

α_1 遮断点眼剤 Bunazosin のウサギおよび ネコにおける眼圧下降作用

西村 和夫*, 白沢 栄一*, 木下満紀子*, 疋田 光史*, 桑山 泰明**

*参天製薬中央研究所, **大阪大学医学部眼科学教室

要 約

新しい α_1 遮断点眼剤である bunazosin の正常眼圧ウサギおよびネコに対する作用, 並びに実験的高眼圧ウサギに対する作用を検討した. Bunazosin は0.005~0.1%の点眼によりウサギおよびネコの眼圧を有意にかつ濃度依存性に下降させた. 0.1%のウサギ片眼点眼で, 点眼眼は有意な眼圧下降を示したが, 対側眼の眼圧には有意な変化を示さなかったことから, bunazosin の眼圧下降作用は主として局所作用によるものであり, 全身性の作用でないことが示唆された. Bunazosin は水負荷誘発高眼圧およびキモトリプシン誘発高眼圧ウサギに対しても有効であった. Bunazosin の眼圧下降作用と点眼前眼圧値との間には正の相関が認められ, 高眼圧ほど眼圧下降幅が大であることが示された. 一方, bunazosin はウサギ瞳孔径には0.5%の点眼でも影響を与えなかった. 以上の結果より, bunazosin は新しいタイプの抗緑内障点眼液として有用であることが示唆された. (日眼会誌 95:746-751, 1991)

キーワード: ブナゾシン, α_1 遮断剤, 眼圧, ウサギ, ネコ

Ocular Hypotensive Effects of Topically Applied Bunazosin, an α_1 -Adrenoceptor Blocker, in Rabbits and Cats

Kazuo Nishimura*, Eiichi Shirasawa*, Makiko Kinoshita*

Mitsushi Hikida* and Yasuaki Kuwayama**

*Central Research Laboratories, Santen Pharmaceutical Company Limited

**Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Abstract

Effects of topically applied bunazosin, an α_1 -adrenoceptor blocker, on intraocular pressure (IOP) and pupillary diameter were investigated in normotensive rabbits and cats, in addition to experimentally hypertensive rabbits. Bunazosin (0.005% to 0.1%) applied to both eyes significantly lowered IOP in a concentration-dependent manner in normotensive rabbits and cats. The unilateral application of 0.1% bunazosin significantly lowered the IOP in the treated eye, whereas it caused no significant change in the contralateral eye, suggesting that the effect of bunazosin is due mainly to a direct and local action and is not systemic. Bunazosin was also effective in experimentally hypertensive models induced both by water-loading and by α -chymotrypsin in rabbits. There was a significant correlation between the IOP decrease caused by bunazosin and the IOP value before the application, indicating

別刷請求先: 533 大阪市東淀川区下新庄3-9-19 参天製薬中央研究所 西村 和夫
(平成2年10月19日受付, 平成2年12月25日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuo Nishimura, Ph. D. Central Research Laboratories, Santen Pharmaceutical Company Limited.

3-9-19 Shimoshinjo, Higashiyodogawa-ku, Osaka 533, Japan

(Received October 19, 1990 and accepted in revised form December 25, 1990)

that the IOP-lowering action of bunazosin is dependent on the height of the original IOP level. Bunazosin had no influence on pupillary diameter even when 0.5% was applied to rabbits. Topically applied bunazosin may be useful as a new antiglaucoma agent. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95 : 746—751, 1991)

Key words : Bunazosin, α_1 -Adrenoceptor blocker, Intraocular pressure, Rabbit, Cat

I 緒 言

緑内障の治療薬は現在、ピロカルピン、 β -ブロッカー、エピネフリンおよびそのプロドラッグ、炭酸脱水酵素阻害薬などが用いられている。コリン作動薬であるピロカルピンは古くから用いられている薬剤であるが、縮瞳作用を有することおよび作用時間の短いことが知られ、また前房深度に影響を与えるとの報告¹⁾もある。また、 β -ブロッカーは、長期連用により心臓抑制や気管支喘息誘発などの全身性副作用を誘発することがあり、心不全や気管支喘息の患者には使用禁忌である。さらに、炭酸脱水酵素阻害薬は種々の副作用を引き起こすことが知られている。このように現在使用されている抗緑内障薬は副作用の点からも必ずしも満足できるものでなく、より有用性の高い薬剤の開発が望まれている。

