

## 健常者におけるレボブノロール点眼の網膜、 視神経乳頭、脈絡膜循環に及ぼす影響

小笠原博宣, 吉田 晃敏, 藤尾 直樹, 今野 優, 石子 智士

旭川医科大学眼科学教室

### 要 約

**目的:** 3種類の眼血流測定装置を用いてレボブノロール点眼の網膜, 視神経乳頭, 脈絡膜血流に及ぼす影響を検討した。

**対象と方法:** 対象は健常者 20 例 40 眼で, 1 眼にレボブノロールと他眼にプラセボを点眼した。レーザー多重散乱法, Heidelberg Retina Flowmetry® と Ocular Blood Flow Tonograph® で眼循環を測定した。点眼前と点眼 90~120 分の間に血圧, 脈拍, 網膜静脈血流量, 網膜毛細血管血流量と視神経乳頭血流量, 眼圧と拍動性眼血流量を測定した。

**結果:** 点眼後, 眼圧は両群ともに有意に低下した。レボブノロール点眼群では視神経乳頭と網膜毛細血管血流

量は有意に増加した。プラセボ点眼群では視神経乳頭血流量は差がなく, 網膜毛細血管血流量は有意に増加した。網膜静脈血流量, 拍動性眼血流量は両群ともに点眼前後で有意差はなかった。

**結論:** レボブノロール単回点眼は, 脈絡膜血流を低下させず, 視神経乳頭と網膜末梢血流を増加させることが推測された。(日眼会誌 103: 544—550, 1999)

**キーワード:** レボブノロール, 網膜静脈血流量, 網膜毛細血管血流量, 視神経乳頭血流量, 拍動性眼血流量

## Effect of Topical Levobunolol on Retinal, Optic Nerve Head, and Choroidal Circulation in Normal Volunteers

Hironobu Ogasawara, Akitoshi Yoshida, Naoki Fujio, Suguru Konno and Satoshi Ishiko  
Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

### Abstract

**Purpose:** Using three different techniques of ocular blood flow measurement, we evaluated the effects of topical levobunolol on retinal, optic nerve head, and choroidal circulation.

**Methods:** Twenty normal volunteers received one drop of levobunolol in one eye and one drop of placebo in the fellow eye. Retinal venous blood flow was measured using multiple scattering laser velocimetry. Retinal capillary blood flow and optic nerve head blood flow were measured by Heidelberg Retina Flowmeter®. Pulsatile ocular blood flow was measured by ocular blood flow tonography. Changes in blood pressure, heart rate, retinal venous blood flow, retinal capillary blood flow, optic nerve head blood flow, intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow were detected from measurements taken at baseline and at 90 to 120 minutes following the instillation.

**Results:** Intraocular pressure decreased significantly in both eyes. Retinal capillary blood flow increased significantly in both eyes. Optic nerve head blood flow increased significantly in treated eyes but remained unchanged in placebo eyes. There were no significant changes in retinal venous blood flow or pulsatile ocular blood flow in either eyes.

**Conclusion:** Our results suggest that one administration of levobunolol may increase the retinal and optic nerve circulation but does not decrease the choroidal circulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 544—550, 1999)

**Key words:** Levobunolol, Retinal venous blood flow, Retinal capillary blood flow, Optic nerve head blood flow, Pulsatile ocular blood flow

別刷請求先: 078-8510 旭川市西神楽 4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 小笠原博宣  
(平成 10 年 7 月 13 日受付, 平成 11 年 2 月 18 日改訂受理)

Reprint requests to: Hironobu Ogasawara, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College. 4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078-8510, Japan

(Received July 13, 1998 and accepted in revised form February 18, 1999)

## I 緒 言

近年,正常眼圧緑内障における視神経障害の因子として,眼圧による機械的圧迫の他に,乳頭部の循環障害の関与が推定されている<sup>1)</sup>.そのため,緑内障治療薬には眼圧下降作用の他に,眼循環に与える影響を検討することが重要となってきている.最近,ヒトを対象としたチモロール<sup>2)~7)</sup>,カルテオロール<sup>6)~10)</sup>,ベタキソロール<sup>5)6)9)</sup>など各種β遮断薬の眼循環に及ぼす影響についての報告が散見される.非選択性β遮断剤であるレボプロロール点眼薬は既に海外では使用されており,その有用性も広く認められている<sup>11)</sup>.これまでにレボプロロール点眼の拍動性眼血流量に与える影響を検討した報告もあり,健常者では点眼前後で拍動性眼血流量は変わらなかったが,開放隅角緑内障患者では増加する傾向にあるとされている<sup>12)</sup>.最近でもレボプロロールの眼循環に与える影響についての報告<sup>5)13)</sup>がみられる.しかし,網膜,視神経乳頭,脈絡膜循環を同時に測定した報告はない.今回,我々はレボプロロール点眼による眼循環の影響を検討するため,3種類の眼血流測定装置を用いて,網膜静脈,網膜毛細血管,視神経乳頭ならびに拍動性眼血流量をプラセボを用いた無作為二重盲検法により測定した.

