

自動眼圧測定系を用いた家兎眼圧日内変動に対する各種眼圧下降剤の評価

赤石 貴浩¹⁾, 島崎 敦¹⁾, 松木 雄¹⁾, 宮脇 宣明¹⁾, 原 英彰¹⁾, 桑山 泰明²⁾¹⁾参天製薬株式会社研究開発本部研究開発センター, ²⁾大阪厚生年金病院眼科

要 約

目 的：家兎で自動眼圧測定系を確立し、眼圧日内変動に及ぼす各種眼圧下降剤の効果を検討した。

対象と方法：12 時間の明暗サイクル(明期 7:00~19:00, 暗期 19:00~7:00)下で飼育された家兎において、明期あるいは暗期に各種眼圧下降剤を 1 回点眼した際の眼圧を自動眼圧測定系で測定した。

結 果：自動眼圧測定系で測定された眼圧値は、前房内圧と 5~50 mmHg の範囲で高い相関を示した($r=0.987$)。マレイン酸チモロール(0.5%), 塩酸ドルゾラミド(1%)および塩酸ジピペフリン(0.1%)の点眼は暗

期のみに眼圧下降作用を示した。一方、塩酸ブナゾシン(0.01%, 0.1%)の点眼は明期および暗期のいずれにおいても眼圧下降作用を示した。

結 論：自動眼圧測定系を用いて、薬剤の眼圧日内変動に対する作用特性を明らかにした。本系は眼圧日内変動の研究ならびに各種眼圧下降剤の評価系として有用である。(日眼会誌 107:513-518, 2003)

キーワード：日内変動, 眼圧, 自動眼圧測定系, 眼圧下降剤, 家兎

Effects of Ocular Hypotensive Agents on the Circadian Rhythm in Intraocular Pressure in Rabbits as Measured by Telemetry

Takahiro Akaishi¹⁾, Atsushi Shimazaki¹⁾, Takeshi Matsugi¹⁾
Nobuaki Miyawaki¹⁾, Hideaki Hara¹⁾ and Yasuaki Kuwayama²⁾¹⁾Research and Development Division, Research and Development Center, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital

Abstract

Purpose : To establish a telemetry system for measuring intraocular pressure(IOP) in rabbits and to evaluate the effects of topical application of ocular hypotensive agents on the circadian rhythm of IOP.

Subjects and Methods : We developed a telemetry system in rabbits housed under a 12-hour light-dark cycle(light and dark phases : 7:00~19:00, 19:00~7:00, respectively). The IOP resulting from a single topical application of ocular hypotensive agents was measured by telemetry during the light phase and the dark phase.

Results : The values measured by the telemetry were positively correlated to the value of the anterior chamber pressure measured by a transducer in range from 5 to 50 mmHg($r=0.987$). A single topical application of timolol maleate(0.5%), dorzolamide hydrochloride(1%), and dipivefrine hy-

drochloride(0.1%) caused no significant reduction in IOP in the light phase, but they did in the dark phase. A single topical application of bunazosin hydrochloride(0.01% or 0.1%) had significant ocular hypotensive effects in both phases.

Conclusion : These findings indicate that the different effects of ocular hypotensive agents on circadian rhythms of IOP can be measured by the telemetry. Telemetry may be useful for evaluation of ocular hypotensive agents and the circadian rhythm of IOP.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 107:513-518, 2003)

Key words : Circadian rhythm, Intraocular pressure, Telemetry system, Ocular hypotensive agents, Rabbit

別刷請求先：630-0101 生駒市高山町 8916-16 参天製薬(株)研究開発本部研究開発センター 赤石 貴浩
(平成 14 年 7 月 26 日受付, 平成 15 年 2 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to : Takahiro Akaishi. Research and Development Division, Research and Development Center.
8916-16 Takayama-cho, Ikoma 630-0101, Japan

(Received July 26, 2002 and accepted in revised form February 6, 2003)

