塩酸ブナゾシンの家兎眼圧および房水動態に及ぼす影響（図6）

杉浦　康広　　新　家　　真*（関東労災病院眼科，*東京大学眼科）

The Effect of Bunazosin Hydrochloride on the Intraocular Pressure and the Aqueous Humor Dynamics of the Rabbit Eye

Yasuhiro Sugiura
Department of Ophthalmology Kantoh Rosai Hospital
Makoto Araie
Department of Ophthalmology University of Tokyo

要　約

従来の α1 **adrenergic antagonist** に比べて，強力で，α1 **receptor** への選択性が高い塩酸ブナゾシンが，白色家兎の眼圧および房水動態に及ぼす影響を検討した．房水動態は **fluorophotometry** で測定した．0.1%塩酸ブナゾシンの1回点眼（50ul）では，眼圧は点眼1時間後から有意に低下，その効果は3時間持続した．点眼1時間後に眼圧は最低となり，対照眼と比べて，6.0±1.5mmHg（Mean±SE，n=6）低下した．1時間毎4回点眼でも，眼圧は初回点眼1時間後から4時間後まで有意に低下したが，平均房水流量は，塩酸ブナゾシン点眼眼は3.94±0.35ul/min（Mean±SE，n=7），対照眼は3.75±0.27ul/min で，差はなかった．また，実験時間中の20分毎に計算された房水流量は，いかなる時刻でも，差は見られなかった．塩酸ブナゾシンは，点眼では家兎眼の眼圧を下げるが，房水流量を変化させないと結論され，また，本剤が **uveoscleral flow** を増加させた可能性が示唆された．（日眼　92：1202—1207，1988）

キーワード：塩酸ブナゾシン，α1-ブロッカー，眼圧，房水流量，**uveoscleral flow**

Abstract

The effects of bunazosin hydrochloride, a new selective α1 adrenergic antagonist, on the intraocular pressure (IOP) and the aqueous humor dynamics were studied in the albino rabbit eye. A single instillation of 0.1% bunazosin hydrochloride (50ul) significantly lowered the IOP for 3 hours; the maximum effect was 6.0±1.5mmHg (Mean±SE, n=6) as compared with the fellow control eye at one hour. The aqueous flow rate remained unaltered after repeated instillation of 0.1% bunazosin hydrochloride at an interval of one hour, although the repeated instillation of the drug significantly reduced the IOP throughout the experimental period; the average aqueous flow rate during the experiment was 3.94±0.35ul/min (Mean±SE, n=7) for the treated eye, and 3.75±0.27ul/min for the control eye. The aqueous flow rate, determined every 20 minutes, showed no significant difference between the treated and the fellow control eye at any time point. It is suggested that the ocular hypotensive effect of bunazosin hydrochloride may be at least partly due to an increase in the uveoscleral flow. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1202—1207, 1988)

Key words: Bunazosin hydrochloride, α1 adrenergic antagonist, Intraocular pressure, Aqueus flow rate, Uvescleral flow

別刷請求先：113　東京都文京区本郷7－3－1　東京大学医学部眼科学教室　杉浦　康広
（昭和63年3月16日受付）
Reprint requests to: Yasuhiro Sugiura, M.D.　Dept. of Ophthalmol., School of Med., Univ. of Tokyo
7-3-1Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan
(Accepted for publication March 16, 1988)

I 緒　言

α1 adrenergic antagonist であるプラゾシン[1)2)]，コリナンシン[3)]の点眼が実験動物の眼圧を下げることは良く知られている．さらに最近，コリナンシンの点眼が人眼の眼圧を下げると報告され[4)]，α1 adrenergic antagonist が将来，有力な緑内障治療薬となる可能性が示唆された．

近年，本邦で，新しい selective α1 adrenergic antagonist として，塩酸ブナゾシンが開発された．本剤は従来の α1 adrenergic antagonist に比べて，強力で，かつ α1 receptor に対して，選択性が非常に高いという特徴がある[5)]．このため，交感神経終末からのノルアドレナリン遊離が促進されず，血漿レニン活性や心拍数への影響が少ないという利点がある[6)]．