## II 対象ならびに方法

### 1. 対 象

対象は,年齢が19~27(平均値±標準偏差,22±2)歳の心疾患,肺疾患などの全身のならびに眼科的疾患の既往がなく,かつ眼圧(Goldmann 圧平眼圧計)が20 mmHg以下の健常者20例40眼(男性17例,女性3例)とした.対象者はすべて矯正視力1.0以上を有し,屈折度は0~-7.0(平均値±標準偏差,-2.4±1.9)D,眼軸長は23.1~26.3(24.6±0.8)mmであった.測定に当たり各被験者には試験の内容を十分に説明し文書で同意を得た.本研究は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を遵守して施行した.

### 2. 方 法

まず,両眼をミドリンM<sup>®</sup>(参天製薬)で散瞳した.二重盲検法により無作為に選んだ1眼に0.5%レボプロロールを1滴(34 μl)点眼してレボプロロール群とし,他眼に基剤を1滴点眼してプラセボ群とした.点眼前と点眼後90分に血圧(水銀血圧計)と脈拍を測定した.次に,点眼前と点眼後90~120分の間に以下の3種類の血流測定装置を用いて,①網膜血管径,血流速度ならびに網膜静脈血流量,②網膜毛細血管ならびに視神経乳頭血流量,③眼圧,拡張期血流量と収縮期血流量比(pulse amplitude)ならびに拍動性眼血流量をそれぞれ測定した.測定の順序は点眼後90分に①あるいは②を施行した後,プローブが角膜に接触する③を施行し,3種の検査を点眼後120分までに終了させた.各測定時間は約1~

10分間要した.被験者に点眼後1分間涙嚢部を圧迫させた.被験者は試験の2時間前から試験終了まで安静を保ち,喫煙と飲食物の摂取を禁じた.点眼薬はコントローラーが無作為に割り付け,当施設では内容が識別不能のもとに検査を施行し,データの固定後にキーオープンをした.

### 3. 血 流 測 定 法

1) レーザー多重散乱スペクル法(コーワ眼底血流計BF-1000 α<sup>®</sup>,興和)

本装置(以下,LBF)は眼底カメラを改良したもので,632.8 nmのHe-Neレーザー光を網膜血管に照射し,血管中の赤血球からの周波数偏位した多重散乱光を光電子増倍管で受光できる.次に,その干渉現象による散乱光強度のパワースペクトルを解析し,自己相関をとることで血流速度を求める.同時に570 nmの干渉フィルターを通したハロゲン光を網膜血管に照射し,その反射光をラインセンサーに結像して画像を処理することで,1秒間に16回計測し血管径の平均値を求める.これを屈折度と眼軸長から絶対値に補正をする.このように,血流速度と血管径を同時に測定することで,網膜血流量を計測することが可能である<sup>14)</sup>.網膜動脈では心周期により拍動するため,収縮期と拡張期でほとんど差のない静脈血管で測定した.測定血管は,上または下耳側静脈で視神経乳頭辺縁部から約1乳頭径以内の第一分岐前の直線部位を選び,1静脈当たり3~4回測定し,その平均値を求めた.

