

## 塩酸カルテオロール点眼の人眼の眼循環動態に及ぼす影響

水木 健二, 山崎 芳夫

日本大学医学部眼科学教室

### 要 約

**目 的**：塩酸カルテオロール点眼の人眼の眼循環動態に及ぼす影響を検討する。

**対象と方法**：正常人10名を対象に、超音波カラードップラ法および走査型レーザードップラフローメータを用いて検討した。対照実験として両眼に基剤を30 $\mu$ lずつを1日2回7日間点眼し、点眼開始前、初回点眼2時間後、および連続点眼7日間後の網膜中心動脈、短後毛様動脈および眼動脈の血流速度、乳頭周囲網膜組織血流量、眼圧、および脈拍を測定した。点眼実験として無作為盲検法で片眼に2%塩酸カルテオロールを、他眼に基剤を30 $\mu$ lずつを対照実験と同様の日程で点眼し、対照実験と同様の眼循環動態パラメータを測定し、各項目間の結果を分散分析 (analysis of variance, ANOVA) で検討した。

**結 果**：血流速度測定では、カルテオロール点眼側において点眼実験時は対照実験時と比較し、眼動脈血流速

度の最高血流速度 ( $p=0.012$ ) と最低血流速度 ( $p=0.019$ ) に有意な増加があった。乳頭周囲網膜組織血流量測定では、カルテオロール点眼側において点眼実験時は対照実験時と比較し、乳頭耳側網膜上方、中央、下方のすべての測定領域において血流量の有意な増加があった。眼圧、眼注流圧は、両眼ともに点眼実験時は対照実験時と比較し有意な低下があった。

**結 論**：塩酸カルテオロール点眼により、正常人眼において眼窩内微小血管および乳頭周囲網膜組織血流増加作用があることが推定された。(日眼会誌 104 : 226—231, 2000)

**キーワード**：塩酸カルテオロール, 眼循環動態, 超音波カラードップラ法, 走査型レーザードップラフローメータ, 正常人眼

## Effect of Carteolol Hydrochloride on Ocular Blood Flow Dynamics in Normal Human Eyes

Kenji Mizuki and Yoshio Yamazaki

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : The effect of topical 2% carteolol hydrochloride on the ocular blood flow dynamics in normal human eyes was studied.

**Materials and Methods** : Ten healthy volunteers were studied using color Doppler imaging and scanning laser Doppler flowmetry. In the first experiments, one eye received 30  $\mu$ l of 2% carteolol hydrochloride twice daily for 7 days and the fellow eye a placebo in a randomized masked manner. The blood flow velocity of the central retinal artery, the ophthalmic artery, and the short posterior ciliary artery, the blood flow volume of the peripapillary retina (PPR), intraocular pressure (IOP), ocular perfusion pressure (OPP) and pulse rate (PR) were measured before treatment, 2 hours after the initial instillation, and after the last instillation on the 7th day. In the control experiments, 30  $\mu$ l of placebo was instilled in both eyes, and the above parameters were measured according to the same time schedule as in the first experiments.

**Results** : In the carteolol-treated eyes, the systolic maximum ( $p=0.012$ ) and diastolic minimum ( $p=0.019$ ) blood flow velocities of the ophthalmic artery, and the blood flow volume of the superior ( $p=0.003$ ), central ( $p=0.001$ ) and inferior ( $p=0.000$ ) PPR showed significant increases in the first experiments compared with the control experiments. IOP and OPP in both eyes showed significant reduction in the first experiments compared with the control study.

