

## 第97回 日本眼科学会総会 特別講演

## 緑内障治療薬の進歩

東 郁 郎

大阪医科大学眼科学教室

## 共同研究者

中島 正之, 徳岡 覚, 杉山 哲也, 守屋 伸一, 内海 隆  
菅澤 光真, 奥 英弘, 清水 一弘, 濱田 潤, 松田 公夫  
石田 理, 大手 昭俊, 桐村 麻理, 児玉 真知, 富永 美果  
森末有佳里, 中田 知伸, 長砂 暁子, 小林 正人, 小嶋 祥太  
島村 一郎, 戸田 恵美, 南 政宏, 横山 順子, 吉原 正晴

## 要 約

緑内障に対する治療は専ら眼圧下降を目的として開発、導入されてきたが、低眼圧緑内障の治療を問題にするに及んで再考すべき時期にきたと考える。緑内障治療薬がどのような機序で眼圧を下降させているかという点と、眼内循環、特に視神経乳頭における循環にどのような影響を及ぼしているか、そして、最終的には視機能に対する影響を考慮しなければならない。こうした観点から、まず、緑内障治療薬の脈絡膜循環に及ぼす作用を検討したところ、プロスタグランジン関連薬であるイソプロピル・ウノプロストン (UF-021) と交感神経  $\alpha_1$  遮断薬である塩酸ブナゾシン (DE-070) の点眼が脈絡膜循環を増大する効果をもつことを確認し、従来の  $\beta$  遮断薬や交感神経作動薬などとは異なる眼圧下降薬であることを示した。次いで、強力な血管収縮作用をもつエンドセリンの眼圧、眼内循環、生理機能に及ぼす影響を基礎的に研究し、さらに、その抑制物質である  $Ca^{2+}$  拮抗薬と交感  $\alpha_1$  遮断薬の効果を認めた。また、正常者や緑内障患者の血中エンドセリン濃度を定量したところ、低眼圧緑内障患者は有意に高値を示した。そこで、低眼圧緑内障患者を対象に二重盲検法による交感  $\alpha_1$  遮断薬 (塩酸ブナゾシン) 点眼の長期連用試験を行って、眼圧や視野などに対する効果を研究した。結果は眼圧を有意に下降させ、Humphrey 視野の mean deviation (MD) 値の推移で判定すると緑内障の視野進行防止に有効であることがわかった。こうした研究成果と最近の緑内障の病態認識を基にして今後の緑内障治療薬を展望し、眼圧下降効果の強さを競うだけでなく、視神経乳頭循環に効果をもち、neuro-protective な薬剤の開発が課題であることを強調した。(日眼会誌 97:1353-1369, 1993)

キーワード：交感神経  $\alpha_1$  遮断薬、プロスタグランジン、エンドセリン、眼内循環、低眼圧緑内障

別冊請求先：〒569 高槻市大学町2番7号 大阪医科大学眼科学教室 東 郁郎  
(平成5年9月24日受付, 平成5年10月20日改訂受理)

Reprint requests to: Ikuo Azuma, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College,  
2-7 Daigaku-cho, Takatsuki 569, Japan

(Received September 24, 1989 and accepted in revised form October 20, 1993)

## Progress in Medical Treatment for Glaucoma

Ikuo Azuma

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

## Abstract

Recently, an epidemiological study was conducted in Japan by Shiose, et al, and the prevalence of open-angle glaucoma in Japanese aged 40 years or older was found to be 2.62% [primary open-angle glaucoma 0.58%, low-tension glaucoma (LTG) 2.04%]. Historically, treatment for glaucoma has been based on lowering intraocular pressure. It is also necessary to improve intraocular blood flow. In the beginning of the study, the effect of anti-glaucoma agents on choroidal blood flow was examined in rabbit eyes. An increase of choroidal blood flow was found following topical application of the prostaglandin-related compound isopropyl unoprostone (UF-021) and the adrenergic alpha-1 antagonist bunazosin hydrochloride (DE-070). Then, a new vasoconstrictor, endothelin, showed strong effects on intraocular pressure, intraocular circulation, and visual function in rabbit eyes. Endothelin-1 (ET-1) was found to be a marked vasoconstrictor with prolonged reduction of intraocular pressure and the blood flow in the chroid and optic nerve head. The effects were suppressed by  $Ca^{2+}$  channel blocker and adrenergic alpha-1 blocker. Plasma concentration of ET-1 was determined by radioimmunoassay in patients with glaucoma. A significantly high level of ET-1 concentration was seen in patients with LTG. Endothelin appears to be an important tool for studying the pathogenesis of LTG. Finally, a prospective clinical trial of the therapeutic effects of bunazosin hydrochloride was performed in patients with LTG for one year. Clinical usefulness was evaluated by changes in the mean deviation value of Humphrey perimetry. Satisfactory results were obtained in maintaining the visual field and in reducing intraocular pressure. In the light of our investigations, it is advisable to introduce an adrenergic alpha-1 blocker or prostaglandin-related compound for reduction of glaucomatous damages. We look forward to the development of the neuro-protective future glaucoma therapy. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 1353-1369, 1993)

**Key words:** Adrenergic alpha-1 blocker, Prostaglandin, Endothelin, Intraocular circulation, Low-tension glaucoma

## I 緒 言

緑内障に対する治療の歴史を振り返ってみると、薬物または手術によって眼圧を下げることを目的に車の両輪のように互いに競って開発・導入されてきた<sup>1)2)</sup>。薬物としては最初に縮瞳薬であるフィズスチグミン、ピロカルピンが導入され、その後種々の副交感神経刺激薬（コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬）が開発された。次いでエピネフリン点眼、炭酸脱水酵素阻害薬や高浸透圧薬の内服、交感神経 $\beta$ 遮断薬点眼が臨床応用されたが、いずれも眼圧下降薬である点で共通している。現在、使用されている眼圧下降薬を作用機序の観点からみると、ピロカルピンやエピネフリンは房水流出を促進する作用をもつが、 $\beta$ 遮断薬や炭酸脱水酵素阻害薬は房水産生を抑制して眼圧を下降させる。いずれも特色のある優れた緑内障治療薬である

が、それぞれ副作用を惹起することがあり、適応症であっても患者は長期の使用に耐えられないことがある<sup>3)4)</sup>。それぞれの副作用を軽減するために、ピロカルピンはオキユサート形式にして律速性に一定量の薬物放出が行われる新機軸の工夫がなされたり、エピネフリンの2つの水酸基をピバリン酸に置換したプロドラッグであるジビベフリンは、高い角膜透過性のために少ない用量でよく移行し、眼内でエピネフリンとして作用する利点を生かしたものである<sup>5)</sup>。

近年、クロニジンをアプラクロニジンという誘導体にするると血液脳関門の移行が抑制されて、中枢性の血圧下降が起こり難くなった<sup>6)</sup>。さらに、全身投与でなければ効果のなかった炭酸脱水酵素阻害薬は、強力な阻害力と高い角膜透過性をもつ薬物（ドルゾラミド）が選択されて、点眼で毛様体の炭酸脱水酵素阻害による眼圧下降を惹起し、局所使用の道が開けようとしてい

る<sup>7)</sup>。種々の試みは薬物放出系の改良や眼内における薬効(bioavailability)の向上が副作用の軽減につながることを教えるものであるが、こうした趨勢の中でより有用な緑内障新薬への期待はさらに高くなってきた。

本論文では将来の緑内障薬物治療の展望につながる薬物を採り上げ、基礎的に眼内循環や視機能に対する作用を検討し、さらに臨床的に有用性の吟味を試みた。そして、最近の緑内障の病態認識に立って将来の緑内障治療薬を考察した。

## II 緑内障治療の問題点

緑内障治療に関わる重要な問題点を幾つか挙げると<sup>8)~10)</sup>。

### 1. 早期発見と早期治療

無自覚発症の慢性疾患である緑内障を可能な限り早期に発見し、適切に治療することが何より大切である。それには視神経の障害を早期に見出す検査や診断の進歩が大きな役割を果たしてきたことは間違いないが、なお検診システムや啓蒙活動が必要で、早期発見の機会を増やさねばならない。

### 2. 長期管理への展望

我が国は急速に高齢化社会への道をたどっている。生涯にわたる緑内障管理を考えると、目先の治療だけでなく長期展望をもつ必要がある。

原発開放隅角緑内障(POAG)や低眼圧緑内障(LTG)の長期治療の予後については資料が乏しい。緑内障の進行を治療でどの程度抑えることができるかについて確実なデータで答えなければならない。

### 3. 患者の生活環境

緑内障治療が患者にどのような影響を与え、患者はどのような思いで治療を受けているかが配慮されなければならない。著者は「緑内障治療と Quality of Life」という課題で第45回日本臨床眼科学会(広島)において報告した。最近では医療経済との関連も問題視され、我が国でも塚原重雄教授(山梨医大)を中心に全国的に実態調査が始まっている。

### 4. 低眼圧緑内障の治療

数年前に塩瀬芳彦博士を中心に緑内障の疫学調査がなされて、我が国では40歳以上の約3.5%が緑内障に罹患し、LTGが最も多い(約2%)と報告された<sup>11)~18)</sup>。そして、低眼圧緑内障の治療をどのようにすればよいかに大きな関心が寄せられてきた。眼圧を下げるだけがLTGの治療かという問題である。

### 5. 眼圧下降と眼内循環

眼圧下降薬が眼内循環、特に乳頭部での血流にどのような影響を及ぼしているのかが問題視されるようになってきた。

眼内の恒常性を保つ自動調整機能の存在は考慮されなければならないが、眼圧下降作用機序と並んで眼内における作用の側面が注目される<sup>19)~22)</sup>。

