視神経乳頭NB値の時間変化。

a: ジピペフリン点眼実験においてジピペフリン点眼側となった眼の眼圧および視神経乳頭NB値の時間変化。●: ジピペフリン点眼実験時の値。○: 対照実験時の値。b: ジピペフリン点眼実験において基剤点眼側となった眼の眼圧および視神経乳頭NB値の時間変化。■: ジピペフリン点眼実験時の値。□: 対照実験時の値。ジピペフリンあるいは基剤点眼後の、眼圧および視神経乳頭NB値の時間変化を示す。ジピペフリン点眼実験時の値と対照実験時の値の差*: $p < 0.05$ (paired t-test)。平均値および標準誤差 (n=7) の片側表示。

表2 ジピペフリン点眼実験中のパラメーターの変化

(a) 対照実験				
	点眼前	1.5時間	3時間	4.5時間
平均血圧 (mmHg)	86.4±1.8	87.4±2.7	87.4±2.4	87.6±1.9
脈拍 (拍/分)	71±4	69±4	71±4	72±2
OPP _d (mmHg)	46.2±1.3	46.7±1.7	46.8±1.7	46.7±1.3
OPP _p (mmHg)	45.8±0.8	47.1±1.5	47.1±1.4	48.0±1.1
(b) ジピペフリン点眼実験				
	点眼前	1.5時間	3時間	4.5時間
平均血圧 (mmHg)	84.8±4.3	87.0±3.2	87.4±3.5	89.0±3.7
脈拍 (拍/分)	73±4	70±4	71±4	72±3
OPP _d (mmHg)	44.8±2.5	46.0±1.8	46.3±2.3	48.6±2.3*
OPP _p (mmHg)	45.5±2.5	45.3±2.0	47.0±2.4	46.9±1.9

平均値±標準誤差 (n=7)

OPP_d: ジピペフリン点眼実験においてジピペフリン点眼側となった眼の眼灌流圧

OPP_p: ジピペフリン点眼実験において基剤点眼側となった眼の眼灌流圧

点眼前値との差 * : $p < 0.05$ (paired t-test)

度に達していたことは、カルテオロール点眼後にカルテオロール未変化体の血漿中濃度の有意な上昇がみられたこと、カルテオロールの眼圧下降作用はβ遮断作用によると考えられるが、基剤点眼側においても眼圧下降がみられたことから、十分推察できる。しかし、β₂遮断作用自体ではむしろ血管が収縮するはずであり³⁴⁾、仮説①および仮説②はあまり考えられない。人眼視神経乳頭に

は、眼灌流圧の変化に対し、その末梢血流速度を一定に保とうとする自動調節能が働くことが知られている²⁵⁾。この自動調節能がβ受容体を介していた可能性があり、これを遮断することによりGrunwald^{26)~28)}が人眼へのチモロール点眼実験において示唆したごとく眼圧低下により眼灌流圧が上昇し、これが視神経乳頭血流速度を増加させた可能性がある。今回のカルテオロール点眼実験で

は、点眼前値に対する眼灌流圧の変化率と $\text{meanNB}_{\text{ONH}}$ の変化率の間には、両眼ともに点眼後のいずれの時間においても有意な相関はみられなかった。カルテオロール点眼により視神経乳頭の自動調節能が変化したと仮定すると、点眼後には両者に有意の相関がみられることが予想される^{26)~28)}が、今回の実験では両者に相関がみられなかったことから、やはり仮説②は否定的である。今回のカルテオロール点眼実験では、処置眼のみならず非処置眼においても視神経乳頭 NB 値が増加したが、これは先に報告¹¹⁾した家兎へのカルテオロール長期点眼実験において、処置眼および非処置眼の視神経乳頭 NB 値が増加したことと一致する。これらの結果は、全身吸収されたカルテオロールにより、 β 遮断作用以外の作用が視神経乳頭末梢血流速度増加に関与した可能性を示唆する。カルテオロールは ISA を有するという特徴をもつが、この ISA を有する β 遮断薬は末梢血管抵抗を低下させる作用があることが知られている⁶⁷⁾。また、Janczewski ら⁸⁾は *in vitro* においてカルテオロールが α_2 受容体を介した endothelium-derived relaxing factor (EDRF) やプロスタサイクリン分泌を促進することにより血管弛緩作用を有することを報告している。よって、これらの ISA 作用や血管弛緩作用により視神経乳頭の末梢血管抵抗が低下すれば、視神経乳頭末梢血流速度は増加する可能性がある。これは、今回のカルテオロール点眼実験で基剤点眼側においても視神経乳頭 NB 値が増加したと矛盾せず、仮説③は現時点では否定できない。Hester ら⁹⁾は *in vitro* においてカルテオロールがブタ長後毛様動脈に対し、濃度依存性の直接的な Ca^{2+} 拮抗薬様の血管拡張作用を有することを報告している。この *in vitro* 実験で用いられたカルテオロールの濃度はかなり高いが、視神経乳頭の小血管に対しては、より低濃度で有効であった可能性があり、仮説④も現時点では完全には否定できない。今回認められたカルテオロールの処置眼および非処置眼における視神経乳頭末梢血流速度増加作用のメカニズムについては現在明らかではないが、今回の結果は先に報告¹¹⁾した家兎に対するカルテオロール長期点眼の実験結果と矛盾せず、また、非処置眼においては全身吸収されたカルテオロールの特異的末梢血流増加作用が示唆され極めて興味ある所見であり、今後のより詳細な検討が必要であると考えられる。

