

ラタノプロストおよびチモロール併用点眼のサル網膜血管血流量 および視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響

石井 清¹⁾, 新家 眞²⁾

¹⁾大宮赤十字病院眼科, ²⁾東京大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：チモロールとラタノプロストをカニクイサルに併用点眼し、網膜血管血流量および視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響を非侵襲的に検討した。

対象および方法：カニクイサル 8 匹を対象とし、片眼にラタノプロスト (0.005%) を 1 日 1 回 30 μ l, チモロール 0.5% を 1 日 2 回 30 μ l, 他眼に生理食塩水を 6 日間点眼した。網膜血管血流測定は上下耳側網膜静脈を網膜血管血流測定装置 (Kowa 社製) で、視神経末梢血流速度はレーザースペckル末梢循環解析機で測定した。血流、眼圧、血圧、脈拍の測定は、点眼前、第 2 日目点眼 4 時間後、最終日点眼の 4 時間後とした。

結 果：網膜血管血流量は、第 2 日目点眼 4 時間後に点眼側でのみ低下したが、最終日点眼 4 時間後に有意な

変化はなかった。視神経末梢血流速度の定量的指数 normalized blur (NB) 値は 6 日間点眼後、点眼前に比べ 10 %, 対照側に比べ 7% 増加した。眼圧は点眼側、対照側においてそれぞれ点眼前に比べ 7.8 ± 2.7 (平均値 $\pm$ 標準偏差), 3.6 ± 4.3 mmHg 低下した。

結 語：チモロールとラタノプロストの 6 日間併用点眼後、サル網膜血管血流量は変化せず、視神経乳頭末梢循環は増加することが推定された。(日眼会誌 104: 3—10, 2000)

キーワード：ラタノプロスト, チモロール, 視神経乳頭末梢循環, 網膜血管血流量, カニクイサル

Combined Effect of Topical Latanoprost and Timolol on Retinal Blood Flow and Tissue Circulation in the Optic Nerve Head in Cynomolgus Monkeys

Kiyoshi Ishii¹⁾ and Makoto Araie²⁾

¹⁾Eye Clinic, Omiya Red Cross Hospital

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

Abstract

Purpose : To evaluate the combined effect of topical latanoprost and timolol on the retinal blood flow and the tissue circulation of the optic nerve head (ONH) in cynomolgus monkeys.

Materials and Methods : 30 μ l of latanoprost (0.005%) was instilled once daily and timolol (0.5%) twice daily into one eye, and physiological saline as a control into the other eye of 8 cynomolgus monkeys for 6 days. Blood velocity through the retinal veins was measured using a KOWA Laser Speckle Blood Flow Meter. The ONH tissue blood velocity normalized blur (NB_{ONH}) was measured using a Laser Speckle Tissue Circulation analyzer. Retinal blood flow, NB_{ONH}, intraocular pressure (IOP), blood pressure, and pulse rate were measured before the first instillation, 4 hours after the first instillation on the 2nd experimental day, and 4 hours after the last instillation.

Results : After the first instillation on the 2nd ex-

perimental day, the retinal blood flow was decreased to below the baseline, but 6-day instillation caused no significant change from the baseline. Six-day instillation increased the NB_{ONH} in the treated eyes by 10% from the baseline and by 7% from that in the fellow control eye. After 6-day instillation, the IOP was lowered by 7.8 ± 2.7 (mean $\pm$ standard deviation) mmHg and 3.6 ± 4.3 mmHg in the treated and control eyes, respectively.

Conclusion : The results suggest that 6-day instillation of latanoprost once daily and timolol twice daily has no significant effect on the retinal blood flow, and significantly increases the ONH tissue blood velocity in monkey eyes. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 3—10, 2000)

Key words : Latanoprost, Timolol, Retinal blood flow, Optic nerve head circulation, Cynomolgus monkey

別刷請求先：338-0001 与野市上落合 903 大宮赤十字病院眼科 石井 清

(平成 11 年 2 月 15 日受付, 平成 11 年 7 月 19 日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyoshi Ishii, M.D. Eye Clinic, Omiya Red Cross Hospital. 903 Kamiyochiai Yono 338-0001, Japan

(Received February 15, 1999 and accepted in revised form July 19, 1999)

I 緒 言

緑内障性視神経乳頭障害因子として、眼圧上昇による機械的障害の他に乳頭の循環障害の関与が推定されている^{1)~3)}。したがって、緑内障治療薬を用いる際には、その眼圧下降作用の他に視神経乳頭循環に対する影響を念頭に置く必要があると考えられる。

