

有色家兎におけるクロニジン (α_2 -agonist) の
眼圧降下作用機序について (図 4, 表 3)

正岡 佳樹・中田 勝義・植田 俊彦 (昭和大学眼科学教室)
小出 良平・稲富 誠・深道 義尚

内田 英二・小口 勝司・安原 一 (昭和大学医学部第二薬理学教室)

Possible Mechanism of the Ocular Hypotensive Effect
of Clonidine in the Pigmented Eye Rabbit

Yoshiki Masaoka, Katsuyoshi Nakata, Toshihiko Ueda,

Ryohei Koide, Makoto Inatomi, Yoshinao Fukado,

Eiji Uchida*, Katsuji Oguchi* and Hajime Yasuhara*

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Showa University

*Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University

要 約

有色家兎を用いてクロニジンの眼圧降下作用機序を調べた。種々濃度のクロニジン20 μ lを点眼あるいは口腔内に投与し、両眼の眼圧を経時的に測定した。次に両側の上頸部交感神経節を切除して同様の実験を行った。この結果点眼投与での投与眼では、0.3%で有意な眼圧降下を示したのみで、0.5%、1.0%では眼圧は低下しなかった。0.1%では逆に上昇傾向が認められた。それに対し、非投与眼では濃度に相関した有意な眼圧降下が認められ、この降下はいづれの濃度においても投与眼よりも大きかった。0.3%クロニジン口腔内投与では、両眼ほぼ同等の眼圧降下が得られた。両側上頸部交感神経節切除により、クロニジンの眼圧降下は点眼、口腔内投与と共にまったく認められなくなった。なお、眼圧降下は血圧降下の2次作用ではなかった。以上の結果より、クロニジンの眼圧降下作用機序には中枢を介する交感神経系が関与していることが示唆された。(日眼 92: 1503—1509, 1988)

キーワード：クロニジン，眼圧，上頸部交感神経節切除，有色家兎

Abstract

It is reported that clonidine has been shown to reduce intraocular pressure (IOP), but the mechanism has not been elucidated in detail. In this study, the influences of sympathetic ganglionectomy on the ocular hypotensive effect of clonidine in the pigmented eye rabbit were investigated. Male pigmented eye rabbits were used throughout the experiments. For measurement of IOP, an Applanation Pneumatograph was used. Rabbits were given 20 μ l of clonidine topically or orally. After topical administration, IOP in the instilled eye increased with 0.1% clonidine and decreased with 0.3% clonidine, while no significant change compared to the control was observed with 0.5 and 1.0% clonidine. On the other hand, IOP in the untreated eye decreased with clonidine dose-dependently. Bilateral ganglionectomy caused no effect of topical administration of clonidine on IOP in the untreated eye, while significant increase in IOP was observed in the treated eye. With oral administra-

別刷請求宛先：〒142 東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学医学部眼科学教室 正岡 佳樹
(昭和63年5月17日受付)

Reprint requests to: Yoshiki Masaka Dept. of Ophthalmol., School of Med., Showa Univ.
1-5-8Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

(Accepted for publication May 17, 1988)

tion of clonidine, IOP significantly decreased, and this decrease in IOP was diminished by bilateral ganglionectomy. These results indicate that ocular sympathetic innervation via the central nervous system may contribute to the IOP-lowering effect of clonidine. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1503-1509, 1988)

Key words: clonidine, intraocular pressure, superior cervical sympathetic ganglionectomy, pigmented eye rabbit

I 緒 言

交感神経作動薬や β -blocker には眼圧降下作用があり、現在緑内障治療薬として重要な位置を占めている。交感神経作動薬は交感神経系の α -および β -receptor を介して発現するが、交感神経系および眼内組織における α -、 β -receptor の分布状態には動物種差¹⁾²⁾がかなりある為、動物実験の結果を人眼に直接あてはめて考えることは困難である。 α -、 β -receptor はさらに、 α_1 -、 α_2 -、 β_1 -、 β_2 -receptor の subtype があり、各 receptor の agonist, antagonist に属する薬物が、眼房水動態に如何に影響を与えるかが検討¹⁾³⁾⁻⁹⁾されているが、まだ不明な点も多くまた単に receptor theory で説明できないのが現状である。