### 6. 治療の目標眼圧

POAGやLTGの治療の目標眼圧を何mmHgに設定すればよいのか。

POAGでは従来21mmHgという線引きが容認されてきたが、それでよいのか。LTGの健常眼圧をどのように考えるのかという問題である。

### 7. 緑内障の病態認識

治療に際して最も基本になるのはその病態認識である。近年の研究の進歩によって、隅角部と視神経乳頭部にかなり共通した病変が見出されるようになってきた。POAGとLTGの発症を理解するに従って治療の標的が眼圧下降効果だけでなく、視神経に対する効果に向けられてきた<sup>22)~33)</sup>。

## III 緑内障治療薬と眼内循環

既存の緑内障治療薬と治験中の新薬について眼内循環に対する基本的な効果の検討を試みた。

### 1. 実験方法

白色成熟家兎を使用し、ウレタン腹腔内注入(1.3g/kg体重)による全身麻酔の安定した状態で脈絡膜組織血流量を測定した。使用機器は熱勾配式組織血流計(BTG-221<sup>®</sup>, パイオメディカルサイエンス社製)で、埋め込み型熱拡散センサー(TGD-8R)を上直筋と内直筋の間で角膜輪部から約10mmのテノン囊下の強膜上に固定して、アンブ(TGA-2)により組織血流量を連続的に測定した<sup>34)~37)</sup>。試験薬剤は副交感神経薬(0.5%塩酸ピロカルピン)、交感神経作動薬(0.04%塩酸ジピペフリン)、交感神経β遮断薬(1%塩酸プロプラノロール)、交感神経α<sub>2</sub>刺激薬(0.1%塩酸アブラクロニジン)、交感神経α<sub>1</sub>遮断薬(0.005%塩酸ブナゾリン)、プロスタグランディン関連薬(0.06%UF-021)の6種類で、片眼に1回点眼(50μL)を行い、対照としては生理食塩水を同様に点眼して、組織血流量を3時間連続測定した。

### 2. 実験結果

1) 0.5%ピロカルピン点眼は脈絡膜血流量を約10%上昇させるが有意ではなかった(図1, 2)。

2) 0.04% ジビペフリン点眼は対照眼とともに脈絡膜血流量を約10%上昇させるが有意ではなかった(図3, 4).

3) 1% プロプラノール点眼は30分後から対照眼

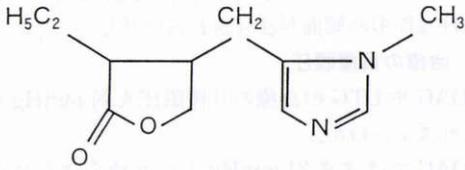


図1 ピロカルピン(副交感神経刺激薬)構造式.

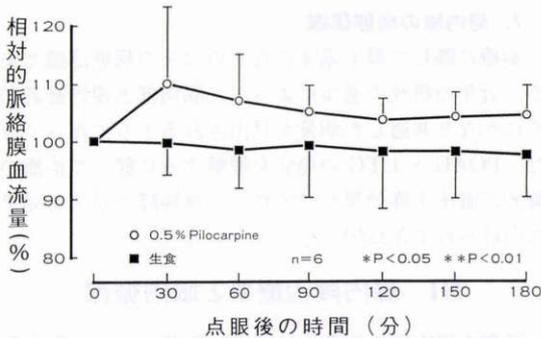


図2 0.5% ピロカルピン点眼による脈絡膜血流量の変化.

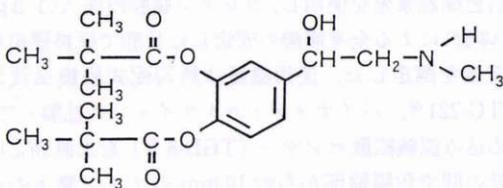


図3 ジビペフリン(交感神経作動薬)構造式.

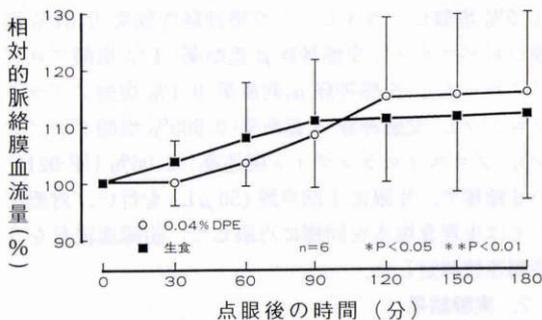


図4 0.04% ジビペフリン点眼による脈絡膜血流量の変化.

より有意に ( $p < 0.01$ ) 約10% 脈絡膜血流量を減少させた(図5, 6).

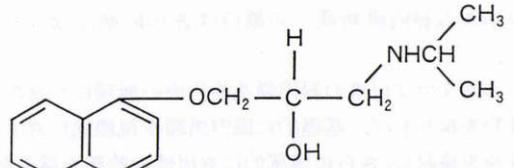


図5 プロプラノール(交感β遮断薬)構造式.

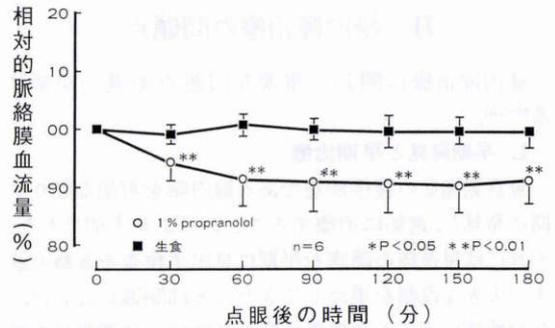
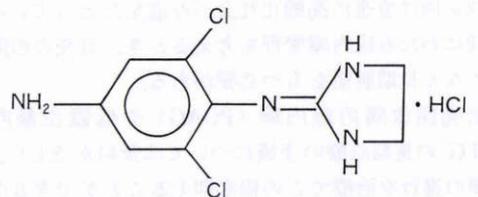


図6 1% プロプラノール点眼による脈絡膜血流量の変化.



ALO-2145

図7 アブラクロニジン(交感α<sub>2</sub>刺激薬)構造式.

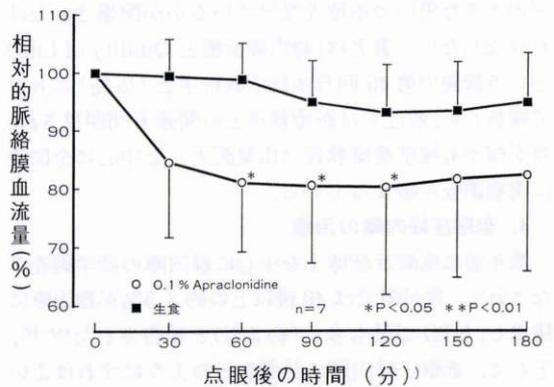


図8 0.1% アブラクロニジン点眼による脈絡膜血流量の変化.

4) 0.1% アプラクロニジン点眼は 30 分後 5% の有意水準で約 20% 脈絡膜血流量を減少させた (図 7, 8).

5) 0.005% ブナゾシン点眼は 30 分後から長時間にわたって 1% 有意水準で脈絡膜血流量を約 10% 増加させた (図 9, 10).

6) 0.06% UF-021 点眼は 1 時間後から 1% の有意水準で約 10% 脈絡膜血流量を増加させた (図 11, 12).

3. 小括

交感神経  $\alpha_2$  刺激薬 (アプラクロニジン) 交感神経  $\beta$  遮断薬 (プロプラノール) の点眼は有意に脈絡膜循環血流量を減じ, 副交感神経刺激薬 (ピロカルピン) と交感神経  $\alpha$  作動薬 (ジピペフリン) の点眼は若干脈絡膜血流量を増加させるが有意でなかった.

それに対して, 交感神経  $\alpha_1$  遮断薬 (塩酸ブナゾシン) とプロスタグランジン関連薬 (UF-021) の点眼は有

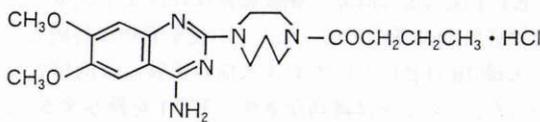


図 9 塩酸ブナゾシン (交感  $\alpha_1$  遮断薬) 構造式.

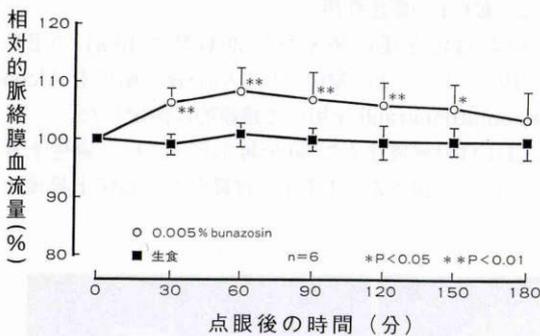
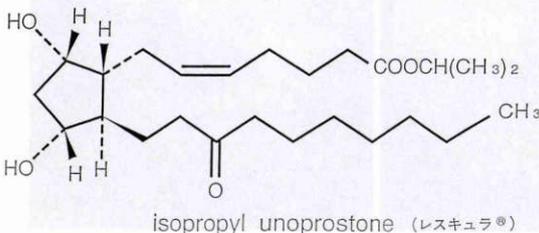


図 10 0.005% 塩酸ブナゾシン点眼による脈絡膜血流量の変化.



isopropyl unoprostone (レスキュラ®)

図 11 UF-021 (プロスタグランジン関連薬) 構造式.

