

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

眼科臨床医報 (2002.02) 96巻2号:132～135.

ニプラジロール硝子体注入のネコ網膜循環への影響

長岡泰司、佐藤栄一、森文彦、吉田晃敏、坂本尚志

ニプラジロール硝子体注入のネコ網膜循環への影響

長岡 泰司*・佐藤 栄一*・森 文彦*
吉田 晃敏*・坂本 尚志**

Effect of intravitreal niprodirol on the retinal circulation in cats

Taiji NAGAOKA*, Eiichi SATO*, Fumihiko MORI*,
Akitoshi YOSHIDA* and Takashi SAKAMOTO**

I 緒 言

ニプラジロール（商品名；ハイパジール，興和新薬）は， α 遮断作用およびニトログリセリン様の血管拡張作用を併せ持つ非選択的 β 遮断薬であると報告されている¹⁾。このため，ニプラジロールは， β 遮断作用に基づく房水産生抑制および α 遮断作用に基づく房水流出促進による眼圧下降作用に加え， α 遮断作用およびニトログリセリン様の血管拡張作用により，血流量を増加させる可能性が考えられる。実際，ウサギで視神経乳頭部の血流量が増加すること²⁾，また，ネコで網膜および眼組織全体の血流量が増加すること³⁾が報告されている。また，摘出血管を用いた実験から，ニプラジロールは直接血管を拡張させる作用を有することが示されている⁴⁾。

近年，緑内障による視神経機能障害の発症に眼循環障害が関与していると考えられている。それに伴い，緑内障治療薬の眼循環に与える影響が注目されてきている。緑内障治療薬は眼圧を下降させるが，それは結果として眼灌流圧を上昇させ，それ自体が眼血流量を増加させる方向に働く。このため，緑内障治療薬の点眼による網膜循環への影響を評価するには，血流量の変化が，点眼薬の網膜血管への直接作用なのか，眼圧下降作用による二次的な結果なのかを正確に区別することはできない。

そこで今回我々は，生体におけるニプラジロールの網膜循環への直接作用をみるために，人と似た網膜血管の特徴を持つネコを用い，ニプラジロール点眼液を硝子体注入し，レーザードップラー眼底血流計を用いて経時的に網膜血流量を測定した。

II 実験方法

成ネコ12匹（体重2.0-4.0 kg）を対象とした。対象動

物の取り扱いに関しては，「動物の保護及び管理に関する法律（法律第105号）および「実験動物の飼育及び保管等に関する基準（総理府告示第6号）に基づき，動物愛護および倫理上十分な配慮の上，実験を行った。エンフルレンで吸入麻酔し，気管切開後臭化パンクロニウムにて非動化し，人工呼吸器（シナノ製作所）により呼吸管理し，実験を行った。大腿動脈に4Frカテーテルを挿入し，圧トランスデューサに連結し，ひずみ圧力用アンブ（日本光電）を介して得られた波形から，平均血圧と心拍数を測定した。さらに，前房内に26 G翼状針を穿刺し，圧トランスデューサに連結し，同様に眼圧を測定した。眼灌流圧は，平均血圧から眼圧を引いた値とした。

ネコをステレオ装置に固定後，0.5%トロピカマイドと0.5%塩酸フェニレフリンの合剤（ミドリンP，参天製薬）による散瞳を行い，レーザードップラー眼底血流計（CLBF model 100，キャノン）を用いて網膜血管径と血流速度を同時に測定した⁵⁾。測定には，視神経乳頭から1から2乳頭径離れた部位の網膜動脈を用いた。網膜血流量は，以下の式を用いて算出した⁶⁾。

$$\text{網膜血流量} = 1/2\pi \times (\text{血管径}/2)^2 \times (\text{血流速度})$$

使用薬剤として，0.25%ニプラジロール点眼液（商品名；ニプラジロール，興和新薬）を用いた。また，対照として，リン酸緩衝液（phosphate buffer saline：PBS）を用いた。100 μ l マイクロシリンジに30 G針を付け，角膜輪部の7 mm後方より硝子体内に穿刺し，PBS（n=6）およびニプラジロール（n=6）を各50 μ l硝子体内に注入した。眼底カメラで針の先が網膜表面近くにある事を確認したのち，一分間かけて注入した。注入前および注入後120分まで10分ごとに網膜血管径，血流速度，血流量を測定した。一回の測定では，連続三回の測定で得られた平均値を測定値とした。

