

交感神経 β 遮断薬の網膜循環に及ぼす影響

石川 裕美, 木内 良明, 高松 倫也, 三嶋 弘

広島大学医学部眼科学教室

要 約

若年健常者 8 名 16 眼を対象に, 0.5% マレイン酸チモロールと 0.5% 塩酸ベタキソロールを 1 日 2 回, 1 週間点眼した. 点眼前後の網膜循環の変化をレーザースペックル網膜血流測定装置を用いて検討した. チモロール点眼で動脈径は 117.5 ± 12.7 (平均値 \pm 標準偏差) μm から $101.3 \pm 9.5 \mu\text{m}$ へ, 静脈径は $148.5 \pm 9.2 \mu\text{m}$ から $146.2 \pm 10.3 \mu\text{m}$ へ, 静脈血流速度は $12.3 \pm 2.6 \text{ mm/s}$ から $12.6 \pm 2.4 \text{ mm/s}$ へと変化した. ベタキソロール点眼で動脈径は $114.2 \pm 6.3 \mu\text{m}$ から $115.6 \pm 6.7 \mu\text{m}$ へ, 静脈径は $149.5 \pm 11.1 \mu\text{m}$ から $148.4 \pm 13.3 \mu\text{m}$ へ, 静

脈血流速度は $11.6 \pm 1.5 \text{ mm/s}$ から $11.4 \pm 2.1 \text{ mm/s}$ へと変化した. いずれも有意差はなかった. チモロールもベタキソロールも, 1 週間の連続点眼では網膜循環に明らかな影響がないと考えられた. (日眼会誌 100 : 798-802, 1996)

キーワード: 網膜循環, マレイン酸チモロール, 塩酸ベタキソロール, レーザースペックル網膜血流測定装置

Effects of β -adrenergic Blockers on Retinal Circulation

Yumi Ishikawa, Yoshiaki Kiuchi, Michiya Takamatsu
and Hiromu Mishima

Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine

Abstract

We evaluated the effects of 0.5% betaxolol hydrochloride and 0.5% timolol maleate on retinal blood flow. We measured the diameter of the retinal artery (Da) and vein (Dv), and retinal venous blood flow rate (V) in 8 healthy young volunteers by laser speckle velocimetry before and after the application of betaxolol or timolol topically to both eyes daily for one week. There were no any significant changes. Da before and after the application of betaxolol was 114.2 ± 6.3 (mean \pm standard deviation) μm and $115.6 \pm 6.7 \mu\text{m}$ and before and after the application of timolol, $117.5 \pm 12.7 \mu\text{m}$ and $101.3 \pm 9.5 \mu\text{m}$. Dv before and after the application of betaxolol was $149.5 \pm 11.1 \mu\text{m}$ and $148.4 \pm 13.3 \mu\text{m}$, and before

and after the application of timolol $148.5 \pm 9.2 \mu\text{m}$ and $146.2 \pm 10.3 \mu\text{m}$. V before and after the application of timolol was $12.3 \pm 2.6 \text{ mm/s}$ and $12.6 \pm 2.4 \text{ mm/s}$, and before and after the application of betaxolol, $11.6 \pm 1.5 \text{ mm/s}$ and $11.4 \pm 2.1 \text{ mm/s}$. Thus one-week application of the β -blockers, betaxolol and timolol did not change the retinal arterial or venous blood flow. (J Jpn Ophthalmol Soc 100 : 798-802, 1996)

Key words: Retinal circulation, Betaxolol hydrochlorid, Timolol maleate, Laser speckle retinal blood flow meter

I 緒 言

交感神経 β 遮断薬 (β 遮断薬) の房水産生を抑制し, 眼圧を下降させることが知られており¹⁾²⁾, 緑内障の治療薬として, 塩酸ピロカルピン, l-エピネフリン, および最近

登場したプロスタグランジン誘導体とともに重要な位置を占めている. 緑内障治療において, 眼圧のコントロールは最も重要である. しかし, 緑内障性視神経障害の発現に眼圧以外の因子が関与していることが示唆され, 血流障害説が指摘されている³⁾. β 遮断薬の眼内血流に及ぼす影

別刷請求先: 734 広島県広島市南区霞 1-2-3 広島大学医学部眼科学教室 石川 裕美
(平成 8 年 2 月 6 日受付, 平成 8 年 5 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to: Yumi Ishikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima-ken 734, Japan