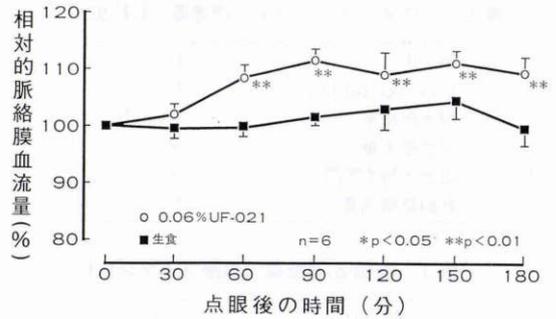


図 12 0.06% UF-021 点眼による脈絡膜血流量の変化.

表 1 緑内障治療薬と脈絡膜循環

Apraclonidine	↓	p<0.05
Propranolol	↓	p<0.01
Pilocarpine	↑	N.S.
Dipivefrin	↑	N.S.
Bunazosin	↑	p<0.01
UF-021	↑	p<0.01

意に脈絡膜血流量を増加させることがわかった. 明らかに従来の緑内障治療薬と異なった特性をもっていると思われる (表 1).

UF-021 点眼薬は本邦 (上野製薬) で開発された新規代謝型プロスタグランジン (一般名: イソプロピルウノプロストン) で, その 0.12% 液 1 日 2 回の点眼と 0.5% チモロール液の点眼を 8 時間連用して比較したところ同等の眼圧下降効果を示し, 48 週間の長期臨床試験でも安定した効果を示した. 現在, 新薬として厚生省に申請し, 審査を受けている<sup>38)~48)</sup>.

一方, 塩酸ブナゾシン点眼薬も本邦 (参天製薬) で緑内障治療薬として開発中の新薬で, 選択性の強い交感  $\alpha_1$  受容体遮断薬である. 0.01% ないし 0.05% が臨床的に有効な眼圧下降作用をもつことが明らかになり, 現在 0.5% チモロール点眼との比較臨床試験が行われている<sup>49)~59)</sup>.

この 2 つの国産の点眼薬はともに房水の流出面に作用する点と脈絡膜循環を高める効果のある点が共通し, 次世代の緑内障治療薬として期待されている (表 2, 3).

IV 緑内障とエンドセリン

眼圧下降作用をもち, 房水循環の改善効果を示すことは緑内障治療薬の基本的な条件に合致するが, 同様

表2 プロスタグランジン関連薬 (UF-021)

眼 圧	↓
Uveo-scleral flow	↑
房水流出率	→ or ↑
房水産生量	→
血液・房水関門	→
脈絡膜血流量	↑

表3 交感  $\alpha_1$  遮断薬 (塩酸ブナゾシン)

眼 圧	↓
Uveo-scleral flow	↑
房水流出率	→
房水産生量	→
血液・房水関門	→
脈絡膜血流量	↑

に眼内の血液循環に対しても有利な作用をもつことが望まれるようになってきた。すなわち眼内循環、特に視神経乳頭部における血液循環の動態を研究することが緑内障治療薬の開発を進めてゆく上でも非常に大切な課題になってきた。

血管内皮細胞はさまざまな化学的、物理的刺激に応じて血管弛緩因子 (EDRF) や血管収縮因子 (EDCF) を遊離し、血管平滑筋の機能に大きな影響を与えることが近年明らかになってきた。したがって、血管内皮細胞は単に血液と血管平滑筋との境界膜としての役割だけでなく、血圧や局所の血流調節に極めて重要な役割を担っているものと認識されるようになった。

折しも我が国の柳沢・真崎らによって血管内皮細胞由来の強力な平滑筋収縮作用をもつ生理活性ペプチド

が発見され、エンドセリンと命名されて1988年 Nature に発表されて注目を集めた。21のアミノ酸から成るこの活性ペプチドは血管内皮ばかりでなく、神経系や肺、腎、副腎などの組織に広範に分布し、循環系や神経系などに多彩な薬理作用をもつことが知られるようになった。眼には虹彩、毛様体、網脈絡膜などに存在している。エンドセリンは幾つかのファミリーから成り、特にエンドセリン-1 (ET-1) は最も血管収縮作用が顕著である<sup>60)~65)</sup>。この ET-1 の眼局所での作用を緑内障との関連で研究することは大変に有意義と思われる。

### 1. ET-1 硝子体注入時の眼底変化

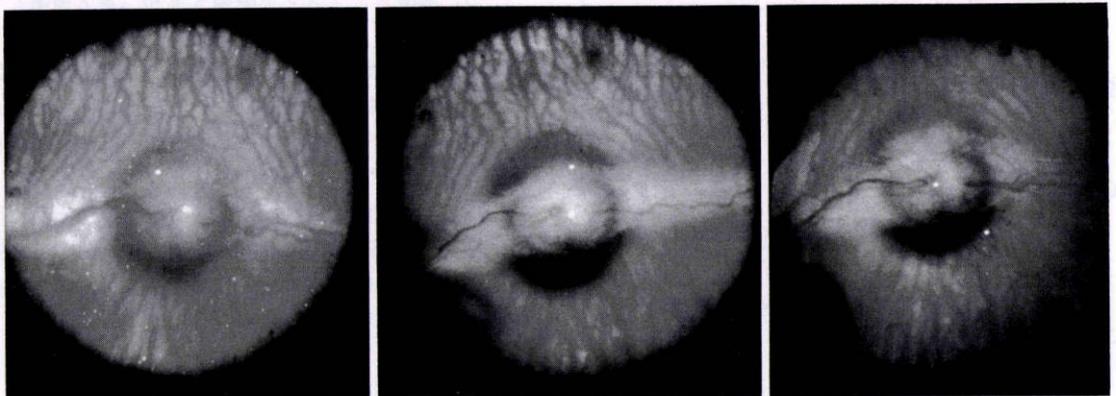
成熟白色家兎眼をミドリリン P® 点眼液にて散瞳後、角膜輪部から 3 mm 後方の強膜から 27 G 針を刺入し、人工眼内灌流液 (オペガード MA®) で  $10^{-5}$  Mol/l に調製した ET-1 (ペプチド研究所) を 0.1 ml 注入前後の眼底変化を観察した。

ET-1 注入後 3 時間で網膜動脈はほぼ完全閉塞し、視神経乳頭は蒼白となった。その後も変化は持続し、注入後 10 日目においても注入前の状態には回復しなかった。このことは適当な条件で ET-1 を投与すると、長時間にわたる眼内循環障害の動物モデルとして利用の可能性を暗示する<sup>66)67)</sup>(図 13)。

### 2. ET-1 の眼圧作用

成熟白色家兎の硝子体に 30 G 針で  $10 \mu\text{L}$  の ET-1 ( $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  Mol/l) 注入前後の眼圧を Alcon pneumatonograph を用いて継続的に測定した。

眼圧は対照液注入で 30 分後をピークに一過性上昇をみたが、 $10^{-6}$  M の ET-1 では軽度の一過性上昇後に



エンドセリン注入前 注入後 3 時間 注入後 10 日

図 13 エンドセリン (ET-1)  $10^{-6}$  Mol/l, 0.1 ml 硝子体注入前後の眼底変化 (家兎)。

下降し、 $10^{-5}M$ では眼圧は有意に下降した。さらに、ET-1を $10^{-5}M$ 、0.1 ml硝子体注入家兔(n=6)について、注入翌日には $9.3 \pm 5.1$  mmHgの眼圧下降を認め、対照眼に比して注入後7~14日ではMann-Whitney検定で有意( $p < 0.05$ )に眼圧下降が観察された。また、ET-1( $10^{-10}M/kg$ )静注による眼圧変化を調べると、60分後に眼圧は $-4.5$  mmHgと最大の下降幅を示し、3時間後にも回復しなかった<sup>68)</sup>(図14)。

なお、眼圧下降機序を明らかにする目的で白色家兔(n=6)についてET-1( $10^{-5}M$ )硝子体注入前と6時間後にトノグラフィーを実施して房水流出率(C)を算

定した。注入前のC値 $0.21 \pm 0.02$  mm<sup>3</sup>/min・mmHgはET-1注入後 $0.22 \pm 0.03$  mm<sup>3</sup>/min・mmHgと変化を認めなかった。また、ET-1( $10^{-6}M$ )硝子体注入前後のフルオレセイン濃度の変化から、対照眼と比較してET-1注入眼の房水流量(F)が抑制されていると判断できた。

### 3. ET-1の眼循環作用

白色家兔22匹(44眼)を用い、ウレタン(1.3 g/kg)を腹腔内投与して全麻下で実験を行った。組織血流量測定には水素クリアランス法による電解式組織血流量計(RBF-222, バイオメディカルサイエンス社製)を用い

