

## Laser Doppler Flowmetry で測定したノルアドレナリン静脈内投与に 対する視神経と脈絡膜循環の反応の違い

北西久仁子<sup>1)</sup>, 張野 正誉<sup>2)</sup>, 岡本 紀夫<sup>3)</sup>, 谷 芳江<sup>4)</sup>, 西村 和夫<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 泉大津市立病院眼科, <sup>2)</sup> 淀川キリスト教病院眼科,

<sup>3)</sup> 松山赤十字病院眼科, <sup>4)</sup> 参天製薬探索研究所

### 要 約

ノルアドレナリン(NA)静脈内投与時の視神経・脈絡膜血流量の変化について全身麻酔下のネコ17匹を用いて検討した。大腿静脈から0.03, 0.1, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  のNAを5分間持続投与し, NA投与前後の相対的血流量, および血圧を連続的に測定した。血流量測定には眼底カメラ型 laser Doppler flowmetry を使用した。血圧はNAの投与量に応じて6%, 42%, 48%上昇したが, 視神経血流量の変化は0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で $-1.4 \pm 3.5\%$  (平均値 $\pm$ 標準偏差), 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で $2.4 \pm 6.9\%$ , 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で $-2.2 \pm 4.4\%$  と, NAの投与量にかかわらず有意な変化を示さなかった。一方, 脈絡膜血流量は

0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  では変化しなかったが, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で $62.7 \pm 65.4\%$ , 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で $80.4 \pm 73.1\%$  と有意に増加した。以上から, 視神経血流量は脈絡膜血流量と異なり, 自動調節能を有し, NAによる灌流圧の変化に対して影響を受けにくいことが明らかとなった。(日眼会誌 101: 215-219, 1997)

キーワード: ノルアドレナリン, 視神経血流量, 脈絡膜血流量, Laser Doppler flowmetry, 自動調節能

## Optic Nerve Head and Choroidal Circulation Measured by Laser Doppler Flowmetry in Response to Intravenous Administration of Noradrenaline

Kuniko Kitanishi<sup>1)</sup>, Seiyo Harino<sup>2)</sup>, Norio Okamoto<sup>3)</sup>,  
Yoshie Tani<sup>4)</sup> and Kazuo Nishimura<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Ophthalmology, Izumiotsu Municipal Hospital

<sup>2)</sup> Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital

<sup>3)</sup> Department of Ophthalmology, Matsuyama Red Cross Hospital

<sup>4)</sup> Research Laboratories, Santen Pharmaceutical Co.

### Abstract

We investigated the change of optic nerve head blood flow (ONHBF) and choroidal blood flow (CBF) in response to noradrenaline (NA) intravenously administered in anesthetized cats. NA (0.03, 0.1, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) was injected 5 minutes continuously via the femoral vein. The relative blood flow and systemic blood pressure were continuously measured before and after NA administration with fundus camera-based laser Doppler flowmetry. Systemic blood pressure increased by 6%, 42% and 48% according to the dose. The changes in ONHBF after NA administration were  $-1.4 \pm 3.5\%$  (mean  $\pm$  standard deviation) with 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $2.4 \pm 6.9\%$  with 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $-2.2 \pm 4.4\%$  with 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , respectively.

It did not change significantly despite doses of NA. CBF did not change significantly with 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . CBF increased significantly by  $62.7 \pm 65.4\%$  with 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , and  $80.4 \pm 73.1\%$  with 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . These results suggest that ONHBF is autoregulated despite the change of perfusion pressure by NA administration. This response is different from that of CBF. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 215-219, 1997)

Key words: Noradrenaline, Optic nerve head blood flow, Choroidal blood flow, Laser Doppler flowmetry, Autoregulation

別刷請求先: 595 大阪府泉大津市下条町16-1 泉大津市立病院眼科 北西久仁子

(平成8年6月4日受付, 平成8年10月14日改訂受理)

Reprint requests to: Kuniko Kitanishi, M.D. Department of Ophthalmology, Izumiotsu Municipal Hospital, 16-1 Gejo-cho, Izumiotsu-shi, Osaka-fu 595, Japan

(Received June 4, 1996 and accepted in revised form October 14, 1996)



