

チモロール点眼による人眼での虹彩と房水静脈の血流の変化

田川 博¹⁾, 岡田 昭人¹⁾, 古川 英樹²⁾, 小西 直樹³⁾, 藤居 仁³⁾¹⁾旭川医科大学眼科学教室, ²⁾古川眼科クリニック, ³⁾九州工業大学応用電子システム

要 約

チモロール点眼がヒトでの房水産生に及ぼす影響を明らかにするために、レーザースペckル血流画像化装置を用いて虹彩の微小循環と房水静脈とにおける血流の変化を測定した。対象は、若年正常者(26~29歳)8人である。片眼に0.5%チモロールを点眼し、他眼を対照眼とし、点眼前と点眼90分後に虹彩と房水静脈の血流速度の測定を行った。また、血圧、心拍数、眼圧と房水静脈の血管径を測定した。チモロール点眼後に血圧には変化がなかったが、眼圧が平均20%減少し($p < 0.001$)、心拍数は平均8%減少した($p < 0.002$)。虹彩ではチモロール点眼後に血流速度が平均10%減少し($p < .05$)、血管抵抗が平均16%増加した($p < .05$)。房水静脈ではチモ

ロール点眼後に最大血流速度が平均8%減少した($p < .02$)、血管径には変化がなく、血流量は平均6%減少した($p < .02$)。なお、対照眼では眼圧、血流速度、血管径に変化は認められなかった。チモロール点眼により虹彩および房水静脈の血流量が減少することから、毛様体でも同様の血流量の減少が生じ、房水の産生が抑制されていることが示唆された。(日眼会誌 99: 435-439, 1995)

キーワード：レーザースペckル血流画像化装置、チモロール、虹彩微小循環、房水静脈、房水産生

Effect of Topical Timolol on the Blood Velocity of the Iris Microcirculation and the Aqueous Veins in Human Subjects

Hiroshi Tagawa¹⁾, Akihito Okada¹⁾, Hideki Furukawa²⁾, Naoki Konishi³⁾ and Hitoshi Fujii³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College²⁾Furukawa Ophthalmic Clinic³⁾Department of Computer Science and Electronics, Kyushu Institute of Technology

Abstract

To clarify the effect of topical timolol on the microcirculation in human eyes, the blood velocity changes of the iris microcirculation and the aqueous veins were measured before and 90 minutes after instillation of timolol in 8 eyes of 8 healthy volunteers by laser speckle flowgraphy. Systemic blood pressure, heart rate and intraocular pressure were measured before and 90 minutes after the instillation. The fellow eyes were measured as controls. The blood velocity decreased in the iris microcirculation (10% decrease, $p < .05$) and in the aqueous veins (8% decrease, $p < .02$) 90 minutes after instillation of timolol. The diameter of the aqueous veins did not change, so that the blood flow in the aqueous veins decreased (6% decrease, $p < .02$) after instillation.

The intraocular pressure and pulse rate decreased (20 and 8% decrease, $p < .002$ and $< .001$, respectively) 90 minutes after the instillation. The blood velocity, vessel diameter, and intraocular pressure of fellow eyes and systemic blood pressure showed no significant change. These findings indicate that topical instillation of timolol induces decrease of blood flow in the iris, and, possibly, in the ciliary body. The instillation of timolol may decrease aqueous humor formation, and blood flow in aqueous veins. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 435-439, 1995)

Key words: Laser speckle flowgraphy, Timolol, Iris microcirculation, Aqueous vein, Aqueous humor formation

別刷請求先：078 北海道旭川市西神楽4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 田川 博

(平成6年10月24日受付, 平成6年12月8日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Tagawa, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa-shi, Hokkaido 078, Japan

(Received October 24, 1994 and accepted in revised form December 8, 1994)

I 緒 言

我々は、これまでにレーザースペックル法を用いた血流画像化装置を開発し、本装置で相対値ではあるが、0~4 mm 毎秒の極めて低速の血流速度を測定でき¹⁾²⁾、チモロール点眼で家兎虹彩の血流量が低下することなどを報告³⁾した。今回は、チモロール点眼のヒトの眼循環に及ぼす影響を明らかにするために、レーザースペックル血流画像化装置を用いてヒトの虹彩の微小循環と房水静脈の血流の変化を測定した。