2) Heidelberg Retina Flowmeter<sup>®</sup>(Heidelberg Engineering,ドイツ)

本装置(以下,HRF)はレーザードップラー血流計と走査レーザー検眼鏡の手法を組み合わせることで,眼底の任意の部位における血流量を定量的に測定するものである<sup>15)16)</sup>.レーザードップラー血流計の原理は,組織中を流れる赤血球にレーザー光を照射してドップラー偏位した反射光の周波数スペクトルがその速度分布に依存することを応用したものである.すなわち,反射レーザー光の信号強度は赤血球数に比例し,偏位周波数は赤血球速度に比例するため,そのパワースペクトルは速度に対する赤血球数の関数として表される.本装置においては,このパワースペクトルを積分したものが測定部位における総赤血球数に相当し,これをVolumeと称し,信号強度と周波数の積を積分すると総赤血球が単位時間に移動した量に相当し,これをFlowと称する.さらに,FlowをVolumeで除したものをVelocityと称する.各単位は任意の値である.測定には780 nmのダイオードレーザーを用い,2.048秒の測定時間に測定部位を64ラインに分割し,1ライン当たり256ピクセル,周波数4,000 Hzで128回走査する.空間解像度は10 μm,網膜面上の面積は2.7×0.7 mmで,共焦点法により深さ300 μmの二次元的血流動態画像が得られる.したがって,測定部位で任意に焦点を合わせることで,網膜表層からの血流灌流図が得られ

表 1 血圧と脈拍の結果と変化率

| 症例 n = 18   | 点眼前        | 点眼後        | 変化率(%) | p         |
|-------------|------------|------------|--------|-----------|
| 拡張期血圧(mmHg) | 70.1±8.1   | 72.4±8.1   | 3.8    | p = 0.232 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 113.2±14.4 | 110.4±10.1 | -1.8   | p = 0.330 |
| 平均血圧(mmHg)  | 84.5±9.2   | 85.1±8.0   | 1.2    | p = 0.756 |
| 脈拍(拍/分)     | 67.9±6.7   | 65.0±7.4   | -4.0   | p = 0.062 |

平均値±標準偏差, 点眼前後での比較

表 2 眼圧と眼灌流圧の結果と変化

| 症例 n = 18      | レボプロロール群    |          |        | プラセボ群        |          |        |
|----------------|-------------|----------|--------|--------------|----------|--------|
|                | 点眼前         | 点眼後      | 変化率(%) | 点眼前          | 点眼後      | 変化率(%) |
| 眼圧<br>(mmHg)   | 15.3±3.2    | 11.0±2.6 | -27.4  | 15.5±2.7     | 13.8±2.4 | -10.1  |
|                | p = 0.000 * |          |        | p = 0.005 *  |          |        |
|                |             |          |        | p = 0.002 ** |          |        |
| 眼灌流圧<br>(mmHg) | 41.1±7.2    | 45.7±5.7 | 13.5   | 40.9±7.5     | 42.9±6.1 | 7.1    |
|                | p = 0.005 * |          |        | p = 0.170 *  |          |        |
|                |             |          |        | p = 0.004 ** |          |        |

\* : 点眼前後での比較, \*\* : 両群での変化率の比較

る。走査周波数が4,000 Hzのため,ドップラー偏位では2,000 Hzまでが正確に測定可能であり,呼吸,心拍による信号強度の変動を最小限にするため,125 Hz以下の信号は削除している。このため,測定は網膜血管を避けた網膜ならびに視神経乳頭毛細血管部位に限られている。このように二次元的な画像が得られるため,点眼後も点眼前と同一部位での網膜毛細血管ならびに視神経乳頭部の赤血球量や血流速度の比較が可能となる。

網膜毛細血管血流量は,視神経乳頭から1乳頭経以内の黄斑部寄りの網膜上で網膜の表層血管がない部位で測定した。視神経乳頭血流量は,耳側乳頭辺縁部で表層血管がない部位で測定した。それぞれ点眼前後で同一部位において各1回ずつ測定した。

3) 拍動性眼血流量測定(Ocular Blood Flow Tonograph®, OBF Labs, 英国)

眼圧が心拍に同期して変動し,この変動波は眼球脈波と呼ばれ,眼血流の大部分を占める脈絡膜循環を反映する。本装置(以下,OBF)は気体眼圧計を応用したもので,眼圧の時間曲線から得られる眼球脈波の波形を解析することで,拍動性眼血流量を求めることができる<sup>[7]18)</sup>。また,拡張期と収縮期の血流量の絶対値は求められないが,その相対比(pulse amplitude)を求めた。血流測定は固視良好な5心拍を取り,その平均値を求めた。