塩酸ブナゾシン(以下 bunazosin)はエーザイ(株)にて開発された交感神経末端の α_1 受容体を選択的に抑制する薬剤であり、高血圧症治療薬として既に臨床応用されている。本剤の *in vitro* での α_1 受容体遮断効果は prazosin とほぼ同等であるが、 α_1 選択性は prazosin よりも高いことが報告されている²⁾。この bunazosin に眼圧下降作用の有することが近年報告された^{3)~5)}。Bunazosin は α_1 遮断薬であり、既存の抗緑内障薬とは薬理学的に異なることから⁶⁾、新しいタイプの抗緑内障薬としての可能性が期待される。

そこで今回我々は、新たに bunazosin 点眼剤を開発し、ウサギおよびネコの正常眼圧および瞳孔径に及ぼす影響を検討するとともに、実験的高眼圧ウサギに対する作用をも検討した。

II 実験方法

1. 使用薬物

Bunazosin の原末(エーザイ(株)より供給)を、ホウ酸緩衝液に溶解し、0.001~0.5%点眼液として調製し実験に用いた。点眼液は pH6.0 で、室温で安定であった。

2. 使用動物

体重2.5~4.0kg の日本白色雄性ウサギおよび体重3.0~4.5kg の European 系雌性ネコを予め十分に馴化した後実験に用いた。

3. 実験方法

1) 正常眼圧ウサギおよびネコの眼圧および瞳孔径に及ぼす影響

合計51羽のウサギと12匹のネコを用いた。ウサギは1群5~7羽、ネコは1群6匹として実験を行なった。これらウサギおよびネコを繰り返し用いる場合は、2週間もしくはそれ以上の薬物 wash out 期間を設けた。ウサギを軽く保定後、0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシール®0.4%液、参天製薬)を1~2滴点眼し角膜表面麻酔を行った後、Pneumatometer (Alcon社)を用いて眼圧を測定した。眼径値は実験後チャート紙上で確認した。また、瞳孔径は300Lux の一定照度下で Haab の瞳孔径を用いて測定した。薬物は午前11時および日内変動により比較的眼圧の高い午後5時に50 μ l を両眼または片眼に点眼し、点眼後の眼圧および瞳孔径を経時的に測定した。ネコの場合は、実験者の膝の上で軽く保持し暴れない状態で眼圧測定をするための馴化を行ない、安定した眼圧値が得られるようになった後実験に用いた。眼圧は、0.1%塩酸オキシプロカイン(ペノキシール®0.4%液を生理食塩水にて希釈)で表面麻酔後、ウサギの場合と同様に測定した。なお、薬物は午後1時に各50 μ l を両眼点眼した。

2) 水負荷誘発高眼圧ウサギに対する作用

12羽のウサギを1群6羽として実験に用いた。予め37°Cに保温した精製水を60ml/kg の割合でウサギに強制経口投与(水負荷)した。眼圧は水負荷前および水負荷後20, 40, 60, 90, 120分に1)と同様の方法で測定した。薬物は水負荷直前に各50 μ l を両眼点眼した。

3) キモトリプシン誘発高眼圧ウサギに対する作用

Searsら⁷⁾の方法に従い、片眼の後房内に α -chymotrypsin (Sigma)を投与後、1年以上経過した高眼圧(22~37mmHg)を示すウサギ5羽を実験に用いた。なお、 α -chymotrypsin 非処置眼の眼圧は12~18

mmHgで正常の眼圧範囲内にあった。薬物は午後1時に各50 μ lを両眼点眼し、1)と同様の方法で眼圧を経時的に測定した。

4. 統計解析

眼圧は平均値 \pm S.E.で表した。また、瞳孔径は点眼直前(0時間)の瞳孔径に対する変化率(瞳孔反応、%)で求め、平均値 \pm S.E.で表した。3群以上の群間比較を行なう場合は、一元配置分散分析を行った後Dunnettの方法を用い、また2群間の比較を行う場合はStudent's t-testを用いて検定し、 $p < 0.05$ の時を有意差ありと判定した。