**Conclusion** : These results indicated that topical carteolol hydrochloride increases the blood flow of the intraorbital microcirculation and PPR. (J Jpn Ophthalmol Soc 104 : 226—231, 2000)

**Key words** : Carteolol hydrochloride, Ocular blood flow dynamics, Color Doppler imaging, Scanning laser Doppler flowmetry, Normal human eye

別刷請求先：173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部眼科学教室 水木 健二  
(平成10年2月24日受付, 平成11年9月21日改訂受理)

Reprint requests to: Kenji Mizuki, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received February 24, 1998 and accepted in revised form September 21, 1999)

## I 緒 言

緑内障性視神経障害の病態には、眼圧上昇による機械的圧迫と乳頭内末梢循環障害の両者の関与<sup>1)</sup>が考えられていることから、薬剤の選択には、眼圧下降作用とともに眼循環動態への作用が重要視されている。緑内障治療に汎用されている非選択性 $\beta$ 遮断薬点眼は $\beta$ 遮断作用により血管収縮を生ずる可能性<sup>2)3)</sup>があるが、塩酸カルテオロールは非選択的 $\beta$ 遮断作用とともに内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity, ISA)<sup>4)~6)</sup>、血管内皮依存性の血管弛緩作用<sup>7)</sup>、および $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗薬様の血管拡張作用<sup>8)</sup>を併せ持つことが報告されている。既に、山崎ら<sup>9)</sup>は BFA システム (東洋メディカル) を用いて 2% 塩酸カルテオロール点眼後に人眼脈流量が有意に増加すること、また Tamaki ら<sup>10)11)</sup>はレーザーサブセル末梢循環解析機を用い、2% 塩酸カルテオロール点眼が家兎および人眼の視神経乳頭末梢血流を増加することを報告している。しかしながら、塩酸カルテオロール点眼の人眼球後の眼窩内微小循環系への影響については未だ報告はなく、また、網膜血流への影響についてはレーザー Doppler 法を用いた 1% 塩酸カルテオロール単回点眼は網膜血流に変化がないとされる<sup>12)</sup>が、連続点眼の影響についてはこれまで報告がない。

既に、我々は緑内障領域における眼循環動態の変化について超音波カラードップラ法を用い、緑内障眼では正常眼と比較し、球後の眼窩内微小循環系の有意な血流速度低下と末梢血管抵抗の上昇を報告<sup>13)~15)</sup>した。さらに、走査型レーザー Doppler フローメータを用い、緑内障性視神経障害の進行に伴い網膜組織血流量も減少することを報告<sup>16)</sup>した。

そこで今回、2% 塩酸カルテオロールの 1 週間連続点眼による人眼球後の眼窩内微小循環系の血行動態、および視神経乳頭周囲網膜組織血流の影響について検討を行った。

## II 実験方法

### 1. 対 象

全身の疾患および軽度近視以外の眼科的疾患を有さず、喫煙歴のない健常者 10 名 [男性 6 名、女性 4 名、年齢  $34 \pm 8$  (平均値  $\pm$  標準偏差) 歳、24~47 歳] を対象とした。実験前日から実験終了まで、カフェインおよびアルコール含有飲料の摂取と過度の運動は禁止した。すべての測定対象者から同意を得てから測定を実施した。

### 2. 方 法

実験第 1 日の午前 10 時に両眼の眼圧、上腕動脈血圧および脈拍を測定後、両眼について超音波カラードップラ法による球後の眼窩内微小血管血流速度測定、Heidelberg Retina Flowmeter (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, ドイツ; HRF) による視神経乳頭周囲組織

血流量測定を行った。その直後に無作為盲検法により片眼に 2% 塩酸カルテオロール (2% ミケラン<sup>®</sup>点眼薬、大塚製薬) 30  $\mu\text{l}$ 、他眼に基剤 30  $\mu\text{l}$  を点眼した。点眼 2 時間後に点眼前と同様の測定を行った。第 1 日の測定終了以後、1 日 2 回 (午前 10 時および午後 8 時) 片眼に 2% 塩酸カルテオロール、他眼に基剤を 7 日間点眼し、点眼開始 7 日後の午前 12 時に再度点眼前と同様の測定を行った。