(Received February 6, 1996 and accepted in revised form May 30, 1996)

響については数々の報告があるが、現時点では意見の一致をみていない^{4)~7)}。我々は、 β 遮断薬であるマレイン酸チモロール(チモロール)および塩酸ベタキソロール(ベタキソロール)の点眼が若年健常者の網膜血管径や血流に及ぼす影響を、レーザースペックル網膜血流測定装置を用いて検討した。

II 実験方法

対象は、全身および眼疾患の既往がなく、外眼部検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査で異常がないことを確認できた若年健常篤志者8名(16眼)で、年齢は18~22歳(平均20.4 \pm 1.8歳)であった。参加者全員に対して十分に説明を行った上で承諾を得た。

血流速度と血管径は、コーワ社製レーザースペックル網膜血流測定装置を用いて測定した。ミドリンP®点眼液(参天製薬)で散瞳したのち、ポラロイドフィルム上に眼底を撮影し、血流を測定する場所を決定した。次いで、両眼の動脈径、静脈径、静脈血流速度を測定した。

対象を4名ずつ2群に分け、第1群は0.5%チモロールを、第2群は0.5%ベタキソロールを両眼に1日2回、1週間連日点眼した後、再度、レーザースペックル網膜血流測定装置による動脈径、静脈径、静脈血流速度の測定を行った。ポラロイド眼底写真をもとに点眼後も点眼前と同じ場所で測定した。さらに、4週間のwash out期間をとった後、今度は第1群にベタキソロール、第2群にチモロールを点眼し、点眼の前後で同様の測定を行った。測定部位として視神経乳頭から2乳頭径以内の耳側の網膜動脈の分岐前の直線部を1ないし2か所選択した。分岐から近い箇所、動静脈が近接している部位は極力避けた。静脈については血管径、血流速度を測定し、動脈は血管径のみを測定した。網膜静脈の断面を円とみなし、静脈径と血流速度から血流量を算出した。測定値を対象者各人ごとに平均し、動静脈1本当たりの血管径と血流速度を求め、その対象者の測定値として検討に用いた。

散瞳の前に眼圧を、レーザースペックル網膜血流測定装置による測定の後、安静時の血圧、脈拍数を測定した。なお、血圧は平均血圧{(収縮期血圧-拡張期血圧)/3+拡張期血圧}を検討に用いた。

得られた結果は平均値 \pm 標準偏差で表し、検定は対応のあるt検定で行った(有意水準5%)。本試験の実施に当たり、広島大学医学部倫理委員会の承認を得た。

III 結果

眼圧は、チモロール点眼前が14.4 \pm 2.4 mmHg、点眼後が11.2 \pm 2.6 mmHg、ベタキソロール点眼前が14.0 \pm 2.0 mmHg、点眼後が12.4 \pm 1.8 mmHgで、ともに眼圧は有意に低下した(図1)。平均血圧は、チモロール点眼前が85.4 \pm 14.6 mmHg、点眼後が81.9 \pm 8.8 mmHg、ベタキソロール点眼前が82.7 \pm 8.6 mmHg、点眼後が88.2 \pm

18.7 mmHgと点眼前後の有意差はなかった(図2)。安静時の脈拍数は、チモロール点眼前が75.8 \pm 14.1回/分、点眼後が70.4 \pm 5.9回/分、ベタキソロール点眼前が75.0 \pm 12.4回/分、点眼後が79.8 \pm 14.5回/分と点眼前後の有意差はなかった。

動脈径は、チモロール点眼では点眼前が117.5 \pm 12.7 μ m、点眼後が101.3 \pm 9.5 μ m、ベタキソロール点眼では点眼前が114.2 \pm 6.3 μ m、点眼後が115.6 \pm 6.7 μ mであった(図3)。静脈径は、チモロール点眼では点眼前が148.5 \pm 9.2 μ m、点眼後が146.2 \pm 10.3 μ m、ベタキソロール点眼では点眼前が149.5 \pm 11.1 μ m、点眼後が148.4 \pm 13.3 μ mであった(図4)。静脈血流速度は、チモロール点眼では点眼前が12.3 \pm 2.6 mm/s、点眼後が12.6 \pm 2.4 mm/s、ベタキソロール点眼では点眼前が11.6 \pm 1.5 mm/s、点眼後が11.4 \pm 2.1 mm/sであった(図5)。静脈血流量は、チモロール点眼では点眼前が219.2 \pm 53.0 nl/s、点眼後が212.6 \pm 45.5 nl/s、ベタキソ