## I 緒 言

ノルアドレナリン(以下,NA)は交感神経の興奮により神経の末端から放出される神経伝達物質であり, $\alpha$ 作用により血管の収縮を促し血圧上昇を来す。これまで眼内で,NA 静脈内投与では全身の血圧上昇に伴い網膜および脈絡膜の血流量が増加すること<sup>1)</sup>や,前部脈絡膜に血液を供給する長後毛様体動脈の血流量が低下すること<sup>2)</sup>などが報告されているが,NAの脈絡膜血流量と視神経血流量に及ぼす影響を,血圧と同時に連続的に測定し比較した報告はほとんどない。

今回我々は,頸部交感神経を切断したネコの静脈内にNAを投与した時の視神経乳頭,および脈絡膜の相対的血流量の変化をlaser Doppler flowmetry(以下,LDF)<sup>3,4)</sup>を用いて測定し,その反応の違いと視神経毛細血管におけるNAの直接的な作用について検討したので報告する。

## II 実験方法

### 1. 動物および実験条件

実験には体重2.0~3.0 kgの雄ネコ17匹を用いた。ネコは予め塩酸ケタミン(ケタラル®)20 mg/kg筋注で導入麻酔を行った。大腿動脈にカニューレを留置し,平均血圧 $[\frac{1}{3}(\text{収縮期血圧}-\text{拡張期血圧})+\text{拡張期血圧}]$ と心拍数を連続的にモニターした。大腿静脈には薬物投与のためにカニューレを留置した。仰臥位に固定して気管内チューブを挿管し,全身麻酔として動物用人工呼吸器(シナノ製作所)を用い,エトレン0.7~1.2%,笑気50%,酸素20%,窒素29%の混合ガスを吸入させ,麻酔深度が一定になるように管理した。血中 $PO_2$ は90 mmHg以上, $PCO_2$ は30 mmHg前後,血中pHは7.3~7.4に保った。直腸温は37°C前後に温熱パッドを用いて保持した。ネコを不動化するため,臭化パンクロニウムブロマイドを初回に0.06 mg/kg静脈内投与,その後,0.1 mg/kg/hrで持続注入した。交感神経の影響をなくするため,測定眼と同側の頸部交感神経を露出し,電気刺激によって散瞳することを確認した後,神経節より近位で切断した。

### 2. 血流量測定

ミドリンP®点眼(参天製薬)で散瞳後,開瞼器で開瞼させ,乾燥を防ぐため角膜上にハードコンタクトレンズを装着させた。血流量測定には眼底カメラ型LDF(Oculix LDV-5000®)を使用し,相対的血流量を測定した。すなわち,経瞳孔的に直径約150  $\mu\text{m}$ のヘリウムネオンレーザー光(波長670 nm)を測定部位に照射し,組織からの反射光を光増倍管で捕え,blood perfusion monitor(LASERFLO BRM<sup>2</sup> Uasamedics Inc)で解析し,相対的血流量を卓上型ペンレコーダーに連続的に記録した。血流量測定部位は,視神経では肉眼で見える血管を避けた傍中心部<sup>3)</sup>,脈絡膜ではarea centralisとした<sup>4)</sup>

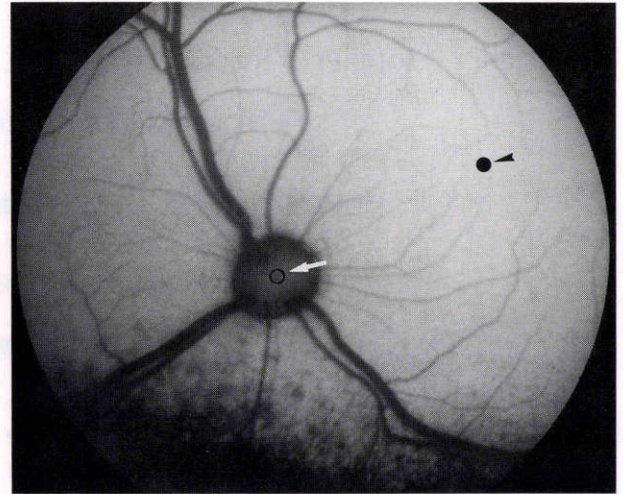


図1 ネコ眼の眼底写真。

血流量測定部位(矢印は視神経乳頭部,矢じりは脈絡膜部)を示す。

(図1)。

### 3. 眼圧測定

2匹に対して測定を行った。耳側瞼裂に切開を加え結膜を露出し,角膜輪部から前房内に23 G針を挿入後,圧トランスデューサーに接続し,眼圧を卓上型ペンレコーダーに連続的にモニターした。

