

塩酸ブナゾシン点眼による正常人眼眼圧及び房水動態の変化

大鹿 哲郎*, 新家 真**

*東京厚生年金病院眼科, **東京大学眼科学教室

要 約

本邦で新しく開発された, 選択的 α_1 adrenergic antagonist である塩酸ブナゾシン点眼液の人眼房水動態に対する作用を検討する目的で, 正常人眼 8名において眼圧, 瞳孔径, 房水蛋白濃度, 前房容積, 房水流量, 房水流出率の測定を行った. 0.1%塩酸ブナゾシン点眼によって, 眼圧は30分後から4時間後まで有意に低下した. 最大の低下を示したのは点眼後2時間の時点で, 対照眼に比し $2.0 \pm 0.5 \text{ mmHg}$ (mean \pm SEM) の下降であった. 瞳孔径, 前房容積, 房水流出率はブナゾシン点眼によって変化しなかった. また, フレアー・セルメーターで測定した房水蛋白濃度, 及び fluorophotometry で計測した房水流量の時間経過も, 点眼眼と対照眼とで差がなかった. 塩酸ブナゾシンの点眼は正常人眼の眼圧を有意に下げるが, 房水流量や房水蛋白濃度, 前房容積, 房水流出率には影響しておらず, 眼圧下降の機序は uveoscleral flow の増加, 或いは episcleral venous pressure の減少であると考えられた. (日眼会誌 94: 762-768, 1990)

キーワード: 塩酸ブナゾシン, α_1 ブロッカー, 眼圧, 房水流量, 房水蛋白濃度

Changes in Intraocular Pressure and Aqueous Humor Dynamics of Normal Human Eyes After Topical Application of Bunazosin Hydrochloride

Tetsuro Oshika* and Makoto Araie**

*Eye Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

**Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

Abstract

The effects of topically applied bunazosin hydrochloride, a recently developed highly selective α_1 -adrenergic antagonist, on intraocular pressure, pupillary diameter, aqueous protein concentration, anterior chamber volume, aqueous flow rate and tonographic outflow facility were investigated in eight normal human volunteers. A single application of 0.1% bunazosin hydrochloride caused a significant unilateral reduction in the intraocular pressure from 30 minutes through 4 hours after the application, with a maximum decrease of $2.0 \pm 0.5 \text{ mmHg}$ (mean \pm SEM) below the contralateral control eyes at 2 hours post-application. Neither pupillary diameter, anterior chamber volume nor outflow facility was affected by the drug application. Both aqueous protein concentration measured with a flare-cell meter and aqueous flow rate determined by fluorophotometry were unaltered. The mechanism of intraocular pressure reduction appears to be an increase in uveoscleral outflow and/or a decrease in episcleral venous pressure. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 762-768, 1990)

別刷請求先: 162 東京都新宿区津久戸町5-1 東京厚生年金病院眼科 大鹿 哲郎
(平成元年12月7日受付, 平成2年1月24日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuro Oshika, M.D. Eye clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital
5-1 Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received December 7, 1989 and accepted in revised form January 24, 1990)

Key words: Bunazosin hydrochloride, Alpha₁ adrenergic antagonist, Intraocular pressure, Aqueous flow rate, Aqueous protein concentration

I 緒 言

交感神経系が眼圧調節機構に重要な関わりを持っていることは周知であり、臨床的にも非選択的 adrenergic agonist (エピネフリン) と、 β adrenergic antagonist (チモロールなど) の2種類が緑内障治療薬として広く用いられている。 α 交感神経受容体には post-synaptic (α_1) と presynaptic (α_2) の2タイプが存在することが明らかにされているが¹⁾²⁾、近年、 α_1 受容体が眼圧を上昇させる役割を司っていることが示唆され^{3)~5)}、また実際に prazosin^{5)~9)}、corynanthine⁹⁾¹⁰⁾、dapiprazole¹¹⁾¹²⁾ などの α_1 adrenergic antagonists が実験動物の眼圧を下げることで報告された。更に人眼においても、corynanthine が高眼圧症で¹³⁾、dapiprazole が緑内障で¹⁴⁾¹⁵⁾ 眼圧下降作用を持つことが示されたことから、この分野の薬剤が将来の新たな緑内障治療薬となる可能性が注目されている。