その後、2 か月間の wash-out 期間をおき、対照実験として基剤を用いた実験を行った。2% 塩酸カルテオロール点眼実験と同様に、実験第 1 日の午前 10 時に両眼の眼圧、上腕動脈血圧および脈拍を測定後、両眼について超音波カラードップラ法による球後の眼窩内微小血管血流速度測定、HRF による視神経乳頭周囲組織血流量測定を行った。その直後に両眼に基剤 30  $\mu\text{l}$  を点眼した。点眼 2 時間後に点眼前と同様の測定を行った。第 1 日の測定終了以後、1 日 2 回 (午前 10 時および午後 8 時) 両眼に基剤を 7 日間点眼した。点眼開始 7 日後の午前 12 時に再度点眼前と同様の測定を行い対照実験を終了した。

#### 1) 球後の眼窩内微小血管血流速度測定

超音波カラードップラ型血流イメージング装置 (SSA-380 A, 東芝) に 7.5 MHz セクター型小児心臓用プローブ (PVF-70 FT, 東芝) を接続し、球後の眼窩内微小血管の血流速度測定を行った。測定は既報<sup>13)~15)</sup>に準じて被検者を仰臥位安静に保ち、閉瞼した状態でゲルとして hydroxyethylcellulose (スコピゾール<sup>®</sup>, 千寿) を塗布し、上眼瞼に超音波プローブを接触させ、眼窩深部外側から視神経と交差し、眼窩前方内側へ向かう眼動脈、視神経内中央を走行し視神経乳頭へ向かう網膜中心動脈、視神経に並行し視神経乳頭近傍へ向かう短後毛様動脈の外側枝、内側枝を同定し、超音波断層像から Doppler ビームと各血管との成す角度  $\theta$  を求め、Doppler の法則に基づき、角度補正を行った上で血流速度波形を解析した。計測は、B モード断層像から、視神経乳頭上縁から 15 mm 内側で、かつ、眼窩内壁鼻側を走行する眼動脈の一点、視神経乳頭上縁から 5 mm 内側の網膜中心動脈、短後毛様動脈の外側枝と内側枝の各一点において、収縮期最高血流速度 ( $V_{\text{max}}$ )、拡張期最低血流速度 ( $V_{\text{min}}$ )、および末梢血管抵抗指数 (resistivity index, RI) を測定した。RI は  $\text{RI} = (V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{max}}$  の式<sup>17)</sup>から算出した。なお、点眼前、点眼 2 時間後、および 7 日間連続点眼後の血流速度測定は、B モード断層像に描写させる血管像に基づき、各対象眼ごとに同一点において測定を行った。

#### 2) 視神経乳頭周囲網膜組織血流量測定

HRF を用い、既報<sup>16)</sup>に準じて比較暗室で約 2 m 遠方の指標を固視させ、普通瞳孔下で施行した。画像入力には網膜表層に焦点を合わせ、視神経乳頭辺縁を含めて乳頭周囲耳側網膜を 1 眼 3~4 回の画像入力を行った。画像入力後、視神経乳頭辺縁から約 100  $\mu\text{m}$  の距離の耳側網膜上方、中央、下方の 3 点について  $10 \times 10$  pixel の正方形領域

設定(約 100×100 μm)で、血流速度(Velocity)、血流量(Volume)を 3 回ずつ同一検者が測定した。測定結果は Michelson ら<sup>18)</sup>の報告に基づき、画像の反射の指標である DC 値が 80~150 までの結果を採用した。なお、点眼前、点眼 2 時間後、および 7 日間連続点眼後の網膜組織血流量測定は、獲得された反射眼底画像に基づき、各対象眼ごとに同一領域において測定を行った。

