

## フマル酸ブロビンカミンの家兎脈絡膜血流量に対する影響

田原 昭彦<sup>1)</sup>, 田中 拓司<sup>1)</sup>, 辻岡 恵次<sup>2)</sup>, 須藤 有<sup>2)</sup>, 大西 克尚<sup>1)</sup><sup>1)</sup>和歌山県立医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>藤沢薬品工業株式会社

## 要 約

脳循環・代謝改善薬フマル酸ブロビンカミンの脈絡膜血流量に与える影響を調べた。ウレタンで麻酔した白色家兎6匹に0.1 mg/kg および0.5 mg/kg ブロビンカミンを静脈内投与し、脈絡膜血流量、血圧、心拍数、眼圧を1時間連続測定した。無処置の家兎10匹に同様の測定を行い、対照とした。脈絡膜血流量の測定には接触型レーザードップラー組織血流計を使用した。結果はコンピュータで記録し、解析した。その結果、ブロビンカミン0.1, 0.5 mg/kg 投与群で脈絡膜血流量は投与前に比して有意に低下したが、対照群と有意差はなかった。脈絡膜血管抵抗値は、投与前および対照群に比して有意に上昇

した。心拍数は、投与前および対照群に比して有意に減少した。平均血圧は両投与群とも、眼圧は0.5 mg/kg 投与群のみに、対照群に比して有意な高値を示した。以上の結果は、ウレタン麻酔家兎に0.1, 0.5 mg/kg ブロビンカミンを静脈内投与しても、脈絡膜血流量は増加しないことを示す。(日眼会誌 102: 654—661, 1998)

キーワード: フマル酸ブロビンカミン, 脈絡膜血流量, レーザードップラー法, 白色家兎, コンピュータ解析

## Effects of Brovincamine Fumarate on Choroidal Blood Volume in Rabbits

Akihiko Tawara<sup>1)</sup>, Takuji Tanaka<sup>1)</sup>, Keiji Tsujioka<sup>2)</sup>, Yuji Sudo<sup>2)</sup> and Yoshitaka Ohnishi<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Wakayama Medical College, <sup>2)</sup>Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

## Abstract

We examined the effects of brovincamine fumarate, a  $\text{Ca}^{2+}$ -channel blocker, on choroidal blood flow. We measured the choroidal blood volume continuously for 1 hour using laser Doppler flowmetry, as well as systemic blood pressure, heart rate, and intraocular pressure in six urethane-anesthetized rabbits after intravenous administration of 0.1 mg/kg or 0.5 mg/kg brovincamine. As a control, ten rabbits receiving no medication were used. All the data were recorded and analyzed using MacLab<sup>®</sup> on a computer. In both the 0.1 mg/kg and 0.5 mg/kg brovincamine-injected groups, the choroidal blood volume decreased significantly after administration, but showed no significant difference from controls. Vascular resistance in the choroid showed a significant increase over the value before administration

and over the control group. The heart rate decreased significantly compared to the value before injection and to the control group. The mean blood pressure in both dose groups and the intraocular pressure in the 0.5 mg/kg injected group were significantly higher than the controls. These results indicate that intravenous administration of 0.1 mg/kg or 0.5 mg/kg brovincamine does not cause an increase in the choroidal blood volume in urethane-anesthetized rabbits. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 654—661, 1998)

Key words: Brovincamine fumarate, Choroidal blood flow, Laser Doppler flowmetry, Albino rabbits, Computer analysis

## I 緒 言

正常眼圧緑内障で乳頭部線条出血の頻度が高いこと<sup>1)2)</sup>や、眼圧が十分に下降していると思われるのに視野障害が進行する緑内障がある<sup>3)</sup>ことから、緑内障の視機

能障害に、眼圧以外に視神経乳頭部の血流障害も関与する可能性が示唆されている。それを受けて、緑内障患者の眼循環の研究、眼循環に影響する薬物の研究<sup>4)~8)</sup>が広く行われている。一方、緑内障の視機能障害の進行防止に脳循環・代謝改善薬フマル酸ブロビンカミン(以下、プロビ

別刷請求先: 640-8156 和歌山県和歌山市七番丁 27 和歌山県立医科大学眼科学教室 田原 昭彦

(平成 10 年 1 月 14 日受付, 平成 10 年 5 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Akihiko Tawara M.D. Department of Ophthalmology, Wakayama Medical College, 27 Nanabanchō, Wakayama-shi, Wakayama-ken 640-8156, Japan

(Received January 14, 1998 and accepted in revised form May 12, 1998)

ンカミン)の有用性が注目されている<sup>9)~11)</sup>。しかし、その眼循環に対する作用は明らかではない。今回、プロピンカミンを白色家兎に静脈内投与して脈絡膜血流量を連続的に測定し、プロピンカミンが脈絡膜循環に与える影響を調べた。

## II 実験方法

### 1. 対象

白色日本家兎19匹(体重2.0~3.0kg,雄17匹,雌2匹)を使用した。このうち、6匹はプロピンカミンの静脈内投与実験に、10匹は対照として、3匹は予備実験に使用した。