I 緒 言

眼圧には日内変動があることが知られており、概してヒトの眼圧は主に日中に高い値を示し、夜間から早朝に低い値を示すことが報告¹⁾されている。一方、実験動物においても眼圧日内変動があることが知られており、Rowland ら²⁾は人工照明時間を1日12時間とし、一定の明暗サイクル下で飼育した家兎の眼圧に一定の日内変動が生じること、すなわち、明期に低く、暗期に高いパターンを示し、ヒトと家兎では明暗サイクルが逆転していることを明らかにした。以来、眼圧日内変動の研究には家兎が多く用いられており、眼圧下降剤の眼圧日内変動に対する影響などが研究されている。実際に、代表的な眼圧下降剤であるマレイン酸チモロールは家兎において、明期の点眼では眼圧下降作用を示さず、暗期の点眼で有意に眼圧を下降させることが報告³⁾されている。

家兎における眼圧日内変動に関する研究は、主に圧平式眼圧計を用いて検討されてきた^{4)~5)}。しかし、手動の眼圧計を用いるため、日内を通して連続的に眼圧を測定することは容易ではなく、また、眼圧測定時の動物の拘束ストレスによる眼圧変動⁶⁾や角膜表面麻酔剤が薬物動態に及ぼす可能性を否定できない。これらの問題を解決すべく、最近、動物の眼内に圧センサーを埋め込むことにより、動物を拘束することなく連続的に眼圧を測定できる自動眼圧測定系が開発された^{6)~9)}。本測定系を用いて、これまでに家兎の眼圧日内変動⁶⁾⁸⁾や眼圧下降剤の作用が検討されている⁷⁾⁹⁾。しかしながら、同評価系で各種眼圧下降剤の明期および暗期点眼の作用を比較検討した報告はない。そこで今回、我々は家兎における自動眼圧測定系を確立し、さらに、明期および暗期の眼圧に及ぼす各種眼圧下降剤の影響について検討したので報告する。

II 実験方法

1. 使用動物

実験には予め1日12時間の明暗サイクル(明期7:00~19:00, 暗期19:00~7:00)下で飼育した24匹の雄日本白色家兎〔体重2.5~4.2 kg(実験使用時), 北山ラベス(京都)から購入〕を使用した。

2. 使用薬物

0.01% および0.1% 塩酸ブナゾシン点眼液は塩酸ブナゾシン(エーザイ)およびデタントール[®]0.01% 点眼液(参天製薬)と同じ基剤を用いて調製した。0.5% マレイン酸チモロール点眼液(チモプトール[®]0.5%, 参天製薬), 0.1% 塩酸ジピペフリン点眼液(ピバレフリン[®]0.1%, 参天製薬), 1% 塩酸ドルゾラミド点眼液(トルソプト[®]点眼液1%, 萬有製薬), 0.3% オフロキサシン点眼液(タリビッド[®]点眼液, 参天製薬), 0.1% ジクロフェナク点眼液(ジクロード[®]点眼液, わかもと製薬),

0.4% 塩酸オキシブプロカイン点眼液(ベノキシール[®]0.4% 液, 参天製薬), 塩酸ケタミン(動物用ケタラル[®]50, 三共), キシラジン塩酸塩(セラクター[®]2% 注射液, バイエル), インドメタシン(SIGMA)および生理食塩液(日本薬局方生理食塩液, 大塚製薬)はいずれも市販品を使用した。

3. 自動眼圧測定装置の埋め込みと測定・記録法

1) 圧トランスデューサー埋め込み手術

Schnell ら⁶⁾の方法を参考に、手術30分前にインドメタシン(10 mg/kg)を家兎に腹腔内投与するとともに、手術眼に0.1% ジクロフェナク点眼液を50 μ l 点眼した。

塩酸ケタミン(40 mg/kg)およびキシラジン塩酸塩(4 mg/kg)を筋肉内注射し、全身麻酔を施した後、送信器付き圧トランスデューサー(TA 11 PA-C 40, Data Science, St. Paul, MN)の本体を右耳下の皮下に埋め込んだ。次に、手術眼(右眼)に0.4% 塩酸オキシブプロカイン点眼液を点眼し、局所麻酔を施した後、その本体に付属するカテーテルを皮下に通して耳下部から眼窩腔に導入し、球結膜下を通してカテーテルの先端部(センサー部)が硝子体中央部に至るように眼内に挿入した。なお、球結膜下に位置している眼外のカテーテル部分は、強膜に縫合し固定した。

術眼に対し、術後3日までは0.3% オフロキサシン点眼液および0.1% ジクロフェナク点眼液をそれぞれ1日3回点眼し、術後4~7日は0.1% ジクロフェナク点眼液を1日3回点眼した。

