

ニルバジピン内服の網膜血流および全身循環に及ぼす影響

緒方 裕治, 金子 敏雄, 嘉山 尚幸, 上野 聡樹

聖マリアンナ医科大学眼科学教室

要 約

目的: ニルバジピンによる網膜血流量および全身循環に対する影響について, 水素クリアランス法を用いて測定し検討した。

対象と方法: ビーグル犬 10 匹を用い, 全身麻酔下で 5 匹にポリエチレングリコールで溶解したニルバジピン 32 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$ を, 対照群として 5 匹に溶媒のみを胃腔内に投与した。網膜組織血流量, 心拍数, 動脈血圧, 肺動脈血圧, 中心静脈圧, 体温, 心拍出量, 全末梢血管抵抗を経時的に測定し, 両群間で比較検討した。また, ニルバジピン投与群の 1 例において, 薬物血中濃度を測定した。

結果: 網膜組織血流量は薬剤投与後 60~300 分ま

での間, 対照群と比較して有意な増加を示した(最大 29.2%)。一方, 全身循環については両群間に有意差はなかった。また, 最高血中濃度到達時間は 120 分, 最高血中濃度は 1.27 ng/ml であった。

結論: ニルバジピンは降圧作用がない用量で, 網膜血流を増加させる薬剤であることが推定された。(日眼会誌 104: 699—705, 2000)

キーワード: ニルバジピン, 網膜組織血流, 全身循環, 水素クリアランス法

Effects of Nilvadipine on Retinal Microcirculation and Systemic Circulation

Yuji Ogata, Toshio Kaneko, Naoyuki Kayama and Satoki Ueno

Department of Ophthalmology, St. Marianna University School of Medicine

Abstract

Purpose: The effects of nilvadipine on retinal blood flow and systemic circulation were studied by the hydrogen clearance method.

Materials and Methods: The subjects were 10 male beagles. Under general anesthesia, nilvadipine (32 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{kg}$), dissolved in polyethylene glycols was injected into the stomach of 5 beagles, and only polyethylene glycols was injected into the stomach of the other 5 beagles as controls. Retinal tissue blood flow, heart rate, arterial blood pressure, pulmonary arterial pressure, central vein pressure, cardiac output, and systemic vessel resistance were measured over time and compared between the two groups.

Results: Retinal tissue blood flow showed significant increase only in the Nilvadipine group (max

29.2%). No marked changes were observed in the systemic circulation in either group. The time to maximum blood concentration of Nilvadipine was 120 min, and the maximum blood concentration was 1.27 ng/ml .

Conclusion: Nilvadipine may directly and selectively increase retinal tissue blood flow, while having only minimal effect on systemic circulation including arterial blood pressure. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 699—705, 2000)

Key words: Nilvadipin, Retinal tissue blood flow, Systemic circulation, Hydrogen clearance method

I 緒 言

近年, 末梢循環障害説および網膜神経節細胞死が提唱されている正常眼圧緑内障をはじめとした眼科領域の疾患に対し, その発症および進展を防止する目的で, Ca^{2+} 拮抗薬が有する末梢血管拡張作用による末梢血流増加作用

の臨床への応用が期待されている。これまでも動物実験において, Ca^{2+} 拮抗薬が脈絡膜, 網膜, 視神経乳頭の血流量を増加させることが報告^{1)~4)}されており, さらに, 正常眼圧緑内障患者にニフェジピン, フマル酸プロピンカミンなどの Ca^{2+} 拮抗薬を投与し, 緑内障性視野障害の進展に対して有益な作用を及ぼしたとの臨床所見が報

別刷請求先: 216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学眼科学教室 緒方 裕治

(平成 11 年 11 月 30 日受付, 平成 12 年 4 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Yuji Ogata M.D. Department of Ophthalmology, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan

(Received November 30, 1999 and accepted in revised form April 12, 2000)