今回のジピペフリン点眼実験では、視神経乳頭末梢血流速度の指標である視神経乳頭 NB 値がジピペフリン点眼側あるいは基剤点眼側のいずれにおいても、点眼後に有意な変化が見られなかった。ジピペフリンは非選択性 α 受容体刺激薬であるが、 β 受容体刺激作用も有する薬剤である。Sugiyama ら²⁹⁾は morphometric statistical analysis を用いて、 α -1 受容体刺激薬であるフェニレフリン点眼の家兎眼視神経乳頭末梢血管に対する影響を検討し、1 回点眼では変化がないが、1 日 1 回 40 日点眼で

は処置眼においてのみ有意な血管収縮が見られたと報告している。このことは、処置眼視神経乳頭組織へのフェニレフリンの浸透がある濃度以上に達すれば、末梢血管が収縮し、末梢血管抵抗が増加することを示している。一方、Malik ら³⁰⁾は、microsphere 法を用いて、非選択性 β 受容体刺激薬であるイソプロテレノール静注により、ブタ網膜および脈絡膜の組織血流量が増加することを報告している。イソプロテレノール静注により動脈血圧は低下することから、この結果は網脈絡膜の末梢血管が拡張し、末梢血管抵抗が低下したことを示している。すなわち、ジピペフリン点眼時には、 α 受容体刺激による末梢血管収縮作用と、 β 受容体刺激による末梢血管拡張作用が同時に働く可能性があり、その強弱は視神経乳頭組織へ浸透した薬剤濃度および視神経乳頭末梢血管への α および β 受容体の分布により左右されることが考えられる。l-エピネフリンの視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響については、microsphere 法を用いて家兎眼で視神経乳頭組織血流量が 4 回点眼で変化がなかったとする報告¹³⁾や 8 回点眼で増加したとする報告¹⁴⁾、およびサル眼で 1 回点眼で減少したとする報告¹⁵⁾があり、結果の一致をみていない。これは、家兎とサルの種の相違による α および β 受容体の視神経乳頭への分布の相違や、点眼回数の相違による視神経乳頭組織へ浸透した薬剤濃度の相違などが関連している可能性がある。今回の人眼へのジピペフリン点眼実験において視神経乳頭 NB 値が変化しなかったことは、1 回点眼では視神経乳頭組織内の薬物濃度が血管に対する作用を発現する濃度に達していなかった可能性が強いが、サル眼での報告¹⁵⁾では 1 回点眼でも視神経乳頭組織血流量が変化したことを考え合わせると、 α および β 受容体の視神経乳頭への分布により両方の受容体刺激による末梢血管への作用が相殺された可能性も完全には否定できない。今回のジピペフリン 1 回点眼では視神経乳頭末梢血流速度に変化が見られなかったが、家兎眼での報告¹³⁾¹⁴⁾で見られるように、長期連続点眼による視神経乳頭組織内の薬物濃度の上昇により視神経乳頭末梢血流速度が変化する可能性もあり、今後のより詳細な検討が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Minckler DS, Sapeth GL: Optic nerve damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 26: 128-148, 1981.
- 2) Anderson DR, Quigley HA: The optic nerve. In: Hart WM Jr (Ed): *Adler's Physiology of the Eye*. Mosby, St. Louis, 616-640, 1992.
- 3) Cruickshank JM: The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am Heart J* 100: 160-178, 1980.
- 4) Martin XD, Rabineau PA: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 27: 526-530, 1989.
- 5) Yabuuchi Y, Kinoshita D: Cardiovascular

- studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a new potent β -adrenergic blocking agent. *Japan J Pharmacol* 24: 853-861, 1974.
- 6) **Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH**: How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to beta-adrenoreceptor antagonists: A clue to the nature of their anti-hypertensive mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 13: 245S-257S, 1982.
 - 7) **Frishman W**: The significance of intrinsic sympathomimetic activity in beta-adrenoreceptor blocking agents. *Cardiovas Review and Reports* 3: 503-512, 1982.
 - 8) **Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM**: Endothelium-dependent effects of carteolol. *J Pharmacol Exp Ther* 247: 590-595, 1988.
 - 9) **Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L**: The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 38: S125-134, 1994.
 - 10) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Noncontact, two-dimensional measurement of microcirculation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* 60: 373-384, 1995.
 - 11) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 富所敦男, 永原 幸: カルテオロール点眼の家兎視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響—レーザーSpeckル眼底末梢循環解析機による検討—. *日眼会誌* 99: 895-900, 1995.
 - 12) **Grunwald JE, Delehanty J**: Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1853-1856, 1992.
 - 13) **Morgan TR, Mirate DJ, Bowman K, Green K**: Topical epinephrine and regional ocular blood flow in aphakic eyes of rabbits. *Arch Ophthalmol* 101: 112-116, 1983.
 - 14) **Jay WM, Aziz MZ, Green K**: Effect of topical epinephrine and timolol on ocular and optic nerve blood flow in phakic and aphakic rabbit eyes. *Curr Eye Res* 3: 1199-1202, 1984.
 - 15) **Caprioli J, Sears M, Mead A**: Ocular blood flow in phakic and aphakic monkey eyes. *Exp Eye Res* 39: 1-7, 1984.
 - 16) **Robinson F, Chen S, Petrig BL, Grunwald JE, Riva CE**: The acute effect of topical epinephrine on macular blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 18-22, 1992.
 - 17) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居 仁: レーザーSpeckル現象を利用した視神経乳頭末梢循環の生体用二次元解析機の開発. *日眼会誌* 97: 501-508, 1993.
 - 18) **Tamaki Y, Kawamoto E, Araie M, Eguchi S, Fujii H**: An application of laser speckle phenomenon for noninvasive two dimensional evaluation of microcirculation in ocular fundus. A preliminary report. *Jpn J Ophthalmol* 37: 178-186, 1993.
 - 19) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家 真, 藤居 仁: レーザーSpeckル現象を利用した脈絡膜末梢循環の生体用二次元解析機の開発. *日眼会誌* 97: 602-609, 1993.
 - 20) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H**: Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3825-3834, 1994.
 - 21) 玉置泰裕, 川本英三, 新家 真, 江口秀一郎, 藤居 仁: レーザーSpeckル現象を利用した視神経乳頭および脈絡膜末梢循環の血流測定. 一指標 normalized blur 値の定量性について—. *日眼会誌* 98: 162-168, 1994.
 - 22) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 永原 幸, 富所敦男, 小西直樹, 藤居 仁: レーザーSpeckル現象を利用した人眼視神経乳頭および脈絡膜末梢血流連続測定機の試作. *日眼会誌* 99: 601-606, 1995.
 - 23) **Fercher AF, Briers JD**: Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun* 37: 326-330, 1981.
 - 24) **Briers JD, Fercher AF**: Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 255-259, 1982.
 - 25) **Riva CE, Crunwald JE, Sinclair SH**: Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 241-248, 1982.
 - 26) **Grunwald JE**: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713-1719, 1986.
 - 27) **Grunwald JE**: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521-526, 1990.
 - 28) **Grunwald JE**: Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 39-45, 1991.
 - 29) **Sugiyama K, Bacon DR, Cioffi GA, Fahrenback WH, Van Buskirk EM**: The effects of phenylephrine on the ciliary body and optic nerve head microvasculature in rabbits. *J Glaucoma* 1: 156-164, 1992.
 - 30) **Malik B, Van Heuven WAJ, Satler LF**: Effects of isoproterenol and norepinephrine on regional ocular blood flows. *Invest Ophthalmol* 15: 492-495, 1976.