

糖尿病患者における α_1 -blocker (Moxisylyte Hydrochloride) の網膜循環に対する急性および慢性効果について

杉原いつ子, 石橋 健, 古谷 幸子, 栗本 晋二

山口大学医学部眼科学教室

要 約

糖尿病では、脳血管障害や網膜症を併発しやすい。治療や予防として、血管拡張剤、血管強化剤、抗血栓剤などが使われてきた。塩酸モキシシリトは、新しいタイプの α_1 -blocker で、内頸、椎骨動脈系の血管平滑筋に選択的に作用して、脳組織血流を増加させる。今回、糖尿病患者（14例16眼）に、モキシシリトを投与し、**video-densitometric image analysis** を用いて、網膜循環動態への効果を検討した。モキシシリトの1錠（30mg）内服1時間後または3錠/日（90mg）内服2週間後で測定した。内服1時間後では、動静脈の上昇時間が有意に短縮した（動脈：前 5.2 ± 1.5 秒 vs 後 4.6 ± 1.0 秒, $p=0.0001$ ；静脈；前 6.9 ± 1.3 秒 vs 後 6.3 ± 1.1 秒, $p=0.0005$ ）。内服2週間後では、網膜平均循環時間が有意に短縮した（前 3.6 ± 2.3 秒 vs 後 2.6 ± 1.4 秒, $p=0.0180$ ）。モキシシリトの血管拡張作用による網膜の循環改善は、糖尿病性網膜症の進行防止や予防のため、有用かもしれない。（日眼会誌 95：1135—1141, 1991）

キーワード：塩酸モキシシリト, 糖尿病, 網膜循環時間, 画像解析, 脳循環改善剤

Acute and Chronic Effect of Moxisylyte Hydrochloride on the Retinal Circulation in Diabetes Mellitus

Itsuko Sugihara, Takeshi Ishibashi, Sachiko Furutani and Shinji Kurimoto

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Yamaguchi University

Abstract

The effect of moxisylyte hydrochloride, a new type α_1 -blocking vasodilator, on the retinal circulation was investigated in 14 diabetics, using the video-densitometric image analysis of fluorescein angiography. The build-up time (BT) and the mean circulation time (MCT) were compared before and after oral administration of moxisylyte. The BT one hour after oral administration of 30mg moxisylyte was significantly shorter than that before therapy (artery; before 5.2 ± 1.5 vs after 4.6 ± 1.0 sec; $p=0.0001$, vein; before 6.9 ± 1.3 vs 6.3 ± 1.1 sec; $p=0.0005$). The MCT two weeks after oral administration of 90mg per day moxisylyte was significantly shortened (before 3.6 ± 2.3 vs after 2.6 ± 1.4 sec; $p=0.0180$). These results suggested that oral moxisylyte improved the retinal circulation and might support the concept that moxisylyte hydrochloride has clinical usefulness in patients with diabetes mellitus. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 95: 1135—1141, 1991)

Key words: Moxisylyte hydrochloride, Diabetes mellitus, Retinal circulation time, Video-densitometric image analysis, Cerebrovasodilator

別刷請求先：755 宇部市小串1144 山口大学医学部眼科学教室 杉原いつ子

(平成2年12月21日受付, 平成3年3月22日改訂受理)

Reprint requests to: Itsuko Sugihara, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Yamaguchi University.

1144 Kogushi, Ube 755, Japan

(Received December 21, 1990 and accepted in revised form March 22, 1991)

I 緒 言

糖尿病の合併症には、心筋梗塞、脳血管障害、神経症、腎症など、血管に関係した病気が多く、網膜症も血管合併症の一つである。糖尿病では、血小板凝集能の亢進、微小血栓形成や血管壁の肥厚、血管腔の狭細化から、動脈硬化や血管閉塞が進行しやすい¹⁾²⁾。臨床上、糖尿病の治療効果は、網膜症、腎機能障害の進行度や骨格筋での毛細血管の生検で判定されてきた³⁾⁴⁾。現在、網膜症に対して、眼科では内科の治療に加え、補助的に血管拡張剤、血管壁強化剤、抗血小板剤などを併用している⁵⁾。

