

塩酸カルテオロール静脈内持続投与の家兎視神経 乳頭組織血流量に対する作用

杉山 哲也¹⁾, 東 郁郎¹⁾, 新家 眞²⁾, 藤澤 茂樹³⁾, 浦島 博樹³⁾, 永澤 正和⁴⁾

¹⁾大阪医科大学眼科学教室, ²⁾東京大学医学部眼科学教室, ³⁾大塚製薬赤穂研究所, ⁴⁾大塚製薬製剤研究所

要 約

家兎眼におけるカルテオロール長期点眼の場合とほぼ同じ血中濃度となるカルテオロールの全身投与量を求め, その投与が家兎視神経乳頭組織血流量に対する作用を検討した。カルテオロールの3週間点眼, 静脈内1回投与(10, 20, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 静脈内持続投与(2.5, 5, 20, 40, 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) ($n=各3$)の際のカルテオロール血中濃度を gas chromatography-negative-ion chemical ionization mass spectrometric (GC-NICI-MS) 法により測定した結果, 3週間点眼後の血中濃度は 5.55 ng/ml で, これに近似する血中濃度が持続的に得られたのは 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 静脈内持続投与であった。次に, この量の静脈内投

与の前後で視神経乳頭組織血流量を水素クリアランス法により測定したところ, 30分後から2時間後まで対照に比べて有意に増加した ($n=10$)。平均血圧, 眼圧 ($n=6$) には有意な変化がなく, 視神経乳頭の血管抵抗は低下していたと考えられる。カルテオロール長期点眼後の血中カルテオロール濃度は, 家兎において血管抵抗の低下による視神経乳頭組織血流量の増加を生じ得ることが示された。(日眼会誌 102: 662—666, 1998)

キーワード: カルテオロール, 視神経乳頭組織血流量, 水素クリアランス法, 静脈内持続投与, 家兎眼

The Effect of Continuous and Intravenous Application of Carteolol Chloride on Tissue Blood Flow in the Rabbit Optic Nerve Head

Tetsuya Sugiyama¹⁾, Ikuo Azuma¹⁾, Makoto Araie²⁾, Shigeki Fujisawa³⁾

Hiroki Urashima³⁾ and Masakazu Nagasawa⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

²⁾Department of Ophthalmology, The University Tokyo School of Medicine

³⁾Ako Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.

⁴⁾Formulation Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.

Abstract

The effect of systemic application of carteolol, which induces almost the same plasma carteolol level as obtained by a long-term instillation on rabbit eyes, on the tissue blood flow in the optic nerve head (ONH) was investigated in rabbits. The plasma carteolol levels in 27 rabbits which received 3-week instillation, intravenous injection (10, 20, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$), or continuous intravenous injection (2.5, 5, 20, 40, 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) were measured by gas chromatography-negative-ion chemical ionization mass spectrometry. The plasma level with 3-week instillation was determined as 5.55 ng/ml and a continuous intravenous injection (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) caused nearly the same plasma level. The intravenous injection of this dose significantly increased the ONH blood flow which was de-

termined by the hydrogen clearance method, compared with controls from 30 minutes to 2 hours after the injection ($n=10$). The vascular resistance in ONH was thought to be reduced because mean blood pressure and intraocular pressure ($n=6$) were not significantly changed. The results suggest that the plasma carteolol level in rabbits after a long-term instillation can increase ONH blood flow due to a decreased vascular resistance. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 662—666, 1998)

Key words: Carteolol, Tissue blood flow in optic nerve head, Hydrogen clearance method, Continuous and intravenous application, Rabbit eyes

別刷請求先: 569-0801 大阪府高槻市大学町2-7 大阪医科大学眼科学教室 杉山 哲也
(平成10年1月14日受付, 平成10年5月19日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuya Sugiyama, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, 2-7 Dai-gaku-cho, Takatsuki-shi, Osaka-fu 569-0801, Japan

(Received January 14, 1998 and accepted in revised form May 19, 1998)

I 緒 言

緑内障の発症や進展に眼圧のみならず、眼内循環障害、特に視神経乳頭循環障害の関与が示唆されている¹⁾。さらに、緑内障治療薬は長期にわたって使用することが多いことから、その視神経乳頭循環に及ぼす影響は軽視できない。

