有色家兎における α-アドレナリン受容体に作用する薬物の眼圧降下作用

森脇 康栄[1]，飯塚 隆[1]，中村 丹雄[1]，中田 勝義[1]
正岡 佳樹[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

有色家兎を用いて α-agonist, antagonist の眼圧に及ぼす影響を一側点眼投与，脳室内投与を行い検討し，さらに α_2-agonist である clonidine の眼圧降下作用における中枢神経系の関与について検討した．一側点眼投与では phenylephrine の場合は投与眼の眼圧が有意に上昇し，prazosin, yohimbine の場合は投与眼で若干の眼圧降下を認めたが，この3種類の薬物は非投与眼では有意な眼圧変化は認められなかった．Clonidine, guanfacin を一側に点眼した場合は共に両側，眼圧を降下させたが，投与眼よりも非投与眼でより眼圧降下を認めた．脳室内投与では clonidine, guanfacine のみが両眼とも濃度に比例した眼圧降下作用を示した．Yohimbine を脳室内に前処置した場合，clonidine の眼圧降下作用は点眼，口腔内，脳室内投与のいずれにおいても認められなくなった．以上の結果より中枢神経系 α_2-receptor を刺激すると交感神経系を介して眼圧降下作用が現れることが示唆された．（日眼会誌 96：152—160，1992）

キーワード：α_2-受容体，クロニジン，眼圧，脳室内投与，有色家兎

Ocular Hypotensive Effect of α-adrenoceptor Agonist and Antagonist in the Conscious Pigmented Rabbit

Yasuhide Moriwaki[1], Takashi Iizuka[1], Akio Nakamura[1], Katsuyoshi Nakata[1]
Yoshiki Masaoka[1], Toshihiko Ueda[1], Ryohei Koide[1], Makoto Inatomi[1]
Yoshinao Fukado[1], Eiji Uchida[2], Katsuji Oguchi[2], Hajime Yasuhara[2]
Tadashi Hisamitsu[3] and Chifuyu Takeshige[3]
[1]Department of Ophthalmology, [2]Department of Pharmacology
[3]Department of Physiology, School of Medicine, Showa University

Abstract

It has been reported that some of the topically-used antiglaucomatics have a central ocular hypotensive effect. In this study, the influence of topical and intracerebroventricular (i.c.v.) administration of phenylephrine, clonidine, guanfacine, prazosin, yohimbine on the intraocular pressure (IOP) was investigated in the rabbit. Male pigmented rabbits were used throughout the experiments.

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 森脇 康栄
（平成3年2月22日受付，平成3年5月29日改訂受理）
Reprint requests to: Yasuhide Moriwaki, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Showa University.
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku 142, Japan
(Received February 22, 1991 and accepted in revised form May 29, 1991)

For measurement of IOP, an applanation pneumatonograph was used. By unilateral topical administration of phenylephrine, an increase in IOP in the eye in which instillation was performed was observed. On the other hand, a slight decrease in IOP was observed by similar treatment of prazosin and yohimbine. No significant change of IOP in the contralateral eye was observed with these drugs. On the contrary, unilateral topical administration of clonidine or guanfacine decreased the IOP of both eyes. Futhermore, the decrease of IOP was more remarkable in the contralateral eye compared to the eye which received instillation. The IOP of both eyes was decreased in a dose-related fashion by i.c.v. administration of clonidine or guanfacine. The ocular hypotensive effects of clonidine were diminished by the pretreatment by i.c.v. administration with yohimbine. These results suggest that the ocular hypotensive effect of clonidine and guanfacine is due to their α_2-adrenoceptor stimulation in the central nervous system. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 152—160, 1992)

Key words : α_2-receptor, Clonidine, Intraocular pressure (IOP), Intracerebroventricular, Pigmented rabbit

I 緒 言

交感神経作働薬・遮断薬の中には眼圧降下作用を示すものがあり，現在，緑内障の治療にもいくつかの薬剤が使用されている．それらの眼圧降下作用を示す交感神経作働薬・遮断薬の中には中枢を介した機序の存在が示唆されているものもある[1)2)]．これまで著者ら[3)]は，家兎に α_2-agonist である clonidine を一側にだけ点眼しても両側の眼圧が降下し，さらに投与眼よりも非投与眼の眼圧の方がより有意に降下し，又，口腔内投与した場合に両眼の眼圧が降下し，それら眼圧降下作用は両側上頸部交感神経節切除で消失することを認めた．この事より clonidine の眼圧降下作用は末梢だけでなく中枢（少なくとも神経節よりも高位の部）での α-receptor が作用点となり，交感神経系が遠心路となっていると考えた．さらに β-blocker（0.5% timolol，2%carteolol，1%befunolol）を一側に点眼した場合，両眼に眼圧降下を認め，点眼投与量の1%量を直接第三脳室内に投与した場合，両眼に眼圧降下を認め，それらの眼圧降下は，両側上頸部交感神経節切除で消失したことより，これら β-blocker にも交感神経系を介する中枢性の眼圧降下作用があることを示唆した[4)]．今回著者らは，有色家兎を用いて交感神経系の α-receptor に作用する薬物による，特に中枢性の眼圧調節機序について検討を行い報告する．