III 結果

1. 正常眼圧ウサギおよびネコの眼圧および瞳孔径への影響

ウサギ(午後5時点眼)およびネコの両眼にbunazosinを点眼した場合の成績を図1に示す。ウサギにおいて、bunazosinは0.001%点眼では有意な眼圧変化

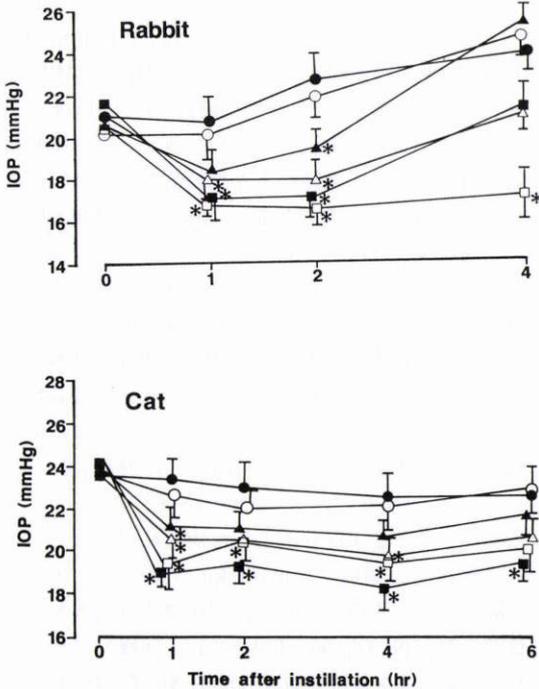


図1 Bunazosin点眼による正常眼圧ウサギおよびネコの眼圧への影響

● : vehicle, ○ : 0.001%, ▲ : 0.005%, △ : 0.025%, ■ : 0.1%, □ : 0.5%

各値は10~14眼の平均値 \pm S.E.を示す。* $p < 0.05$ (vs vehicle)

を示さなかったが、0.005%で点眼2時間後に基剤点眼群と比べて有意な眼圧下降が認められた。さらに、0.025%および0.1%では点眼1および2時間後にそれぞれ有意な眼圧下降が認められ、0.5%では眼圧下降は点眼4時間後まで有意であった。点眼後の眼圧下降のピークを点眼前眼圧との差で求めた最大眼圧下降度は0.005%では 2.8 ± 0.6 mmHg、0.025%では 4.2 ± 0.6 mmHg、0.1%では 5.7 ± 0.7 mmHgおよび0.5%では 5.0 ± 0.7 mmHgであり、0.005~0.1%の範囲で濃度依存性が認められた。ネコにおいても、bunazosinは0.005%以上の点眼により眼圧下降が認められ、0.005%では点眼1時間後に、0.025%では点眼1および4時間後に、0.1%では点眼1時間後から6時間後まで、それぞれ基剤点眼群と比べて有意な差が認められた。ネコの場合も、最大眼圧下降度は0.1%で 6.8 ± 0.7 mmHg、0.5%で 5.9 ± 0.5 mmHgとウサギの場合と同様に、0.5%での作用は0.1%の作用よりも弱い傾向にあった。

