

塩酸ブナゾシン点眼の家兎・脈絡膜組織血流量、 眼圧に及ぼす影響

杉山 哲也

大阪医科大学眼科学教室

要 約

近年、緑内障治療薬として本邦で開発中の選択的 α_1 遮断剤である塩酸ブナゾシン点眼液が白色家兎の脈絡膜組織血流量や眼圧、血圧に及ぼす影響を、非選択的 β 遮断剤・塩酸プロプラノロールと比較して検討した。組織血流量測定には熱勾配式組織血流計を用いた。0.005%塩酸ブナゾシン、1.0%塩酸プロプラノロールの1回点眼 (50 μ l) により、眼圧はほぼ同程度の下降 (初期値に比べて最大で各々 3.3 ± 1.2 , 3.6 ± 1.7 mmHg) を認め、血圧はいずれも有意な変化を認めなかった。脈絡膜組織血流量は塩酸プロプラノロールによって3時間の測定中、有意な減少 (最大 $10.0 \pm 4.6\%$) を示したのに対して、塩酸ブナゾシンでは150分間にわたって有意な増加 (最大 $8.3 \pm 3.8\%$) を認めた。 α_1 刺激剤である塩酸フェニレフリン (0.5%) を塩酸ブナゾシン (0.005%) と併用点眼すると、脈絡膜組織血流量の有意な変化を認めず、 α_1 receptor を介する機序が関与しているものと考えられた。(日眼会誌 95: 449-454, 1991)

キーワード: 塩酸ブナゾシン, α_1 遮断剤, 脈絡膜組織血流量, 眼圧, β 遮断剤

Effects of Topically Applied Bunazosin Hydrochloride on Choroidal Capillary Blood Flow and Intraocular Pressure of Rabbit Eye

Tetsuya Sugiyama

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

Abstract

The effects of topically applied bunazosin hydrochloride, a selective α_1 blocker under development as a drug to treat glaucoma, were studied in regard to the choroidal capillary blood flow, intraocular pressure (IOP), and blood pressure in albino rabbit eyes in comparison with propranolol hydrochloride, a non-selective β blocker. The capillary blood flow was measured using a thermal diffusion flowmeter. Single instillations (50 μ l) of 0.005% bunazosin hydrochloride, lowered the IOP to almost the same degree as did 1.0% propranolol hydrochloride. The maximum decreases from initial IOP were 3.3 ± 1.2 , 3.6 ± 1.7 mmHg for bunazosin hydrochloride and propranolol hydrochloride, respectively. No significant effect on mean blood pressure was observed with these instillations. The choroidal capillary blood flow was reduced by propranolol hydrochloride for 3 hours after instillation (maximum rate of decrease was $10.0 \pm 4.6\%$), while it was increased by bunazosin hydrochloride for 150min. (maximum rate of increase was $8.3 \pm 3.8\%$). When phenylephrine hydrochloride (0.5%), an α_1 agonist, was instilled with bunazosin hydrochloride (0.005%), the choroidal capillary blood flow showed no

別刷請求先: 569 高槻市大学町2-7 大阪医科大学眼科学教室 杉山 哲也

(平成2年9月14日受付, 平成2年10月16日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuya Sugiyama, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College.

2-7 Daigaku-machi, Takatsuki 569, Japan

(Received September 14, 1990 and accepted in revised form October 16, 1990)

significant change. This was felt to imply an action mechanism involving the α_1 receptor. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 449-454, 1991)

Key words: Bunazosin hydrochloride, α_1 Blocker, Choroidal capillary blood flow, Intraocular pressure, β Blocker