本研究の安全性を評価するため,測定前後において,自覚症状ならびに他覚所見として,前眼部,中間透光体,眼底の検査を行った。

各種パラメータの点眼前後の比較および変化率の群間

比較には,Wilcoxonの符号付順位検定を用いた。各種パラメータ間の相関性については回帰分析を行った。有意確率(p)が5%未満のものを統計学的に有意とした。

### III 結 果

#### 1. 眼圧,血圧,脈拍,眼灌流圧

本研究ではスクリーニング時のGoldmann眼圧計による眼圧が20 mmHg以下であった20例を組み込んだ。しかし,OBFによる血流測定時の眼圧が21 mmHgを越えた2例を除外し,以下の解析対象は18例とした。点眼前後において,自覚症状と他覚所見に点眼薬ならびに各血流測定装置によると考えられる副作用はなかった。

点眼前に比べ点眼後90分において,平均血圧(平均値±標準偏差)は84.5±9.2~85.1±8.0 mmHgと有意差がなく,収縮期ならびに拡張期血圧にも有意差がなかった。脈拍(拍/分)は67.9±6.7~65.0±7.4 mmHgと変化した。有意差はなかった(表1)。なお,1例において脈拍が66から点眼後90分に48と徐脈になり,薬剤による影響と考えられたが,自覚症状がなく,翌日には無処置で66と回復した。一方,眼圧はレボプロロール群において,15.3±3.2~11.0±2.6 mmHgと有意に低下し,プラセボ群においては15.5±2.7~13.8±2.4 mmHgと有意に低下した(各p<0.001,p<0.01)。眼循環に直接影響を及ぼす眼灌流圧(2/3平均血圧-眼圧)は,レボプロロール群では点眼前の41.1±7.2 mmHgが点眼後に45.7±5.7 mmHgと有意に増加した。一方,プラセボ群では点眼前後で有意な差はなかった。また,眼灌流圧の変化率は

表 3 レーザー多重散乱スペクル法(LBF)の結果と変化率

| 症例 n = 15       | レボプロロール群     |            |        | プラセボ群       |            |        |
|-----------------|--------------|------------|--------|-------------|------------|--------|
|                 | 点眼前          | 点眼後        | 変化率(%) | 点眼前         | 点眼後        | 変化率(%) |
| 網膜血管径 (μm)      | 146 ± 13     | 149 ± 16   | 1.5    | 155 ± 12    | 153 ± 16   | -1.3   |
|                 | p = 0.246 *  |            |        | p = 0.191 * |            |        |
|                 | p = 0.027 ** |            |        |             |            |        |
| 網膜血流速度 (mm/sec) | 12.2 ± 3.8   | 11.1 ± 2.9 | -7.0   | 9.9 ± 1.8   | 10.0 ± 1.4 | 2.8    |
|                 | p = 0.041 *  |            |        | p = 0.478 * |            |        |
|                 | p = 0.112 ** |            |        |             |            |        |
| 網膜血流量 (nl/sec)  | 203 ± 59     | 192 ± 54   | -4.3   | 187 ± 39    | 182 ± 29   | -0.5   |
|                 | p = 0.233 *  |            |        | p = 0.638 * |            |        |
|                 | p = 0.460 ** |            |        |             |            |        |

表 4 Heidelberg Retina Flowmeter®(HRF)の結果と変化率

| 症例(n = 17) |          | レボプロロール群     |            |        | プラセボ群       |            |        |
|------------|----------|--------------|------------|--------|-------------|------------|--------|
| 測定部位       | パラメーター   | 点眼前          | 点眼後        | 変化率(%) | 点眼前         | 点眼後        | 変化率(%) |
| 視神経乳頭      | Flow     | 265 ± 98     | 293 ± 88   | 15.2   | 241 ± 70    | 246 ± 69   | 5.9    |
|            |          | p = 0.010 *  |            |        | p = 0.407 * |            |        |
|            |          | p = 0.381 ** |            |        |             |            |        |
|            | Volume   | 13.2 ± 4.8   | 12.9 ± 4.8 | 0.6    | 11.7 ± 3.8  | 11.4 ± 3.5 | 1.6    |
|            |          | p = 0.887 *  |            |        | p = 0.619 * |            |        |
|            |          | p = 0.906 ** |            |        |             |            |        |
|            | Velocity | 0.9 ± 0.3    | 1.1 ± 0.3  | 15.7   | 0.8 ± 0.2   | 0.9 ± 0.2  | 12.6   |
|            |          | p = 0.010 *  |            |        | p = 0.124 * |            |        |
|            |          | p = 0.287 ** |            |        |             |            |        |
| 網 膜        | Flow     | 212 ± 44     | 244 ± 58   | 17.3   | 208 ± 50    | 232 ± 66   | 12.8   |
|            |          | p = 0.028 *  |            |        | p = 0.011 * |            |        |
|            |          | p = 0.55 **  |            |        |             |            |        |
|            | Volume   | 14.5 ± 3.5   | 14.7 ± 3.6 | 4.4    | 14.2 ± 3.4  | 14.6 ± 3.2 | 5.6    |
|            |          | p = 0.586 *  |            |        | p = 0.603 * |            |        |
|            |          | p = 0.795 ** |            |        |             |            |        |
|            | Velocity | 0.8 ± 0.2    | 0.8 ± 0.2  | 12.2   | 0.8 ± 0.2   | 0.9 ± 0.2  | 15.0   |
|            |          | p = 0.049 *  |            |        | p = 0.002 * |            |        |
|            |          | p = 0.758 ** |            |        |             |            |        |