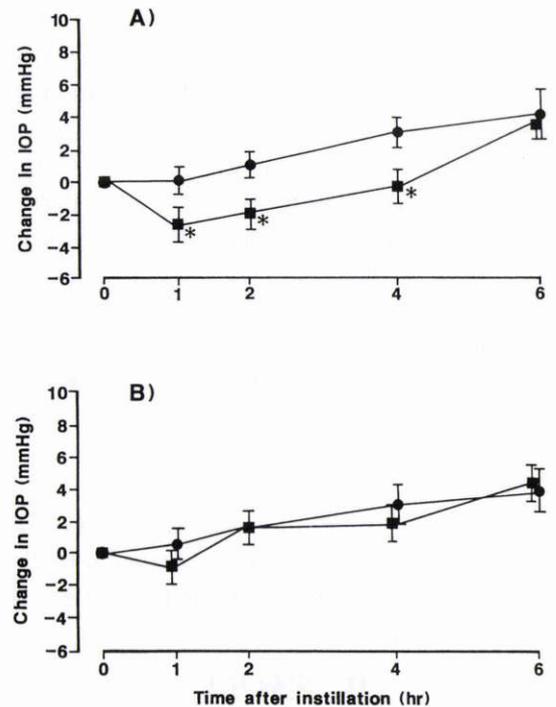


図2 Bunazosinのウサギ片眼点眼による対側眼への影響

A) 点眼眼, B) 対側眼(非点眼眼)

● : vehicle, ■ : 0.1%

各値は9~10眼の平均値 \pm S.E.を示す。* $p < 0.05$ (vs vehicle)

なお、図には示さないが、午前11時にウサギ両眼点眼した場合は、点眼前眼圧は15.5±0.6mmHgと日内変動により低い眼圧を示したが、0.1%で点眼1時間後に有意な眼圧下降が認められ、その下降幅は3.0±0.5 mmHgであった。

ウサギ片眼に bunazosin(0.1%)を点眼した場合(図2), bunazosin の点眼眼では有意な眼圧下降作用が認められたが、非点眼眼である対側眼の眼圧は基剤点眼群と比較して有意な変化が認められなかった。

図3に示すごとく、bunazosin はウサギ瞳孔径には0.1%および0.5%の点眼でも影響を与えなかった。また、bunazosin 点眼後の前眼部への影響の有無を肉眼的に観察したが、結膜充血や角膜上皮への障害は認められなかった。

2. 水負荷誘発高眼圧ウサギに対する作用

結果を図4に示す。基剤点眼群の水負荷前眼圧は

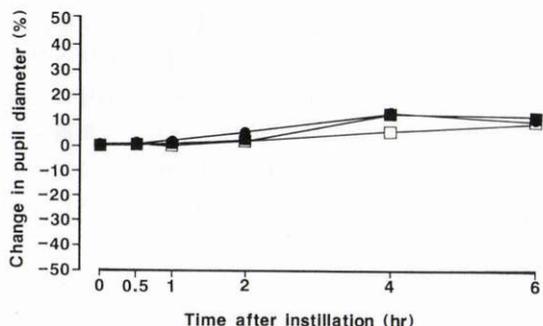


図3 Bunazosin 点眼によるウサギ瞳孔径への影響
● : vehicle, ■ : 0.1%, □ : 0.5%
各値は10眼の平均値を示す。

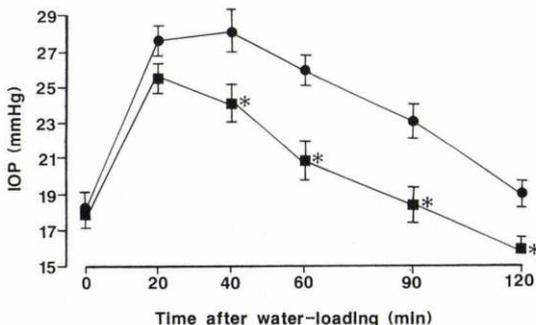


図4 Bunazosin のウサギ水負荷誘発高眼圧抑制作用
● : vehicle, ■ : 0.1%
各値は12眼の平均値±S.E.を示す。薬物は水負荷直前に点眼した。* p<0.05 (vs vehicle)