緑内障治療薬として最近様々な点眼薬が開発されている。特にプロスタグランジン(PG)関連物質であるラタノプロストは注目を集めており、その優れた眼圧下降作用のため広く用いられるようになりつつある^{4)~7)}。かねてから臨床的に使用されている交感β遮断薬であるチモロールとラタノプロストを併用する場合が臨床で多々あるが^{8)~11)}、この両剤併用の眼血流に対する影響の検討を行うことは、緑内障治療上有用であると考えられる。何故なら、PG製剤は眼圧下降作用がuveoscleral outflowの増加によるものといわれているが^{12)~14)}、このためβ遮断剤と併用した場合、チモロールが後眼部に通常状態よりも多く移行し、β₂遮断作用で末梢循環を低下させる可能性^{15)~16)}および両剤併用による大幅な眼圧低下により、眼灌注圧が上昇し末梢循環が増加する可能性の双方が考えられるからである。我々はレーザースペックル現象を応用した非侵襲的方法^{17)~20)}を用いて、チモロールおよびラタノプロスト併用点眼のカニクイサル網膜血管血流量および視神経乳頭末梢循環に及ぼす影響について検討し、興味ある知見を得たので報告する。

II 対象および方法

1. 実験動物と薬剤

体重3.0~6.5 kgの成熟カニクイサル8匹[年齢5.8±0.4(平均値±標準偏差)歳、雄3匹、雌5匹]を用いた。飼育室、実験室の環境は午前7時から午後7時の12時間照明(40~100 luxs)、室温25°、湿度60%とした。

使用点眼薬剤として、0.005% ラタノプロスト、および0.5% チモロール(チモプトール®, 参天製薬)を使用した。ラタノプロストは分子量432.58のPGF_{2α}-isopropyl esterの誘導体(13, 14-dihydro-15(R)-17-phenyl-18, 19, 20-trinor-PGF_{2α} isopropyl ester)で、Pharmacia-Upjohn(Uppsala, スウェーデン)から提供された。

網膜血管血流は網膜血管血流測定装置(BF-1000 α, 興和)^{17)~18)}を、視神経末梢循環はレーザースペックル眼底末梢循環解析機^{19)~20)}を用いて測定した。

2. 網膜血管血流量測定装置の原理

本装置の測定原理は、Suzukiら^{17)~18)}の報告に詳述されているので、ここでは概要のみを述べる。

網膜血管内血流速度をレーザースペックル現象を用いて測定し、網膜血管径測定を同時に行うことにより、網膜血管内血流量を測定するものである。

網膜血管血流測定装置はHe-Neアルゴンレーザー(波

長632.8 nm, Spectra Physics, 米国)、光電子増倍管(浜松フォトニクス)光子計数ユニット、デジタルコリレーター、マイクロコンピュータ、これにPCDラインセンサー(S 2304, 浜松フォトニクス)を用いた網膜血管径測定装置を眼底カメラ(fx-50 C, 興和)に内蔵させている。

眼底カメラで観察しながらHe-Neレーザー(照射レーザー光径は網膜上で約1.0 mm, レーザーパワー38.0 mW/cm²)を目的とする血管に照射し、反射レーザー光を直径100 μm, 網膜上で約20 μmに相当するピンホールを通して光電管増倍管(PM)で検出する。この検出信号を光子計数ユニット(PCU)で処理した後、デジタルコリレーターおよびマイクロコンピュータで自己相関が半分になる時の遅れ時間を相関時間(τ_c)と定義、この値から網膜血管内血流速度を算出する¹⁷⁾。また、血流速度測定と同時に、ハロゲンランプからの光を中心波長570 nm(半径幅約25 nm, 最大透過率約80%)の干渉フィルタを通して眼底上に照射し(照射範囲は直径約1.5 mmの範囲内)、その反射光を結像光学系により約5倍に拡大してラインセンサー上に結像し、その結果として得られた信号から画像処理によって網膜血管径を決定、さらに、その値に対して測定軸のずれ補正を行った後、測定眼の屈折度数、眼軸長のデータとを基にLittemann²¹⁾の報告に準拠した方式により絶対値に換算する¹⁸⁾。測定時間は1.0秒間で、網膜血管血流速度および血管径は8回(1回の測定時間1/8秒)測定され、その平均値が出力される。今回は5秒おきに10回測定し、最大値と最小値を除いた8回の測定値を平均して、1回の測定値とした。

3. レーザースペックル眼底末梢循環解析機の測定原理

本装置の測定原理については、Tamakiら^{19)~20)}の報告に詳述されているので、ここでは概要のみを述べる。

本装置の光学系は半導体レーザー(波長808 nm)およびエリアセンサー(縦100×横100画素, BASIS型, キャノン)を装置した眼底カメラ(TRC-WT 3®, トプコン)から成る。ハロゲンランプから眼底照明光路にダイロクミラーを挿入し、半導体レーザーを眼底に照射する。1.5×1.5 mmのレーザー照射内のうち、測定部位である0.72×0.72 mmの眼底領域で散乱したレーザー光は、100×100画素のエリアセンサー上に結像する。センサー画面上には眼底において散乱したレーザー光が干渉し合い、スペックルパターンが形成され、血流の速い所ほどパターンのぶれが大きくなると考えられている^{22)~23)}。エリアセンサーは、毎秒540フレームの高速走査が可能であり、64フレーム分の画像が連続的にメモリーに記憶され、これをマイクロコンピュータで読み出す。ここで、各画素におけるスペックルパターンのぶれを表すnormalized blur(NB)値^{19)~20)}を組織血流速度の指標とし、このNB値の分布を末梢血流速度分布としてカラーモニター上に二次元カラーマップで表示する。64フレーム分の画

