

チモロール及びカルテオロール点眼による眼脈流量の変化

山崎 齊¹⁾, 馬場 裕行²⁾, 所 敬¹⁾¹⁾東京医科歯科大学医学部眼科学教室, ²⁾松尾眼科医院

要 約

眼脈流量測定のプログラム BFA を用い, 0.5%チモロール及び2%カルテオロールの点眼による急性期(点眼 15 分後)の眼脈流量に対する影響を調べた。対象は健康成人有志とした。薬剤の点眼は片眼に行い, 眼脈流量変化は両眼で調べた。生理食塩水点眼による対照実験を行い, 各被験薬の効果を判定した。対象全体では, チモロール点眼(6例)では有意な眼脈流量の変化を認めず, カルテオロール点眼(9例)では点眼後で有意な眼脈流量の増加を認めた。BFA の測定誤差についても調べた結果, 信頼度 95%で $4.7 \pm 2.4 \mu\text{l}/\text{min}$ であった。この測定誤差を基準として点眼後の眼脈流量変化を再評価すると, チモロール(6例)では3例で増加, 3例で減少, カルテオロール(9例)では7例で増加, 1例で不変, 1例で減少と判定された。カルテオロール点眼後の眼脈流量増加の要因に内皮細胞依存性弛緩因子の関与が示唆された。(日眼会誌 96:973-977, 1992)

キーワード: 眼脈流量, BFA, マレイン酸チモロール, 塩酸カルテオロール, β 遮断剤

Effects of Timolol and Carteolol on Ocular Pulsatile Blood Flow

Sei Yamazaki¹⁾, Hiroyuki Baba²⁾ and Takashi Tokoro¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine²⁾Matsuo Eye Clinic

Abstract

Effects of timolol (0.5%) and carteolol (2%) on ocular pulsatile blood flow (PBF) were studied in healthy adult volunteers. PBF was measured with the BFA system, analyzing the ocular pressure waves. Each drug was instilled in one eye and PBF was measured in both eyes before and fifteen minutes after the instillation. In each drug, the PBF change between the two measurements was evaluated with a control study, which was performed in the same manner with physiological saline solution. In the non-instilled eyes, both timolol (n=6) and carteolol (n=9) had no significant change on PBF. In the instilled eyes, timolol (n=6) caused no significant change, whereas carteolol (n=9) increased PBF significantly. The range of the BFA system measurement error was within $4.7 \pm 2.4 \mu\text{l}/\text{min}$ (P=95%). Taking the error into account in each instilled eye, timolol (n=6) increased PBF in 3 eyes and decreased it in 3 eyes, while carteolol (n=9) increased PBF in 7 eyes, did not change it in one eye and decreased it in one eye. It is thought the effect of carteolol to increase PBF may be explained by endothelium-dependent relaxing factor (EDRF). (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:973-977, 1992)

Key words: Pulsatile blood flow, BFA system, Timolol maleate, Carteolol hydrochloride, Beta-adrenergic blockers

別刷請求先: 113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学医学部眼科学教室 山崎 齊
(平成3年9月20日受付, 平成4年3月11日改訂受理)

Reprint requests to: Sei Yamazaki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine. 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received September 20, 1991 and accepted in revised form March 11, 1992)

I 緒 言

緑内障性視神経萎縮の原因のひとつに視神経の血液循環異常が指摘されており、緑内障治療薬の眼内血流量に与える影響については興味もたれるところである。この問題についての人眼での報告では、レーザードップラー法によるマレイン酸チモロール¹⁾や、ビデオ蛍光造影法による塩酸カルテオロール²⁾についてのものがあり、それぞれ点眼により網膜血流量が増加したとされている。しかし、測定法が必ずしも容易でないためか、現在までこの様な報告は少ない。一方、近年馬場³⁾⁴⁾が開発したBFAシステム(東洋メディカル)によって、眼内血流量のうち眼脈流量(以下、脈流量)の測定が、簡単に行えるようになった。このシステムでは一度記録した眼球脈波を解析することで、眼圧、脈拍数及び脈流量を同時に求めることができる。脈流量は眼内全血流量のうち脈波成分として計測される部分であり、眼内全血流量のうち50%前後を占めると考えられる⁵⁾。眼内全血流量を生体眼で非侵襲的に測定する方法がない現在、投薬などによる眼内血行動態の変化の指標のひとつとして脈流量の変化を知ることは意義のあることと考えられる。今回我々はBFAシステムを用いてマレイン酸チモロールと塩酸カルテオロールの人眼脈流量に対する影響を調べ、興味ある結果を得たので報告する。また、BFAシステムの測定誤差についても検討したので併せて報告する。

