

## Noradrenaline の中枢性眼圧降下作用

中島 潔<sup>1)</sup>, 大野 淳<sup>1)</sup>, 植田 俊彦<sup>1)</sup>, 稲富 誠<sup>1)</sup>, 小出 良平<sup>1)</sup>, 木内 祐二<sup>2)</sup>  
 小口 勝司<sup>2)</sup>, 植田 孝子<sup>2)</sup>, 内田 英二<sup>2)</sup>, 安原 一<sup>2)</sup>, 久光 正<sup>3)</sup>, 小林 真一<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>昭和大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>昭和大学医学部薬理学教室, <sup>3)</sup>昭和大学医学部第一生理学教室

<sup>4)</sup>聖マリアンナ医科大学薬理学教室

## 要 約

有色家兎を用いて noradrenaline (以下, NA) の一側点眼投与および第三脳室内投与を行い, 眼圧に及ぼす影響を検討した。さらに, 両側上頸部交感神経節前線維切除を行い, NA の脳室内投与時の作用に及ぼす影響についても考察した。1% NA 溶液 20  $\mu$ l (200  $\mu$ g) の一側点眼投与では眼圧に有意な変化を示さなかった。0.0001%, 0.001%, 0.01% NA 溶液 10  $\mu$ l (0.01~1  $\mu$ g) の脳室内投与では濃度依存的に眼圧降下を認め, 0.01%, 0.1% yohimbine hydrochloride (以下, ヨヒンビン) 溶液 10

$\mu$ l (1~10  $\mu$ g) の前処置により, その眼圧降下が抑制された。一方, 両側上頸部交感神経節前線維の切除後 NA 1  $\mu$ g を脳室内に投与すると, 切除前にみられた眼圧降下が消失した。以上の結果から, NA は中枢の  $\alpha_2$ -受容体の刺激により上頸部交感神経を介して眼圧降下作用を生じることが示唆された。(日眼会誌 99: 649-652, 1995)

キーワード:  $\alpha_2$ -受容体, Noradrenaline, 眼圧, 脳室内投与, 有色家兎

## Central Ocular Hypotensive Effect of Noradrenaline

Kiyoshi Nakajima<sup>1)</sup>, Jun Ohno<sup>1)</sup>, Toshihiko Ueda<sup>1)</sup>,  
 Makoto Inatomi<sup>1)</sup>, Ryouhei Koide<sup>1)</sup>, Yuji Kiuchi<sup>2)</sup>,  
 Katsuji Oguchi<sup>2)</sup>, Takako Ueda<sup>2)</sup>, Eiji Uchida<sup>2)</sup>

Hajime Yasuhara<sup>2)</sup>, Tadashi Hisamitsu<sup>3)</sup> and Shinichi Kobayashi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Showa University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Physiology, Showa University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Pharmacology Saint Marianna University, School of Medicine

## Abstract

We investigated the effects of topical and central administration of noradrenaline (NA) on the intraocular pressure (IOP) in pigmented rabbits. Unilateral instillation of NA (200  $\mu$ g) produced no significant change in IOP. On the other hand, intracerebroventricular (ICV) administration of NA (0.01~1  $\mu$ g) decreased IOP in both eyes in a dose-related fashion. The ocular hypotensive effect of NA was diminished by sympathectomy of the superior cervical sympathetic nerve or by ICV pretreatment with yohimbine hydrochloride

(1~10  $\mu$ g). These results suggest that the hypotensive effects of centrally administered NA might be mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptor stimulation in the central nervous system. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 649-652, 1995)

Key words:  $\alpha_2$ -adrenoceptor, Noradrenaline, Intraocular pressure, Intracerebroventricular administration, Pigmented rabbit

## I 緒 言

交感神経作動薬・遮断薬には眼圧降下作用を示すもの

があり, 以前からその作用機構について検討されてきている。これまで著者らは家兎に塩酸クロニジン, 塩酸グアンファジン, 塩酸フェニレフリン, ヨヒンビンなどの

別刷請求先: 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 中島 潔  
 (平成6年8月15日受付, 平成7年1月18日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyoshi Nakajima, M.D. Department of Ophthalmology, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142 Japan

(Received August 15, 1994 and accepted in revised form January 18, 1995)