塩酸ブナゾシンは、本邦で開発された新しい選択的 α_1 adrenergic antagonist である。本剤は従来のものに比し強力で、かつ α_1 受容体に対する選択性が非常に高いという特徴を持っている¹⁶⁾¹⁷⁾。本剤の経口薬は優れた血圧下降作用を持ち^{18)~20)}、既に一般的に使用されているが、その降圧作用は交感神経 α_1 受容体を選択的に遮断し、末梢血管抵抗を減少させることによる。一方、本剤は presynaptic α 受容体 (α_2) には殆ど作用しないため、交感神経末端におけるアミン遊離の negative feedback 機構を阻害せず、従って血清中カテコールアミン濃度や心拍数に影響しないという利点を合わせ持つ²⁰⁾。

塩酸ブナゾシン局所投与の家兎眼眼圧および房水動態に対する影響は、杉浦ら²¹⁾及び Tanaka ら²²⁾によって研究されており、0.1%点眼液が有意な眼圧下降作用を持つことが報告された。更に、正常人眼においても眼圧を下降させるとの報告が行われ²³⁾²⁴⁾、本剤点眼液が新たな眼圧下降剤となり得る可能性が示唆されている。しかし、本剤の眼圧下降機序については不明な点が多く、家兎眼で fluorophotometry を用いて行われた検討でも、0.1%溶液点眼によって房水流量が不変とするもの²¹⁾と両眼性に増加する²²⁾との相反する報告がみられ、意見の一致をみていないのが現状である。ま

た、本剤は α_1 受容体遮断による血管拡張作用を有するが¹⁶⁾、これが前部ぶどう膜に作用し、血液房水柵をはじめとする眼内環境に影響を与える可能性が考えられる。これは将来緑内障治療薬として臨床応用された場合に問題となる点と思われるが、 α_1 adrenergic antagonist の血液房水柵機能に対する影響は今までに検討されていない。

今回我々は、塩酸ブナゾシンの緑内障治療薬としての可能性を更に検討する為に、正常人眼における房水動態を fluorophotometry 及びトノグラフィーで、また血液房水柵に対する影響をフレア・セルメーターで検討した。

II 方 法

1. 対象

軽度の屈折異常以外の眼科的疾患、及び全身的疾患を持たない正常男性篤志者8名を対象とした。年齢は34~48歳(39.5±4.6, mean±SEM)である。対象となった篤志者には予め検査の性質を十分に説明し、同意を得た。

2. 薬剤

塩酸ブナゾシン、化学名4-amino-2-(4-butylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline hydrochloride、をホウ酸緩衝液で0.1%に溶解し、pH 6.0に調整したものを実験に用いた。

3. 検査スケジュール

試験は、十分な間隔をおいた3日からなる。まず第1日は、9時と10時に眼圧、房水蛋白濃度、瞳孔径を測定、10時の測定直後に0.1%塩酸ブナゾシン点眼液50 μ lを片眼に、他眼に基剤50 μ lを点眼し、その後10:30, 11, 11:30, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18時にそれぞれの測定を行った。第2日に同じ8名に対し、第1日と同様の点眼を行い、前房容積を9, 11, 13, 15時に、fluorophotometerの測定を9時から18時まで1時間毎に行った。第3日は8名のうちの5名に対し、点眼前と点眼2時間後に房水流出率の測定を行った。

4. 眼圧、瞳孔径、前房容積、房水流出率

眼圧の測定は、0.4%塩酸オキシプロコカイン(ペノキシール[®]、参天製薬)の点眼及び fluorescein 紙(フ

ローレス®試験紙, 昭和薬品化工)の塗布後, applanation tonometer (Haag-Streit, Bern, Switzerland)で行った. 瞳孔径は Haab 瞳孔計を用いて一定照度の暗室内で測定した. 前房容積の測定は, Johnson らの photogrammetric 法²⁵⁾によって行った. 房水流出率は, 0.4%塩酸オキシプロカインの点眼後, electronic tonometer (V. Mueller & Co., Chicago) の測定を4分間行って, 算出した.