塩酸カルテオロール点眼薬はチモロール点眼薬とともに緑内障治療に広く用いられている非選択的 β 遮断薬であり、正常眼圧緑内障における視野障害の進行抑制作用が報告²⁾されているが、その視神経乳頭循環に対する作用についての報告は玉置ら³⁾⁴⁾のものがみられるのみである。彼らの報告によると、レーザースペックル法を用いた検討の結果、視神経乳頭末梢循環の指標である視神経乳頭 NB 値が、家兎眼への 1 回点眼では変化しないが、長期点眼 (20 日間) では処置眼、他眼とも有意に増加した。また、正常者への 1 回点眼では処置眼、他眼とも有意に増加した。これらのことから、全身吸収されたカルテオロールの神経乳頭血流増加作用が示唆されている。

このように、カルテオロール点眼の視神経乳頭血流に対する作用を検討した報告はレーザースペックル法によるものしかないが、この問題は臨床的にも重要なので他の方法で確認する必要があると考え、最も古典的な血流測定法の一つである水素クリアランス法で検討することにした。ただし、この方法を用いて長期点眼前後で測定・比較するのは無理なので、まずカルテオロール長期点眼の場合と同じ位の血中濃度を呈する静注法を検討し、次にその静注前後で水素クリアランス法により視神経乳頭組織血流量の変化を測定した。その結果、家兎にカルテオロールを長期点眼した時とほぼ同じ血中濃度で視神経乳頭血流量が増加することが確認されたので報告する。

II 実験方法

実験動物として、成熟家兎 (日本白色種) を用いた。実験 1 では各群 3 匹で計 27 匹を、実験 2 では各群 10 匹 10 眼で計 20 匹 20 眼を、実験 3 では各群 6 匹 6 眼で計 12 匹 12 眼をそれぞれ用いた。なお、体重は 2.1~2.8 kg、眼底検査で異常がないことを確認した。実験 1 は無麻酔下で、実験 2 と 3 は全身麻酔としてペントバルビタールナトリウム (ネンブタール[®]) 持続投与を行い、安定した麻酔深度下で、それぞれ実験を行った。なお、ネンブタール[®]の投与量は初期量として 0.6 ml/kg 静注、さらにシリンジポンプ (テルフュージョン[®] TE-311, テルモ) を用いて 0.2~0.3 ml/kg/hr の静脈内持続投与を行った。また、カルテオロール (大塚製薬から供与) は生理食塩水 (大塚製薬) を溶媒として各濃度の溶液を作製した。

実験 1: カルテオロール投与後の血中濃度

2% カルテオロール長期点眼 (1 日 2 回, 9:00 と 17:00, 3 週間)、カルテオロール耳静脈内 1 回投与 (10, 20, 30

$\mu\text{g/kg}$)、カルテオロール耳静脈内持続投与 (2.5, 5, 20, 40, 80 $\mu\text{g/kg/hr}$) を行った際のカルテオロール血漿中濃度 (長期点眼の場合は最終点眼の 3 時間後に採血) を、GC-NICI-MS 法 (gas chromatography-negative-ion chemical ionization mass spectrometric method) によって測定した。なお、測定法の詳細は既報⁵⁾にあるので、ここでは省略する。

実験 2: カルテオロール静脈内持続投与による視神経乳頭組織血流量の変化

カルテオロール (5 $\mu\text{g/kg/hr}$) または生理食塩水 (2 ml/hr) の耳静脈内持続投与を行い、視神経乳頭組織血流量、血圧・心拍数の変化を 30 分ごと 2 時間にわたって測定した。視神経乳頭組織血流量の測定には水素クリアランス式組織血流計 (RBF-222, バイオメディカルサイエンス) を用い、吸入式水素クリアランス法によった。関電極として直径 100 μm の針状関電極 (ON 95-025, ユニクメディカル) を使用し、輪部から 3 mm 後極側の強膜から硝子体中に刺入し、ビトレクトミーレンズを用いた直視下で視神経乳頭中央部付近へ刺入した (深度 0.7 mm)。組織血流量測定の詳細は前報⁶⁾に記したので、ここでは省略する。血圧・心拍数の測定には非観血式血圧測定装置 (BP-98 E, ソフトロン) を用いた。