II 対象および方法

1. チモロール点眼による血流の変化

対象は健康若年者8人で、測定に先立ち測定装置の様、実験方法、および予想される副作用などを十分に説明し、文書による同意を得た。片眼に0.5%チモロールを1滴点眼し、点眼直後に閉眼して眼球を圧迫しないように1分間内眼角部を圧迫させた。点眼前と点眼90分後に血流速度を測定した。測定部位は下鼻側の虹彩の全幅中央部とその近くの房水静脈で(図1)、各々連続10回の測定の平均を測定値とした(図2)。また、血圧、心拍数、眼圧と房水静脈の血管径を点眼前後に測定した。血管径の測定は、モノクロフィルムで細隙灯顕微鏡撮影を行い、そのフィルムを拡大映写して計測した。なお、他眼を対照眼として生理的食塩水を用いて同様の測定を行った。

統計処理は対応のあるt検定(paired t-test)を用いて行った。

2. レーザースペックル血流画像化法

レーザースペックル法を散乱粒子に照射したときに反射散乱光に

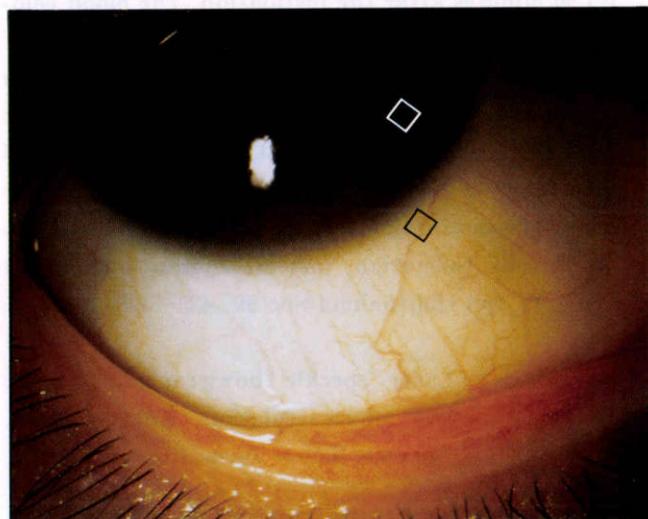


図1 測定部位。

白の四角形が虹彩の測定部位で、黒の四角形が房水静脈の測定部位であり、測定範囲はともに1.1 mm×1.1 mmである。

よって縞模様(スペックルパターン)が形成され、このスペックルパターンは散乱粒子の速度に比例して変動する。このスペックルパターンの変化を1画面当たり100×100画素で、0.2秒間に108画面の情報が得られる高速エリアセンサーで取り込み、そのイメージを解析して、相対的な血流速度の二次元マップを得ることができる。各画素のスペックルの変動率を積算して得られた average difference (AD) 値は回転スリガラス板での測定で、移動速度が4 mm/秒までの低速では直線関係が認められた²⁾。また、家兎を用いた実験で、眼圧の付加を加えて虹彩でのAD値を測定したところ、予想される血流の変化とAD値の変化が良く相関した³⁾。そこで、今回の虹彩の微小循環の測定はこのAD値を用いた。

一方、血流速度の速い所ほどスペックルパターンのぶれが大きくなり、各画素でのこのぶれを normalized blur (NB) 値とした⁴⁾。回転スリガラス板での測定でNB値とその移動速度は2~130 mm/秒で直線関係にあった。また、カエルの水掻き部分の血管で、測定されたNB値が粒子像相関計測システムを用いて測定した絶対速度と正の相関を示した⁵⁾。そこで、血流速度の速いと考えられる房水静脈の測定では、このNB値を算出した。なお、血管内の最大血流速度として、血管内の最大NB値を用いた。最大NB値の求め方は、以下の通りである。まず、目標とした血管部位を中心として血管の長軸方向に沿って上下各5ピクセルの10ピクセル分(約0.1 mm)の長さで血管内(通常50~80ピクセル分)をスキャンして最も高い値を見つけ出した。次に、その点を中心として血管横断面に沿って3ピクセルの幅で長軸に沿って5ピクセル分(合計15ピクセル分)のすべての値を求め、その平均値を測定値とした。なお、症例により点眼前後の最大NB値を求めた部位が数ピクセルずれているものがあった。血流量は血流速度と血管径の二乗との間に正比例するため、房水静脈の相対的血流量を次の式で算出した。