得られた結果は平均値 \pm 標準誤差で表し，各測定値の有意差の検定は，各群における負荷前の値と負荷後の値との間で，反復測定データの分散分析を行った。郡内の

* 旭川医科大学眼科 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

** 同生理学第二教室

* Department of ophthalmology, Asahikawa Medical College

** Department of Physiology, Asahikawa Medical College

表 1 硝子体注入前後における平均血圧, 心拍数, 眼圧, 眼灌流圧の変化

	ニブラジロール群 (n=7)		PBS 群 (n=7)	
	注入前	注入120分後	注入前	注入120分後
平均血圧 (mmHg)	85.4±7.0	85.4±6.3	98.9±3.8	95.7±4.0
心拍数 (拍/分)	136.5±9.8	127.6±7.7	145.4±10.1	140.0±10.7
眼 圧 (mmHg)	12.8±1.6	9.5±0.7*	13.5±1.2	10.3±1.7*
眼灌流圧 (mmHg)	72.5±5.5	75.8±6.1	85.4±4.6	85.4±5.1

* p<0.05 (paired t test)

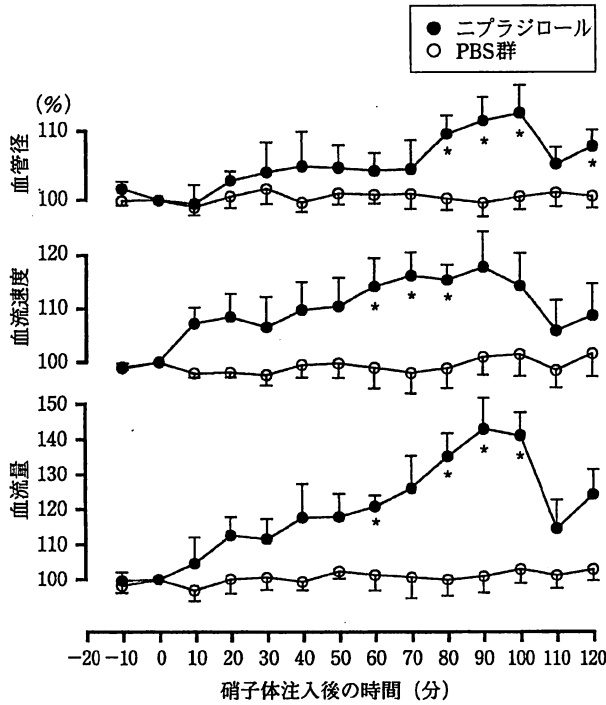


図 1 網膜動脈における硝子体注入後の血管径, 血流速度, 血流量の変化

比較は Dunnet 型の多重比較を実施した。危険率 5% 未満の場合を有意差ありと判定した。

III 結 果

点眼開始前では, いずれのパラメータについても, 両群間において有意差は認めなかった。硝子体注入後, 平均血圧および心拍数には, 両群ともに有意な変化は認めなかった (表 1)。眼圧は, 両群ともに, 硝子体注入120分後では有意に低下した。両群間で眼圧の変化に有意差は認めなかった。眼灌流圧は両群とも有意な変化を認めなかった。PBS 群では, 動脈および静脈において, 血管径, 血流速度, 血流量はいずれも注入前の値に比べ, 有意な変化を示さなかった (図 1)。ニブラジロール群では, 血管径は動脈では有意に増加し, 注入後100分で $12.7 \pm 4.1\%$ 増加した。一方静脈では血管径は注入前の値に比べ有意な変化をみとめなかった。血流速度は, 動