塩酸モキシシリト（以下モキシシリト、商品名 Moxyl[®]、日本ケミファ株式会社）は、近年、開発された脳循環改善剤である。その著理作用は特異的な後シナプス性 α_1 -adrenoceptor 遮断作用である⁶⁾。血圧降下剤として使用される他の α_1 -blocker と異なり、内頸動脈、椎骨動脈系の血管平滑筋を選択的に弛緩させて、脳組織血流を増加させる^{7)~9)}。さらに、prostaglandin E, $F_{2\alpha}$ の産生を抑制して、血小板凝集能を抑制する¹⁰⁾。現在、臨床的に脳血管障害患者や末梢性めまい症などに使用されている¹¹⁾¹²⁾。人体の総頸動脈や椎骨動脈に対するモキシシリトの影響については、超音波法を用いて検討した報告⁹⁾¹³⁾がある。また、脳局所の血流量への影響については、single photon emission computed tomography (SPECT) を用いた報告¹⁴⁾¹⁵⁾

がある。しかし、人体の微小血管にどれくらい効果があるかは、まだ検討されていない。

今回我々は、モキシシリトの血管拡張作用が、糖尿病患者の血管病変に有用ではないかと考え、videodensitometric image analysis の方法を用いて、網膜循環への効果を定量的に検討してみた。

II 方 法

対象症例は、表 1 に示したように、糖尿病患者 14 例 16 眼（男性 5 例、女性 9 例）で、年齢は 33~68 歳（ 54.4 ± 9.4 歳、Mean \pm SD）である。検眼鏡の所見または蛍光眼底造影の結果より、糖尿病網膜症のみられない患者（8 例）か、または単純型（福田分類⁹⁾：A I, II 期）の患者（6 例）を対象とした。モキシシリトの内服前と 1 錠（30mg）を内服後 1 時間および 3 錠（90mg/日）を 2 週間内服後に、ビデオ蛍光眼底造影を行い、その効果を検討した。また、投与前後の脈拍・血圧（座位）も測定した。内服後 1 時間の急性効果を検討したのは、13 例 14 眼で、2 週間内服後の慢性効果を検討したのは 5 例 6 眼である。モキシシリトの投与中、低血糖症状などの血糖値の大きな変動はみられず、内科的な治療方法の変更がないことを、対象者全例で確認している。表 1 の空腹時血糖値やグリコヘモグロビン $A_1 \cdot A_{1c}$ 値は、検査日前後 2 週間以内の値を記入した。なお、対象者全例に方法を十分説明し、同意を得たうえで検査を行った。

表 1 対象症例

No.	年齢	性別	糖尿病のタイプ	罹病期間	FBS (mg/dl)	HbA ₁ (%)	HbA _{1c} (%)	被検眼	網膜症のタイプ [†]
1	33	F	IDDM	2年	130	---	8.7	左眼	A I
2	42	F	NIDDM	4年	287	---	---	右眼	0
3	47	M	IDDM	6年	360	---	10.6	右眼	A II
4	47	F	NIDDM	6年	170	---	7.0	右眼	0
5	51	F	NIDDM	4年	66	7.3	---	右眼	A I
6	55	F	IDDM	14年	176	8.2	---	両眼	A I
7	57	M	IDDM	3月	377	---	8.7	左眼	0
8	57	M	IDDM	7年	151	8.3	---	右眼	A I
9	57	F	IDDM	8年	378	---	7.3	両眼	A II
10	60	M	IDDM	1年	244	15.5	11.9	右眼	0
11	60	F	NIDDM	3年	134	7.5	---	右眼	A I
12	63	F	NIDDM	2年	92	---	5.2	右眼	0
13	64	F	NIDDM	5年	305	10.2	---	左眼	0
14	68	M	NIDDM	10年	244	15.5	11.9	右眼	0

FBS=空腹時血糖値 (N)IDDM=インスリン(非)依存型糖尿病 †=福田分類

HbA₁=グリコヘモグロビンA₁ (正常値5.5-8%)

HbA_{1c}=グリコヘモグロビンA_{1c} (正常値4-8%)

画像解析は、すでに著者が報告したように¹⁶⁾¹⁷⁾、乳頭を中心とした4象限で、乳頭縁から1乳頭径以内の1対の動脈と静脈の造影剤の輝度値を計測した(図1)。関心領域(region of interest, 以下ROI)は、3または4pixelの正四角形で、血管壁に重ならないように、また、動静脈の重なる部位を避けて設定した。ROIの時間輝度曲線を、小山ら¹⁸⁾の方法と同様に、SALSプログラムを用い、非線形最小二乗法によりガンマ関数回帰させた(図2, 上段)。この結果より、各動静脈のピーク時間と出現時間の差から上昇時間(build-up time; BT)を算出した。また、下降脚を最小二乗法を用いて指数回帰させ、傾きの逆数を算出して、造影剤の消失率の時定数(time constant of washout rate; TC)とした(図2, 下段)。さらに Riva ら¹⁹⁾の方法に従って、網膜平均循環時間(mean circulation time: MCT)