I 緒 言

現在、緑内障治療薬として β 遮断剤、ピロカルピン、エピネフリン(DPE)の点眼や、炭酸脱水酵素阻害剤の内服などが頻用されているが、これらのみでは十分な眼圧下降が得られなかったり、全身のまたは局所的副作用のため長期使用に耐えられない場合がある。一方で新しい範疇の眼圧下降剤として α 遮断剤(コリナシン¹⁾、ダビプラゾル²⁾³⁾などの報告が散見される。近年、本邦で開発された塩酸ブナゾシンもそのひとつであるが、 α_1 receptorへの選択性が非常に高いため、血清カテコラミン濃度や心拍数に影響しないという利点を持ち⁴⁾⁵⁾、その経口薬は既に血圧下降剤として臨床応用されている。そして、その点眼液は白色家兎のみならず、人(正常者および高眼圧症・緑内障患者)の眼圧を有意に下降させると報告されている^{6)~9)}。また、その作用機序としてuveoscleral flowを増加させる可能性があり⁸⁾⁹⁾、従来の治療薬ではコントロール不良であった症例に対しても効果を発揮し得ると考えられる。

一方、緑内障では眼循環動態に異常を認めるという報告¹⁰⁾や低眼圧緑内障で血管拡張剤が視野障害を改善する例を認めたという報告¹¹⁾があるにもかかわらず、緑内障治療薬が眼内血流量に及ぼす影響について調べた報告は少なく、特に α 遮断剤についてはほとんどない。そこで今回、塩酸ブナゾシン点眼液が正常白色家兎の脈絡膜組織血流量に及ぼす影響を熱勾配式組織血流計により、 β 遮断剤と比較して検討した。

II 実験方法

実験動物として、正常白色家兎(体重2.3~3.7kg)24羽を用いた。全身麻酔薬としてウレタン1.3g/kgを腹腔内投与し、約2時間後安定した麻酔深度下で実験を行った。室温は約25℃に保った。血流量測定にはバイオメディカルサイエンス社製・熱勾配式組織血流計(BTG-221)を用いた。すなわち、埋め込み型熱拡散センサー(TGD-8R)(図1)を上直筋と内直筋の間で角膜輪部から約10mmのテノン嚢下・強膜上に固定して、

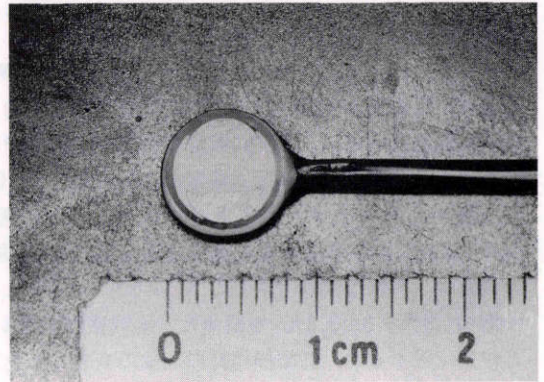


図1 埋め込み型熱拡散センサー(TGD-8R), Peltier stack(半導体の一種)に定電流を流すことにより一対の金属板(Gold plate)間に一定の温度勾配を生じさせておき、血流により温度勾配の変化を1mV(1/100℃)までの精度で測定し得る。写真と反対側の面は断熱処理されている。直径8mm, 厚さ3.5mmである。

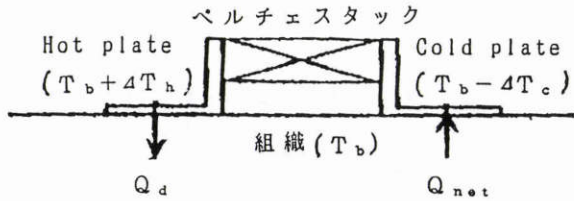
アンプ(TGA-2)により組織血流量を連続的に測定した。熱勾配式組織血流計の原理は図2のごとくである。眼圧はアルコン社製Applanation pneumatonometer(PTG)により測定し、血圧はヘパリン添加生理食塩水で満たしたポリエチレンチューブを大腿動脈に挿入し圧トランスデューサー(グールド社製・P10EZ)により測定した。

1. 水素クリアランス法との比較

一側の総頸動脈を露出し、絹糸により種々の力で牽引してその血流量をいろいろに変化させた。同側眼の組織血流量を上記の方法により測定すると同時に、水素クリアランス法を用いた電解式組織血流計(バイオメディカルサイエンス社製・RBF-221)により近傍の脈絡膜組織血流量を測定した(図3)。