実験 3: カルテオロール静脈内持続投与による眼圧の変化

実験 2 と同一の麻酔下で、カルテオロールまたは生理食塩水を同量静脈内持続投与した時の眼圧の変化を 30 分ごと 2 時間にわたって測定した。眼圧測定には Alcon Applanation Pneumatograph[®]を用いた。なお、関電極の刺入などは行わなかった。

III 結 果

実験 1: カルテオロール投与後の血中濃度

2% カルテオロール長期点眼後のカルテオロール血中濃度は平均 5.55 ng/ml (図 2) であった。静脈内投与の際のカルテオロール血中濃度の経時的変化は図 1 (1 回投与)、図 2 (持続投与) のごとくで、いずれも用量依存的に高い血中濃度が得られた。1 回投与の場合はどの用量も経時的に減少し、最も高用量である 30 $\mu\text{g/kg}$ でも長期点眼後の 5.55 ng/ml には及ばなかった。持続投与の場合は比較的高用量では 1.5 時間後がピークであり、比較的低用量ではほぼ一定に推移した。この結果から、長期点眼の場合と近似するカルテオロール血中濃度が持続的に得られたのは、5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 静脈内持続投与の場合であった。

実験 2: カルテオロール静脈内持続投与による視神経乳頭組織血流量の変化

カルテオロール静脈内持続投与 (5 $\mu\text{g/kg/hr}$) による視神経乳頭組織血流量、血圧・脈拍数の変化は図 3~5 のごとくであった。視神経乳頭組織血流量は 30 分後から 2

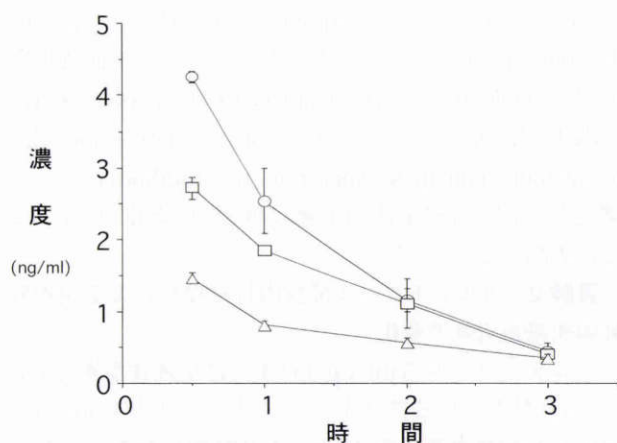


図1 カルテオロール静脈内1回投与後の血漿中濃度の経時変化。

○：30 µg/kg, □：20 µg/kg, △：10 µg/kg. 各 n=3. バーは標準誤差を示す。

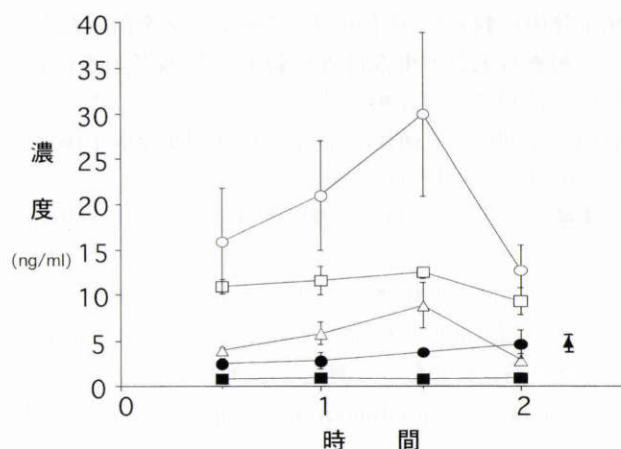


図2 カルテオロール静脈内持続投与後の血漿中濃度の経時変化および長期点眼後の血漿中濃度。

○：80 µg/kg/hr, □：40 µg/kg/hr, △：20 µg/kg/hr, ●：5.0 µg/kg/hr, ■：2.5 µg/kg/hr, ▲：3週間点眼. 各 n=3. バーは標準誤差を示す。