告^{5)~7)}されている。ニルバジピンはニフェジピン同様、ジヒドロピリジン化合物であるが、実験動物における血圧降下作用は他の Ca^{2+} 流入抑制作用を持つジヒドロピリジン化合物よりも長く持続し^{8)~10)}、脳血管に対しこの選択性が高く¹⁰⁾、また、血圧正常者においては血圧に対する影響が少ない¹⁰⁾ことを特徴とする Ca^{2+} 拮抗薬である。本報では、ニルバジピンの網膜血流および全身循環に及ぼす影響について、ニルバジピンあるいはその基剤のみを実験動物に内服で投与し、経時的に測定し、両群間で比較検討した。また、ニルバジピン投与群の1例においてはニルバジピンの血中濃度を経時的に測定し、併せて検討を行った。

II 実験方法

1. 対象

対象には、雄のビーグル犬10匹(平均体重9.75 kg)を用いた。ニルバジピン投与群として5匹(平均体重9.8 kg)、対照群として5匹(平均体重9.7 kg)を使用した。麻酔導入をペントバルビタールナトリウム(ネプタール[®])25 mg/kgを静脈注射で行い、気管内挿管後、酸素、笑気、イソフルランによる吸入ガス麻酔で麻酔を維持した。なお、実験中、安定した麻酔状態を得るために体温はできる限り一定となるよう warm mat を用いて 36.5°C 前後にコントロールし、また、血液ガス分析を行い麻酔が安定していることを確認した。

2. 投与薬剤

ビーグル犬に胃管を挿入し、これから薬剤を経消化管的に投与した。ニルバジピンは非水溶性であるため、ポリエチレングリコールを溶媒として溶解した。ニルバジピン投与群の5匹にニルバジピン溶液 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 1 ml/kg 投与し、対照群の5匹には溶媒であるポリエチレングリコールのみを 1 ml/kg 投与した。

3. 網膜組織血流量および全身循環の測定方法

網膜組織血流量と全身循環の指標として、心拍数、動脈血圧、肺動脈圧、中心静脈圧、心拍出量について、投与前と投与後 360 分まで経時的に測定した。

網膜組織血流量は、水素クリアランス法により絶対値として測定した。実験の前処置として、すべての対象に対してミドリン P[®] で散瞳処置を行った。双眼倒像鏡下で木村ら¹¹⁾により考案された組織への接触により組織血流が測定可能であるスプリング型白金微小電極を眼内(硝子体腔内)へ刺入し、これを眼底後極部の視神経乳頭から約 2 乳頭径離れた検眼鏡的に血管がない網膜上に、網膜にできる限り損傷を与えないように留置した(図1)。また、不関電極を腹部皮下に縫着し、ユニークメディカル社製水素クリアランス式組織血流計 UH メータを用いて測定した。実験装置の設定後、30~60 分間の安定期を取り、その後 15 分毎に 5 回の血流測定を行い、この平均値を薬剤投与前値とした。なお、この薬剤投与前に測定した 5 回の