レボプロロール群では平均 14% 増加し、プラセボ群では平均 7% 増加したが、両群間で有意差があった(p<0.01) (表 2).

2. LBF

本測定時に 18 例中 3 例において、血管径測定装置の故障で点眼前のベースライン値が測定できず除外し、解析

対象を 15 例とした。網膜血管径は、点眼前後で両群ともに有意な差がなかった。しかし、血管径の変化率は、レボブノロール群では平均 1.5% 拡大し、対照群では平均 1.3% 縮小し、両群間では有意差があった ( $p < 0.05$ )。血流速度 (平均値 ± 標準偏差) は、レボブノロール群で点眼前の  $12.2 \pm 3.8$  mm/sec が点眼後  $11.1 \pm 2.9$  mm/sec と有意に低下した ( $p < 0.05$ )。プラセボ群では有意な差がなかった。また、網膜静脈血流量 (平均値 ± 標準偏差) は、レボブノロール群では点眼前の  $203 \pm 59$   $\mu$ l/min が点眼後に  $192 \pm 54$   $\mu$ l/min となり、プラセボ群では点眼前の  $187 \pm 39$   $\mu$ l/min が点眼後には  $182 \pm 29$   $\mu$ l/min となり、両群ともに有意な差がなかった。血流速度と血流量の変化率は両群間で差がなかった (表 3)。両群において、眼灌流圧と網膜血管径、血流速度ならびに血流量との間には有意な相関がなかった。

3. HRF

本測定時に 18 例中 1 例で固視不良のため計測できず除外し、17 例の結果を解析対象とした。視神経乳頭血流量 Flow (任意の単位, 平均値 ± 標準偏差) は、レボブノロール群では点眼前の  $265 \pm 98$  が点眼後  $293 \pm 88$  と有意に増加した ( $p < 0.05$ )。プラセボ群では点眼前の  $241 \pm 70$  が点眼後に  $246 \pm 69$  となり有意な差がなかった。Volume は、両群ともに有意な差がなかった。Velocity は、レボブノロール群では有意に増加したが ( $p < 0.05$ )、プラセボ群では有意な差がなかった (表 4)。

一方、網膜毛細血管血流量 Flow (任意の単位, 平均値 ± 標準偏差) は、レボブノロール群では点眼前の  $212 \pm 44$  が点眼後に  $244 \pm 58$  と有意に増加した ( $p < 0.05$ )。プラセボ群でも点眼前の  $208 \pm 50$  が点眼後に  $232 \pm 66$  と有意に増加した ( $p < 0.05$ )。Volume は、両群ともに有意な差がなかった。Velocity は、レボブノロール群 ( $p < 0.05$ )、プラセボ群 ( $p < 0.005$ ) とともに有意に増加した。また、各パラメータ変化率は、両群間で有意差がなかった。両群において、眼灌流圧と網膜毛細血管血流量ならびに視神経乳頭血流量の各パラメータの間には有意な相関がなかった。レボブノロール群で視神経乳頭血流量 Flow と網膜毛細

血管血流量 Flow の変化率は正の相関があった ( $r = 0.50, p = 0.043$ )。また、各パラメータ変化率は両群間で差がなかった (表 4)。