### 2. 予備実験

麻酔が全身状態に与える影響を調べる目的で、家兎3匹を使用して予備実験を行った。1.2 g/kgのウレタンを皮下注射2時間後から開始して、血圧、心拍数、体温(直腸温)、大腿動脈から採血した動脈血のpH、炭酸ガス分圧、酸素分圧を1時間毎に3時間測定した。血圧、心拍数は開始30分後も測定した。

### 3. 方法

脈絡膜血流量の測定はレーザードップラー組織血流計オメガフロー<sup>®</sup>(オメガウエーブ社)を使用した。組織血流計のプローベの先端は、2.0×2.5 mmの長方形の短辺の2つの角を落とした五角形のアルミ膜の中央に粘着テープで固着した。家兎に1.2 g/kgのウレタンを皮下注射して約2時間後に麻酔が安定して、左眼の外上方の結膜を約90°角膜輪部で切開し、強膜を露出した。角膜輪部から約2 mm離れた部位の強膜を約2×2 mmの大きさに観音開きに剥離した。その部に組織血流計のプローベの先端を固着したアルミ膜を固定し、上から強膜創を閉じて脈絡膜血流量を測定した。この際、アルミ膜が移動しないように五角形の頂点を8-0絹糸で後方の強膜に縫着した。眼圧は角膜輪部から前房内に穿刺した25ゲージ翼状針で測定した。また、大腿動脈にシリコンチューブを挿入して、血圧、心拍数を測定した。眼圧、血圧、心拍数は圧力アンプ(日本光電)で脈絡膜血流量と同時に1時間連続して測定し、結果はコンピュータ(MacLab<sup>®</sup>)に記録した。予備実験、対照実験を含めてすべての実験は、家兎の直腸温を体温計(TP-100, FINE SCIENCE TOOLS INC)で連続して測定し、温水マットで直腸温を38.4~39.0℃に保ちながら行った。

### 4. 薬剤の投与

実験準備が完了後、30分以上経過してすべてのデータが安定した状態で、0.1 mg/kg/0.2 mlの濃度で生理食塩水に溶解したプロピンカミンを耳静脈から投与し、上記の測定を連続して1時間行った。その後、プロピンカミン0.5 mg/kg/0.2 mlを静脈内投与し、同様の測定をさらに1時間行った。

### 5. 対照実験

実験準備が完了後、30分以上経過してすべてのデータが安定した状態から開始して、脈絡膜血流量、血圧、心拍数、眼圧を連続して1時間測定した。

### 6. 結果の解析

結果の解析はすべてコンピュータ(MacLab<sup>®</sup>)で行った。平均血圧を拡張期血圧+1/3(収縮期血圧-拡張期血圧)で、脈絡膜血管抵抗値を(平均血圧-眼圧)/脈絡膜血流量の式<sup>12)</sup>で求めた。脈絡膜血流量、脈絡膜血管抵抗値、平均血圧、心拍数、眼圧の各パラメーターについて下記の値を計算した。薬剤投与直前(対照ではすべての測定値が安定した後)の1~2分間の平均値±標準誤差を初期値とした。薬剤投与直後から1分間は10秒毎に連続して、1~5分までは30秒毎に、5~60分までは5分毎に、10秒間の平均値±標準誤差を求めた。対照群では初期値決定を行った直後から5分後までは1分毎に、その後は60分まで5分毎に、10秒間の平均値±標準誤差を求めた。この際、計算に使用する測定部位が明らかに異常な変化を示していれば、その前後のどちらか近い異常のない部を計算に使用した。次に、測定値と初期値との変化率を(測定値-初期値)/初期値×100(%)で計算し、さらに、測定した6眼(対照では10眼)の変化率の平均値±標準誤差(%)を算出した。その結果から、プロピンカミン投与群の各パラメーターの測定値と初期値との変化率の有意差を対応のあるt-検定で、対照群との有意差を対応のないt-検定で統計学的検定を行った(p<0.05で有意差あり)。また、対照実験では脈絡膜血流量の変化率と他のパラメーターの変化率との相関係数を調べた。

## III 結果

予備実験での測定結果を表1に示す。3時間の経過中、血圧、心拍数、体温、動脈血pH、炭酸ガス分圧、酸素分圧はほぼ安定して推移した。

本実験装置で、プロピンカミン投与群、対照群とも脈絡膜血流量、脈絡膜血管抵抗値、平均血圧、心拍数、眼圧が1時間連続して記録でき、各パラメーター毎の変化、各パラメーター間の変化の関係が明瞭に確認できた(図1)。脈絡膜血流量は、体動や急激な血圧の変化と同時に変動し、血圧が低下すると脈絡膜血流量も減少した。さらに、デジタル化されたデータをコンピュータを使用して処理したことにより、解析が客観的かつ正確にできた(図2)。その結果、脈絡膜血流量の初期値は35.87~109.58(ml/min/100 g相当)と様々であった。