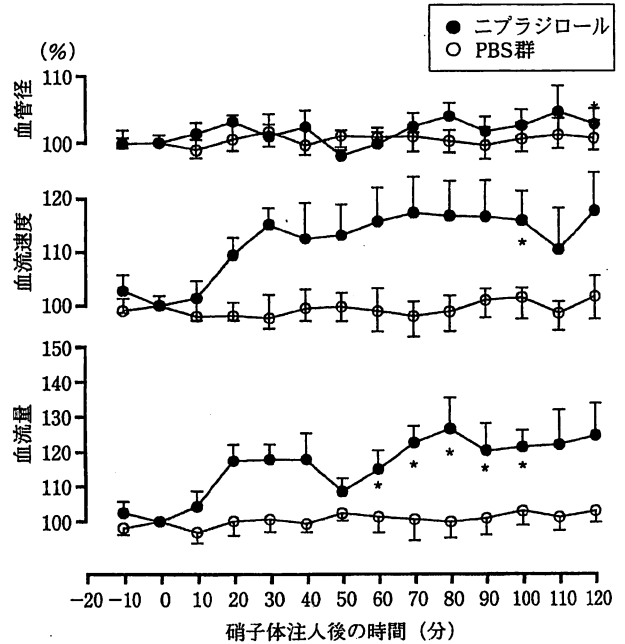


図 2 網膜静脈における硝子体注入後の血管径, 血流速度, 血流量の変化

脈および静脈ともに注入後有意に増加し, 動脈では注入後90分で $17.8 \pm 6.6\%$, 静脈では注入後100分で $15.9 \pm 5.4\%$ 増加した。血流量は注入後動脈および静脈ともに徐々に増加し, 動脈では注入後90分後に最大 $43.0 \pm 8.7\%$, 静脈では注入後80分後に最大 $26.5 \pm 8.9\%$ 増加した (図 2)。

IV 考 按

近年, 緑内障における眼循環の影響が注目され, 緑内障点眼薬の眼循環に与える影響が多く報告されているが, その結果は一致していない。例えば, 眼循環に与える影響を多く研究されているマレイン酸チモロール点眼液 (チモロール) においては, 我々は以前に健常者に対してチモロールを点眼し, 網膜血流量が減少することを報告している⁵⁾⁷⁾。一方 Glunwald らは, チモロール点眼により網膜血流量は増加していると報告し, その増加は眼圧下降による眼灌流圧の増加によるものと推測している^{8)~11)}。緑内障点眼薬は眼圧下降作用をもつため, 点眼薬の網膜循環への影響を評価する際には, 点眼薬の網

膜血管に対する薬理学的作用に加え、眼圧下降による眼灌流圧の二次的变化を考慮しなければならない。今回の結果から、ニブラジロールの硝子体注入により、網膜血流量が増加することが明らかとなった。また、ニブラジロール群ではPBS群に比べて、眼圧の変化には有意差がなく、網膜血流量が有意に増加したことから、ニブラジロール群で認められた血流量の増加は、眼圧低下に伴う眼灌流圧の増加による二次的な作用ではなく、ニブラジロールの網膜血管に対する直接作用によるものと推測された。

ニブラジロール硝子体注入により、網膜血流量は動脈で43.0%、静脈で26.5%増加した(図1, 2)。沢登らは、ニブラジロールをネコ眼に点眼して網膜組織血流量を測定し、点眼一時間後で36.1%増加したと報告している³⁾。我々は注入後120分まで10分間隔で連続的に測定しているが、彼らは点眼後一時間しか測定していない点や、投与経路や血流量の測定法の違いなどがあるが、血流量の増加の程度については、彼らの結果は我々の結果とほぼ一致している。

今回我々は実際に網膜組織におけるニブラジロールの濃度を測定してはいないが、0.25%ニブラジロール点眼液のモル濃度は 7.66×10^{-3} Mであり、ネコ眼にニブラジロールを50 μ l点眼した場合、硝子体の容量は約2.5 mLと仮定すると、網膜に達した際の濃度は約 1.5×10^{-4} Mと計算される。イヌ網膜動脈切片を用いた実験では、ニブラジロールは 10^{-9} から 10^{-5} Mの間で濃度依存性に弛緩作用が認められており⁴⁾、今回用いたニブラジロールの濃度は、網膜血管に直接作用を及ぼすのに十分な濃度であったと推測される。ニブラジロールによる血管拡張には、ニブラジロールが放出した一酸化窒素(NO)も関与している可能性がある⁴⁾とされ⁴⁾、今回観察された網膜血流の増加は、硝子体注されたニブラジロールから産生されたNOが網膜血管に直接作用した結果である可能性がある。一方、ニブラジロールは α 受容体遮断作用を併せ持つとされており¹⁾、この作用も網膜血流増加に関与している可能性がある。今回の結果から、ニブラジロールが網膜血管に直接作用すれば、網膜血流量の増加が期待できることが示された。今後、どのような機序で血管拡張が引き起こされているか、NO合成酵素阻害剤や α 受容体阻害剤などを用いて検討していきたい。

今回ニブラジロール群のみならずPBS群でも有意に眼圧が低下したことから、この眼圧の低下はニブラジロールのもつ眼圧下降作用ではないと考えられる。今回の実験ではエンフルレンを吸入麻酔薬として用いたが、吸入麻酔薬により時間経過とともに徐々に眼圧が減少すると報告されている¹²⁾ため、眼圧の低下は吸入麻酔薬の影響であった可能性が考えられる。眼圧の下降は、結果的に眼灌流圧を上昇させ血流量を増やす方向に働くと考えられるが、PBS群では網膜血流量に有意な変化を認

