

Ca拮抗薬の家兎網膜末梢循環に及ぼす影響 —レーザースペックル網膜末梢循環解析機による検討—

玉置 泰裕¹⁾, 川本 英三²⁾, 新家 真³⁾, 江口秀一郎⁴⁾, 藤居 仁⁵⁾

¹⁾東京都老人医療センター眼科, ²⁾大宮赤十字病院眼科, ³⁾東京大学医学部附属病院分院眼科,
⁴⁾東京大学医学部眼科学教室, ⁵⁾九州工業大学情報工学部

要 約

Ca拮抗薬の有色家兎網膜末梢循環に及ぼす影響を、レーザースペックル網膜末梢循環解析機を用いて検討した。全身麻酔下で、Ca拮抗薬投与群には塩酸ニカルジピン 40 μg/kg を、対照群には生理的食塩水 0.4 ml/kg をそれぞれ静注し、網膜末梢血流量の指標である normalized blur (NB) 値を静注後 5 分までは 1 分間隔で、以後は 5 分間隔で 90 分間測定した。Ca拮抗薬投与群の網膜 NB 値は、塩酸ニカルジピン静注 1 分後および 2 分後にはそれぞれ静注前値の 64%、70% となり、その低下率は対照群より有意に大であった。網膜 NB 値はその後緩徐に上昇し、静注 10 分後にはほぼ前値に回復し、さらに静注 65 分、75 分、80 分、85 分および 90 分後にはそれぞれ

の静注前値の 119%、115%、111%、112% および 116% と、その増加率は対照群より有意に大であった。大腿動脈平均血圧は塩酸ニカルジピン静注 1 分後から 20 分後まで、その低下率は対照群より有意に大であったが、その後は対照群と有意差はなかった。脈拍、動脈血 pH、炭酸ガス分圧、酸素分圧、直腸温および眼圧は両群間に有意差はなかった。Ca拮抗薬が網膜末梢循環改善作用を有する可能性があることが生体眼で初めて示された。(日眼会誌 98:240-244, 1994)

キーワード: Ca拮抗薬, 網膜末梢循環, レーザースペックル網膜末梢循環解析機, 家兎, 血圧

Effect of Calcium Antagonist on Retinal Microcirculation Evaluated with the Laser Speckle Retinal Microcirculation Analyzer

Yasuhiro Tamaki¹⁾, Eizo Kawamoto²⁾, Makoto Araie³⁾
Shuichiro Eguchi⁴⁾ and Hitoshi Fujii⁵⁾

¹⁾ Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾ Eye Clinic, Ohmiya Red Cross Hospital

³⁾ Department of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital

⁴⁾ Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

⁵⁾ Department of Computer Science and Electronics, Kyusyu Institute of Technology

Abstract

The effect of intravenous administration of a calcium antagonist on the retinal microcirculation in rabbit eyes was examined with a laser speckle retinal microcirculation analyzer. Under general anesthesia, 40 μg/kg of nifedipine, a calcium antagonist, was injected intravenously in the nifedipine group, and 0.4 ml/kg of saline in the control group. A quantitative index of blood flow velocity, the normalized blur (NB) value, in a retinal area (0.62 × 0.62 mm) free of visible vessels, was recorded at

1-minute intervals for the first 5 minutes and at 5 minute-intervals for the next 85 minutes. The retinal NB value in the nifedipine group was significantly greater than in the control group, averaging 119%, 115%, 111%, 112%, and 116% of the initial value at 65, 75, 80, 85, and 90 minutes after injection, respectively. The blood pressure in the nifedipine group decreased significantly from 1 to 20 minutes after injection. The pulse rate, arterial pH, partial CO₂ pressure, partial oxygen pressure,

別刷請求先: 173 東京都板橋区栄町 35-2 東京都老人医療センター眼科 玉置 泰裕
(平成 5 年 8 月 26 日受付, 平成 5 年 11 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuhiro Tamaki, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan.