II 方 法

1. 脈流量の測定原理⁴⁾(図1)

眼球脈波は、眼内に流入する動脈血の拍動によって生じる。この拍動は連続的な眼圧記録装置を用いれば、眼圧の変動として記録できる。Friedenwald⁶⁾のtonometryに関する研究から、

$$dP/P = k \cdot dV/V \dots\dots\dots (1)$$

の関係式が成立する。ここで、Pは眼圧、Vは眼内容積、kは定数である。この式でdVはVに対しては非常に小さな変化量であるため、Friedenwaldはk/Vを新たに定数とみなし、これをocular rigidityと定義した。これをEとおくと

$$E = k/V \dots\dots\dots (2)$$

(1)と(2)から

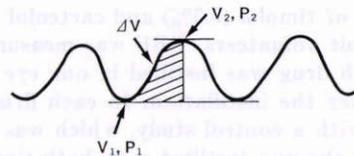
$$(1/P) \cdot dP/dV = E \dots\dots\dots (3)$$

の関係式が得られる。これは容積変化率と圧変化率との関係を示す式である。ここで、Pの関数の型は決めら

れないが、積分値は求めることができる。その計算法は図1に示す。つまり、1脈波の極小、極大の眼圧値がわかれば、1脈波の流入脈流量が求められることになる。さらに、時間単位の眼圧測定を行うことにより脈流量を単なる容量ではなく、速度として計算できる。

BFAシステムのプログラムはこの理論を用いたもので、Eは正常値(0.0215)を使用している。実際の手順では、モジュラー1空圧式眼圧計(東洋メディカル)を用い眼圧を連続的に測定し、このデータをRS 232Cケーブルを介してコンピューター(J-3100, 東芝)へ転送しBFAのプログラムにより解析を行う。眼圧測定は0.025 secの間隔で0.1 mmHg単位の精度で行われ、理論上は1 μl/minの単位で脈流量を測定できる。解析の結果、表1に示した4つの指標についての情報が一度に得られる。

ここで、(2)式から明らかなように、眼球の大きさが違えばEの値は異なるはずであるから、違う大きさの眼球を測定した脈流量値をそのまま比較する場合には誤差が入り込むことになる。このため、Eについては眼球ごとの補正を行うことが望ましい。この補正には眼軸長を用いる方法が有効と考えられるが、詳細な検討は今後の課題である⁴⁾。しかし、同一眼についての変動を調べるにはEは一定の値を用いても大きな支障はないので³⁾、今回の実験では得られたデータについて特に補正はしていない。



$$\frac{1}{P} \frac{dP}{dV} = E \quad (\text{本文 (3) 式より})$$

両辺を区間V₁からV₂で積分すると

$$\int_{V_1}^{V_2} \frac{1}{P} \frac{dP}{dV} dV = E \int_{V_1}^{V_2} dV$$

$$\text{すなわち} \quad \log P_2 - \log P_1 = E (V_2 - V_1)$$

ここで V₂ - V₁ = ΔV であるから

$$\Delta V = \frac{1}{E} (\log P_2 - \log P_1)$$

図1 脈流量測定 の原理。

P₁: 時刻1のときの眼圧, V₁: 時刻1のときの眼内容積, E: ocular rigidity. 眼圧の極大値(P₂)と極小値(P₁)から流入脈流量(ΔV)が計算される。

表1 BFAシステムで計測される4つの指標とその単位

指 標	単 位
眼圧	mmHg
脈拍数	min ⁻¹
1脈波当りの脈流量	μl
1分当りの脈流量	μl/min

2. 測定誤差及び変動係数

11例22眼の安静時の1分当りの脈流量を続けて2回測定した。1回目と2回目との測定値の差の絶対値の1/2を測定誤差として、22眼の測定誤差の平均値と標準誤差を求めた。これらから、1分当りの脈流量測定時の誤差の95%信頼区間を求めた。また、1回目と2回目の平均値に対する測定誤差の割合を百分率で求め、これを変動係数とした。この値についても同様に95%信頼区間を求めた。