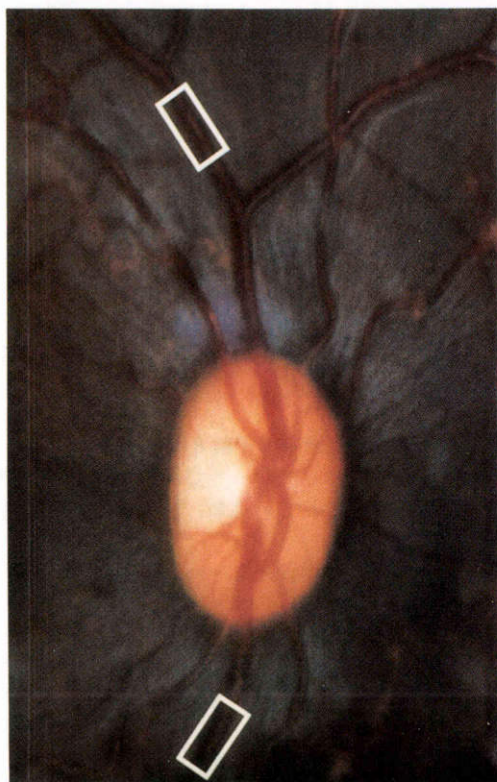


図 1 網膜血管血流量解析部位.

カニクイサル視神経乳頭耳側の上・下網膜静脈血管部位(四角部分)の血流量を解析した.

像の記録に 7 秒, データ解析に約 5 秒を要するため, 操作時間を含めて約 15 秒毎の測定が可能である. 今回は 30 秒おきに 5 回測定し, 最大値と最小値を除いた 3 回の測定値を平均して, 1 回の測定値とした.

4. 実験方法

実験 1: 網膜血管血流量および視神経乳頭血流速度測定の再現性

対象としたカニクイサル 8 匹 16 眼を用い, 24 時間間隔および 1 週間間隔での網膜血管血流量および視神経乳頭血流速度のばらつきについて, 再現性指数により検討した.

実験においては, すべて我々が以前報告した monkey chair²⁴⁾を使用した. なお, カニクイサルを monkey chair に保定する場合, 必要に応じて塩酸ケタミン(ケタラール[®]) 約 0.4~1.0 mg/kg の筋肉内注射による鎮静を行った. カニクイサルを monkey chair に保定後, 0.5% トロピカミド(ミドリリン M[®], 参天製薬)による散瞳を行い, 塩酸ケタミン(ケタラール[®]) 8~13 ml/kg による全身麻酔下で測定を行った.

網膜血管血流量測定の対象となる網膜血管は, 視神経乳頭から 0.5~1.5 乳頭径離れた部位の耳側上下方網膜静脈とした(図 1). 視神経乳頭血流速度の測定点は, 視神経乳頭耳側の網膜血管のみえない部位とした(図 2). また, 全経過を通して同一部位の測定を行うために, 眼底写

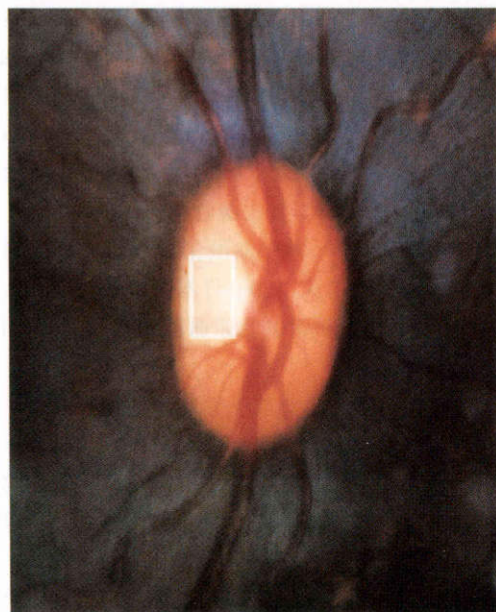


図 2 視神経乳頭末梢血流速度解析部位.

カニクイサル視神経乳頭の表在血管のみえない部位(四角部分)の末梢循環を解析した.

真を撮影し, 各測定毎に部位の確認を行った.

1 回目の測定後, 一度麻酔を覚醒させ, 24 時間後さらに 1 週間後に同一部位の測定を行った. なお, ここでは 1 回目の測定値(V1)と 24 時間後の 2 回目および 1 週間後の 3 回目の測定値(V2, V3)の再現性指数

$$\frac{|V1-V2|}{(V1+V2)/2} \times 100(\%)$$

$$\frac{|V1-V3|}{(V1+V3)/2} \times 100(\%)$$

をそれぞれ測定値の時間的なばらつきの指標として用いた.

