

塩酸ブナゾシンの人眼圧及び房水動態に及ぼす影響

高木 敬之, 孫 乃学, 桑山 泰明, 山本 良
田中 正信, 楠 哲夫, 清水 芳樹, 真鍋 禮三

大阪大学医学部眼科学教室

要 約

選択的 α_1 遮断剤である塩酸ブナゾシン点眼の正常人の眼圧, 血圧, 脈拍, 瞳孔径, 屈折度, 前房深度, 房水流量, 前眼部に対する影響を検討した。0.1%塩酸ブナゾシン点眼により点眼側の眼圧は点眼1時間後から10時間後まで有意に下降し, 最大下降は点眼3時間後で下降率は32.1%であった。対照側の眼圧も点眼2時間後から8時間後まで有意に下降し, 最大下降は点眼3時間後で下降率は22.4%であった。対照側の眼圧下降程度は点眼側より少なく, 両者間に有意差を認めた。点眼側の前房深度は点眼後有意に増加した。瞳孔径は点眼側では有意に縮瞳し, 対照側との間にも有意差をみとめた。血圧は収縮期・拡張期ともに下降し, 点眼5時間後には有意となった。房水流量, 脈拍, 屈折度には有意な変化を認めなかった。点眼により結膜の軽い充血を認めたが重篤な副作用はなかった。塩酸ブナゾシンは緑内障治療薬として臨床応用の可能性があると考えられる。(日眼会誌 95: 273-278, 1991)

キーワード: 緑内障, 塩酸ブナゾシン, α_1 -ブロッカー, 正常人眼, 眼圧

The Effect of Bunazosin Hydrochloride on Intraocular Pressure and Aqueous Humor Dynamics in Human

Takayuki Takagi, Naixue Sun, Yasuaki Kuwayama
Ryo Yamamoto, Masanobu Tanaka, Tetsuo Kusunoki
Yoshiki Shimizu and Reizo Manabe

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Abstract

The effects of bunazosin hydrochloride, a new highly selective α_1 adrenergic antagonist, on the intraocular pressure (IOP) and aqueous humor dynamics in healthy human volunteers were studied. Unilateral topical administration of 0.1% bunazosin significantly lowered IOP from 1 to 10 hrs in bunazosin-treated eyes, and from 2 to 8 hrs in contralateral placebo-treated eyes, with its maximum reduction at approximately 3 hrs, when the IOP decreased 5.0mmHg in treated eyes, and 3.5mmHg in contralateral eyes from the baseline, respectively. Fluorophotometrically measured aqueous humor flow rates did not change significantly either in treated or contralateral eyes. Bunazosin caused significant reduction of systolic and diastolic blood pressure 5hr after application. The difference in pupil diameter between treated and contralateral eyes was found to be statistically significant from 1 to 5 hrs. A small but significant increase in anterior chamber depth also was observed from 2 to 6

別刷請求先: 553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部眼科学教室 高木 敬之
(平成2年6月15日受付, 平成2年8月21日改訂受理)

Reprint requests to: Takayuki Takagi, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School.

1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

(Received June 15, 1990 and accepted in revised form August 21, 1990)

hrs. Pulse rate and refraction were not substantially altered. There was moderate conjunctival vessel dilation, however, no serious complications were encountered. The results suggest that bunazosin hydrochloride appears to have great clinical potential for ocular hypotensive therapy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95 : 273-278, 1991)

Key words : Glaucoma, Bunazosin hydrochloride, α_1 -Blocker, Human eye, Intraocular pressure

I 緒 言

現在、緑内障に対する眼圧下降点眼薬として、各種の副交感神経および、交感神経作動薬が臨床的に使用されているが、眼圧降下作用が充分でなかったり、種々の副作用があることから、さらに新しい薬剤の開発が望まれている。

交感神経 α_1 遮断剤であるコリナンシン¹⁾とブラソシン²⁾³⁾の点眼は家兎や猿の眼圧を降下させるとの報告があるが、これらの α_1 遮断剤は人眼では眼圧下降が得られなかったり⁴⁾、眼圧下降が得られても Tachyphylaxis をおこすため⁴⁾、実際に臨床応用されているものはない。