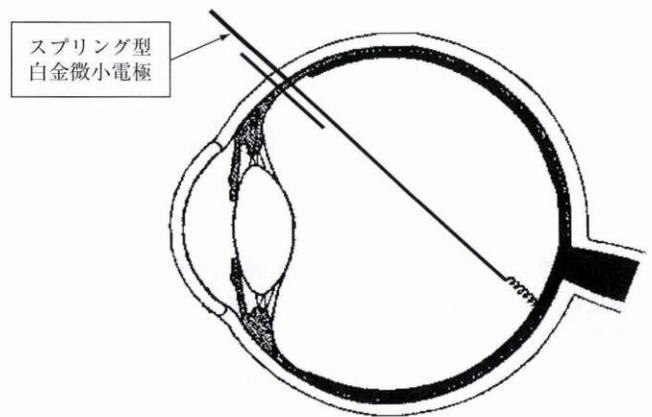


図1 実験時眼球断面模式図。

右眼毛様体扁平部強膜から 16 G 留置針で穿刺し、スプリング型白金微小電極を挿入。視神経乳頭から約 2 乳頭径離れた網膜に網膜血管を避けて接触固定。

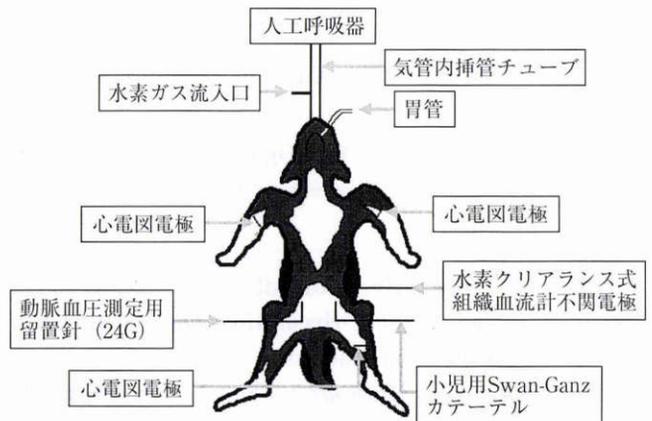


図2 実験装置模式図。

ビーグル犬に気管内挿管後、人工呼吸器に接続。胃管を挿入し、頭部を固定。心電図電極を左右上肢および左下肢に刺入し、心電図モニターに接続。右大腿動脈を 24 G 点滴用留置針で穿刺し、圧トランスデューサーで動脈血圧を左大腿静脈から小児用 Swan-Ganz カテーテルを挿入し、肺動脈圧、中心静脈圧、心拍出量、体温を測定。腹部皮下に不関電極を縫着。

網膜組織血流量から実験 1 回毎の変動係数を次式(1)から算出した。

変動係数

$$= \text{標準偏差} / 5 \text{ 回の平均網膜組織血流量} \times 100\% \quad (1)$$

心拍数は心電図をモニターし、これから算出した。動脈血圧は大腿動脈を 24 G 留置針で穿刺、また、肺動脈圧、中心静脈圧は大腿静脈から小児用 Swan-Ganz カテーテルを挿入後、圧トランスデューサーに接続し、日本光電社製ポリグラフ RM 6000 に記録した。また、同小児用 Swan-Ganz カテーテルに日本光電社製 Cardiac Output Computer を接続し、心拍出量および体温を測定記録した。さ

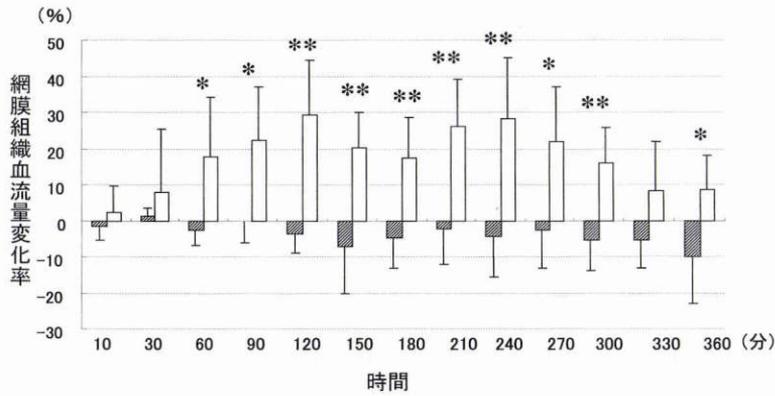


図3 網膜組織血流量の各測定時間における平均変化率。

▨：対照群 (n=5), □：ニルバジピン群 (n=5), バーは標準偏差を示す。

*, **: 各測定時間における両群間での有意差検定 (Scheffe's F 法). 各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$.