II 方 法

1. 実験動物

雄の有色家兎（体重 2.0～3.0 kg）を用いた．実験を始めるに当たって家兎の，眼圧の日内変動を測定した．脳室内投与家兎は脳定位固定器（東大式）を使用し，pentobarbital（30 mg/kg）の耳静脈内麻酔下で Fifkova の脳図譜[5)]にしたがって，直径 0.5 mm のステンレス製ガイドパイプを第3脳室の直上まで挿入し，歯科用セメントで固定して作製した．手術侵襲による影響をさけるため，薬物投与実験は術後少なくとも1週間経過観察したのちに再び眼圧の日内変動を測定してから行った．薬物注入時にはガイドパイプの中に注入用マイクロシリンジを第3脳室内に挿入して薬物 10 μl 投与した．脳脊髄液の変動による影響を検討するためにコントロールとして人工脳脊髄液を 10 μl 投与した．

2. 使用薬物

薬物は *l*-phenylephrine hydrochloride（SIGMA St. Louis USA），clonidine hydrochloride（SIGMA St. Louis USA），guanfacine（持田製薬，東京），prazosin hydrochloride（SIGMA St. Louis USA），yohimbine hydrochloride（SIGMA St. Louis USA）を用いた．Phenylephrine，clonidine，guanfacine を 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.4）に溶解したものは点眼投与に，人工脳脊髄液に溶解したものは脳室内投与に用いた．Prazosin，yohimbine は蒸留水に溶解したものを点眼投与・脳室内投与に用いた．

3. 投与方法

点眼投与では各々20 μl を片眼に単回投与した．脳室内投与では，ガイドパイプより無麻酔下で直径 0.2 mm の注入パイプを第3脳室に挿入し，マイクロシリンジを用いて，各薬物を 10 μl 単回投与した．投与は1～2分間をかけてゆっくり行った．対照として点眼投与の場合は 0.1 M リン酸緩衝液を片眼に投与し，脳室内投与の場合は人工脳脊髄液を 10 μl 投与した．また，各薬物の投与濃度は（表1）に示す濃度で行った．

4. 眼圧測定方法

実験は眼圧の日内変動を考慮して同一人物が同一時間帯で行った．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った．両眼の眼圧を各薬物を投与後4時間まで経時的にAlcon Applanation Pneumatonographを用いて固定した．毎回測定前には，0.4%oxybuprocaine hydrochloride（Benoxil®）20 μlを点眼して角膜の表面麻酔を行った．各眼圧測定値は薬物投与直前の眼圧との変化量で表し，それぞれ平均値±標準誤差（Mean±S.E.）で表した．

III 結 果

1. 点眼投与

各薬物を20 μl片眼に投与した際の眼圧の最大変化を表2に示した．

1）Phenylephrine（α_1-agonist）

投与眼ではいずれの濃度でも投与直後より眼圧は有意に上昇した．0.1%群では最大2.4±0.6 mmHg，1.0%群では最大6.4±0.6 mmHg，10%群では最大6.0±0.7 mmHgの眼圧上昇を認めた．眼圧は，投与4時間後には0.1%，1.0%群でほぼ投与前値にまで低下したが，10%群では依然4.4±0.6 mmHgの上昇を認めた．一方，非投与眼では，0.1%，1.0%，10%のいずれの濃度でも有意な眼圧変化は認められなかった．

2）Prazosin（α_1-antagonist）

投与眼では0.01%群では有意な眼圧変化を示さなかったが，0.1%群では最大1.6±0.8 mmHg（$p<0.05$ 投与後90分）の眼圧降下を認めた．非投与眼は0.01%，0.1%群いずれも有意な眼圧変化を示さなかった．

3）Clonidine（α_2-agonist）（図1）

投与眼は，0.1%群では投与30分後に軽度の上昇後，投与150分後に1.4±0.6 mmHg（$p<0.05$）の眼圧降下を示した以外有意な眼圧変化を認めなかったが，0.5%と1.0%群ではそれぞれ最大4.0±1.6 mmHg（$p<0.05$ 投与後60分），5.4±2.1 mmHg（$p<0.05$ 投与後90分）の有意な眼圧降下を認めた．非投与眼は，0.1%群では最大2.2±1.4 mmHg（$p<0.05$ 投与後150分）の弱い眼圧降下を示し，0.5%と1.0%群ではそれぞれ最大8.0±1.2 mmHg（$p<0.01$ 投与後60分），8.2±1.5 mmHg（$p<0.01$ 投与後60分）の強い眼圧降下を示した．特に，0.5%，1.0%群では非投与