近年新しく合成された α_1 遮断剤である塩酸ブナゾシン(デタントール®, エーザイ)(図1)は、 α_1 -receptor に対する親和性が高く、 α_2 -receptor にはほとんど影響を与えず⁵⁾、交感神経末端からのノルアドレナリンの遊離に殆ど影響を及ぼさず、血漿レニン活性や心拍数への影響が少ないという特徴がある⁶⁾。又、塩酸ブナゾシン点眼は家兎の眼圧を降下させることが明らかになっている⁷⁾⁸⁾。

今回われわれは塩酸ブナゾシンを正常人に点眼し、眼圧、房水流量、全身に対する影響を検討した結果、緑内障治療薬として臨床応用できる可能性が得られたので報告する。

II 方 法

1. 薬剤

塩酸ブナゾシンを、生理的食塩水で0.1%溶液に調整したものを使用した。対照液としては、生理的食塩水を用いた。

2. 塩酸ブナゾシンの眼圧および全身に対する影響

屈折異常以外に眼疾患のない健常成人13名(男子-10名、女子-3名、平均年齢27.8歳)を対象とした。無作為に選んだ片眼に塩酸ブナゾシン溶液50 μ lを1分おきに5分間、合計6回点眼した。他眼には対照液を同様に点眼し、コントロールとした。

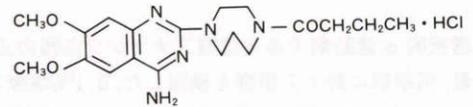


図1 塩酸ブナゾシンの構造

測定項目	使用機種
眼圧 (○)	Goldmann Tonometer
血圧・脈拍 (△)	
前房深度 (*)	Goldmann pachymeter
屈折 (*)	Auto-refractometer
瞳孔径 (△)	Haab's pupillometer
前眼部所見 (△)	Slit lamp

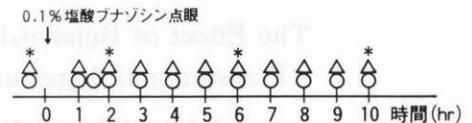


図2 測定項目および測定時間

測定項目は、眼圧、血圧、脈拍、前房深度、屈折度、瞳孔径、前眼部所見とした。眼圧は Goldmann applanation tonometer を用い、2名の検者が点眼側を知らされずに測定した。測定時間は点眼前・点眼1時間後・1時間半後および2時間後より1時間おきに10時間後まで計12回とした。血圧及び脈拍は坐位で、瞳孔径は一定の部屋で一定照度下にて Haab's pupillometer で、前眼部所見はスリットランプを用いて、点眼前および点眼1時間後から1時間おきに10時間まで計11回測定・観察した。また前房深度は Goldmann pachymeter (Haag-Streit 社)を、屈折度は auto-refractometer (ARK-2000, Nidek 社)を用いて、点眼前・点眼2時間後・6時間後および10時間後の計4回測定した(図2)。

3. 房水流量に対する影響

屈折異常以外に眼疾患のない健常成人13名(男子-12名、女子-1名、平均年齢26.2歳)を対象とした。測定日の午前9時に10%Fluorescein-Na 溶液を5分

おきに合計 5 回点眼した後、結膜嚢を生理的食塩水にて洗浄して残留 fluorescein を除去した。fluorescein 点眼後 3 時間目より角膜および前房中の fluorescein 濃度を、fluorophotometer (Fluorotron Master®, Coherent) を用いて 1 時間おきにくりかえし測定した。fluorescein 点眼 7 時間後すなわち fluorescein 濃度を 5 回測定した後に、無作為に選んだ片眼に 0.1% 塩酸ブナゾシン 50 μ l を 1 分おきに計 6 回点眼した。また、他眼には生理的食塩水を同様に点眼し対照とした。塩酸ブナゾシン点眼 1 時間後より再び、角膜及び前房中の fluorescein 濃度の測定を再開し、塩酸ブナゾシン点眼 5 時間後まで継続し、計 5 回の測定値を得た (図 3)。房水流量の計算は Yablonski の方法⁹⁾に従い、点眼前 5 回の測定値から求めた房水流量と、点眼後 5 回の測定値から求めた房水流量を比較した。

III 結 果

1. 眼圧および全身に対する影響

1) 眼圧に対する影響 (図 4)