クロニジンは α_2 -agonist であり、1962年充血除去剤として製造されたが降圧作用のあることがわかり、中枢性の降圧剤として内科臨床で広く使用されている。1966年 Makabe は動物で眼圧降下作用があることを初めて報告した。それ以後クロニジンの眼圧降下作用および作用機序の検討がおこなわれ¹⁰⁾⁻¹⁶⁾、人眼においても報告¹⁷⁾⁻²⁰⁾されている。1976年 Allen と Langham¹²⁾は、クロニジンの眼圧降下に正常な交感神経系が必要であることを、上頸部交感神経節切除により示すとともに、中枢の α_2 -receptor の関与の可能性について報告した。

今回我々は、クロニジンの眼圧降下における交感神経系の影響について実験動物として家兎を用いて検討したので報告する。

II 対象および実験方法

1) 実験動物と薬剤

雄性の正常有色家兎(体重2.0~3.0kg)を実験動物として用いた。使用薬剤は α_2 -agonist clonidine hydrochloride [2-(2, 6dichlorophenylamino) 2-imidazoline hydrochloride] (以下クロニジンとよぶ)を用いた。

2) 投与方法

基剤に0.1M リン酸緩衝液 (pH7.4) を用い、0.1, 0.3, 0.5, 1.0%の各濃度のクロニジン溶液を作成し、各々20 μ l を片眼に点眼あるいは口腔内に単回投与を行った。口腔内投与は0.3%クロニジンのみとした。対照として基剤である0.1M リン酸緩衝液を使用した。

3) 眼圧測定

西田式固定器を使用し、覚醒状態の有色家兎の両眼の眼圧を投与後4時間まで経時的に Alcon 社製 Applanation pneumatonograph を使用して測定した。

毎回測定前に、0.4%塩酸オキシプロカイン20 μ l を点眼して角膜の表面麻酔を行った。また、眼圧の日内変動も考慮にいれ同じ時間帯で行った。データは初期眼圧との変化量で平均値 \pm 標準誤差 (Mean \pm S.E.) であらわした。

4) 上頸部交感神経節切除

Pentobarbital (30mg/kg) を耳静脈より注射して麻酔し、外科的に両側の神経節の摘出を行った。術後早期には麻酔および手術浸襲によるストレス状態にあること²⁵⁾と上頸部交感神経切除による眼圧変化¹⁶⁾²³⁾がある為、少なくとも1週間経過を観察し、術前とはほぼ同値の初期眼圧が得られてから、0.3%クロニジンの投与を行った。

5) 血圧測定

Pentobarbital 麻酔下で股動脈にカニューレを挿入し、Transducer に接続して測定した。

III 結 果

1) 点眼投与

各濃度のクロニジン20 μ l を片眼に投与した際の眼圧の変化を投与眼(図1)、非投与眼(図2)に分けて示した。また最大の眼圧変動値を表1に示した。投与眼では0.3%群で投与後45分において有意に眼圧は降下した ($p < 0.01$) が、0.5%、1.0%群とより高濃度ではかえって眼圧降下は認められなかった。一方、最小濃度の0.1%群では投与後90分まで眼圧は有意に上昇