(Received August 26, 1993 and accepted in revised form November 4, 1993)

body temperature and intraocular pressure did not show significant change during the experiment. These results suggest, for the first time, that nifedipine increases the blood flow velocity in the retinal microvasculature in the living eye. (J Jpn Ophthalmol Soc 98 : 240-244,1994)

Key words: Ca antagonist, Retinal microcirculation, Laser speckle retinal microcirculation analyzer, Rabbit eye, blood pressure

I 緒 言

Ca拮抗薬は、血管平滑筋細胞の細胞膜を介するCa流入を抑制することにより、末梢血管拡張作用を有する薬剤である¹⁾。本剤は降圧作用の他に、脳などの臓器において末梢血流増加作用を有することが報告されており^{2)~4)}、脳循環改善剤としても用いられている⁵⁾。眼科領域においても本剤の低眼圧緑内障に対する投与が試みられ、一部の症例で視野の改善がみられたと報告されている⁶⁾⁷⁾。Ca拮抗薬の眼循環に及ぼす影響については、Ca拮抗薬静注により脈絡膜^{8)~10)}および視神経乳頭¹¹⁾¹²⁾の末梢血流量が増加することが報告されている。一方、網膜循環に関しては、Ca拮抗薬静注の網膜大血管血流量に及ぼす影響が検討されている¹²⁾。しかし、組織代謝に関係が深く、網膜の生理学的機能の重要な指標となると考えられる網膜末梢循環については、Ca拮抗薬静注後の網膜細動静脈の血管径の変化が観察されている¹³⁾のみで、網膜末梢循環動態に及ぼす影響を*in vivo*で定量的に検討した報告はない。

我々は、散乱するアルゴンレーザーを選択的に眼底のある範囲に照射し、そこから生じるスペckルパターンを解析することにより、生体眼における網膜末梢循環の非侵襲的二次元解析を行う機器を開発し、同機により家兎網膜末梢循環の眼圧上昇に伴う変化を定量的に解析可

能であることを既に報告した¹⁴⁾¹⁵⁾。今回我々は、同機を用いて、Ca拮抗薬投与の家兎網膜末梢循環の時間変化を非侵襲的かつ二次元的に測定し、興味ある知見を得たので報告する。

II 方 法

1. 測定原理

本機の測定原理については前報¹⁴⁾¹⁵⁾で詳述したので概要のみを述べる。図1に本機の光学系の模式図を示す。本機の光学系のアルゴンレーザー（波長488nm）およびエアセンサー（縦100×横100画素、BASIS型、キャノン）を装着した眼底カメラ（TRC-WT3[®]、トプコン）から成る。ハロゲンランプからの眼底照明光路にダイクロミックミラー（DM₁）を挿入し、アルゴンレーザーを眼底に照射する。直径1.2mmのレーザー照射野のうち、測定部位である0.62×0.62mmの眼底領域で散乱したレーザー光は、100×100画素のエアセンサー上に結像する。センサー面上には眼底において散乱したレーザー光が干渉しあい、スペckルパターンが形成され、血流の速い所ほどパターンのぶれが大きくなると考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾。エアセンサーは毎秒540フレームの高速走査が可能であり、98フレーム分の画像が連続的にメモリーに記録され、これをマイクロコンピュータで読み出す。ここで、各画素におけるスペckルパターンのぶれ