2) 眼圧の自動測定・自動記録

眼圧は家兎に埋め込まれた送信器付き圧トランスデューサーにより、2.5分毎に15秒間測定し、その値をラジオ電波として圧トランスデューサー本体の送信器から発信した。発信した電波を飼育ケージ内に設置した受信ボード(RPC-1, Data Science, St. Paul, MN)で受信し、データ変換マトリックス(DATA Exchange Matrix, DSI)を介してそのデータをコンピュータへ自動入力した。コンピュータでデータを眼圧値に変換し、自動記録した(図1, 自動眼圧測定系図)。

4. 自動眼圧測定系を用いた眼圧測定

眼圧測定試験には、送信器付き圧トランスデューサーのカテーテルの眼内挿入による外科的侵襲・術後炎症・血液房水柵の破綻などを考慮し、術後1か月以上が経過し、かつ、球結膜、瞼結膜および虹彩に充血、浮腫および縮瞳がなく、安定して眼圧が測定できた家兎を使用した。

実験1. 自動眼圧測定系による測定値と前房内圧との相関

予め送信器付き圧トランスデューサーを埋め込こんだ4匹の家兎に対し、インドメタシン(10 mg/kg)を腹腔内投与後、ウレタン麻酔(1.5 g/kg, 静脈内投与)を施

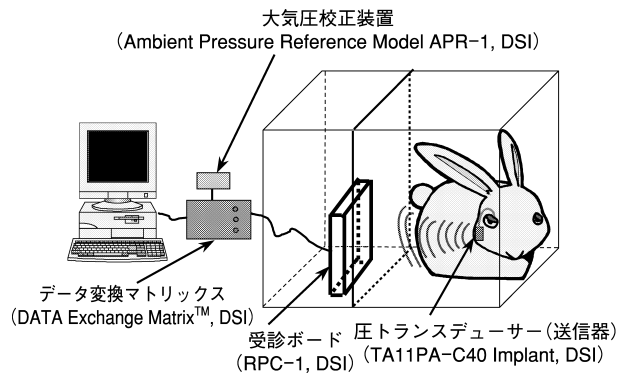


図 1 自動眼圧測定系模式図。

家兎に埋め込まれたトランスデューサーで測定された眼圧値はラジオ電波として発信され、飼育ケージ内に設置した受信ボードで受信される。受信されたデータはデータ変換マトリックスを介して眼圧値に再変換され、コンピュータに自動的に記録される。

し、片眼(右眼)の前房内に 25 G 針を 2 本刺入した。針の 1 本は別の圧トランスデューサー(TP-400 T, 日本光電)および CARRIER AMPLIFIER(AP-601 G, 日本光電)を経て記録計に、もう 1 本は生理食塩水で満たされたりザーバーに接続した。

次に、圧トランスデューサーにより記録される前房内圧が 5~50 mmHg になるようにリザーバーの高さを変化させた時に、送信器付き圧トランスデューサーにより測定された眼圧値を記録した。

実験 2. 眼圧日内変動

圧トランスデューサーの埋め込み手術 5 か月後の家兎 8 匹を用い、1 日間の眼圧変動を 24 時間にわたり測定した。

記録されたデータは、McLaren ら⁹⁾の方法に準じて解析した。すなわち、2.5 分毎に 50 Hz で 15 秒間測定された値の平均値を算出し、さらにその 13 個分、すなわち、0.5 時間に得られた分を平均することにより、0.5 時間毎の眼圧値として算出した。

実験 3. 眼圧日内変動に及ぼす眼圧下降剤の影響

家兎の片眼(右眼)に 1% 塩酸ドルゾラミド、0.5% マレイン酸チモロール、0.1% 塩酸ジピベフリン、0.01% 塩酸ブナゾシンあるいは 0.1% 塩酸ブナゾシン、対照として基剤または生理食塩液を 12:00 あるいは 19:00 に 50 μ l, 1 回点眼した。眼圧下降作用の評価は 1% 塩酸ドルゾラミド、0.5% マレイン酸チモロール、0.1% 塩酸ジピベフリン、0.01% 塩酸ブナゾシン、0.1% 塩酸ブナゾシンの順で実施した。また、各薬剤の 12:00 点眼と 19:00 点眼の試験はそれぞれ別の日に実施し、各試験は少なくとも 1 週間の休薬期間をおいて実施した。