$$\text{相対血流量} = \text{最大NB値} \cdot \text{血管径} (\text{mm})^2$$

III 結 果

1. チモロール点眼による全身への影響

血圧には変化がなく、心拍数はチモロール点眼90分後に平均8%と有意な減少を示した($p < 0.002$) (表1)。なお、眼圧はチモロール点眼で点眼90分後に平均20%と有意な減少を示したが($p < 0.001$)、対照眼では変化が認められなかった。

2. チモロール点眼による虹彩血流への影響

虹彩では、血流速度の指標であるAD値がチモロール点眼90分後に平均10%減少し(+4~-28%, $p < 0.05$) (図3)、血管抵抗((平均血圧-眼圧)/AD値)は点眼90分後に平均16%増加した($p < 0.05$) (表2)。対照眼では有意差は認められなかった。

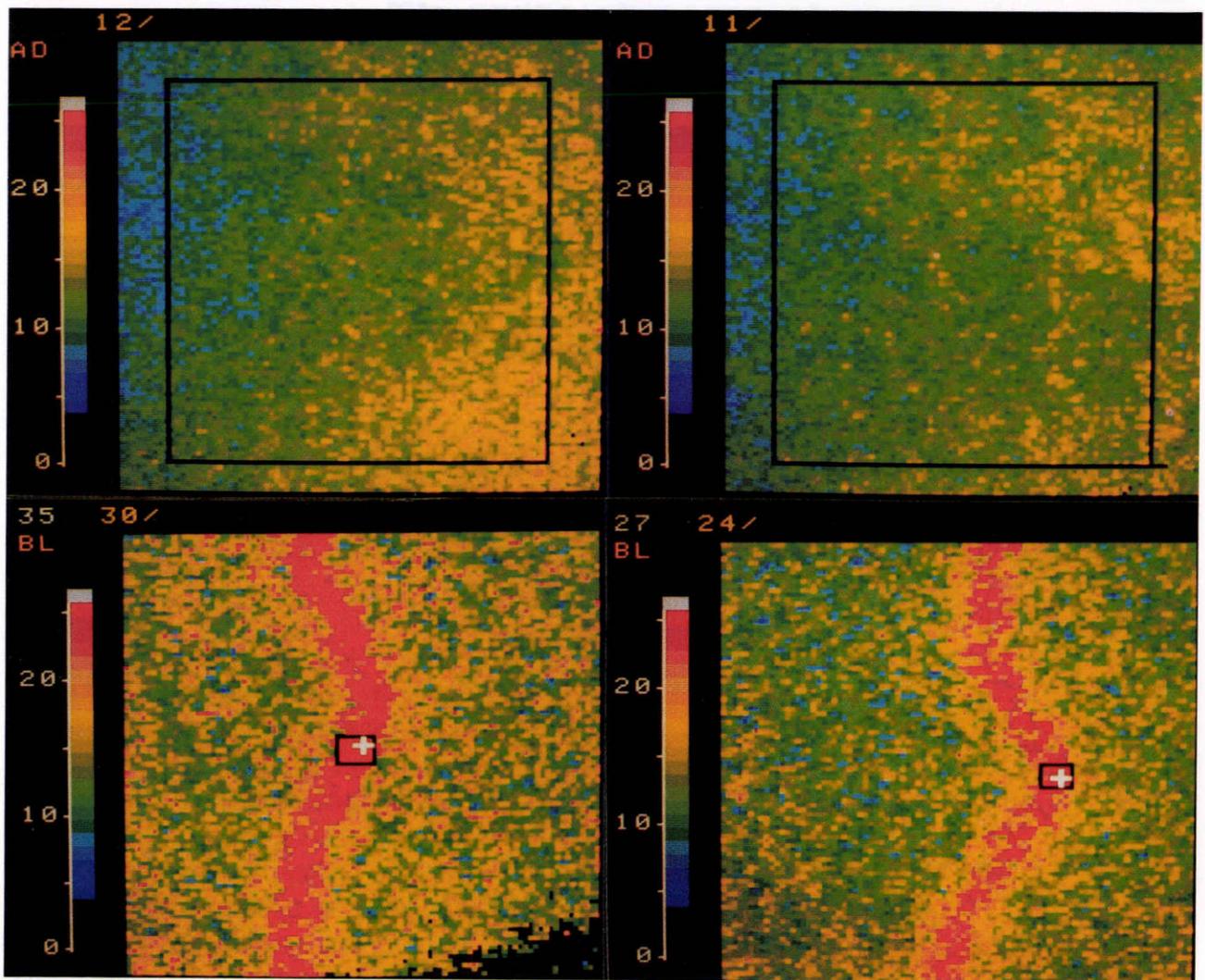


図2 血流速度の二次元表示.

左上は虹彩での点眼前に，右上は同部位のチモロール点眼後に測定された血流二次元マップである．各表示の左上の数字は，黒の四角形で囲まれた領域の平均値を示している．左下は房水静脈での点眼前に，右下は同部位のチモロール点眼後に測定された血流二次元マップである．各表示の左上の2個の数字の，左側が白十字の点の測定値であり，2番目が黒の四角形で囲まれた領域の平均値を示している．実際に用いた測定値の算出法は本文で述べた．

表1 チモロール点眼による全身への影響

	平均血圧 (mmHg)	心拍数 (/分)	眼 圧	
			チモロール眼 (mmHg)	対照眼 (mmHg)
点眼前	84.6±9.7	67.9±7.8	14.5±2.2	14.3±2.0