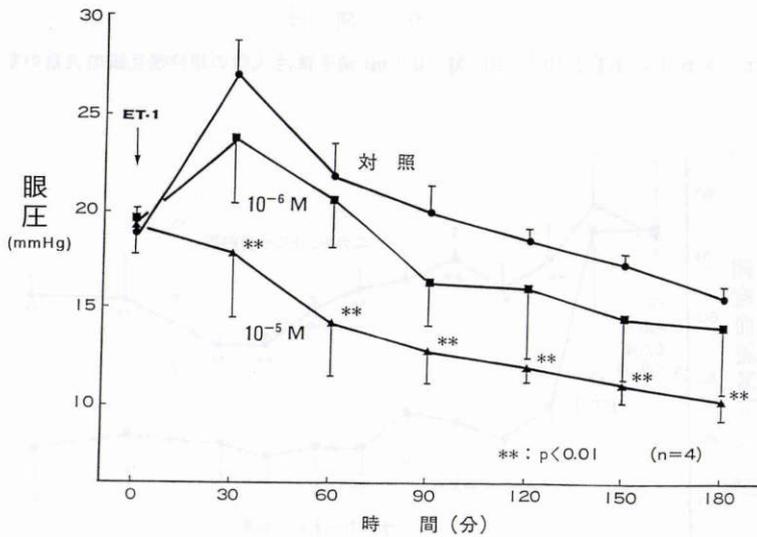


図14 エンドセリン (ET-1)  $10^{-5} \sim 10^{-6} Mol/l$ , 0.1 ml硝子体注入後の眼圧変化 (家兔)。

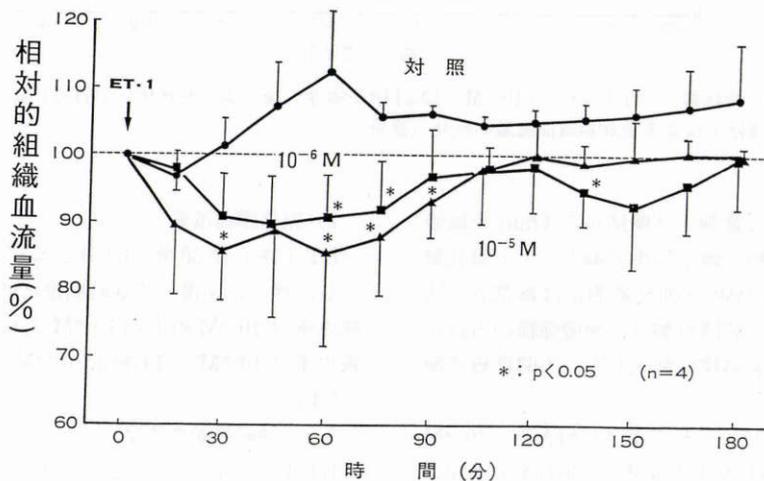


図15 エンドセリン (ET-1)  $10^{-5} \sim 10^{-6} M$ , 0.1 ml硝子体注入後の脈絡膜血流量の変化 (家兔)。

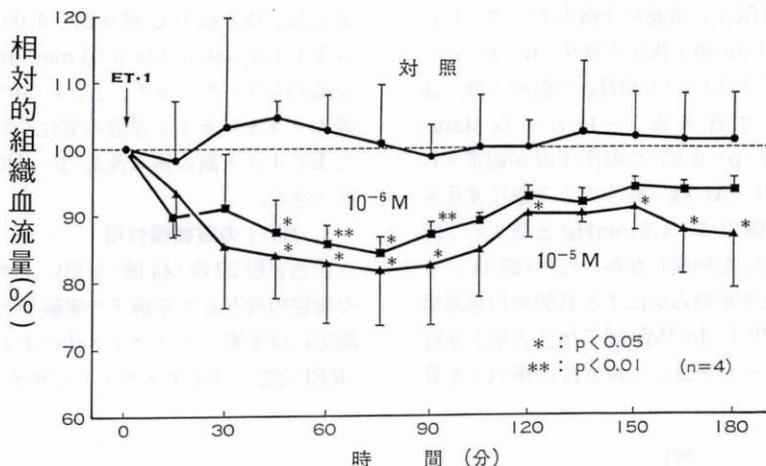


図 16 エンドセリン(ET-1)10<sup>-5</sup>~10<sup>-6</sup>M, 0.1 ml 硝子体注入後の視神経乳頭血流量の変化(家兔).

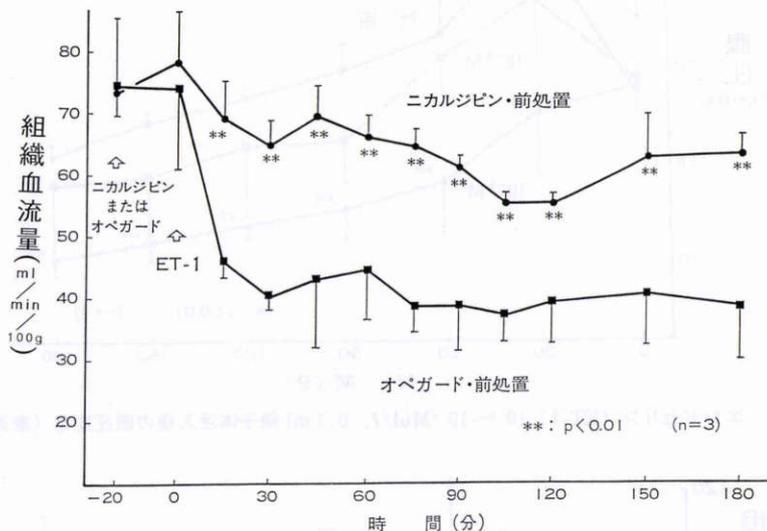


図 17 Ca<sup>2+</sup>拮抗薬 (=カルジピン) 10<sup>-4</sup>M, 10 μl 硝子体注入後, エンドセリン (ET-1) 10<sup>-6</sup>M, 10 μl 硝子体注入による乳頭組織血流量の変化 (家兔).

た、視神経乳頭の血流量測定は輪部から 3 mm 後極側の強膜から針状関電極を硝子体中に挿入し、下側乳頭に浅く刺入した。脈絡膜の血流量測定は輪部から 5 mm 後極側の強膜に小切開を加え、深層強膜から針状関電極を接線方向に脈絡膜に刺入した。不関電極は頭部皮下に埋没した。

エンドセリン(ET-1)はオベガード MA®で 10<sup>-5</sup>M および 10<sup>-6</sup>M に調製したものをを用い、30 G 針にて 0.1 ml 硝子体内に注入した。

1) 脈絡膜血流量

ET-1 注入後 30 分~60 分をピークにして有意に減少し、徐々に回復して 3 時間後には注入前に戻った。減少率は 10<sup>-5</sup>M の方が 10<sup>-6</sup>M よりやや大きく、最大減少率は 10<sup>-5</sup>M で 14.8%, 10<sup>-6</sup>M で 11.0% であった(図 15)。

2) 視神経乳頭血流量

ET-1 注入後 75 分後をピークとして有意に減少し、3 時間後でも対照(オベガード®)に比して有意に低値

であった。その傾向は $10^{-5}M$ の方が $10^{-6}M$ より顕著で、最大減少率は $10^{-5}M$ で18.5%、 $10^{-6}M$ で15.7%であった(図16)。

3)  $Ca^{2+}$ 拮抗薬前処置による影響

ニカルジピン ( $10^{-4}M$ ,  $10 \mu l$ ) 前処置を行った1時間後にET-1 ( $10^{-6}M$ ,  $10 \mu l$ ) を硝子体に注入すると、対照としたオベガード液の場合(最大-99.8%の減少)と比較して、明らかに乳頭組織血流量は血流量の減少は抑制され最大-29.5%(注入後105~120分)の下降

に留まった<sup>69)</sup>(図17)。

4) 交感神経  $\alpha_1$ 遮断薬前処置による影響

塩酸ブナゾシン (0.01%,  $10 \mu l$ ) を予め硝子体に注入した後にET-1 ( $10^{-6}M$ ,  $10 \mu l$ ) を硝子体に注入すると、乳頭組織血流量に対するET-1の減少効果を明らかに抑制し、5時間後にもなお有意な抑制作用がみられた(図18)。さらに、白色家兎眼の視神経乳頭に近接した網膜動脈経を眼底写真を拡大して計測する方法で検討し、交感  $\alpha_1$ 遮断薬と対照液(オベガード<sup>®</sup>)で前処

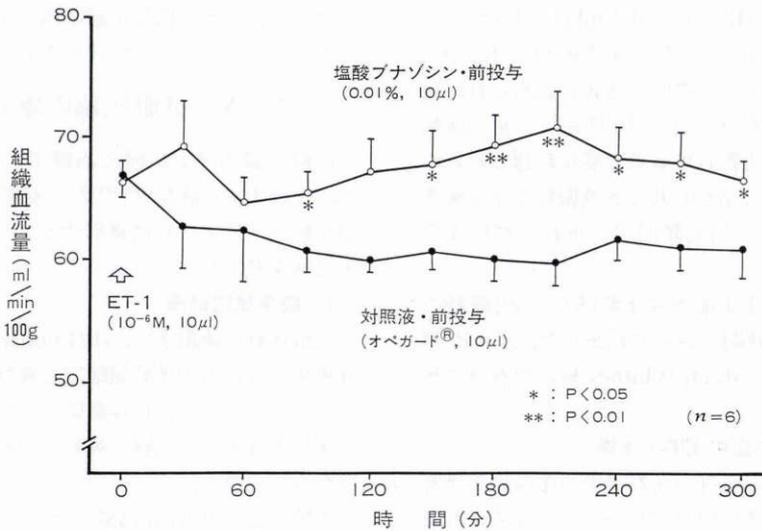


図18 塩酸ブナゾシン (0.01%,  $10 \mu l$ ) 硝子体注入後、エンドセリン (ET-1)  $10^{-6}M$ ,  $10 \mu l$  硝子体注入による乳頭組織血流量の変化 (家兎)。

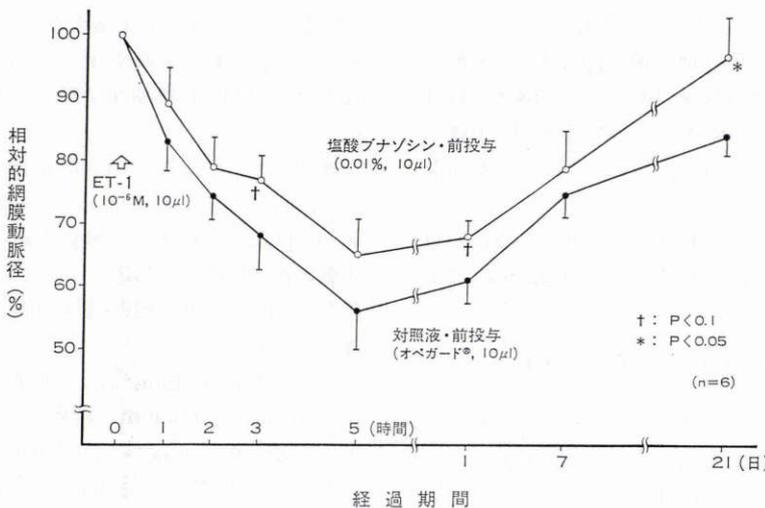


図19 塩酸ブナゾシン (0.01%,  $10 \mu l$ ) 硝子体注入後、エンドセリン (ET-1)  $10^{-6}M$ ,  $10 \mu l$  硝子体注入による網膜動脈径の変化 (家兎)。