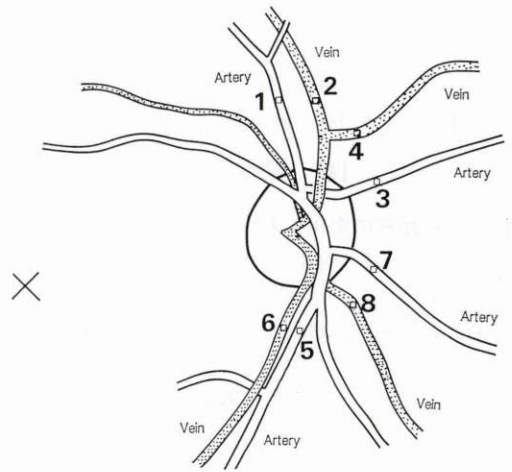


図1 関心領域(ROI)の設定場所。

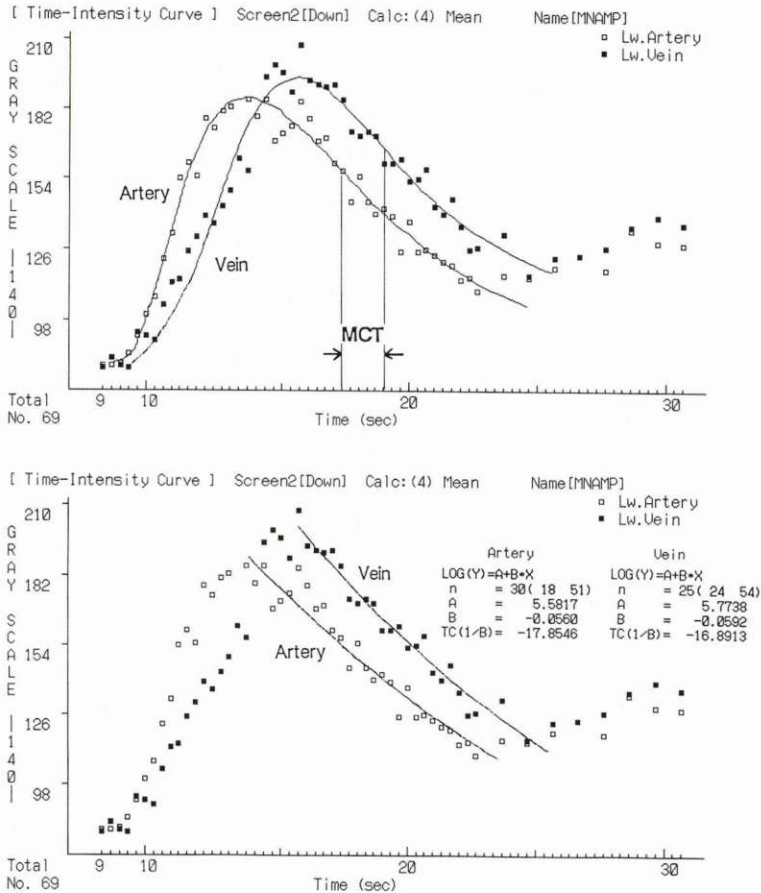


図2 症例3の時間輝度曲線。

上図：下耳側動脈、静脈のガンマ関数回帰曲線と網膜平均循環時間，下図：下耳側動脈、静脈の造影剤の消失率の時定数

を算出した。なお、耳側しか撮影できなかった症例では、耳側のみを測定した。

推計学的処理は、関連2群の差の検定 (paired t 検定) を用い²⁰⁾、確率 p が0.05以下を有意とした。

III 結 果

1. 脈拍・血圧の変化：表2に示したように、モキシシリト30mg内服1時間後の急性効果ではほとんど変化がみられなかった。モキシシリト90mg内服2週間後の慢性効果では、脈拍・血圧ともにやや減少傾向を

示したが、有意の差異ではなかった。

2. 急性効果：表3に示したように、モキシシリト30mg内服1時間後では、動脈と静脈のBTが有意に短縮していた (動脈：前 5.2 ± 1.5 、後 4.6 ± 1.0 秒, $p = 0.0001$ ；静脈：前 6.9 ± 1.3 、後 6.3 ± 1.1 秒, $p = 0.0005$)。MCTは、内服前後で変化はみられなかった (前 $: 2.9 \pm 1.8$ 、後 $: 2.8 \pm 1.6$ 秒, $p = 0.9224$)。