3) 眼圧、上腕動脈血圧および脈拍測定

眼圧測定は、0.4% 塩酸オキシブプロカイン(ペノキシル®、参天製薬)の点眼およびフルオレセイン紙(フローレス試験紙、昭和薬品化工)の塗布後、applanation tonometer(Haag-streit, Bern, スイス)により行った。上腕動脈血圧および脈拍測定は、自動血圧計(HEM-722 C, オムロン)により行った。ここで、収縮期血圧を BPs、拡張期血圧を BPd とすると、平均血圧(BPm)は次式により算出した。

$$BPm = BPd + 1/3(BPs - BPd)$$

さらに、眼灌流圧(OPP)は BPm および眼圧(IOP)から、次式のごとく定義した。

$$OPP = 2/3 BPm - IOP$$

なお、統計処理はすべて二元配置分散分析(Two-way analysis ANOVA)を用い、有意水準が 5% 未満のものを統計学的に有意とした。

III 結 果

1. 球後の眼窩内微小血管血流速度

カルテオロール点眼側では、カルテオロール点眼実験時には対照実験時と比較し、眼動脈血流速度の Vmax(p=0.012)と Vmin(p=0.019)に有意な増加があり、経時的にも対照実験時と比較して、点眼 2 時間後 Vmax(p=0.014), Vmin(p=0.030)と連続点眼 7 日間後 Vmax(p=0.000), Vmin(p=0.019)に有意差があった(表 1)。一方、基剤点眼側では、カルテオロール点眼実験時と対照実験時において有意差はなかった(表 2)。

2. 視神経乳頭周囲網膜組織血流測定

カルテオロール点眼側では、カルテオロール点眼実験時には対照実験時と比較し、乳頭耳側網膜の上方、中央、下方のすべての領域で Velocity(上方:p=0.014, 中央:p=0.005, 下方:p=0.000)と Volume(上方:p=0.003, 中央:p=0.001, 下方:p=0.000)の有意な増加があり、経時的にも対照実験時と比較し、点眼 2 時間後の耳側網膜下方の Velocity(p=0.007)と Volume(p=0.022), 連続点眼 7 日間後では耳側網膜の上方の Velocity(p=0.002)と下方の Velocity(p=0.001), また、耳側網膜下方の Velocity(p=0.001)と Volume(p=0.002)に有意差があった(表 3)。

3. 眼圧、眼灌流圧、心拍数

一方、基剤点眼側では、カルテオロール点眼実験時と対照実験時において有意差はなかった(表 4)。

眼圧はカルテオロール点眼側では、カルテオロール点眼実験時には対照実験時と比較し有意な眼圧下降(p=0.000)があり、経時的にも対照実験時と比較し、点眼 2 時間後(p=0.002)と連続点眼 7 日間後(p=0.026)に有意差があった。基剤点眼側においても、カルテオロール点眼実験時と対照実験時と比較し有意な眼圧下降(p=0.000)があり、経時的にも対照実験時と比較し点眼 2 時間後に有意差(p=0.002)があった。

