

# 塩酸ブナゾシン長期点眼の房水流量および血液房水柵に及ぼす影響

—家兎眼における検討—

相原 一, 新家 真, 蕪城 俊克, 白土 城照

東京大学医学部眼科学教室

## 要 約

特異的  $\alpha_1$  adrenergic antagonist である塩酸ブナゾシンの長期点眼時における房水動態および血液房水柵透過性の変化を調べる目的で, 家兎眼に 0.05% 塩酸ブナゾシン 4 週間連続点眼を行い, 眼圧, 房水流量, およびアルブミンに対する血液房水柵透過性を検討した。さらに, レーザー虹彩光凝固による血液房水柵破綻に対しても, 塩酸ブナゾシン長期点眼がいかに影響するかも併せて検討した。4 週間にわたり塩酸ブナゾシンの眼圧下降作用は維持され, 平均眼圧下降幅は  $1.7 \pm 0.6$  mmHg (平均値  $\pm$  標準誤差) であった。連続点眼 4 週間後で測定した

房水流量は塩酸ブナゾシン点眼側と基剤点眼側で差が見られず, また, 静注した fluorescein isothiocyanate-labeled rabbit albumin (FITC-Alb) の前房内濃度も, 点眼側と基剤点眼側において有意差が見られなかった。さらに, 塩酸ブナゾシン長期点眼は, レーザー虹彩光凝固による前房内 FITC-Alb 濃度上昇に影響を与えなかったが, 塩酸ブナゾシン点眼側で光凝固後 1 時間の眼圧が有意に低かった。(日眼会誌 98: 540—544, 1994)

キーワード: ブナゾシン, 房水流量, 血液房水柵, 眼圧

## Effects of Long-term Application of Bunazosin Hydrochloride Eye Drops on the Aqueous Flow Rate and Blood-aqueous Barrier Permeability in Rabbit Eyes

Makoto Aihara, Makoto Araie, Toshikatsu Kaburaki and Shiroaki Shirato

Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

### Abstract

We investigated the effects of long-term instillation of bunazosin hydrochloride—alpha 1 specific adrenergic antagonist—on the aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier in rabbit eyes. We examined intraocular pressure, aqueous flow rate, and blood-aqueous barrier permeability for albumin after four weeks application of 0.05% bunazosin. The effect of bunazosin on blood-aqueous barrier destruction by laser iridophotocoagulation was also examined. During four weeks, bunazosin reduced the intraocular pressure by  $1.7 \pm 0.6$  mmHg (mean  $\pm$  SEM). Continuous application of bunazosin

had no significant influence on aqueous flow rate and fluorescein isothiocyanate-labeled rabbit albumin (FITC-Alb) concentration in the anterior chamber. Bunazosin had no effect on the rise of the FITC-Alb concentration after iris photocoagulation, but the intraocular pressure in bunazosin treated eyes was significantly lower than in control eyes one hour after photocoagulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 540—544, 1994)

Key words: Bunazosin, Aqueous flow rate, Blood-aqueous barrier, Intraocular pressure

## I 緒 言

近年,  $\alpha$  adrenergic antagonist 点眼による眼圧下降作用が検討されてきており<sup>1)~6)</sup>, その中でも特異性の強い

$\alpha_1$  adrenergic antagonist である<sup>7)8)</sup>塩酸ブナゾシンは, 動物眼, 人眼において強い眼圧下降作用を有し<sup>9)~14)</sup>, 新しい抗緑内障薬として期待されている。現時点までの塩酸ブナゾシンの眼圧下降機序については, 家兎, 人眼とも

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 相原 一

(平成 5 年 12 月 21 日受付, 平成 6 年 2 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Aihara, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received December 21, 1993 and accepted in revised form February 17, 1994)

1回点眼では房水流量には変化を与えず<sup>11)~13)</sup>、また、人眼では房水流出率、上強静脈圧にも影響を与えないことから<sup>11)13)</sup>、uveoscleral outflowの増加が想定されている。