眼圧測定は各薬剤投与前日(薬剤無処置日)にも行い、各薬剤点眼後 0.5 時間毎の眼圧変化率(%)を以下のように算出した。実験 2 と同様に、得られたデータを 0.5 時

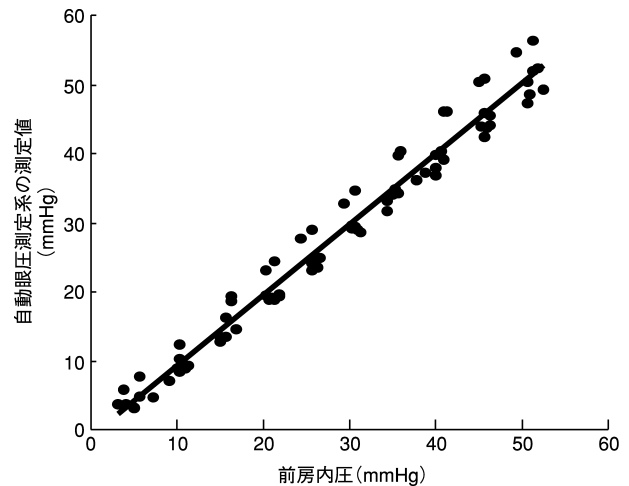


図 2 前房内圧値と自動眼圧測定系値の相関。

前房内圧を実験的に変動させた際の前房内圧および自動眼圧測定系の測定値をプロットした。実験には 4 匹の家兎を用い、1 匹につき 19~20 のポイント(眼圧)を設定し、圧を測定した。 $y=1.02x-0.681$ ($r=0.987$, $p<0.001$, Pearson correlation test)

間毎の眼圧値として算出した後、同一個体の同一時刻毎に薬剤投与前日の眼圧値から薬剤投与前日の眼圧値の差を求め、さらに、この差を薬剤投与前日の眼圧値で割り、百分率とした(式 1)。

$$\text{式 1: 眼圧変化率(\%)} = \{ (\text{薬剤投与前日の眼圧}) - (\text{薬剤投与前日の眼圧}) \} \times 100 / (\text{薬剤投与前日の眼圧})$$

次いで、この 0.5 時間毎の眼圧変化率(%)と測定時間(0.5 h)の積、すなわち眼圧変化量(%・h)を各薬剤点眼 6 時間後まで求めて加算し、眼圧変化量(%・h)_(0-6h)とした(式 2)。

$$\text{式 2: 眼圧変化量(\%・h)}_{(0-6\text{h})} = \text{眼圧変化率(\%)}_{(0-0.5\text{h})} \times 0.5\text{h} + \text{眼圧変化率(\%)}_{(0.5-1\text{h})} \times 0.5\text{h} + \dots + \text{眼圧変化率(\%)}_{(5.5-6\text{h})} \times 0.5\text{h}$$

5. 統計処理

自動眼圧測定系による測定値と前房内圧との相関の有意差検定には、Pearson correlation test を用い、各種眼圧下降剤による眼圧変化量の有意差検定は、それぞれの基剤点眼群を対照とした 2 群間の検定(Student's t test)を用いた。なお、有意水準は 0.05 とした。

III 結 果

実験 1. 自動眼圧測定系による測定値と前房内圧との相関

自動眼圧測定系による測定値と前房内圧との相関を検討した。5~50 mmHg の範囲において、自動眼圧測定系による測定値と前房内圧の間には有意な相関があった($r=0.987$, $p<0.001$) (図 2)。また、回帰直線の傾きは 1.02(自動眼圧測定系による測定値/前房内圧)、回帰直線の切片は -0.681 となり、自動眼圧測定系による測定

値は前房内圧によく一致した(図 2)。

実験 2. 眼圧日内変動

図 3 に家兎における 24 時間の平均眼圧変動を示す。眼圧は明期では低く、暗期では高くなるという眼圧変動パターンを示した。日内の眼圧の最低値は 12.6 ± 0.4 (平均値 $\pm$ 標準誤差) mmHg, 最高値は 21.3 ± 0.9 mmHg であり, 最大眼圧変動幅は 10.5 ± 0.8 mmHg であった。