5. 房水蛋白濃度

房水蛋白濃度の計測は, フレアー・セルメーター (FC1000®, 興和)を用い, 既報²⁶⁾²⁷⁾の方法に従って行った. 即ち, 10回以上反復して測定を行い, background noise が不均一, 或いは大きなものを除外して算出した平均を, 一つの測定値とした. 得られたフレアー測定値 (photon count/msec) は, ヒトアルブミン溶液で作製した基準直線²⁸⁾によってアルブミン相当蛋白濃度 (mg/dl) に換算して表示した.

6. 房水流量

房水流量は, 角膜経由で投与した fluorescein の眼内からの消失速度を計測して, Jones and Maurice の方法²⁹⁾に従って計算した. 即ち, 0.4%塩酸オキシプロカイン点眼後, 10%fluorescein 溶液 (Fluorescite®, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX) を3分間隔で5回点眼, その10時間後から fluorophotometer (Fluorotron Master®, Coherent Radiation Inc., Palo Alto, CA) の測定を開始し, 1時間毎に, 角膜中央及び前房中央の fluorescein 濃度を測定した. 時間 t における房水流量 $f(t)$ は,

$$f(t) = 0.9 \frac{V_c dF_c(t)/dt + V_a dF_a(t)/dt}{F_a} \dots (1)$$

V_c : 角膜実質容積

V_a : 前房容積

$F_c(t)$: 角膜実質 fluorescein 濃度

$F_a(t)$: 前房 fluorescein 濃度

の式により計算した. ここで, F_a は隣あった測定点の前房 fluorescein 濃度の算術平均で, その時点における $F_c(t)$, $F_a(t)$ の値はそれぞれ,

$$F_c(t) = (F_c(t+30) - F_c(t-30))/60 \dots (2)$$

$$F_a(t) = (F_a(t+30) - F_a(t-30))/60 \dots (3)$$

として計算した.

III 結 果

1. 眼圧, 瞳孔径, 前房容積, 房水流出率

塩酸ブナゾシン点眼により, 全例に軽度の結膜充血

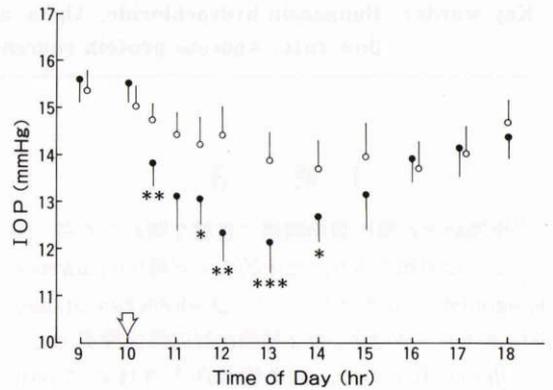


図1 塩酸ブナゾシン点眼による眼圧の時間変化
●: 塩酸ブナゾシン点眼眼, ○: 対照眼, ↓: 10時に点眼を行った
mean ± SEM, n=8
*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 (Wilcoxon signed-rank test)

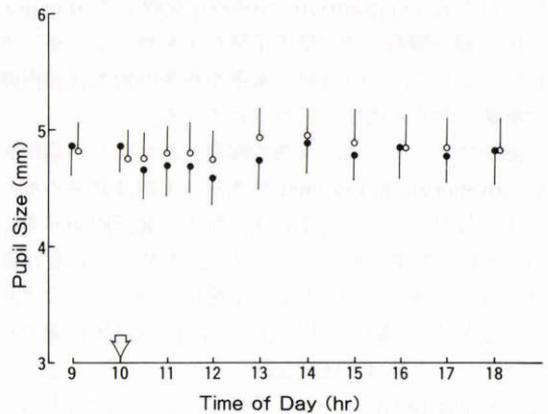


図2 塩酸ブナゾシン点眼による瞳孔径の時間変化.
記号の説明は図1と同様

がみられたが, いずれも2~3時間以内に消失した. 点眼による強い刺激感や不快感を訴えたものはなかった.