本剤は全身投与で末梢血管拡張による優れた血圧効果を示し<sup>14)~17)</sup>、点眼投与後も眼内末梢血管拡張による眼内循環改善作用、中でも視神経乳頭血流を改善する可能性が期待されている。しかし、眼内血流の増加は、一方では血液房水柵に悪影響を与える可能性があり、長期点眼使用にあたっては問題となる。これに関しては人眼における1回点眼で血液房水柵への影響はないという報告があるのみであり<sup>11)13)</sup>、塩酸ブナゾシン長期点眼による血液房水柵への影響については、房水流量への影響とともにまだ検討されていない。

今回我々は、家兎眼を用い4週間にわたる塩酸ブナゾシン点眼時における房水動態および血液房水柵の変化をフルオロフォトメトリーを用いて検討した。さらに、レーザー虹彩光凝固による血液房水柵破綻に対しても、塩酸ブナゾシン長期点眼が如何に影響するかも併せて検討したので報告する。

## II 実験方法

### 1. 対象

体重1.5 kgのDUTCH系有色家兎6匹を用いた。

### 2. 薬剤

塩酸ブナゾシン(4-amino-2-(4-butylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline hydrochloride)の0.05%点眼薬および基剤を用いた。なお、両剤とも参天製薬(大阪)から供与を受けた。

### 3. 実験方法

有色家兎6匹に対し4週間にわたり、薬剤をマスクした状態で片眼に塩酸ブナゾシン、他眼に基剤を50  $\mu$ l点眼した。点眼は1日2回8:00および20:00に行った。飼育は4:00~16:00までを照明下、16:00~4:00までを消灯下で行った。

#### 1) 正常家兎眼における眼圧下降効果

点眼開始後1, 2, 4日目および1, 2, 4週目の眼圧を、夜間20:00の点眼直前およびその2時間後の2回測定した。眼圧測定は、0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシール®0.4%, 参天製薬)を点眼後、Alcon Applanation Pneumatograph®(Alcon Lab. Fort Worth. TX. USA)を用いて行った。

#### 2) 正常家兎眼における房水流量への影響

長期点眼下での房水流量への影響を検討するため、塩酸ブナゾシン点眼開始後4週目にJones and Mauriceの第2法<sup>18)~20)</sup>を用いて房水流量を計測した。朝8:00に0.4%塩酸オキシプロカイン(ペノキシール®0.4%, 参天製薬)を点眼後、2%フルオレセイン溶液(Fluorescite®, Alcon Lab. Fort Worth. TX. USA)を3滴点眼、その12時間後すなわち20:00から1時間

毎に5回角膜中央、および前房中央のフルオレセイン濃度を測定した。塩酸ブナゾシン点眼は測定開始時に行った。時間tにおける房水流量f(t)は、

$$f(t) = 0.9 \times (V_c dF_c(t)/dt + V_a dF_a(t)/dt) / F_a(t)$$

$V_c$ : 角膜実質容積

$F_c(t)$ : 角膜実質フルオレセイン濃度

$V_a$ : 前房容積

$F_a(t)$ : 前房フルオレセイン濃度

として計算した。ここでは、1時間毎の測定値を用いて、tにおける $dF_c(t)/dt$ 、 $dF_a(t)/dt$ の値を以下のように計算した。

$$dF_c(t)/dt = (F_c(t+30) - F_c(t-30))/60$$

$$dF_a(t)/dt = (F_a(t+30) - F_a(t-30))/60$$

また、角膜実積は70  $\mu$ l<sup>21)</sup>、前房容積は前房穿刺により全房水量を吸引し、その容積に0.82をかけて算出した<sup>22)</sup>。

#### 3) 正常家兎眼における血液房水柵への影響

長期点眼状態での血液房水柵への影響を検討するため、塩酸ブナゾシン点眼開始後4週目にfluorescein isothiocyanate-labeled rabbit albumin (FITC-Alb)をトレーサーとしたフルオロフォトメトリーを行った。20:00の薬剤点眼とともにFITC-Albを120 mg/kg静脈内投与した後、1, 2, 3, 6, 12, 24, 48時間後の前房内蛍光強度を測定した。この間の点眼は従来通り12時間毎に行った。