塩酸ブナゾシン点眼側の眼圧は、点眼 1 時間後より

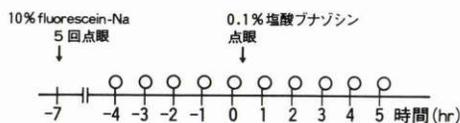


図 3 Fluorophotometer 測定時間

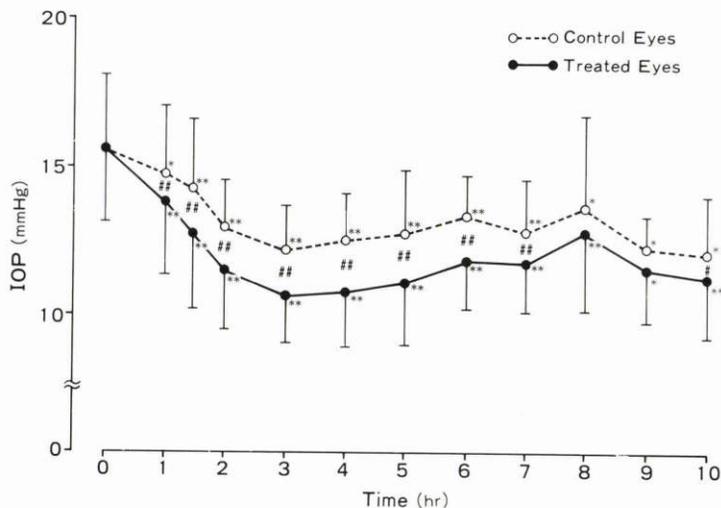


図 4 0.1% 塩酸ブナゾシン点眼による眼圧変化

* : 点眼前眼圧との比較 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, $n = 13$), # : 点眼側眼圧と対照側眼圧の比較 (# : $p < 0.05$, ## : $p < 0.01$, $n = 13$)

点眼前と比べ有意に ($p < 0.01$) 下降し、少なくとも点眼 10 時間後の最終測定時まで持続した。点眼 3 時間後に眼圧は最大に下降し、点眼前の眼圧 15.6 ± 2.5 mmHg が 10.6 ± 1.6 mmHg と 5.0 mmHg (32.1%) の下降を示した。対照側の眼圧も点眼前と比べ点眼 2 時間後より有意に ($p < 0.01$) 下降し、点眼 7 時間後まで持続した。点眼側と同様に点眼 3 時間後に眼圧は最大に下降し、点眼前の眼圧 15.6 ± 2.5 mmHg が 12.1 ± 1.6 mmHg と 3.5 mmHg (22.4%) 下降していた。点眼側と対照側の眼圧を点眼後同一時間で比較すると、点眼 1 時間後から 7 時間後まで両者の間に統計学的に有意差 ($p < 0.01$) があった。

2) 血圧および脈拍に対する影響 (図 5)

拡張期血圧は塩酸ブナゾシン点眼前が 81.7 ± 9.4 mmHg であったが、点眼 2 時間後より低下する傾向にあり、点眼 5 時間後に 71.8 ± 7.7 mmHg と有意に ($p < 0.01$) になった。収縮期血圧は塩酸ブナゾシン点眼前が 119.1 ± 7.0 mmHg であったが、点眼 5 時間後には 110.6 ± 5.6 mmHg と有意に ($p < 0.01$) 低下した。拡張期血圧と収縮期血圧を比較すると、拡張期血圧がより長時間低下する傾向があった。脈拍には測定中有意的な変化はなかった。

3) 瞳孔径に対する影響 (図 6)

塩酸ブナゾシン点眼側の瞳孔は、点眼 1 時間後より縮瞳し、点眼 8 時間後まで持続した ($p < 0.01$)。点眼側の瞳孔径は点眼 2 時間後に最大 1.5 mm 縮瞳した。対