表1 使用薬物

			点眼	脳室内
作働薬	α_1	Phenylephrine	0.1 ～10%	0.01 ～1%
	α_2	Clonidine	0.1 ～1%	0.001～0.1%
		Guanfacine	0.1 ～1%	0.001～0.1%
拮抗薬	α_1	Prazosin	0.01～0.1%	0.01 ～0.1%
	α_2	Yohimbine	0.1 ～1%	0.01 ～0.1%

表2 α-receptorに作用する薬物の点眼における眼圧変化

		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)
Phosphate buffer (=control)	(n=12)	17.4±0.5	1.0±0.5	17.8±0.6	−1.2±0.5
Phenylephreine	0.1% (n=5)	18.6±1.3	2.4±0.6**	19.0±1.4	−2.4±0.6
	1.0% (n=5)	18.0±1.3	6.4±0.6**	19.2±2.3	−0.4±0.6
	10.0% (n=5)	17.2±1.3	6.0±0.7**	18.0±1.2	1.2±0.8
Prazosin	0.01% (n=5)	15.8±1.7	−1.2±0.4	15.8±1.4	1.2±0.5
	0.1% (n=5)	16.8±2.0	−1.6±0.8*	14.6±1.9	1.0±0.7
Clonidine	0.1% (n=5)	19.2±0.6	−1.4±0.6*	20.8±0.7	−2.2±0.4*
	0.5% (n=5)	18.6±1.8	−4.0±1.6*	18.0±0.7	−8.0±1.2**
	1.0% (n=5)	20.4±1.2	−5.4±2.1*	19.6±0.8	−8.2±1.5**
Guanfacine	0.1% (n=5)	19.2±0.8	−2.2±0.6*	18.6±1.0	−1.8±0.5*
	0.5% (n=5)	17.7±1.4	1.6±0.8*	16.7±1.7	−4.8±0.8**
	1.0% (n=5)	16.5±1.2	3.4±0.7**	16.7±1.1	−4.4±0.5**
Yohimbine	0.1% (n=5)	16.0±1.6	−1.0±0.6	16.4±1.4	0.8±0.2
	1.0% (n=5)	15.6±1.9	−0.8±0.2*	15.2±2.1	−0.8±0.2

mean±S.E., *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, (Controlに対して)

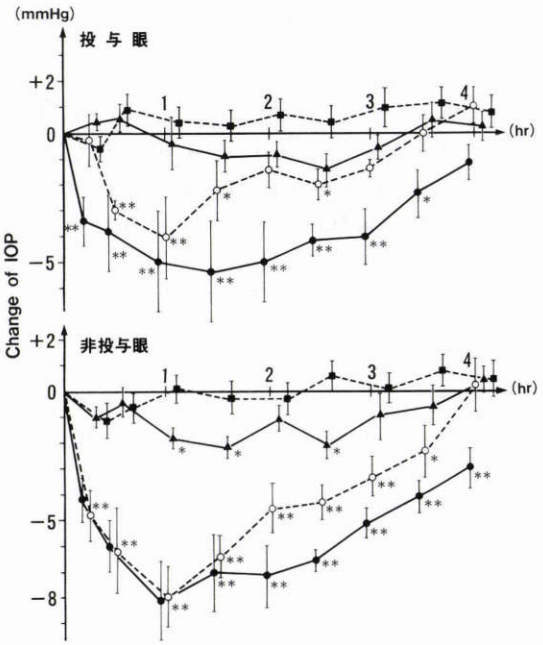

図1　Clonidine 点眼による眼圧変化.
(■……■) Phosphate buffer (=control) (n=5),
(▲——▲) 0.1% (n=5), (○……○) 0.5% (n=5),
(●——●) 1.0% (n=5). meas±S.E.
*: p<0.05, **: p<0.01, (Control に対して)

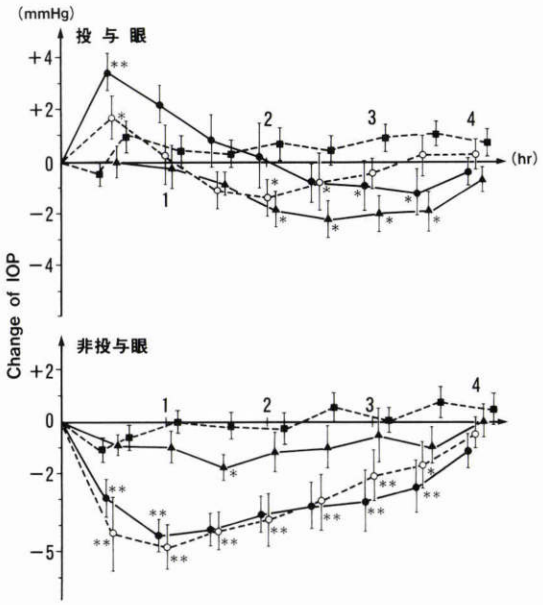

図2　Guanfacine 点眼による眼圧変化.
(■……■) Phosphate buffer (=control) (n=5),
(▲——▲) 0.1% (n=10), (○……○) 0.5% (n=10),
(●——●) 1.0% (n=10). mean±S.E.
*: p<0.05, **: p<0.01, (Control に対して)

眼の方が投与眼より有意に強い眼圧降下を示した.