実験 2: 長期点眼による眼圧変動測定, 網膜血管血流量および視神経乳頭血流速度測定

測定前に monkey chair に保定後, 細隙灯顕微鏡検査を行い, 眼疾患がないことを確認した.

実験第 1 日にカニクイサルを monkey chair に保定した後, 十分覚醒し落ち着いたことを確認した後, 午前 8 時に眼圧を測定した. 無作為に点眼側(ラタノプロスト+チモロール)と対照側に分け, 第 1 日の午後 8 時にラタノプロストを点眼し, 2~6 日目までは, チモロール点眼を午前 8 時に, チモロールとラタノプロストを 1 回 30 μl 午後 8 時に 5 分間隔で点眼した. 7 日目は午前 8 時にチモロールを 30 μl 点眼した. 対照側には生理食塩水(生食)を全く同様に同時刻に点眼した. 第 1 日正午および 2 日目の点眼 4 時間後の正午に, 実験 1 と同様に 0.5% トロピカミド(ミドリリン M[®], 参天製薬)による散瞳を行った後, 塩酸ケタミン(ケタラール[®]) 8~13 ml/kg による全身麻酔下で, 上腕動脈血圧, 脈拍, 体温, 眼圧, 両眼の網膜静

脈血管血流量および視神経乳頭組織血流速度測定を行った。全測定には約 30 分の時間を要した。実験中の眼圧測定の前に 0.4% 塩酸オキシプロカインによる点眼麻酔を行い、眼圧測定には Alcon Applanation Pneumatograph® (Alcon, Firt Worth, 米国) を、体温測定はサーモピット IT-500 M(ニプロ)、上腕動脈血圧、脈拍測定は SP-8800(日本コーリン)、動脈血酸素飽和度(SaO₂)はパルスオキシメーター OLV-1200(日本光電)を使用した。網膜血管血流量および視神経乳頭血流速度の測定点は、実験 1 と同様に行った。

点眼 2~7 日目までは覚醒下で眼圧測定を午前 8 時に施行し、その後、チモロールおよび生食の点眼を行った。また、7 日目朝の点眼 4 時間後の正午、散瞳後に同様の全身麻酔下で上腕動脈血圧、脈拍、体温、眼圧、および網膜静脈血管血流と視神経乳頭血流速度測定を行った。ここで、拡張期および収縮期の 上腕動脈圧をそれぞれ BP_d, BP_s とすると、平均前腕動脈圧 (BP_m) は次式により計算した。

$$BP_m = BP_d + 1/3(BP_s - BP_d) \tag{1}$$

さらに、眼灌流圧 (OPP) は BP_m および眼圧 (IOP) から、次式のごとく定義した²⁵⁾。

$$P_m = 2/3 BP_m - IOP \tag{2}$$

なお、統計処理にはすべて多重性を Bonferroni の方法で補正した paired t-test 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。

なお実験期間中を含め、対象動物の取り扱いに関しては、「動物の保護及び管理に関する法律(法律第 105 号)」、および「実験動物の飼育及び保管等に関する基準(総理府告示第 6 号)」に基づき、動物愛護および倫理上十分な配慮の上、実験を行った。

III 結 果

1. 実験 1：網膜血管血流量および視神経乳頭血流速度測定の再現性

16 眼における再現性指数は、網膜血管血流量では 24 時間間隔で 8.9±3.8(平均値±標準偏差)%, 1 週間間隔で 10.5±5.3%, 視神経乳頭血流速度ではそれぞれ 5.1±2.3, 7.1±7.0% であった。なお V1 と V2 間, V1 と V3 間には有意な差はなかった(対応のある t 検定, 網膜血管血流はそれぞれ p=0.467, p=0.382, 視神経乳頭血流速

表 1 点眼中のパラメータの変化

	点眼開始日	2 日目	最終日
前腕動脈圧 (mmHg)	65.3±9.4	63.2±12.4	65.4±9.2
脈拍(/分)	169.4±23.5	123.9±33.9*	139.5±20.6*
SaO ₂ (%)	98.8±0.9	98.7±1.3	98.8±0.9
体温(℃)	37.6±0.5	37.7±0.7	37.5±0.8

上腕動脈で測定 平均値±標準偏差(n=8)
点眼開始日との比較。*: p<0.05 (paired t-test with Bonferroni's correction)