塩酸ブナゾシン点眼眼の眼圧は, 点眼後30分から5時間まで対照眼より低い傾向にあり, 点眼後30分 ($p < 0.01$, Wilcoxon signed-rank test), 1時間30分 ($p < 0.05$), 2時間 ($p < 0.01$), 3時間 ($p < 0.001$), 4時間 ($p < 0.05$) の時点で両眼の間に有意差を認めた (図1). 最大の下降を示したのは点眼2時間後の時点で, 対照眼に比し 2.0 ± 0.5 mmHg (mean ± SEM) の低下であった. 瞳孔径は塩酸ブナゾシンによって若干小さくなる傾向にあったが (図2), その変化は有意なもの

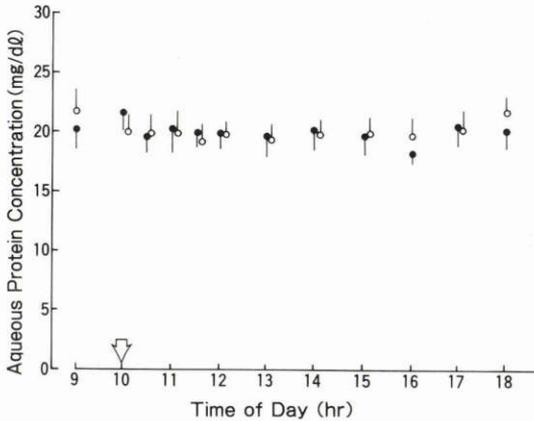


図3 塩酸ブナゾシン点眼による房水蛋白濃度の時間変化。記号の説明は図1と同様

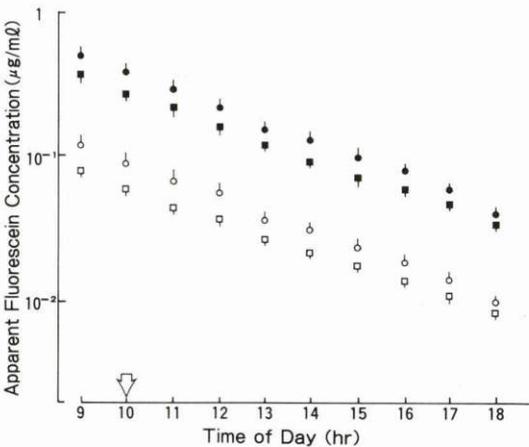


図4 塩酸ブナゾシン点眼による角膜、前房の fluorescein 濃度時間変化

●：ブナゾシン点眼眼の角膜，■：対照眼の角膜，○：ブナゾシン点眼眼の前房，□：対照眼の前房
mean±SEM, n=8

ではなかった。前房容積は9, 11, 13, 15時の値が、各々、ブナゾシン点眼眼で 201.6 ± 7.1 , 199.9 ± 7.6 , 199.0 ± 8.1 , 202.1 ± 8.5 , 基剤点眼眼で 202.3 ± 8.6 , 202.9 ± 7.5 , 201.3 ± 7.9 , 199.7 ± 6.8 (μl , mean±SEM)で、塩酸ブナゾシン点眼による変化はみられなかった。

8名中5名で測定した房水流出率は、点眼前及び点眼2時間後の値が、各々、塩酸ブナゾシン点眼眼で 0.230 ± 0.011 , 0.222 ± 0.011 , 基剤点眼眼で 0.200 ± 0.014 , 0.190 ± 0.004 ($\mu\text{l}/\text{min mmHg}$, mean±SEM)と、有意な変化を示さなかった。なお、トノグラフィー