2. 眼圧変動の影響

ヘパリンを添加した眼内還流液(オベガード®)の点滴瓶および圧トランスデューサーと延長チューブや三方活栓を介してつないだ27G針を輪部より前房内に刺入し、固定した。その状態で点滴瓶を上下することにより眼圧を変動させつつ、同側眼・組織血流量を測定



ペルチェスタックに一定電流を流し, 安定した温度勾配を作る. Hot plate からの, また Cold plate への伝熱量 Q_d , Q_{net} はそれぞれ

$$Q_d = S_r K \Delta T_h, \quad Q_{net} = S_r K \Delta T_c$$

但し, S_r : スタック係数, K : 熱伝導率

T_b , $T_b + \Delta T_h$, $T_b - \Delta T_c$: 組織, Hot plate, Cold plate の温度

$$\therefore K = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_r (\Delta T_h + \Delta T_c)} \quad (1)$$

また, 組織血流量を F とすると

$$K = K_0 + aF \quad (2)$$

但し, K_0 : 血流がない時の熱伝導率, a : 比例定数 (1), (2) より

$$K_0 + aF = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_r (\Delta T_h + \Delta T_c)} \quad (3)$$

血流量が F , $F_0 (= 0)$ の時の $(\Delta T_h + \Delta T_c)$ をそれぞれ T , T_0 とすれば, (3) より

$$F = \frac{Q_{net} + Q_d}{S_r a} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0} \right) = \phi' \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0} \right) \quad (4)$$

温度差 T の時の起電力差を V とすると $V = \alpha T$ よって(4)は

$$F = \alpha \phi' \left(\frac{1}{V} - \frac{1}{V_0} \right) = \phi \left(\frac{1}{V} - \frac{1}{V_0} \right)$$

但し α , ϕ' , ϕ は定数

図2 熱勾配式組織血流計の原理

した.

3. 血圧変動の影響

血圧をモニターしつつ, エピネフリン(1mg)を耳静脈より全身投与した際の眼・組織血流量を測定した.

4. 塩酸ブナゾシン, 塩酸プロプラノロール点眼の影響

塩酸ブナゾシン, 塩酸プロプラノロール (非選択的 β 遮断剤) をそれぞれ 0.005%, 1.0% に調整した水性点眼液 (pH 6.0 のホウ酸緩衝液に溶解) および生理食塩水を片眼に 1 回点眼 (50 μ l) した際の点眼側・組織血流量, 眼圧, 血圧を 3 時間にわたり記録 (眼圧は 30 分毎に, 他は連続的に測定) した.

5. 塩酸ブナゾシン・塩酸フェニレフリン併用点眼の影響

α_1 刺激剤である塩酸フェニレフリン (0.5%) と塩酸

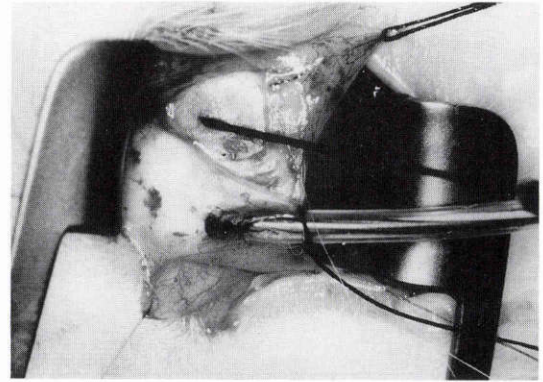


図3 熱勾配式組織血流計 (写真下方) と電解式組織血流計 (写真上方) の同時測定による前者の評価.

ブナゾシン (0.05%) をこの順に 15 分間隔で併用点眼 (各 50 μ l) した際の点眼側・組織血流量を 3 時間にわたり記録した.