#### 4) レーザー虹彩光凝固後の血液房水柵透過性および眼圧に対する効果

アルゴンレーザーを用いて虹彩光凝固による血液房水柵破綻に対する塩酸ブナゾシンの効果を検討した。先に述べた実験に続いてFITC-Alb静注後、48時間目の点眼1時間後にアルゴンレーザーによる虹彩光凝固を行った。照射条件は0.2 sec, 0.2 watt, 200  $\mu$ m, 6 shotsである。照射前1時間から照射後6時間まで前房内蛍光強度と眼圧を1時間毎に測定した。

## III 結果

### 1) 正常家兎眼における眼圧下降効果

点眼後12時間における眼圧は、塩酸ブナゾシン点眼側と基剤点眼側で有意な差を認めなかったが、点眼後2時間の眼圧は、全測定日にわたって塩酸ブナゾシン点眼側で有意に低かった(p<0.05)。平均眼圧下降幅は1.7±0.6 mmHg(平均値±標準誤差)であった。

### 2) 正常家兎眼における房水流量への影響

房水流量は塩酸ブナゾシン点眼剤と基剤点眼側で差が見られなかった。一方、房水流量測定中である点眼2時間後には塩酸ブナゾシン点眼側で、2.3±0.2 mmHgと有意な眼圧下降が得られていた(p<0.05)。

### 3) 正常家兎眼における血液房水柵への影響

前房内FITC-Alb濃度は、約3時間後にピークを迎え徐々に減少していった。全過程において、塩酸ブナゾシ

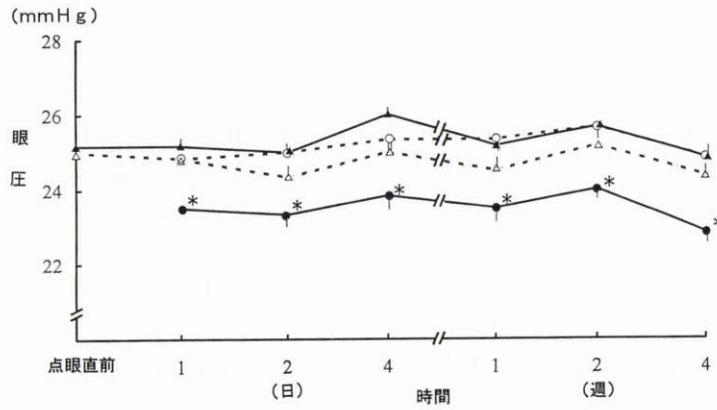


図1 塩酸ブナゾシン長期点眼による眼圧の時間変化。

塩酸ブナゾシン点眼側は全測定日において点眼前および基剤点眼側に比べて有意な眼圧下降を示した。黒三角：ブナゾシン(点眼前)，白三角：基剤(点眼前)，黒丸：ブナゾシン(点眼後)，白丸：基剤(点眼後)，\*：p<0.05 (点眼前および基剤点眼側に比べて)，平均値±標準誤差 (n=6)

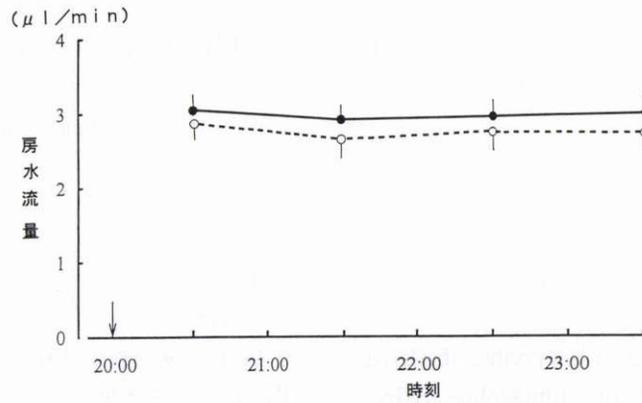


図2 塩酸ブナゾシン点眼による房水流量の変化。

塩酸ブナゾシン長期点眼後における房水流量に変化は見られなかった。矢印：点眼，黒丸：ブナゾシン，白丸：基剤，平均値±標準誤差 (n=6)