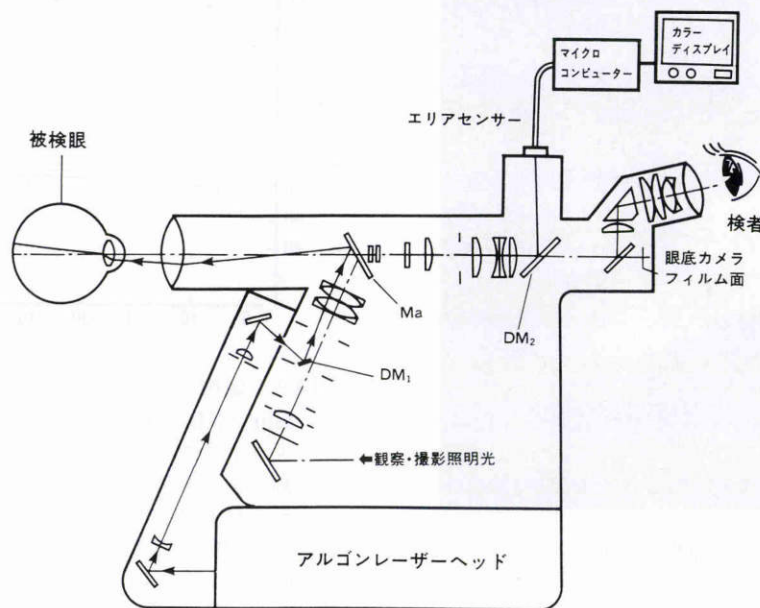


図1 レーザースペckル網膜末梢循環解析機の光学系の模式図。

を表す normalized blur (NB) 値を血流速度の指標とし、この NB 値の分布を末梢血流速度分布としてカラーモニターテレビ上に二次元カラーマップで表示する。98 フレーム分の画像の記録に 0.18 秒、データ解析に約 10 秒を要するため、操作時間を含めて約 15 秒毎の測定が可能である。なお、今回は 100×100 画素全体の NB 値の平均値を測定値として用いた。100×100 画素の網膜 NB 値の平均値は、microsphere 法による網膜組織血流量測定値と、ほぼ直線関係にあり、網膜組織血流量の定量的指標ともなり得る¹⁵⁾。

2. 実験方法

実験動物には、体重 1.8~2.5 kg の成熟有色家兎 20 匹 20 眼を用いた。全身麻酔としてベントバルビタールナトリウム 25 mg/kg (ネプタール® 0.5 ml/kg) を耳介静脈から緩徐に注入し、麻酔深度が一定になるよう適宜追加した。血圧および脈拍測定のため大腿動脈を切開し、カニューレを挿入、留置後、圧力トランスデューサー (DTX®, Spectramed) とひずみ圧力用アンプ (AP-601 G, 日本光電) に接続し、卓上型ペンレコーダー (R-OX, 理化電機工業) にて記録した。

0.5% トロピカミド (ミドリン M®, 参天製薬) 点眼により散瞳し、押田式固定機 (KN-317, 夏目製作所) に家兎を固定した後、本機にて網膜同一部位 (視神経乳頭の約 1 乳頭径耳側, 図 2) の NB 値を 3 回測定し、その平均値を前値とした。家兎網膜血管は、有髄神経線維である髄翼上を殆ど頭側、尾側に向かって走行しており¹⁶⁾、髄翼上の網膜表在血管のみえない部分から得られるスペックルパターンを解析した。

Ca 拮抗薬として塩酸ニカルジピン (ベルジピン®) 0.01% 溶液を用い、その投与量は Ca 拮抗薬の家兎脈絡

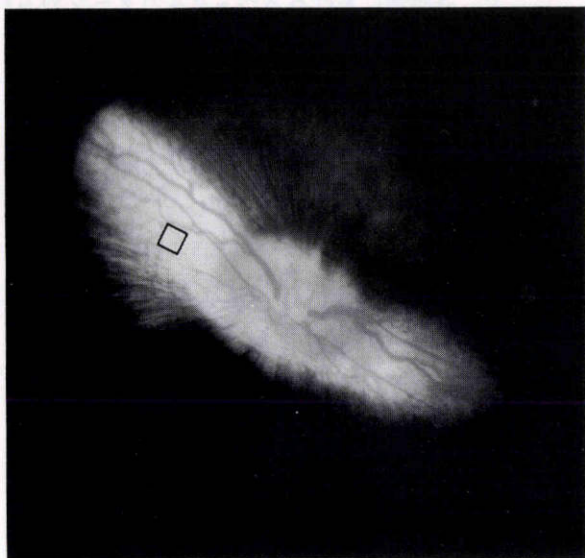


図 2 網膜末梢循環解析部位。

家兎視神経乳頭の約 1 乳頭径耳側 (四角部分) の髄翼上の網膜表在血管の見えない部位の末梢循環を解析した。

膜血流量に及ぼす影響を調べた報告⁸⁾の結果を参考にし、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とした。塩酸ニカルジピン投与群 10 匹には同剤 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.4 ml/kg) を静注、対照群 10 匹には生理的食塩水 0.4 ml/kg を静注し、静注後 1 分間隔で 5 分間、以後は 5 分間隔で 90 分間網膜同一部位の NB 値を測定し、投与前値に対する百分率で表示した。

実験中の眼圧は、Alcon Applanation Pneumatograph® を用いて NB 値測定側と対側眼の眼圧を、静注前、静注 1 分、5 分、15 分、30 分、60 分および 90 分後に測定した。また、大腿動脈カニューレから動脈血を採血し、全自動 pH/血液ガス分析装置 (Model 170, Corning) を用いて、pH、酸素分圧 (Po_2)、および炭酸ガス分圧 (Pco_2) を適宜測定した。室温は $20 \pm 2^\circ\text{C}$ に保ち、直腸温をサーミスタ温度計 (MGIII-219 Y, 芝浦電気製作所) で測定した。なお、統計処理にはすべて unpaired t-test を用い、有意水準が 5% 未満のものを統計学的に有意とした。