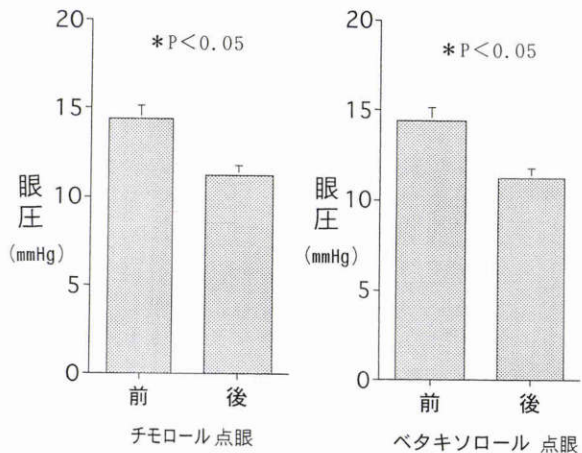


図1 眼圧の変化。
両者とも点眼後眼圧は有意に低下した。

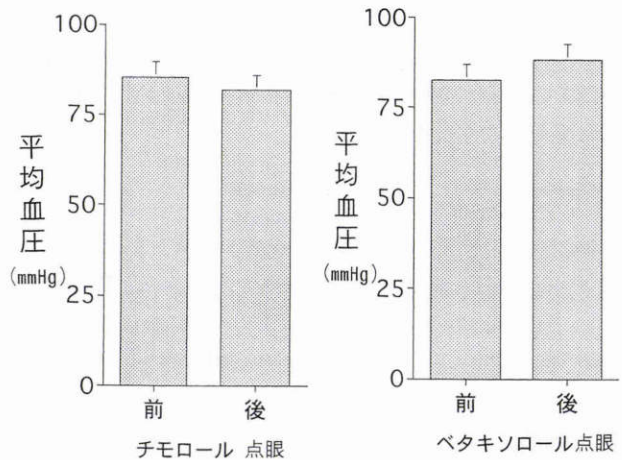


図2 平均血圧の変化。
点眼前後での有意な変化はなかった。

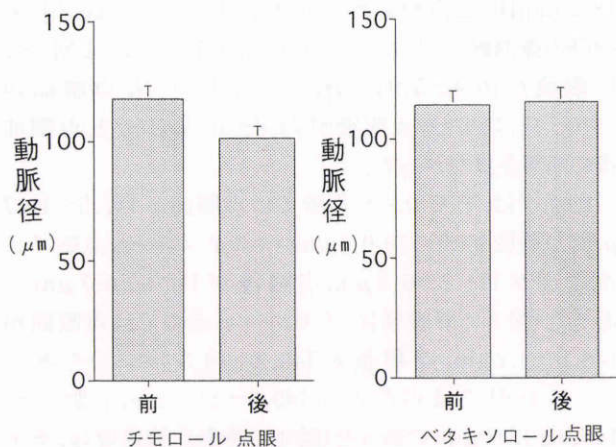


図3 網膜動脈径の変化。
点眼前後での有意な変化はなかった。

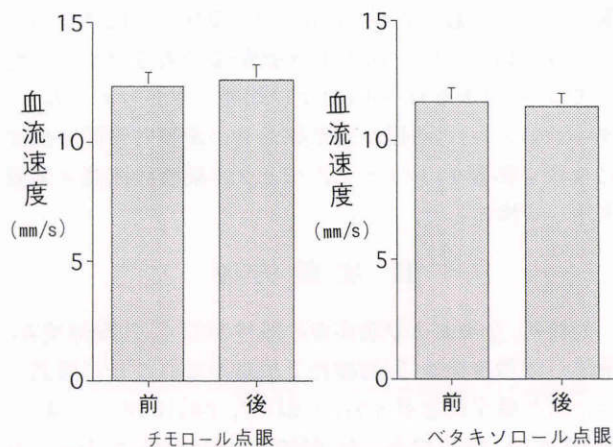


図5 網膜静脈の血流速度の変化。
点眼前後での有意な変化はなかった。

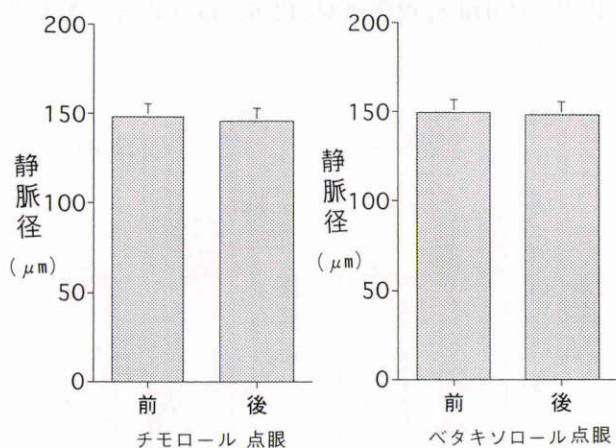


図4 網膜静脈径の変化。
点眼前後での有意な変化はなかった。

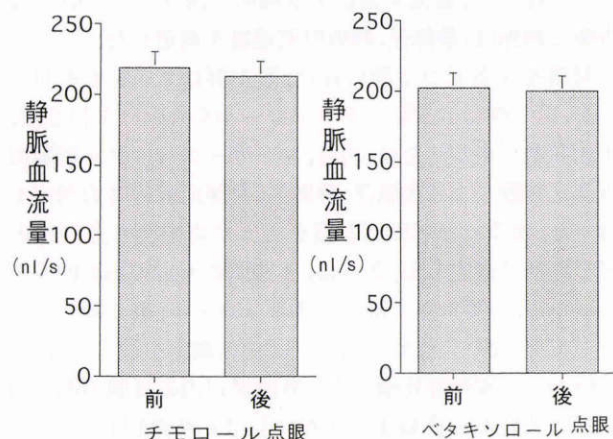


図6 網膜静脈血流量の変化。
点眼前後での有意な変化はなかった。

ロール点眼では点眼前が 202.5 ± 35.9 nl/s, 点眼後が 200.3 ± 37.2 nl/s であった(図6)。今回の測定の再現性は変動係数にして、動脈径で $1.00 \pm 1.33\%$ 、静脈系で $0.77 \pm 0.96\%$ 、静脈血流速度で $2.35 \pm 3.07\%$ と良好であった。チモロール点眼およびベタキソロール点眼群との間で、動脈径、静脈径、静脈血流量、静脈血流速度は、いずれも有意な変化はなかった。

IV 考 按