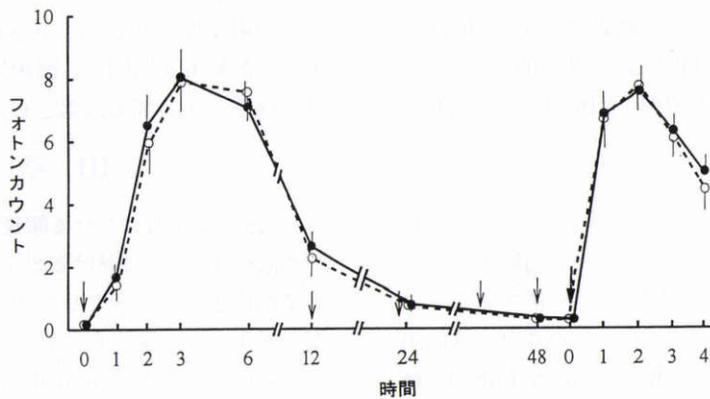


図3 塩酸ブナゾシン長期点眼による前房内 FITC-Alb 濃度。

塩酸ブナゾシン長期点眼後における前房内 FITC-Alb 濃度は，基剤点眼側と比べて変化がなかった。また虹彩光凝固後も基剤点眼側と変化が見られなかった。矢印：点眼，太矢印：虹彩光凝固，黒丸：ブナゾシン，白丸：基剤，平均値±標準誤差 (n=6)

ン点眼側と基剤点眼側間で有意差が見られなかった。

4) レーザー虹彩光凝固後の血液房水柵および眼圧に対する効果

レーザー虹彩光凝固により，前房内 FITC-Alb 濃度は

急激に上昇し約2時間でピークを迎え，その後ゆっくりと下降していった。しかし，塩酸ブナゾシン点眼側と基剤点眼側間では有意差が見られなかった。

一方，眼圧は光凝固後1時間で両眼ともに急激に上昇

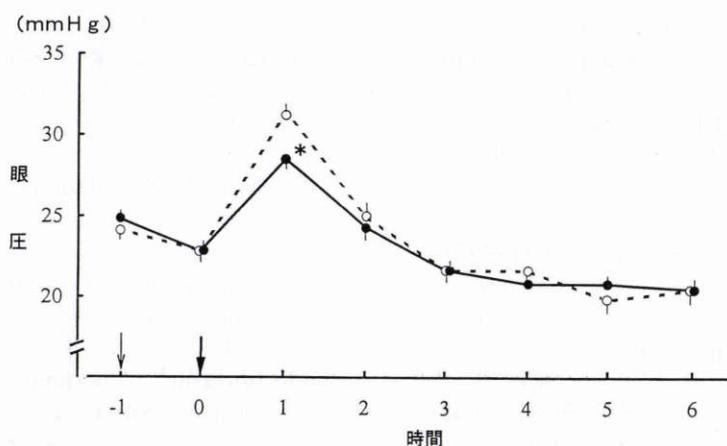


図4 塩酸ブナゾシン長期点眼による虹彩光凝固後の眼圧変動。

塩酸ブナゾシン点眼側で基剤点眼側と比べ、虹彩光凝固後1時間で有意な眼圧上昇抑制が見られた。矢印：点眼，太矢印：虹彩光凝固，\*： $p < 0.05$ ，黒丸：ブナゾシン，白丸：基剤，平均値±標準誤差（ $n=6$ ）

し、2時間後には再び光凝固前の眼圧に戻るといった経過をたどったが、1時間の時点で塩酸ブナゾシン点眼側で眼圧が有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。