今回われわれは，塩酸ブナゾシンの点眼を緑内障治療薬として使用できる可能性を検討するため，まず白色家兎の眼圧および房水動態に及ぼす影響を検討した．

II 方　法

1. 動物

実験には，体重3～3.5kg の雌成熟白色家兎を用いた．家兎は実験動物飼育施設で固形配合飼料で飼育し，実験の5時間前から測定室のゲージに移して，実験室に慣れさせた．

2. 麻酔

実験開始2時間前にウレタン1g/kg を腹腔内に注射し，実験開始1時間前に測定台に固定した．

3. 薬剤

塩酸ブナゾシン(デタントール®，エーザイ社，東京)の原末を，エーザイ社から提供を受け，生理食塩水に溶解して0.1%に調製した．構造式は図1に示す．対照液としては，生理食塩水を用いた．

4. 眼圧測定実験

1）1回点眼法

ウレタンで麻酔した家兎6匹の無作為の片眼に，塩酸ブナゾシン溶液50ul を1回点眼し，同量の対照液を他眼に1回点眼した．点眼直前と点眼1，2，3，4，5，7時間後の眼圧を，calibration された pneumotonometer（Alcon Lab. Inc., Wort Forth, TX）で測定した．

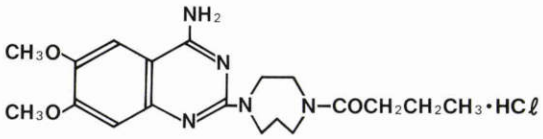

図1　塩酸ブナゾシン

2）頻回点眼法

後述する房水動態測定時の眼圧の経時変化を検討するため，ウレタンで麻酔した家兎9匹の無作為の片眼に，塩酸ブナゾシン溶液50ul を1時間毎に4回点眼，他眼に同時刻に同量の対照液を点眼し，初回点眼直前と，初回点眼30分，1，2，3，4時間後に，眼圧を pneumotonometer で測定した．

5. 房水流量測定

ケタミン50mg/kg を筋注して麻酔した家兎の両眼に，2％アガール＋5％ fluorescein 溶液（Fluorescite®，Alcon Lab.，Fort Worth，TX）を円柱状に成型したものを陰極として，定電流装置を用いて，1 mA の電流を1分間通電して，iontophoresis により，fluorescein を角膜に投与した．約12時間放置後，4，2）の実験と同じ時間帯に同条件で，ウレタン麻酔後の無作為の片眼に，塩酸ブナゾシン溶液50ul を1時間毎に3回点眼し，他眼に同時刻の同量の対照液を点眼しつつ，Jones and Maurice[7)]の方法に従い，fluorophotometry により房水流量を測定した．本実験では，家兎は7匹用いた．

房水流量測定時の眼圧も，1時間毎に測定するのが理想的であるが，頻回の眼圧測定は角膜びらんを作り，角膜の螢光強度測定を不正確にするので，眼圧は点眼直前と実験終了時の2回のみ測定した．

時刻 t の見掛けの角膜および前房内の fluorescein 濃度(Fc(t))，Fa(t))は，角膜中央および前房中央で，照射系と観察系を90度に固定した，slit-lamp fluorometer（東京光学株式会社，東京）を用いて測定した．測定は初回点眼1時間前から，20分毎に4時間行なった．

最終 Fc (t)，Fa (t) すなわち，Fc (end)，Fa (end) を測定後，27ゲージ針で出来るだけ完全に房水を採取して，その82%を前房容積(Va)とした[8)]．採取した房水中の真の fluorescein 濃度は，pH7.4の phosphate buffer を加えて，pH を補正してから，同じ fluorometer で測定した．角膜は切除して pH7.4の phosphate buffer solution 10cc に5日間浸し，角膜中の fluorescein を溶液中に拡散させた後，fluorometer で溶液中の全 fluorescein 量を測定し，測定終了時の角膜中の全 fluorescein 量（Mc(end)）とした．有効角膜容