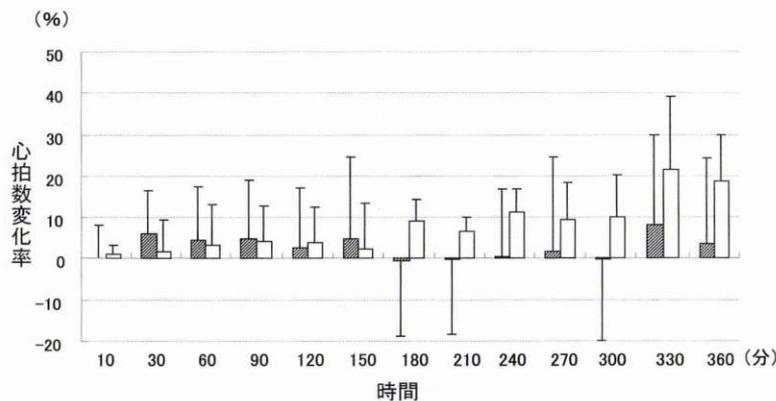


図4 心拍数の各測定時間における平均変化率。

らに, 全末梢血管抵抗を次式(2)から算出し, 併せて検討した。

$$\text{全末梢血管抵抗} = \frac{(\text{平均動脈血圧} - \text{平均中心静脈圧}) / \text{心拍出量}}{\quad} \quad (2)$$

以上から得られた網膜組織血流量, 心拍数, 動脈血圧, 肺動脈圧, 中心静脈圧, 心拍出量, 全末梢血管抵抗の実測値から薬剤投与前値に対する変化率を求め, ニルバジピン投与群と対照群とで比較検討した。統計解析は, 薬剤投与前値については対応のない t 検定 (両側検定) を用い, 薬剤投与後の変化率については, まず, 反復測定分散分析で 2 群間全体の差を検定し, さらに各測定時間における 2 群間の差を Scheffe's F 法で検定した。なお, いずれの検定においても有意水準は 5% とした。

図 2 に実験装置の模式図を示す。

4. 薬物血中濃度測定

ニルバジピンの血中濃度はニルバジピン投与群の 1 例において, 投薬前および投薬後 360 分まで経時的に大腿動脈に留置した動脈ラインから動脈血をヘパリンナトリウム添加処置した採血管に 3 ml 採血し, 遠心分離器で

漿を分離し, 電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフ法で血漿中濃度を測定した。

III 結 果

1. 網膜組織血流量の変化

ニルバジピン投与群の薬剤投与前平均網膜組織血流量は 102.2 ± 29.9 (平均値 \pm 標準偏差) ml/min/100 g であり, 対照群の薬剤投与前平均網膜組織血流量は 97.1 ± 24.1 ml/min/100 g であった。両群間の投与前値に有意差はなかった ($p = 0.772$)。薬剤投与後の変化率を両群間で比較すると, 全体として, ニルバジピン投与群で有意な増加があり ($p = 0.002$)。また, 各測定時間においては, ニルバジピン投与群で薬剤投与後 60~300 分, 360 分の時点で (投与後 120 分で最大 29.2%) 有意な網膜組織血流量の増加があった (図 3)。

また, 薬剤投与前値から算出した全 10 回の実験における変動係数の平均は 8.29% であった。

2. 心拍数の変化

心拍数の薬剤投与前は, ニルバジピン投与群では 112.2 ± 16.8 (平均値 \pm 標準偏差) 回/分, 対照群値両群では 104.6 ± 12.8 回/分で, 両群間に有意差はなかった (p