III 結果

1. 水素クリアランス法との比較

電解式組織血流計による脈絡膜組織血流量と熱勾配式組織血流計の熱拡散センサーで強膜上より測定された起電力差の逆数 ($1/V$) との相関関係を図 4 に示した. 両者間には高い正の相関が見られ ($r=0.98$, $p < 0.01$), 回帰直線 $Y = (1.77X + 221) \times 10^{-5}$ を得た.

2. 眼圧変動の影響

前房マノメトリーにより眼圧を変化させた際の相対的な脈絡膜組織血流量を表 1 に示した. これにより眼圧変動による脈絡膜組織血流の相対的な変化量 (変化率) が求められた.

3. 血圧変動の影響

血圧の変動に伴って脈絡膜組織血流量もそれに相関する変化を示した. その 1 例を図 5 に提示した.

4. 塩酸ブナゾシン, 塩酸プロプラノロール点眼の影響

眼圧変化量は図 6 のごとくで, ブナゾシンにより 2 時間後まで, プロプラノロールにより 3 時間の測定時間中, 有意な眼圧下降を生じた. 最大下降量はそれぞれ 3.3 ± 1.2 , 3.6 ± 1.7 mmHg と大きな差はなかった. 脈絡膜組織血流量は図 7 のごとくで, プロプラノロールにより 3 時間の測定時間中, 有意な減少 (最大で $10.0 \pm 4.6\%$) を示したのに対して, ブナゾシンにより 150 分後まで有意な増加 (最大で $8.3 \pm 3.8\%$) を認め, 平均血圧は図 8 のごとく両者とも有意な変化を認めな

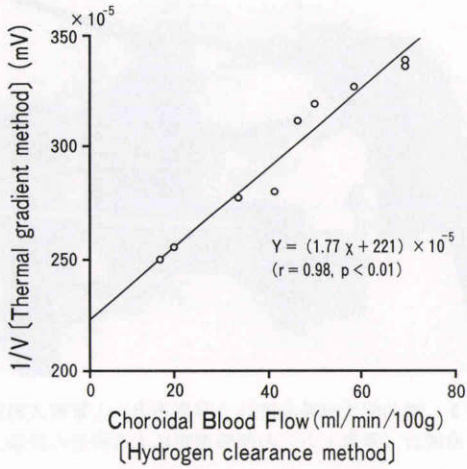


図4 熱勾配式組織血流計による金属板間・起電力差の逆数と電解式組織血流計による脈絡膜組織血流量との相関関係。高い正の相関性を認めた。

表1 設定眼圧と相対的脈絡膜血流量。眼圧を15mmHgに設定した時の血流量を100とした。(n = 4, 括弧内は標準偏差)

IOP [mmHg]	10	15	20	30
Relative Choroidal Blood Flow [%]	102.7 (0.94)	100	96.2 (0.88)	89.0 (1.41)