網膜血管は、透光体を通して直接的、かつ非侵襲的に観察できるという利点があるために、網膜血流の評価法について種々の研究がなされてきた。蛍光眼底造影法は1961年に開発されて以来、定性的な網膜循環の評価法として広く利用されており、近年開発された走査型レーザー検眼鏡の導入によって、さらに利用範囲が広がった^{8)~10)}。その他の定量的な評価法としては、レーザードップラー法^{11)~13)}や自覚的な検査法である blue field simu-

lation 法¹⁴⁾が知られている。今回用いたレーザースペックル網膜血流測定方法は、スペックル現象を利用する近年開発された血流測定法である^{15)~19)}。本測定装置はレーザー光を血流に照射したときに生じる散乱光(スペックル現象)を利用して血管内血流速度を測定するだけでなく、同時にラインセンサーを用いて血流速度測定部位の網膜血管径を測定することができる。血流速度と、血管径が同時に同じ場所で測定できるため、より正確な血流量測定ができるといわれている。本測定装置による測定値の再現性を検討した報告は2つあり、正常人眼の変動係数が網膜動脈径では $1.72 \pm 1.93\%$ 、網膜静脈径では $2.11 \pm 2.79\%$ であったというものと¹⁸⁾、網膜静脈の血流速度の変動係数が $5.53 \pm 2.15\%$ 、静脈血管径で $3.06 \pm 1.58\%$ 、静脈の血流量が $5.54 \pm 2.10\%$ と報告¹⁹⁾したものである。今回の測定での再現性は、これらと比べても良好であった。眼底写真から血管径を測定するよりも、ラインセンサーを用いて血管径を測定する方がより簡便に、ま