4. OBF

Pulse amplitude は、レボブノロール群では点眼前の  $2.2 \pm 0.9$  (単位は任意) が点眼後に  $1.8 \pm 0.8$  と有意に低下した ( $p < 0.005$ )。プラセボ群では点眼前後で有意な差がなかった。変化率においては両群間で有意差があった ( $p < 0.05$ )。拍動性眼血流量 (平均値 ± 標準偏差) は、レボブノロール群では点眼前の  $647 \pm 214$   $\mu$ l/min が点眼後に  $643 \pm 222$   $\mu$ l/min となり、プラセボ群では点眼前の  $662 \pm 162$   $\mu$ l/min が点眼後には  $639 \pm 156$   $\mu$ l/min となり、両群ともに有意な差はなかった。拍動性血流量の変化率は両群間で差はなかった (表 5)。眼灌流圧と拍動性眼血流量との間には有意な相関がなかった。

5. 眼軸長, 屈折度

各症例の眼軸長と屈折度の間には有意な相関があった ( $r = 0.73, p < 0.0001$ )、眼軸長ならびに屈折度と各血流量のパラメータとの間に有意な相関はなかった。

IV 考 按

我々はこれまでに、今回用いた各血流測定装置で眼循環を研究し、その再現性について報告してきた。LBF において同一部位での 2 回の測定の再現性は、網膜静脈の血管径、血流速度、血流量がそれぞれ 12, 8, 11% であった<sup>4)</sup>。HRF において、同一眼での再現性は Volume, Flow, Velocity がそれぞれ 9, 11, 11%, 左右眼の比較ではそれぞれ  $22 \pm 13, 24 \pm 13, 23 \pm 12\%$  であった<sup>19)</sup>。また、OBF での 2 回の測定の再現性は 8.1% であった<sup>20)</sup>。これらから各測定装置の再現性は良好といえる。ここで、LBF における血流量は毛細管の血流速度と比較した相対値であること<sup>14)</sup>、HRF では前述のように組織内毛細血管からの血流量の相対値であること、また OBF は全眼球血流のうち拍動成分の血流を取り出していること<sup>18)</sup> など、それぞれに測定上の制限がある。しかしながら、今回の研究のように同一患者における血流変動の比較検討には十分に有用

表 5 拍動性眼血流量測定(OBF)の結果と変化率

| 症例 (n = 18)                | レボブノロール群      |               |         | プラセボ群         |               |         |
|----------------------------|---------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|
|                            | 点眼前           | 点眼後           | 変化率 (%) | 点眼前           | 点眼後           | 変化率 (%) |
| 拍動性眼血流量<br>( $\mu$ l/m)    | $647 \pm 214$ | $643 \pm 222$ | 0.4     | $662 \pm 162$ | $639 \pm 156$ | -2.1    |
|                            | p = 0.777 *   |               |         | p = 0.372 *   |               |         |
|                            | p = 0.845 **  |               |         |               |               |         |
| Pulse amplitude<br>(任意の単位) | $2.2 \pm 0.9$ | $1.8 \pm 0.8$ | -17.7   | $2.2 \pm 0.6$ | $2.3 \pm 0.7$ | 4.4     |
|                            | p = 0.001 *   |               |         | p = 0.641 *   |               |         |
|                            | p = 0.013 **  |               |         |               |               |         |

と思われる。

健康成人における 0.5% レボプロロールの単回点眼の結果、眼圧は点眼 1 時間後から下降し、2 時間後まで持続したこと<sup>21)</sup>、3 つの眼循環測定を 2 時間以内で、順次測定できる点眼後 90~120 分間に行った。

今回、健常者における単回レボプロロール点眼の眼循環に及ぼす影響を検討するため、以上の 3 種の眼血流量を測定した結果、網膜静脈血流量に影響を与えず、脈絡膜血流量の指標である拍動性眼血流量にも影響を与えないことがわかった。しかしながら、網膜末梢循環である視神経乳頭耳側部近傍の網膜毛細血管と視神経乳頭耳側部においては血流量を増加させることがわかった。また、眼圧はレボプロロール点眼群とプラセボ群ともに有意に低下したが、眼灌流圧はレボプロロール点眼群のみで増加し、眼灌流圧と各血流量との間には有意な相関がなかった。

$\beta$  遮断薬が眼循環に及ぼす影響に関していくつかの報告<sup>21)~13)</sup>がある。我々は本研究と同様の HRF とレーザー多重散乱スペックル法を用いて、チモロール点眼の眼循環に及ぼす影響を検討した<sup>4)</sup>。その結果、HRF による視神経乳頭と網膜毛細血管血流量は減少した。その理由として、チモロールの非選択性  $\beta$  遮断作用は血管収縮にあり<sup>22)~23)</sup>、網脈絡膜に存在する  $\beta$  受容体に作用すると考えた<sup>24)~25)</sup>。しかしながら、他の報告では網膜血流量が増加<sup>2)</sup>、不変あるいは低下する<sup>3)</sup>との報告があり、一定の結果が得られていない。同様に他の  $\beta$  遮断薬のカルテオロール、ベタキソロールにおいても、その眼循環に対する影響は一定していない<sup>5)~10)</sup>。その理由として、対象の違いや測定方法の違い、あるいは内因性交感神経刺激作用 (ISA) やカルシウム拮抗作用の有無などの他の薬理作用<sup>11)</sup>による可能性が考えられる。