4) Guanfacine (α_2-agonist) (図2)

投与眼は0.1%群では投与後，徐々に眼圧が降下し最大2.2±0.6 mmHg (p<0.05 投与後150分) の眼圧降下を認めたが，0.5%群，1.0%群では投与直後は眼圧が上昇し，それぞれ最大1.6±0.8 mmHg (p<0.05 投与後30分)，3.4±0.7 mmHg(p<0.1 投与後30分) の眼圧上昇を示した後，徐々に眼圧は降下してやがて投与前値より降下する2相性の変化を示した．非投与眼は投与直後より0.1%群，0.5%群，1.0%群でそれぞれ最大1.8±0.5 mmHg(p<0.05 投与後90分)，4.8±0.8 mmHg (p<0.01 投与後60分)，4.4±0.5 mmHg (p<0.01 投与後60分) の著明な眼圧降下を示した．Guanfacine も clonidine と同様に非投与眼の方でより有意に強い眼圧降下作用を示した.

5) Yohimbine (α_2-antagonist)

投与眼は0.1%群，1.0%群でそれぞれ最大1.0±0.6 mmHg (投与後60分)，0.8±0.2 mmHg (p<0.05 投与後180分) の軽度の眼圧降下を認めた．一方，非投与眼は0.1%群，1.0%群とも有意な眼圧変化は認めなかった.

2. 脳室内投与

各薬物を10 μl 第3脳室内に投与した場合の眼圧変化を表3に示した．眼圧はいずれも両側同程度の変化を示し有意な左右差は認められなかった．コントロールとして人工脳脊髄液10 μl を投与した場合，眼圧の変化は認められなかった.

1) Phenylephrine

0.01%投与群で投与後30分後に2.6±0.6 mmHg (p<0.05) の眼圧降下を示したのみで，0.1%群で，1.0%群では，いずれも有意な眼圧変化は認められなかった.

2) Prazosin

0.01%群では有意な眼圧変化は認めなかった．又，0.1%群でも投与後15分後に両側同程度の1.1±0.4 mmHg (p<0.05) の眼圧降下を認めたのみで他に有意な眼圧変化は認めなかった.

3) Clonidine (図3)

0.001%群，0.01%群，0.1%群とも投与直後より両眼同程度の眼圧降下を示し，それぞれ最大1.8±0.6 mmHg (投与後60分)，4.0±0.3 mmHg (p<0.01 投

表3　α-receptor に作用する薬物の脳室内投与における眼圧変化

		投与前眼圧 (mmHg)	最大眼圧変化 (mmHg)
Control	(n=10)	15.7±0.7	−0.8±0.3
Phenylephrine	0.01% (n=10)	15.4±0.7	−2.6±0.6*
	0.1% (n=10)	15.0±1.2	−0.9±0.5
	1.0% (n=10)	14.4±0.8	−1.2±0.3
Prazosin	0.01% (n=10)	14.7±0.7	−0.4±0.3
	0.1% (n=10)	15.0±1.2	−1.1±0.4*
Clonidine	0.001% (n=10)	17.5±0.8	−1.8±0.6
	0.01% (n=10)	19.8±0.3	−4.0±0.3**
	0.1% (n=10)	18.2±0.3	−5.5±0.1**
Guanfacine	0.001% (n=10)	15.6±0.4	−2.3±0.4*
	0.01% (n=13)	16.0±0.5	−3.8±0.4**
	0.1% (n=10)	15.0±0.3	−5.9±0.3**
Yohimbine	0.01% (n=10)	15.5±0.6	0.3±0.2
	0.1% (n=10)	15.1±0.5	−0.6±0.4*

mean±S.E., *: p<0.05, **: p<0.01, (Control に対して)

与後 15 分), 5.5±0.1 mmHg (p<0.01 投与後 60 分) と投与濃度に依存して眼圧降下を示した.

4) Guanfacine (図 4)

Clonidine と同じく, 0.001%群, 0.01%群, 0.1%群とも投与直後より両側同程度の眼圧眼圧降下を示し, それぞれ最大 2.3±0.4 mmHg (p<0.05 投与後 30 分), 3.8±0.4 mmHg (p<0.01 投与後 30 分), 5.9±0.3 mmHg (p<0.01 投与後 30 分) の眼圧降下を認めた. Clonidine と同じく, 投与濃度に依存して眼圧降下を示した.