18.3±0.7mmHgであったが、水負荷後40分で眼圧上昇はピーク(28.1±0.9mmHg)に達し、120分後には水負荷前のレベルにまで回復した。Bunazosin は0.1%の水負荷前両眼点眼により、水負荷後40, 60, 90 および120分において基剤点眼群と比較して有意に眼圧上昇を抑制した。

3. キモトリプシン誘発高眼圧ウサギに対する作用

図5に示すごとく、0.1%点眼で点眼1時間後より基剤群と比較して有意な眼圧下降作用が認められ、3時間後に眼圧下降はほぼ最大(下降幅:5.0±1.1 mmHg)に達し、6時間後においても作用は持続していた。

4. 点眼前眼圧値と眼圧下降度との相関関係

正常眼圧ウサギにおける午前11時および午後5時点

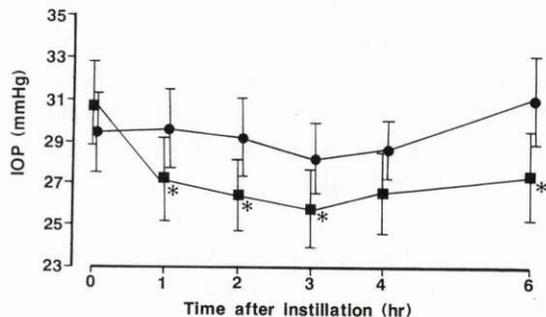


図5 キモトリプシン誘発高眼圧ウサギにおける bunazosin の眼圧下降作用
● : vehicle, ■ : 0.1%
各値は5眼の平均値±S.E.を示す。* p<0.05 (vs vehicle)

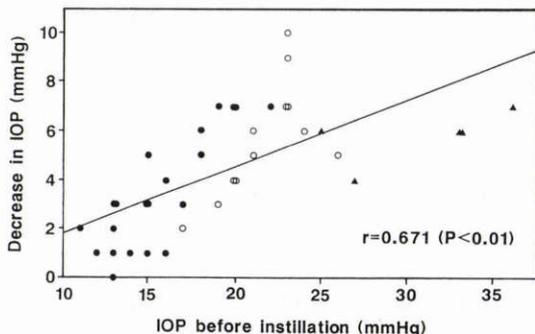


図6 正常眼圧およびキモトリプシン誘発高眼圧ウサギにおける0.1%bunazosin 点眼による眼圧下降度と点眼前眼圧値との相関関係
● : 正常眼圧(午前11時点眼時), ○ : 正常眼圧(午後5時点眼時), ▲ : キモトリプシン誘発高眼圧

眼時、およびキモトリプシン誘発高眼圧ウサギの点眼前眼圧値と0.1% bunazosin 点眼後の最大眼圧下降度(幅)との関係をプロットし、図6に示した。その結果、bunazosin の眼圧下降作用と点眼前眼圧値との間には有意な正の相関関係 ($r=0.671$) が認められた。

IV 考 按

正常眼圧ウサギ、ネコおよび実験的高眼圧ウサギを用いて α_1 遮断薬 bunazosin の眼圧下降作用を検討した。その結果、bunazosin は0.005%以上の点眼により濃度に依存した有意な眼圧下降作用を示した。Bunazosin のウサギ眼圧下降作用については既に報告されているが³⁾⁴⁾、いずれも生理食塩水にて溶解した0.1%またはそれ以上の高濃度点眼による成績である。今回、我々は臨床用に新たに開発された bunazosin 点眼液を用いて検討し、bunazosin が0.1%よりも低い濃度で眼圧下降作用を示すことを明らかにした。また、bunazosin はウサギのみならずネコにおいても有意な眼圧下降作用を示したことから、本剤の眼圧下降作用が種差による影響をうける可能性の少ないことが示唆された。なお、本剤は健康人において0.025%の点眼で有意に眼圧を下げる事が報告されている⁸⁾。一方、今回正常眼圧ウサギおよびネコの実験において、同一個体の左右両眼を用いた。左右両眼の実験結果を採用した場合、個体差が緩和されて正しいデータになり難いことが考えられる。しかし、bunazosin の眼圧下降作用はウサギおよびネコの両者でほぼ同様の結果を示した事、また個体差を考慮しても bunazosin の眼圧下降作用は十分なものであったことから、今回の結果は十分な信頼性を有するデータと考えられる。