眼灌流圧はカルテオロール点眼側、基剤点眼側ともに

表 1 2% 塩酸カルテオロール点眼側の眼窩内微小血管血流速度の変動

	対照実験			カルテオロール点眼実験			ANOVA P-value
	点眼前	2 時間後	7 日間後	点眼前	2 時間後	7 日間後	
網膜中心動脈							
Vmax (cm/s)	7.7±2.5	7.6±2.5	7.8±3.1	7.3±1.8	7.5±2.3	7.0±1.3	0.715
Vmin (cm/s)	1.6±0.9	1.8±0.9	1.6±0.9	1.4±0.9	1.8±0.9	1.7±0.3	0.545
RI	0.80±0.08	0.78±0.10	0.81±0.10	0.81±0.10	0.75±0.07	0.74±0.07	0.178
眼動脈							
Vmax (cm/s)	21.5±5.5	20.7±4.2	20.7±4.4	20.4±5.7	25.6±5.4*	27.4±3.9**	0.012
Vmin (cm/s)	3.9±1.6	3.8±1.3	3.9±1.2	3.6±1.3	5.1±1.8*	5.4±2.0*	0.019
RI	0.82±0.06	0.82±0.04	0.80±0.08	0.78±0.18	0.80±0.05	0.80±0.07	0.768
短後毛様動脈外側枝							
Vmax (cm/s)	8.8±2.4	7.5±2.0	8.4±1.8	8.2±1.5	8.0±2.2	8.8±1.9	0.228
Vmin (cm/s)	2.2±0.8	2.2±0.7	2.4±0.6	1.9±0.8	2.1±0.7	2.2±0.9	0.889
RI	0.75±0.08	0.70±0.07	0.72±0.06	0.76±0.11	0.73±0.06	0.75±0.08	0.866
短後毛様動脈内側枝							
Vmax (cm/s)	7.9±1.9	7.3±1.2	7.5±1.6	7.7±1.4	7.7±1.4	7.4±1.1	0.261
Vmin (cm/s)	2.1±0.9	2.0±0.9	2.0±0.9	1.9±0.7	1.9±0.8	1.7±0.6	0.896
RI	0.72±0.12	0.72±0.12	0.73±0.11	0.75±0.09	0.76±0.08	0.74±0.07	0.972

平均値±標準偏差 n = 10

ANOVA : analysis of variance. Vmax : 収縮期最高血流速度, Vmin : 収縮期最低血流速度, RI : 末梢血管抵抗指数  
カルテオロール点眼実験の値と対照実験の値の差 \* : P<0.05, \*\* : P<0.01 (paired t-test)

表2 基剤点眼側の眼窩内微小血管血流速度の変動

	対照実験			カルテオロール点眼実験			ANOVA P-value
	点眼前	2時間後	7日間後	点眼前	2時間後	7日間後	
網膜中心動脈							
Vmax (cm/s)	7.4±1.8	7.4±2.6	7.2±2.4	7.0±1.8	6.8±1.1	5.8±0.6	0.481
Vmin (cm/s)	1.7±0.4	1.6±0.6	1.6±0.4	1.6±0.4	1.4±0.4	1.6±0.6	0.727
RI	0.76±0.06	0.75±0.10	0.76±0.07	0.76±0.06	0.80±0.04	0.73±0.08	0.174
眼動脈							
Vmax (cm/s)	22.5±7.8	24.7±11.0	24.1±5.5	24.0±5.4	26.1±6.1	28.3±7.1	0.436
Vmin (cm/s)	4.2±2.1	5.1±3.0	4.1±2.0	4.0±1.8	5.0±1.4	5.5±1.8	0.247
RI	0.82±0.07	0.79±0.11	0.83±0.07	0.83±0.07	0.81±0.04	0.80±0.06	0.325
短後毛様動脈外側枝							
Vmax (cm/s)	7.7±2.1	7.5±2.5	7.6±2.7	7.8±2.9	8.1±2.6	8.3±2.8	0.822
Vmin (cm/s)	1.4±0.8	1.4±0.7	1.4±0.7	1.1±0.7	2.1±1.1	1.5±0.8	0.155
RI	0.82±0.11	0.81±0.09	0.82±0.07	0.86±0.08	0.75±0.08	0.81±0.07	0.239
短後毛様動脈内側枝							
Vmax (cm/s)	7.4±2.0	8.0±2.0	7.5±2.3	7.1±1.8	8.0±2.0	7.8±2.4	0.889
Vmin (cm/s)	1.9±0.8	1.9±1.1	1.5±1.0	1.4±0.8	1.7±0.8	1.6±0.5	0.439
RI	0.74±0.11	0.74±0.15	0.78±0.14	0.79±0.13	0.78±0.09	0.77±0.08	0.640