なお, 眼圧の日内変動は圧トランスデューサーの埋め込み手術から約 2 週間で確認され, 以後, 少なくとも 1 年後まで安定して観察された。

実験 3. 眼圧日内変動に及ぼす眼圧下降剤の影響

各薬剤を 12:00 に点眼した場合, 0.5% マレイン酸チモロール点眼群, 0.1% 塩酸ジピペフリン点眼群および 1% 塩酸ドルゾラミド点眼群に明らかな眼圧下降作用はなかった。一方, 0.01% 塩酸ブナゾシン点眼群に

おいては点眼 1.5 時間後に眼圧下降幅 2.6 mmHg をピークとする眼圧下降が, 0.1% 塩酸ブナゾシン点眼群においては点眼 2 時間後に眼圧下降幅 1.9 mmHg をピークとする眼圧下降がみられた。また, 点眼 0~6 時間後の経時的な眼圧変化量($\% \cdot h$)_(0-6h)は, 0.01% 塩酸ブナゾシン点眼群で $-43\% \cdot h$, 0.1% 塩酸ブナゾシン点眼群で $-48\% \cdot h$ となり, 基剤点眼群と比較して有意な変化であった(図 4 A)。

各薬剤を 19:00 に点眼した場合, 0.5% マレイン酸チモロール点眼群においては点眼 2 時間後に 5.6 mmHg, 0.1% 塩酸ジピペフリン点眼群においては点眼 3 時間後に 7.6 mmHg, 1% 塩酸ドルゾラミド点眼群においては点眼 2.5 時間後に 4.3 mmHg の眼圧下降があった。0.01% 塩酸ブナゾシン点眼群においては点眼 1.5 時間後に 3.0 mmHg, 0.1% 塩酸ブナゾシン点眼群においては点眼 2 時間後に 5.3 mmHg をピークとする眼圧下降があった。また, 点眼 0~6 時間後までの経時的な眼圧変化量($\% \cdot h$)_(0-6h)は, 0.5% マレイン酸チモロール点眼群は $-81\% \cdot h$, 0.1% 塩酸ジピペフリン点眼群は $-110\% \cdot h$, 1% 塩酸ドルゾラミド点眼群は $-66\% \cdot h$, 0.01% 塩酸ブナゾシン点眼群は $-24\% \cdot h$, 0.1% 塩酸ブナゾシン点眼群は $-72\% \cdot h$ となり, いずれの薬剤の点眼群も基剤点眼群と比較して有意な変化であった(図 4 B)。

IV 考 按

自動眼圧測定系は通常的眼圧計による測定と異なり, 眼圧測定時に動物に拘束ストレスを与えずに連続した眼圧測定が可能であり, また, 角膜表面麻酔を必要としない。しかしながら, 眼圧測定の前に送信器付き圧トランスデューサー本体を家兎の皮下に埋め込み, その本体と

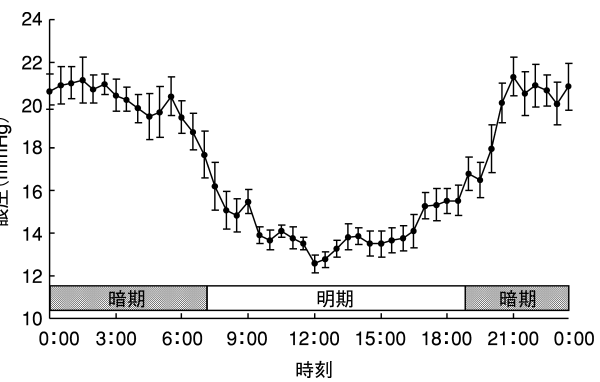


図 3 自動眼圧測定系における 24 時間の眼圧変動パターン。
各点は 30 分間隔で測定した 8 匹の眼圧値の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。測定は圧トランスデューサーの埋め込み手術 5 か月後に実施した。

