

Ca拮抗剤による視神経乳頭血流量の変化

野口 傑, 木村 保孝, 新田安紀芳, 清水 良, 小林 和夫
青木 孝一, 丸山 泰弘, 磯野 博明, 清水 正明

群馬大学医学部眼科学教室

要 約

我々はCa拮抗剤の視神経乳頭循環に及ぼす影響について検索した。水素クリアランス法を用い、視神経乳頭の血流量を微小電極で直接測定した。ニホンザル5頭9眼を用い、全身麻酔下で、Ca拮抗剤5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を急速静注し、5分後より視神経乳頭血流量を15分間隔で90分間測定した。この後、毎分2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で90分間持続点滴静注し、血流量を15分間隔で測定した。眼圧は15mmHgに保ち、全身血圧をモニターした。その結果、急速静注後の、視神経乳頭血流量は、5分後に基準値より17%低下した。その後緩慢に上昇し、50分後に基準値、80分後に108%になった。持続点滴静注では血流量が漸減し、35分後に85%で安定した。以上より、Ca拮抗剤の投与により視神経乳頭血流量は、投与方法、投与量、投与後の時間により変化、特に投与直後はむしろ減少傾向にある。その大きな原因は、血圧低下にあると考えられる。(日眼会誌 96:967-972, 1992)

キーワード: Ca拮抗剤, 視神経乳頭血流量, 水素クリアランス法, サル

Blood Flow in the Optic Nervehead Following Intravenous Administration of Calcium Antagonist

Suguru Noguchi, Yasutaka Kimura, Akiyoshi Nitta,
Ryo Shimizu, Kazuo Kobayashi, Koichi Aoki,

Yasuhiro Maruyama, Hiroaki Isono and Masaaki Shimizu

Department of Ophthalmology, Gunma University School of Medicine

Abstract

The authors quantitated the blood flow of the optic nervehead after intravenous administration of calcium antagonist. The hydrogen clearance method was used to measure the blood flow after placing an electrode sensor in the optic nervehead of 9 eyes of 5 *Macaca fuscata* monkeys, under general anesthesia by intravenous pentobarbital sodium. 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of nicardipine, a calcium antagonist, was rapidly injected into the femoral vein. Measurement of blood flow in the optic nervehead was started 5 minutes after injection until 90 minutes at intervals of 15 minutes. A dose of 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nicardipine was then administered intravenously for another 90 minutes. During the experiment, intraocular pressure was maintained at 15 mmHg under continuous monitoring of systemic blood pressure. The blood flow in the optic nervehead decreased to 83% 5 minutes after injection. It increased slowly and reached the initial value 50 minutes later. It reached 108% of the initial value 80 minutes after injection. During the additional infusion of nicardipine, the blood flow decreased slowly and reached 85% of the initial value. It is concluded that the blood flow in the optic nervehead changed

別刷請求先: 371 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部眼科学教室 野口 傑
(平成3年12月27日受付, 平成4年3月11日改訂受理)

Reprint requests to: Suguru Noguchi, M.D. Department of Ophthalmology, Gunma University School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form March 11, 1992)

depending on the method, quantity and duration after injection of intravenous calcium antagonist. The blood flow decreased immediately after administration. The main cause of this phenomenon was thought to be due to decrease of perfusion pressure secondary to decrease of systemic blood pressure. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 967-972, 1992)

Key words: Calcium antagonist, Blood flow in the optic nerve head, Hydrogen clearance method, Monkeys

I 緒言

視神経乳頭は、蛍光眼底写真や鋳型標本で明らかのように、脈絡膜と同様に主に後毛様動脈に灌流される組織である¹⁾²⁾。しかしながら末梢血管反応としてはむしろ網膜と同様に自己調節機能をもっており、血流量に関しては安定した組織であるといわれてきた³⁾。その一方で、我々⁴⁾が水素クリアランス法を用いて高眼圧に対する視神経乳頭の血流量の変化を検索した急性実験では、灌流圧の低下に応じて血流量も変化するという結果になっている。以上のように視神経乳頭と末梢循環に関しては、不明な点が依然として多い。このことは、血液循環を変化させるような多くの薬剤についても同様であり、たとえば、血管拡張剤に対してもどのように反応しているかについてはほとんど報告がなく、網膜血管の反応からの類推が行われているに過ぎない。したがって視神経乳頭の循環に異常があると考えられる疾患、たとえば前部虚血性視神経症や低眼圧緑内障などでは、従来より循環改善剤などが用いられるが、その効果はほとんど不明であった。