表3 2%塩酸カルテオロール点眼側の乳頭周囲網膜組織血流量の変動

	対照実験			カルテオロール点眼実験			ANOVA P-value
	点眼前	2時間後	7日間後	点眼前	2時間後	7日間後	
耳側網膜上方							
Velocity	0.86±0.27	0.88±0.26	0.85±0.26	0.86±0.24	1.01±0.25	1.14±0.32*	0.014
Volume	15.00±2.46	15.38±2.07	15.03±2.00	15.13±2.02	16.78±2.64	18.86±2.63*	0.003
耳側網膜中央							
Velocity	1.04±0.4	1.01±0.31	1.01±0.31	0.97±0.30	1.15±0.41	1.18±0.43	0.005
Volume	17.42±6.34	16.84±4.51	16.92±4.78	16.94±5.28	19.21±6.61	20.52±6.90	0.001
耳側網膜下方							
Velocity	0.87±0.26	0.82±0.24	0.79±0.22	0.84±0.21	1.01±0.21*	1.17±0.28*	0.000
Volume	15.70±3.43	14.84±2.95	14.91±2.83	15.15±2.92	16.59±2.69*	20.18±4.55*	0.000

(arbitrary unit)

Velocity: 血流速度, Volume: 血流量

カルテオロール点眼実験の値と対照実験の値の差 \*: P&lt;0.01 (paired t-test)

表4 基剤点眼側の乳頭周囲網膜組織血流量の変動

	対照実験			カルテオロール点眼実験			ANOVA P-value
	点眼前	2時間後	7日間後	点眼前	2時間後	7日間後	
耳側網膜上方							
Velocity	1.05±0.57	1.02±0.53	1.04±0.53	0.92±0.37	1.10±0.53	1.09±0.42	0.168
Volume	16.40±5.78	16.05±5.63	16.39±5.48	15.04±3.07	16.63±5.04	17.75±5.36	0.070
耳側網膜中央							
Velocity	1.08±0.45	1.11±0.53	0.99±0.40	1.05±0.50	1.02±0.60	1.02±0.45	0.637
Volume	17.45±4.36	17.38±4.11	16.12±2.98	16.12±3.79	17.34±4.87	15.64±2.92	0.464
耳側網膜下方							
Velocity	1.06±0.68	0.97±0.62	1.00±0.64	1.02±0.59	1.23±0.60	1.13±0.52	0.068
Volume	15.76±5.19	15.92±5.03	15.93±5.07	16.34±4.74	18.47±4.74	17.64±5.82	0.166

カルテオロール点眼実験時には対照実験時と比較し、有意な下降(カルテオロール点眼側: p=0.031, 基剤点眼側: p=0.003)があった。

心拍数には有意な変化はなかった(表5)。

#### IV 考 按

塩酸カルテオロールは非選択的β遮断作用による眼圧下降作用とともに、それ以外の作用として、ISA<sup>1)</sup>、血管

表5 血圧, 脈拍, 眼圧, 眼灌流圧の変動

	対照実験			カルテオロール点眼実験			ANOVA P-value
	点眼前	2時間後	7日間後	点眼前	2時間後	7日間後	
脈拍(拍/分)	73±14	73±12	71±15	73±14	67±8	67±7	0.218
IOPc (mmHg)	12.4±2.5	12.4±2.4	12.2±2.4	12.5±2.7	9.4±1.4**	10.7±1.4*	0.000
IOPp (mmHg)	12.7±2.8	12.5±2.5	12.7±2.3	12.5±2.7	9.4±1.7**	11.1±2.1	0.016
OPPc (mmHg)	48.3±7.7	48.2±8.0	48.3±7.7	48.3±7.3	44.9±5.9	43.9±7.2	0.031
OPPp (mmHg)	48.3±7.7	48.7±7.7	49.0±8.6	48.3±7.3	44.6±5.9*	43.5±7.4**	0.003

IOPc: 2% 塩酸カルテオロール点眼側の眼圧, IOPp: 基剤点眼側の眼圧,  
OPPc: 2% 塩酸カルテオロール点眼側の眼灌流圧, OPPp: 基剤点眼側の眼灌流圧  
カルテオロール点眼実験の値と対照実験の値の差 \*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (paired t-test)