点眼後	83.6±7.9	62.3±7.1	11.6±2.5	14.3±2.0
%変化	-0.2±6.5	-8.2±3.9	-20.1±2.2	-0.9±10.5
対応のある t 検定	ns	p<0.002	p<0.001	ns

ns: 有意差なし

3. チモロール点眼による房水静脈血流への影響

房水静脈では，チモロール点眼後に最大血流速度である最大NB値が平均8%減少し(-1~-16%, p<0.02) (図4)，血管径には変化はなかったが，相対血流量は平均6%減少した(p<0.02) (表3)．なお，対照眼

ではいずれも有意な変化は認めなかった．

IV 考 按

レーザースペックル血流画像化法は末梢循環の極めて低速な血流速度を二次元的に測定するために開発された

表2 チモロール点眼による虹彩血流への影響

	血管径		相対血流量	
	チモロール眼 (μm)	対照眼 (μm)	チモロール眼 (10^3)	対照眼 (10^3)
点眼前	81.3 \pm 13.2	80.4 \pm 11.5	142 \pm 44	126 \pm 43
点眼後	82.0 \pm 12.8	80.3 \pm 10.1	134 \pm 43	127 \pm 42
%変化	1.0 \pm 2.6	2.7 \pm 3.8	-6.1 \pm 5.2	2.1 \pm 6.1
対応のあるt検定	ns	ns	p<0.02	ns

ns: 有意差なし

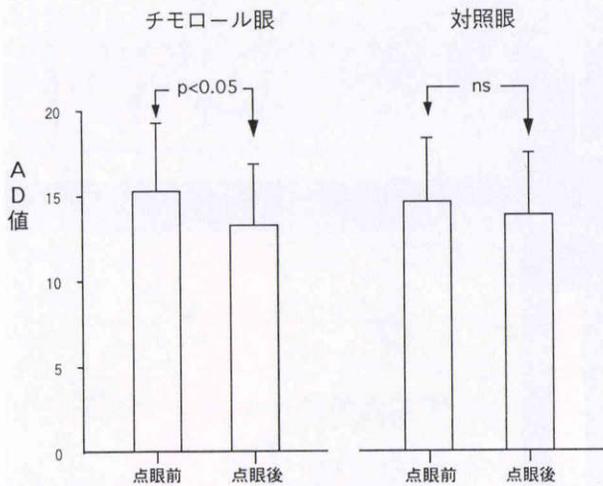


図3 虹彩の血流速度。

各8眼の測定。チモロールを点眼した眼では、点眼前に比べ点眼後に血流速度を示す average difference (AD) 値が有意に低下した。ns: 有意差なし