近年、これらの疾患に対する新しい循環改善剤としてCa拮抗剤が注目されている⁵⁾⁶⁾。この薬の作用機序は、血管平滑筋へのCaイオン流入を阻止することにより末梢血管を拡張させ、組織の局所血流量を増加させるといわれている。脳外科領域では、全身あるいは局所投与で、脳血管拡張と共に脳血流量を増加させ、脳血管障害に有効との臨床や基礎研究がある。眼科領域では、血管系が脳血管と同様であるとの考えから、低眼圧緑内障に用いて、視野の改善が期待できたとの報告がある⁷⁾。しかしCa拮抗剤の視神経乳頭の血液循環への影響についての基礎的研究はこれまでみられず、脈絡膜の血流量が持続点滴静注により増加したとする報告をみるのみである⁸⁾⁹⁾。

今回我々は、Ca拮抗剤をサルに全身投与し、視神経乳頭血流量がどのように変化するか測定し、興味ある結果が得られたのでここに報告する。

II 実験方法

測定に用いた実験動物は、ニホンザル(*Macaca fuscata*) 5頭9眼(雄1頭、雌4頭)、体重4.5~6.0 kg(平均4.9 kg)であった。

全身麻酔として、50 mg/mlのペントバルビタールナトリウム(ネンプタル®)を生理食塩水で2倍希釈し、大腿静脈より適時静注した。実験中の眼圧の影響をなくすため、人工房水SMA 2をいれたリザーバに21 G針を接続して、これを前房に留置し、リザーバの高さを一定に保って眼圧を15 mmHgに維持した。

視神経血流量測定の基本手技は、共同研究者の木村¹⁰⁾が既報で示した水素クリアランス法に従った。角膜輪部後方約2 mmで強膜を切開し、この切開を通じて直径80 μm の白金電極を硝子体中に入れ、倒像鏡による観察下で誘導し、視神経乳頭に白金電極を刺入し、強膜刺入部を固定した。白金電極は、支持体につなぎ、先端部に可動性をもたせることにより、組織の損傷が少ないように工夫した(図2)。水素クリアランス法に関しては、まず、水素ガスを1.0 l/minで約40秒間吸入させ、その後の組織より血管内にwash outされる水素ガスから得られるクリアランス曲線の値を片対数表に10秒ごとにプロットし、半減期より減衰率を求め、Ketyの理論式に従い血流量を算出した(図1)。

実験設定の後は、約1時間の安定期をおき、つぎのような実験計画に従って実際の測定を行った。始めに正常血流量を15分間隔に4回測定して正常血流量の平均値を求め、つづいてCa拮抗剤として塩酸ニカルジピン(ベルジピン®)5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を大腿静脈から急速静注し、静注後5分後より視神経乳頭血流量を15分間隔で6回測定した。その後、最初の急速静注の90分後から、同剤2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を80分間持続点滴静注し、点滴5分後より15分間隔で6回測定し、同剤投与前後の組織血流量の変化を比較検討した(図3)。

以上の実験中、全身血圧と脈拍は、大腿動脈から連続測定し記録した。その他、呼吸数、体温、室温など

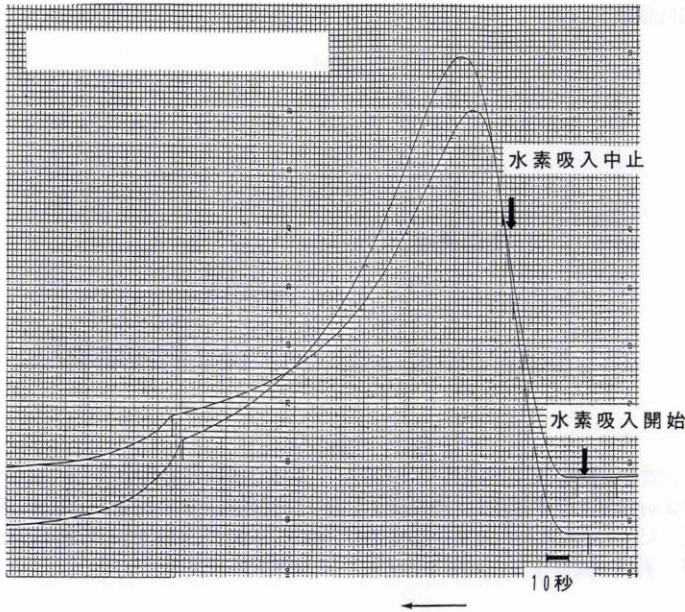


図1 水素クリアランス曲線.