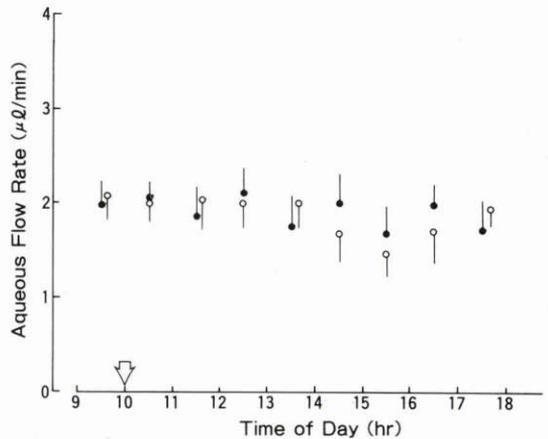


図5 塩酸ブナゾシン点眼による房水流量の時間変化 ●：塩酸ブナゾシン点眼眼，○：対照眼，↓：10時に点眼を行った

mean±SEM, n=8

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Wilcoxon signed-rank test)

の初期値から換算した眼圧は、塩酸ブナゾシン点眼2時間後で $12.0 \pm 0.65 \text{ mmHg}$ 、基剤点眼眼が $13.9 \pm 1.10 \text{ mmHg}$ であり、ブナゾシンによる眼圧下降は充分に得られていた ($p < 0.001$)。

2. 房水蛋白濃度

図3に房水蛋白濃度の時間変化を示す。塩酸ブナゾシン点眼眼、基剤点眼眼とも大きな変化はみられず、いずれの時点でも両眼の間に有意な差はなかった。

3. 房水流量

角膜及び前房の fluorescein 濃度は図4に示すごとくで、塩酸ブナゾシン点眼眼と対照眼で fluorescein 濃度の時間変化に差はなかった。測定された fluorescein 濃度の時間変化と前房容積から計算した房水流量を図5に示す。ブナゾシン点眼によって房水流量に有意な変化は生じなかった。

IV 考 按

本実験では、0.1%塩酸ブナゾシン点眼によって正常人眼の眼圧は有意に下降したものの、fluoresceinの消失速度から計算した房水流量は変化しないとの結果が得られた。前房からの fluorescein の消失は、房水の bulk flow によるものと虹彩中へ拡散によって移行するものの2経路による。それぞれの経路における単位時間当たりの消失率を k_{fa} , k_{dpa} とすると、前房からの fluorescein 総消失率 (k_{out}) は、 $k_{out} = k_{fa} + k_{dpa}$ となる。

正常人眼では k_{dpa} の占める割合は約10%であり³⁰⁾、式(1)の計算も、この割合が変化しないとの仮定の下で行なわれている。しかし、塩酸ブナゾシンの α_1 遮断効果によって虹彩血管の拡張がおり、 k_{dpa} が増加していれば、房水の bulk flow による fluorescein の消失率 (k_{ra}) が減少していても、 k_{out} の変化が打ち消されてしまう可能性がある。

しかし、今回は同一眼でフレアー・セルメーターの測定を行っており、その結果と比較することによって、 k_{dpa} の増加が k_{ra} の減少をマスクしていた可能性は否定される。即ち、 k_{ra} が減少していれば蛋白分子の wash out は減り、房水蛋白濃度は増加する方向に動く。一方、虹彩血管の拡張によって k_{dpa} が増加していれば、血漿中から房水中への蛋白分子移行率も増加するば、或いは fluorescein と蛋白の分子量の違いを考慮しても、少なくとも不変となるはずである。従って、この条件では房水蛋白濃度は必ず増加することになる。ところが今回測定された房水蛋白濃度は、塩酸ブナゾシン点眼後どの時点でも変動していなかった。フレアー・セルメーターは、今回のような均一な背景を持った正常人眼では、case-control study によって10%強の変化を検出できると考えられる²⁹⁾。従って、今回 fluorophotometer の測定から計算した房水流量は妥当なものであり、塩酸ブナゾシンによって房水流量が変化しないとの結果は信頼性のあるものと結論される。