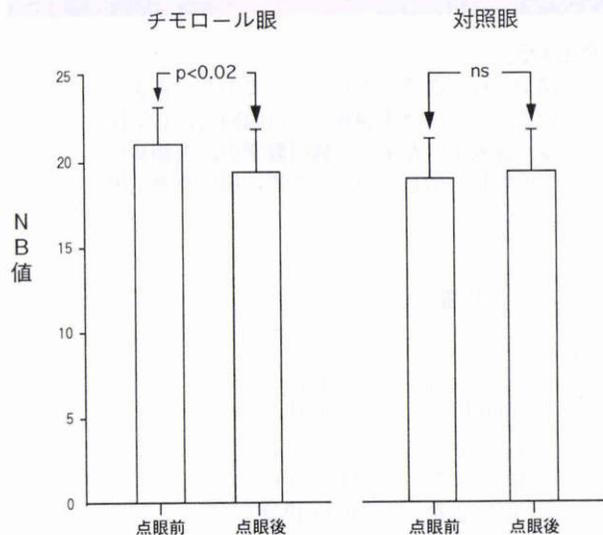


図4 房水静脈の血流速度。

各8眼の測定。チモロールを点眼した眼では、点眼前に比べ点眼後に血流速度を示す normalized blur (NB) 値が有意に低下した。ns: 有意差なし

方法であり、相対値ではあるが虹彩などの末梢循環測定が可能となった。また、画像解析法の改良により、房水静脈や網膜動脈などのより太い血管での血流速度の測

表3 チモロール点眼による房水静脈血流への影響

	虹彩での末梢血管抵抗	
	チモロール眼	対照眼
点眼前	4.95 \pm 1.70	4.95 \pm 1.46
点眼後	5.69 \pm 1.92	5.28 \pm 1.73
%変化	15.5 \pm 13.9	6.4 \pm 8.9
対応のあるt検定	p<0.05	ns

ns: 有意差なし

定も可能となった。本法の最大の利点は、測定結果が二次元表示されるため、薬剤などの付加前後の比較を行う場合に、画像から容易に、同一部位の測定値を選択できることである。ただし、測定値は相対値であるため、現時点では、単純な個体間の比較は不可能である。

チモロールは非選択的な β 遮断薬であり、 β_1 と β_2 遮断作用を有しており、緑内障の治療薬として使用されているが、その眼圧降下作用は房水産生の抑制によると考えられている⁶⁾。最近、緑内障の視機能障害に視神経乳頭部と網膜の循環障害が関与している可能性が検討され始め⁷⁾、血管拡張機能に關与する β_2 受容体の遮断作用を有するチモプトールの眼内循環への影響に興味を持たれている。また、 β_1 選択性の遮断薬であるベタキソロールはチモロールに比べ眼圧降下作用は少し低いが、視野障害の進行は遅かったとの報告⁸⁾もある。そのため、眼循環におけるチモロールの影響についてはこれまで多くの報告があるが、測定法とその測定部位により結果が大きく異なっている。

毛様体に関しては、Watanabeら⁹⁾のマイクロスフェア法で、また、さらにCollotonら¹⁰⁾、Langham¹¹⁾の眼球脈波を用いた方法で、チモロール点眼後に血流量の低下が生じたと報告されており、結果が一致している。我々の虹彩の測定では、血流速度が低下し、末梢血管抵抗も増加していたことから、チモロール点眼により虹彩血流量は減少すると考えられた。すなわち、チモロールの β_2 遮断作用により虹彩毛細血管の収縮が生じていることが強く疑われる。脈絡膜、毛様体、虹彩の一連のぶどう膜はほぼ同一の血管系に属しており、以上の結果は毛様体でもチモロール点眼により血流量は減少すると考えられ、これが房水産生の抑制に關与していることが推測された。