### 解析結果

プロピンカミン0.1, 0.5 mg/kgを投与した6例6眼、対照とした10例10眼の解析結果は以下のものであった。

#### 1. プロピンカミン投与群

プロピンカミン0.1 mg/kg投与群では、脈絡膜血流量は投与後10分までほとんど変化がなかった。その後、徐々に減少して、60分後には6.8%減少した。初期値に

表1 ウレタン麻酔下での全身パラメーターの変動

|              | 開始時         | 30分後       | 60分後        | 120分後       | 180分後       |
|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 血圧(mmHg)     | 86.1±5.3    | 82.8±5.3   | 83.9±4.0    | 79.1±3.7    | 79.4±4.9    |
| 心拍数(回/分)     | 310.0±15.3  | 313.3±17.6 | 310.0±15.3  | 300.0±11.5  | 295.0±10.4  |
| 体温(℃)        | 38.4±0.2    | —          | 38.5±0.2    | 38.4±0.2    | 38.4±0.1    |
| pH           | 7.383±0.041 | —          | 7.424±0.044 | 7.421±0.044 | 7.416±0.039 |
| 炭酸ガス分圧(mmHg) | 32.9±0.2    | —          | 29.5±0.9    | 28.2±1.0    | 27.6±0.2    |
| 酸素分圧(mmHg)   | 100.1±2.0   | —          | 96.2±2.9    | 104.7±0.0   | 105.5±0.6   |

平均値±標準誤差(n=3)

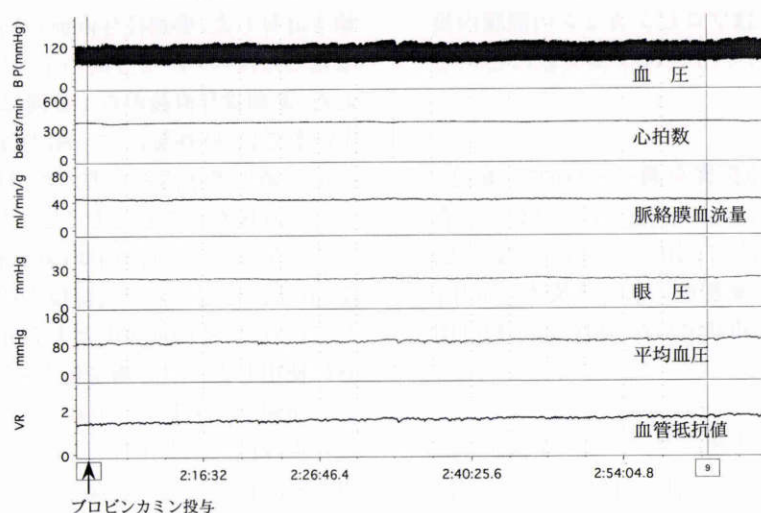


図1 プロピンカミン 0.5 mg/kg 投与例の各パラメーターの連続した1時間の測定結果。  
各パラメーターの変動状態, 各パラメーター間の変動の関係がよくわかる。

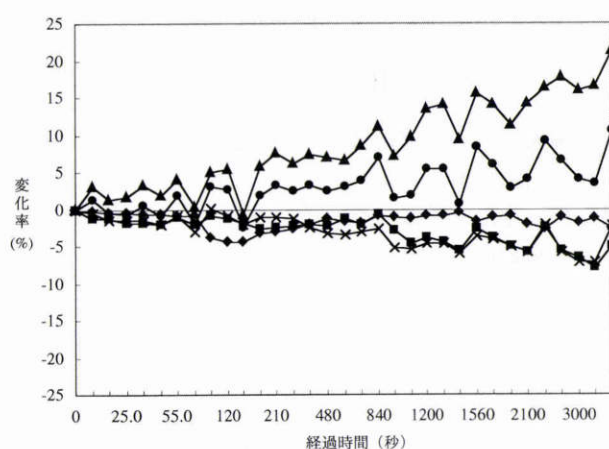
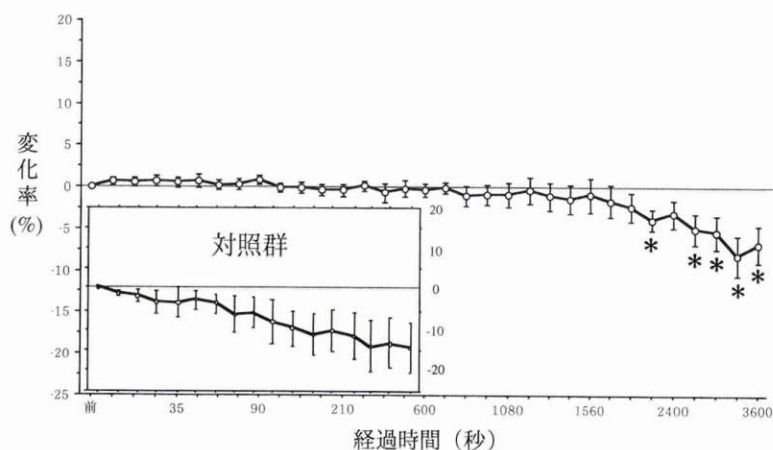