3. マレイン酸チモロール及び塩酸カルテオロール

被験薬としては0.5%マレイン酸チモロール（以下チモロール）及び2%塩酸カルテオロール（以下カルテオロール）を使用し、対照薬として生理食塩水を用いた。対象は、実験の内容を理解し被験者になることを承諾した成人有志9人であり、眼疾患及び全身疾患を認めないことを条件とした。このうち6人に対してはチモロール、カルテオロール及び生理食塩水の3剤での実験が行われたが、残りの3人に対しては被験者の都合により、カルテオロール及び生理食塩水の2剤での実験が行われた。

これら各被験者について仰臥位で15分の安静の後、両眼の眼球脈波をBFAシステムによって記録した。この後、片眼を処置眼とし、結膜嚢内に被験薬または生理食塩水をマイクロピペットを用いて20μl点眼した。各薬剤の点眼の際には涙嚢部の圧迫はしなかった。この際、反対眼には何も点眼せず非処置眼とした。引き続き15分間の仰臥位での安静を保たせた後に再び両眼の眼球脈波を記録した。点眼前後に記録された眼球脈波を解析して各指標値（表1）を求めた。これらの手順は各被験者に対し薬剤を変えて繰り返されたが、各測定は互いに1週間以上のwash-out期間をあげ、同一被験者については同一時刻に行った。被験者が喫煙者の場合には実験当日の喫煙を中止させた。

本実験では、各被験薬点眼に対するコントロールは日を変えた対照薬（生理食塩水）点眼である。すなわち、処置眼と非処置眼それぞれにおいて、表1に示し

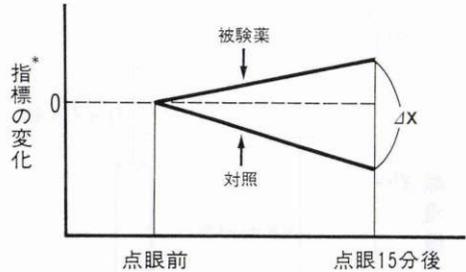


図2 被験薬点眼前後の変化量ΔX。

眼圧、脈拍数、脈流量（1脈波当り及び1分当り）の各指標について、ΔXを被験薬点眼による薬効とする。

*：指標の変化については点眼前の値を基準とした。

た4つの指標の点眼前後の変化量について各被験薬と対照薬との間でpaired-t testを行い、統計学的有意性を調べた。なお以下の結果の項では、被験薬点眼前後の各指標の変化量は図2に示すΔXとして表し、これを薬効と評価することにした。これは、薬剤点眼後15分間の安静による各指標値のドリフトの影響を除くためである。

III 結 果

1. 測定誤差及び変動係数

22眼を連続して2回ずつ測定した1分当りの脈流量の結果から、1分当りの脈流量の測定誤差を求めると4.7±2.4(2.3~7.1)μl/min(信頼度95%)になった。また、変動係数は3.9±1.8(2.1~5.7)% (信頼度95%)であった。

2. チモロール及びカルテオロール点眼による眼圧、脈拍数及び脈流量の変化

各被験薬点眼前後の各指標（表1）の変化量を表2にまとめて示す。眼圧はチモロール及びカルテオロールの処置眼と非処置眼で有意な変動は認めなかった。脈拍数は、チモロールでは有意な低下を認めたが、カルテオロールでは有意な変動を認めなかった。1脈波当りの脈流量は、カルテオロール処置眼でのみ有意な増加を認めた。1分当りの脈流量も、カルテオロール処置眼だけで有意な増加を認めた。図3は、処置眼の1分当りの脈流量変化をグラフ化したものである。カルテオロールに比べチモロールでは標準誤差の割合が大きいことがわかる。また、図4は上記の対象全体の検定とは別に、先に求めたBFAシステムの測定誤差7.1μl/minを越えたものを有意な変動とみなして、処置眼における1分当りの脈流量の結果について増減を

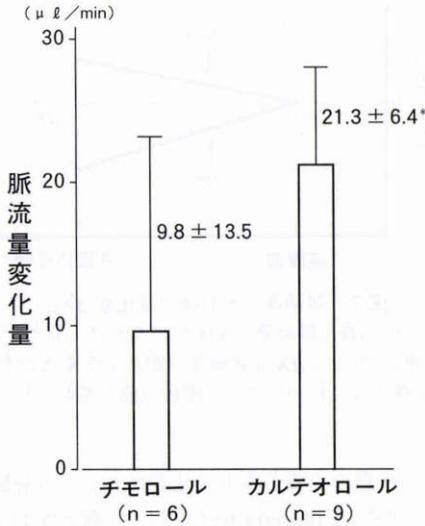


図3 処置眼における各被験薬点眼前後の1分当りの脈流量変化量。平均値±標準誤差で示す。*: p<0.05.