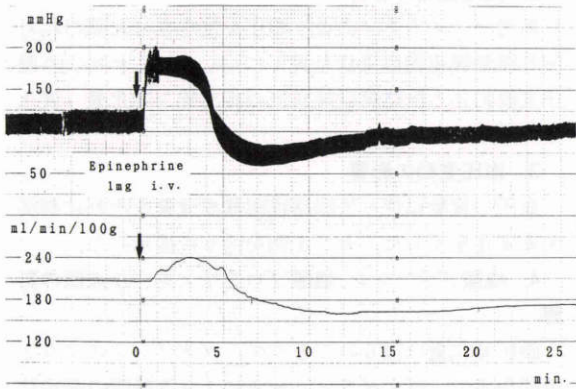


図5 エピネフリン静注による血圧変動(上段)と脈絡膜組織血流量の変化(下段)。

かった。

5. 塩酸ブナゾシン・塩酸フェニレフリン併用点眼の影響

両者を併用点眼した際の脈絡膜組織血流量の変化は

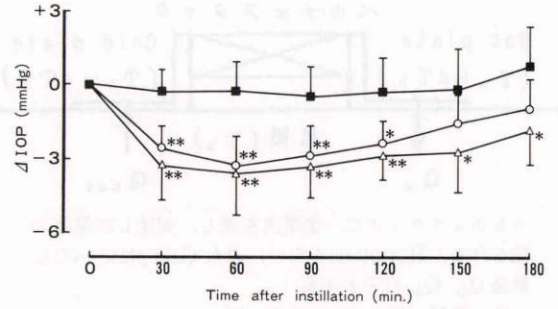


図6 0.005%塩酸ブナゾシン(○), 1.0%塩酸プロプラノロール(△), 生理食塩水(■)点眼による眼圧の初期値からの変化量の推移, Mean±SD, n=6, * : p<0.05, ** : p<0.01 (生理食塩水に対するpaired t-testによる)。初期値は17.6±1.3mmHgであった。

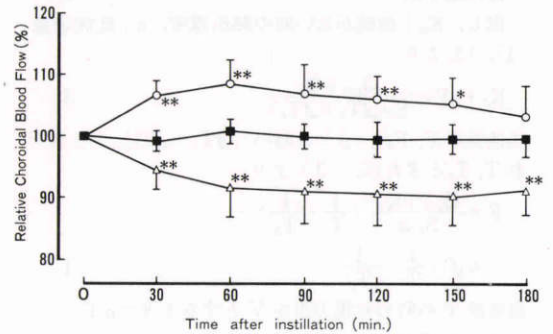


図7 図6と同様の点眼による相対的脈絡膜組織血流量の変化。初期値を100%とした。Mean±SD, n=6, 記号の説明は図6と同じ。

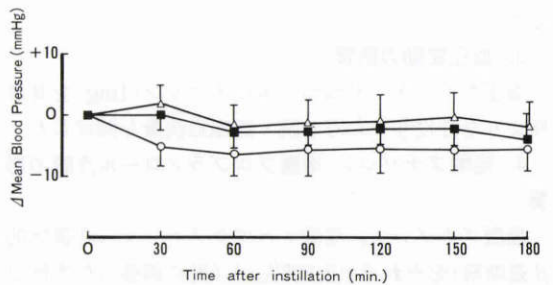


図8 図6と同様の点眼による平均血圧の初期値からの変化量の推移, Mean±SD, n=3, 記号の説明は図6と同じ。

図9のごとくで、3時間の測定時間中、有意な変化を認めず、塩酸ブナゾシンによる脈絡膜組織血流量の増加はα₁刺激剤によって抑えられることが示された。

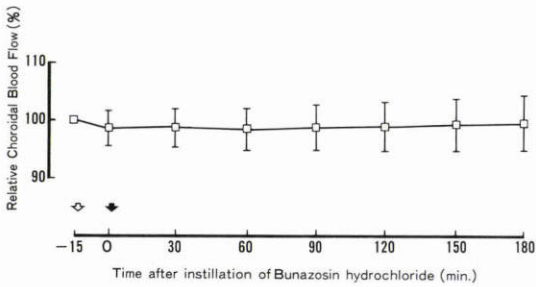


図9 塩酸ブナゾシン・塩酸フェニレフリン併用点眼による相対的脈絡膜組織血流量の変化。塩酸フェニレフリン点眼前の値を100%とした。白矢印：塩酸フェニレフリン点眼、黒矢印：塩酸ブナゾシン点眼、Mean±SD, n=4.

IV 考 按

今回採用した熱勾配式組織血流計については大野ら¹²⁾も報告しているごとく、動物実験での血流測定に際して最も広く用いられている水素クリアランス法に比べ、測定部位そのもの（ここでは脈絡膜）に侵襲を与えず、より連続的な測定が可能であるという利点がある。今回の前置実験の結果、水素クリアランス法による測定値と高い相関を示していたことから、測定精度も信頼できるものと考えられた。

さて、今回組織血流量を測定したのは後極部の脈絡膜であり、この部位を主に循環している短後毛様体動脈は網膜外層や視神経節板部へも血液供給を行っている¹³⁾。脈絡膜の循環障害により網膜が障害される¹⁴⁾¹⁵⁾ことに加えて、視神経節板部のような影響を受けやすい部分はさらに障害が進むと考えられる¹⁶⁾ことから、抗緑内障薬の眼循環については視機能への影響を調べる上でこの組織血流量の動態は一応の目安になるものと考えた。