図2 図1の結果をコンピュータで解析したグラフ。  
各パラメーターの変化率(%)の客観的な解析結果が示されている。◆：心拍数, ■：血流量, ×：眼圧, ●：平均血圧, ▲：血管抵抗

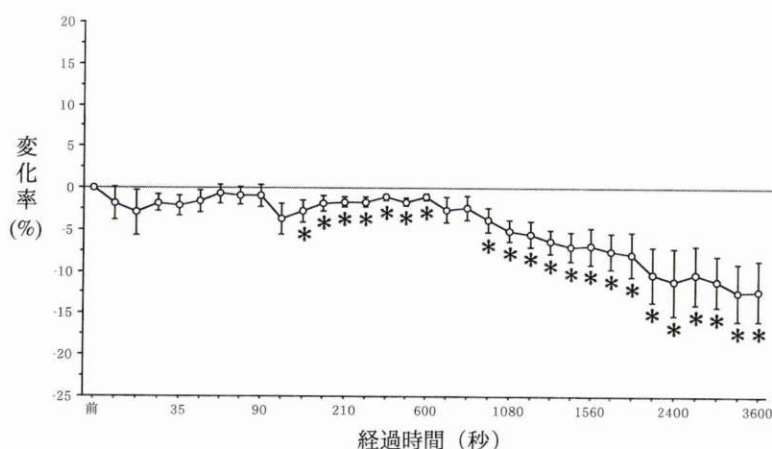
対して, 40分後を除いて35分後から60分後まで脈絡膜血流量は有意に減少した(図3A)。脈絡膜血管抵抗値は薬剤投与後, 徐々に上昇し, 60分後には9.8%上昇した。初期値との比較で, 10分後, 55分後, 60分後に有意差があった(図4A)。平均血圧は, 投与直後から30分後までは初期値よりも僅かに高値を示した(10分後に最高で3.6

%)が, その後徐々に減少し, 55分後に最低となり6.3%減少した。有意差検定では, 20分後に有意の上昇を, 55分後に有意の減少を示した(図5)。心拍数は投与直後から45分後まで約1.5%減少し, その後さらに減少して, 60分後には2.8%減となった。投与25秒後から5分後まで, 40分後, 50分後, 60分後に初期値との間に有意差を認めた。眼圧は投与20分後まではほとんど変化はなかったが, その後, 徐々に低下して, 60分後には13.2%低下した。45分以後は初期値との間に有意差があった。

プロピンカミン 0.5 mg/kg を投与した場合の脈絡膜血流量は, 投与後15分まで約2%前後減少し, 以後はさらに減少して60分後には12.2%減となった。2分30秒後から10分後の間, および15分後から60分後の間で初期値と比較して有意差がみられた(図3B)。脈絡膜血管抵抗値は, 投与直後から2分30秒後まで僅かに減少した(最大5.8%減)が, その後は徐々に上昇して, 60分後には12.5%増加した。55分後を除いて10分後から60分後の間で初期値との間に有意差があった(図4B)。平均血圧は二相性の変化を示した。投与直後から3分後まで低下し, さらに30分後までは上昇し, 以後は低下した。最高値は2.8%増, 最低値は6.1%減であったが, いずれの時点でも初期値との間に有意差はなかった。心拍数は投与直後から徐々に減少し, 2分後に4.7%減となった。そ



A



B

図3 プロピンカミン 0.1 mg/kg(A), 0.5 mg/kg(B) 投与群の脈絡膜血流量の変化.

A: 0.1 mg/kg 投与 10 分後まではほとんど変化ないが, その後, 徐々に減少して, 60 分後には 6.8% 減少している. B: 0.5 mg/kg を投与した場合は, 投与後 15 分まで約 2% 減少し, 以後はさらに減少して 60 分後には 12.2% 減となっている. 両濃度とも脈絡膜血流量は投与後, 有意に減少している. しかし, 対照群(挿入図)でも血流量は徐々に減少していて, 両濃度のプロピンカミン投与群とも対照群との間に有意差はみられない. A, B とも平均値±標準誤差 (n=6). \*: 初期値と有意差あり

の後は徐々に増加したが, 60 分後でも初期値までは回復しなかった. 投与 35 秒後から 25 分後まで, および 45 分後から 60 分後までで初期値との間に有意差がみられた(図 6). 眼圧は投与 30 分後まではほとんど変化はなかったが, その後は徐々に低下して 50 分後に最低で 5.4% 減となった. いずれの時点でも初期値との間に有意差はなかった.

