

クロニジンの眼圧降下機序における頸部交感神経節の役割

飯塚 隆¹⁾, 小池 昇¹⁾, 森脇 康栄¹⁾, 植田 俊彦¹⁾, 小出 良平¹⁾
 稲富 誠¹⁾, 深道 義尚¹⁾, 内田 英二²⁾, 小林 真一²⁾, 小口 勝司²⁾
 安原 一²⁾, 久光 正³⁾, 武重 千冬³⁾

¹⁾昭和大学医学部眼科学教室, ²⁾同 薬理学教室, ³⁾同 生理学教室

要 約

Clonidine (α_2 -agonist) による眼圧降下機序における頸部交感神経節のはたす役割について検討した。有色家兎を対象とし無処置群, 頸部交感神経の節前線維切断群, 節自体を切除した群にわけた。片側点眼し, 両側の眼圧変化について検討した。無処置群では片側点眼にて両眼の眼圧降下を示し特に非点眼側のほうが降下の割合は大きかった。両側節前線維を切断し神経節より上位の支配を除いた場合, 非点眼側で眼圧降下を示し, 次に yohimbine を口腔内前投与し clonidine を点眼すると, yohimbine の投与濃度に応じて非点眼側では眼圧降下が消失する傾向を示した。両側神経節を切除した場合, clonidine を点眼しても非点眼側での眼圧の変化は認められなくなった。Clonidine 片側点眼による両側の眼圧降下作用機序の中には交感神経節に直接作用する機序も存在し, これが yohimbine で遮断できたことより, α_2 作用による可能性が示唆された。(日眼会誌 96: 146-151, 1992)

キーワード: α_2 -受容体, クロニジン, 眼圧, 頸部交感神経節, 有色家兎

The Role of Sympathetic Cervical Ganglion in the Effect of Clonidine for Lowering Intraocular Pressure

Takashi Iizuka¹⁾, Noboru Koike¹⁾, Yasuhide Moriwaki¹⁾, Toshihiko Ueda¹⁾

Ryohei Koide¹⁾, Makoto Inatomi¹⁾, Yoshinao Fukado¹⁾, Eiji Uchida²⁾

Shin-ichi Kobayashi²⁾, Katsuji Oguchi²⁾, Hajime Yasuhara²⁾

Tadashi Hisamitsu³⁾ and Chifuyu Takeshige³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, ²⁾Department of Pharmacology

³⁾Department of Physiology, School of Medicine, Showa University

Abstract

The contribution of sympathetic cervical ganglion to the mechanism of action of clonidine for lowering intraocular pressure (IOP) was investigated. Pigmented rabbits were used. The animals were divided into 3 groups: normal control group (group 1), animals in which the bilateral cervical sympathetic trunks had been amputated presynaptically (group 2), animals in which the superior cervical ganglion (SCG) had been bilaterally dessected (group 3). Changes in IOP were measured after topical application of clonidine unilaterally. In group 1, IOP was significantly decreased in eye treated by clonidine and contralateral eyes compared to pretreatment values. Decrease of IOP in the

別刷請求先: 142 品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部眼科学教室 飯塚 隆

(平成 3 年 4 月 5 日受付, 平成 3 年 6 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Iizuka, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Showa University.

1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku 142, Japan

(Received April 5, 1991 and accepted in revised form June 17, 1991)

contralateral eye was greater than that in the treated eye. In group 2, IOP was decreased in the contralateral eye but increased in the eye treated by clonidine. Pretreatment of yohimbine administered orally antagonized the ocular hypotensive effect of clonidine in a dose-related manner. In group 3, where SCGs were dessected, no changes in IOP were observed in both eyes by unilateral administration of clonidine. These results suggested that the bilateral ocular hypotensive effect of clonidine administered unilaterally is in part due to direct action on the SCG and that the α_2 receptor in the SCG plays some role in the regulation of IOP. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 146-151, 1992)

Key words: α_2 -receptor, Clonidine, Intraocular pressure (IOP), Sympathetic cervical ganglion, Pigmented rabbit