過去のレボプロロール点眼が眼循環に及ぼす影響に関して、Mosem ら<sup>12)</sup>は緑内障患者では点眼 2 時間後に拍動性眼血流量が増加傾向にあるが、健常者では不変であったと報告した。また、最近の Morsman ら<sup>5)</sup>は高眼圧症患者において拍動性眼血流量を測定し、レボプロロール点眼 2 時間後には 11%、1 週間後には 22% の増加を報告した。Bloom ら<sup>13)</sup>はレーザー Doppler 法を用いて、健常者における 1 週間点眼後の網膜血流量が軽度増加すると報告した。今回の我々の健常者を対象とした結果でも、拍動性眼血流量は Mosem ら<sup>12)</sup>と同様に変化がなかった。また、網膜静脈血流量は点眼後も変化がなかった。Bloom ら<sup>13)</sup>との違いは測定方法や投与期間の違いによるのかも知れない。

レボプロロール点眼により拍動性眼血流量と網膜静脈血流量が変化なく、視神経乳頭耳側部近傍の網膜毛細血管と視神経乳頭辺縁部の血流量が増加した機序は不明であるが、各測定装置の感度の差や末梢組織での僅かな変化が網膜や脈絡膜のより大きな血管では変化としてとらえにくい可能性もある。また、HRF で Flow はレボプロ

ロール群で網膜が 17.3%、視神経乳頭部で 15.2% 増加し、プラセボ群ではそれぞれ 12.8% と 5.9% であった。この機序は、眼圧と同様に点眼 1 分間の涙嚢部の圧迫でも全身的に吸収されて、プラセボ眼にも弱い血流増加作用が表れる可能性がある。あるいは、視神経乳頭部が主に後毛様動脈から血管が分布して、 $\beta$  受容体が網膜より脈絡膜に多く存在する<sup>24)~25)</sup>ために、視神経乳頭においては網膜より  $\beta$  遮断作用が強く働き、血流量の増加が少ないのかも知れない。また、レボプロロール群とプラセボ群との間で有意差がなかった他の理由として、日内変動などの薬剤以外の影響も考えられ、今後、両眼にプラセボを投与した結果と比較検討したい。

我々のチモロール<sup>3)</sup>の結果では拍動性眼血流量を有意に減少させたが、レボプロロールではそのような影響を与えなかった。 $\beta$  遮断薬は血管収縮作用を有するが、今回の結果ではレボプロロールではむしろ網膜静脈血管径は拡張傾向にあった。また、カルテオロールのような ISA やベタキソロールのようなカルシウム拮抗作用を持たないことから、この血管拡張作用の機序については未だ不明である。また、両群において眼灌流圧と各血流量のパラメータの間には相関がなかったことから、眼灌流圧には影響されないと考えられる。さらに、OBF のパラメータのうち、レボプロロール点眼群で pulse amplitude の値が低下したにもかかわらず、拍動性眼血流量は両群間に差がなかった。拡張期血流量と収縮期血流量の差が小さくとも、拡張期血流量が増加している可能性がある。すなわち、 $\beta$  遮断作用による血管の拍動性が減少しても、血管拡張により血流量が保たれている可能性がある。

最近、光岡ら<sup>26)</sup>は本薬剤が家兎の摘出毛様体筋のフェニレフリン収縮を濃度依存的、かつ競合的に抑制することから、塩酸ブナゾシンと同様に  $\alpha 1$  遮断作用がみられ、かつレーザー Doppler 血流計を用いて正常家兎の網膜、脈絡膜の血流量が点眼後 20 分に約 15% 増加することを報告した。このことから、本剤にも  $\alpha 1$  遮断作用があり、塩酸ブナゾシンのような血流量増加<sup>27)</sup>に関与している可能性がある。今後、さらなる薬理作用の研究が必要と思われる。

本論文の要旨は第 100 回日本眼科学会総会で報告した。

## 文 献

- 1) Anderson DR, Quigley HA: The optic nerve. In: Hart WM Jr (Ed): Adler's Physiology of the Eye. 616-640, CV Mosby, St Louis, 1992.
- 2) Grunwald JE: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1713-1719, 1986.
- 3) Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, Murray DL, McMeel JE: Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. Ophthalmic Res 23: 162-170, 1991.