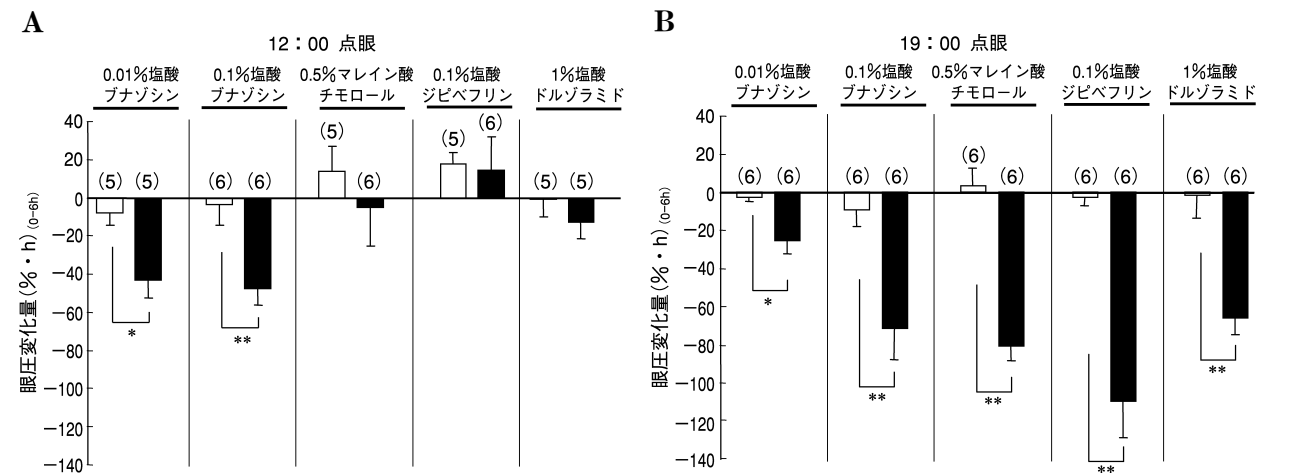


図 4 家兎眼圧に及ぼす各種眼圧下降剤の影響。
各種眼圧下降剤(■)あるいは基剤(□)を 12:00(A)あるいは 19:00(B)に点眼した。各カラムは点眼 0~6 時間後の眼圧変化量を平均値 $\pm$ 標準誤差で示し, グラフ中の括弧内の数値は例数を示す。
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, vs 基剤点眼群 (Student's t-test)

一体となったセンサー部(カテーテル)を眼球内に挿入、固定する必要がある、この手術の成否が後の眼圧測定に大きく影響する。これまでに圧トランスデューサー本体を首部皮下に埋め込み、センサー部(カテーテル)を前房内⁸⁾⁹⁾あるいは硝子体内⁶⁾⁷⁾へ挿入する方法が報告されている。我々も圧トランスデューサー本体を首部皮下へ、センサー部(カテーテル)を前房内に挿入して眼圧測定を試みた。この方法では家兎の体動がない時には安定した眼圧値が得られるものの、体動があった場合、特に頭部の動きがあった場合には測定値のばらつきが大きかった。また、カテーテルの眼球から脱落例も多かった。これらの原因として、家兎頭部の動きにより首部から眼球まで通じているカテーテルに伸縮や屈曲などの衝撃が加わることが推測された。そこで、これらの衝撃を緩和するためにトランスデューサー本体を、首部ではなく、耳下部の皮下に埋め込んだ。また、カテーテルの眼球への挿入部位は、Schnell ら⁹⁾の方法に準じて、体動などによりカテーテルが角膜や虹彩に接触しないよう、硝子体中央部とした。このように従来の方法に改良を加えることにより体動による測定値のばらつきおよびカテーテルの脱落は減少し、安定した眼圧測定が可能になったと考えられる。

本方法により確立された自動眼圧測定系で測定された値は圧トランスデューサーにより測定された家兎前房内圧と 5~50 mmHg の範囲ではほぼ一致し、両値に良好な相関関係があった。さらに、連続的な眼圧測定ではこれまでの報告^{6~9)}と同様に、今回試験に使用した家兎においても明期に低く、暗期に高いという眼圧日内変動があった。なお、この変動が明確に確認されるまでには術後約 2 週間を要し、Schnell ら⁹⁾の 8 日および McLaren ら⁸⁾の 3~8 日と大きな違いはなかった。眼圧日内変動を示すまでに約 2 週間を要した原因は、圧トランスデューサー埋め込み手術に起因する眼炎症により、房水動態が変化していたためと考えられる。また、本測定系は埋め込み手術後長期間にわたって連続的な眼圧測定が可能であるので、眼圧の季節変動や薬物耐性など長期間にわたる試験にも利用可能であると考えられる。