これより得られる値を片対数表にプロットし、得られる半減期により減衰率を求め Kety の理論式により血流量を算出する.

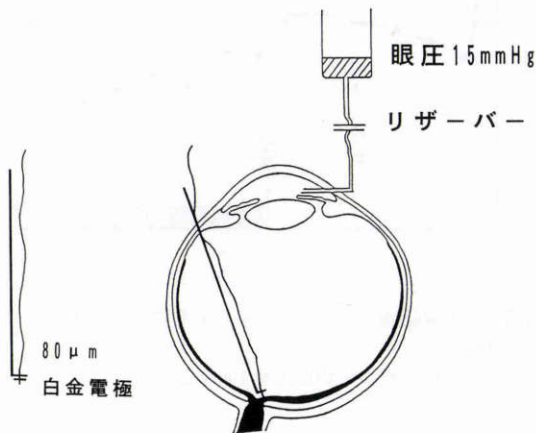


図2 実験方法の模式図.

リザーバに人工房水を満たし眼圧を 15 mmHg に固定する. 直径 80 μ m の電極を、角膜輪部後方 2 mm より硝子体内に入れ、倒像鏡により直視下で誘導し視神経乳頭に刺入した.

を適時測定した. 全身血圧測定には、圧力トランスデューサ (MPu-0.5 A, 日本光電), 圧力ポンプ (AP-620 G) を用いた.

III 結果

安定期後の 5 頭 8 眼の視神経乳頭組織血流量の平均値は、組織 100 g 当たり毎分 116.6 ml, 標準偏差 51.2 の値で、1 眼ごとの測定におけるばらつきを示す変動係数は、平均 5.8% であり、安定していた.

塩酸ニカルジピン 5 μ g/kg を急速静注したのちの視神経乳頭血流量は、5 分後に全例で低下し、基準値を 100% としたとき平均 83% であった. それ以降、血流量はおだやかに上昇し、50 分後には 102% で実験前の基準値に達した. さらに 80 分後には、基準値の 108% と静注前の平均血流量を上回った. この 80 分後の血流増加はウィルコクソンの t 検定で有意差があった ($p < 0.05$) (図 4).

続いて持続点滴静注を開始したのちの、血流量は次第に低下し、35 分後 83%, 50 分後 87%, 65 分後 86%, 80 分後 87% と静注前の平均血流量の 85% 前後で安定した (図 4).

Ca 拮抗剤の急速静注後、平均血圧は、5 分後全例で低下し、静注前の平均 90% となり、その後緩慢に上昇していき、50 分後には実験前の平均血圧に達して、安定した.

持続点滴静注では、開始直後より血圧は低下し、90

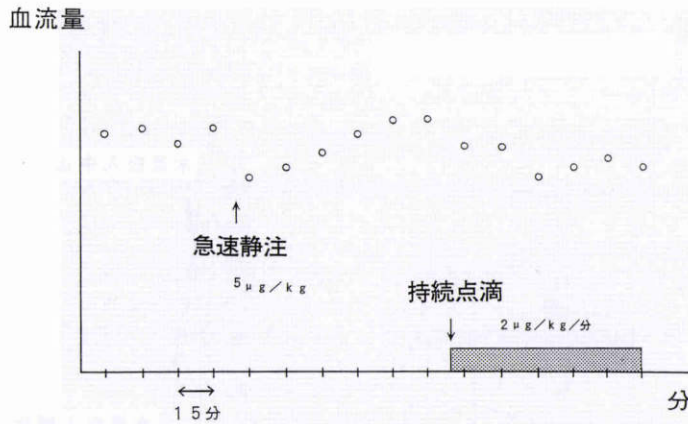


図3 実験計画.

始めに正常血流量を15分間隔に4回測定し、正常血流量の平均値を求めた。続いてCa拮抗剤 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を急速静注し、静注後5分後より視神経乳頭血流量を15分間隔で6回測定した。その後最初の急速静注の90分後からさらにCa拮抗剤 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で80分間、持続点滴静注し、点滴5分後より15分間隔で6回測定した。