置した場合を比較すると、ET-1注入による網膜動脈経はいずれも投与前に比して収縮がみられた。しかし、塩酸ブナゾシン(0.01%, 10  $\mu$ l)前処置によって収縮抑制効果が一般的な傾向としてみられた上、3週間後に有意差が認められた(図19)。

#### 4. ET-1の視機能への影響

エンドセリンが網膜や視神経の機能に及ぼす影響を網膜電図および視覚誘発電位を用いて検討した。白色家兎6匹の右眼硝子体内に $10^{-8}$ Mol/l, 0.1mlのET-1を注入し、他の白色家兎6匹の右眼の硝子体内には対照液(オペガードMA<sup>®</sup>)を0.1ml注入した。

網膜電図はET-1注入によりa波振幅が $159.9 \pm 22.1 \mu$ Vに減弱し、また、潜時の延長が認められ、注入2日目にはa波潜時が、注入10日目にはa波振幅がそれぞれ対照群と比較して有意な変化が認められた(Mann-Whitney検定,  $p < 0.05$ )。b波振幅は注入後2および4日目に振幅の増大傾向がみられたに留まった。

視覚誘発電図はET-1注入後1時間から $N_1$ 潜時の延長が認められ、3時間でさらに延長した。注入後14日間、対照群に比べてMann-Whitney検定で有意に延長した<sup>68)</sup>( $p < 0.05$ )。

#### 5. 低眼圧緑内障の血中ET-1水準

低眼圧緑内障患者が全身および局所の循環動態異常を示すという報告が多い<sup>26)27)31)67)</sup>。そして、視神経乳頭部における血管攣縮や血流障害にエンドセリンの関与の可能性が考えられる。そこで、対象として低眼圧緑内障55例(平均 $66.2 \pm 10.9$ 歳)について、朝食の数時間後に30分間安静をとらせて採血し、ラジオイムノアッセイ法にてET-1免疫活性値(pg/ml)を定量した。なお、対象として正常者10例(平均 $64.8 \pm 17.1$ 歳)、原発開放隅角緑内障10例(平均 $64.8 \pm 19.1$ 歳)、高眼圧症10例(平均 $52.6 \pm 18.2$ 歳)についても血中ET-1の定量を行った。

その結果、低眼圧緑内障患者のET-1値( $3.58 \pm 1.33$  pg/ml)は正常者のET-1値( $2.55 \pm 0.50$  pg/ml)に比

して有意に高値を示した( $p < 0.05$ )。勿論、高眼圧や心筋梗塞など明らかな全身疾患や既往症をもつものを除外している(表4)。

#### 6. 小括

家兎眼へのエンドセリン(ET-1)の投与によって、視神経乳頭部を中心とした循環障害モデル眼を作成することができ、低眼圧緑内障をはじめとする各種病態の研究や治療薬の開発に有用であると考えた。

また、低眼圧緑内障患者の血中ET-1免疫活性値が正常者より有意に高値を示すことを明らかにすることができた。これは低眼圧緑内障の視神経障害の病態に示唆を与える知見として注目される。

## V 低眼圧緑内障の治療

低眼圧緑内障を如何に治療すべきかの問題に対して、これまでの研究<sup>52)59)67)</sup>から交感神経 $\alpha_1$ 遮断薬の点眼を取り上げて、長期連用するプロスペクティブな臨床試験を試みた。

#### 1. 臨床試験計画

低眼圧緑内障患者は、①21 mmHg以下の眼圧、②開放隅角、③緑内障性乳頭陥凹と視野異常をもち、④頭蓋内・副鼻腔などに視神経障害の病変をもたないものを選択条件とし、試験の趣旨と内容を説明して同意を得たものである。

試験方法は0.05%塩酸ブナゾシン点眼群とその基剤(プラセボ)点眼群に分け、二重盲検法にて群間比較した。両薬を判別できないようにして、コントローラーが均等に割り付けを実施した。

観察期からは眼圧に影響を与える薬物の使用を一切中止した。交感 $\beta$ 遮断薬などは4週間、副交感神経薬などは2週間の休業期間を置いた後に48週の治療期に入った。

検査の日程は、眼圧(Goldmann)・前眼部所見は4週毎、視野(Humphrey)・視力・瞳孔径・瞼裂幅、乳頭(C/D比)は12週毎、眼脈流量(モジュラーI空圧式眼圧計、眼内血流測定プログラムBFA)は16週毎、視野(GP)・隅角・血圧・脈拍・眼底写真撮影は48週後に行った。

効果の判定はHumphrey自動視野の治療前と治療後のmean deviation値の推移から、①改善(5 dB以上の感度上昇)、②軽度改善(2 dB以上)、③不変(2 dB未満)、④軽度悪化(-2 dB以下の感度低下)、⑤悪化(-5 dB以下の感度低下)の5段階で判定することにした。

表4 血中エンドセリン(ET-1)水準

	人数	年齢	血中エンドセリン免疫活性(pg/ml)
正常者	10	64.8 $\pm$ 19.1	2.55 $\pm$ 0.50
LTG	55	66.2 $\pm$ 10.9	3.58 $\pm$ 1.33*
OH	10	52.6 $\pm$ 18.2	3.05 $\pm$ 0.67
POAG	10	64.8 $\pm$ 19.1	3.05 $\pm$ 1.12

2. 臨床試験結果

試験には43症例が登録参加し、35症例が48週の治療期を完了した。脱落6例はいずれも転動や転宅といった家庭事情で通院不能になったもので、中止2例は試験への参加が遅れて40週、41週で打切った症例であった。したがって、35例(67眼)を解析対象とした。

開鍵の結果、解析対象の背景因子をみると、塩酸ブナゾシン群17例(33眼)、プラセボ群18例(34眼)で、性別、隅角、乳頭(C/D比)、眼圧分布、血圧、脈拍、眼脈流量、屈折値には両群間に差異はなかったが、年齢は塩酸ブナゾシン群が平均68.8±4.7歳に対し、プラセボ群は56.4±11.0歳と差異がみられた。

Humphrey 視野による効果判定では、0.05% 塩酸ブナゾシン点眼を連日2回点眼した群と対象群を比較すると、統計学的に有意に塩酸ブナゾシンが低眼圧緑内障の視野に対して有効であることが実証された。

不変もしくは改善を緑内障の場合は有効と判断すると、塩酸ブナゾシン群は93.9%の有効率(対照群79.4%)となった(表5)。

安全性については充血を訴えた1症例があったが、特に治療を要するものではなかった。それ以外に臨床で認めべき副作用はなかったため、長期間の治療に耐え得る薬剤であると判断された(表6)。

眼圧の推移をみると、治療期に入ってから塩酸ブナゾシン群では明らかに眼圧の下降がみられた。なお、対照のプラセボ群も試験の中間期には下降がみられたが、この試験が1月に始まり12月に終了したという事情から、恐らく季節的な眼圧変動によるものと考察し

た(図20)。

試験開始0週の初圧からの眼圧変化量(ΔP)の推移をみると、前半期には対照群と差異が小さい塩酸ブナゾシン群が28週から後半期には有意に大きな下降量が認められた(図21)。

このことは、0週の初圧に対する眼圧変化率(ΔP/Po)の推移をみても、4週間目には下降傾向が表われ、8週目から有意(p<0.01)に-20%程度 of 下降率が認められた(図22)。

Humphrey 視野のMD平均値を試験開始時と終了時と比較すると(図23)、その変化量は塩酸ブナゾシン群とプラセボ群との間に有意差がみられた(t-test, p<0.05)。

その他、塩酸ブナゾシン点眼による眼脈流量を継時

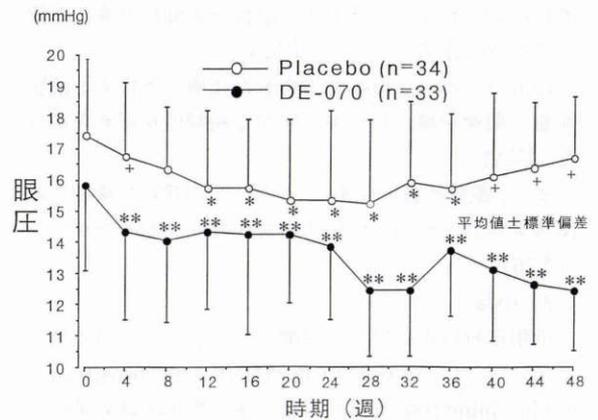


図20 低眼圧緑内障の眼圧(Po)の推移。塩酸ブナゾシン(DE-070)群と対照群。

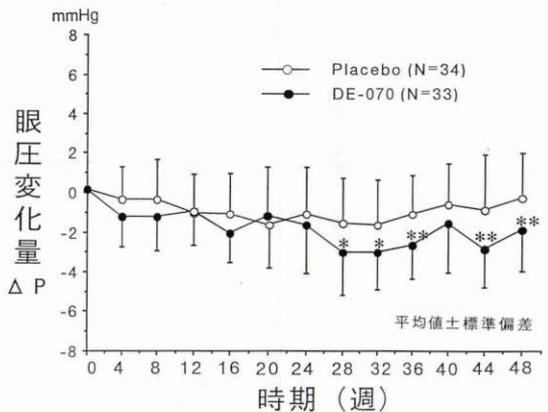


図21 低眼圧緑内障の眼圧変化量(ΔP)の推移。塩酸ブナゾシン(DE-070)群と対照群。

表5 Humphrey 視野による判定結果(眼数)