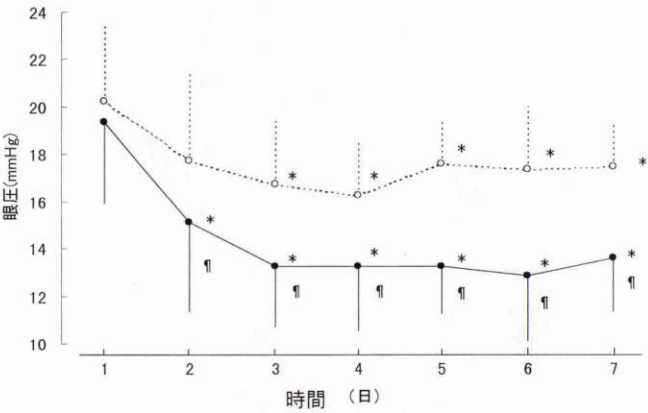


図 3 点眼中の午前 8 時の眼圧。

●: ラタノプロスト, チモロール点眼側. ○: 生食点眼側
*: p<0.05 点眼開始日との比較, †: p<0.05 対照眼との比較

平均値±標準偏差(n=8)の片側表示

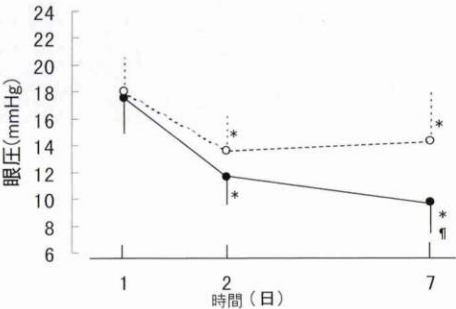


図 4 視神経乳頭および網膜血管血流速度測定時の眼圧。

●: ラタノプロスト, チモロール点眼側. ○: 生食点眼側
*: p<0.05 点眼開始日との比較, †: p<0.05 対照眼との比較

平均値±標準偏差(n=8)の片側表示

度はそれぞれ p=0.286, p=0.603)。

2. 実験 2：長期点眼による眼圧変動測定, 網膜血管血流量および視神経乳頭血流速度測定

平均血圧、脈拍数、SaO₂ および体温の 8 匹の平均値を表 1 に示す。

平均血圧、SaO₂ および体温は経過観察中に差は観察されなかった。しかし、脈拍数は点眼開始日に比して点眼 2 日目に 26.9%, 最終日に 17.6% とそれぞれ低下していた (p=0.013, 0.0019) (表 1)。

午前 8 時の覚醒下における点眼側の眼圧は、点眼開始日および生食点眼側に比して経過中いずれも有意に低下し、最終日には点眼開始日に比べ 27.5%, 生食点眼側に比べ 21% 減少した (p=0.0005, 0.0008)。生食点眼側の眼圧も、点眼開始日に比して 3 日目以降低下し、最終日には 10% 減少した (p=0.028) (図 3)。

網膜血管血流量および視神経乳頭 NB 値測定時の眼圧の経過を示す (図 4)。

点眼側の眼圧は、第 1 日に比して点眼 2 日目に 33.6%,

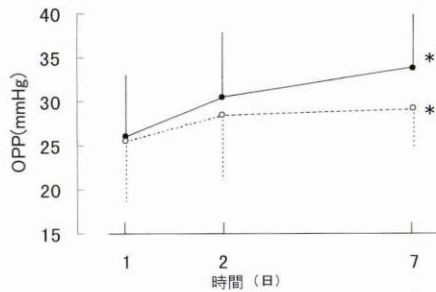


図 5 視神経乳頭および網膜血管血流速度測定時の眼圧(OPP).

●: ラタノプロスト, チモロール点眼側. ○: 生食点眼側, *: $p < 0.05$ 前値との比較, †: $p < 0.05$ 対照眼との比較

平均値 ± 標準偏差 (n=8) の片側表示

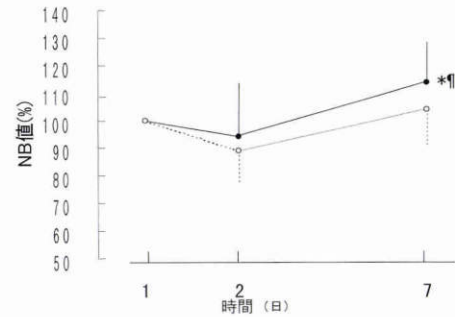


図 7 点眼前後の視神経乳頭 normalized blur (NB) 値.

●: ラタノプロスト, チモロール点眼側. ○: 生食点眼側
*: $p < 0.05$ 点眼開始日との比較, †: $p < 0.05$, 対照眼との比較

平均値 ± 標準偏差 (n=8) の片側表示

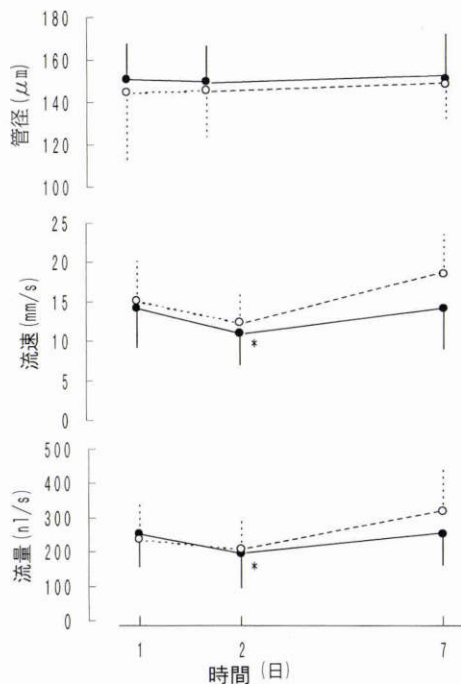


図 6 点眼前後の網膜血管管径, 血流速度および血流量.