時間後まで、対照に対して有意な増加を示した。その増加率は最大で14% (60分後)であった。平均血圧は全経過を通して低下傾向を示したが、対照との間に有意差はなかった。脈拍数は1時間後と2時間後に対照に対し有意な低下を示した。

実験3：カルテオロール静脈内持続投与による眼圧の変化

カルテオロール静脈内持続投与(5 µg/kg/hr)による眼圧の変化は図6のごとくで、全経過を通して対照との間に有意差はなかった。

IV 考 按

今回、カルテオロール血中濃度測定の際に用いた GC-NICI-MS 法は、カルテオロールの血漿中未変化体(分子

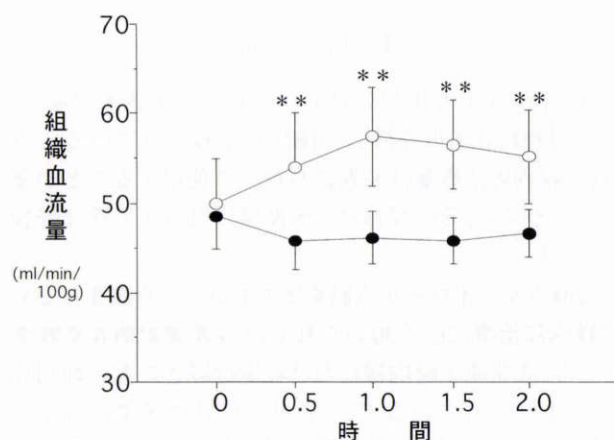


図3 カルテオロール静脈内持続投与による視神経乳頭組織血流量の変化。

○：カルテオロール(5.0 µg/kg/hr)静脈内持続投与, ●：対照液(生理食塩水, 2 ml/hr)静脈内持続投与. n=10. バーは標準誤差を示す. **: p<0.01(前値との差を用いた t-test). なお、繰り返し測定に基づく分散分析の結果でも、対照との間に有意差あり(p=0.0001)。

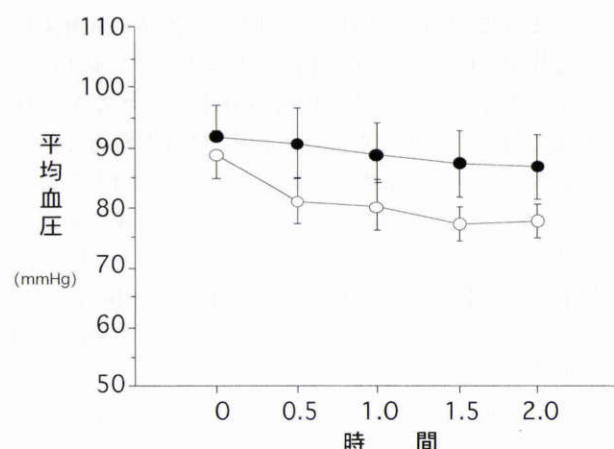


図4 カルテオロール静脈内持続投与による平均血圧の変化。

記号は図3と同様。対照との間に有意差なし。

量約300程度の低分子であるため、測定時に生体成分による妨害が予想される)を高感度に定量する方法である。血漿中から抽出したカルテオロールをN-ペンタフルオロベンゾイル(PFB)化およびO-ジメチルエチルシリル(DMES)化して、PFB-DMES誘導体とし、キャピラリーカラムを用いた高分解能SIM(selected ion monitoring)法で測定した結果は、検量線の直線性、再現性、特異性、検出感度(30 pg/ml)ともに良好であった⁵⁾。カルテオロール血中濃度は静脈内1回投与では経時的に減少してゆき、長期点眼後と同じ位の血中濃度が持続的に得られることはなかった。一方、静脈内持続投与の場合はほぼ一定に推移するか、1.5時間後でピークとなるかであり、長期点眼後とほぼ同じ血中濃度が持続的に得られたのは5.0 µg/kg/hrの静脈内持続投与であったので、この投与量