積をVc，時刻tの角膜中のfluorescein量をMc（t）とすると，Mc(t)＝Vc＊Fc(t)が成立するので，Mc（end)/Fc（end）をVcとした．

実験中の平均房水流量および20分毎の房水流量は，以下のように計算した．iontophoresisによって角膜に入ったfluoresceinは，自由拡散によって，角膜から消失するが，十分時間以後は，その約4/5は前房中に移行する[9]．前房に入ったfluoresceinは一部虹彩中に拡散して行くが，大部分は房水のbulk flowに乗って前房から消失すると考えられる．そこで，Ma(t)を時刻tにおける前房中のfluorescein量，koを前房からのfluoresceinの消失率とすると，1式が成立する．

4/5＊dMc（t)/dt＋dMa（t)/dt＝－ko＊Ma（t）……（1）

時刻tにおける前房中の真のfluorescein濃度をCa（t）とすると，

Mc（t)＝Fc（t）＊Vc

Ma（t)＝Ca（t）＊Va

となるので，1式から2式が得られる．

4/5＊d（Fc(t)・Vc)/dt＋d（Ca(t)・Va)/dt＝－ko＊Ca（t）＊Va……（2）

ここで，kd，kfを各々，虹彩中への拡散，および房水のbulk flowによるfluoresceinの前房からの消失率とすると，

ko＝kd＋kf……（3）となる．

kdはkfの約1/10なので[7)10)]，房水流量をfとすると，

f＝－0.9＊ko＊Va……（4）となる．

2式，4式から，5式が得られる．

f＝－0.9＊（Va＊dlnCa（t)/dt＋4/5＊Vc＊Fc（t)/Ca（t）＊dlnFc（t)/dt）…（5）

1）実験中の平均房水流量

一般にFa（t)/Ca（t）は一定と考えられるので，dlnCa/dtにはdlnFa/dtを用い，dlnFc/dt，dlnFa/dtは実験時間中の平均値を使用して計算した．Vc＊Fc（t)/Ca（t）には，Mc（end)/Ca（end）を用いた．

2）20分毎の房水流量

後述の結果より，Fa(t)＝Ca(t)として，20分毎に測定したFc(t)，Fa(t)を用いて，以下のごとくdlnFc（t)/dt，dlnCa(t)/dtを求めた．すなわち，時刻tにおける各々の値は

dlnFc（t)/dt＝（lnFc(t＋20)－lnFc(t－20))/40

dlnCa（t)/dt＝（lnFa(t＋20)－lnFa(t－20))/40

とした．

III 結　果

1．眼圧

1）1回点眼

結果は図2に示した．眼圧は塩酸ブナゾシン点眼眼では，対照眼に比べて，点眼1時間後から低下し，その効果は少なくとも3時間持続した．最大効果は点眼1時間後で，対照眼に比べ，6.0±1.5mmHg（Mean±SE，n＝6，paired t-test，p＜0.05）低下した．

2）頻回点眼

結果は図3に示した．眼圧は，塩酸ブナゾシン点眼眼では，対照眼に比べて，初回点眼1，2，3，4時

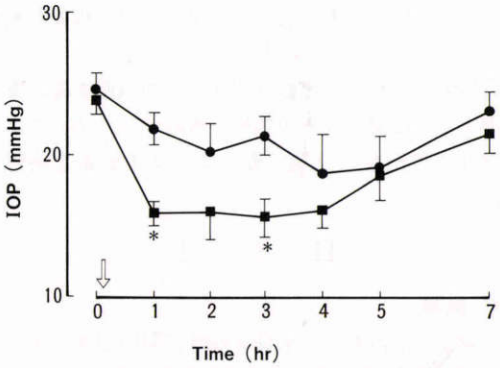

図2　0.1%塩酸ブナゾシン1回点眼による眼圧変化
■：塩酸ブナゾシン点眼眼，●：対照眼，⇩：塩酸ブナゾシン点眼（Mean±SE，n＝6，*：p＜0.05，paired t-test）