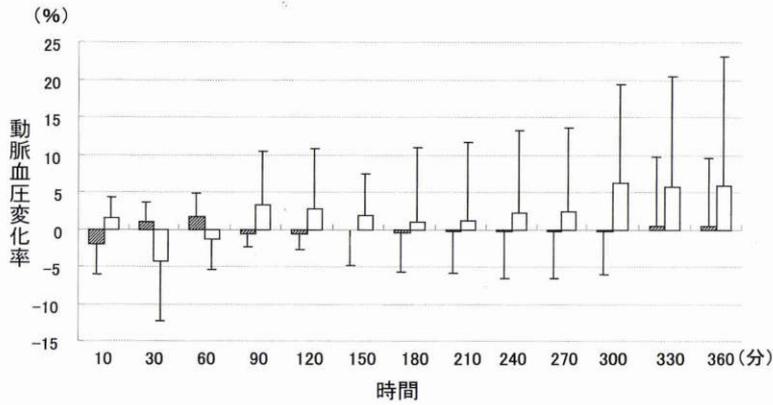


図5 平均動脈血圧の各測定時間における平均変化率.

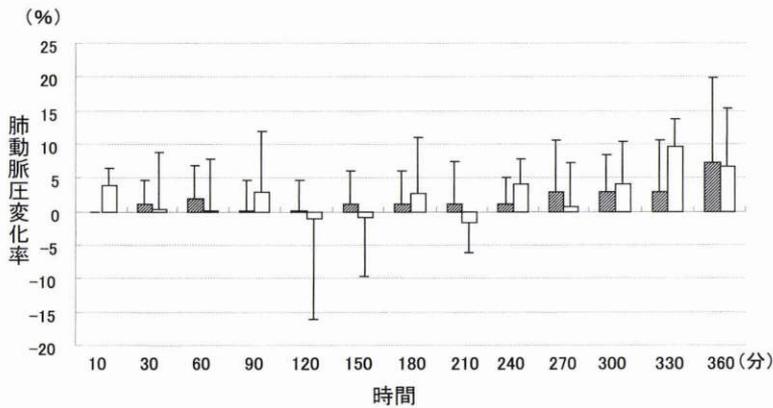


図6 平均肺動脈圧の各測定時間における平均変化率.

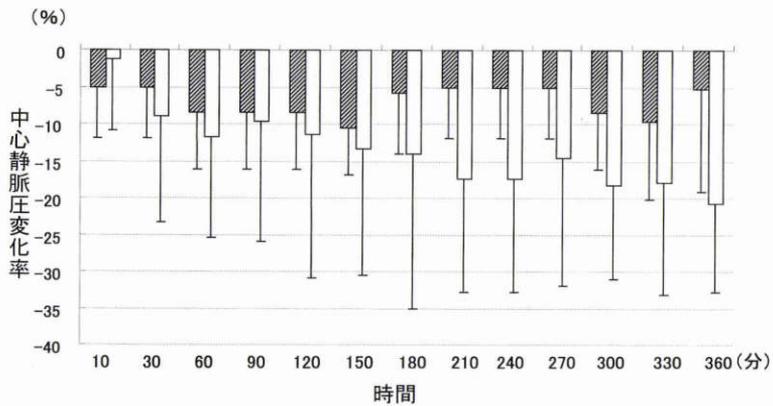


図7 平均中心静脈圧の各測定時間における平均変化率.

=0.448). また, 薬剤投与後の変化率では, ニルバジピン群において, 実験後半にやや増加する傾向があったが, 全体(p=0.162), 各測定時間のいずれにおいても両群間に有意差はなかった(図4).

3. 動脈血圧の変化

動脈血圧は, 収縮期血圧と拡張期血圧から算出した平均血圧について検討した. 平均動脈血圧の薬剤投与前値は, ニルバジピン投与群で 114.6±25.9(平均値±標準偏差)mmHg であり, 対照群では 133.2±12.8 mmHg で

あった. 両群間に若干の差があったが, 有意差はなかった(p=0.188). 薬剤投与後の変化率では両群とも±5%程度の変化しかなく, 全体(p=0.432), 各測定時間のいずれにおいても両群間に有意差はなかった(図5).