内皮依存性の血管弛緩作用<sup>7)</sup>, および Ca<sup>2+</sup>拮抗薬様の血管拡張作用<sup>8)</sup>を示すことが報告されているが, 逆にβ遮断作用では血管が収縮する可能性<sup>23)</sup>があり, *in vitro* による基礎実験では<sup>22)</sup>塩酸カルテオロール投与で家兔の毛様動脈は収縮するとの報告もある. しかしながら, 今回の2% 塩酸カルテオロール点眼実験では, 対照実験と比較しカルテオロール点眼側において, 点眼後に超音波カラードップラ法により眼動脈血流速度の上昇とHRFにより視神経乳頭周囲網膜組織血流量の増加があった. この結果は, 明らかに点眼局所にβ遮断作用以外の作用が働いたことが推定される.

超音波カラードップラ法においては, 血流速度の測定部位より末梢の血管抵抗が低下すると, その部位で得られた最低血流速度は上昇し, 末梢血管抵抗指数は低下することが明らかにされている<sup>19)20)</sup>. また, HRFによる測定ではカルテオロール点眼側で視神経乳頭周囲網膜組織血流量の増加を示した結果は, 超音波カラードップラ法による測定結果と連動していることが推定され, カルテオロール点眼局所における眼内外の血行動態の変化はβ遮断作用以外の血管弛緩作用と考えられる.

玉置ら<sup>23)</sup>のレーザースペックル法を用いた検討結果では, 視神経乳頭末梢循環の指標である視神経乳頭 normalized blur (NB) 値が, 処置眼, 非処置眼ともに有意に増加している. これに対し, 今回の実験ではカルテオロール点眼側だけに眼循環動態の変化がみられ, 基剤点眼側には有意な変化はなかった. さらに, 山崎ら<sup>9)</sup>のBFAシステムを用いた報告では, 処置眼のみに1分当たりの脈流量の有意な増加があり, 非処置眼では有意な変動はない. このようにさまざまな結果が報告されている理由として, 検討に用いられたβ遮断薬の違いや点眼期間の設定の他に, 眼循環動態の測定方法の違いや測定結果の再現性の問題などが考えられ, 今後の課題である.

今回の2% 塩酸カルテオロール点眼実験では, カルテオロール点眼側のみならず基剤点眼側にも対照実験とを比較し, 点眼後に有意な眼圧下降作用がみられた結果は, 塩酸カルテオロールの全身吸収による非選択的β遮断作用の効果と考えられる.

眼内組織血行動態において, 眼内血流量には, 眼灌流圧の変化に対し眼内血流量を一定に維持しようとする自動調節機構が存在し, 眼内血流量は眼灌流圧/血管抵抗に比例することが知られている<sup>21)</sup>. 今回の実験において, カルテオロール点眼側および基剤点眼側では, 点眼実験時には対照実験時と比較し眼灌流圧が有意に低下したにも拘らず, カルテオロール点眼側のみにおいて, 乳頭周囲網膜組織血流量が有意に増加した結果は, 眼内血流量に対する自動調節機構の作用とは異なり, 眼灌流圧低下に影響されず点眼側局所におけるβ遮断作用以外の血管拡張作用により血管抵抗が低下したことが推論される. 一方, 基剤点眼側においては, 点眼実験時に有意な眼灌流圧の低下を示したにも拘らず, 乳頭周囲網膜組織血流量に変化がなかった結果は, 自動調節機構が優位に作用したものと推論される.

本実験において2% 塩酸カルテオロールは, 局所および全身吸収による非選択的β遮断作用によって両眼の眼圧下降作用を示し, 点眼側においては塩酸カルテオロールが併せ持つ非選択的β遮断作用以外の特異的末梢血流増加作用を示すことが明らかとなった.