Bunazosin は強力かつ選択的な α_1 遮断薬であり、その *in vitro* での活性は代表的な α_1 遮断薬である prazosin とほぼ同等であるが、 α_1 受容体選択性は prazosin よりも高いことが報告されている²⁾。 α_1 遮断薬の眼圧への影響についてはこれまで多くの報告があるが、例えば prazosin はウサギで眼圧下降作用を示すが⁹⁾¹⁰⁾、ヒトでの報告はない。また、corynanthine はウサギ¹¹⁾¹²⁾およびヒト¹³⁾で眼圧下降作用が報告されているが、それらはいずれも1%~5%の点眼によるものであり、今回の bunazosin の作用濃度と比べるとはるかに高濃度での作用発現である。さらに、dapiprazole¹⁴⁾はウサギにおいて0.25%~1%の点眼で有意な眼圧下降作用を示すが、縮瞳作用も顕著に認められている。一方、thymoxamine¹⁵⁾¹⁶⁾はヒトにおい

て0.5%の点眼で縮瞳作用を示すが、眼圧下降作用は認められないことが報告されている。このように、これら α_1 遮断薬の眼圧に対する作用は化合物によって異なるが、これは α_1 遮断活性の強さや選択性の違いによるものと考えられ、本剤の α_1 遮断薬としての特性が低濃度における眼圧下降作用の発現に寄与していると推察された。

Bunazosin は正常眼圧ウサギのみならず、水負荷誘発高眼圧ウサギおよびキモトリプシン誘発高眼圧ウサギに対しても、それぞれ有意な眼圧上昇抑制作用および眼圧下降作用を示した。また、作用の持続時間はキモトリプシン誘発高眼圧ウサギでは点眼6時間後まで有意であり、正常眼圧ウサギの場合よりも持続的であった。さらに、bunazosin の眼圧下降作用の強さは点眼前眼圧値とよく相関し、高眼圧ほど眼圧下降幅が大であることが示された。これらの結果は、bunazosin が単に眼圧を下げる薬剤ではなく、高眼圧症および緑内障の治療薬としての性質を有する薬剤となる可能性を示唆している。また、bunazosin は0.1%の片眼点眼により、点眼眼の眼圧には両眼点眼の場合と同様に、有意な下降作用を示したが、対側眼の眼圧には影響を与えなかった。この結果は bunazosin の眼圧下降作用が主に局所作用によるものであり、全身性の作用によるものでないことを示唆している。

Bunazosin はウサギに対して0.005%の低濃度で有意な眼圧下降作用を示したが、瞳孔径には0.5%の高濃度点眼においても何ら影響を与えなかった。一般に、虹彩散大筋には α_1 受容体が存在すると言われており¹⁷⁾、phenylephrine などの α_1 受容体刺激薬によって散瞳作用が現われる。しかし一方で、 α_1 遮断薬である prazosin、 α_2 遮断薬である yohimbine および α_1 、 α_2 の遮断薬である phenoxybenzamine はいずれもウサギにおいて眼圧下降作用を示すが、瞳孔径には影響を与えないことから¹⁸⁾¹⁹⁾、ウサギの瞳孔反応は α_1 、 α_2 とは異なるサブタイプの α 受容体が関与すると報告されている。また、Mittag²⁰⁾も radioligand binding 法により、ウサギ虹彩には非 α_1 および非 α_2 タイプの α 受容体が存在することを証明している。Bunazosin についてもこれら報告を支持する結果であり、ウサギ虹彩筋に存在する α 受容体は α_1 とは異なるサブタイプの受容体であると推察された。

α_1 遮断薬の眼圧下降機序については既にいくつか報告がある。Krupin ら²¹⁾は prazosin のウサギ房水動態への影響を検討し、房水産生を抑制することを報告