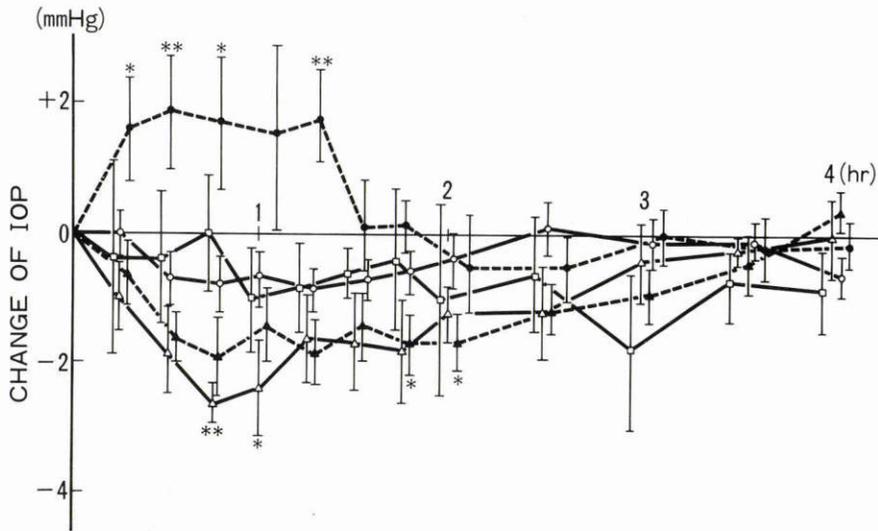


図1 クロニジン点眼による眼圧変化 (投与眼)
 CONTROL ○—○, 0.1%Clonidine ●……●, 0.3%Clonidine △—△, 0.5%
 Clonidine ▲……▲, 1.0%Clonidine □—□
 *p<0.05, **p<0.01, Mean±S.E.

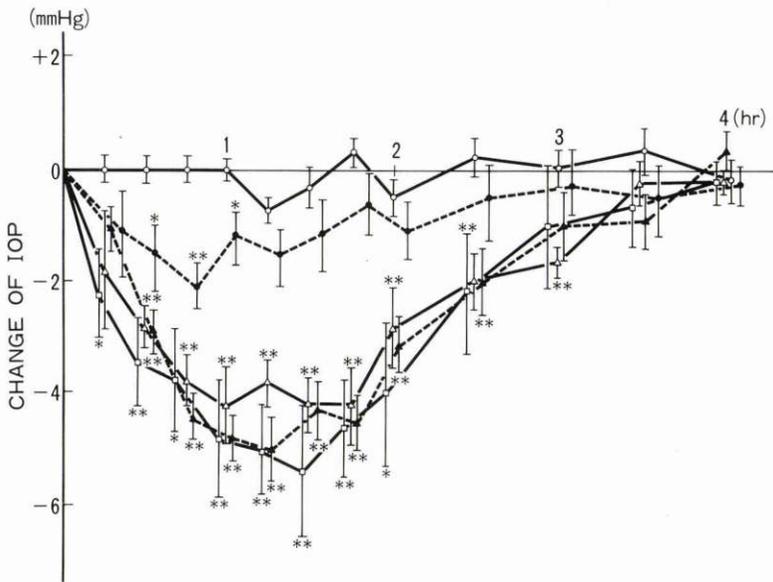


図2 クロニジン点眼による眼圧変化 (非投与眼)
 CONTROL ○—○, 0.1%Clonidine ●……●, 0.3%Clonidine △—△, 0.5%
 Clonidine ▲……▲, 1.0%Clonidine □—□
 *p<0.05, **p<0.01, Mean±S.E.

($p < 0.01$) した (図1, 表1).

非投与眼では, 各群とも眼圧はすみやかに降下し, この降下はいづれの濃度においても投与眼よりも大き

かった. 最大眼圧降下は各群とも投与後60~120分に認められ, また濃度と相関していた. 投与後約4時間で投与前値に復した (図2, 表1).