	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	計	有効率(%)
塩酸ブナゾシン DE-070	1	5	25	2	0	33	93.9*
プラセボ	0	2	25	5	2	34	79.4

\*(Wilcoxon 検定 p=0.0276)

表6 安全性判定結果(例数)

	安全	ほぼ安全	安全に問題	安全でない	計	安全率(%)
塩酸ブナゾシン DE-070	18	0	1	0	19	94.7
プラセボ	19	0	0	0	19	100.0

(Wilcoxon 検定 p=0.3435)

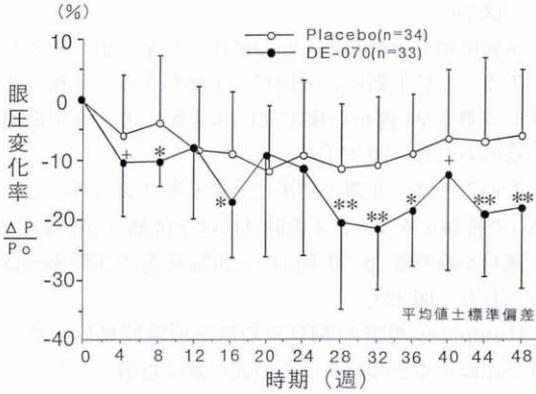


図 22 低眼圧緑内障の眼圧変化率 (ΔP/Po) の推移。塩酸ブナゾシン (DE-070) 群と対照群。

的に測定したが、プラセボ点眼群との間に有意差を認めることは出来なかった (図 24)。

Cold recovery test で得られた皮膚温回復率と眼脈流量の関連を検討したが、明白な相関性を認めなかった (図 25)。

また、眼脈流量と血中エンドセリン (ET-1) 濃度との関連も検討したが、特に明白な相関性を認めなかった (図 26)。

3. 小括

低眼圧緑内障に対して塩酸ブナゾシン点眼の効果をみるために、48 週間の長期臨床試験 (prospective double-blind test) を施行した。単に眼圧下降効果を比

較するのではなく、Humphrey 視野 (mean deviation 値) に対する効果で判定したところ、対照 (プラセボ) 群との間に有意差をもって有効性が証明され、低眼圧緑内障の視野進行に対して防止効果が期待できると考えられた。

また、塩酸ブナゾシン点眼は低眼圧緑内障の眼圧を長期にわたって有意に下降させることも証明できた。

IV 緑内障治療の展望

緑内障の本態解明に向けて多くの研究がなされてきた<sup>1)9)14)15)26)27)</sup>。篩状板は膠原線維と弾力線維および細胞外成分と毛細血管などから成り、視神経の貫通を強靱に保護している<sup>70)</sup>。

視神経乳頭 (篩状板) の部位において循環障害 (虚血や低酸素など) に基因する間接的な視神経障害や機械的障害 (圧迫や変形など) による直接的・器質的な視神経障害が惹起される。基本的には視神経線維 (その退行変性による神経節細胞) や神経膠細胞 (星状膠細胞) に変化が起こる。すなわち、細胞性 (cellular) の変性が本態であろう (図 27)。

一方、房水流出路は隅角線維柱帯の Schlemm 管隣接組織において細胞外成分の細線維様無定型物質が増加し、蛋白質エラスチンやシアル酸を含む糖蛋白質トロポスポンジンなどが房水流出抵抗を与えると考えられるようになった。隅角線維柱帯の組織にも篩状板と近似した病変が起こるのは大変重要な知見である<sup>28)</sup> (図 28)。

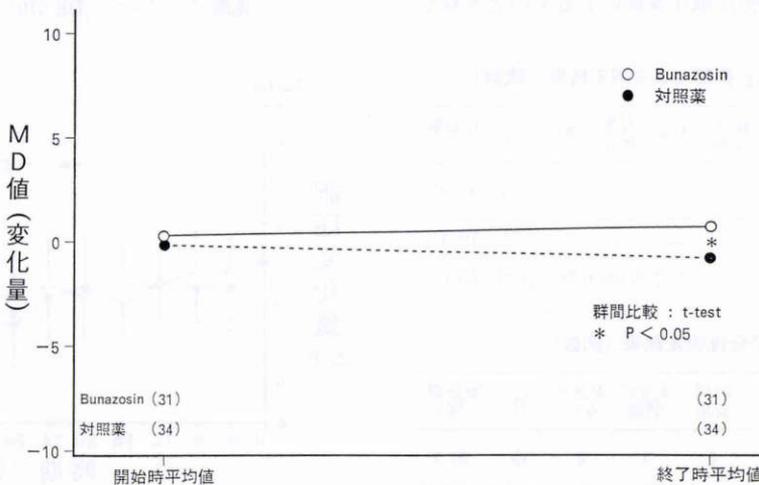


図 23 低眼圧緑内障の Humphrey 視野 (MD 値) の推移。塩酸ブナゾシン群と対照群。

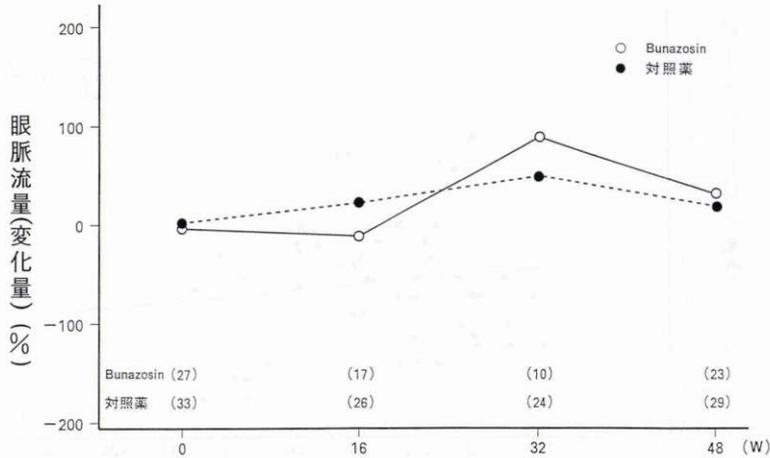


図 24 低眼圧緑内障の眼脈流量の推移。  
塩酸ブナゾシン群と対照群。

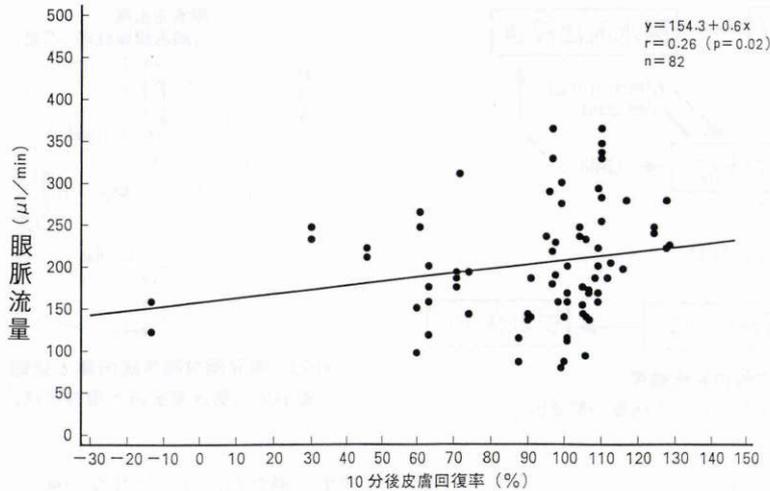


図 25 低眼圧緑内障の皮膚温度回復率と眼脈流量の関連性。

緑内障の病態を論じるのが本稿の目的ではないが、房水流出障害が進行すると眼圧亢進を起こす POAG に、篩状板における視神経線維障害が主であれば LTG を発症し、視野欠損を起こすと考えられる<sup>32)</sup>。すなわち、「房水の出口と視神経の出口は眼の構築上の最大の難所で神様の苦心の作に違いない。この重要な弱点の疾患が緑内障である」といえる。極言すると、「緑内障は乳頭（篩状板）部において視神経障害を起こす疾患である」ということになる。そして、障害の主座が房水流出路にあるか、篩状板にあるかによって眼圧水準が変わってくる。原発開放隅角緑内障は恐らくは一つの疾患で、高眼圧のものから正常眼圧のものまであり、

これからは POAG-H、POAG-L と命名するのがよいのではないかと考える。また、我が国で低眼圧緑内障が原発開放隅角緑内障の 3～4 倍の頻度で見出された疫学調査結果<sup>11)12)</sup>から、従来の診断根拠にしている 21 mmHg という境界眼圧値 (cut-off level) も再考の余地がある (図 29)。

今回、低眼圧緑内障の眼圧が塩酸ブナゾシン点眼群では治療の全期間を通じて 15 mmHg 以下で、平均  $13.3 \pm 2.3$  mmHg を示し、一方、対照群では全期間を通じて 15 mmHg を越えて平均  $15.9 \pm 2.4$  mmHg であったことを考えると、低眼圧緑内障の治療における目標眼圧は 15 mmHg より低い所に設定するのが妥当

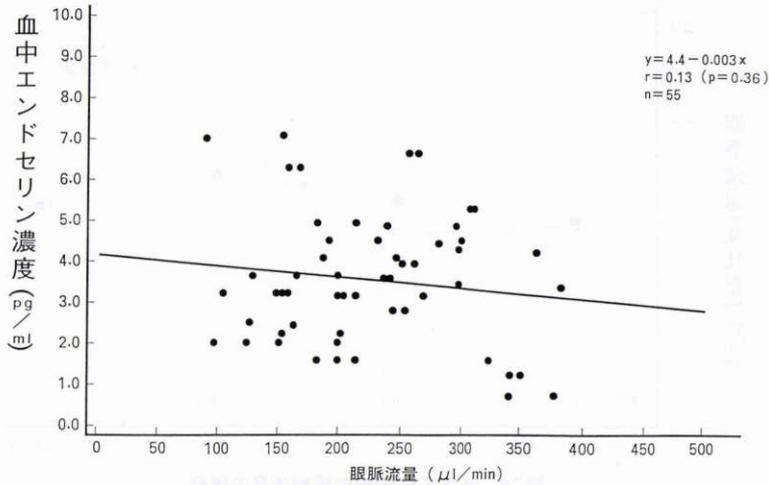


図26 低眼圧緑内障の眼脈流量と血中エンドセリン (ET-1) 免疫活性値との関連.