杉浦らは白色家兎眼で、0.1%塩酸ブナゾシン点眼によって房水流量は変化しないと報告しており²¹⁾、今回の我々の結果はこれに一致するものである。しかし、Tanaka らは同じく家兎眼で、0.1%塩酸ブナゾシンを片眼に点眼した後、両眼に房水流量の増加がみられたと報告している²²⁾。この差は、Tanaka らの方法が FITC-Dextran を前房内に注入する方法であったこと、或いは実験動物の種差や、点眼方法の違いによるものと思われる。一方、人眼で α_1 adrenergic antagonist 点眼による房水流量の変化を検討したものでは、Lee らが thymoxamine について行なった報告がある³¹⁾。彼らは、thymoxamine によって房水流量は有意な変化を示さないとしており、今回の我々の結果と一致する。しかし、thymoxamine は十分な縮瞳効果を持つ濃度でも、眼圧を変化させないと報告されており³¹⁾³²⁾、この点は今回観察された塩酸ブナゾシンの眼圧下降効果と異なっている。その理由として考えられるのは、塩酸ブナゾシンの方が α_1 選択性が高いこ

と⁹⁾¹⁷⁾、或いは眼内移行の問題、眼内各組織での濃度分布の問題などであるが、詳細は不明である。

前房水の流出は、隅角部シュレム管經由のもの (f_o) と、uveoscleral outflow によるもの (U) とがあり³³⁾³⁴⁾、単位時間当たりの総流出量 (F_{to}) は、 $F_{to} = f_o + U$ と表される。このうち f_o は pressure-dependent であり³⁵⁾、Goldmann の式によって、

$$f_o = C(P_{oc} - P_{ev}) \quad \dots\dots(4)$$

P_{oc} : 眼圧

P_{ev} : episcleral venous pressure

C : 房水流出率

で与えられる。従って、上式から次式を得る。

$$P_{oc} = P_{ev} + \frac{F_{to} - U}{C} \quad \dots\dots(5)$$

本実験で、 P_{oc} が減少し、且つ F_{to} と C が不変であったということは、式(5)に鑑みて、1) uveoscleral flow (U) の増加、2) episcleral venous pressure (P_{ev}) の減少、の2つの理由が考えられる³⁶⁾。今回8名中5名で行った眼圧、房水流量、房水流出率の測定結果を式(5)に当てはめると、1) episcleral venous pressure (P_{ev}) が人眼の正常値の範囲内 (7.6~9mmHg^{37)~40)}) で不変であったとすれば、uveoscleral flow (U) は35.1~41.4%増加していたと計算される。2) uveoscleral flow (U) が不変とすれば、episcleral venous pressure (P_{ev}) は22.1%程度減少していることになる。

α_1 adrenergic antagonist による episcleral venous pressure の変化を検討した報告では、prazosin によって家兎眼の episcleral venous pressure が変化しなかったとするものがある⁷⁾。しかし、人眼での検討は今までになく、また今回も episcleral venous pressure の測定を行っていないことから、現時点では、上記2つのうちいずれの機序が働いていたかを特定することはできない。或いは、両機序が混在した可能性も考えられよう。より詳細な解明は、今後の検討を待ちたい。

今回我々は、塩酸ブナゾシンによる房水動態の検討に加え、本剤の血液房水柵機能に与える影響を検討する為、房水蛋白濃度の測定を経時的に行なった。結果に示したように、本剤の点眼は房水蛋白濃度に全く影響を与えなかった。房水蛋白濃度は、蛋白分子に対する血液房水柵の透過性だけでなく、蛋白分子が前房から消失する速度にも規定される²⁸⁾。しかし、今回同一眼で測定された前房容積、房水流量はいずれも変化しておらず、前房からの蛋白分子の wash out は、実験中一定の速度であったと考えることができる。とすれば、