●: ラタノプロスト, チモロール点眼側. ○: 生食点眼側
*: $p < 0.05$ 点眼開始日との比較,

平均値および標準偏差 (n=8) の片側表示

点眼最終日に 44.3% 有意に低下し ($p < 0.0001$), また, 生食点眼側に比して点眼最終日で有意に低下していた ($p = 0.009$). 生食点眼側では, 第 1 日に比して 2 日目に 24.0%, 最終日に 20.1% 低下していた ($p < 0.0001$, $p = 0.048$).

実験中の OPP の経過を図 5 に示す. 点眼側では, 第 1 日に比して点眼最終日に 30.1% 上昇し, また, 生食点眼側に比べ点眼最終日で有意に上昇していた ($p = 0.0023$, 0.0005). 生食点眼側では, 第 1 日に比して点眼最終日に 15.0% 有意に上昇した ($p = 0.016$).

点眼前後の網膜血流量測定結果を図 6 に示す. 上下両側の網膜血管を測定できたのが 6 匹, 上方のみ測定可能

であったものが 2 匹であった. 網膜静脈径は, 点眼側および生食点眼側とも, 点眼前後で差はみられなかった. しかし, 血流速度および血流量は, 点眼側でのみ点眼開始日に比して, 点眼 2 日目に 22.52% 有意に低下した ($p = 0.028$). 点眼側および生食点眼側とも, 点眼開始日と点眼最終日に差はみられなかった.

点眼側および生食点眼側の点眼前後の視神経乳頭 NB 値を図 7 に示す. 点眼側の視神経乳頭 NB 値は点眼開始日に比して, 点眼最終日に 10% 増加し, 同時刻の生食点眼側に比して 7% 有意に増加した ($p = 0.033$, 0.024). 生食点眼側では点眼前後に差は観察されなかった.

また連続点眼後, 眼局所の副作用はみられなかった.

IV 考 按

チモロールおよびラタノプロスト単剤をサル眼に点眼した場合の眼圧下降作用は約 20% であるが^{(12)~(14)(25)~(28)}, 今回の実験では最大 40% 以上の眼圧下降作用が観察され, 両剤併用点眼の相加的效果が確認された. 人眼ではラタノプロストとチモロール併用に関して, よりいっそうの眼圧下降作用が得られていることが報告^{(8)~(11)}されており, 今回の我々の結果と合致する.

一方, 血流に関する報告としては, Nicolela ら⁽²⁹⁾がチモロールおよびラタノプロスト単剤を緑内障および高眼圧症の患者に 7 日間点眼し, チモロール 1 回点眼 12 時間後で拡張期時に一致する眼動脈の血流が減少するが, 連続点眼では点眼前と変化はなく, ラタノプロストでは点眼前後で変化はみられなかったと報告している. 今回の我々の実験では, 6 日間のチモロール併用ラタノプロスト点眼により視神経乳頭の血流速度増加がみられた. しかし, 網膜血管血流量は, 最終日で差はみられなかったものの, チモロール 1 回点眼後の 2 日目は点眼および生食点眼側で低下していた. 血圧の低下こそ有意に観察はされなかったが, 脈拍低下に伴い血流量の一時的な低下を招いた可能性が考えられる. しかし, 最終日で差はみられなかった. 組織血流量に影響するような全身作

用が起きた場合、例えば心拍数の低下に伴う血流量の低下には、心臓自体の1回拍出量の増加³⁰⁾、また、各組織では、血流を一定にする autoregulation 機構が作用し^{31)~35)}、組織血流量を一定にする作用が働く。今回の実験では、脈拍数の低下があり確実に全身的 β 遮断作用が存在していたと考えられる。網膜血管には β_2 受容体が存在するが³⁶⁾³⁷⁾、全身麻酔を施行した条件下での測定のため、生理的緊張状態にないので β_2 遮断作用が影響しなかったためと、1回心拍出量を増加させる autoregulation 作用が長期にわたる心拍数の低下に伴い作用し、結果として6日間では網膜血流の変化が起きなかったものと考えられる。Grunwald^{38)~40)}はチモロール点眼により、眼圧低下に伴う眼灌流圧の増加が生じ、ヒト網膜血流量が増加すると報告しており、同様の機構がサル眼でも働き得る可能性は否定できない。今回はラタノプロストを同時に投与しているため、uveoscleral outflow の増加により、チモロールが後眼部により多く移行した可能性と、今回用いたカンクイサルの体重はヒトに比べ約15分の1とかなり小さく、局所および全身に対する影響がヒトと異なる結果を生み、結果的に網膜血管の血流量増加を来さなかった可能性も考えられる。