## 2. 対 照 群

脈絡膜血流量は測定開始後, 徐々に減少して, 60 分後には 14.2% 減少した(図 3 A). 60 分後に初期値との間に有意差がみられた. 脈絡膜血管抵抗値は, 測定開始 30 分後まではほとんど変化はなかったが, 30 分以後徐々に上昇して 55 分で最高に達し 9.2% 増となった(図 4 A). 初期値との間に有意差はなかった. 平均血圧は測定開始後徐々に低下し, 60 分後には 12.7% 減となった(図 5). 測

定開始 45 分後を除いて, 30 分以後に初期値との間に有意差があった. 心拍数は, 観察開始 20 分後まではほとんど変化はなかったが, その後は徐々に減少し, 55 分後に最低で 2.0% 減となった(図 6). 測定開始 45 分後, 55 分後, 60 分後に初期値との間に有意差があった. 眼圧は, 測定開始 10 分後まではほとんど変化はなかったが, 以後徐々に低下し, 60 分後には 15.9% 減少した. 25 分以後 60 分後まで, 初期値との間に有意差がみられた. 脈絡膜血流量の変化率と他のパラメーターの変化率との相関係数は, 平均血圧とが 0.902 ( $p < 0.0001$ ), 心拍数とが 0.461 ( $p < 0.0001$ ), 眼圧とが 0.466 ( $p < 0.0001$ ) であった.

## 3. プロピンカミン投与群の対照群との比較

脈絡膜血流量は, 0.1, 0.5 mg/kg 投与群とも対照群との間に統計学的な有意差はなかった(図 3 A, B). 脈絡膜血管抵抗値は, プロピンカミン 0.1 mg/kg 投与 10 分後

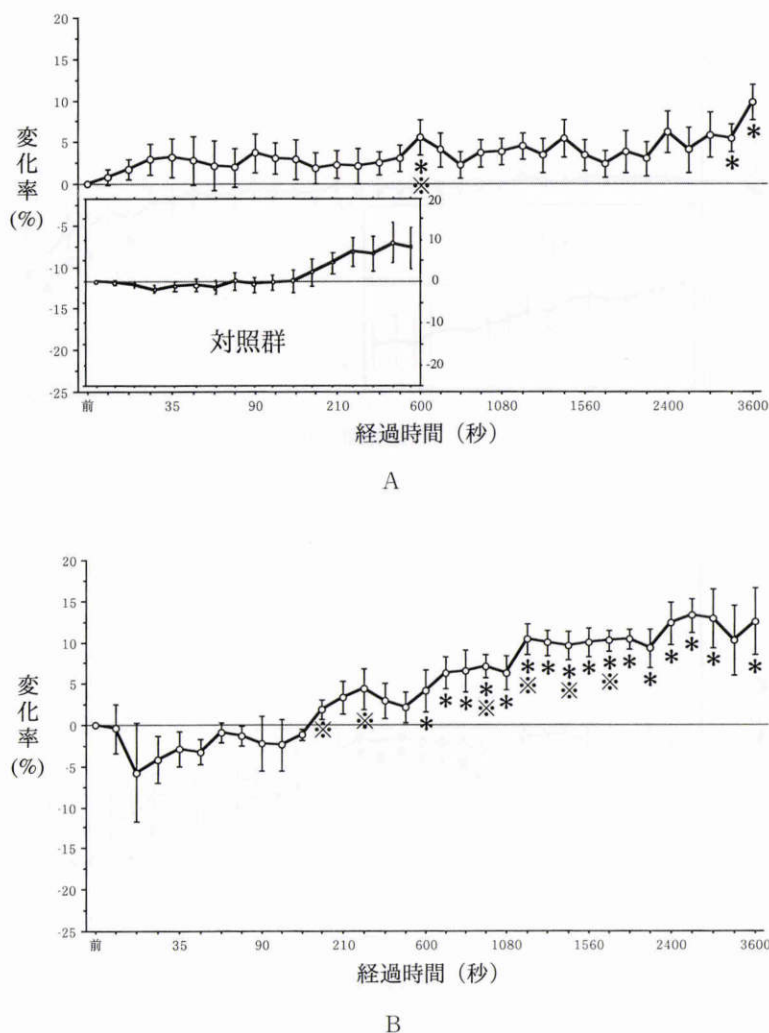


図4 プロピンカミン 0.1 mg/kg(A), 0.5 mg/kg(B) 投与群の脈絡膜血管抵抗値の変化.

A: 0.1 mg/kg 投与後, 血管抵抗値は徐々に上昇し, 60 分後には 9.8% 上昇している. B: 0.5 mg/kg を投与した場合は, 投与直後から 2 分 30 秒後まで僅かに減少しているが, その後は徐々に上昇して, 60 分後には 12.5% 増加した. 両濃度とも脈絡膜血管抵抗値は, 初期値と比較して投与後有意に上昇している. また, 対照群 (挿入図) と比較しても, 両濃度とも血管抵抗値は有意の上昇を示している. A, B とも平均値  $\pm$  標準誤差 ( $n = 6$ ). \*: 初期値と有意差あり, \*\*: 対照群と有意差あり

に対照群に比較して有意に高値を示した (図 4 A). 0.5 mg/kg 投与群は 3 分後, 4 分後, および 15 分後から 30 分後の間で対照群と比較して有意に高値であった (図 3 B). 平均血圧は, プロピンカミン 0.1 mg/kg 投与群, 0.5 mg/kg 投与群ともに 30 分後に対照群に比較して有意な高値を示した (図 5). 心拍数は, プロピンカミン 0.1 mg/kg 投与 1 分後から 4 分後に対照群に比較して有意に低値であった. プロピンカミン 0.5 mg/kg 投与群は, 投与 1 分後から 15 分後に対照群と比較して有意に低値であった (図 6). 眼圧は, プロピンカミン 0.5 mg/kg 投与群でのみ 55 分後, 60 分後に対照群と比較して有意に高値を示した.