3. 慢性効果：表3に示したように、モキシシリト90mg内服2週間後では、動脈のTCが有意に延長していた (前 $: 32.4 \pm 9.5$ 、後 $: 43.3 \pm 18.4$ 秒, $p = 0.0122$)。

表2 モキシシリト投与前後での脈拍, 血圧 (座位) の変化

No	脈拍 (/分)		収縮期血圧 (mmHg)		拡張期血圧 (mmHg)	
	前	1時間後	前	1時間後	前	1時間後
1	84	85	125	126	80	88
2	75	75	133	130	71	65
3	72	78	132	110	70	78
4	72	78	100	110	50	68
5	72	72	102	104	60	60
6 (右眼)	90	84	122	124	70	86
(左眼)	90	92	120	140	80	80
7	84	88	140	122	90	90
8	88	86	128	126	88	68
10	74	64	100	114	70	58
11	84	86	134	144	90	100
12	96	84	120	132	72	72
13	64	64	180	170	100	108
14	60	76	156	162	60	68
(Mean ± SD)	79 ± 11	78 ± 10	128 ± 22	129 ± 33	75 ± 14	76 ± 16
No.	前	2週間後	前	2週間後	前	2週間後
7	84	66	140	101	90	60
8	88	84	128	118	88	74
9 (右眼)	72	64	100	98	54	50
(左眼)	74	74	100	100	70	56
10	74	74	100	100	70	54
13	64	68	180	170	100	100
(Mean ± SD)	76 ± 9	72 ± 7	125 ± 32	115 ± 28	79 ± 17	65 ± 19

表3 モキシシリト投与前後での上昇時間, 造影剤の消失率の時定数, 網膜平均循環時間

	BT		TC		MCT
	動脈	静脈	動脈	静脈	
前	5.2 ± 1.5*	6.9 ± 1.3*	26.8 ± 11.6	30.9 ± 14.4	2.9 ± 1.8
1時間後	4.6 ± 1.0*	6.3 ± 1.1*	29.6 ± 17.4	36.1 ± 22.8	2.8 ± 1.6
前	6.4 ± 1.4	8.3 ± 1.9	32.4 ± 9.5**	38.7 ± 14.5	3.6 ± 2.3**
2週間後	5.6 ± 1.2	7.5 ± 1.4	43.3 ± 18.4**	44.8 ± 18.0	2.6 ± 1.4**

(秒)

paired t 検定 * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

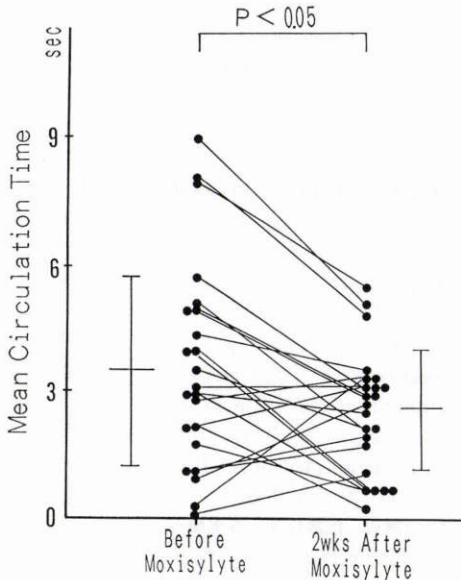


図3 モキシシリト内服前と内服2週間後の網膜平均循環時間。

MCTは内服後のほうが有意に短縮していた(前: 3.6 ± 2.3 , 後: 2.6 ± 1.4 秒, $p=0.0180$) (図3)。

IV 考 按

糖尿病性細小血管合併症は、臨床的に症状があらわれる前にすでに始まっている。糖尿病網膜症の初期変化とされる毛細血管瘤がみられない時期でも、網膜血管とくに網膜静脈の拡張が指摘されているが、その原因は明確ではない¹⁾²¹⁾。また、laser Doppler法^{22)~24)}や蛍光眼底造影法^{25)~27)}を用いて、網膜症の病期や治療による循環動態の相違が報告されている。しかし、病期の分類や測定法が各々異なっているためか、循環動態に一定の結論がでていない。