視神経乳頭血流は6日間点眼後で前値および対照側に比べ増加していた。眼局所組織血流の変化の一因としては、眼圧低下による眼灌流圧上昇による血流量の増加の可能性^{38)~40)}がある。今回の眼灌流圧増加率と、視神経乳頭血流速度増加率との相関係数は -0.3928 ($p=0.336$)と、両者の間に相関はみられなかったが、今回の実験では、点眼側ではより眼灌流圧上昇幅が多かった。したがって、視神経乳頭組織血流速度の増加に対して、眼灌流圧の関与は完全には否定できない。ある種のPGには、末梢血管拡張作用があることが報告^{41)~44)}されていることから、ラタノプロストが局所に浸透し何らかの血管拡張作用を示した可能性も推定される。すなわち、 PGI_2 と PGE_2 などでは様々な種での血管拡張作用が報告⁴⁴⁾されており、また $\text{PGF}_{2\alpha}$ は普通血管収縮作用も持つが^{46)~48)}、種別により血管拡張作用による血流量増加作用を示すとされている^{41)~44)}。Kimuraら⁴¹⁾はcanine uterine arteriesに対して isometric tension recording 法を用いて、低濃度の(5×10^{-8} mol/L) $\text{PGF}_{2\alpha}$ は PGI_2 を介して血管拡張を示すと報告している。Astinら⁴⁴⁾は白色家兎に対して radioactive microsphere 法を用い、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の1回点眼により、最近注目されている血管内皮細胞由来弛緩因子である一酸化窒素の合成酵素が活性化され、特に結膜、強膜などの眼表層に近い部での血管を拡張させると報告している。ラタノプロストは $\text{PGF}_{2\alpha}$ そのものではないが、その誘導体であり、特異的 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 受容体刺激作用を持つ²⁶⁾ため、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ がcanine uterine arteriesに対して示したのと同じ作用を後眼部で示した可能性は否定できないであろう。

以上、チモロールおよびラタノプロスト併用連続点眼

後、サル網膜血管血流量は変化せず、その作用メカニズムは明らかではないが、視神経乳頭末梢循環は増加することが推定された。今回の結果は、緑内障患者に両剤を併用した場合、同様な結果が得られることを保証するものではないが、臨床的にみても興味ある知見と考えられた。

文 献

- 1) Minckler DS, Sapeth GL: Optic nerve damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 26: 128—148, 1981.
- 2) Anderson DR, Quigley HA: The optic nerve. In: Hart WM Jr (Ed): *Adler's Physiology of the Eye*. CV Mosby, St Louis, 616—640, 1992.
- 3) Flammer J: The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38: S3—61, 1994.
- 4) 三嶋 弘, 増田寛次郎, 新家 眞, 北澤克明, 塩瀬芳彦, 東 郁郎, 他: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とするPhXA 41点眼液の臨床第III相試験—0.5% マレニン酸チモロールとの多施設二重盲検試験—. *眼臨* 90: 607—615, 1996.
- 5) Alm A, Villumsen J, Tornquist P, Mandahl A, Airaksinen J, Tuulonen A, et al: Intraocular pressure-reducing effect of PhXA 41 in patients with increased eye pressure: A one-month study. *Ophthalmology* 100: 1312—1317, 1993.
- 6) Patelska B, Greenfield DS, Liebmann JM, Wand M, Kushnick H, Ritch R: Latanoprost for uncontrolled glaucoma in a compassionate case protocol. *Am J Ophthalmol* 124: 279—86, 1997.
- 7) Camras CB, Wax MB, Ritch R, Weinreb R, Robin AL, Higginbotham EJ, et al: Latanoprost treatment for glaucoma: Effects of treating for 1 year and of switching from timolol. United States Latanoprost Study Group. *Am J Ophthalmol* 126: 390—399, 1998.
- 8) Patel SS, Spencer CM: Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 9: 363—378, 1996.
- 9) Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF: Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F_2 alpha analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 78: 899—902, 1994.
- 10) Alm A, Widengard I, Kjellgren D, Scanoderstrom M, Fristrom B, Heijl A, et al: Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol* 79: 12—16, 1995.
- 11) Hoyng PF, Rulo A, Greve E, Watson P, Alm A: The additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost in combined therapy with other ocular hypotensive agents. *Surv Ophthalmol* 41: S93—98, 1997.