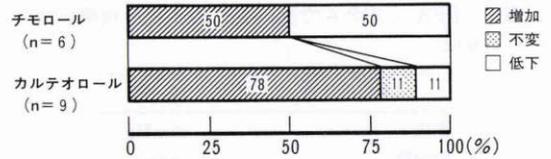


図4 処置眼における1分当りの脈流量変化のうちわけ。

判定したものである。これによれば、チモロールでは増加と低下がそれぞれ6例中3例(50%)、カルテオロールでは9例中、増加が7例(78%)、不変が1例(11%)、低下が1例(11%)と判定された。

IV 考 按

今回の実験は、チモロール及びカルテオロールそれぞれの脈流量におよぼす影響を調べることが目的である。BFAシステムは、1分当りの脈流量測定についての変動係数が $3.9 \pm 1.8\%$ (信頼度95%)という結果に示されるように、かなり鋭敏に脈流量を測定できる。このため、測定結果は体動、喫煙などによる心拍数変化³⁾や脈流量の日内変動⁴⁾で大きく影響される。そこで、今回の点眼実験ではこれらの影響をできるだけ受

けないように配慮した。また、今回は眼圧下降が認められない時点での脈流量変化を知りたかったため、点眼後の測定時点は15分後とした。これは、眼圧下降に伴う灌流圧の上昇によって眼内血流量が増加する可能性が考えられるため、この影響をできるだけ少なくする目的によるものである。

チモロールの処置眼と非処置眼の1分当りの脈流量は対象の平均値では有意な変化はみられなかった(表2)。しかし処置眼では、1分当りの脈流量の反応は被験者間でばらつきが大きく(図3)、個々の例でみれば増加と減少が半数例ずつ(図4)という結果であった。この結果はチモロール点眼後の脈流量の反応に個体差が存在する可能性を示唆している。この要因には、1脈波当りの脈流量の変動にばらつきが大きかったことに加え、症例によっては脈拍数の減少が影響したものと考えられた。チモロールを点眼した場合の薬剤の移行は、点眼後20分の時点で点眼側の網膜と脈絡膜ではピークに達することが報告されている⁷⁾。このことからすると、今回チモロール処置眼で認められた脈流量変化はチモロールの眼内での作用による可能性が高い。Grunwald¹⁾はレーザードップラー法によって、チモロール点眼90分後の網膜血流量に増加を認めたと報告している。網膜血流量と脈流量は同一のものではなく、点眼後の測定時間の違いもあるので、この報告と我々の結果とは必ずしも矛盾するものではない。

表2 各被験薬点眼前後の各指標の変化

指 標	チモロール		カルテオロール	
	処置眼	非処置眼	処置眼	非処置眼
眼圧(mmHg)	-0.9±0.9	-0.9±0.9	1.9±1.2	0.4±0.7
脈拍数#(min ⁻¹)	-4.7±1.7*		1.0±1.4	
1脈波当りの脈流量(μl)	0.23±0.27	0.16±0.20	0.26±0.09*	0.13±0.10
1分当りの脈流量(μl/min)	9.8±13.5	-1.8±9.7	21.3±6.4*	3.2±5.5

図2に定義したΔXの値を、平均値±標準誤差で示す。処置眼、非処置眼のそれぞれについて、チモロールはn=6、カルテオロールはn=9。#:脈拍数については処置眼と非処置眼との総数(チモロール:n=12、カルテオロール:n=18)で示してある。*: p<0.05.