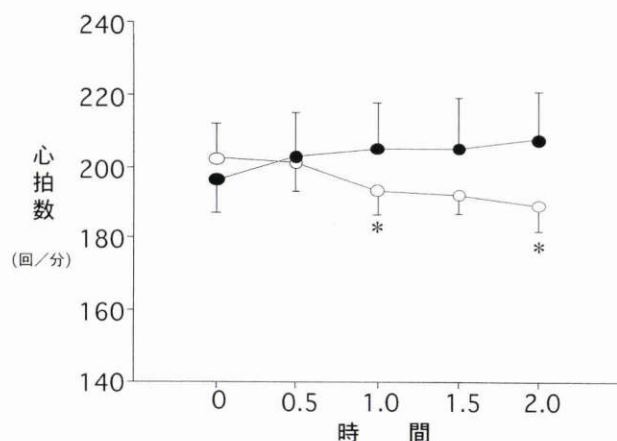


図5 カルテオロール静脈内持続投与による脈拍数の変化。記号は図3と同様。* : $p < 0.05$ (前値との差を用いた t-test)。なお、繰り返し測定に基づく分散分析の結果でも、対照との間に有意差あり ($p = 0.0250$)。

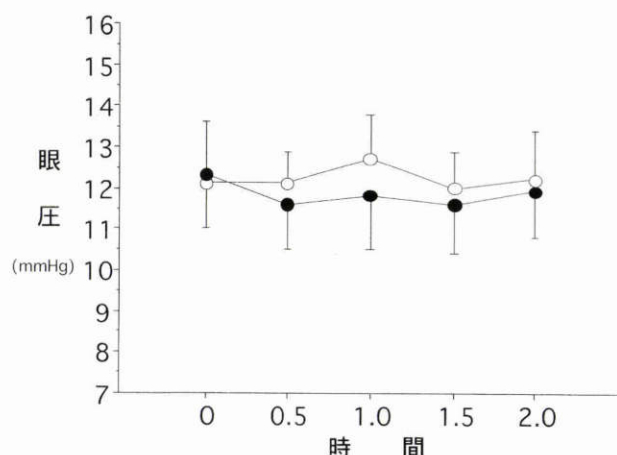


図6 カルテオロール静脈内持続投与による眼圧の変化。記号は図3と同様。対照との間に有意差なし。

による視神経乳頭組織血流量の変化を測定することにした。

また、今回、視神経乳頭組織血流量測定に用いた水素クリアランス法は古典的な組織血流量測定法の一つであり、その定量性については古くから実証されている⁷⁾。組織へのある程度の侵襲性は避けられないが、対照として溶媒である生理食塩水のみを持続投与した際の変化を測定し比較したので、カルテオロールの組織血流に対する効果を検討する点に関しては問題ないものと考え。

カルテオロールの眼循環に及ぼす影響については、レーザードップラー法を用いて1%カルテオロール1回点眼では人眼網膜血流量が変化しないこと⁸⁾、2%カルテオロール1回点眼により正常者の眼脈流量が増加すること⁹⁾などが報告されているが、視神経乳頭循環への影響については、玉置ら³⁾⁴⁾の報告があるのみである。

今回の実験の結果、家兎眼におけるカルテオロール長期点眼の場合とほぼ同じ血中濃度が得られるカルテオ

ロールの全身投与(静脈内持続投与)により、視神経乳頭組織血流量が増加した。この結果を、玉置ら³⁾のレーザースペックル法による家兎眼での検討と比較してみる。彼らの報告ではカルテオロール長期点眼により視神経乳頭NB値が両眼とも有意に増加し、その増加率は処置眼で16%であった。視神経乳頭NB値の変化は視神経乳頭組織血流量の変化と有意に相関していること¹⁰⁾から、カルテオロール長期点眼により視神経乳頭組織血流量は16%ほど増加すると考えられた。一方、今回の我々の結果では、視神経乳頭組織血流量が14%増加しており、玉置らの結果と矛盾しない。

また、血管抵抗(R)は次式により算出される¹¹⁾。

$$R = \text{OPP} / F$$

(ただし、OPP：眼灌流圧、F：視神経乳頭組織血流量)