自動眼圧測定系を用いて、これまでも各種眼圧下降剤の作用が検討されているが⁷⁾⁹⁾、暗期のみにおける検討⁹⁾や、1 日 2 回点眼されている⁷⁾など、薬剤の明暗期の作用を比較するには適切な検討はなされていなかった。今回の実験では、明期および暗期の試験日を異にして各種眼圧下降剤の眼圧日内変動に対する作用特性を単回点眼で検討した。その結果、マレイン酸チモロール(β 受容体遮断薬)、塩酸ドルゾラミド(炭酸脱水酵素阻害薬)および塩酸ジピペフリン($\alpha\beta$ 受容体作動薬)は 1 日 1 回、明期あるいは暗期に点眼した場合にも、暗期にのみ顕著な作用を示すことが確認された。一方、選択的 α_1 受容体遮断薬である塩酸ブナゾシンは、明期よりも暗期

に強い作用を示したが、明期および暗期のいずれにおいても有意な眼圧下降作用を示した。このように、眼圧下降剤によって明暗期における作用特性に違いがあることが明らかになった。

明暗期における眼圧下降剤の作用特性が異なる原因を考える上で、眼圧日内変動の発生原因を考慮することは重要である。上頸部交感神経節切除家兎において眼圧日内変動が著しく減弱すること³⁾⁴⁾、正常家兎では、明期に比べて暗期に眼内のノルエピネフリン量は増大する¹⁰⁾ことから、家兎の眼圧日内変動は日内の内因性交感神経活性の違い(明期に低く、暗期に高い)により生じることが推定されている。マレイン酸チモロールの眼圧下降作用が内因性交感神経活性の低い明期に消失することから、明暗期における薬剤の作用特性が内因性交感神経活性に依存すると考えても矛盾しない。しかしながら、マレイン酸チモロールが作用を示さない明期にも塩酸ブナゾシンが有意な眼圧下降作用を示すこと、さらには、塩酸ドルゾラミドの作用も明暗期で異なることを内因性交感神経活性の観点のみでは説明できない。

一方、房水動態の観点から、眼圧日内変動が生じるには、房水産生あるいは房水流出抵抗に日内変動が発生する必要がある。房水産生は眼圧とほぼ同じリズムで変動すること、すなわち、眼圧が上昇する暗期に亢進し、眼圧が低下する明期に低下していることが明らかにされている¹¹⁾¹²⁾。これに対し、流出抵抗の変動は眼圧日内変動とは一致しないとの報告¹³⁾があり、眼圧日内変動は流出抵抗の変化よりも、主に房水産生の変化によることが推定されている。マレイン酸チモロールは毛様体突起における β 受容体刺激による房水産生の増加を抑制することが明らかにされている¹⁴⁾。また、塩酸ドルゾラミドは毛様体突起における炭酸脱水酵素を阻害して房水の産生を抑制する¹⁵⁾。これらの薬剤は、作用機序から、房水産生が増加する暗期により強力な眼圧下降作用を示すことが予想され、実際に今回の検討で予想通りの結果が得られた。また、交感神経作動薬である塩酸ジピペフリンは房水産生阻害および経線維柱帯流出路からの房水流出促進により眼圧下降作用を示すと考えられている¹⁶⁾。経線維柱帯帯流出路は眼圧依存性であるので¹⁷⁾、房水産生が低下し、眼圧が低い明期では塩酸ジピペフリンの眼圧下降作用が小さいと考えられる。一方、塩酸ブナゾシンの眼圧下降機序は経ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進であると考えられている¹⁸⁾。ぶどう膜強膜流出路からの房水流出は房水産生量および眼圧に依存しにくい¹⁷⁾ことから、塩酸ブナゾシンの眼圧下降作用は眼圧日内変動の影響を受けにくいものと考えられる。以上のことから、薬剤によって眼圧日内変動に及ぼす影響が異なるのは、交感神経活性への影響の違いよりも、房水動態への影響の違いが主に関与していることが推定される。