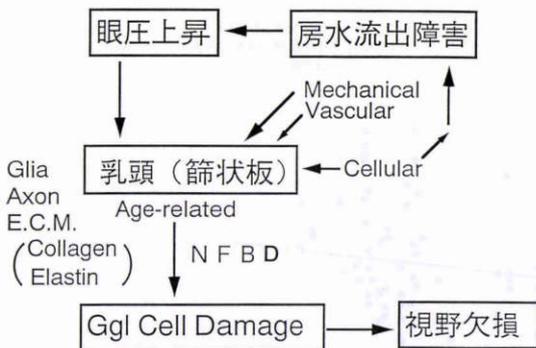


図27 緑内障の発症機序. 特に乳頭篩状板における病変の関連因子.

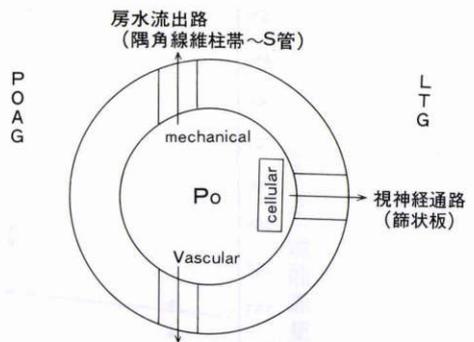


図29 原発開放隅角緑内障と低眼圧緑内障の主要障害部位 (房水流出路と視神経通路).

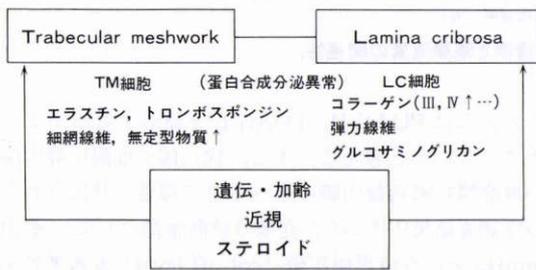


図28 緑内障の発症 (隅角線維柱網と乳頭篩状板における病変).

と考える.

家兎眼での網・脈絡膜や乳頭循環に対する基礎実験に加えて、今回の臨床試験で、低眼圧緑内障に対して交感α<sub>1</sub>遮断薬は有力な治療薬であることを支持する

成績を得たが、さらに長期の検討が許され、より確実な眼内循環測定法が応用されれば一層明白な結果が得られるであろう。なお、エンドセリンという強力な血管収縮作用をもつ薬物によって、動物眼の乳頭循環を長時間障害し、眼圧を下降させる状態を惹起できることは、今後低眼圧緑内障の実験モデルとして緑内障治療薬の研究や開発に有用と思われる。緑内障治療薬は近い将来、房水流出面の改善効果が期待できるプロスタグランディン関連薬としてUF-021 (Rescula®) やPhXA-41 (latanoprost)などが日常診療に応用されるであろう。また、交感α<sub>1</sub>遮断薬 (bunazosin)なども極めて有望である。その他エンドセリン受容体拮抗薬なども検討に値すると思われる。そうして、房水産生抑制薬である交感β遮断薬 (チモロールやカルテオロール)に加えて、現在治験中のα<sub>1</sub>遮断作用も兼ね備えたも

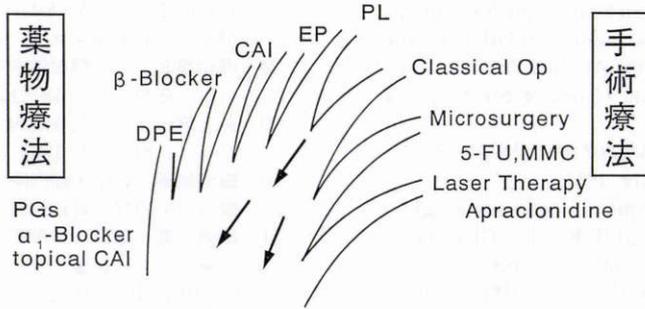


図 30 緑内障治療の趨勢。  
薬物と手術の開発・導入の展開。

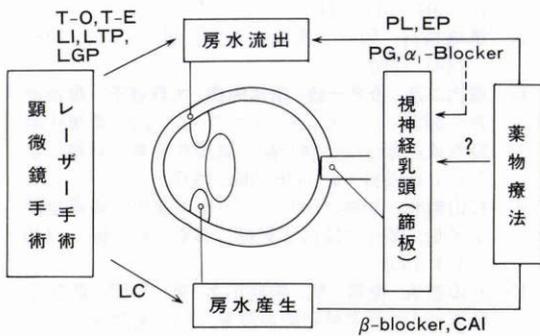


図 31 緑内障治療の目標と手段。

タグランディン関連薬と交感  $\alpha_1$  遮断薬が有望であることを明らかにした。将来は視神経防御作用をもつ薬剤の開発が望まれる。

本論文は第 97 回日本眼科学会総会(平成 5 年 6 月 19 日, 札幌)にて特別講演として発表した。本講演の機会を与えて下さった日本眼科学会評議員各位, 総会長松田英彦教授, 座長の労をとって下さった日本眼科学会理事長内田幸男先生に心からお礼申し上げます。

また, 日本緑内障学会, 日本眼薬理学会, 日眼会員各位に感謝申し上げます。

なお, 治験薬の提供を受けた上野製薬(株)および参天製薬(株), また, 臨床試験のコントローラー米虫節夫先生(近畿大学農学部)に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Duke-Elder SS, Jay B: Glaucoma and hypotony. In: Duke-Elder SS (Ed): System of Ophthalmology, Henry Kintpott, London 377—754, 1969.
- 2) Heilmann K: Pharmacology. In: Heilmann K, et al (Eds): Glaucoma —Conceptios of a Disease—, George Thieme Publishers, Stuttgart, 263—288, 1988.
- 3) 東 郁郎: 緑内障治療の概説. 東 郁郎(編), 緑内障の薬物療法, ミクス社, 6—11, 1990.
- 4) 東 郁郎: 緑内障治療薬の変遷. 眼薬理 7: 17—21, 1993.
- 5) 東 郁郎, 北澤克明, 高瀬正彌, 塩瀬芳彦, 澤田 惇, 田中恒男: 原発開放隅角緑内障と高眼圧症に対する塩酸ジピペフリン点眼薬の薬効評価—エビネフリン点眼液との比較検討. 臨眼 40: 1089—1106, 1986.
- 6) 北澤克明, 東 郁郎, 新家 真, 白土城照, 景山萬里子, 眞鍋禮三, 他: AL0-2145 点眼液の Argon Laser Trabeculoplasty 後眼圧上昇に対する臨床効果—多施設二重盲検群間比較法による用量設定試験—. 臨眼 87: 1047—1057, 1993.
- 7) Maren TH: The Development of ideas con-

の)や交感神経刺激薬(ジピペフリン), または炭酸脱水酵素阻害薬の点眼(dorzolamide)などは今後も眼圧調整の目的で使用されるであろう(図 30)。

これまで多年にわたって緑内障治療薬は一貫して有効な眼圧下降薬が追い求められてきた。これからは単に効果の強さだけでなく, 副作用が少なく房水循環や眼内循環にも好ましい作用をもつ薬剤が望まれる。

さらに将来を考えると, 緑内障治療における視神経防御の条件は, ①眼内(特に乳頭部)の血液循環を障害しない, ②篩状板の構造を弱体化しない, ③視神経軸索流を障害しない, といった内容になると考える。このような neuro-protective な緑内障治療薬の開発を切望する次第である(図 31)。

VII 結 語

高齢化社会における緑内障の生涯管理を考慮すると, その視機能維持のために緑内障治療薬は眼圧下降効果とともに眼内で血液循環や房水循環に好ましい作用をもつことが必要である。既存の薬剤と開発中の新薬について基礎的, 臨床的に検討した結果, プロス