(1)

ここで、眼灌流圧(OPP)を次式のように定義する。

$$\text{OPP} = \text{BP} - \text{IOP}$$

(ただし、BP：平均血圧、IOP：眼圧)

(2)

今回の結果では眼圧が不変で平均血圧が同じかやや低下する傾向にあり、眼灌流圧は不変かやや低下していたことになる。したがって、(1)式において血流量(F)が増加した場合、血管抵抗は低下していたと考えられる。このことから、視神経乳頭組織血流量が増加した機序として β 遮断作用以外の作用が考えられる。すなわち、カルテオロールがもつ内因性交感神経刺激作用(ISA)¹²⁾により末梢血管抵抗が低下した¹³⁾か、プロスタサイクリンの分泌を促進する¹⁴⁾ことにより視神経乳頭の血管弛緩が起こった可能性がある。実際、Janczewskiら¹⁴⁾によると、*in vitro*では $10^{-8} \sim 10^{-7} \text{M}$ の濃度でプロスタサイクリンの分泌増加がみられたと報告されており、カルテオロール(分子量：約329)の 10^{-8}M はほぼ3.29 ng/mlに相当するので、今回の血中濃度(5.55 ng/ml)でもプロスタサイクリンの分泌増加が起こった可能性は十分ある。

なお、今回の実験ではカルテオロール投与により眼圧が有意な変動を示さなかったが、この原因としては、全身麻酔下の実験のため眼圧の初期値が約12 mmHgとかなり低いレベルにあり、これ以上の下降が不可能であったことが考えられる。

以上、今回の結果から、カルテオロールは、その長期点眼後の血中濃度をもってすれば、少なくとも家兎眼において血管抵抗の低下による視神経乳頭組織血流量の増加を生じ得ることが示された。

本論文の要旨は第101回日本眼科学会総会(平成9年5月、京都)において発表した。

文 献

- 1) Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N: Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 101: 1440—1444, 1994.

- 2) 前田秀高, 田中佳秋, 山本 節, 溝上國義: 塩酸カルテオロールの正常眼圧緑内障の視機能に対する影響. 日眼会誌 101: 227—231, 1997.
- 3) 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—レーザースペックル眼底末梢循環解析機による検討—. 日眼会誌 99: 895—900, 1995.
- 4) 玉置泰裕, 富田 憲, 新家 真, 富所敦男, 永原 幸: 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—. 日眼会誌 100: 55—62, 1996.
- 5) Nagasawa M, Kashimoto M, Sugawara M, Kimura Y: Determination of the β -blocker carteolol in human plasma by a sensitive gas chromatographic-negative-ion chemical ionization high-resolution mass spectrometric method. J Chromatogr B 673: 294—298, 1995.
- 6) 杉山哲也, 東 郁郎: ウノプロストン点眼の循環障害モデル・視神経乳頭血流量に対する作用—用量依存性について—. あたらしい眼科 14: 745—748, 1997.
- 7) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circ Res 14: 164—187, 1964.
- 8) Grunwald JE, Kostis J: Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1853—1856, 1992.
- 9) Yamazaki S, Baba H: Acute effect of topical carteolol on ocular pulsatile volume change. Acta Ophthalmol 71: 760—764, 1993.
- 10) Sugiyama T, Utsumi T, Azuma I, Fujii H: Measurement of optic nerve head circulation: Comparison of laser speckle and hydrogen clearance methods. Jpn J Ophthalmol 40: 339—343, 1996.
- 11) Alm A: Ocular circulation. In: Moses RA, et al (Eds): Adler's Physiology of the Eye (9th ed), CV Mosby, St Louis, 198—227, 1992.
- 12) 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. Jpn J Pharmacol 24: 853—861, 1974.
- 13) Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH: How intrinsic sympathomimetic activity modulates the hemodynamic responses to beta-adrenoreceptor antagonists: A clue to the nature of their anti-hypertensive mechanism. Br J Clin Pharmacol 13: 245 S—257 S, 1982.
- 14) Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent effect of carteolol. J Pharmacol Exp Ther 247: 590—595, 1988.