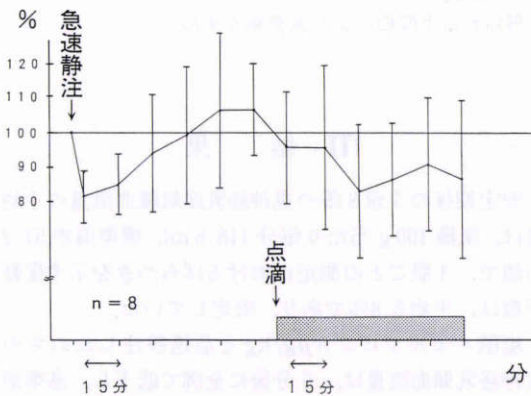


図4 静注前の平均血流量を100%としたときの塩酸ニカルジピン急速静注後の各時間経過による平均血流量の変化と、その後塩酸ニカルジピンを毎分 $25\mu\text{g}/\text{kg}$ で80分間、持続点滴し、点滴5分後より15分間隔で6回測定したときの血流量の変化。

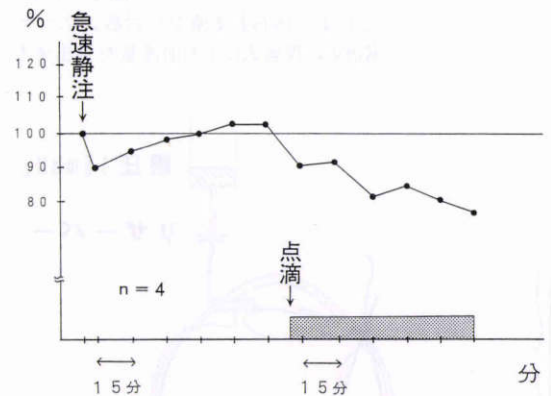


図5 実験経過中におけるサルの全身血圧と血流量の変化。
血圧は静注前の平均血圧を100%とした。

から80%の低下を示し、血流量の低下とはほぼ同様の変化を示した(図5)。実験中、収縮期血圧、拡張期血圧はともに同様に変化したが、脈圧は、 $61\sim 70\text{mmHg}$ で安定していた。

急速静注後の脈拍は、5分後に全例で増加して110%となり、以後、減少していき、35分後には実験前の平均脈拍に戻った。持続点滴静注では、開始直後から脈拍が増加し、35分後には平均脈拍の122%前後で安定した(図6)。

IV 考 按

Ca拮抗剤の視神経血流量に及ぼす影響について検討した今回の研究で、水素クリアランス法を用いて、本薬剤静注後の視神経乳頭の血流量変化を生体下において、初めて連続的経時的に明らかにすることができた。結果は、以下のように要約できる。

1. Ca拮抗剤を大腿静脈から急速静注後、視神経乳頭血流量はいったん低下し、その後次第に回復し50分後には投与前に復帰し、その後増加傾向を示した。

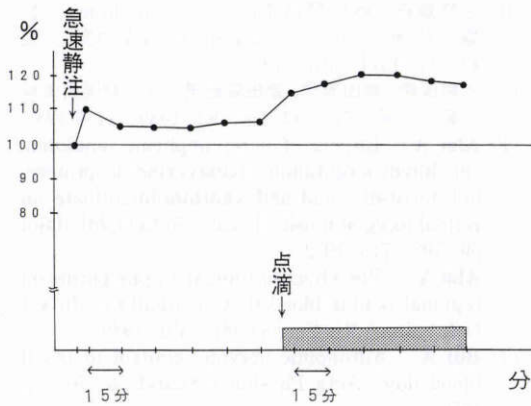


図6 実験経過中におけるサルの全身脈拍と血流の変化。
脈拍は静注前の平均血圧を100%とした。

2. 持続点滴後の血流量は、10%前後低下し、回復しなかった。

3. Ca拮抗剤投与後、全身血圧は低下し、これが血流量に大きく影響を与えていた。

以上の結果は、本薬剤により視神経乳頭の血流量の増加を期待するという予想に反するものであった。

従来、血管拡張剤として多くの薬剤が開発され、そのいくつかは、眼科領域でも使用されてきた。しかし、薬剤の内服、静注などの全身投与では、眼内血流量を増加させることができなかった。その大きな要因は、血管拡張を選択的に眼科領域のみにおこすことができず、全身の末梢血管拡張により血圧の低下を生じて血流量の増加を得ることができないためである^{11)~16)}。我々は、この研究以前にプロスタグランジンE₁の網膜血流量や、 β -blockerの脈絡膜や視神経乳頭血流量に及ぼす影響を調べたが、これも同様で結局灌流圧の低下を起こし、血流量増加を生じなかった。