- cerning the role of carbonic anhydrase in the secretion of aqueous humor: relation to the treatment of glaucoma: Applied Pharmacology in Medical Treatment, Grune & Stratton, 322—355, 1984.
- 8) 東 郁郎: 原発開放隅角緑内障の早期変化について, 眼紀 38: 311—318, 1987.
  - 9) **Johstone MA**: Primary open-angle glaucoma. In: Ritch R, et al (Eds): The Glaucomas, CV Mosby, St Louis, 813—821, 1989.
  - 10) 阿部春樹: 原発開放隅角緑内障と視機能, あたらしい眼科 9: 1455—1464, 1992.
  - 11) 塩瀬芳彦, 北澤克明, 塚原重雄, 赤松恒彦, 溝上国義, 布田龍佑, 他: 緑内障疫学調査共同研究—1998年全国集計結果一, 臨眼 44: 653—659, 1990.
  - 12) 塩瀬芳彦, 北澤克明, 塚原重雄, 赤松恒彦, 溝上国義, 布田龍佑, 他: 緑内障疫学調査共同研究—総括結果, あたらしい眼科 8: 246, 1991.
  - 13) 塩瀬芳彦, 川瀬芳克: 低眼圧緑内障の疫学, あたらしい眼科 8: 509—514, 1991.
  - 14) 北澤克明, 山本哲也: 低眼圧緑内障—歴史と概念, あたらしい眼科 8: 493—500, 1991.
  - 15) 山上淳吉, 白土城照, 山本哲也: 低眼圧緑内障, 東郁郎(編): 眼科Mook, 40 緑内障の診療ガイド, 金原出版, 東京, 129—135, 1989.
  - 16) 吉川哲司, 井上洋一: 低眼圧緑内障の眼圧調整機構, あたらしい眼科 8: 523—528, 1991.
  - 17) 溝上国義: 低眼圧緑内障の視機能, あたらしい眼科 8: 531—536, 1991.
  - 18) 高瀬正彌: 低眼圧緑内障の治療, あたらしい眼科 8: 545—549, 1991.
  - 19) 杉山哲也: 低眼圧緑内障の眼脈流量(拍動性眼脈流量)に関する研究, 大阪医科大学雑誌 50: 21—28, 1991.
  - 20) **Rojnpongun P, Drance SM, Monison BJ**: Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects. Br J Ophthalmol 77: 25—29, 1993.
  - 21) 山崎 斉, 馬場裕行, 所 敬: 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, 日眼会誌 96: 973—977, 1992.
  - 22) **Grunwald JE**: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1713—1719, 1986.
  - 23) 岩田和雄: 低眼圧緑内障の病理, あたらしい眼科 8: 501—508, 1991.
  - 24) 新家 真, 山上淳吉: 原発開放隅角緑内障と低眼圧緑内障の相違, あたらしい眼科 9: 1495—1500, 1992.
  - 25) 小林茂樹, 塚原重雄: 低眼圧緑内障とその類縁疾患, あたらしい眼科 8: 515—522, 1991.
  - 26) **Levene RZ**: Low tension glaucoma. In: Cairns JE (Ed): Glaucoma, Grune & Stratton, 569—582, 1986.
  - 27) **Werner EB**: Low-tension glaucoma. In: Ritch R, et al (Eds): The Glaucomas, CV Mosby, St Louis, 813—821, 1989.
  - 28) 瀬川雄三: 原発開放隅角緑内障と前房隅角, あたらしい眼科 9: 1513—1522, 1992.
  - 29) 井上洋一: 原発開放隅角緑内障と乳頭蛍光像, あたらしい眼科 9: 1465—1475, 1992.
  - 30) 白土城照: 低眼圧緑内障の眼底所見, あたらしい眼科 8: 537—544, 1991.
  - 31) 徳岡 寛: 低眼圧緑内障に関する諸問題: 眼内血流量とそれに影響を与える薬剤, あたらしい眼科 9: 1015—1023, 1992.
  - 32) 岩田和雄: 低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構, 日眼会誌 96: 1501—1531, 1992.
  - 33) 新家 真: 眼房水循環の生理・薬理, 病態生理 11: 504—511, 1992.
  - 34) 馬場裕行: 眼内血流量の測定, 眼科 32: 1489—1494, 1990.
  - 35) 堀内二彦, 椎名一雄, 田島秀樹, 大野理子: 眼血流量の測定—レーザー・ドップラー血流計, 電解式組織血流計ならびに熱勾配式組織血流量の評価, あたらしい眼科 4: 559—564, 1987.
  - 36) 杉山哲也: 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, 日眼会誌 95: 449—454, 1991.
  - 37) 杉山哲也, 徳岡 寛, 中島正之, 東 郁郎: 眼圧下降剤による脈絡膜組織血流量, 角膜面温度の変化—プロスタグランジン関連物質,  $\alpha_1$ 遮断薬,  $\beta$ 遮断薬の比較一, あたらしい眼科 9: 1430—1434, 1992.
  - 38) **Bito LZ**: Comparison of the ocular hypotensive efficacy of eicosanoids and related compounds. Exp Eye Res 38: 181—194, 1984.
  - 39) **Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O**: Prostaglandin D<sub>2</sub> reduces intraocular pressure. Brit J Ophthalmol 72: 461—464, 1988.
  - 40) **Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O**: Effects of prostaglandin D<sub>2</sub> and its analogues on intraocular pressure in rabbits. Jpn J Ophthalmol 32: 471—480, 1988.
  - 41) 上野隆司, 吉田祥子, 出口哲夫, 加藤一衛, 小田富雄, 林 祐一, 他: 新規プロスタグランジン関連化合物 UF-021 の各種動物による眼圧下降作用, 日眼会誌 96: 462—468, 1992.
  - 42) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R, et al**: Effects of topical application of UF-021, A novel prostaglandin derivative, on aqueous human dynamics in normal human eyes. Jpn J Ophthalmol 35: 156—165, 1991.
  - 43) 高瀬正彌, 村尾元成, 小谷野聡, 上野隆司: 健常眼に対する UF-021 点眼反復投与の影響, あたらしい眼科 9: 1055—1059, 1992.
  - 44) 手塚ひとみ, 土坂寿行, 金 恵媛, 高橋義徳, 高瀬正彌: プロスタグランジン関連化合物 UF-021

- の正常者の眼圧下降作用と作用機序, 日眼会誌 96: 496-500, 1992.
- 45) 高瀬正彌, 南波久斌, 加藤道子: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021点眼薬の前期第II相試験, あたらしい眼科 9: 1917-1925, 1992.
- 46) 東 郁郎, 増田寛次郎, 北澤克明, 高瀬正彌, 山村秀夫: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021 (レスキュラ®) 点眼薬の後期第II相試験, 眼紀 43: 1425-1431, 1992.
- 47) 東 郁郎, 増田寛次郎, 北澤克明, 高瀬正彌, 山村秀夫: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するUF-021 (レスキュラ®) 点眼薬の第II相比較試験, 眼紀 43: 1432-1440, 1992.
- 48) 東 郁郎: 薬剤療法治難性の緑内障に対するUF-021点眼薬の治療効果, 日眼会誌 97: 232-238, 1993.
- 49) 杉山哲也, 松田公夫, 徳岡 覚, 佐藤文平, 東 郁郎: Dapiprazole, Epinephrine 併用点眼の前房深度, 眼圧, 瞳孔径に及ぼす影響, 日眼会誌 93: 449-452, 1989.
- 50) Matsuda K, Azuma I, Kondo T, Komurasaki Y: Alteration of pupil-blocking force by topical dapiprazole administration. *Glaucoma* 13: 72-74, 1991.
- 51) 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.
- 52) 杉山哲也, 中島正之, 松田公夫, 徳岡 覚, 西川潤子, 東 郁郎: 塩酸ブナゾシン(選択的 $\alpha_1$ 遮断剤)点眼のヒト眼圧に対する効果, 臨眼 44: 821-824, 1990.
- 53) 東 郁郎: 緑内障治療における $\alpha_1$ 遮断薬の有用性, 眼紀 42: 710-714, 1991.
- 54) 東 郁郎: 遮断薬の使い方—緑内障, 高眼圧症—, 総合臨牀 40: 2523-2527, 1991.
- 55) Azuma I: Medical treatment for POAG in near future. In: Shimizu K (Ed): *Current Aspects on Ophthalmology*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1263-1266, 1992.
- 56) Nishimura, K, Kuwayama Y, Matugi T, Sun N, Shirasawa E: Selective suppression by bunazosin of alfa-adrenergic agonist evoked elevation of intraocular pressure in sympathectomized rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 1761-1766, 1993.
- 57) 西村和夫, 白沢栄一, 木下満紀子, 疋田光史, 桑山泰明:  $\alpha_1$ 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, 日眼会誌 95: 746-751, 1991.
- 58) Oshika T, Araie M, Sugiyama T, Nakajima M, Azuma I: Effect of bunazosin hydrochloride on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in normotensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 109: 1569-1574, 1991.
- 59) 杉山哲也, 徳岡 覚, 守屋伸一, 中島正之, 東 郁郎: 低眼圧緑内障に対する塩酸ブナゾシン点眼の効果—眼脈流量を中心に—, 臨眼 45: 327-329, 1991.
- 60) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomoe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
- 61) Yanagisawa M, Masaki T: Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. *Biochem Pharmacol* 38: 1877-1883, 1989.
- 62) Yanagisawa M, Masaki T: Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trend Pharmacol Sci* 10: 374-378, 1989.
- 63) 柳沢正史: エンドセリンファミリー, 3つのアイソペプチド遺伝子の構造と発現, 実験医学 8: 111-116, 1990.
- 64) MacCumber MW, Jampel HD, Snyder SH: Ocular effects of the endothelins—Abundant peptide in the eye—, *Arch Ophthalmol* 109: 705-709, 1991.
- 65) Erickson-Lamy K, Korbmacher C, Schuman JS, Nathanson JA: Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 492-495, 1991.
- 66) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 薫, 山本文昭, 本田孔士: エンドセリンの網膜血管に対する作用, 日眼会誌 96: 469-472, 1992.
- 67) 杉山哲也, 奥 英弘, 守屋伸一, 清水一弘, 濱田潤, 東 郁郎: エンドセリン-1の眼循環に及ぼす影響, 日眼会誌 97: 678-682, 1993.
- 68) 奥 英弘, 杉山哲也, 守屋伸一, 濱田 潤, 東 郁郎: エンドセリン硝子体内注入による視機能変化, 日眼会誌 97: 467-473, 1993.
- 69) 白井久行, 浅野紀美江, 北澤克明, 呉 輔仁:  $Ca^{2+}$ 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.
- 70) Hernandez MR, Neufeld AH: The extracellular matrix of the trabecular meshwork and the optic nerve head. In: Ritch R, et al (Eds): *The Glaucomas*, CV Mosby, St Louis, 163-178, 1989.