- 12) Lee PY, Podos SM, Severin C : Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on aqueous humor dynamics of rabbit, cat and monkey. *Invest Ophthalmol* 9 : 1087—1093, 1984.
- 13) Crawford K, Kaufman PL : Gabelt BT. Effects of topical $PGF_{2\alpha}$ on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Curr Eye Res* 6 : 1035—1044, 1987.
- 14) Toris CB, Camras CB, Yablonski ME : Effects of PhXA 41, a new prostaglandin $F_{2\alpha}$ analog, on aqueous humour dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 100 : 1297—1304, 1993.
- 15) Cruickshank JM : The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta-blockers. *Am Heart J* 100 : 160—178, 1980.
- 16) Nies AS, Evans GH, Shand DG : Regional hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in the unanesthetized primate. *Am Heart J* 85 : 97—102, 1973.
- 17) Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T : Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 4—15, 1991.
- 18) Suzuki Y : Direct measurement of retinal vessel diameter : Comparison with microdensitometric methods based on fundus photographs. *Surv Ophthalmol* 39 : S57—65, 1995.
- 19) Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H : Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* 60 : 373—384, 1995.
- 20) Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A, Fujii H : Real-time measurement of human optic nerve head and choroid circulation, using the laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol*, 41 : 49—54 1997.
- 21) Litemann H : Zur Bestimmung der wahren Größe eines Objektes auf dem Hintergrund des lebenden Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180 : 286—289, 1982.
- 22) Fercher AF, Briers JD : Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Opt Commun* 37 : 326—330, 1981.
- 23) Briers JD, Fercher AF : Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22 : 255—259, 1982.
- 24) 石井 清, 新家 眞 : 眼科学的実験用のカニクイサル身体保定装置(monkey chair)の試作およびそれによる覚醒下カニクイサルの眼圧日内変動の検討. *日眼会誌* 100 : 507—512, 1996.
- 25) Alm A : Ocular circulation. In : Hart WM (Ed) : *Adler's Physiology of the Eye : Clinical Application*. Mosby-Year Book, St Louis, 183—227, 1992.
- 26) Stjernschantz J, Selen G, Sjoquist B, Resul B : Preclinical pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted $PGF_{2\alpha}$ analogue. *Advances in Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Research*. 23 : 513—518, 1995.
- 27) Miichi H, Nagataki S : Effects of pilocarpine, salbutamol, and timolol on aqueous humor formation in cynomolgus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 1269—1275, 1983.
- 28) Lee PY, Podos SM, Serle JB, Camras CB, Severin CH : Intraocular pressure effects of multiple doses of drugs applied to glaucomatous monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 105 : 249—252, 1987.
- 29) Nicoleta MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM : A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 122 : 784—789, 1996.
- 30) Warner HR, Cox A : A mathematical model heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J Appl Physiol* 17 : 349—355, 1962.
- 31) Shnier CB, Cason BA, Horton AF, Hickey RF : Coronary blood flow autoregulation and flow heterogeneity in the stunned heart. *Jpn Heart J* 35 : 654—660 1994.
- 32) Just A, Wittmann U, Ehmke H, Kirchheim HR : Autoregulation of renal blood flow in the conscious dog and the contribution of the tubuloglomerular feedback. *J Physiol* 506 : 275—290, 1998.
- 33) Riva CE, Hero M, Titze P, Petring B : Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235 : 618—626, 1997.
- 34) Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ : Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 64 : 737—744, 1997.
- 35) Geijer C, Bill A : Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18 : 1030—1042, 1979.
- 36) Ferrari DG : Beta 1 and beta 2 adrenergic binding sites in bovine retina and retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 695—699, 1988.
- 37) Denis P, Elena PP : Retinal vascular beta-adrenergic receptors in man. *Ophthalmology* 3 : 62—64, 1989.
- 38) Grunwald JE : Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 1713—1719, 1986.
- 39) Grunwald JE : Effect of topical timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular

- hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 521—526, 1990.
- 40) **Grunwald JE** : Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 39—45, 1991.
 - 41) **Kimura T, Yoshida Y, Toda N** : Mechanisms of relaxation induced by prostaglandins in isolated canine uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol* 167 : 1409—1416, 1992.
 - 42) **Nakayama K, Osol G, Halpern W** : Differential contractile responses of pressurized porcine coronary resistance-sized and conductance coronary arteries to acetylcholine, histamine and prostaglandin F_2 alpha. *Blood Vessels* 23 : 235—245, 1989.
 - 43) **Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV** : Changes in cerebrovascular prostaglandins and thromboxane as a function of systemic blood pressure : cerebral blood flow autoregulation of the newborn. *Circ Res* 67 : 674—682, 1990.
 - 44) **Astin M, Stjernschantz J, Selen G** : Role of nitric oxide in $PGF_{2\alpha}$ -induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 59 : 401—408, 1994.
 - 45) **Kaley G, Hintze TH, Panenbeck M, Messina EJ** : Role of prostaglandins in microcirculatory function. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 13 : 27—35, 1985.
 - 46) **Bhamidi S, Gautieri RF** : Influence of a stable prostacyclin analogue, cicaprost, on the response to prostaglandin F_2 alpha in the perfused human placenta. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 77 : 147—159, 1992.
 - 47) **Maigaard S, Forman A, Andersson KE** : Different responses to prostaglandin F_2 alpha and E_2 in human extra- and intramyometrial arteries. *Prostaglandins* 30 : 599—607, 1985.
 - 48) **Scherer R, Vigfusson C, Lawin P** : Pulmonary blood flow reduction by prostaglandin F_2 alpha and pulmonary artery balloon manipulation during one-lung ventilation in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 30 : 2—6, 1986.
-