4. 肺動脈圧, 中心静脈圧の変化

肺動脈圧, 中心静脈圧についても動脈血圧同様, 平均肺動脈圧, 平均中心静脈圧で検討した.

平均肺動脈圧の投与前値は, ニルバジピン投与群では 21.8±4.8 mmHg であり, 対照群では 22.2±1.9 mmHg

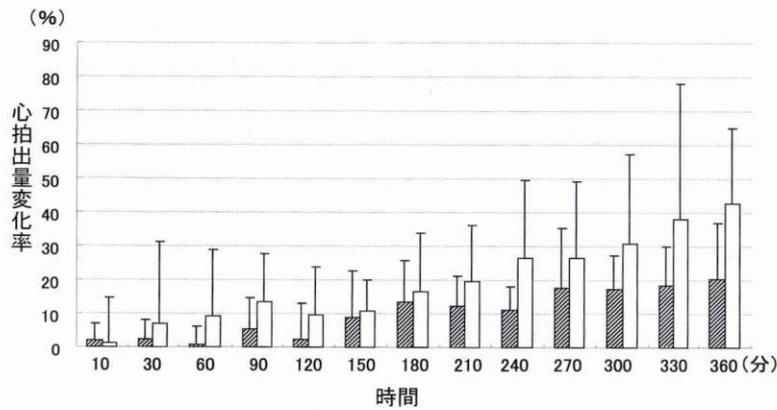


図 8 心拍出量の各測定時間における平均変化率.

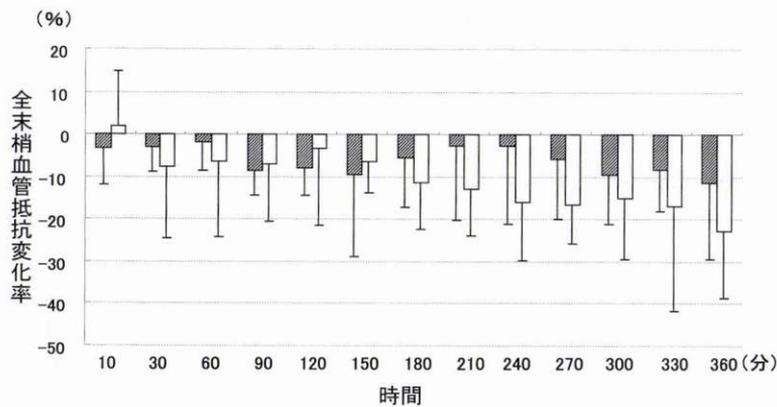


図 9 全末梢血管抵抗の各測定時間における平均変化率.

であった. 両群間に有意差はなく ($p=0.870$), また, 薬剤投与後の変化率においても両群間に有意差はなかった (全体 $p=0.85$) (図 6).

平均中心静脈圧の投与前値は, ニルバジピン投与群では 8.8 ± 2.4 mmHg, 対照群では 5.8 ± 2.4 mmHg であり, 平均肺動脈圧と同様に薬剤投与前値 ($p=0.222$) および薬剤投与後の変化率に両群間で有意差はなかった (全体 $p=0.057$) (図 7).

5. 心拍出量の変化

心拍出量の両群の投与前値は, ニルバジピン投与群では 2.1 ± 0.6 (平均値 \pm 標準偏差) l/min, 対照群では 2.1 ± 0.31 l/min であり, 両群間に有意差はなかった ($p=0.790$). 両群において実験経過とともに増加する傾向があったが, その変化率において全体 ($p=0.801$), 各測定時間のいずれにおいても両群間に有意差はなかった (図 8).

6. 全末梢血管抵抗の変化

平均全末梢血管抵抗の投与前値は, ニルバジピン投与群で 52.3 ± 18.3 mmHg \cdot min/l, 対照群では 60.1 ± 13.4 mmHg \cdot min/l であり, 両群間に有意差はなかった ($p=0.315$). 両群とも実験経過とともに低下する傾向があったが, その変化率において全体 ($p=0.672$), 各測定時間のいずれにおいても両群間に有意差はなかった (図 9).