I 緒 言

自律神経系作働薬, 遮断薬の中には眼圧降下作用を示すものがあり, その作用機序については多くの研究がなされている^{1)~13)}. 特に, その中で中枢性血圧降下薬である α_2 -agonist の clonidine を用いての研究では, 片側点眼で両側の眼圧降下作用のあることを認め, 中枢を介する眼圧降下機序が示唆されている^{1), 2), 6), 9)~13)}. これまで, 著者らも脳室内に種々の β -blocker, α_2 -agonist, antagonist を投与する実験で中枢性の眼圧調節機序の存在を示唆してきた³⁾. またこの作用はいずれも交感神経節前神経を切断することにより消失した. 従って中枢性の眼圧調節機序には交感神経系が必要であると考えた. しかし近年のシナプス伝達機序の研究によると, 神経節では単に上位からの信号を伝達するだけでなく, 信号の修飾を行なっているとの考えかたもある. そこで今回は, 頸部交感神経節の α_2 -receptor の眼圧調節への関与について検討するために頸部交感神経節前線維切断群と頸部交感神経節切除群に対する clonidine の効果を比較した.

II 対象および実験方法

1. 実験動物

雄性的有色家兎(体重2.0~3.0 kg)を用いた. 実験を始めるにあたって家兎の眼圧日内変動を測定した. 家兎に対して処置を行う場合は, pentobarbital (30 mg/kg) の耳静脈内麻酔下で行い, 外科的に両側の頸部交感神経節前線維切断もしくは上頸部交感神経節切除処置を行ない実験に供した. 手術侵襲による影響をさけるため, 薬物投与実験は, 術後眼圧の変動を測定しながら少なくとも2週間経過観察したのちに行なった.

2. 使用薬物

Clonidine hydrochloride (SIGMA St. Louis USA), yohimbine hydrochloride (SIGMA St. Louis USA) を0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に溶解したものをを用いた. 副交感神経系の影響を除外するために atropine sulfate を用いる場合は0.05 mg を筋注した.

3. 投与方法

Clonidine は0.3% 20 μ l を片側に点眼または口腔内に単回投与を行なった. Yohimbine は0.01 mg, 0.1 mg, 1.0 mg をそれぞれ口腔内投与した.

4. 眼圧測定方法

実験は眼圧の日内変動を考慮して同じ時間帯で行ない, 又, 家兎固定器に家兎を固定してから約1時間安静状態を保ってから行なった. 薬物投与後4時間まで経時的に両眼の眼圧を Alcon Applanation Pneumatograph を用い測定した. 測定前に毎回0.4% oxybuprocaine hydrochloride (Benoxil[®]) 20 μ l を点眼して角膜の表面麻酔を行なった.

5. 統計解析

測定値は薬物投与前眼圧との変化量を平均 \pm 標準誤差 (Mean \pm S.E.) で現わした. 有意差検定は薬物点眼側においては control (0.1 M リン酸緩衝液) の点眼側との間で薬物非点眼側は control の非点眼側との間で Student t-test にて行った.

III 結 果

1. 無処置群

1) Clonidine 片側点眼 (図1)

Clonidine を点眼 (n=10) すると, 両眼性に眼圧降下を示した. 点眼側 (最大降下 5.0 \pm 0.8 mmHg) よりも非点眼側 (最大降下 7.7 \pm 1.0 mmHg) のほうが眼圧降下は大きかった. 口腔内投与 (n=5) では両眼共に同様の眼圧降下を示した (最大降下 右 6.8 \pm 1.2

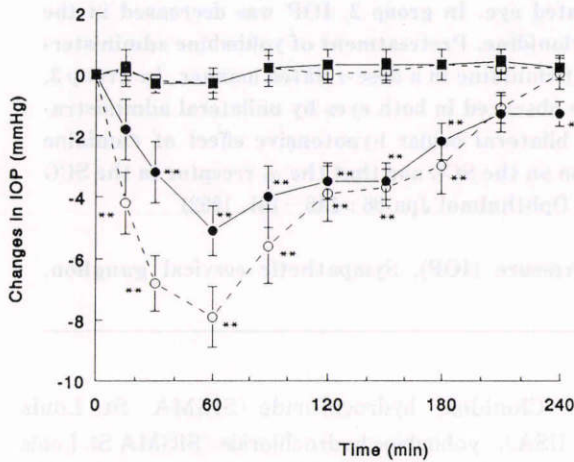


図1 Clonidine 片側点眼 (n=10).
 Clonidine 点眼側 (●—●), Clonidine 非点眼側 (○-----○)
 リン酸緩衝液点眼側(■—■), リン酸緩衝液非点眼側 (□-----□)
 * : p<0.05, ** : p<0.01, Mean±S.E.