#### IV 考 按

4週間にわたる塩酸ブナゾシン点眼でも、その眼圧下降効果に tachyphylaxis は認められなかった。これは、今までの1週間点眼により眼圧下降効果が持続したという報告<sup>10)13)</sup>をさらに支持する。 $\alpha$  adrenergic antagonist の corynanthine は、1週間で tachyphylaxis を認めたとされる<sup>6)</sup>。この差は、corynanthine が  $\alpha_2$  受容体遮断作用も一部認めるのに対し、ブナゾシンは  $\alpha_2$  受容体遮断作用を欠くことによる可能性がある。しかし、 $\alpha_2$  遮断作用の眼圧に対する長期効果はまだよく解明されておらず、今後の研究課題となろう。

フルオレセインの前房からの総消失率（ $k_{out}$ ）は2つの消失経路、すなわち虹彩血管への拡散（ $k_{dpa}$ ）と房水流による消失（ $k_{fa}$ ）の和と考えられる<sup>21)</sup>。今回、塩酸ブナゾシンに対し Jones and Maurice 法により測定した房水流量は不変であったが、この方法でこの2経路を区別できず<sup>21)</sup>、結果的に  $k_{out}$  が一定でも、 $k_{dpa}$  が増加し  $k_{fa}$  が減少している場合、もしくは逆の場合が考えられる。今回の実験では前房中の FITC-Alb 濃度は静注後48時間に至るまで、塩酸ブナゾシン点眼側と基剤点眼間で差が見られなかった。48時間後には血中および前房中の FITC-Alb はほぼ平行状態にあり、ともに平行して極めてゆっくりと低下していく。もし、 $k_{dpa}$  が増加、すなわち血液房水柵透過性が増加し、 $k_{fa}$ 、房水流が低下している場合、血中から前房中への FITC-Alb は増加し、逆に前房中 FITC-Alb の房水流による洗い流しは低下しているはずなので、 $k_{dpa}$  の増加、 $k_{fa}$  の減少とも前房中の FITC-Alb を増加させるように働く。逆に  $k_{dpa}$  の減少、 $k_{fa}$  の増加は、同様にも前房中 FITC-Alb を減少させるように働くはずである。すなわち、いずれの場合も

前房中の FITC-Alb 濃度に変化が起こるはずであるが、前房中 FITC-Alb は、48時間にわたって塩酸ブナゾシン点眼を12時間毎に続けていたにも関わらず、塩酸ブナゾシン点眼側と対照の基剤点眼側で差が見られなかった。ゆえに、今回の結果からは塩酸ブナゾシン点眼後に  $k_{fa}$  と  $k_{dpa}$  ともに不変であったと考えられる。今回の家兎眼に対する長期点眼時に房水流量は不変であったという結果は、杉浦ら<sup>9)</sup>の家兎眼、大鹿ら<sup>11)13)</sup>の人眼での1回点眼の結果に一致する。

今回、塩酸ブナゾシン長期点眼の血液房水柵透過性に対する影響を検討するために、無処置状態およびレーザー虹彩光凝固により人為的に血液房水柵を破壊した状態での前房内 FITC-Alb 濃度を測定した。いずれの場合も前房内 FITC-Alb は、基剤点眼側と比べて差がなかった。光凝固前の結果に関していえば、虹彩血管透過性が亢進しているにも関わらず、FITC-Alb の前房からの wash out が増加している可能性は、房水流量が一定であることから否定される。さらに、光凝固後の血液房水柵破壊の程度にブナゾシン点眼眼と基剤点眼眼に差がないことは、塩酸ブナゾシン長期点眼により末梢血管の拡張は存在するとしても、临床上問題となるような虹彩血管の透過性を伴わず、外的刺激により正常反応域以上に透過性が亢進することもないことを示していると考えられる。また、この事実は塩酸ブナゾシンを長期使用中の患者にレーザーまたは内眼手術を行った場合、術後炎症が例えばピロカルピン投与眼のごとく亢進する<sup>23)24)</sup>ことはないであろうことを示唆し、虹彩光凝固後の一過性の眼圧上昇も一部に抑制したことと相まって、本剤の臨床使用にあたっての安全性を示唆するものであろう。

#### 文 献

- 1) Smith BR, Murray DL, Leopold IH: Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. Arch Ophthalmol 97: 1933-1936, 1979.