した。一方、杉浦ら³⁾は、bunazosinをウサギに点眼することにより眼圧は下げるが、房水流量には変化を与えなかったと結論し、本剤がuveoscleral flowを増加させる可能性を示唆した。また、Tanakaら⁴⁾は、bunazosinがウサギ眼の眼圧を下げるとともに房水流量を増加させることを報告した。このように、 α_1 遮断薬の眼圧下降機序については、未だ定まった見解が得られていないが、bunazosinについては少なくとも房水産生の抑制ではなく、房水流出の改善によるものと考えられる。作用機序についてはさらに検討中である。

以上、bunazosinは縮瞳作用や結膜充血、角膜上皮への障害性も認めず、低濃度から眼圧下降作用を有することから、新しいタイプの抗緑内障点眼薬として期待できると考える。

稿を終えるにあたり、ネコの眼圧測定に協力を頂いた当研究所の中沢文雄、大橋ときえの両氏に深謝致します。本論文の要旨は、第94回日本眼科学会総会(平成2年、岡山)において発表した。

文 献

- 1) **Abramson DH, Chang S, Coleman DJ, et al:** Pilocarpine-induced lens changes. *Arch Ophthalmol* 92: 464-469, 1974.
- 2) **Shoji T:** Comparison of pre- and postsynaptic α -adrenergic blocking effect of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. *Jpn J Pharmacol* 31: 361-368, 1981.
- 3) 杉浦康広, 新家 真: 塩酸ブナゾシンのウサギ眼圧および房水動態に及ぼす影響. *日眼会誌* 92: 1202-1207, 1988.
- 4) **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.
- 5) **Takagi T, Kuwayama Y, Yamamoto R, et al:** Ocular hypotensive action of bunazosin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30(Suppl): 98, 1989.
- 6) **Leopold IH, Duzman E:** Observations on the pharmacology of glaucoma. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 26: 401-426, 1986.
- 7) **Sears D, Sears ML:** Blood-aqueous barrier and alpha-chymotrypsin glaucoma in rabbits. *Am J Ophthalmol* 77: 378-383, 1974.
- 8) 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.
- 9) **Smith BR, Murry DL, Leopold IH:** Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. *Arch Ophthalmol* 97: 1933-1936, 1979.
- 10) **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.
- 11) **Serle JB, Stein AJ, Podos SM, et al:** Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. *Arch Ophthalmol* 102: 1385-1388, 1984.
- 12) **Mittag TW, Tormay A, Severin C, et al:** Alpha-adrenergic antagonists: Correlation of the effect on intraocular pressure and α_2 -adrenergic receptor binding specificity in the rabbit eye. *Exp Eye Res* 40: 591-599, 1985.
- 13) **Serle JB, Podos SM, Lustgarten JS, et al:** The effect of corynanthine on intraocular pressure in clinical trials. *Ophthalmology* 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) **Wand M, Grant WM:** Thymoxamine hydrochloride: An alpha-adrenergic blocker. *Surv Ophthalmol* 25: 75-84, 1980.
- 16) **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.
- 17) **Weiner N, Taylor P:** Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (7th ed). New York, Macmillan Publishing Co, 66-99, 1985.
- 18) **Langham ME, Palewicz K:** The pupillary, the intraocular pressure and the vasomotor responses to noradrenaline in rabbits. *J Physiol* 267: 339-355, 1977.
- 19) **Murray DL, Leopold IH:** Alpha-adrenergic receptors in rabbit eyes. *J Ocular Pharmacol* 1: 3-18, 1985.
- 20) **Mittag T:** Ocular effects of selective alpha-adrenergic agents: A new paradox? *Ann Ophthalmol* 15: 201-202, 1983.
- 21) **Krupin T, Feitl M, Becker B:** Effect of prazosin on aqueous humor dynamics in rabbits. *Arch Ophthalmol* 98: 1639-1642, 1980.