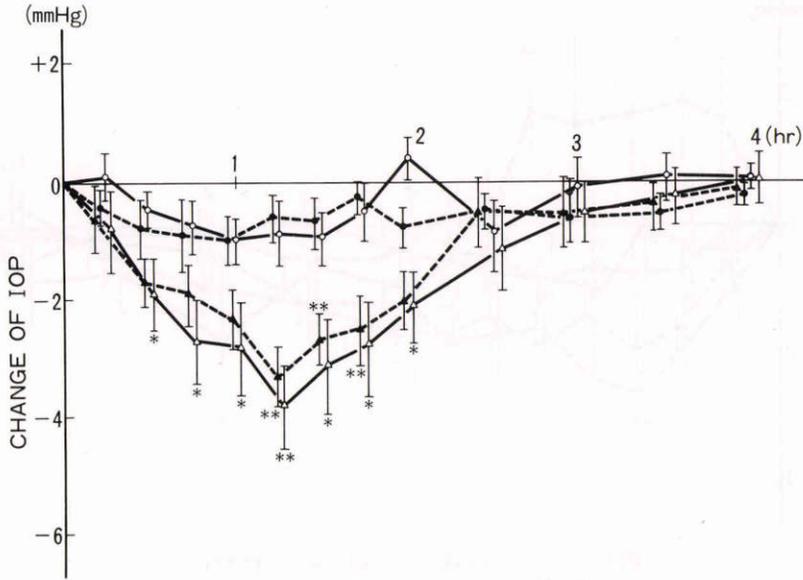


図3 0.3%クロニジン口腔内投与による眼圧変化
 CONTROL R ○——○, L ●……●, 0.3%Clonidine R △——△, L ▲……▲
 *p<0.05, **p<0.01, Mean±S.E.

表1 クロニジン点眼における最大眼圧変化
 **p<0.01, Mean±S.E.

	投与眼		非投与眼	
	投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)	投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)
Control (buffer) (n=10)	19.5±0.7	-0.9±0.3	19.3±0.6	-0.7±0.2
0.1%クロニジン(n=5)	18.8±1.4	1.8±0.9**	19.4±0.8	-2.2±0.5**
0.3%クロニジン(n=5)	20.2±0.7	-2.6±0.3**	20.2±0.5	-4.2±0.7**
0.5%クロニジン(n=10)	19.5±0.4	-1.9±0.6	19.4±0.3	-5.0±0.6**
1.0%クロニジン(n=5)	19.6±1.0	-1.0±0.8	19.2±0.9	-5.4±1.2**

表2 両側上頸部交感神経節切除の口腔内投与に対する影響
 *p<0.05, **p<0.01, Mean±S.E.

	右眼		左眼		
	投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)	投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)	
無処置	Control (n=10) (buffer)	20.0±0.9	-1.0±0.4	21.0±0.8	-1.0±0.4
	0.3%クロニジン(n=10)	20.0±0.6	-3.8±0.7**	19.0±0.5	-3.3±0.5**
両側上頸部交感神経節切除	Control (n=6) (buffer)	20.0±0.5	-0.7±0.4	21.0±0.4	-0.8±0.4
	0.3%クロニジン(n=6)	20.0±0.2	-1.3±0.7	19.0±0.4*	-0.8±0.3

2) 口腔内投与

点眼実験において投与眼, 非投与眼ともに有意な眼圧降下が認められた0.3%クロニジン20μlと同量を口腔内に投与した際の両眼の眼圧変化を図3に示した。両眼ほぼ同等の眼圧降下(p<0.01)が認められ, 投与後約3時間で投与前値に復した。最大眼圧降下は投与後75分の3.8±0.7mmHgで, 点眼投与の投与眼の2.6±0.3mmHgより大きく, 非投与眼の4.2±0.7mmHgと大差なかった(図3, 表2)。

3) 両側上頸部交感神経節切除の影響

切除後0.3%クロニジン20μlを片眼に点眼投与すると, 切除前に非投与眼に認められた顕著な眼圧降下は全く消失した。投与眼においては逆に若干の眼圧上昇

表3 両側上頸部交感神経節切除の点眼投与に対する影響
 *p<0.05, Mean±S.E.