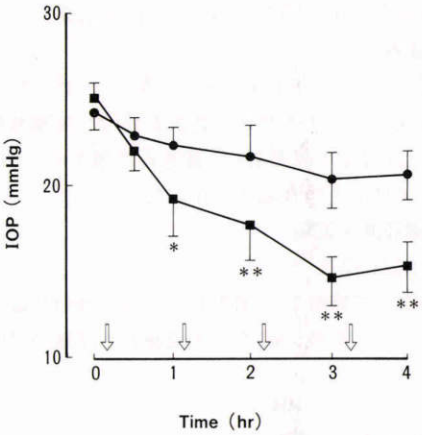

図3　0.1%塩酸ブナゾシン頻回点眼による眼圧変化
■：塩酸ブナゾシン点眼眼，●：対照眼，⇩：塩酸ブナゾシン点眼（Mean±SE，n＝9，*：p＜0.01，**：p＜0.001，paired t-test）

間後で各々，4.0±0.8mmHg（Mean±SE，n＝9，paired t-test，$p<0.01$），4.0±0.6mmHg($p<0.001$)，5.8±0.9mmHg（$p<0.001$），5.1±0.6mmHg（$p<0.001$）低下した．

2．房水流量

1）角膜および前房の fluorescein 濃度の時間変化は図4に示した．

塩酸ブナゾシン点眼眼と対照眼で，角膜および前房の fluorescein 濃度の時間変化に，差は見られなかった．

2）前房穿刺によって得られる房水は，fluorescein を含まない後房水が18%混入しているので[8]，測定された fluorescein 濃度を0.82で割った値を前房中の fluorescein 濃度 Ca（end）とした．前房穿刺直前の見掛けの前房中の fluorescein 濃度 Fa(end)との比，Fa(end)/Ca（end）は1.06±0.03（Mean±SE，n＝19）で，1より有意に違わない．故に，以下の計算では，Ca（t）＝Fa（t）とした．

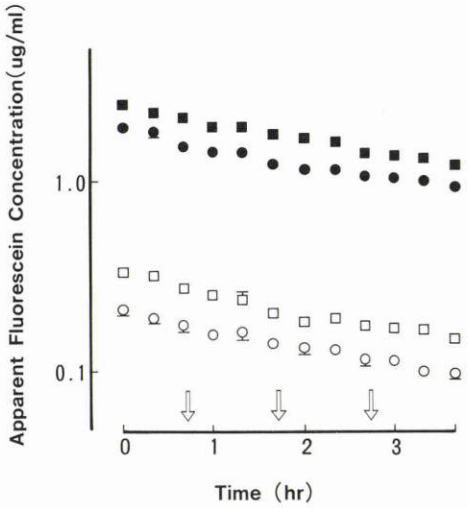

図4　0.1%塩酸ブナゾシン点眼による角膜，前房の fluorescein 濃度変化

■：塩酸ブナゾシン点眼眼の角膜中の fluorescein 濃度，□：塩酸ブナゾシン点眼眼の前房中の fluorescein 濃度，●：対照眼の角膜中の fluorescein 濃度，○：対照眼の前房中の fluorescein 濃度，⇩：塩酸ブナゾシン点眼

各点およびバーは7眼の Mean と SE を表す．各々の眼における，測定開始時の角膜および前房の見掛けの fluorescein 濃度の平均に，各々の時点における Fc（t），Fa（t）を標準化して，その7眼における平均値を示した．

3）有効角膜容積（Vc）は0.17±0.01ml（Meas±SE，n＝14）であった．

4）平均房水流量

点眼開始時から3時間後までの平均房水流量は，塩酸ブナゾシン点眼眼で3.94±0.35ul/min（Mean±SE，n＝7），対照眼で3.75±0.27ul/min で，有意差は認められなかった．