モキシシリトは、脳血管系への選択的な血管拡張作用をもつ薬剤である。栗本ら⁷⁾は、実験的に、モキシシリト3.0mg/kgを静注して、ネコ軟膜pial arteryの100 μ m以上の血管よりも、50 μ m以下の血管を著明に拡張することを報告した。さらに、麻酔ネコにおいて、椎骨脳底動脈や内頸動脈系と広範囲な脳組織血流量を増加させ、その作用はババベリンに比べ約2~2.5倍であったと報告した。額田ら¹³⁾は、モキシシリト10mgを脳血管障害患者にone shot静脈注射し、超音波Doppler法を用いて脳血管系への急性効果を検討した。その結果、約5分後から、総頸動脈は+6~+35%、椎骨

動脈は+22~+43%の血流増加がみられた。澤井ら⁹⁾は、モキシシリト3錠(90mg/日)を6カ月間経口投与して、慢性効果を検討した。その結果、内服前に比べ、総頸動脈の平均血流量、血流速度および循環抵抗のいずれも有意に改善した。さらに、山田ら¹⁴⁾は、モキシシリト2錠(60mg)1回または3錠(90mg/日)を経口投与して、SPECTによる脳血流への影響を検討した。その結果、比較的軽症の内頸動脈閉塞症例では、虚血領域の循環改善がみられた。辻畑ら¹⁵⁾も、同様に、約半数に血流量の改善がみられたと報告している。

今回我々は、血管拡張剤であるモキシシリトの網膜循環への影響を検討するため、眼底所見では網膜症がみられないか、福田分類AII期までの比較的軽症の患者で、しかもモキシシリトの投与期間中、血糖値の大きな変動がみられなかった患者を選んで測定した。網膜症が進行すると網膜血管からの漏出を生じ、我々の方法では血管外の蛍光も併せて測定する可能性がある²⁶⁾²⁷⁾。しかし、軽症であれば、網膜血管からの明瞭な蛍光漏出はなく、眼内の蛍光剤の時間変化を正確に反映し、モキシシリトの効果が正確に測定できると考えた。また、MCTは循環器科で用いる平均循環時間²⁸⁾を眼科的に応用したパラメータで、ビデオ蛍光眼底法と画像解析を用いることで、眼内各領域の動脈と静脈の循環動態を正確に検討できると考えられる^{16)~18)}。

我々の結果で、モキシシリト30mg内服1時間後では、MCTは変化しなかったが、動静脈のBTは有意に短縮していた。内頸動脈系への急性効果を反映しているのではないかと考えられた。一方、モキシシリト90mg内服2週間後では、有意な動脈のTCの延長、MCTの短縮を認めた。動脈におけるTCの延長の原因は不明である。しかし、MCTが短縮していたことは、網膜循環動態の改善と考えられる。いずれも、モキシシリトの内頸動脈系への血管拡張効果と思われる。モキシシリト内服前後での血管径の変化の検討を試みたが、今回用いた拡大率では網膜血管径が3~4 pixelの画面表示となり、変化率は誤差範囲内になると考えられた。今後、造影画面の精度が向上し拡大率も大きくなれば、临床上計測可能となるかもしれない。

我々の結果から、モキシシリトの網膜循環の改善効果が期待できる。網膜症の進行防止や予防のため、血管拡張させ循環改善させることは有用と思われる。さらに、モキシシリトの抗血小板作用が報告されている¹⁰⁾²⁹⁾ので、この点からも糖尿病患者に有用ではないかと思われる。また、眼のような終末血管での効果が

みられれば、同じ内頸動脈系である脳内の微小終末血管にも同じような効果を生じていると推測される。SPECTによる脳循環の改善¹⁴⁾¹⁵⁾や臨床的な脳血管障害患者の症状改善¹¹⁾を裏づけているのかもしれない。なお、今回投与した患者には、全く副作用はみられなかった。