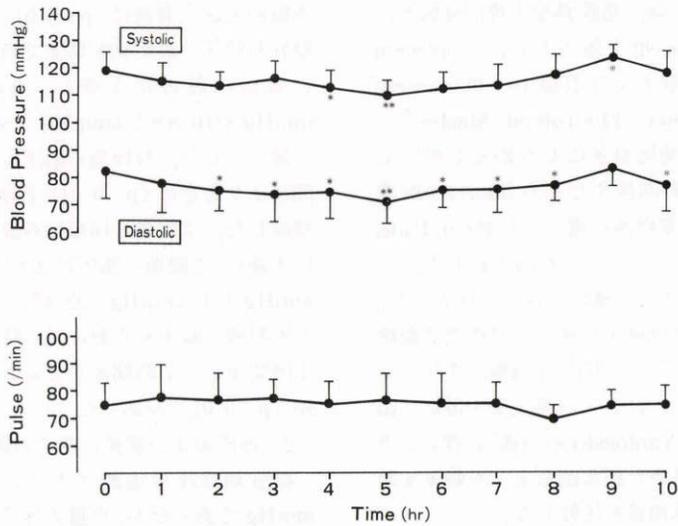


図5 0.1%塩酸ブナゾシン点眼による血圧及び脈拍の変化
* : 点眼前血圧との比較 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, $n = 13$)

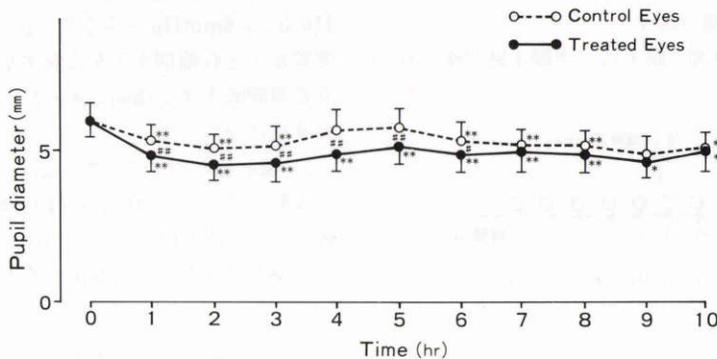


図6 0.1%塩酸ブナゾシン点眼による瞳孔径の変化
* : 点眼前瞳孔径との比較 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, $n = 13$). # : 点眼側瞳孔径と対照側瞳孔径の比較 (# : $p < 0.05$, ## : $p < 0.01$, $n = 13$)

照側も点眼1~3時間後と6~8時間後で点眼前と比べ有意に($p < 0.01$)縮瞳した。また点眼側と対照側の瞳孔径の差は、点眼1時間後から5時間後までは0.5mm以上あり、点眼側が対照側に比べ有意に($p < 0.01$)縮瞳していた。

4) 屈折度・前房深度及び前眼部に対する影響(図7)

Auto-refractometerによる他覚的屈折度は塩酸ブナゾシン点眼によっても有意に変化しなかった。点眼側の前房深度は、点眼前と比較して点眼2時間後から6時間後の間で有意に($p < 0.01$)深くなり、その差は点眼6時間後で0.22mmであった。対照側も前房深度が深くなる傾向があり、点眼10時間後に有意で($p <$

0.01)あった。前眼部では、点眼直後より中等度の結膜充血を認めたが、点眼3時間後にはほぼ消失していた。その他の重篤な副作用はみられなかった。

2. 房水流量に対する影響(表1)

塩酸ブナゾシン点眼前5時間の平均房水流量は、点眼側で $1.65 \pm 0.49 \mu\text{l}/\text{min}$ 、対照側で $1.73 \pm 0.53 \mu\text{l}/\text{min}$ であった。点眼後5時間の平均房水流量は、点眼側で $1.71 \pm 0.41 \mu\text{l}/\text{min}$ 、対照側で $1.70 \pm 0.48 \mu\text{l}/\text{min}$ であった。点眼側、対照側ともに点眼前と点眼後の間で房水流量に有意差はなかった。また、点眼前の左右眼、あるいは点眼後の左右眼の房水流量の間にも有意差はなかった。