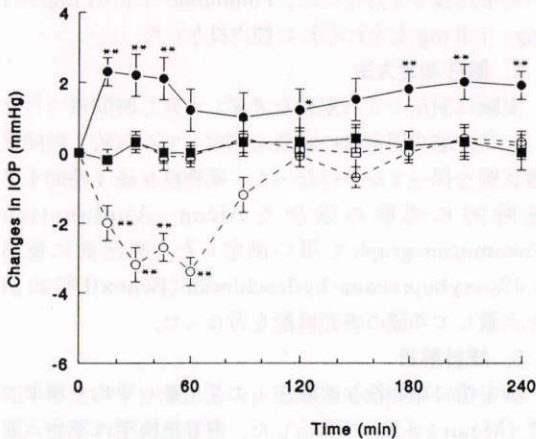


図2 節前線維切断術 Clonidine 片側点眼 (n=20).
 Clonidine 点眼側 (●—●), Clonidine 非点眼側 (○-----○)
 リン酸緩衝液点眼側(■—■), リン酸緩衝液非点眼側 (□-----□)
 *p<0.05, ** : p<0.01, Mean±S.E.

mmHg, 左 7.0±1.3 mmHg).

2) Atropine 筋注後 (n=10)

Atropine 筋注後に clonidine を片側に点眼すると両眼性に眼圧降下を示した。点眼側 (最大降下 5.0±1.0 mmHg) よりも非点眼側 (最大降下 8.3±1.4 mmHg) のほうが眼圧降下は大きかったが無処置群と

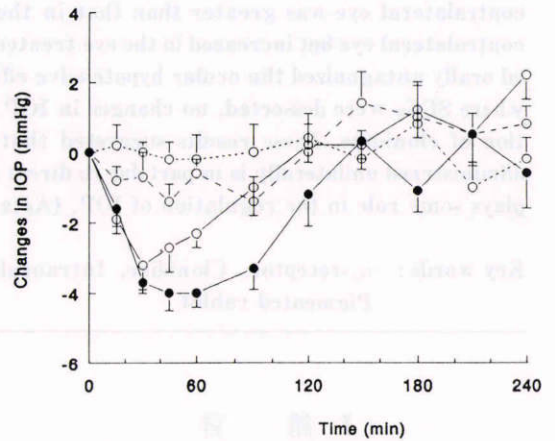


図3 節前線維切断し Yohimbine 口腔内前投与 (0.01~1.0 mg) 後 Clonidine 片側点眼の非点眼側眼圧変化 (n=5).
 Yohimbine (-) (●—●), Yohimbine 0.01 mg (○—○)
 Yohimbine 0.1mg (○---○), Yohimbine 1.0mg (○-----○)

atropine 筋注処置群とのあいだは有意な差はなかった。

2. 両上頸部交感神経節前線維切断群

1) Clonidine 片側点眼 (図2)

Clonidine を点眼 (n=20) すると点眼側では眼圧上昇の傾向を示した (最大上昇 2.3±0.4 mmHg). 非点眼側では眼圧降下を示した (最大降下 3.3±0.4 mmHg). 眼圧降下の割合は無処置群に比べ有意に小さくなった。

口腔内投与 (n=15) をすると、両眼共に同様の眼圧降下をしめした (最大降下 右 2.8±0.4 mmHg, 左 2.7±0.4 mmHg).