た、正確に測定できることも証明されている¹⁸⁾。血流速度の測定には、レーザースペックル法以外にレーザードップラー法が用いられることも多い。レーザードップラー法はレーザ光を網膜血管に照射し、反射波の周波数の変化によって生じるドップラー現象を利用して網膜血流速度を求める方法である。しかし、レーザードップラー法では網膜血管径を眼底写真から求める必要があるのに比べ、本装置では血管径と血流速度が同時に測定できる点でレーザードップラー法より優れているといえよう。

β 遮断薬が眼内循環に及ぼす影響については、これまでに種々の評価方法で研究されてきた。蛍光血管造影法では、チモロール点眼は緑内障患者の前眼部血流に影響を及ぼさなかったと報告⁴⁾されている。一方、眼底血流に及ぼす影響については、1986年にGrunwaldら⁵⁾⁷⁾がレーザードップラー法によってチモロール点眼1時間後の健常者において網膜血流速度が13%増加したと報告しており、1990年には高眼圧症の患者でも、同様に網膜血流速度が増加したと報告している。この結果は、眼圧の下降によって眼灌流圧が上昇したためと推測されている。一方、チモロールの1日2回、1週間連日点眼の影響を眼底写真から検討したところ、健常人の網膜動脈径が収縮したという報告⁶⁾がある。結果として、網膜血流がチモロール点眼で減少することが示唆されている。これは、血管を拡張させる作用がある β_2 受容体を遮断したためと考えられている。

以上のように、チモロールの眼血流に対する影響について報告ごとに様々な結論が示されている。一方、我が国で眼科的に臨床応用が始まったばかりのベタキシロールのヒトの網膜循環に及ぼす影響については、血管径、血流速度のいずれに関しても過去に報告がない。

我々は、チモロールとベタキシロールの健常者の網膜血流に及ぼす影響をそれぞれについて検討した。交感神経の血管平滑筋に及ぼす作用は、 α 受容体刺激による収縮作用、 β_2 受容体刺激による拡張作用が知られている。 β 受容体遮断薬を作用させると、脳以外のほとんどの臓器で、 β 受容体遮断と一時的な交感神経反射による α 受容体の活性化によって血流量は減少する。しかし、 β_1 受容体選択性のベタキシロールは、その作用機序から考えて末梢循環に及ぼす影響がほとんどないと考えられる²⁾。ベタキシロールの内服、あるいは静脈注射でイヌの総末梢血管抵抗が減少することから、ベタキシロールには直接血管拡張作用があると考えられている²⁰⁾。したがって、チモロール点眼で血流量は減少し、ベタキシロール点眼で血流量は不変または増加すると予想されたが、チモロール、ベタキシロールともに点眼の前後で動脈径、静脈径、静脈血流速度、静脈血流量のすべてにおいて、有意の変化はなく、チモロール、ベタキシロールともに、点眼による若年健常者の網膜循環に対して大きな影響がないとの結論が得られた。

我々の予想に反した結果となった理由として、血流速度および血管径の測定方法の影響、薬剤の点眼期間の影響、網膜血流の autoregulation の関与などが上げられる。第1に、測定方法について考えると、今回、1眼の測定に1回につき20分から1時間程度かかった。これは被検者の厳密な固視を必要とすること、および再現性の評価のために1本の血管について複数回の計測を行ったことによると思われる。光照射で網膜の血流量が減少したことが報告²¹⁾されている。今回の測定では眼底を照明し続けたため、網膜血流が減少し、薬物による影響が生じなかった可能性がある。第2に、我々は1日2回1週間点眼の影響を検討したが、この期間では網膜血流に変化を起すほど十分な血中濃度に達しなかった可能性がある。これに対して、Grunwaldら⁵⁾は点眼1時間後の一過性の変化を検討している。チモロール点眼での網膜血流に及ぼす影響がGrunwaldらと異なる結果となったのは、この点眼方法の違いが関与しているのかも知れない。第3に、網膜血流の autoregulation の関与が考えられる。健常者では眼圧の変化に対して、網膜血流の autoregulation が作用することが報告²²⁾されている。したがって、薬物そのものが網膜血流を変化させても、自己調節能によって網膜血流は変わらなかったとも考えられる。第4に、ヒトの網膜動脈は交感神経支配がないという報告²³⁾があり、その場合、網膜血管は交感神経作動薬の影響を受けない。