	投与眼		非投与眼	
	投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)	投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)
Control (buffer) (n=6)	20.0±0.4	-0.3±0.4	20.0±0.6	-0.7±0.2
0.3%クロニジン(n=12)	19.0±0.6	1.3±0.6*	18.0±0.6	-1.4±0.7

の傾向を示し, 最大の眼圧上昇値は1.3±0.6mmHg(p<0.05)であった(図4, 表3)。

口腔内投与においても, 切除前に認められた両眼同

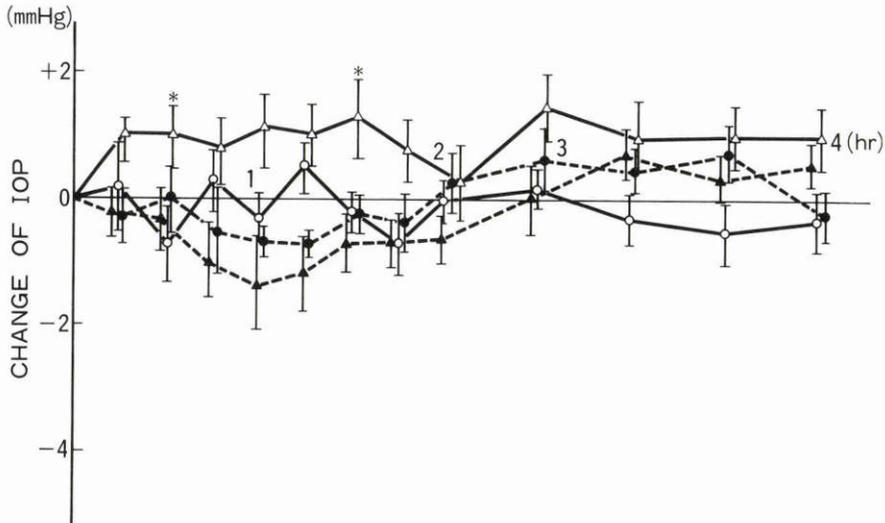


図4 両側上頸部交感神経節切除の0.3%クロニジン点眼投与に対する影響
 CONTROL, TREATED EYE ○—○, UNTREATED EYE ●……●, 0.3%
 Clonidine, TREATED EYE △—△, UNTREATED EYE ▲……▲
 *p<0.05, Mean±S.E.

等な眼圧降下は全く消失した(表2).

4) 血圧への影響

今回実験に使用した投与量では、点眼、口腔内投与とも投与後60分以内で有意な血圧の変動は認められなかった。

IV 考 按

著者らは、今回有色家兎を使用して、クロニジンの眼圧降下に対する交感神経系の影響を検討した。薬剤の点眼投与による効果を検討する上で、投与眼を実験眼、他眼を対照眼として投与眼への影響のみが論じられる傾向があったが、最近エピネフリン¹¹⁾チモロール¹⁷⁾等の眼圧降下剤で非投与眼の眼圧が低下したとの報告があり、クロニジンにおいても両眼の眼圧を検討することが作用機序解明において特に重要と考えられ、今回の実験では両眼を実験眼とした。

点眼投与の結果から、特に注目すべきことは、投与眼ではほとんど有意な眼圧降下が得られなかったのに対し、逆に非投与眼では著明な濃度と相関した眼圧降下が認められたことである。一方、投与眼では最小の濃度(0.1%)で眼圧は上昇する傾向があり、最大の濃度(1.0%)では全く眼圧は低下しておらず濃度との相関はなかった。0.3%では眼圧降下が若干認められたが、上頸部交感神経節切除後の投与では逆に上昇の傾

向を示した。このような眼圧降下薬の作用が非投与眼にも影響するという報告はクロニジン³⁾¹²⁾¹⁵⁾のみならず、他の薬物においても報告されているが^{21)~23)}、そのメカニズムについての詳細な検討は未だなされていない。Innemeerは、放射性物質(¹⁴C)でラベルしたクロニジンを投与して、中枢および眼内の分布及び眼圧降下作用を検討した。その結果、眼内のクロニジンの濃度と眼圧降下に相関がないこと、点眼においても中枢に分布すること、また反対眼への移行はほとんど認められなかったことから、クロニジンの眼圧降下はクロニジンの眼内での直接作用ではなく、中枢作用によるものであると結論している¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾。今回の我々の実験でも投与経路を変え、点眼と同量の0.3%クロニジン20mlを口腔内に投与した結果、両眼の眼圧はほぼ同等に低下し、最大眼圧降下も 3.8 ± 0.7 mmHgと点眼投与した場合の非投与眼での 4.2 ± 0.7 mmHgと差がなかった。このように点眼、口腔内と投与経路は異なっても体外に薬物が損失されなければ、体内にとりこまれた量は同じでありほぼ同等の効果が得られている。つまり、クロニジンの眼圧降下作用は、眼内にとりこまれた量と相関はなく、作用点は少なくとも眼内の α_2 -receptorではないと考えられる。次に、作用点が中枢の α_2 -receptorであるとするならば、眼内の房水循環動態に影響を与える経路が問題となる。今回の実験で