5) Yohimbine

0.01%群では有意な眼圧変化は認めなかった. 0.1%群では投与後 15 分後に両側同程度の 0.6±0.4 mmHg (p<0.05) の軽微な眼圧降下を示したのみで他に有意な眼圧変化は認めなかった.

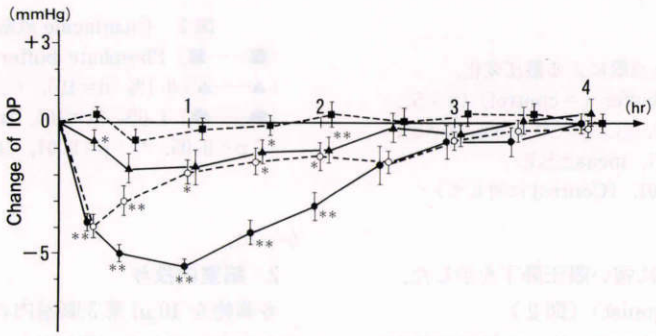

図3　Clonidine の脳室内投与による眼圧変化.
(■……■)人工脳脊髄液(=control) (n=10), (▲——▲)0.001%(n=10), (○……○) 0.01% (n=10), (●——●) 0.1% (n=10), mean±S.E.
*: p<0.05, **: p<0.01, (Control に対して)

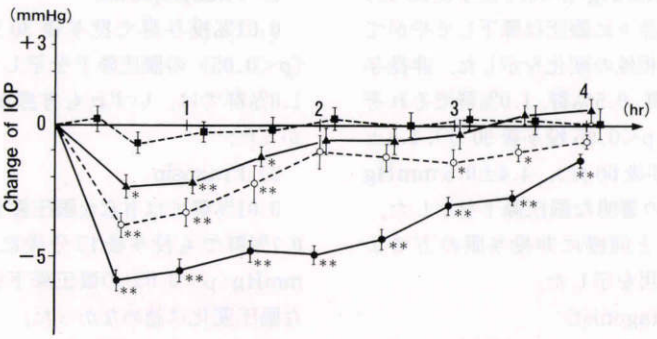

図4　Guanfacine の脳室内投与による眼圧変化.
(■……■)人工脳脊髄液(=control) (n=10), (▲——▲)0.001%(n=10), (○……○) 0.01% (n=13), (●——●) 0.1% (n=10). mean±S.E.
*: p<0.05, **: p<0.01, (Control に対して)

3. Yohimbine 前処置後の眼圧変化（表4）

Yohimbine を両眼に各 20 μl 投与した場合と，脳室内に 10 μl 投与した場合の 2 種類の前処置を行い，それぞれが clonidine の点眼投与，口腔内投与，脳室内投与，guanfacine の脳室内投与による眼圧降下作用にどのような影響を与えるかを調べた．

1）Yohimbine を両眼に点眼前処置した場合

0.1%yohimbine 20 μl を両眼に点眼前処置して 30 分後に 0.5%clonidine 20 μl を片眼に点眼した場合には，投与眼は最大 6.8±1.5 mmHg（$p<0.01$）の眼圧降下を示し，前処置を行わない場合より有意に眼圧降下が大きくなった（$p<0.05$）．非投与眼では最大 6.6±1.6 mmHg（$p<0.01$）の眼圧降下を示し，無処置群より眼圧降下は小さくなったが，有意差は認められなかった．0.1%yohimbine 20 μl を両眼に点眼前処置してから 30 分後に 0.5%clonidine 20 μl を口腔内投与した場合と，0.1%clonidine 10 μl を脳室内投与した場合は，眼圧降下はそれぞれ最大 5.7±0.8 mmHg（$p<0.01$），4.6±0.3 mmHg（$p<0.01$）であった．口腔内投与の場合は無処置群との間に有意差はなかったが，脳室内投与の場合は眼圧降下は有意に小さくなった（$p<0.05$）．

2）Yohimbine を脳室内に前処置した場合（図5，6，7，8）

0.1% yohimbine 10 μl を脳室内前処置し，その 30 分後に 0.5%clonidine 20 μl を点眼した場合は，clonidine の投与眼は眼圧降下が消失して投与直後より眼圧が上昇し，最大 3.0±0.7 mmHg（$p<0.01$）の

表4　Yohimbine 前後置後の Clonidine による眼圧変化

	0.5% Clonidine 点眼投与				0.5% Clonidine 口腔内投与		0.1% Clonidine 脳室内投与	
	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)	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)
Yohimbine 前処理なし	18.6±1.8	−4.0±1.7	18.0±1.4	−8.0±1.3	20.4±1.6	−7.9±0.8	17.0±0.3	−5.5±0.2
Yohimbine 両点眼前処理	21.6±1.2	−6.8±1.5*	21.2±1.2	−6.6±1.6	21.3±0.6	−5.7±0.8	16.5±0.3	−4.6±0.3*
Yohimbine 脳室内前処理	17.2±0.4	3.0±0.7**	17.6±0.3	−2.0±0.6*	16.6±0.4	−0.9±0.5**	19.7±0.3	0.8±0.4**

mean±S.E.，*：$p<0.05$，**：$p<0.01$，(Yohimbine 前処置なしに対して)