#### IV 考 按

従来, 薬剤投与などによる長時間にわたる眼血流量の評価には, 一定間隔で断続的に血流量を測定し, その結果から経時的な変化を推定する方法が採られてきた. しかし, 血流量は, 血圧<sup>13)</sup>, 麻酔, 体動などの影響を受けやすく, 評価に当たっては全体の測定状況を含めて総合的に判定する必要がある. 今回は, 脈絡膜血流量を, 血圧, 心拍数, 眼圧と同時に連続して測定したので, 実験の全容が把握でき, 脈絡膜血流量を正確に評価することが可能であった. 連続的脈絡膜血流量の測定には, オメガウェア社製組織血流計オメガフロー<sup>®</sup>を使用した. この組織血流計は, 組織に照射したレーザー光線が流れている赤血球でドップラーシフトされることを利用して, シフト周波

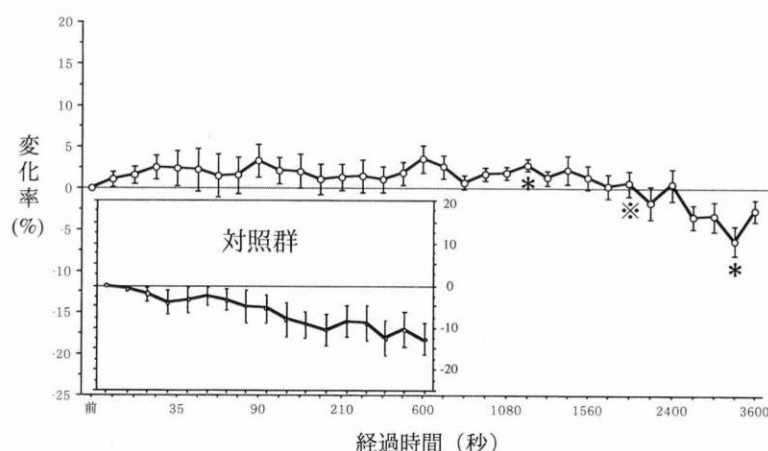


図5 プロピンカミン 0.1 mg/kg 投与群の平均血圧の変化。

平均血圧は、投与直後から 30 分後までは初期値よりも僅かに高値を示しているが、その後徐々に減少し、55 分後に最低となり 6.3% 減少している。初期値と比較して、20 分後に有意の上昇を、55 分後に有意の減少を示している。また、30 分後に対照群(挿入図)に比較して有意な高値を示している。平均値±標準誤差 (n=6)。  
\*：初期値と有意差あり，※：対照群と有意差あり

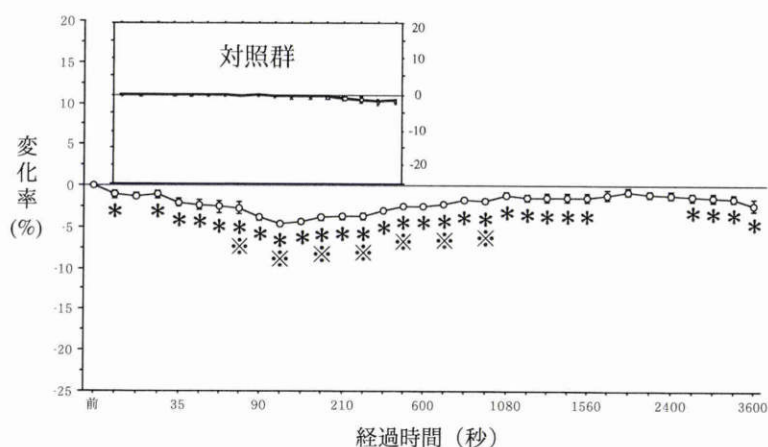


図6 プロピンカミン 0.5 mg/kg 投与群の心拍数の変化。

心拍数は投与直後から徐々に減少し、2 分後に 4.7% 減となっている。その後は徐々に回復している。初期値および対照群(挿入図)と比較して、心拍数は有意に減少している。平均値±標準誤差 (n=6)。  
\*：初期値と有意差あり，※：対照群と有意差あり