III 結果

図 3 に塩酸ニカルジピンおよび生理的食塩水投与後の網膜 NB 値および大腿動脈平均血圧の時間変化を示す。塩酸ニカルジピン投与群の網膜 NB 値は、塩酸ニカルジピン静注 1 分後および 2 分後にはそれぞれ前値の $63.6 \pm 5.4\%$ 、 $70.4 \pm 3.3\%$ (平均値 \pm 標準誤差, $n=10$) となり、その低下率は対照群より有意に大であった ($p < 0.01$)。網膜 NB 値はその後緩徐に上昇し、静注 10 分後には前値の $101.7 \pm 7.7\%$ と、ほぼ前値に回復した。さらに静注 65 分、75 分、80 分、85 分および 90 分後にはそれぞれ前値の $119.1 \pm 3.5\%$ 、 $115.3 \pm 5.4\%$ 、 $111.3 \pm 2.8\%$ 、

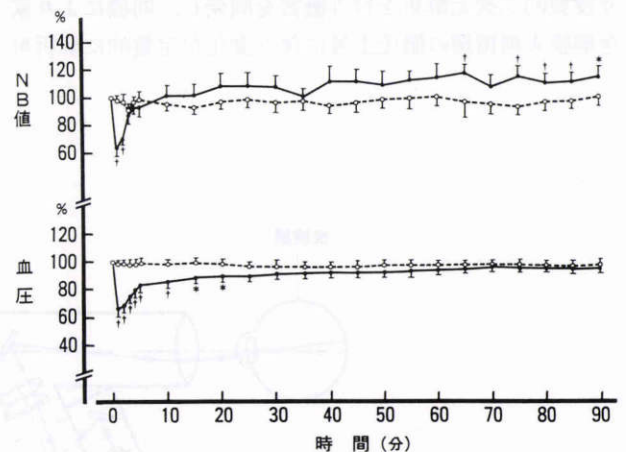


図 3 塩酸ニカルジピン投与後の網膜 normalized blur (NB) 値、血圧の時間変化。

黒丸；塩酸ニカルジピン投与群、白丸；対照群。

静注前の網膜 NB 値および大腿動脈平均血圧をそれぞれ 100% としたときの、塩酸ニカルジピンおよび生理的食塩水静注後の網膜 NB 値および大腿動脈平均血圧の時間変化を示す。ニカルジピン投与群と対照群との差 * : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$ (unpaired t-test)。平均値および標準誤差 ($n=10$) の片側表示。

表1 実験中のパラメーターの変化

(a) 塩酸ニカルジピン投与群							
	静注前	1分後	5分後	15分後	30分後	60分後	90分後
眼圧(mmHg)	21.6±0.3	20.5±0.3	21.1±0.4	20.9±0.5	21.1±0.3	21.7±0.5	21.9±0.5
脈拍(拍/分)	280±8	308±12	295±8	293±7	289±8	274±6	271±6
pH*	7.40±0.01	—	—	—	7.39±0.01	7.41±0.02	7.39±0.03
Pco ₂ *	33.8±0.8	—	—	—	32.5±0.8	33.4±1.1	31.7±1.2
Po ₂ *	80.7±1.1	—	—	—	84.3±0.9	85.0±1.2	88.5±2.0
直腸温(°C)	38.4±0.1	—	—	—	38.5±0.1	38.4±0.2	38.3±0.2
(b) 対照群							
	静注前	1分後	5分後	15分後	30分後	60分後	90分後
眼圧(mmHg)	21.0±0.5	20.5±0.5	20.4±0.5	20.9±0.5	20.8±0.4	20.9±0.5	21.3±0.5
脈拍(拍/分)	280±8	277±8	276±8	277±9	277±8	276±9	275±9
pH*	7.41±0.01	—	—	—	7.41±0.01	7.41±0.02	7.42±0.03
Pco ₂ *	33.5±1.1	—	—	—	33.0±0.8	32.2±1.0	31.2±1.1
Po ₂ *	82.4±0.8	—	—	—	83.1±0.9	79.0±4.6	84.8±2.4
直腸温(°C)	38.5±0.1	—	—	—	38.4±0.1	38.3±0.2	38.3±0.2

*：大腿動脈血で測定した。

平均値±標準誤差 (n=10)