- 4) 小笠原博宣, 吉田晃敏, 藤尾直樹, 加藤祐司: 健常者におけるチモロール点眼の網膜ならびに視神経乳頭血流に及ぼす影響. 眼紀 47: 649—654, 1996.
- 5) Morsman CD, Bosem ME, Lusky M, Weinreb RN: The effect of topical beta-adrenoceptor agents on pulsatile ocular blood flow. Eye 9: 344—347, 1995.
- 6) Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz LJ, Cantor LB, Martin BJ: Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 120: 168—175, 1995.
- 7) Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Tomidokoro A: Effect of topical timolol on tissue circulation in optic nerve head circulation. Jpn J Ophthalmol 41: 297—304, 1997.
- 8) Grunwald JE, Delehanty J: Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 1853—1856, 1992.
- 9) Gupta A, Chen HC, Rassam SM, Kohner EM: Effect of betaxolol on the retinal circulation in eyes with ocular hypertension: A pilot study. Eye 8: 668—671, 1994.
- 10) 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.
- 11) Zimmerman TJ: Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. J Ocular Pharmacol 9: 373—384, 1993.
- 12) Bosem ME, Lusky M, Weinreb RN: Short-term effects of levobunolol on ocular pulsatile flow. Am J Ophthalmol 114: 280—286, 1992.
- 13) Bloom AH, Grunwald JE, DuPont JC: Effect of one week of levobunolol HCl 0.5% on the human retinal circulation. Curr Eye Res 16: 191—196, 1997.
- 14) 鈴木康之: 網膜血管および網膜血管内血流速度の同時測定法による網膜血管内血流量の測定. 日眼会誌 98: 393—399, 1994.
- 15) Bonner RF, Nossal R: Principles of Laser-Doppler flowmetry. In: Sheperd AP, et al (Eds): Laser-Doppler Blood Flowmetry, Vol 107: Kluwer Academic Publishers, Boston, 17—45, 1990.
- 16) Michelson G, Schmauss B: Two-dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. Br J Ophthalmol 79: 1126—1132, 1995.
- 17) Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE: Manometric studies of the pressure volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. Br J Ophthalmol 46: 536—658, 1962.
- 18) Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P: Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. Acta Ophthalmol 191 (Suppl): 25—29, 1989.
- 19) 藤尾直樹, 吉田晃敏, 小笠原博宣, 籠川浩幸: Heidelberg Retina Flowmetry (HRF) の有用性. 眼紀 47: 655—658, 1996.
- 20) Kitaya N, Yoshida A, Ishiko S, Mori F, Abiko T, Ogasawara H, et al: Effect of timolol and UF-021 (a prostaglandin-related compound) on pulsatile ocular blood flow in normal volunteers. Ophthalmic Res 29: 139—144, 1997.
- 21) 恩田鋭治, 北澤克明, 水上勇三, 松波香代子:  $\beta$ -ブロッカー点眼薬 AG-901 の第 I 相試験. —第 I 報: 健康成人における単回点眼試験—. 臨床医薬 13: 2533—2544, 1997.
- 22) Martin XD, Rabineau PA: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 227: 526—530, 1989.
- 23) van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH: Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. Am J Ophthalmol 109: 511—517, 1990.
- 24) Elena PP, Kosina-Boix M, Moulin G, Lapalus P: Autoradiographic localization of beta-adrenergic receptors in rabbit eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1436—1441, 1987.
- 25) Denis P, Elena PP: Recepteurs beta-adrenergiques vasculaires rétiniens chez l'homme. Ophthalmologie 3: 62—64, 1989.
- 26) 光岡康広, 松澤茂樹, 建入徳栄, 百々研次郎: AG-901 点眼液の家兎高眼圧モデルにおける眼圧および眼組織血流に及ぼす影響. あたらしい眼科 14: 801—806, 1997.
- 27) 杉山哲也: 塩酸ブナゾシン点眼の家兎・脈絡膜組織血流量, 眼圧に及ぼす影響. 日眼会誌 95: 449—454, 1991.