蛋白分子が単位時間当たり房水中へ入る量も一定であったと解釈され、即ち仮に α_1 拮抗作用によって前部ぶどう膜の血管が拡張したとしても、少なくとも今回の条件では、蛋白分子に対する血液房水柵透過性に変化はなかったと結論される⁴¹⁾。更に今回の実験では若干の縮瞳傾向はみられたものの、他の α_1 adrenergic antagonist にみられるような強い縮瞳作用¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾³²⁾⁴¹⁾は観察されず、また点眼による不快感や刺激感などの問題もなかった。長期的な効果及び安全性は今後検討すべき課題としても、今回得られた結果は、塩酸プナゾシン点眼薬が現在使用されている眼圧下降剤と違った機序を持つ、新しいタイプの緑内障治療薬となる可能性を示唆している。本剤は、今後の検討に充分値する薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) **Langer SZ**: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 23: 1793—1800, 1974.
- 2) **Wilberg JES**: Pharmacological classification of adrenergic alpha-receptors in the guinea pig. *Nature* 273: 164—166, 1978.
- 3) **Inneme HC, De Jonge A, Van Meel JCA**, et al: Differential effects of selective α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonists on intraocular pressure in the conscious rabbit. *Doc Ophthalmol* 52: 287—295, 1982.
- 4) **Chiou GCY**: Effect of α_1 and α_2 activation of adrenergic receptors on aqueous humor dynamics. *Life Science* 32: 1699—1704, 1983.
- 5) **Murray LM, Leopold IH**: Alpha-adrenergic receptors in rabbit eyes. *J Ocular Pharmacol* 1: 3—18, 1985.
- 6) **Smith BR, Murray DL, Leopold IH**: Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. *Arch Ophthalmol* 97: 1933—1936, 1979.
- 7) **Krupin T, Feitle M, Becker B**: Effect of prazosin on aqueous humor dynamics in rabbits. *Arch Ophthalmol* 98: 1639—1642, 1980.
- 8) **Rowland JM, Potter DE**: The effects of topical prazosin on normal and elevated intraocular pressure and blood pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 64: 361—363, 1980.
- 9) **Mittag TW, Tormay A, Severin C**, et al: Alpha-adrenergic antagonists: Correlation of the effect on intraocular pressure and on α_2 -adrenergic receptor binding specificity in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 40: 591—599, 1985.
- 10) **Serle JB, Stein AJ, Podos SM**, et al: Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. *Arch Ophthalmol* 102: 1385—1388, 1984.
- 11) **Bucci MG, D'Andrea D**: The hypotonic activity of dapiprazole in the eye. *Glaucoma* 7: 190—194, 1985.
- 12) **Brogliatti B, Rolle T, Messelod M**, et al: A new alpha-blocking agent in the treatment of glaucoma: Dapiprazole. *Glaucoma* 7: 232—236, 1985.
- 13) **Serle JB, Podos SM, Lustgarten JS**, et al: The effect of corynanthine on intraocular pressure in clinical trials. *Ophthalmol* 92: 977—980, 1985.
- 14) **Silvestrini B, Bonomi L, Lisciani R**, et al: Effects of dapiprazole on pupillary size and intraocular pressure in rabbits. *Arzneim Forsch* 32: 678—681, 1982.
- 15) **Valeri P, Palmery G, Severini D**, et al: Ocular pharmacokinetics of dapiprazole. *Pharmacol Res Commu* 18: 1093—1105, 1986.
- 16) **Shoji T, Daiku Y, Igarashi T**: α -adrenoceptor blocking properties of a new antihypertensive agent, 2-[4-(n-butyl)-homopiperazine-1-yl]-4-amino-6, 7-dimethoxyquinazoline (E-643). *Jpn J Pharmacol* 30: 763—772, 1980.
- 17) **Shoji T**: Comparison of pre- and postsynaptic α -adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas dererens of the rat. *Jpn J Pharmacol* 31: 361—368, 1981.
- 18) **Igarashi T, Nakajima Y, Ohtake S**: Comparison of effects of α -blocking agents on blood pressure and heart rate in unanesthetized spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol (Suppl)* 3: 89—92, 1976.
- 19) **Igarashi T, Nakajima Y, Ohtake S**: Antihypertensive effect of combined treatment with α - and β -adrenergic blockers in the spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 41: 903—911, 1977.
- 20) **Kawasaki T, Uezono K, Abe S**, et al: Antihypertensive effect of E-643, a new alpha-adrenergic blocking agent. *Eur J Clin Pharmacol* 20: 399—405, 1981.
- 21) 杉浦康広, 新家 真: 塩酸プナゾシンの家兎眼圧および房水動態に及ぼす影響. *日眼会誌* 92: 1202—1207, 1988.
- 22) **Tanaka M, Kuwayama Y, Sun N**, et al: The effects of topically applied bunazosin hydrochloride on intraocular pressure and aqueous