2) Atropine 筋注後 (n=10)

Atropine 筋注後に clonidine を点眼すると点眼側では眼圧上昇の傾向を示した (最大上昇 1.3±0.9 mmHg). 非点眼側では眼圧降下を示した (最大降下 3.9±0.4 mmHg). Atropine 筋注処置の有無で眼圧降下に有意差はなかった。

3) Yohimbine 前処置 (n=5) (図3)

Atropine 筋注後に yohimbine を口腔内投与し clonidine を片側に点眼した。Control として無処置群 (n=5), 両側交感神経節前線維切断群 (n=5) に atropine 筋注後に yohimbine を口腔内投与したが、いずれの群においても有意な変化は認められなかった。

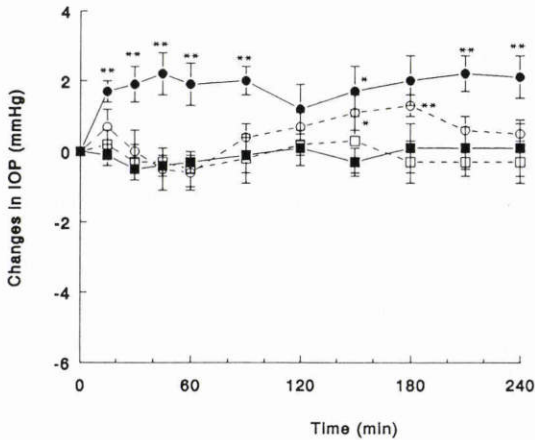


図4 上頸部交感神経節切除後 Clonidine 片側点眼 (n=10).
 Clonidine 点眼側 (●—●), Clonidine 非点眼側 (○—○)
 リン酸緩衝液点眼側 (■—■), リン酸緩衝液非点眼側 (□—□)
 *: p<0.05, **: p<0.01, Mean±S.E.

Yohimbine 前処置後に clonidine を片側点眼した。非点眼側における眼圧の変化は yohimbine 0.01 mg 前投与した場合は、 3.2 ± 0.7 mmHg の降下を、yohimbine 0.1 mg 前投与では 1.4 ± 0.5 mmHg の最大眼圧降下を示した。さらに yohimbine 1.0 mg 前投与の場合には有意な変化は認められなくなった。このように yohimbine の前投与量に比例して非点眼側の眼圧降下の割合は減少した。一方点眼側では yohimbine の投与量に比例して眼圧上昇を示した。

3. 両上頸部交感神経節切除 (n=10) (図4)

Clonidine を片眼に点眼すると点眼側では眼圧上昇の傾向を示した (最大上昇 2.2 ± 0.6 mmHg)。非点眼側では無処置群で見られた著明な眼圧降下は消失した。

IV 考 按

Clonidine の眼圧降下作用についての報告は数多くあるが、その作用機序についてはいまだ十分な検討がなされていない。そのうち clonidine の片側点眼による両側の眼圧降下作用についてこれまでに種々の報告がある。今回の実験においても図1に示す様に両側性に眼圧の降下が認められた。Innemees は^{9)~11)}、¹⁴C-clonidine を片側に点眼投与して、中枢および眼内の clonidine 分布及び眼圧降下作用を検討した。その結

果、眼内の clonidine 濃度と眼圧降下に相関のないこと、点眼においても clonidine が中枢に分布すること、また非点眼側への移行はほとんど認められなかったことから、clonidine の眼圧降下は clonidine の眼内での直接作用ではなく、中枢作用によるものと結論している。Burke ら⁷⁾は clonidine よりもより selective な α_2 -agonist である薬物 (UK-14, 304—18 5-bromo-6 (imidazolin-2-ylamino)-quinoxaline, Pfizer U.K.) を家兎に用いて眼圧降下を検討した。その結果、点眼投与での両眼性の眼圧降下は薬物が体循環に入り非点眼側または中枢に移行した結果であるとしている。これまで著者ら³⁾は家兎を用いて脳室内に種々の交感神経系作働薬、遮断薬を投与し眼圧調節作用を検討してきた。その結果より中枢性にも眼圧調節機序の存在することを示唆してきた。これまでの結果から clonidine は中枢に作用し眼圧降下作用を示す系も存在するものと考えられる。またこれらの交感神経切除実験より中枢からの遠心路は交感神経系であると考えられている。今回の実験においても図2に示すように交感神経節前線維を切断すると、非点眼側の眼圧降下は減少する。正岡ら¹⁾は家兎を用いて clonidine の点眼または口腔内投与による眼圧降下作用を認めた上で、両側上頸部交感神経節を切除した場合、これらの眼圧降下作用が消失したことより眼圧降下作用発現には頸部交感神経節を含めた交感神経系が必要であると示唆している。Allen ら¹²⁾は片側頸部交感神経節切除の家兎を用いて正常の交感神経系が clonidine による中枢性眼圧降下に必要であることを明らかにした。Innemees ら¹³⁾は麻酔下で片側頸部交感神経節切除のネコを用いて、clonidine の中枢性眼圧降下は頸部交感神経節除によって減少、末梢性交感神経系が中枢作用遠心路であると結論している。しかし、実験結果では両眼性に眼圧の変化を認め、この変化は説明はできないと述べている。Liu⁸⁾、Sears¹⁴⁾は、この両眼性の変化の説明には交通枝 (cross innervation) が必要であると述べている。Colasanti ら¹⁵⁾は正常では mask されていた副交感神経系の影響であると述べている。以上のことより詳細については明確ではないがいずれにしても眼への信号は中枢を出て頸部交感神経節を經由して末梢効果器である眼に達すると考えられる。