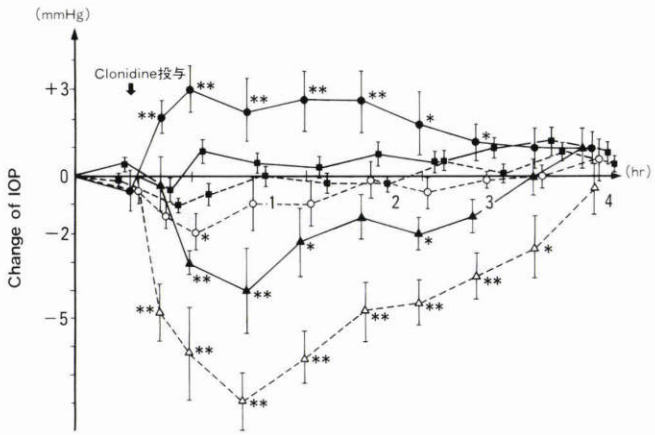

図5　0.1%Yohimbine 脳室内前処置後0.5%Clonidine 点眼による眼圧変化．
（■——■）Phosphate buffer投与眼（n＝5），（■……■）buffer非投与眼（n＝5）Yohimbine前処置あり，（●——●）Clonidine投与眼（n＝5），（○……○）Clonidine非投与眼（n＝5）Yohimbine前処置なし，（▲——▲）Clonidine投与眼（n＝5），（△……△）Clonidine 非投与眼（n＝5），mean±S.E.
*：$p<0.05$，**：$p<0.01$，（Control に対して）

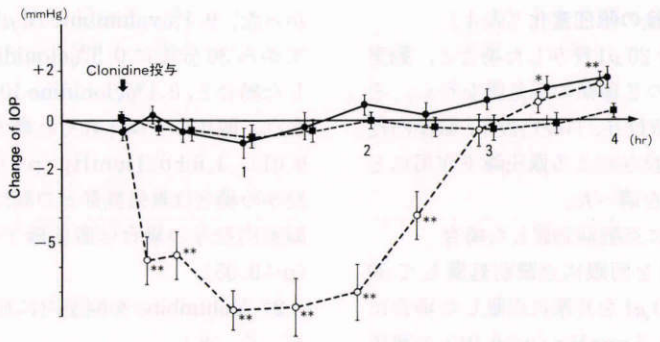

図6 0.1%Yohimbine 脳室内前処置後，0.5%Clonidine 口腔内投与による眼圧変化．
(■……■) Phosphate buffer (=control) (n=10)，(●——●) 0.1%Yohimbine 前処置あり (n=10)，(○……○) 0.1%Yohimbine 前処置なし (n=10)．mean±S.E.
*：$p<0.05$，**：$p<0.01$，(Control に対して)

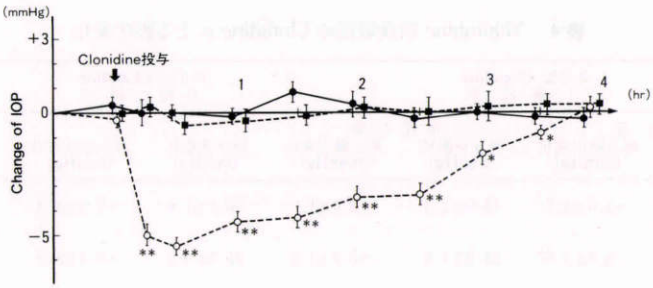

図7 0.1%Yohimbine 脳室内前処置後，0.1%Clonidine 脳室内投与による眼圧変化．
(■……■) 人工脳脊髄液 (=control) (n=10)，(●——●) 0.1%Yohimbine 前処置あり (n=10)，(○……○) 0.1%Yohimbine 前処置なし (n=10)
mean±S.E.
*：$p<0.05$，**<0.01，(Control に対して)