### 4. 薬物

NA(三共)は生理食塩水に希釈後,大腿静脈から0.03, 0.1, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の割合でそれぞれ5分間持続投与した。1回の投与により脈絡膜もしくは視神経の一方を測定した。続けて投与を行う場合は,血圧および血流量の変化が基線に戻り,十分に安定したのを確認した後,次の投与を行った。

### 5. 統計解析

測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表記した。血圧,血流量の変化はNA投与前の値を基準とし,投与後の血圧,血流量の最大変化率を表した。測定値の比較解析にはt検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

## III 結 果

NA 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後の視神経血流量,脈絡膜血流量,および平均血圧の変化の典型例を図2に示す。NA投与により血圧は顕著に上昇した。この時,脈絡膜血流量は血圧の上昇に対応して増加し,NAの投与を止めて血圧が下降すると血流量も減少した。しかし,視神経血流量は,血圧が上昇してもほとんど変化しなかった。

結果を表1および表2にまとめた。NA投与前の平均血圧は $102.3 \pm 16.5$  mmHgであった。同用量のNA投与時,視神経血流量測定時と脈絡膜血流量測定時において血圧の変化に有意差は認められなかった。NA 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時に比較し,0.1, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時,有意に血圧上昇率が増加していた。



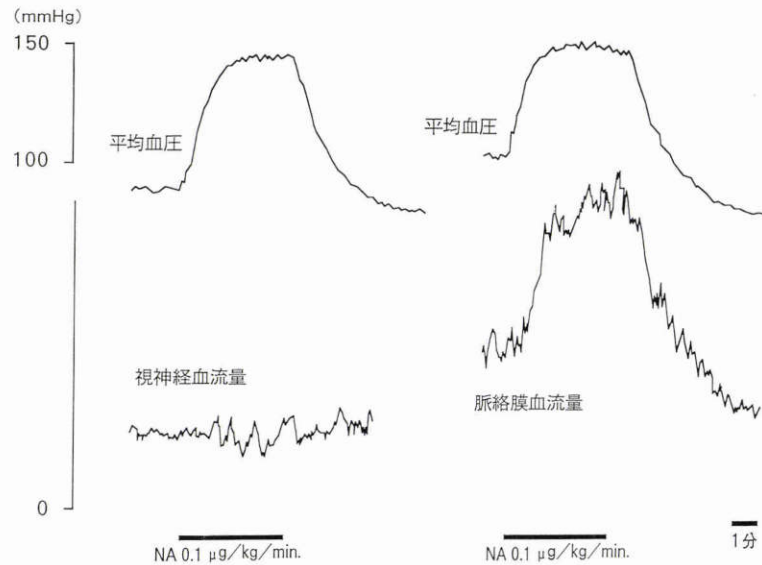


図2 ノルアドレナリン(NA) (0.1 μg/kg/min) 投与時の視神経血流量, 脈絡膜血流量, 全身平均血圧の変化.

表1 ノルアドレナリン(NA)投与による平均血圧上昇率 (平均値±標準偏差)

NA 投与濃度 (μg/kg/min.)	0.03	0.1	0.3
視神経血流測定時 (%)	5.6 ± 5.5 (n=7) <sup>+</sup>	37.8 ± 29.2 (n=12) <sup>+</sup>	41.0 ± 15.2 (n=5) <sup>+</sup>
脈絡膜血流測定時 (%)	6.9 ± 3.5 (n=7) <sup>+</sup>	31.1 ± 29.8 (n=15) <sup>+</sup>	33.3 ± 12.1 (n=7) <sup>+</sup>

+ : 投与前と比べて有意な上昇 (p<0.05) \*\* : p<0.01 \* : p<0.05

表2 NA 投与による血流量の変化 (平均値±標準偏差)

NA 投与濃度 (μg/kg/min.)	0.03	0.1	0.3
視神経 (%)	-1.4 ± 3.5	2.4 ± 6.9	-2.2 ± 4.4
脈絡膜 (%)	1.1 ± 2.8	62.7 ± 6.5 <sup>+</sup>	80.4 ± 73.1 <sup>+</sup>