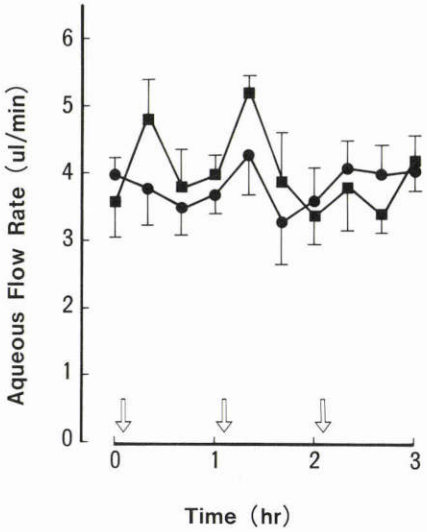

図5　0.1%塩酸ブナゾシン点眼による房水流量の変化

■：塩酸ブナゾシン点眼眼，●：対照眼，⇩：塩酸ブナゾシン点眼

各点およびバーは7眼の Mean と SE を表す．

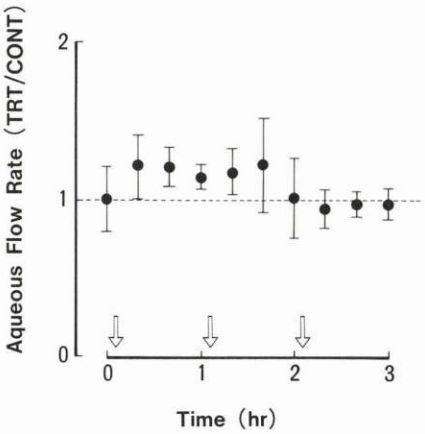

図6　0.1%塩酸ブナゾシン点眼眼と対照眼の房水流量の比

⇩：塩酸ブナゾシン点眼

各点およびバーは7眼の Mean と SE を表す．

5）房水流量の時間変化

図5は，塩酸ブナゾシン点眼眼および対照眼の20分毎の房水流量を，図6はその比（塩酸ブナゾシン点眼眼/対照眼）を示している．20分毎の房水流量は，塩酸ブナゾシン点眼眼と対照眼で，実験中に差は認められなかった．また，塩酸ブナゾシン点眼眼の房水流量は，どの測定時刻でも，前値と比べて，有意差は認められなかった．

6）房水流量測定時の眼圧

初回点眼直前は，塩酸ブナゾシン点眼眼は19.8±1.5 mmHg（Mean±SE，n＝7），対照眼は18.8±1.4 mmHgであった．実験終了時，すなわち初回点眼より3時間後では，塩酸ブナゾシン点眼眼は11.7±0.8 mmHg，対照眼は17.9±1.5mmHgで，塩酸ブナゾシン点眼眼で有意に（paired t-test，$p<0.01$）低下していた．

IV 考　察

今回の実験では，0.1%塩酸ブナゾシンは局所投与で，家兎の眼圧を有為に下げることが確認された．また，持続時間は1回点眼では約3時間であった．房水流量測定時と同様条件で塩酸ブナゾシンを点眼した場合，初回点眼1時間後から4時間後まで，塩酸ブナゾシン点眼眼は対照眼に比べて，4.0から5.8mmHgの眼圧の低下が見られた．また，房水流量測定時に計測した眼圧も，前値は差がなく，4時間後では塩酸ブナゾシン点眼眼では，対照眼に比べ，6.4±0.9mmHg（Mean±SE，n＝7）低下していた．この事実は房水流量測定時にも，全経過中眼圧が十分に下がっていたことを意味する．

ところが，現在房水流量のin vivoでの測定方法として確立されているfluoresceinの角膜投与法では，実験時間中の平均房水流量，20分毎の房水流量ともに，塩酸ブナゾシンの家兎眼房水流量に及ぼす影響は，検出されなかった．故に，塩酸ブナゾシンは，かなり強力に眼圧を下げるものの，この方法で計れる房水流量になんら影響を及ぼさないと結論されよう．

α1 adrenergic antagonistは血管拡張作用があるので，fluoresceinが拡散によって前房から虹彩へ移行するための消失率（kd）が増加する可能性がある．ko＝kd＋kfなので，kdが増加していれば，房水のbulk flowによるfluoresceinの前房からの消失率（kf）が減少していても，本実験で測定されたkoは減少しない可能性がある．しかし，β blocker点眼によるkdの増加はたかだか50%であり，また，α1 adrenergic agonistであるフェニレフリン点眼によるkdの変化は−15%と報告されている[10)11)]．本実験では，kdは直接測定していないが，以上の事実からkdが2倍以上に変化しているとは考えられない．kdがkoに占める割合はせいぜい10%なので，たとえkdが2倍になったとしても，10%のkfの減少を打ち消すに過ぎない．つまり，今回の実験でkoの減少が検出されなかったことは，たとえkdが増加していたとしても，前房を経由した房水流量によるfluoresceinの消失率（kf）は，多く見積もっても，10%以上は減少しなかったことを意味している．