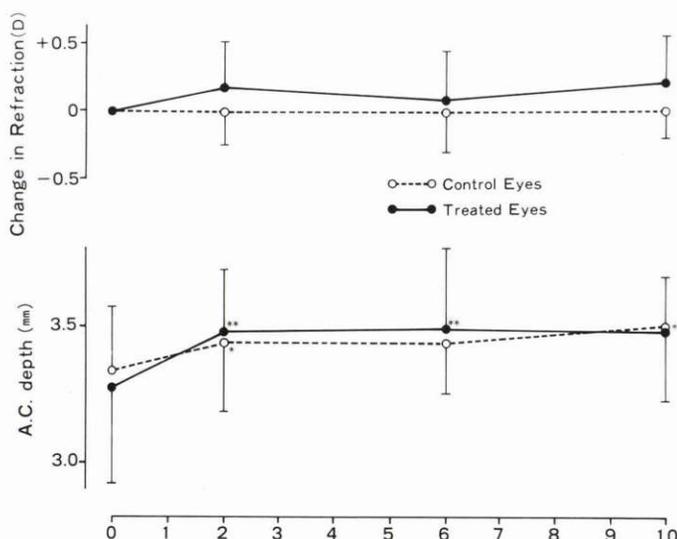


図7 0.1%塩酸ブナゾシン点眼による屈折度及び前房深度の変化

: 点眼前房深度との比較 (: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, $n = 13$)

表1 0.1%塩酸ブナゾシン点眼の房水流量に対する影響

	(mean (μ l/min) \pm S.D.)	
	Before	After
Treated eye	1.65 \pm 0.49	1.71 \pm 0.41
Control eye	1.73 \pm 0.53	1.70 \pm 0.48

IV 考 按

今回、正常人に0.1%塩酸ブナゾシンを点眼したところ点眼前に比べ最大32%の、また10時間以上持続する眼圧下降が得られた。対照側も点眼後10時間以上眼圧の下降が続いたが点眼側と比べ眼圧の下降程度は有意に少なかった。今回の実験では、眼圧測定時間が10時間と長く、点眼後の眼圧変動には当然生理的な眼圧日内変動が含まれていると考えられるが、点眼眼・対照眼の間の眼圧差を考えると塩酸ブナゾシン点眼により眼圧下降が得られたことは明らかである。ブナゾシンに構造式の似たプラゾシンは家兎の眼圧を下降させるものの、人ではほとんど眼圧下降作用はなかったと報告されている⁴⁾。同じ α_1 遮断剤でありながら人に対しての眼圧下降作用が異なる原因は、現在のところ不明であり今後の検討が必要である。

塩酸ブナゾシンの作用機序を知るために、我々は上

頸交感神経節切除家兎を作成し、塩酸ブナゾシンの点眼を行ったが、切除側眼では眼圧下降が得られなかった¹⁰⁾ので、塩酸ブナゾシンの眼圧下降作用には交感神経終末よりのノルアドレナリン分泌が必要であり、その作用はシナプス後 α_1 -receptorを介したものであると考えられる。また我々は塩酸ブナゾシンが白色家兎の眼圧を濃度依存性に下降させることを報告したが⁸⁾、0.01%点眼では対照側の眼圧下降はみられなかった。人眼においても点眼側に比べ対照側の眼圧下降の程度は少なく、かつ下降開始が遅れること、また塩酸ブナゾシンは血液-脳関門を通過しないこと¹¹⁾などから、塩酸ブナゾシンによる他眼の眼圧下降作用は中枢作用ではなく、薬剤の他眼への血行性移行による眼局所作用であると考えられる。

今回の人眼での実験では塩酸ブナゾシン点眼前後で房水流量に有意な変化は認められなかったが、これは塩酸ブナゾシンによる眼圧下降が房水産生の低下によるものではなく、Outflowの増加あるいはuveoscleral flowの増加によるものであることを示唆している。実験動物では、我々は白色家兎を用いて、房水流量をfluorescein isothiocyanate-dextranの前房内直接注入法によるfluorophotometryにより算出した⁸⁾が、塩酸ブナゾシン点眼により房水流量は有意に増加した。また、Bárányの方法¹²⁾に従い白色家兎を用いてtwo-level constant pressure法を行い房水流出率を求めたところ、房水流出率には変化がなかった(未発表デー