数とその強度から単位組織当たり、単位時間当たりの血流量 (ml/min/100 g に相当) を計算する<sup>14)</sup>。本血流量計は臨床的、実験的な組織血流量の測定に各分野で広く使用されており<sup>15)</sup>、測定結果の信頼性は実証されている<sup>16)</sup>。また、結果の解析をすべてコンピュータを使用して行ったので、結果を客観的に判定できた。さらに、今回の実験では、全身麻酔した家兎の露出脈絡膜にプローベを縫着して血流量を測定したので安定した結果が得られた。しかし、脈絡膜血流量の実測値は、症例によってかなりの差があった。この実測値と他のパラメーターとの間に因果関係はなく、値のばらつきはプローベの縫着部位や剥離後残存した強膜の厚さ、プローベと組織との接触圧などの違いによるものと思われた。以上のことは、本装置が脈絡膜血流量の実測には適さないが、長時間の変化を実験的に調べるのには有用であることを示す。

対照群において、脈絡膜血流量は徐々に減少した。同時に測定した平均血圧も時間経過とともに低下していて、両パラメーターの変化率の間に高い相関関係があった ( $r=0.902$ ,  $p<0.0001$ )。血流量と血圧以外のパラメーターとの変化率の間には高い相関関係はなく、また予備実験で測定した動脈血の pH、酸素分圧、炭酸ガス分圧も経過中安定していた。したがって、脈絡膜血流の減少は、平均血圧が徐々に低下したためと考えられる。この平均血圧の低下は麻酔の影響と思われる。以上のことは、眼血流量の測定では、血流量測定と全く同時に血圧を測定して結果を評価することが大切であることを示す。

今回の実験では、プロピンカミン投与後、脈絡膜血流量は徐々に減少し、初期値との間に有意差がみられた。しかし、薬剤を投与していない対照群においても脈絡膜血流量は徐々に減少し、プロピンカミン投与群と対照群との

間では有意差はなかった。この結果は、プロピンカミン投与群で脈絡膜血流量が減少したのは薬剤の直接作用ではないことを示す。つまり、プロピンカミンの投与による脈絡膜血流量への明らかな影響はなかったと考えられる。この際、今回使用した濃度で薬剤が十分に作用しなかった可能性がある。しかし、今回使用したと同じ濃度で家兎視神経乳頭部の血流量に作用がみられたとの報告<sup>17)</sup>があること、また、今回の実験で、プロピンカミンの作用である心拍数の減少<sup>18)</sup>が観察されていることから、薬剤は作用していると考えられる。仁禮<sup>17)</sup>はプロピンカミンを家兎に静脈内投与して、視神経乳頭部の血流量が0.1 mg/kg 投与時は増加したが、0.5 mg/kg 投与時は変化はなかったと報告している。家兎でもヒトと同様に視神経乳頭部の循環には脈絡膜の血液供給源である短後毛様動脈が主に関与している<sup>19)</sup>と考えられ、今回の結果は仁禮の結果とは矛盾する。この矛盾の原因としては測定部位や測定方法の違いによる可能性が考えられる。今回の実験で、プロピンカミン0.5 mg/kg 投与は、0.1 mg/kg 投与の約1時間後に行った。そのため、薬量0.5 mg/kg としてのプロピンカミンの薬理作用が正確に評価されていない可能性がある。しかし、0.1 mg/kg 投与より高濃度のプロピンカミンの薬理作用を示していると考えられ、異なった濃度での薬剤の作用効果を調べた点で意義がある。今回、両濃度で類似の薬効を認め、作用は高濃度で強い傾向を示したことは、本実験系の信頼性を支持する。

脈絡膜血管抵抗値は、対照群に比較して両投与群とも有意に高値を示した。プロピンカミンはカルシウム拮抗作用<sup>20)</sup>により脳血管を拡張させ脳血流量を増加させる作用を有する。今回、プロピンカミンの投与で脈絡膜血管抵抗値が上昇した原因として、部位によってプロピンカミンに対する血管の反応性が異なり<sup>18)</sup>、脈絡膜血管は収縮する可能性が考えられる。家兎で、プロピンカミンの血管弛緩作用が部位によって異なり、脳底動脈で強いとの報告<sup>21)</sup>がある。仁禮の実験<sup>17)</sup>で cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (AMP) が脳底動脈では上昇していたが、他の血管(大腿動脈)では減少していた。また、本実験で、薬剤投与群で対照群よりも全身血圧が高い傾向を示すのは全身の血管が収縮したことによる可能性も考えられる。以上のことは、プロピンカミンが脳の血管は拡張させるが、脈絡膜血管は収縮させる可能性もあることを示唆する。

プロピンカミンの投与で脈絡膜血管抵抗値が対照群に比較して有意に上昇しているのに、脈絡膜血流量は有意な減少を示してはいない。この結果は、眼灌流圧が増加している可能性を示唆する。実際、有意差が出たのは30分後だけだが、投与群で対照群に比較して平均血圧が高い傾向を示し、眼灌流圧が上昇した可能性は否定できない。しかし、この際血圧上昇に有意差がみられたのは30分後だけであり、他の可能性として、眼灌流圧を(全身平均血