α1 adrenergic antagonistであるコリナンシンを猿に点眼した場合も，眼圧は有為に低下するが，今回の実験と同じ方法を用いたフルオメトリーによる房水流量，およびトノグラフィーによる流出抵抗は変化していないと報告されており，今回の結果と一致する[3)]．

本実験では，塩酸ブナゾシンの1時間毎頻回点眼によって，outflow pressureすなわち眼圧から強膜静脈圧10mmHgを引いた値が，初回点眼1時間後から4時間後までの間，対照眼に比べて，0.6倍になっていたにもかかわらず，房水流量の変化が検出されなかったのは，outflow facilityが増加したか，又は眼圧に影響されない経路からの房水流量，すなわちuveoscleral flowが増加していたことを意味している[12)]．

今回の実験ではトノグラフィーによるoutflow facilityの測定は行なっていない．しかし，前述のごとく，α1 adrenergic antagonistであるコルナンシンは，猿ではoutflow facilityを変化させない．家兎眼では，α-agonistはoutflow facilityが上昇させることが明らかであり[13)]，また，α1 adrenergic antagonistであるプラゾシンが，outflow facilityを変化させないと報告されている[1)]．従って，今回の実験でα1 adrenergic antagonistである塩酸ブナゾシンによって，outflow facilityが顕著に増加したとは考えにくい．以上より，後者すなわちuveoscleral flowが増加した可能性が強く示唆される．

現在の緑内障治療薬は，房水生産の抑制と，trabecular meshworkでの流出抵抗の軽減によって，眼圧を下げている．ところが，uveoscleral flowを増加させて眼圧を下げることが示唆される塩酸ブナゾシンは，全く新しいカテゴリーの緑内障治療薬となる可能性があり，従来の薬物で眼圧のコントロールが困難な場合の，有力な治療薬となる可能性がある．

References

1) **Krukpin T, Feitl M, Becker B:** Effect of prazosin on aqueous humor dynamics in rabbits. Arch Ophthalmol 98 : 1639—1642, 1980.
2) **Smith B, Murry D, Leopold H:** Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. Arch Ophthalmol 97 : 1933—1936, 1979.
3) **Serle J, Stein A, Podos S,** et al: Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkey. Arch Ophthalmol 102 : 1385—1388, 1984.
4) **Serle J, Podos S, Lustgarten J,** et al: The effect of corynanthine on intraocular pressure in clinical trials. Ophthalmology 92 : 977—980, 1985.
5) **Shoji T:** Comparison of pre- and postsynaptic α-adrenergic blocking effect of 3-643 in the isolated vas deferens of the rat. Jap J Pharmacol 31 : 361—368, 1981.
6) **Kawasaki T, Uezono K, Abe I,** et al: Antihypertensive effect of E-643, a new alpha-adrenergic blocking agent. Eur J Clin Pharmacol 20 : 399—405, 1981.
7) **Jones R, Maurice D:** New method of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. Exp Eye Res 5 : 208—220, 1966.
8) **Kinsy E, Reddy D:** Chemistry and dynamics of aqueous humor. The rabbit in the eye research (Ed Prince J) 218—319, 1964.
9) **Maurice D, Mishima S:** Pharmacology of the Eye. Berlin, Springer-Verlag, 52, 1984.
10) **Araie M, Takase T:** Effect of various drug on aqueous humor dynamics in man. Jpn J Ophthalmol 25 : 91—111, 1981.
11) **Araie M:** Acute effects of topical phenylephrine on aqueous humor dynamics and corneal endothelial permeability in man. Jpn J Ophthalmol 27 : 340—345, 1983.
12) **Townsend D, Brubaker R:** Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 19 : 256—266, 1980.
13) **Mishima S:** Ocular effects of beta-adrenergic agents. Surv Ophthalmol 27 : 187—208, 1982.