ター)。したがって少なくとも家兎における塩酸ブナゾシンの眼圧下降機序はUveoscleral flowの増加によるものと考えている。

眼圧以外の眼局所に及ぼす影響としては、縮瞳、結膜充血がみられた。縮瞳は点眼側で点眼2時間後に最大1.5mm認められたが、ピロカルピンによる縮瞳に比べると軽微であった。結膜充血は中等度で、その持続は短時間であり、眼圧の最大下降時の点眼3時間後にはほぼ消退していた。今後有効濃度を検討することにより軽減するものと思われる。点眼時の刺激感を訴えるものもいたが、特に問題となる程度ではなく、製剤化する時点で解決する程度のものであると思われる。塩酸ブナゾシンは高血圧に対する降圧剤としてすでに臨床応用されているが、 α_1 -receptorに対する選択性が高く、 α_2 -receptorにはほとんど影響を与えないので、交感神経末端からのノルアドレナリンの遊離に影響せず、血漿レニン活性や心拍数に影響しない副作用の少ない薬剤であることが知られている⁶⁾。今回も点眼により、拡張期及び収縮期の血圧が幾分低下したが、血圧低下による自覚症状はなく、また頻脈等の他の全身症状も全く認められなかった。

これまで α 遮断剤であるthymoxamine¹³⁾や α_1 遮断剤であるdapiprazole¹⁴⁾は眼圧下降作用はわずかであるが、ピロカルピンの様に前房を浅くせずに縮瞳作用を有するため、閉塞隅角緑内障患者の治療に応用が試みられてきた。今回の結果から塩酸ブナゾシンは眼圧下降作用も強く、同時に縮瞳と前房深度の増加が得られるので、さらに優れた治療薬となると思われる。また、今回得られた正常人に対する塩酸ブナゾシンの眼圧下降作用は、現在臨床的に使用されているチモロール¹⁵⁾、ベフロロール¹⁶⁾などの β -blockerに劣らず、本剤は開放隅角緑内障にも優れた眼圧下降剤と考えられる。

本研究は、文部省科学研究費補助金(課題番号01570976)の補助を受けた。また、塩酸ブナゾシンの原未は、株式会社エーザイより提供を受けた。

なお、本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会において講演した。

文 献

- 1) Serle JB, Stein AJ, Podos SM, et al: Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. Arch Ophthalmol 102: 1385-1388, 1984.
- 2) Krupin T, Feitl M, Becker B: Effect of

prazosin on aqueous humor dynamics in rabbits. Arch Ophthalmol 98: 1639-1642, 1980.

- 3) Smith BR, Murray DL, Leopold IH: Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. Arch Ophthalmol 97: 1933-1936, 1979.
- 4) Serle JB, Podos SM, Lustgarten JS, 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 -adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. Jpn J Pharmacol 31: 361-368, 1981.
- 6) Kawasaki T, Uezono K, Abe I, et al: Anti-hypertensive effect of E-643, a new alpha-adrenergic blocking agent. Eur J Clin Pharmacol 20: 399-405, 1981.
- 7) 杉浦康広, 新家 真: 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. 日眼会誌 92: 1202-1207, 1988.
- 8) 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 30(Suppl): 22, 1989.
- 9) Yablonski M, Zimmerman T, Waltman S, et al: A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. Exp Eye Res 27: 135-142, 1978.
- 10) 孫 乃学: 選択的 α_1 遮断剤塩酸ブナゾシン点眼の家兎眼に対する影響. 大阪大学医誌 42: 491-503, 1990.
- 11) Yamato C, Takahashi T, Kinoshita K, et al: The metabolic fate of 4-amino-2-(4-butanoyl hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline HCL. Xenobiotica 12: 549-559, 1982.
- 12) Bárány EH: Simultaneous measurement of changing intraocular pressure and outflow facility in the vervet monkey by constant pressure infusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 3: 135-143, 1964.
- 13) Wand M, Grant WM: Thymoxamine hydrochloride: An alpha-adrenergic blocker. Surv Ophthalmol 25: 75-84, 1980.
- 14) Bucci MG, D'andrea D: The hypotonic activity of dapiprazole in the eye. Glaucoma 7: 190-194, 1985.
- 15) Katz IM, Hubbard WA, Getson AJ, et al: Intraocular pressure decrease in normal volunteers following timolol ophthalmic solution. Invest Ophthalmol Vis Sci 15: 489-492, 1976.
- 16) 高瀬正彌, 新家 真, 松生俊和: β -遮断薬 Befunolol の緑内障治療応用に関する研究. 一第2報. 一回点眼の影響について. 日眼会誌 86: 87-98, 1982.