合成  $\alpha$ -agonist, antagonist を投与し、眼圧の変化を観察した結果、中枢の  $\alpha_2$ -受容体が眼圧調節に関与し、その作用発現には交感神経機能の正常な活性維持が必要であると考えた<sup>1)6)</sup>。今回著者らは、眼圧調節への交感神経系の関与を明確にするために、生理活性アミンである NA を用い、眼圧に及ぼす中枢作用を検討した。NA は点眼あるいは第三脳室内に投与し、眼圧の変化を観察した。さらに、 $\alpha_2$ -antagonist のヨヒンビン前処置および両側上頸部交感神経節前線維切断の影響を検討した。

## II 方法

### 1. 実験動物

雄有色家兎 (体重 2~3 kg) を用いた。脳室内投与用家兎は脳定位固定器 (東大式) を使用し、ペンタバルビタールナトリウム (ネプタール®, 30 mg/kg) の耳静脈内麻酔下で、Fifkova の脳図譜<sup>6)</sup>に従って直径 0.5 mm のステンレス製ガイドパイプを第三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。両側上頸部交感神経節前線維切断手術はペンタバルビタールナトリウム (ネプタール®, 30 mg/kg) の耳静脈内麻酔下で頸部を切開し頸部交感神経を露出したのち、神経を電気刺激し散瞳することを確認してから 2~3 cm 切除した。手術侵襲による影響を避けるため、実験は術後少なくとも 1 週間経過観察したのち、再び眼圧の日内変動を測定してから行った。

### 2. 使用薬物

薬物は noradrenaline (三共), yohimbine hydrochloride (Sigma) を用いた。点眼には生理的食塩水で溶解したものを、脳室内投与には人工脳脊髄液で溶解したものをを用いた。

### 3. 投与方法

点眼投与では 1% NA 溶液 20  $\mu$ l (200  $\mu$ g) を右眼に投与した。脳室内投与では、ガイドパイプから無麻酔下で直径 0.2 mm の注入パイプを第三脳室に挿入し、マイクロシリンジを用いて 0.0001%, 0.001%, 0.01% NA 溶液 10  $\mu$ l (0.01~1  $\mu$ g) を単回投与した。0.01%, 0.1% ヨヒンビン溶液 10  $\mu$ l (1  $\mu$ g, 10  $\mu$ g) の前処置は NA 投与の 30 分前に脳室内投与した。投与は 2~3 分間をかけてゆっくり行った。

### 4. 眼圧測定方法

実験に先立って家兎の眼圧を午前 8 時から午後 6 時まで測定し、眼圧の変動の少ない 10~3 時の間に実験を行った。家兎固定器に家兎を固定し約 1 時間安静状態を保ち、その後、1 時間に 3 回 Alcon applanation pneumatonograph® を使用して眼圧を測定し、眼圧が安定しているのを確認してから薬物投与を行った。測定前には毎回 0.4% 塩酸オキシプロカイン (ペノキシール®) 20  $\mu$ l を点眼して角膜の点眼麻酔を行った。

## 5. 統計処理

測定値は、薬物投与前眼圧からの変化量を平均値  $\pm$  標準誤差で表した。有意差検定は Wilcoxon signed rank test を用いて対照群との間で行い、有意水準 5% 未満 ( $p < 0.05$ ) を有意とした。

## III 結果

### 1. 点眼投与

1% NA 溶液 20  $\mu$ l (200  $\mu$ g) 右眼点眼後の眼圧の経時変化を図 1 に示す。眼圧は軽度上昇したが有意な変化を示さなかった。

### 2. 脳室内投与

0.0001%, 0.001%, 0.01% NA 溶液 10  $\mu$ l (0.01  $\mu$ g ~ 1  $\mu$ g) の脳室内投与後の眼圧の変化を図 2 に示す。0.01  $\mu$ g 投与では眼圧降下を認めなかったが、0.1  $\mu$ g, 1  $\mu$ g 投与後にはそれぞれ最大  $2.2 \pm 0.2$  mmHg (投与後 45 分),  $4.7 \pm 0.7$  mmHg (投与後 30 分) の有意な眼圧降下を示した。

### 3. ヨヒンビン脳室内前投与の NA 誘発眼圧降下作用に及ぼす影響

NA の脳室内投与による眼圧降下作用に及ぼすヨヒンビン脳室内前投与の影響を図 3, 4 に示す。ヨヒンビン 1  $\mu$ g の前投与により、0.1  $\mu$ g, 1  $\mu$ g NA の最大眼圧降下は