稿を終えるに当たり, ご校閲頂いた日本大学医学部眼科学教室 澤 充教授に深謝いたします.

なお, 本研究は平成10年度文部省科学研究費補助金, 基盤研究C(課題番号10671660)の補助を受けた.

## 文 献

- 1) **Flammer J**: Psychophysics in glaucoma. A modified concept of the disease. *Doc Ophthalmol Pro Ser* 43: 11—17, 1985.
- 2) **Cruickshank JM**: The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am Heart J* 100: 160—178, 1980.
- 3) **Martin XD, Rabineau PA**: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 27: 526—530, 1989.
- 4) **Yabuchi Y, Kinoshita D**: Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3, 4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a

- new potent  $\beta$ -adrenergic blocking agent. *Jpn J Pharmacol* 24: 853—861, 1974.
- 5) **Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH**: How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic 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.
  - 6) **Frishman W**: The significance of intrinsic sympathomimetic activity in beta-adrenoreceptor blocking agents. *Cardiovasc Review and Reports* 3: 503—512, 1982.
  - 7) **Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM**: Endothelium-dependent effects of carteolol. *J Pharmacol Exp Ther* 247: 590—595, 1988.
  - 8) **Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L**: The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 38: S 125—S 134, 1994.
  - 9) **山崎 齊, 馬場裕行, 所 敬**: チモロール及びカルテオロール点眼による眼脈流量の変化. *日眼会誌* 96: 973—977, 1992.
  - 10) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Tomidokoro A, Nagahara M**: Effects of topical adrenergic agents on tissue circulation in rabbit and human optic nerve head evaluated with laser speckle tissue circulation analyzer. *Surv Ophthalmol* 42: S 52—S 63, 1997.
  - 11) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Tomidokoro A, Nagahara M**: Effect of beta-blockers on tissue blood flow in the human optic nerve head. *Curr Eye Res* 16: 1102—1110, 1997.
  - 12) **Grunwald JE, Delehanty J**: Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1853—1856, 1992.
  - 13) **Yamazaki Y, Hayamizu F**: Color Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in glaucomatous and normal subjects. *Jpn J Ophthalmol* 38: 317—321, 1994.
  - 14) **Yamazaki Y, Hayamizu F**: Comparison of flow velocity of ophthalmic artery between primary open angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 79: 732—734, 1995.
  - 15) **Yamazaki Y, Drance SM**: The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 124: 287—295, 1997.
  - 16) **早水扶公子, 田中千鶴, 山崎芳夫**: 正常眼圧緑内障における視野障害と視神経乳頭周囲網膜血流との関係. *臨眼* 52: 627—630, 1998.
  - 17) **Planiol T, Poucelot L, Pottier J-M, Degiovanni E**: Etude de la circulation carotidienne par les methodes ultrasoniques et la thermographie. *Rev Neurol* 126: 127—141, 1972.
  - 18) **Michelson G, Schmauss B**: Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 79: 1126—1132, 1995.
  - 19) **Spencer JA, Giussani DA, Moore PJ, Hanson MA**: In vitro validation of Doppler indices using blood and water. *J Ultrasound Med* 10: 305—308, 1991.
  - 20) **Noordam MJ, Wladimiroff JW, Lotgering FK, Struijk PC, Tonge HM**: Fetal blood flow velocity waveforms in relation to changing peripheral vascular resistance. *Early Hum Dev* 15: 119—127, 1987.
  - 21) **Alm A**: Ocular circulation, In: Hart WM Jr, et al (Eds): *Adler's Physiology of the Eye* (9th ed), St Louis, CV Mosby, 198—227, 1992.
  - 22) **Hayashi-Morimoto R, Yoshitomi T, Ishikawa H, Hayashi E, Sato Y**: Effects of  $\beta$  antagonists properties in rabbit ciliary artery. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. (in press)
  - 23) **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. *日眼会誌* 100: 55—62, 1996.