また、房水静脈の測定でも、チモロール点眼により心拍数が低下していたことから、点眼による全身的な循環動態への影響も無視は出来ない。しかしながら、生理食塩水を点眼した僚眼では房水静脈血流に変化がなかったことから、チモロール点眼をした眼での房水静脈血流量低下の主因はチモロールの局所作用と考えられた。また、血管径に変化がなかったことから、房水静脈の血流速度と血流量の低下は、チモロール点眼により房水産生の抑制が生じ、その結果として生じたと考えられた。なお、虹彩と房水静脈ともにチモロールによる循環の変化には個体差が認められ、今後は薬剤に対する感受性も同時に検討する必要があるかも知れない。

一方、チモロールの網膜循環への影響についての報告は大きく異なっている。Watanabeら⁹⁾のマイクロスフェア法ではチモロール点眼後に変化がなく、Richardら¹²⁾のビデオ蛍光造影を用いた方法では減少し、Grunwald¹³⁾のレーザードップラー法では増加し、Yoshidaら¹⁴⁾のレーザードップラー法では変化がなかったと報告している。何故このように結果が異なるかについては議論のあるところであるが、チモロール点眼の直接作用と間接作用が複雑に関与しているためと推測される。直接作用としては、今回の虹彩の測定で、末梢循環抵抗が増加し血流速度が低下していたため、網膜においても末梢循環抵抗が増加し血流量が低下する方向に作用すると考えられる。しかしながら間接作用としては、眼圧の有意な低下および脈絡膜血流量の低下が網膜循環の自己調節機能に作用して、網膜循環量を増加する方向に作用すると考えられる。このため、チモロールの網膜循環への作用については、今後も慎重な検討が必要と考えられる。

今回用いたレーザースペックル血流画像化法で、薬剤がヒトの眼循環に及ぼす影響を測定することが可能であった。しかしながら、循環の測定では脈動による変化をどのように処理するかが問題となる。今回の測定部位は虹彩の微小循環と房水静脈で脈動による変化が少ない部位であり、さらに、10回の測定の平均値を用いることによって脈動の影響を極力少なくできたと考えられる。今後、より詳細な循環動態を検討するためには現在の単発的な測定方法では限界があり、数秒間の連続測定が可能なりアルタイムの測定装置の開発が必要である。

稿を終えるにあたり、ご校閲頂きました吉田晃敏教授に感謝いたします。なお、本論文の要旨は第97回日本眼科学会総

会で発表した。

文 献

- 1) Fujii H, Nohira K, Yamamoto Y, Ikawa H, Ohura T: Evaluation of blood flow by laser speckle image sensing: Part 1. *Appl Opt* 26: 5321—5325, 1987.
- 2) 田川 博, 古川英樹, 藤居 仁, 横倉 隆: レーザースペックル血流画像化法—眼底血流画像化装置の開発. *Ther Res* 12: 3817—3824, 1991.
- 3) 古川英樹, 田川 博, 藤居 仁: レーザースペックル血流画像化法を用いた家兎虹彩血流速度の測定. *日眼会誌* 96: 872—877, 1992.
- 4) 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.
- 5) 岡本兼児, 小西直樹, 藤居 仁: イメージセンサと相関法を用いた血流計測. 第15回日本レーザー医学会大会論文集 (印刷中)
- 6) Yablonski ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, Becker B: A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humour dynamics. *Exp Eye Res* 27: 135—142, 1978.
- 7) Sponsel WE, DePaul KL, Kaufman PL: Correlation of visual function and retinal leukocyte velocity in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 109: 49—54, 1990.
- 8) Messmer C, Flammer J, Stumpf D: Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 112: 678—681, 1991.
- 9) Watanabe K, Chiou GCY: Action mechanism of timolol to lower the intraocular pressure in rabbits. *Ophthalmic Res* 15: 160—167, 1983.
- 10) Colloton E, Perkins ES: The effect of timolol on the intraocular pulse pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 102, 1986.
- 11) Langham M: The influence of timolol clonidine and aminoclonidine on ocular blood flow in the rabbit and human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 378, 1990.
- 12) Richard G, Weber J: Der Einfluss der Beta-blocker Timolol und Pindolol auf die retinale Hämodynamik—eine Video angiographische Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 190: 34—39, 1987.
- 13) Grunwald JE: Effect of timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713—1719, 1986.
- 14) Yoshida A, Fekete GT, Ogasawara H, Goger DG, Murray DL, McMeel JW: Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res* 23: 162—170, 1991.