我々が、Ca拮抗剤の血流量増加作用を期待したのは、本剤が、従来の薬剤と異なって、血管拡張作用に血管選択性が強いことによる。とくに脳血管系では他の末梢動脈に比べて強いとされ、頭部および冠循環量を増加させるとされている⁵⁾¹⁷⁾。100 μ m以下の血管でとくに拡張作用が強いという報告もある¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、今回の結果では、視神経乳頭の局所血流量の増加は生じず、むしろ、投与直後では減少していることが明らかとなった。同時に全身血圧の減少も生じており、やはり従来の血管拡張剤と同様に組織の perfusion pressure(この実験では、眼圧を一定にしているので灌流血

圧)の低下が、視神経乳頭局所の血流量に大きく影響を与えていると考えられる。さらに血圧の回復に伴って血流量も次第に回復することもこのためと考えられる。またCa拮抗剤の脳血流に及ぼす研究では、サル、ネコ、家兎などの実験で、低用量では血流量が増加したものが、高用量では、逆に血流量が低下したものがあり、主要原因として血圧下降をあげている^{20)~22)}。

血圧が投与前に回復した後、血流量の増加を生じる要因として、視神経乳頭での血管拡張作用が、脳血管系で見られるように他臓器に比べて持続している可能性がある²²⁾。三好ら⁸⁾⁹⁾はアンギオテンシンIIの血管収縮作用を抑制する作用が、Ca拮抗剤にあることを指摘しているが、臓器毎に選択性がなければ血流量は、増加しないことになる²³⁾²⁴⁾。

もう一つの要因として、視神経乳頭の特異的な血管構築を考えたい。人眼や猿眼では、視神経乳頭は、脈絡膜とともに主に短後毛様動脈の分枝や脈絡膜動脈の分枝により灌流されている¹⁾²⁵⁾。これから視神経乳頭の組織血流量の変化を考える場合、脈絡膜の血流量変化が重要である。三好ら⁸⁾⁹⁾は、Ca拮抗剤の一種であるnifedipine静注による猿脈絡膜の血流量変化を見ている。Ca拮抗剤の種類が、我々の使用したものと異なるものの、実験方法が我々と同様に水素クリアランス法を用い、またサル眼を使用していることから、視神経乳頭と脈絡膜の血流量変化を考える上で良い参考になる。その研究によると、全身血圧の低下した30分間は血流量の変化がなく、その後血流量が増加するとしている。Ca拮抗剤のnifedipineと塩酸nicardipineに同じ血管拡張作用があるとすると、血管拡張作用は、視神経乳頭より脈絡膜の方が大きく、視神経乳頭に流入するはずの血流が脈絡膜に盗まれる可能性がある。また脈絡膜血管には、自律神経系が強く関与しており、一方、視神経乳頭前篩板部の血管には自律神経は無いとされている。一方、Ca拮抗剤が交感神経の血管収縮作用を抑制するという報告もあり、灌流血圧低下に対応した交感神経の反応が脈絡膜と視神経乳頭では、大きく異なることが予想される。

その他としては、実験動物の違いや薬物の量も大きな要因としてあげられる。今回我々が実験動物として猿を使用した大きな理由は、前述したように視神経乳頭の血管系が、サルと人では類似しているが、他の動物とでは大きな違いが見られることと、動物により薬物への反応が大きく異なるためである。我々は、ニカルジピンの量を人における臨床での投与量や猿の脳血

流を調べた報告²⁵⁾を参考にし、急速静注において5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とした。この場合人間では、全麻下の半減期は、22~45分とされており、およそ90分測定すれば、この薬剤のおおよその影響を判断できると考えた。持続点滴静注の濃度については、人では、1分間に体重1kgあたり2~10 μg で投与を開始するようになっており、この研究では2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と最低濃度を用いた。今回使用した用量は、これまでに報告された量と比べむしろ低用量であるが、動物によっては、用量により大きく血流量がことなることから、視神経乳頭でも投与量を変えることで血流量に変化が現れる可能性がある。

今回の結果より、Ca拮抗剤が投与直後、あるいは、投与方法によっては、視神経乳頭の血流量をむしろ低下させる可能性があった。このため、临床上視神経乳頭の血流量を増やすという目的で、単純にCa拮抗剤を用いるということは、内服及び点滴などの投与方法や濃度の変更、血圧等の管理を考えれば、現段階ではまだ問題があると結論される。