従来、交感神経節は中枢の信号を末梢の効果器へ伝えるための単なる中継点または分配所と考えられていた。しかし、近年この部位におけるシナプス伝達機序の研究から、単に信号を中継または分配しているの

表1 各処置後における Clonidine 片側点眼の
最大眼圧変化値

	(mmHg)	
	点眼側	非点眼側
無処置群 n = 10	-5.0±0.8	-7.7±1.0
節前線維切断群 n = 20	+2.3±0.4	-3.3±0.4
節切除群 n = 10	+2.2±0.6	-0.6±0.5

(Mean±S.E.)

はなく信号の調節を行なっていることが判明してきており交感神経節はこの意味で末梢というより中枢と考えられてきている^{19)~21)}。今回著者らの実験でも節前神経線維切断し節を残しておいた場合と、節自体を切除した場合とでは異なる結果となった(表1)。今回の実験では両側の頸部交感神経節前線維切断または交感神経節切除を行い中枢からの信号を遮断している。節前線維切断群は clonidine の点眼により点眼側では眼圧上昇を、非点眼側で眼圧降下を示した。口腔内投与では両眼性に同程度の眼圧降下を示した。交感神経節切除群では点眼側では眼圧上昇を、また、非点眼側では、無処置群でこれまでみられていた著明な眼圧降下や節前線維切断群でみられていた眼圧降下は消失した。さらに、節前線維切断群に対して yohimbine の口腔内投与を行なうと、これまでみられていた眼圧降下作用はほとんど消失した。Atropine 負荷を加えても特に有意差は認められなかった。上位からの支配を遮断するという点においては節前線維を切ることも節自体を切除することも同じであるが“節”が存在することは clonidine による非点眼側における眼圧降下の一端を担っているものと考えられる。そしてその作用は yohimbine によって遮断される(図3)ことより、交感神経節における α_2 作用の関与が示唆される。片側に点眼して両眼性に眼圧変化が現われるのは、点眼投与された薬物が結膜および涙点を通り鼻粘膜で吸収され各作用点に循環したためと考えられる。

交感神経節の atropine 受容体には muscarine 様作用と nicotine 様作用を示す2つの主作用の他に、小林²⁰⁾、持田²¹⁾は in vitro の家兎頸部交感神経節の研究で、交感神経節に神経節内の small intensely fluorescent(SIF)細胞と呼ばれる介在ニューロンがあり、家兎では dopamine を含有すると報告している。Acetylcholine は主細胞の他にこの SIF 細胞にも作用しドー