+ : 投与前と比べて有意な上昇 (p<0.05) \* : p<0.05

視神経血流量はNAの投与量に関係なく有意な変化を示さなかった。一方、脈絡膜血流量はNA 0.03 μg/kg/min 投与時には有意な変化を示さなかったが、0.1および0.3 μg/kg/min 投与時には有意な増加が認められた。

図3に眼圧変化の1例を示す。NA 0.1 μg/kg/minでは26~28 mmHg, 0.3 μg/kg/minでは22~26 mmHgに上昇した。血圧上昇と同様のtime courseであった。

#### IV 考 按

今回の実験では、LDFを用いてネコの大腿静脈からNA(0.03~0.3 μg/kg/min)を投与した時の視神経、および脈絡膜の相対的血流量の変化を測定し、視神経血流量はNAによって血圧が30~40%上昇したにもかかわらず、その変化は10%以下と小さかったが、脈絡膜血流量はNA 0.1, 0.3 μg/kg/min 投与時、血圧上昇に伴って

60~80%増加するという結果を得た。NA 0.1 μg/kg/min 投与時とNA 0.3 μg/kg/min 投与時とでは血圧上昇率、脈絡膜血流量変化率ともに有意差は認められなかった。従来から視神経には自動調節能が存在し、血流量が保たれており、脈絡膜には存在しない<sup>5)</sup>とされており、今回の全身血圧の上昇によって視神経血流量は変化せず、脈絡膜血流量が増加した反応と一致するところである。また、time courseでは血圧の変化と脈絡膜血流量の変化は一致していた。

これまでに主としてエピネフリン、ノルエピネフリンに代表されるアドレナリン作動性薬物が、眼内循環に与える影響について検討され、投与方法(点眼、あるいは全身投与)による反応の違いや、アドレナリン作動性薬物の眼局所に対する直接的な反応から存在するアドレナリン受容体の種類が明らかになりつつある。しかし、実験に用い

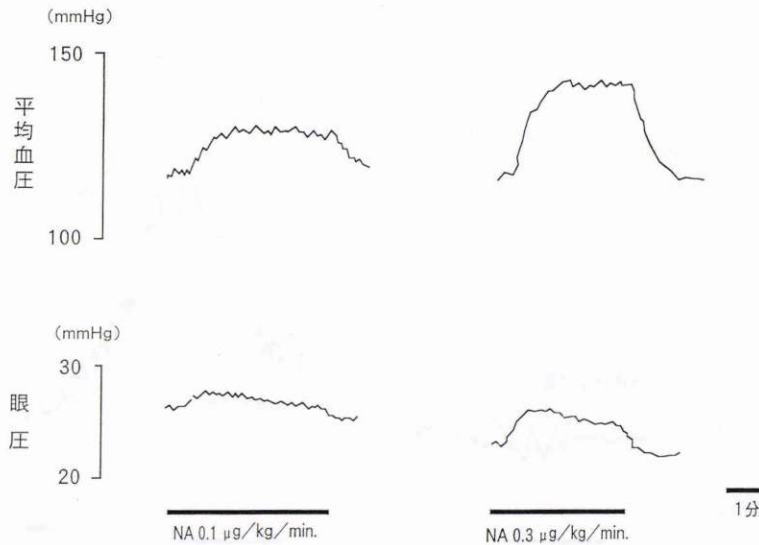


図3 NA(0.1, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )投与時の眼圧, 全身平均血圧の変化。

る動物の種類や投与法の違いによって、異なった結果が報告されている。エピネフリン点眼では、サルで虹彩および毛様体突起部の血流量は減少したが、網膜・脈絡膜血流量は変化せず<sup>6)</sup>、ウサギでは虹彩および毛様体の血流量は減少したが、網膜・脈絡膜血流量は変化せず、視神経血流量は増加した<sup>7)</sup>。他のウサギでの検討では、エピネフリン点眼で網膜・脈絡膜血流量が減少し、エピネフリン静脈内投与では血圧上昇に伴って脈絡膜血流量は増加した<sup>8)</sup>という報告もある。また、投与量について Bettman ら<sup>9)</sup>は、ネコにエピネフリン 0.05 mg、ノルエピネフリン 0.05~0.1 mg 静脈内投与し、microsphere 法で脈絡膜血流量が増加したとし、Chiou ら<sup>8)</sup>はウサギにエピネフリン 1, 3, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与し、投与濃度に相関して 22%, 49%, 67% と LDF で網膜・脈絡膜血流量が増加したと報告している。この時の血圧の変化は、それぞれ 44, 65, 96% であった。我々の実験では NA を 5 分間持続投与したので正確に比較することはできないが、NA 0.03, 0.1, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で脈絡膜血流量は 1.1%, 62.7%, 80.4% と増加し、血圧は 8%, 34%, 36% と上昇した。総投与量、および血圧の上昇率から、Chiou らの結果と比較し、我々が行った実験では投与量が少なかったものの、同様に NA 量に依存して脈絡膜血流量が増加することが一致した。