- 2) **Krupin T, Feitle M, Becker B**: Effect of prazosin on aqueous fluid dynamics in rabbits. *Arch Ophthalmol* 98: 1639—1642, 1980.
- 3) **Rowland JM, Potter DE**: The effect of topical prazosin on normal and elevated intraocular pressure and blood pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 64: 361—363, 1980.
- 4) **Mittag TW, Tormay A, Severin CH, Podos SM**: Alpha adrenergic antagonists: Correlation of the effect on intraocular pressure and on alpha 2 adrenergic receptor binding specificity in the rabbit eyes. *Exp Eye Res* 40: 591—599, 1985.
- 5) **Serle JB, Stein AJ, Podos SM, Severin CH**: Corynanthine and aqueous humor dynamics in rabbits and monkeys. *Arch Ophthalmol* 102: 1385—1388, 1984.
- 6) **Serle JB, Podos SM, Lustgarten JS, Teitelbaum C, Severin CH**: The effect of corynanthine on intraocular pressure in clinical trials. *Ophthalmology* 92: 977—980, 1985.
- 7) **Shoji T, Daiku Y, Igarashi T**:  $\alpha$ -adrenoreceptor blocking properties of a new antihypertensive agent, 2-[4-(n-butyl)-homopiperazine-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoline (E-643). *Jpn J Pharmacol* 31: 763—772, 1980.
- 8) **Shoji T**: Comparison of pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoreceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. *Jpn J Pharmacol* 31: 361—368, 1981.
- 9) 杉浦康広, 新家 真: 塩酸ブナゾシンの家兎眼圧及び房水動態に及ぼす影響. *日眼会誌* 92: 1202—1207, 1988.
- 10) 杉山哲也, 中島正之, 松田公夫, 徳岡 寛, 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.
- 11) 大鹿哲郎, 新家 真: 塩酸ブナゾシン点眼による正常人眼眼圧及び房水動態の変化. *日眼会誌* 94: 762—768, 1990.
- 12) 高木敬之, 孫 乃学, 桑山泰明, 山本 良, 田中正信, 楠 哲夫, 他: 塩酸ブナゾシンの人眼圧及び房水動態に及ぼす影響. *日眼会誌* 95: 273—278, 1991.
- 13) **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.
- 14) 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.
- 15) **Igarashi T, Nakajima Y, Ohtake S**: Comparison of effects of  $\alpha$ -blocking agents on blood pressure and heart rate in unanesthetized spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol (Suppl)* 3: 89—92, 1976.
- 16) **Igarashi T, Nakajima Y, Ohtake S**: Antihypertensive effect of combined treatment with  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic blockers in the spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 41: 903—911, 1977.
- 17) **Kawasaki T, Uezono K, Abe S**: Antihypertensive effect of E-643, a new alpha-adrenergic blocking agent. *Eur J Clin Pharmacol* 20: 399—405, 1981.
- 18) **Brubaker RF, McLaren JW**: Uses of fluorophotometry in glaucoma research. *Ophthalmology* 92: 884—890, 1985.
- 19) **Gaul GR, Brubaker RF**: Measurement of aqueous flow in rabbits with corneal and vitreous depots of fluorescent dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1331—1335, 1986.
- 20) **Jones RF, Maurice DM**: New methods of measurement the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res* 5: 208—220, 1965.
- 21) **Brubaker RF**: Clinical evaluation of the circulation of aqueous humor. In: Duane TD, et al (Eds): *Clinical Ophthalmology*. New York, NY: Harper & Row Publishers Inc, 3: 1—11, 1986.
- 22) **Kinsy E, Reddy D**: Chemistry and dynamics of aqueous humor. The rabbit in the eye research (ED Prince J) 218—319, 1964.
- 23) **Kenneth CS, Wikkiam MH**: A comparative study of the effects of mecholyl, doryl, eserine, pilocarpine, atropine, and epinephrine on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol* 23: 1311—1317, 1940.
- 24) **Frederick WS**: Experimental studies on the blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 34: 583—590, 1945.