パミンを放出、主細胞に作用する。この主細胞の作用点は薬理的に α_2 作用と同定されている。この α_2 -receptor より抑制性シナプス後電位(slow-IPSP)が信号として出ると報告している。今回の実験でも clonidine により眼圧が降下、yohimbine によって block されたことより in vivo でこの交感神経節の α_2 -receptor の作用を確認したことになると推測される。Clonidine により、節における α_2 -receptor が刺激され、slow-IPSP が生じて、節後線維に抑制がかかり、眼圧が降下したものと考えている。実験結果を最大眼圧降下を示した点眼投与後60分(表1)で比べると、中枢作用と交感神経節での作用との比は約1:1となった。しかし、神経線維を切断したことにより receptor の supersensitivity がおこる。このことは Colasanti らをはじめとして多くの報告がある^{15)~18)}。今回の実験では、なるべく同一の家兎を用いて実験、処置をして結果を出した。また、処置後は眼圧を測定しながら2週間経過観察後、実験を約6カ月にわたって行なっている。従って、receptor の supersensitivity の影響は十分に考えられるので、今回の実験結果をもって眼圧降下に対する中枢作用と交感神経節での作用の割合を簡単には述べることはできない。しかし、交感神経節が単なる信号の中継点ではなく、なんらかの信号制御をしているようである。Clonidine は交感神経節にも作用して眼圧を降下させる可能性があり、また yohimbine で block されたことより、交感神経節の α_2 -receptor の関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) 正岡佳樹, 中田勝義, 植田俊彦, 他: 有色家兎におけるクロニジン (α_2 -agonist) の眼圧降下機序. 日眼会誌 92: 1503—1509, 1988.
- 2) 中田勝義, 中村丹雄, 正岡佳樹, 他: クロニジンおよび星状神経節ブロックのヒト眼圧に対する影響. あたらしい眼科 6: 1566—1572, 1989.
- 3) 中村丹雄, 中田勝義, 正岡佳樹, 他: 有色家兎における β 遮断薬の中枢性眼圧降下作用. あたらしい眼科 6: 593—596, 1989.
- 4) 植田俊彦, 小出良平, 荻原高士, 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.
- 5) 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.
- 6) 小口勝司, 内田英二, 安原 一, 他: クロニジンの眼圧降下作用について. あたらしい眼科 5: 293—295, 1987.
- 7) Burke J, Crosson C, Potter D: Can UK-14,

- 304-18 lower IOP in rabbits by a peripheral mechanism? *Curr Eye Res* 8: 547-552, 1989.
- 8) **Liu JHK, Bartels SP, Neufeld AH**: Effects of timolol on intraocular pressure following ocular adrenergic denervation. *Curr Eye Res* 3: 113-117, 1984.
 - 9) **Inneme HC, van Zwieten PA**: The central ocular hypotensive effect of clonidine. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 210: 93-102, 1979.
 - 10) **Inneme HC, van Zwieten PA**: The distribution in the eye and the effect on intraocular pressure of clonidine. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 209: 189-198, 1979.
 - 11) **Inneme HC, Hermans AJM, van Zwieten PA**: The influence of clonidine on intraocular pressure after topical application to the eyes of anesthetized cats. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 212: 19-27, 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 Ommeren JD, van Zwieten PA**: The influence of acute and chronic cervical sympathectomy on the ocular hypotensive effect of clonidine. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 212: 11-18, 1979.
 - 14) **Sears ML, Sherk TE**: The trabecular effect of noradrenaline in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol* 3: 157-163, 1964.
 - 15) **Colasanti BK, Chiu P, Trotter RR**: Adrenergic and cholinergic drug effects on rabbit eyes after sympathetic denervation. *Eur J Pharmacol* 4: 311-318, 1978.
 - 16) **Benkirane S, Arbilla S, Langer SZ**: Super-sensitivity of α_2 -adrenoceptors modulating [3 H] 5-HT release after noradrenergic denervation with DSP4. *Eur J Pharmacol* 119: 131-133, 1985.
 - 17) **Yamada S, Yamamura HI, Roeske WR**: Effects of chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine on α - and β -adrenoceptors and muscarinic cholinergic receptors in rat kidney. *Eur J Pharmacol* 121: 345-353, 1986.
 - 18) **Yousufzai SYK, Latif AAA**: Alpha 1-adrenergic receptor induced subsensitivity and supersensitivity in rabbit iris-ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 409-419, 1987.
 - 19) 小林春男: 伝達物質の細胞内代謝作用, シナプスの生理学, 新生理学大系, 第2巻, 東京, 医学書院, 204-218, 1986.
 - 20) 小林春男: 自律神経節におけるシナプス伝達機構, とくに交感神経節の緩徐シナプス電位について, 神経研究の進歩 20: 186-198, 1976.
 - 21) 持田澄子: ウサギ上頸神経節におけるドパミン受容体の性質, 東京医大誌 40: 201-213, 1982.