従来より脈絡膜血流量は灌流圧（平均血圧－眼圧）/脈絡膜血管抵抗で規定されるといわれており¹⁷⁾、今回の前置実験（眼圧や血圧を変動させる実験）の結果もこれを裏付けるものであった。これら前置実験の結果をもとに眼圧や血圧をモニターしつつ、脈絡膜組織血流量の点眼薬による変化を検討したところ、眼圧下降作用がほぼ同程度で血圧には有意な変化を及ぼさない濃度の塩酸ブナゾシンとβ遮断剤（塩酸プロプラノロール）とで脈絡膜組織血流量への影響が異なった。すなわち、後者で有意な減少を示したのに対して、前者で有意な増加を認めた。この差異は多くの場合に長

期の使用が予想される緑内障の治療薬としては重要な意義をもつと考えられる。以下、今回の結果について、他の報告と比較しつつ考按する。

β遮断剤が脈絡膜組織血流量に及ぼす影響については、清水ら¹⁸⁾が水素クリアランス法による測定の結果、2時間の測定時間中、有意な血流量減少を認めたことを報告しており、著者の今回の結果と一致している。脈絡膜ではないが同じぶどう膜である毛様体の血流量に対するβ遮断剤の作用として、小川ら¹⁹⁾の結果ではやはり2時間にわたって有意な血流量の減少を認めており、毛様体灌流圧の変化がわずかであったことから、その機序として主に毛様体血管抵抗の増加を考えている。一方、塚原ら²⁰⁾によって脈絡膜血管壁にはβ receptorが豊富に存在することが組織学的に示されており、またMalikら²¹⁾によってβ刺激薬（isoproterenol）は脈絡膜においても他の組織と同様、血管拡張作用を有すると述べられている。今回の実験でβ遮断剤（塩酸プロプラノロール）によって平均血圧に有意な変化がなく、眼圧が有意に下降していることから灌流圧は増加しているはずであり、β遮断剤が脈絡膜組織血流量を減少させた機序として考えられるのは、脈絡膜血管抵抗の増加などの局所的要因および心拍数減少などの全身的要因である。

α₁遮断剤が脈絡膜組織血流量に及ぼす影響についてはこれまでほとんど報告がないが、脈絡膜組織血流量が上頸部交感神経節の切断により増加し、逆に刺激により減少したという報告²²⁾²³⁾や脈絡膜にはα receptorが存在し、上頸部交感神経節を刺激した場合に関与するのはα receptorであるという報告²⁴⁾などを考え合わせると、今回の結果すなわちα₁遮断剤（塩酸ブナゾシン）によって脈絡膜組織血流量が増加したという結果は合致する。また上頸部交感神経節の切断による脈絡膜組織血流量の増加率はWeiterら²²⁾が約30%（Labelled microspheres法）、政岡²³⁾が12.4%（水素クリアランス法）と報告しており、今回のような遮断剤点眼による増加率がそれらより低値（8.3%）であったことは納得できる。その機序としてα₁ receptorを介することは、フェニレフリンとの併用点眼実験により確認された。塩酸ブナゾシン点眼によって平均血圧は有意な変化を示さず、眼圧は有意に下降したことから、灌流圧は増加している。しかし、眼圧変化量−3.6 mmHgに対して推定される脈絡膜組織血流量の増加率は表1より約1.9%（2.7%×3.6/5）であり、それに比べて実際の増加率が高値（8.3%）であったことから、

灌流圧の増加のほかに脈絡膜血管の抵抗減少(拡張)も大いに関わっているものと考えられ、これについては Alm & Bill²⁵⁾や政岡²³⁾の考按と一致している。

稿を終えるに当たり、東 郁郎教授の御指導、御校閲に深謝致します。本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会(1990. 5. 24, 岡山)において発表した。また本研究は平成元年度・三島済一記念眼科国際交流基金の研究助成を受けた。記して謝する。