NA はアドレナリン受容体のうち、 $\alpha$  受容体の刺激で動・静脈の血管やその他の平滑筋収縮を起こして血圧を上昇させる働きを持つ。眼内のアドレナリン受容体の存在について、選択的  $\alpha_1$ 、あるいは  $\alpha_2$  作動薬との結合を autoradiography を用いて観察する方法で、ウシ網膜血管に  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  受容体がある<sup>10)</sup> こと、続けてラット、ウサギの網膜に  $\alpha_2$  受容体の存在<sup>11)</sup> を、ヒトの網膜、脈絡膜に存在する  $\alpha_2$  受容体<sup>12)</sup> を証明した。一般の血管において、血管壁内の  $\alpha_1$  受容体の分布は外膜側で、交感神経末端のシナプス内に存在して、神経末端から放出された NA に反応

するのに対し、 $\alpha_2$  受容体は血管腔に近い内膜側のシナプス外に存在し、血中の NA やアドレナリンに反応すると考えられている<sup>14)</sup>。Koss<sup>15)</sup> は、ネコの動脈内にアドレナリン作動薬を投与した時の前部脈絡膜血流量を LDF を用いて測定し、選択的  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  拮抗薬投与によって血流量の変化が抑制されるかどうかで、前部脈絡膜において  $\alpha_2$  受容体が  $\alpha_1$  受容体よりも優位に存在すると述べている。この結果から、後部脈絡膜毛細血管の内膜側にも同様に  $\alpha_2$  受容体が分布するとすれば、今回の実験結果から、脈絡膜では血中の NA に反応して血管が収縮するにもかかわらず、血圧上昇の影響が強いため血流量が増加したと考えられる。一方、視神経血流量が血圧上昇直後から影響されず、ほとんど変化しなかった要因の一つとして、視神経内の毛細血管は脈絡膜よりも NA に対し血管収縮が強く生じた可能性があげられる。これは自動調節能と  $\alpha_2$  受容体の存在の違いが推定される。また pericyte については、ウシ網膜毛細血管においてプロスタグランディンを介して血管収縮を調節している<sup>16)</sup> ことや、内皮が産生した nitric oxide が pericyte の収縮を抑制することが報告<sup>17)</sup> され、血流調節の重要な役割を担っていることが解明されつつある。よって、視神経および脈絡膜における pericyte 機能の違いも血流量変化に関係しているとも考えられる。

これまで網膜において、灌流圧の急激な増加に対して生じる血流量の変化が、自動調節能の働きによって基線に戻るまで約 1~4 分を要した<sup>18)</sup> との報告もあるが、これは 20 mmHg という大きな灌流圧の変化に対する血流量変化が元に戻る時間であって、今回の実験では分単位で生じる緩徐な灌流圧変化に対する血流量変化であるから、視神経の自動調節能も 1 分以内という比較的早期から働き、血流量の増加を抑制すると考えられた。

血流量の変化は、灌流圧の変化によって生じるわけであるが、今回の実験において眼圧を測定した 2 例は、NA



投与時2~4 mmHgの眼圧上昇が認められた。血圧上昇に伴って脈絡膜血流量が増加したためと考えられるが、眼灌流圧に与える影響は血圧上昇率に比べて小さかった。眼圧による血流量変化は少ないものと思われた。