上頸部交感神経節切除により、点眼、口腔内投与とも眼圧降下が全く消失した結果より、上頸部交感神経節を含めた交感神経系がその遠心路であると考えられる。従って、非投与眼では中枢作用のみが直接現われ、投与眼では、中枢、末梢作用の両者が混在して現われていると解釈できる。また、以前にクロニジン点眼投与で両眼ほぼ同等に眼圧が降下³⁾¹²⁾¹⁵⁾したとの報告や、上頸部交感神経節切除により眼圧降下が減弱したことから、中枢及び交感神経系がクロニジンの眼圧降下に部分的にも関与しているとされている。今回の我々の実験の結果からは、クロニジンの眼圧降下における作用機序として中枢及び交感神経系の関与が非常に大きいことが示唆された。しかし、クロニジンが中枢の α_2 -receptorを刺激し、末梢の交感神経の緊張を低下させることが、眼内の房水動態にどのような影響を与えているかは、不明な点が多く、フルオフォトメトリー等を用いた詳細な検討が今後の課題である。

今回の実験からクロニジンの末梢作用による効果を直接論じることはできないが、投与眼において、眼圧降下作用が現われにくいのは投与眼では眼内あるいは眼外部を含めた末梢の α_2 -receptorに対する直接作用、すなわち眼圧降下に対する何らかの抑制作用が働いている可能性が考えられる。点眼投与で投与直後に一過性に眼圧の上昇が認められ、これは piperoxane, phenoxybenzamine, yohimbine 等の α -blockerや、d-tubocurarine, gallamine等の筋弛緩薬の前処置で抑制されることから、その現象が眼瞼や外眼筋の収縮によるものである³⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾といった報告もある。末梢作用が眼圧降下を抑制するのか、あるいは直接眼圧を上昇させる働きがあるのか、今後の検討が必要である。

クロニジンは中枢性の強力な降圧剤であり、眼圧降下は血圧降下の2次作用とも考えられる。今回の結果から明らかなように、眼圧降下は点眼、口腔内投与のいずれにおいても投与15分後より始まり、最大眼圧降下も60分で認められた。それゆえ、血圧降下が眼圧降下に先行するならば、血圧測定は投与後60分までで十分と思われた。そこで、実際に使用した用量を点眼、口腔内に投与し、血圧の変化を測定した結果、有意な血圧降下は認められなかった。このことからクロニジンによる眼圧降下は血圧降下の2次作用ではないと思われ、緒家の結論¹⁰⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁷⁾と一致している。

最後に、冒頭でも述べたように交感神経作動薬や β -blockerの眼圧に対する影響は非常に複雑で、単にreceptor theoryだけで説明できないのが現状である。

チモロールにおいても点眼で両眼の眼圧がほぼ同等に降下するとの報告²²⁾があり、Liuら²³⁾は片側の上頸部交感神経節切除により、チモロールによる眼圧降下が減弱することから、正常な交感神経支配が必要であると結論した。このように、交感神経作動薬の α -, β -receptorの眼圧に及ぼす影響を検討する上で、末梢レベルのみでなく、中枢の α -, β -receptorが作用点となり上頸部交感神経節を含めた交感神経系が遠心路となることを考慮して、今後展開していくべきだと考える。