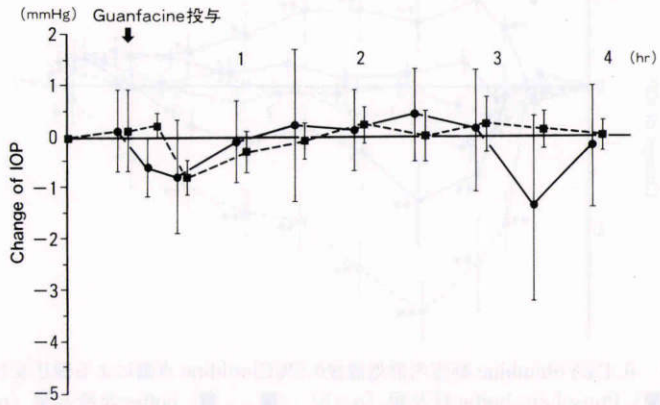

図8 0.1%Yohimbine 脳内前処置後，0.1%Guanfacine 脳室内投与による眼圧変化．
(■……■) 人工脳脊髄液 (=control) (n=10)，(●——●) Guanfacine (n=10)．mean±S.E.
*：$p<0.05$，**：$p<0.01$，(Control に対して)

眼圧上昇を示したが，非投与眼では有意な眼圧変化は認められなかった．0.5%clonidine 20 μl を口腔内投与した場合及び0.1%clonidine 20 μl を脳室内投与した場合はそれぞれ，強い眼圧降下が消失し，有意な眼圧変化を認めなかった．また0.1%guanfacine 10 μl を脳室内に投与した場合も，yohimbine で前処置しなかった場合に認められていた眼圧降下作用が消失した．

IV 考　按

今回，著者らは有色家兎を用いて α_1-receptor，α_2-receptor の作働薬・拮抗薬がそれぞれ眼圧に及ぼす影響について検討し，さらに従来より言われている clonidine の眼圧降下作用機序についても検討を加えた．

α_1-agonist である phenylephrine は点眼投与において投与眼で著明に眼圧が上昇したが，非投与眼においては有意な眼圧の変化は認めなかった．この投与眼における眼圧上昇はこれまでにも種々の報告があるが[6)~8)]，今回の脳室内投与実験においても特に有意な眼圧変化を示さなかった事から phenylephrine の眼圧におよぼす作用は中枢を介したものではなく局所性の作用であると考えられる．α_1-antagonist である prazosin と α_2-antagonist である yohimbine については，点眼投与，脳室内投与の場合においても有意な眼圧変化を示さなかった．これまで投与眼で眼圧降下作用があると報告されている[8)~10)]が，今回の結果から考えるとその眼圧降下作用は Chiou ら[8)]も報告しているように弱いものであり，しかも中枢を介した作用ではないと考えられる．

α_2-agonist である clonidine について，これまで著者ら[3)]は，点眼投与にて投与眼で低濃度では一過性の眼圧上昇を示すこともあるが，約4時間後まで眼圧が降下し，非投与眼ではいずれの濃度においても著明な眼圧降下を示すと報告している．非投与眼における眼圧変化については，両側頸部交感神経節切除を行った有色家兎に clonidine を片眼投与した場合，非投与眼の眼圧降下が消失したので，交感神経系を介して眼圧降下作用が現われるものと報告した．この交感神経系を介する眼圧調節作用は投与眼にも作用するものと考えられる．したがって投与眼での眼圧の変化は，点眼による局所作用のみならず交感神経系を介する中枢からの作用も加わったものと推測される．前報と比べ今回投与眼において特に有意な眼圧上昇が認められなかったのは，局所作用と中枢作用の両者の作用の割合に個体差があったためと推測している．Clonidine 点眼後の体内分布については，Innemee ら[11)]が^{14}C-clonidine を用いてネコの片眼に点眼投与し，その分布を測定した報告がありその中で非投与眼にはほとんど clonidine は分布しておらず，一方，clonidine が作用を現わすのに十分な量（点眼量の1%，約0.5 μg）の脳内への移行が認められたと述べている．

今回0.001~0.1%clonidine（0.1~10 μg）を直接脳室内投与した結果，両眼とも同程度に投与濃度に依存した眼圧降下を認めたことから clonidine の中枢における眼圧に及ぼす作用は，眼圧降下作用であると考えられる．

同じく α_2-agonist である guanfacine を一側点眼投与，脳室内投与をした結果でも，clonidine と同様の眼圧降下を示した．さらに，α_2-antagonist である yohimbine を直接脳室内に前投与しておいた場合，clonidine の脳室内投与，口腔内投与，点眼投与，また guanfacine の脳室内投与での非投与眼における眼球降下作用はいずれも抑制された．以上の事より clonidine の中枢性の眼圧降下作用は，clonidine 固有の作用ではなく α_2-agonist としての作用と考えられる．これらまでの両側頸部交感神経節切除後に clonidine の作用が消失した報告[3)]と併せて考えると，clonidine の眼圧降下作用には中枢神経系の α_2-receptor を刺激して，交感神経系を遠心路とした作用を示す系もあることが示唆された．