緑内障の成因について、神経の軸索障害説と血流障害説が報告³⁾²⁴⁾²⁵⁾されており、神経細胞の障害と血流変化のどちらが先に生じるかは、統一した見解がない。しかし、いずれにしても緑内障治療薬によって網膜血流が減少すれば、疾患そのものに対してマイナスの方向に働くと考えられる。したがって、今回の測定結果は、緑内障の点眼治療上は好ましいといえよう。しかし、実際の臨床では、健常者ではなく緑内障患者に対して、長期に点眼を続けることになる。さらなる課題としては、もっと長期の点眼が緑内障患者の網膜血流に対して及ぼす影響を検討することが必要である。また、測定方法を変えた場合の網膜循環の変化を検討する必要があるだろう。

終わりに、御校閲いただいた調枝寛治教授に深謝いたします。なお、本論文の要旨は第61回日本中部眼科学会で発表した。

文 献

- 1) Coakes RL, Brubaker RF: The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye. Arch Ophthalmol 96: 2045—2048, 1978.
- 2) Reiss GR, Brubaker RF: The mechanism of betaxolol, a new ocular hypotensive agent. Ophthalmology 90: 1369—1372, 1983.
- 3) Harrington DO: The pathogenesis of the glaucoma field: Clinical evidence that circulatory in-

- sufficiency in the optic nerve is the primary cause of visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 47: 477-482, 1959.
- 4) **Airaksinen PJ, Alanko HI:** Vascular effects of timolol and pilocarpine in the iris, a simultaneous bilateral fluorescein angiographic study. *Acta Ophthalmol* 61: 195-205, 1983.
 - 5) **Grunwald JE:** Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713-1719, 1986.
 - 6) **Martin XD, Rabineau PA:** Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 526-530, 1989.
 - 7) **Grunwald JE:** Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521-526, 1990.
 - 8) **Wolf S, Jung F, Kiesewetter H, Korber N, Reim M:** Video fluorescein angiography: Method and clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 145-151, 1989.
 - 9) **Wolf S, Arend O, Toonen H, Eng D, Bertram B, Jung F, et al:** Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 98: 996-1000, 1991.
 - 10) **Tanaka T, Muraoka K, Shimizu K:** Fluorescein fundus angiography with scanning laser ophthalmoscope: Visibility of leukocytes and platelets in perifoveal capillaries. *Ophthalmology* 98: 1824-1829, 1991.
 - 11) **Riva C, Ross B, Benedek GB:** Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 11: 936-944, 1972.
 - 12) **Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL:** Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1124-1132, 1985.
 - 13) **Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger DG, Sebag J, Weiter JJ:** Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 58-65, 1989.
 - 14) 張野正誉: ブルーフィールド内視現象による黄斑部循環の測定. *あたらしい眼科* 10: 2027-2031, 1993.
 - 15) **Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T:** Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 35: 4-15, 1991.
 - 16) 鈴木康之: 眼底血流測定. *臨眼* 47: 584-588, 1993.
 - 17) 玉置泰裕, 川本英三, 新家 真, 江口秀一郎, 藤居仁: レーザースペックル現象を利用した網膜末梢循環の生体用二次元解析機の開発. *日眼会誌* 98: 47-54, 1994.
 - 18) 鈴木康之, 吉筋正雄: ラインセンサーを用いたリアルタイム網膜血管径測定. *日眼会誌* 98: 92-97, 1994.
 - 19) 鈴木康之: 網膜血管径および網膜血管内血流速度の同時測定による網膜血管内血流量の測定. *日眼会誌* 98: 393-399, 1994.
 - 20) 別所秀樹, 鈴木じゅん子, 喜多田好, 成松明博, 戸部昭広: 心選択性 β -遮断薬 Betaxolol の腎性高血圧犬における抗高血圧作用. *日薬理誌* 95: 355-360, 1990.
 - 21) **Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, Weiter JJ:** Response of human blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 136-141, 1983.
 - 22) **Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL:** Autoregulation of human retinal blood flow—An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1706-1712, 1986.
 - 23) **Laties AM:** Central retinal artery innervation: Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Arch Ophthalmol* 77: 405-409, 1967.
 - 24) **Minckler DS, Spaeth GL:** Optic nerve damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 36: 128-148, 1981.
 - 25) 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.