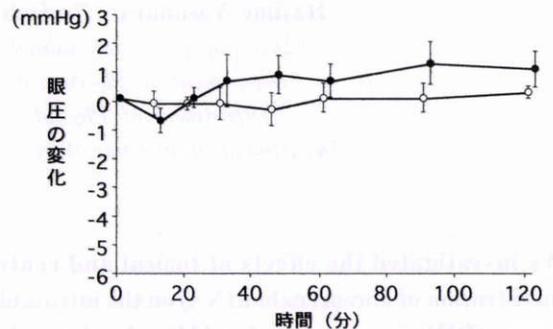


図 1 Noradrenaline (NA) 点眼による点眼側の眼圧変化。

白丸：生理的食塩水，黒丸：NA 200  $\mu$ g, 平均値  $\pm$  標準偏差 (n=5)

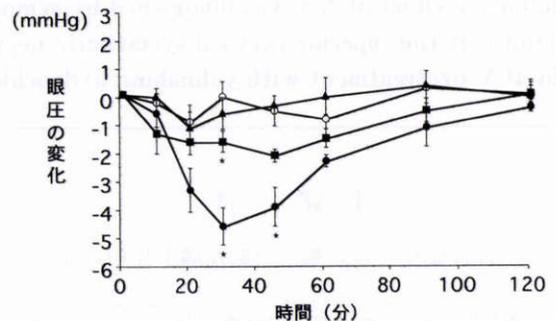


図 2 NA 第三脳室内投与による眼圧変化。

白丸：人工脳脊髄液，黒三角：0.01  $\mu$ g, 黒四角：0.1  $\mu$ g, 黒丸：1  $\mu$ g, \* :  $p < 0.05$ , 平均値  $\pm$  標準偏差 (n=5)

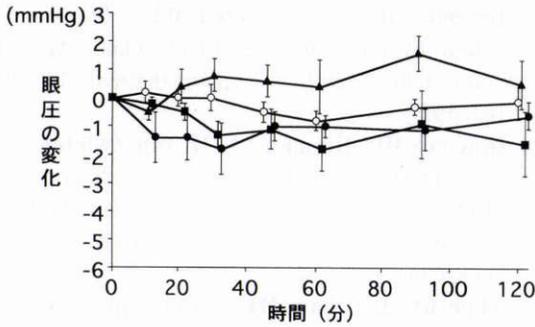


図3 0.01%ヨヒンビン前処置後 NA 第三脳室内投与による眼圧変化。  
白丸：人工脳脊髄液，黒三角：0.01  $\mu\text{g}$ ，黒四角：0.1  $\mu\text{g}$ ，黒丸：1  $\mu\text{g}$ ，平均値  $\pm$  標準偏差 (n=5)

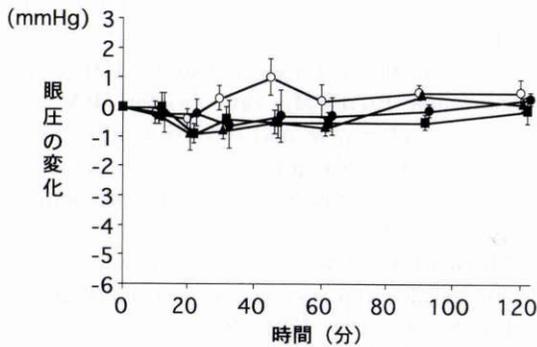


図4 0.1%ヨヒンビン前処置後の NA 第三脳室内投与による眼圧変化。  
白丸：人工脳脊髄液，黒三角：0.01  $\mu\text{g}$ ，黒四角：0.1  $\mu\text{g}$ ，黒丸：1  $\mu\text{g}$ ，平均値  $\pm$  標準誤差 (n=5)

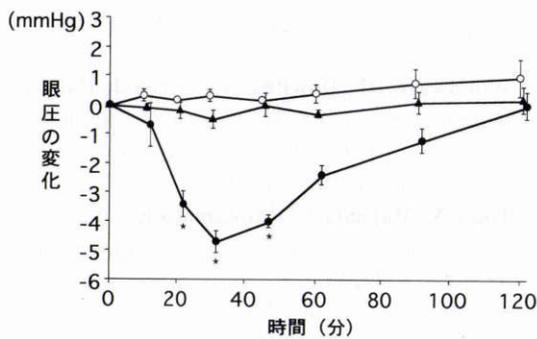


図5 上頸部交感神経切除前後の NA 第三脳室内投与による眼圧変化。  
白丸：人工脳脊髄液，黒丸：上頸部交感神経切除前，黒三角：上頸部交感神経切除後，\*：p<0.05，平均値  $\pm$  標準誤差 (n=5)