本論文の要旨は、第43回臨床眼科学会および第87回中国四国眼科学会で発表した。

文 献

- 1) Zatz R, Brenner BM: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med* 80: 443-453, 1986.
- 2) Ishibashi T, Tanaka K, Taniguchi Y: Platelet aggregation and coagulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy in rats. *Diabetes* 30: 601-606, 1981.
- 3) Ditzel J: Functional microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes* 17: 388-397, 1968.
- 4) Raskin P, Pietri AO, Unger R, et al: The effect of diabetic control on the width of skeletal-muscle capillary basement membrane in patients with type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 309: 1546-1550, 1983.
- 5) 福田雅俊: 糖尿病眼科学. 東京, 医学書院, 77-162, 1986.
- 6) Drew GM: Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located α -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 36: 313-320, 1976.
- 7) 栗本 忠, 和田重次, 志熊廣夫, 他: Thymoxamine hydrochloride の脳循環作用と脳代謝賦活作用. *昭医学会誌* 45: 769-777, 1985.
- 8) 平山八彦, 栗本 忠, 原田久子, 他: Thymoxamine hydrochloride (M-101) の末梢ことに脳循環作用. *基礎と臨床* 16: 1211-1224, 1982.
- 9) 澤井冬樹, 山野 繁, 平山俊英, 他: 脳動脈硬化性疾患の薬物療法. 総頸動脈血流動態によるモキシシリト投与の検討. *日臨生理誌* 18: 31-34, 1988.
- 10) 李文昇, 藤吉俊夫, 榎谷凡子, 他: Thymoxamine hydrochloride (M-101) とその代謝物質の血小板凝集抑制作用. *基礎と臨床* 16: 626-631, 1982.
- 11) 宮原 潔, 浅野健夫, 長田高寿, 他: 脳血管障害に対する塩酸モキシシリト (MOXYL) の臨床効果—長谷川式簡易知能評価スケールを用いた検討—. *診療と新薬* 24: 2452-2464, 1987.
- 12) 二木 隆: 末梢性眩暈症に対する Moxisylyte hydrochloride (Moxyl[®]) 錠の効果. *診療と新薬* 25: 309-321, 1988.
- 13) 額田忠篤, 田中健一: 脳血管障害症例に対する Thymoxamine hydrochloride の脳循環作用. *基礎と臨床* 17: 1678-1682, 1983.
- 14) 山田 徹, 島 健, 松村茂次郎, 他: モキシシール錠投与による局所脳血流量の変化—single photon ECTを用いた検討—. *臨床と研究* 66: 1679-1682, 1989.
- 15) 辻畑光宏, 木下博史, 瀬戸牧子, 他: 脳梗塞に対する塩酸モキシシリトの効果, とくに脳血流量への影響. *Prog Med* 9: 1371-1379, 1989.
- 16) 杉原いつ子: ぶどう膜炎における網膜循環動態の検討—Behçet病と原田病について—. *日眼会誌* 93: 705-713, 1989.
- 17) Sugihara I: The relationship between retinal circulation and aqueous humor outflow, disc cupping or intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Bull Yamaguchi Med Sch* 36: 79-89, 1989.
- 18) 小山鉄郎, 松尾信彦, 清水慶一, 他: ビデオ蛍光血管造影と画像解析による網膜平均循環時間の測定システム. *Ther Res* 5: 685-690, 1986.
- 19) Riva CE, Feck GT, Ben-Sira I: Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol* 234: 315-322, 1978.
- 20) 市原清志: バイオサイエンスの統計学. 東京, 南江堂, 27-69, 1990.
- 21) Skovborg F, Nielsen AV, Lauritzen E, et al: Diameters of the retinal vessels in diabetic and normal subjects. *Diabetes* 18: 292-298, 1969.
- 22) Feke GT, Tagawa H, Yoshida A, et al: Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92: 1517-1522, 1985.
- 23) Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, et al: Laser doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 104: 991-996, 1986.
- 24) 田川 博, Feke GT, McMeel JW: 糖尿病網膜症における網膜循環動態の研究. *日眼会誌* 92: 699-704, 1988.
- 25) Solender JS, Christacopoulos PD, Gleason RE: Mean retinal circulation time as determined by fluorescein angiography in normal, prediabetic, and chemicaldiabetic subjects. *Diabetes* 25(Suppl 2): 903-908, 1976.
- 26) Blair NP, Feke GT, Morales-Stoppelo J, et al: Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. *Arch Ophthalmol* 100: 764-768, 1982.
- 27) 清水慶一: ビデオ蛍光眼底造影と画像解析による網膜循環時間の測定. 第3報—糖尿病性網膜症の網膜平均時間の検討—. *日眼会誌* 92: 1230

- 1234, 1988.
- 28) **Pijls NHJ, Uijen GJH, Hoevelaken A, et al:**
Mean transit time for the assesment of myocardial perfusion by videodensitometry. *Circulation* 81: 1331—1340, 1990.
- 29) **伊東 享:** 脳循環改善剤 Moxyl 錠の抗血小板作用についての臨床的検討, 特に血漿 6-keto-PGF₁α と TXB₂ について. *医学と薬学* 16: 1619—1622, 1986.
-