表 1 ニルバジピン血中濃度の経時的变化

時間	血中濃度 (ng/ml)
投与前	0
30分後	0.87
60分後	1.00
120分後	1.27
180分後	1.22
240分後	1.06
300分後	0.96
360分後	0.86

7. 体温の変化

体温は両群ともに 36.5°C 前後にコントロールされており安定していた.

8. ニルバジピン血漿中濃度の推移

ニルバジピンの血漿中濃度は薬剤投与後, 速やかに上昇し, 最高血漿中濃度到達時間は薬剤投与後 120 分であり, 最高血漿中濃度は 1.27 ng/ml であった (表 1).

III 考 按

一般に, Ca^{2+} 拮抗薬は高血圧症の治療に用いられている薬剤であるが, ニルバジピンは頭蓋内血管に対して特異性があり, 脳循環改善薬としても使用されている薬剤

である。その性質から、眼科領域においても富田ら⁴⁾が家兎を用いてニルバジピン静注後の視神経乳頭部血流をレーザースペックル法および水素クリアランス法により測定し、いずれにおいても視神経乳頭部血流が有意に増加したことを報告している。

今回、我々はビーグル犬に対し、胃管を用いてニルバジピンの経消化管投与の網膜血流に及ぼす影響について、水素クリアランス法を用いて検討した。今回の実験1回毎の変動係数を薬剤投与前に測定した5回の血流量から算出した結果、全実験の平均は8.29%であった。これは、木村ら¹¹⁾が同スプリング型白金電極を用いたサルの実験で報告した値(変動係数7.9%)とほぼ同等であり、それぞれの実験において安定した値が得られた。

今回のニルバジピンの投与量である32 µg/ml/kgは、体重60 kgのヒトでは2 mgに相当する。健常成人男性に対し、ニルバジピン2 mg単回投与した場合の最高血漿中濃度到達時間は1.5±0.84時間であり、最高血漿中濃度は1.48±0.47 ng/mlであると報告¹⁰⁾されている。一般に、全身麻酔下においては消化管からの消化、吸収は不良であるとされているため、ニルバジピン投与群の1例においてニルバジピンの血漿中濃度測定を行った。その結果、最高血漿中濃度到達時間は2時間前後にあり、最高血漿中濃度は1.27 ng/ml以上であった。今回、血中濃度については1例のみの検討ではあるが、ニルバジピンは全身麻酔下であっても、犬の消化管より比較的良好に消化、吸収されていることが推定された。

ニルバジピンの内服投与により網膜組織血流量は投与前とその変化率で比較し、投与後120分で最大29.2%の増加を示した。また、対照群との両群間比較においては投与後60~300分、360分の時点で統計学的に有意な増加を示した(p<0.05)。これは、投与後120分前後で最大となったニルバジピンの血漿中濃度の推移と時間的にある程度相関しており、このことから、ニルバジピンは網膜組織への移行も良好であることが推察された。

一方、全身循環についてはニルバジピン投与群、対照群の両群間において、その変化率で比較し、統計学的有意差はなかった。特に、動脈血圧についてはニルバジピン投与群において±5%程度の変化しかなく、32 µg/ml/kgの量では血圧に対する影響が軽微であることが再確認された。また、平均動脈血圧、平均中心静脈圧、心拍出量から全末梢血管抵抗を算出した結果、両群とも時間経過とともに低下する傾向があった。しかし、網膜組織血流量が有意に増加したのに対し、全末梢血管抵抗では両群間に統計学的有意差はなく、このことから、ニルバジピンが脳血流同様、網膜血流に対してもかなり特異的に作用していることが推察された。心拍数、心拍出量は増加傾向を示したが、これは両群ともに確認されており、また、実験後半に変化が大きいことから、長時間の麻酔と実験の侵襲による影響が考えられた。