圧-眼圧)として<sup>13)</sup>脈絡膜血管抵抗値を計算した点に誤りがあり、矛盾した結果が出たのかも知れない。

平均血圧は、対照群では徐々に低下したのに、プロピンカミン投与群では投与後僅かに上昇し、投与30分後には対照群に比して有意に高値を示した。プロピンカミンは全身血圧には影響しないとの報告<sup>22)</sup>や、イヌにおいては血圧下降作用を有するとの報告<sup>18)</sup>があるが、家兎に本実験に使用した濃度で静脈内投与した場合には血圧上昇作用がある可能性がある。

心拍数は、プロピンカミン0.1, 0.5 mg/kg 投与直後から初期値、対照群と比較して有意に減少した。したがって、プロピンカミンの静脈内投与は家兎の心拍数を減少させる作用がある。このことはイヌを使用した実験結果<sup>18)</sup>とも一致し、プロピンカミンが本実験の投与濃度で十分に作用していることを示す。

眼圧は両濃度投与群とも30分以後、徐々に低下した。対照群でも時間の経過とともに低下したが、プロピンカミン0.5 mg/kg 投与群で投与55, 60分後に対照群よりも有意な高値を示した。今回の実験で、眼圧の変動は全身血圧の変動と相関していた(データは示していない)。プロピンカミン投与群では対照群に比較して、平均血圧が高値であった。プロピンカミン0.5 mg/kg 投与群で眼圧が対照群よりも高値である明らかな理由は不明だが、プロピンカミンの直接作用が静脈内投与1時間後に発現したとは考え難く、平均血圧が高いことが関係したのかも知れない。

今回の実験結果は、脳循環・代謝改善薬フマル酸プロピンカミン0.1, 0.5 mg/kg を白色家兎に静脈内投与しても脈絡膜血流量を増加させる作用はないことを示す。

最後に、本研究にご助言をいただいたオメガウエーブ株式会社の鹿嶋 進氏および後藤田芳宏氏に深謝いたします。

本研究は文部省科学研究費基盤研究(C)07671925の援助を受けて行った。

## 文 献

- 1) Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T: Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93: 853-857, 1986.
- 2) Drance SM: Disc hemorrhage in the glaucoma. *Surv Ophthalmol* 33: 331-337, 1989.
- 3) Shulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W: Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol* 74: 196-200, 1990.
- 4) Yan H-Y, Chiou GCY: Effects of *L*-timolol, *D*-timolol, haloperidol and domperidone on rabbit retinal blood flow measured with laser Doppler method. *Ophthalmic Res* 19: 45-48, 1987.
- 5) Grunwald JE: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521-

- 526, 1990.
- 6) **Baxter GM, Williamson TH, McKillop G, Dutton GN**: Color Doppler ultrasound of orbital and optic nerve blood flow: Effects of posture and timolol 0.5%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 604—610, 1992.
  - 7) **Harino S, Riva CE, Petrig B**: Intravenous nicardipine in cats increases optic nerve head but not retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2885—2890, 1992.
  - 8) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Tomidokoro A**: Time change of nicardipine effect on choroidal circulation in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 15: 543—548, 1996.
  - 9) 羽磨隆士, 尾谷雅博, 鈴木弘隆, 矢吹和子, 古野史郎, 臼井正彦: 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.
  - 10) 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.
  - 11) **Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K**: Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103: 283—288, 1996.
  - 12) **Bill A**: Intraocular pressure and blood flow through the uvea. *Arch Ophthalmol* 67: 336—348, 1962.
  - 13) **Kiel JW, van Heuven WAJ**: Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 579—585, 1995.
  - 14) **Kashima S, Sohda A, Takeuchi H, Ohsawa T**: Study of measuring the velocity of erythrocytes in tissue by the dynamic light scattering method. *Jpn J Appl Phys* 32: 2177—2182, 1993.
  - 15) **Kurihara T, Akimoto M, Tsuchiya M, Hashimoto H, Ishiguro H, Niimi A, et al**: Effects of eicosapentaenoic acid on blood rheology in rats with fatty liver. *Curr Ther Res* 58: 525—532, 1997.
  - 16) **Kashima S, Oka S, Ishikawa J, Ohsawa T, Hiki Y**: Measurement of tissue blood volume in a model system and in the canine intestine by dynamic light scattering. *Lasers Life Sci* 6: 79—90, 1994.
  - 17) 仁禮美奈子: 脳循環・代謝改善薬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. 日眼会誌 100: 118—125, 1996.
  - 18) **Kushiku K, Katsuragi T, Mori R, Morishita H, Furukawa T**: Cardiovascular effects of brovincamine and possible mechanisms involved. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 12: 121—130, 1985.
  - 19) **Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, van Buskirk EM**: Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 120: 92—102, 1995.
  - 20) **Katsuragi T, Ohba M, Mori R, Kushiku K, Furukawa T**: Calcium antagonistic action involved in vasodilation by brovincamine. *Gen Pharmacol* 15: 43—45, 1984.
  - 21) 成田 聡, 常盤早苗, 垣内美佐子: Brovincamine (Sabbromin®) 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.
  - 22) 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 の臨床的研究. 薬理と治療 10: 4089—4103, 1982.