さて Liu ら[13)]は家兎脳室内に微量の clonidine を灌流して眼圧を測定したところ眼圧降下を認め，同量の clonidine を静注しても眼圧降下を認めなかった．よって彼らは clonidine は中枢に作用して眼圧降下を示すとした上で，さらに片側頸部交感神経節切除をした家兎に clonidine を脳室内灌流するとやはり眼圧降下を認めたため，眼圧降下は clonidine の中枢作用による血圧低下の二次的な作用のためであると結論している．しかし Woodward ら[14)]は無麻酔下の家兎に血圧降下剤を静脈内投与して眼圧を測定したところ，全身血圧は著明に低下したが眼圧は変化せず，全身血圧の低下は眼圧を低下させないと報告している．これまで著者ら[3)]は，clonidine の点眼投与，口腔内投与を行い血圧を測定したが，眼圧低下が認められる時間には有意な血圧降下を認めていない．したがって，α_2-receptor 刺激によりおこる眼圧降下は血圧降下の二次的な作用のためではないと考えている．

また clonidine を投与する前に yohimbine を両側に点眼しておいても，clonidine の脳室内投与・口腔内投与・点眼投与での非投与眼におけるそれぞれの眼圧降下作用は若干の抑制を受けた（表4）．これは yohimbine を静脈内投与した場合，yohimbine の血中濃度の約1％が脳内へ移行するという報告もあり[12]，点眼投与された yohimbine が中枢にわずかではあるが移行して clonidine の中枢の α_2-receptor を介した眼圧降下を若干抑制したためと考えている．一方，投与眼での眼圧変化は中枢性の眼圧降下作用と眼局所での作用の両方の現れと考えられる．興味ある点として clonidine 点眼側では yohimbine 点眼前処置をしておくと逆に眼圧降下が有意に強くなり，非点眼側と同じ程度の眼圧降下値を示した（表4）．これは，末梢における clonidine の眼圧上昇作用が抑制されて，中枢性の眼圧降下作用が直接あらわれたものと考えている．又，yohimbine 脳室内前処置をして clonidine を点眼した場合，投与眼で有意に眼圧が上昇した（図5）．この事は clonidine の局所作用が眼圧を上昇させる作用である[15][16]と従来より報告されていたことと一致する．その作用機序として Innemee ら[17]は眼局所の α-receptor 刺激のためとしているが，今回の yohimbine 点眼前処置後に clonidine を点眼したときの投与眼の眼圧がより有意に降下したことから，特に α_2-receptor の関与ではないかと考えられる．眼圧調節機序には，有色家兎においては α-アドレナリン受容体の中でも中枢性の α_2-receptor の刺激により交感神経系を遠心路として眼圧降下作用を現わす系も存在する事が示唆された．

文　献

1) **van Pinxteren PCM**: Hypotensive effects after topical and intra-arterial administration of α-adrenergic agonist in isolated perfused rabbit eyes. Ophthalmic Res 17: 349—353, 1985.
2) **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, 1988.
3) **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-agonist）の眼圧降下作用機序について．日眼会誌　92: 1503—1509, 1988.
4) **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.
5) **Bures J, Peeran M, Zachar Z**: Electrophysiological Methods in Biological Research, Third Revised Edition, New York, London, Academic Press, 699, 1967.
6) **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 Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316: 294—298, 1981.
7) **Innemee HC, de Jonge A, van Neel JCA,** et al: The effect of selective α_1-and α_2-adrenoceptor agonists on intraocular pressure in the conscious rabbit. Doc Ophthalmol 52: 287—295, 1982.
8) **Chiou GCY**: Effects of α_1 and α_2 activation of adrenergic receptors on aqueous humor dynamics. Life Sci 32: 1699—1704, 1983.
9) **Krupin T, Feitl M, Becker B**: Effect of prazosin on aqueous humor dynamics in rabbits. Arch Ophthalmol 98: 1639—1642, 1980.
10) **Smith BR, Murray DL, Leopold IH**: Influence of topically applied prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. Arch Ophthalmol 97: 1933—1936, 1979.
11) **Innemee HC, Hermans AJM, van Zweiten 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) **Hubbard JW, Pfister SL, Biecliger AM,** et al: The pharmacokinetic properties of yohimbine in the conscious rat. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 337: 583—587, 1988.
13) **Liu JHK, Neufeld AH**: Study of central regulation of intraocular pressure using ventriculocisternal perfusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 136—143, 1985
14) **Woodward DF, Dowling MC, Chen J,** et al: Sustained decreases in systemic blood pressure do not cause ocular hypertension. Ophthalmic Res 21: 37—43, 1989.
15) **Innemee HC, van Zwieten PA**: An increase in intraocular pressure due to clonidine. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 207: 149—156, 1978.
16) **Murray DL, Leopold IH**: Alpha-adrenergic receptors in rabbit eyes. J Ocul Pharmacol 1: 3—18, 1985.
17) **Innemee HC, van Zwieten PA**: The influence of clonidine on intraocular pressure. Doc Ophthalmol 46: 309—315, 1979.