めなかったことから、今回観察された程度の眼圧変化では、ハイパジール硝子体注入による網膜血流量の変化にあまり影響を与えなかったと考えられる。

ニブラジロール群では平均血圧、心拍数はともに低下しなかったことから、ニブラジロールの硝子体注入による全身循環への影響は明らかではなかった。一方、沢登ら³⁾は、ニブラジロール50 μ lをネコに点眼すると、血圧に変化はなかったが、心拍数は有意に減少すると報告し、その減少は点眼薬の β 遮断作用によるものと推測している。全身循環の変化も網膜循環に影響を与えることから、緑内障点眼薬の眼局所における影響を評価するためには、硝子体注入による網膜循環測定が有用であると考えられた。

以上の結果から、ニブラジロールは網膜血管に直接作用すると網膜血流量を増加させることが示された。緑内障の発症・進展に重要な網膜循環を改善させる緑内障治療薬として有効であると考えられた。

V 結 語

生体におけるニブラジロールの網膜循環への直接作用をみるために、ニブラジロール点眼液をネコ硝子体に注入し、レーザードップラー眼底血流計を用いて、網膜血管径、血流速度、血流量を測定した。硝子体注入後、血管径は動脈では注入後100分で $12.7 \pm 4.1\%$ 増加した。一方静脈では血管径は注入前の値に比べ有意な変化をみとめなかった。血流速度は、動脈では注入後90分で $17.8 \pm 6.6\%$ 、静脈では注入後100分で $15.9 \pm 5.4\%$ 増加した。血流量は動脈では注入後90分後に最大 $43.0 \pm 8.7\%$ 、静脈では注入後80分後に最大 $26.5 \pm 8.9\%$ 増加した。今回の結果から、ニブラジロールの硝子体注入により、網膜血流量が増加することが明らかとなった。また、ニブラジロール群では対照群に比べて、眼圧の変化には有意差がなく、網膜血流量が有意に増加したことから、ニブラジロール群で認められた血流量の増加は、眼圧低下に伴う眼灌流圧の増加による二次的な作用ではなく、ニブラジロールの網膜血管に対する直接作用によるものと推測された。

文 献

- 1) Uchida Y, Nakamura M, Shimizu S, Shirasawa Y, Fujii M: Vasoactive and β -adrenoceptor blocking properties of 3,4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran(K-351), a new antihypertensive agent. Arch Pharmacodyn Ther 262: 132-149, 1983.
- 2) 富田 憲, 高田美貴子, 玉置泰裕, 新家 眞, 沢登公勇, 水野 憲, 他: KT-210 (Nipradilol点眼液)の家兔視神経乳頭末梢循環に対する作用。薬理と治療 24: 45-48, 1996.
- 3) 沢登公勇, 大久保正人, 浅沼章宗, 木全秀樹, 滝本正美: KT-210 (Nipradilol点眼液)のネコ眼組織血流に対す

- る作用. 薬理と臨床 24: 39—43, 1996.
- 4) Okamura T, Kitamura Y, Uchiyama M, Toda M, Ayajiki K, Toda N: Canine retinal arterial and arteriolar dilatation induced by Nipradilol, a possible glaucoma therapeutic. *Pharmacology* 53: 302—310, 1996.
 - 5) Yoshida A, Ogasawara H, Fujio N, Konno S, Kitaya N, Kagawa H, et al: Comparison of short-and long-term effects of betaxolol and timolol on human retinal circulation. *Eye* 12: 848—853, 1998.
 - 6) Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger DG, Sebag J, Weiter JJ: Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 58—65, 1989.
 - 7) Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, Murray DL, McMeel JW: Effect of timolol on human retina, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmol Res* 23: 162—70, 1991.
 - 8) Grunwald JE: Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1713—9, 1986.
 - 9) Grunwald JE: Topical timolol and the human retinal circulation. *Surv Ophthalmol* 33 Suppl: 415—6, 1989.
 - 10) Grunwald JE: Effect of timolol maleate on the retinal circulation of human eyes with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 521—6, 1990.
 - 11) Grunwald JE: Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 32: 39—45, 1991.
 - 12) Jia L: Effect of general anesthetics on IOP In rats with experimental aqueous outflow observation. *IOVS* 41: 3415—3419, 2000.
-