112.4±4.2% (p<0.01) および 115.6±4.6% (p<0.05) と、その増加率は対照群より有意に大であった。大腿動脈平均血圧は塩酸ニカルジピン静注1分後(前値の65.1±3.2%, p<0.01)から静注20分後(前値の88.6±3.4%, p<0.05)まで、その低下率は対照群より有意に大であったが、その後は対照群と有意差はなかった。

脈拍は塩酸ニカルジピン静注1分後に上昇傾向を示したが、以後減少し30分後にはほぼ静注前値に復し、以後安定した。眼圧、大腿動脈血pH、Pco₂、Po₂および直腸温は、実験を通じて塩酸ニカルジピン投与群および対照群の間に有意差はなかった(表1)。

IV 考 按

Ca拮抗薬の脈絡膜末梢循環に及ぼす影響については、侵襲的末梢循環測定法である水素クリアランス法を用いて、家兎⁸⁾および猿⁹⁾を用いた実験で、いずれも静注60分後以降に脈絡膜血流量が増加したと報告されている。我々は非侵襲的測定法である半導体レーザーを利用したレーザースペックル末梢循環解析機¹⁹⁾を用いて、Ca拮抗薬の家兎脈絡膜末梢循環に及ぼす影響について検討した結果、その時間変化が従来の報告とよく一致していたことを既に報告した¹⁰⁾。今回は、選択的に網膜から散乱するアルゴンレーザーを利用したレーザースペックル末梢循環解析機¹⁴⁾¹⁵⁾を用いて、これまで報告のない網膜末梢循環に及ぼす影響の定量的かつ経時的検討を生体眼で行った。

一般に、ある組織の灌流圧をP、血管抵抗をRとすると、組織血流量BFは次式で表される²⁰⁾。

$$BF = P/R \quad (1)$$

Ca拮抗薬は、血管平滑筋細胞の細胞膜を介するCa流入を抑制することにより、血管平滑筋を弛緩させ、末梢抵抗を下げると考えられている¹⁾。高塚¹³⁾はintra-vital

microscope法を用いて、家兎網膜細動脈径が塩酸ニカルジピン投与後3.2%~22.2%拡張すると報告している。これは家兎網膜細動脈壁には平滑筋層が存在するため²¹⁾、Ca拮抗薬が家兎網膜細動脈に直接作用することによると考えられ、また、その結果として網膜末梢血管抵抗(R)も低下していると考えられる。ここで大腿動脈平均血圧をFABP_m、眼圧をIOPとし、網膜灌流圧Pを次式のように定義する。

$$P = FABP_m - IOP \quad (2)$$

今回の実験では、実験を通じて眼圧(IOP)は変化しなかった。Ca拮抗薬静注後、平均血圧(FABP_m)が低下したため、(2)式により網膜灌流圧(P)は低下していたと考えられる。家兎網膜循環には眼灌流圧の変化に対し自動調節機構が存在していると考えられるが¹⁴⁾、自動調節機能が機能するには1~2分を要することが報告されている²²⁾。Ca拮抗薬投与後2分後までは急激な血圧の低下に伴い網膜NB値は有意に低下したが、その後血圧の回復に先立って網膜NB値が前値に回復したことには、自動調節機構が関与していると考えられる。さらに、全身血圧の低下により交感神経系からノルアドレナリンが分泌され全身血圧が上昇し、これに伴い網膜灌流圧(P)も上昇する。ここでCa拮抗薬はノルアドレナリンによる血管収縮作用を抑制するため¹⁾、網膜末梢血管抵抗(R)の上昇が抑制され、網膜末梢血流量(BF)が増加すると考えられる。これは、今回の検討で大腿動脈血圧が回復した後、網膜NB値が増加したこととよく一致している。

Harinoら¹²⁾は猫にニカルジピンを20μg/kgあるいは100μg/kg静注し、laser Doppler法を用いて視神経乳頭血流量は増加するが、網膜血流量は増加しないと報告しており、今回の実験結果と異なっている。この原因の一つとして、今回の検討では網膜末梢循環を測定した

のに対して、彼らは網膜大血管の血流量を測定していることがあげられる。すなわち、家兎網膜大血管は数層の平滑筋層に囲まれているのに対し、細動脈では一層の平滑筋層しか持たないこと、また、動脈径が小さくなるほど存在する交感神経終末が少なくなることが報告されており²¹⁾、このような解剖学的相違により、網膜大血管と末梢領域で、同一薬剤に対する反応が異なる可能性が考えられる。これに実験動物の種の違い、薬剤投与量の違いなどがさらに加わり、異なった結果となったと考えられる。