文 献

- 1) 新家 真, 高瀬正弥: 交感神経作動薬および β 受容体遮断剤の人間房水動態に及ぼす作用. 日眼 84: 1436—1446, 1980.
- 2) 赤木好男, 佐々木研二, 小玉裕司他: 日本ザルの房水産生・流出領域における交感神経の分布について. 日眼 85: 1339—1349, 1981.
- 3) Innemee HC, de Jonge A, van Meel JCA, et al: The effect of selective α_1 - and α_2 -adrenoceptor stimulation on intraocular pressure in the conscious rabbit. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 316: 294—298, 1981.
- 4) Chiou GCY: Effects of α_1 and α_2 activation of adrenergic receptors on aqueous humor dynamics. Life Sci 32: 1699—1704, 1983.
- 5) Smith BR, Murray DL, Leopold IH: Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. Arch Ophthalmol 97: 1933—1936, 1979.
- 6) Lee DA, Brubaker RF: Effect of phenylephrine on aqueous humor flow. Curr Eye Res 2: 89—92, 1982.
- 7) 古暮弘之, 村上喜三雄, 安孫子保: Labetalolの家兎眼圧降下作用について. 日眼 84: 1450—1452, 1980.
- 8) Miich H, Nagataki S: Effects of pilocarpine, salbutamol and timolol on aqueous humor formation in cynomolgus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 1269—1275, 1983.
- 9) van Pinxteren PCM: Hypotensive effects after topical and intra-arterial administration of α -adrenergic agonists in isolated perfused rabbit eyes. Ophthalmic Res 17: 349—353, 1985.
- 10) Innemee HC, van Zwieten PA: The central ocular hypotensive effect of clonidine. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 210: 93—102, 1979.
- 11) Innemee HC, van Zwieten PA: The distribution in the eye and the effect on intraocular pressure of clonidine. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 209: 189—198, 1979.
- 12) Allen RC, Langham ME: The intraocular

- pressure response of conscious rabbits to clonidine. *Invest Ophthalmol* 15: 815—823, 1976.
- 13) **Inneme HC, van Zwieten PA**: An increase in intraocular pressure due to clonidine. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 207: 149—156, 1978.
 - 14) **Inneme HC, van Zwieten PA**: The influence of clonidine on intraocular pressure. *Doc Ophthalmol* 46: 309—315, 1979.
 - 15) **Inneme HC, Hermans AJM, van Zwieten PA**: The influence of clonidine on intraocular pressure after topical application to the eyes of anesthetized cats. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 212: 19—27, 1979.
 - 16) **Inneme HC, van Ommeren JD, van Zwieten PA**: The influence of acute and chronic cervical sympathectomy on the ocular hypotensive effect of clonidine. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 212: 11—18, 1979.
 - 17) **Krieglstein GK, Langham ME, Leydhecker W**: The peripheral and central neural actions of clonidine in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 149—158, 1978.
 - 18) **Lee DA, Topper JE, Brubaker RF**: Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp Eye Res* 38: 239—246, 1984.
 - 19) **Harrison R, Kaufmann CS**: Clonidine-effects of a topically administered solutin on intraocular pressure and blood pressure in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95: 1368—1373, 1977.
 - 20) **Hodapp E, Kolker AE, Kass MA, et al**: The effect of topical clonidine on intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 99: 1208—1211, 1981.
 - 21) 植田俊彦, 小出良平, 萩原高士他: 正常眼に及ぼす抗緑内障点眼薬の影響. *あたらしい眼科* 2: 583—585, 1985.
 - 22) **Radius RL, Diamond GR, et al**: Timolol. *Arch Ophthalmol* 96: 1003—1008, 1978.
 - 23) **Liu JHK, Bartels SP, Neufeld AH**: Effects of timolol on intraocular pressure following ocular adrenergic denervation. *Curr Eye Res* 2: 89—92, 1982.
 - 24) 植田俊彦, 中村丹雄, 小出良平他: エピネフリンの点眼効果と血中濃度. *あたらしい眼科* 3: 380—382, 1986.
 - 25) **Waitzman MB**: Hormonal interaction and ocular pressure in bilateral cervical sympathetic ganglionectomized rabbits. *Metab Pediat Ophthalmol* 4: 19—23, 1980.