- humor dynamics in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO Suppl) 30: 22, 1989.
- 23) 孫 乃学, 田中正信, 楠 哲夫, 他: 選択的 α_1 遮断剤(塩酸ブナゾシン)点眼の家兎眼およびヒト眼に対する影響. 第93回日眼総会抄録, 250, 1989.
 - 24) 杉山哲也, 中島正之, 松田公夫, 他: 塩酸ブナゾシン(選択的 α_1 遮断剤)点眼のヒト眼圧に対する効果. 第43回臨眼抄録, 116, 1989.
 - 25) **Johnson SB, Coakes RL, Brubaker RF**: A simple photogrammetric method of measuring anterior chamber volume. Am J Ophthalmol 85: 469—474, 1978.
 - 26) **Oshika T, Araie M, Masuda K**: Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes. Measured with laser flare-cell meter. Jpn J Ophthalmol 32: 143—150, 1988.
 - 27) **Oshika T, Kato S**: Changes in aqueous flare and cells after mydriasis. Jpn J Ophthalmol 33: 271—278, 1989.
 - 28) **Oshika T, Araie M**: Time course of aqueous protein concentration and flow rate after oral acetazolamide. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 117—124, 1990.
 - 29) **Jones RF, Maurice DM**: New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. Exp Eye Res 5: 208—220, 1966.
 - 30) **Goldmann H**: Abflussdruck, Minutenvolumen und Widerstand der Kammerwasserströmung des Menschen. Doc Ophthalmol 5: 278—356, 1951.
 - 31) **Lee DA, Brubaker RF, Nagataki S**: Effect of thymoxamine on aqueous humor formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 21: 805—811, 1981.
 - 32) **Wand M, Grant WM**: Thymoxamine hydrochloride: Effects on the facility of outflow and intraocular pressure. Invest Ophthalmol 15: 400—403, 1976.
 - 33) **Bill A, Phillips CI**: Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. Exp Eye Res 12: 275—281, 1971.
 - 34) **Tripathi RC**: Uveoscleral drainage of aqueous humour. Exp Eye Res (Suppl): 305—308, 1977.
 - 35) **Bill A**: Basic physiology of the drainage of aqueous humor. Exp Eye Res (Suppl): 291—304, 1977.
 - 36) **Townsend DJ, Brubaker RF**: Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 256—266, 1980.
 - 37) **Kupfer C, Ross, K**: Studies of aqueous humour dynamics in man. I. Measurements in young normal subjects. Invest Ophthalmol 10: 518—522, 1971.
 - 38) **Phelps CD, Armaly MF**: Measurement of episcleral venous pressure. Am J Ophthalmol 85: 35—42, 1978.
 - 39) **Talusan ED, Schwartz B**: Episcleral venous pressure. Differences between normal, ocular hypertensive, and primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 99: 824—828, 1981.
 - 40) **Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, et al**: A practical venomanometer. Arch Ophthalmol 101: 1447—1449, 1983.
 - 41) 大鹿哲郎, 森 樹郎, 新家 真: 眼圧下降剤の薬理に対する新しいアプローチ法. あたらしい眼科 6: 1901—1907, 1989.
 - 42) **Bonomi L, Michieletto S, Marchini G, et al**: Effects of ocular instillations of dapiprazole on pupil motility. Curr Ther Res 34: 469—474, 1983.