ニルバジピンは眼圧に対して影響を及ぼさない薬剤であることが既に報告¹²⁾されており、平均動脈血圧にもほとんど影響を及ぼさなかったことから、眼注流注圧に対しても影響しないことが推察され、本薬剤はその直接的、局所的な血管拡張作用により網膜組織血流を増加させることが推定された。

近年、緑内障の発症と進展において、網膜神経細胞の虚血性損傷が重要視されてきており、神経細胞は虚血状態に陥るとグルタミン酸の放出とそれに伴うCa²⁺流入が引き金となり、神経細胞死に至ると考えられている。今回の実験において、ニルバジピンはその内服投与により、血圧をはじめとした全身循環に対してほとんど影響を与えることなく、網膜組織血流を有意に増加させることが明らかとなった。また一方で、脳の虚血侵襲に対するニルバジピンの神経保護作用も報告¹³⁾されていることから、本薬剤は網膜血流増加とともに網膜神経細胞の保護作用も期待できる薬剤であり、正常眼圧緑内障をはじめとした眼科領域の末梢循環障害に対し、我々眼科医が比較的安全に使用でき、その効果を臨床において期待できる薬剤であることが推定された。

文 献

- 1) 三好輝行：脈絡膜循環に及ぼす nifedipine の影響 第1報。成熟家兎における脈絡膜血流量の変化。眼紀 35:664—670, 1984.
- 2) 三好輝行：脈絡膜循環に及ぼす nifedipine の影響 第2報。猿眼における脈絡膜血流量の変化。眼紀 35:1571—1575, 1985.
- 3) 玉置泰裕, 川本英三, 新家 真, 江口秀一郎, 藤居仁：Ca拮抗薬の家兎網膜末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル網膜末梢循環解析機による検討—。日眼会誌 98:240—244, 1994.
- 4) Tomita K, Araie M, Tamaki Y, Nagahara M, Sugiyama T: Effects of nilvadipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 40:1144—1151, 1999.
- 5) 白井久行, 浅野紀美江, 北澤克明, 呉 輔仁：Ca拮抗剤の低眼圧緑内障視野変化に及ぼす影響。日眼会誌 92:792—797, 1988.
- 6) Flammer J, Guthauser U, Mahler F: Do ocular vasospasms help cause low tension glaucoma? Doc Ophthalmol Proc Ser 49:397—399, 1987.
- 7) 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.
- 8) Furuta T, Shibata S, Kodama I, Yamada K: Cardiovascular effect of FR 34235, a new dihydropyridine slow channel blocker, in isolated rabbit myocardium and aorta. J Cardiovasc Pharmacol 5:836—841, 1983.
- 9) 大塚 実, 小野隆治, 広井 純, 江角公男, 菊地博之, 熊田重敦：新ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤

- の心血管系に対する効果. *J Cardiovasc Pharmacol* 5: 1074—1082, 1983.
- 10) **Terakawa M, Tokuma Y, Shishido A, Noguchi H**: Pharmacokinetics of nilvadipine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 27: 111—117, 1986.
- 11) **木村保孝, 新田安紀芳, 清水 良, 高山秀男, 青木孝一**: 網膜血流量の新しい測定法. *日眼会誌* 92: 1489—1496, 1988.
- 12) **長谷川智之, 永原 幸, 新家 真, 富田 憲, 玉置泰裕**: 正常眼圧緑内障における Ca 拮抗薬(ニルバジピン)の眼末梢循環に及ぼす影響. *眼臨* 91: 1190—1193, 1997.
- 13) **Takakura S, Sogabe K, Satoh H, Mori J, Fujiwara T, Totsuka Z**: Nilvadipine as a neuroprotective calcium entry blocker in rat model of global ischemia. A comparative study with nicardipine hydrochloride. *Neurosci Lett* 141: 199—202, 1992.
-