本論文の要旨は、第94回日本眼科学会総会において発表された。

教室主任清水弘一教授にご指導ご校閲をいただいたことを付記し、深謝いたします。

文 献

- 1) Shimizu K, Ujiie K: Structure of Ocular Vessels. Tokyo-New York, Igaku-Shoin, 108—124, 1978.
- 2) Shimizu K: Fluorescein Microangiography of the Ocular Fundus. Tokyo, Igaku-Shoin, 79—90, 1973.
- 3) Alm A, Bill A: Ocular circulation, in Moses RA, Heart WM Jr (eds): Adler's Physiology of the Eye (8th ed), St. Louis, The C.V. Mosby Co., 197—198, 1987.
- 4) Kimura Y, Nitta A, Takayama H, et al: The effect of raised intraocular pressures on blood flow in the optic nerve head in monkeys. *Chibret Ophthalmol* 5: 24—31, 1987.
- 5) 竹中登一: 2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-{2-(N-benzyl-N-methylamino)-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93)の脳循環に対する作用。基礎と臨床 8: 51—64, 1974.
- 6) 大友英一: 各種脳血管に対するYC-93(塩酸ニカルジピン)の臨床効果。基礎と臨床 13: 63—69, 1979.
- 7) 白井久行, 北澤克明, 浅野紀美江, 他: Ca²⁺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.
- 8) 三好輝行: 脈絡膜循環に及ぼすnifedipineの影響。第1報。成熟家兎における脈絡膜血流量の変化。眼紀 35: 664—670, 1984.
- 9) 三好輝行: 脈絡膜循環に及ぼすnifedipineの影響。第2報。猿眼における脈絡膜血流量の変化。眼紀 35: 1571—1575, 1985.
- 10) 木村保孝, 高山秀男, 新田安紀芳, 他: 網膜血流量の新しい測定法。日眼会誌 92: 1489—1496, 1988.
- 11) Alm A: Effects of norepinephrine, angiotensin, dihydroergotamine, papaverine, isoproterenol, nicotinic acid and xanthinonnicotinate on retinal oxygen tension in cats. *Acta Ophthalmol* 50: 707—719, 1972.
- 12) Alm A: The effect of topical 1-epinephrine on regional ocular blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 487—491, 1980.
- 13) Bill A: Autonomic nervous control of uveal blood flow. *Acta Physiolog Scand* 56: 70—81, 1962.
- 14) Bill A: Aspect of physiological and pharmacological regulation of uveal blood flow. *Acta Soc Med Uppsala* 67: 122—134, 1962.
- 15) Candra SR, Friedman E: Choroidal blood flow. II. The effect of autonomic agent. *Arch Ophthalmol* 87: 67—69, 1972.
- 16) Friedman E, Kopald HH, Smith TH: Retinal and choroidal blood flow determined with krypton-85 in anesthetized animals. *Invest Ophthalmol* 3: 539—547, 1964.
- 17) 竹中登一: 新Ca⁺⁺拮抗性血管拡張薬2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-[(N-benzyl-N-methylamino)] ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93)の循環、自律神経および平滑筋に対する作用とその作用機序の解析。臨床麻酔 9: 53—91, 1985.
- 18) Tanaka K, Gotoh F, Mutamatu F, et al: Effect of nimodipine on cerebral circulation in cats. *Arzneimittelforsch* 30: 1494—1497, 1980.
- 19) Brandt L, Andersson KE, Bengrsson B, et al: Effect of nifedipine on pial arteriolar calibre: An in vivo study. *Surg Neurol* 12: 349—352, 1979.
- 20) Heistad DD, Haws CHW: Effect of nimodipine on cerebral blood flow. *Pharmacol Exp Therap* 225: 24—28, 1983.
- 21) McCalden TA, Nath RG, Thiel BS: The effect of a calcium antagonist (nimodipine) on basal cerebral blood flow and reactivity to various agonists. *Stroke* 15: 527—530, 1984.
- 22) 今井明, 後藤文男, 福内靖男, 他: Ca拮抗剤(diltiazem)の脳循環代謝に及ぼす影響。薬理と治療 11(Suppl): 257—266, 1983.
- 23) 口井正人, 西尾一郎, 津田和志, 他: 高血圧とCa拮抗薬。循環器科 16: 140—150, 1984.
- 24) Hayreh SS: Structure and Blood Supply of the Optic Nerve. Stuttgart, Thieme, 78—96, 1987.
- 25) 江畑俊哉, 岡崎久恒, 謝宗安, 他: 全身麻酔中におけるニカルジピンの降圧効果と血中濃度。臨床麻酔 9: 1071—1075, 1985.