眼圧は緑内障の危険因子であり、現時点では眼圧を下

降させることがエビデンスに基づいた唯一確実な治療法である¹⁹⁾²⁰⁾。多くの緑内障は慢性の疾患であるので、24 時間にわたって眼圧を下降させることは視野障害の進行を防ぐために有益なことと考えられる。したがって、緑内障治療薬の眼圧日内変動に対する作用特性の情報は有用である。今回、塩酸ブナゾシンの眼圧下降作用は眼圧日内変動の影響を受けにくいことが明らかになった。今後、この作用特性がヒトにおいても検証されることを期待する。

本研究の実験をサポートいただきました参天製薬株式会社、景山正明博士、中澤文雄氏、山下直子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) **Kitazawa Y, Horie T** : Diurnal variation of intraocular pressure in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 79 : 557—566, 1975.
- 2) **Rowland JM, Potter DE, Reiter RJ** : Circadian rhythm in intraocular pressure : A rabbit model. *Curr Eye Res* 1 : 169—173, 1981.
- 3) **Gregory DS** : Timolol reduces IOP in normal NZW rabbits during the dark only. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 715—721, 1990.
- 4) 吉富健志, 木内良昭, 森 直幹, **Gregory DS, 山田英智** : 眼圧の日内変動と自律神経の役割—体内時計中枢による眼圧の制御機構—. *眼科* 35 : 239—247, 1993.
- 5) **Kiuchi Y, Yoshitomi T, Gregory DS** : Do α -adrenergic receptors participate in control of the circadian rhythm of IOP? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 3186—3194, 1992.
- 6) **Schnell CR, Debon C, Percicot CL** : Measurement of intraocular pressure by telemetry in conscious, unrestrained rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 958—965, 1996.
- 7) **Percicot CL, Schnell CR, Debon C, Hariton C** : Continuous intraocular pressure measurement by telemetry in alpha-chymotrypsin-induced glaucoma model in the rabbit : Effects of timolol, dorzolamide, and epinephrine. *J Pharmacol Toxicol Methods* 36 : 223—228, 1996.
- 8) **McLaren JW, Burbaker RF, FitzSimon JS** : Continuous measurement of intraocular pressure in rabbits by telemetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 966—975, 1996.
- 9) **Dinslage S, McLaren JW, Burbaker R** : Intraocular pressure in rabbits by telemetry II : Effects of animal handling and drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2485—2489, 1998.
- 10) **Liu JHK, Dacus AC** : Endogenous hormonal changes and circadian elevation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 496—500, 1991.
- 11) **Rowland JM, Sawyer WK, Tittel J, Ford CJ** : Studies on the circadian rhythm of IOP in rabbits : Correlation with aqueous inflow and cAMP content. *Curr Eye Res* 5 : 201—206, 1986.
- 12) **Johnson F, Maurice D** : A simple method of measuring aqueous humor flow with intravitreal fluoresceinated dextrans. *Exp Eye Res* 39 : 791—805, 1984.
- 13) **Takeda Y, Azuma I** : Diurnal variations in outflow facility. *Ann Ophthalmol* 10 : 1575—1580, 1978.
- 14) **Neufeld AH** : Experimental studies on the mechanism of action of timolol. *Surv Ophthalmol* 23 : 363—370, 1979.
- 15) **Wang R-F, Serle JB, Podos SM, Sugrue MF** : MK-507 (L-671, 152), a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduce aqueous humor production in monkeys. *Arch Ophthalmol* 109 : 1297—1299, 1991.
- 16) **Neufeld AH** : The mechanisms of action of adrenergic drugs in the eye. In : Drance SM, et al (Eds) : *Glaucoma : Applied pharmacology in Medical Treatment*. Grune & Stratton, Orlando, 277—301, 1984.
- 17) **Bill A** : Uveoscleral drainage of aqueous humor : Physiology and pharmacology. *Prog Clin Biol Res* 312 : 417—427, 1989.
- 18) 景山正明, 西村和夫, 松木 雄, 大橋ときえ, 木下満紀子, 中田勝彦, 他 : 家兎における塩酸ブナゾシン点眼液の眼圧作用機序. *眼紀* 46 : 1066—1070, 1995.
- 19) **Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group** : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498—505, 1998.
- 20) **The AGIS Investigators** : The advanced glaucoma intervention study (AGIS) : 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 130 : 429—440, 2000.