カルテオロールの処置眼では1分当りの脈流量の有意な増加を認め、非処置眼では有意な変動は認めなかった(表2)。チモロールとカルテオロールはどちらも β -ブロッカーに属しながら、カルテオロールで脈拍数の低下を認めなかったのは、カルテオロールのみが内因性交感神経刺激作用を有する⁸⁾ためとも考えられる。この作用によりカルテオロール点眼後の脈拍数に変動が無かったため、処置眼では、1脈波当りの脈流量の有意な増加がそのまま1分当りの脈流量の増加に反映されたものと考えられる。カルテオロール点眼後の薬剤濃度は、点眼後30分から1時間で点眼側の網膜及び脈絡膜ではピークに達し、非点眼側でも濃度は低いながら同様のピークを示すことが報告されている⁹⁾。この報告からすると、点眼15分後でもカルテオロールは眼内へ移行しているものと推測される。

眼内血流量については、眼内血流量 \propto 灌流圧/血管抵抗、の式が成り立つ¹⁰⁾。カルテオロール処置眼での1脈波当りの脈流量の有意な増加についてもこの式を当めはめると、その要因には灌流圧の上昇か血管抵抗の減少が考えられる。このうち灌流圧は血圧と眼圧とから計算される。今回の実験では手技的な問題で血圧のモニターは行えなかったが、検索した限りカルテオロール点眼によって血圧が上昇するとの報告はみられなかった。カルテオロール点眼後に血圧の上昇がなかったと仮定すれば、今回の測定時点ではまだ眼圧下降が認められないことから、灌流圧が上昇したとは考えにくい。つまり、カルテオロールの処置眼では点眼後血管抵抗の減少が起こった可能性がある。カルテオロールの投与により網膜血管の有意な拡張を認めたとの報告¹¹⁾があり、これは今回の結果とも類似している。また、基礎実験¹²⁾では、内皮細胞依存性弛緩因子やプロスタサイクリンの放出刺激及び内皮細胞依存性収縮因子の放出抑制によってカルテオロールが血管を拡張させると報告されている。眼内でこれらの作用が起こるかについては不明であるが、今回の実験結果はこの様な作用から眼内血管が拡張した可能性を示唆している。

脈流量は眼内全血流量のうち約50%をも占め⁹⁾、眼内血流量の変化をとらえる良い指標になると考えられる。今回、チモロールの点眼による脈流量の反応にかなり大きな個体差がみられた。一方、カルテオロール点眼により脈流量増加が認められた。これらの結果は

健常人についてのものであるが、緑内障眼に対しても同様の反応が生じる可能性が考えられる。このような脈流量の変化が、視機能に対しどのような影響があるのかについて、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) **Grunwald JE**: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1713—1719, 1986.
- 2) **三原正義, 松尾信彦, 小山鉄郎, 他**: ビデオ蛍光血管造影と画像解析による Carteolol (ミケラン[®]) 点眼における網膜平均循環時間の検討—第1報。健康成人における点眼直後の変化—。 Ther Res 10: 4205—4211, 1989.
- 3) **馬場裕行, 井上洋一, 山崎 斉**: 喫煙による眼内血流量の変化—眼内血流量計測の新プログラム BFA—。 あたらしい眼科 7: 289—292, 1990.
- 4) **馬場裕行**: 眼内血流量の測定。眼科 32: 1489—1494, 1990.
- 5) **馬場裕行, 小島裕二郎**: 正常人眼における眼内血流量の評価—Static Flow について—。 眼紀 41: 1398—1400, 1990.
- 6) **Friedenwald JS**: Contribution to the theory and practice of tonometry. Am J Ophthalmol 20: 985—1024, 1937.
- 7) **新家 真, 高瀬正弥, 横山幸男, 他**: チモロール点眼。眼内移行の動態薬理的解析, 及び人眼房水動態に及ぼす作用について。日眼会誌 84: 2139—2146, 1980.
- 8) **Yabuuchi Y, Kinishita D**: Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (opc-1085), a new potent β -adrenergic blocking agent. Jpn J Pharmacol 24: 853—861, 1974.
- 9) **藤尾直希, 北沢克明**: 白色家兎における¹⁴C- Carteolol 点眼後の眼内組織への移行。日眼会誌 88: 236—241, 1984.
- 10) **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., 192—193, 1987.
- 11) **図師郁子, 土坂寿行, 金 恵媛, 他**: カルテオロールの網膜血管におよぼす影響。日眼会誌 95(抄録): 315, 1991.
- 12) **Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, et al**: Endothelium-dependent effects of carteolol. J Pharmacol Exp Ther 247: 590—595, 1988.