Yuら²³⁾はCa拮抗薬の眼毛様動脈に対する弛緩作用を猫眼を用いた *in vitro* の実験で示し、Ca拮抗薬が網膜循環障害の際においても全眼血流量の増加作用を持つことを推測している。今回の実験結果をあわせると、Ca拮抗薬は網膜循環障害に起因する様々な疾患に対して、その循環改善作用により治療薬となる可能性がある薬剤であると考えられる。しかし、投与後の血圧低下に伴い一過性に網膜循環を悪化させる可能性があり、その投与量や投与方法について今後さらに検討が必要であると考えられる。

以上、Ca拮抗薬の家兎網膜末梢循環に及ぼす影響をレーザースペックル現象を利用した末梢循環生体用二次元解析機を用いて検討し、Ca拮抗薬が網膜末梢循環改善作用を有する可能性があることが生体眼で初めて示された。

文 献

- 1) 口井正人, 西尾一郎, 津田和志, 中村吉成, 中谷俊生, 増山善明: 高血圧とCa拮抗薬. 循環器科 16: 140-150, 1984.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Hof RP: Calcium antagonist and the peripheral circulation: Differences and similarities between PY108-068, nicardipine, verapamil and diltiazem. Br J Pharmacol 78: 375-394, 1983.
- 5) 大友英一: 各種脳血管障害に対するYC-93(塩酸ニカルジピン)の臨床効果. 基礎と臨床 13: 63-69, 1979.
- 6) Flammer J, Guthauser U, Mahler F: Do ocular vasospasms help cause low tension glaucoma? Doc Ophthalmol Proc Series 49: 397-399, 1986.
- 7) 白井久行, 浅野紀美江, 北澤克明, 呉輔仁: 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) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家真, 藤居仁: Ca拮抗薬の家兎脈絡膜末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル末梢循環解析機による検討一. 臨眼 47: 365-368, 1993.
- 11) 野口傑, 木村保孝, 新田安紀芳, 清水良, 小林和夫, 青木孝一, 他: Ca拮抗剤による視神経乳頭血流量の変化. 日眼会誌 96: 967-972, 1992.
- 12) Harino S, Riva CE, Petrig BL: Intravenous nicardipine in cats increases optic nerve head but not retinal blood flow. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 2885-2890, 1992.
- 13) 高塚忠宏: 塩酸ニカルジピンの家兎網膜微小循環動態に及ぼす影響について. 眼紀 35: 877-882, 1984.
- 14) 玉置泰裕, 川本英三, 新家真, 江口秀一郎, 藤居仁: レーザースペックル現象を利用した網膜末梢循環の生体用二次元解析機の開発. 日眼会誌 98: 47-54, 1994.
- 15) 玉置泰裕, 川本英三, 新家真, 江口秀一郎, 藤居仁: レーザースペックル現象を利用した網膜末梢循環の生体二次元解析—II. Microsphere法による測定値との比較—. 日眼会誌(印刷中).
- 16) Fercher AF, Briers JD: Flow visualization by means of single-exposure laser speckle photography. Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 255-259, 1982.
- 17) Briers JD, Fercher AF: Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 255-259, 1982.
- 18) Ruskell GL: Blood vessels of the orbit and globe. In: Prince JH(Ed): The Rabbit in Eye Research, Springfield, Illinois, 514-553, 1964.
- 19) 玉置泰裕, 川本英三, 江口秀一郎, 新家真, 藤居仁: レーザースペックル現象を利用した脈絡膜末梢循環の生体用二次元解析機の開発. 日眼会誌 97: 602-609, 1993.
- 20) Alm A: Ocular circulation. In: Moses RA, et al (Eds): Adler's Physiology of the Eye (9th ed), CV Mosby, St Louis, 198-227, 1992.
- 21) Furukawa H: Autonomic innervation of pre-retinal blood vessels of the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1752-1760, 1987.
- 22) Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL: Auto-regulation of human retinal blood flow: An investigation with laser Doppler velocimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1706-1712, 1986.
- 23) Yu D, Alder VA, Su E, Cringle SJ: Relaxation effects of diltiazem, verapamil, and tolazoline on isolated cat ophthalmociliary artery. Exp Eye Res 55: 757-766, 1992.