文 献

- 1) Serle JB, Podos SM, Lustgarten JS, et al: The effect of corynanthine on intraocular pressure in clinical trials. *Ophthalmology* 92: 977—980, 1985.
- 2) Iuglio N: Ocular effects of topical application of dapiplazole in man. *Glaucoma* 6: 110—116, 1984.
- 3) 杉山哲也, 松田公夫, 東 郁郎, 他: Dapiprazole, Epinephrine 併用点眼の人・前房深度, 眼圧, 瞳孔径に及ぼす影響. *日眼会誌* 93: 449—452, 1989.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Takagi T, Kuwayama Y, Yamamoto R, et al: Ocular hypotensive action of bunazosin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(Suppl): 98, 1989.
- 7) 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. *臨眼* 44: 821—824, 1990.
- 8) 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.
- 9) 大鹿哲郎, 新家 真: 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. *日眼会誌* 94: 762—768, 1990.
- 10) 平田昌也, 橋本真理子, 太根節直: 超音波ドップラー法による緑内障・眼循環動態の解析. *日眼会誌* 93: 1054—1061, 1989.
- 11) 白井久行, 浅野紀美江, 北沢克明, 他: Ca^{2+} 拮抗剤の低眼圧緑内障視野変化に及ぼす影響. *日眼会誌* 92: 792—797, 1988.
- 12) 大野理子, 堀内二彦, 田島秀樹: 眼循環の研究—熱勾配式組織血流量計によるブドウ膜血流の測定—. *日眼会誌* 92: 215—219, 1988.
- 13) Hayreh SS: Blood Supply of the Anterior Optic Nerve, In Ritch R, Shields MR, Krupin T (ed): *The Glaucomas*. St Louis, The CV Mosby Co, 133—161, 1989.
- 14) 境原 勇: 脈絡膜血管の循環障害. *眼紀* 28: 1396—1408, 1977.
- 15) 松尾信彦: 脈絡膜循環の特異性. *日眼会誌* 84: 2147—2206, 1980.
- 16) Lambrou GN, Sindhunata P, Greve EL, et al: Ocular pulse measurement in low tension glaucoma, In Lambrou GN, Greve EL (ed): *Ocular Blood Flow in Glaucoma*. Amsterdam, Berkeley, Milano, Kugler & Ghedini Publications, 115—125, 1989.
- 17) Bill A: Autonomic nervous control of uveal blood flow. *Acta Physiol Scand* 56: 70—81, 1962.
- 18) 清水 良, 木村保孝, 新田安紀芳, 他: ベータブロッカー前房内注入による脈絡膜組織血流量の変化. *日眼会誌* 93(臨増): 272, 1989.
- 19) 小川哲郎, 尾島 真, 長谷川栄一: 毛様体血流量に及ぼす点眼薬の影響. 第2報. 交感神経遮断薬, 副交感神経遮断薬の主な点眼薬について. *眼紀* 40: 65—71, 1989.
- 20) 塚原重雄, 前沢信義: 正常ラット眼内組織における β 受容体の局在について. *日眼会誌* 82: 464—469, 1978.
- 21) Malik B, van Heuven WAJ, Satler LF: Effects of isoproterenol and norepinephrine on regional ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15: 492—495, 1976.
- 22) Weiter JJ, Schachar RA: Control of intraocular blood flow. II. Effects of sympathetic tone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 12: 332—334, 1973.
- 23) 政岡史子: 交感神経の脈絡膜循環に及ぼす影響. 第1報. 上頸交感神経節切断および刺激効果の水素クリアランス法による検討. *眼紀* 37: 140—146, 1986.
- 24) Chandra R, Friedman E: Choroidal blood flow II. The effects of autonomic agents. *Arch Ophthalmol* 87: 67—69, 1972.
- 25) Alm A, Bill A: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta Physiol Scand* 88: 84—94, 1973.