LDFは視神経、脈絡膜の毛細血管の血流量の相対的变化を非侵襲的に測定する方法である。レーザードップラー法の原理は、血管や組織に照射したレーザー光が移動する赤血球に当たって反射し、ドップラー効果によって偏移する周波数の偏移量を解析するというものである<sup>3)19)20)</sup>。組織血流量は、周波数の偏移量から血流速度を求め、末梢循環の原理によって血流速度、組織内の赤血球に相当する量から求められる<sup>3)</sup>。生体内における血流量を非侵襲的、連続的に測定することができ、ヒトへの応用も可能であることから、今後も眼内循環の測定に重要な役割を担うものと思われる。

今回ネコを用いた実験結果から、頸部交感神経を切断し、眼外部からのアドレナリン作動系を除いた血管内のアドレナリン作動物質のみの影響では、脈絡膜血管は自動調節能を欠きNA静脈内投与による血圧上昇の影響を強く受け、血流量が増加することがわかった。視神経は血圧が30~40%上昇しても血流量が変化せず、その理由として自動調節能の存在とともに、毛細血管内膜側の $\alpha_2$ 受容体の存在が疑われ、灌流圧の変化に対して影響を受けにくいことが推察された。以上から、NA静脈内投与に対する視神経・脈絡膜の循環系の反応の違いが明らかとなった。

#### 文 献

- 1) **Malik AB, van Heuven WAJ, Satler LF**: Effects of isoproterenol and norepinephrine on regional ocular blood flows. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15: 492-495, 1976.
- 2) **Okubo H, Gherezghiher T, Koss MC**: Long posterior ciliary arterial blood flow and systemic blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 819-826, 1990.
- 3) **Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD**: Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res* 55: 499-506, 1992.
- 4) **Riva CE, Cranstoun SD, Mann RM, Barnes GE**: Local choroidal blood flow in the cat by laser Doppler flowmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 608-618, 1994.
- 5) **Hart WM**: *Adler's Physiology of the Eye* (9th Ed): Mosby Year Book, St Louis, Missouri, 218, 1992.
- 6) **Alm A**: The effect of topical 1-epinephrine on regional ocular blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 487-491, 1980.
- 7) **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* 10: 1199-1202, 1984.
- 8) **Chiou GCY, Girgis Z, Chiou FY**: Effects of epinephrine on retinal and choroidal blood flow through different routes of drug administration. *Ophthalmic Res* 20: 293-297, 1988.
- 9) **Bettman JW, Fellows V**: Effect of peripheral vasodilator and vasoconstrictor drugs on the intraocular (choroidal) blood volume. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 66: 480-487, 1962.
- 10) **Forster BA, Ferrari-Dileo G, Anderson DR**: Adrenergic  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  binding sites are present in bovine retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1741-1746, 1987.
- 11) **Elena PP, Kosina-Boix M, Denis P, Moulin G, Lapalus P**:  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in rat and rabbit eye: A tritium-sensitive film autoradiography. *Ophthalmic Res* 21: 309-314, 1989.
- 12) **Matsuo T, Cynader MS**: Localization of  $\alpha_2$  adrenergic receptors in the human eye. *Ophthalmic Res* 24: 213-219, 1992.
- 13) **Ferrari-Dileo G**:  $\beta_1$  and  $\beta_2$  adrenergic binding sites in bovine retina and retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 695-699, 1988.
- 14) **Langer SZ, Hicks PE**: Alpha-adrenoceptor subtypes in blood vessels: Physiology and pharmacology. *J Cardiovascular Pharmacol* 6: S547-S558, 1984.
- 15) **Koss MC**: Adrenoceptor mechanisms in epinephrine-induced anterior choroidal vasoconstriction in cats. *Exp Eye Res* 59: 715-722, 1994.
- 16) **Hudes GR, Li W, Rockey JH, White P**: Prostacyclin is the major prostaglandin synthesized by bovine retinal capillary pericytes in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1511-1516, 1988.
- 17) **Haefliger IO, Zschauer A, Anderson DR**: Relaxation of retinal pericytes contractile tone through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 991-997, 1994.
- 18) **Grunwald JE, Sinclair SH, Riva CE**: Auto-regulation of the retinal circulation in response to decrease of intraocular pressure below normal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23: 124-127, 1982.
- 19) **Tanaka T, Riva CE, Ben-Sira I**: Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science* 186: 830-831, 1974.
- 20) **田川 博, Feke GT, McMeel JW**: Bidirectional laser Doppler法を用いた網膜循環量の測定. *日眼会誌* 92: 116-123, 1989.