1.8  $\pm$  0.8 mmHg (投与後 60 分), 1.8  $\pm$  0.9 mmHg (投与後 30 分) となり (図 3), さらに, ヨヒンビン 10  $\mu\text{g}$  を前投与するといずれの投与量においても NA による眼圧降下作用は認められなくなった (図 4)。

4. 上頸部交感神経切除の NA 誘発眼圧降下作用に及ぼす影響

両側上頸部交感神経節前線維切除後に脳室内に NA 1  $\mu\text{g}$  を投与すると, 処置前にみられた眼圧降下は認められ

なくなった (図 5)。

IV 考 按

以前から, 著者らは塩酸クロニジンの中枢性眼圧降下作用について検討してきた。塩酸クロニジンを片眼投与すると非点眼側に有意な眼圧降下が起こること, 第三脳室内に投与すると両眼に眼圧降下が見られるが, その眼圧降下はヨヒンビンの前処置により抑制され, 両側上頸部交感神経節切除により認められなくなることを, さらに, 塩酸クロニジンを片眼投与すると非点眼側の上頸部交感神経の活動電位の瞬間最大値および頻度が減少することを報告<sup>1)~5)</sup>した。これらの結果から, 塩酸クロニジンで中枢の  $\alpha_2$ -受容体刺激を行うと眼圧が降下し, その神経伝達路には交感神経系が含まれることが強く示唆された。同様の結論は諸家により報告<sup>7)~11)</sup>されている。内在性の生理活性アミンである NA は  $\alpha$ -受容体を刺激する作用を持つために, NA を投与すると塩酸クロニジンの場合と同様に中枢性の眼圧降下作用を示す可能性があると考え実験を行った。

眼球近傍において, 眼圧に影響を及ぼす因子としては房水産生量, 房水流出抵抗, uveoscleral flow, episcleral venous pressure などが知られており, その主たるものは房水産生量および房水流出抵抗である。個々の因子に対する  $\alpha$ -受容体の関与については, 家兎に  $\alpha_1$ -agonist を点眼すると初期に眼圧上昇を示し,  $\alpha_2$ -agonist を点眼すると長時間持続する眼圧降下を示すこと<sup>12)</sup>, 塩酸フェニレフリンによる  $\alpha_1$ -受容体刺激で房水流出が抑制され, 眼圧が上昇すること<sup>13)</sup>などが報告されている。Potter ら<sup>14)</sup>は, 家兎への 2% NA 点眼により初期に眼圧上昇を示し, その後眼圧降下が持続する二相性の眼圧変化を報告しているが, 今回の 1% NA 点眼実験では眼圧は軽度上昇傾向を示したが, 有意な眼圧変動は認められなかった。

NA を第三脳室内に投与すると濃度依存的に両眼の眼圧降下がみられ, その眼圧降下は  $\alpha_2$ -antagonist であるヨヒンビンの脳室内への前処置により減少した。この結果は, 塩酸クロニジンを脳室内投与した場合と同様の結果となり<sup>3)</sup>, 中枢の  $\alpha_2$ -受容体刺激により眼圧が降下することが示唆された。森脇ら<sup>3)</sup>は  $\alpha_1$ -agonist である塩酸フェニレフリンを第三脳室内に投与した時には有意な眼圧降下を示さなかったと報告しているが, 今回ヨヒンビンの前処置後に NA を第三脳室内に投与した場合も眼圧降下を示さなかったことから, 中枢の  $\alpha_1$ -受容体刺激は眼圧に影響を及ぼさない可能性が高いと推察される。

血圧の変動が眼圧に影響するという報告<sup>15)</sup>があるが, また, 他方では影響しないという報告<sup>2)8)~10)16)</sup>もある。50  $\mu\text{g}$  NA を家兎脳室内に投与すると, 血圧が約 18 mmHg 降下することが報告<sup>17)</sup>されているが, 著者らが行った予備実験では 1  $\mu\text{g}$  NA を第三脳室内に投与したところ, 有

意な血圧変化を示さなかったことから、今回の投与量で起こる眼圧降下は血圧とは関連がないものと考えられる。

両側上頸部交感神経節前線維切除を行うと、NAを第三脳室内に投与した際にみられた眼圧降下が消失した。塩酸クロニジンを用いた実験で、頸部交感神経切除により眼圧降下が減少したことから、塩酸クロニジンの中枢を介した眼圧降下作用の発現には正常な交感神経系が必要であると報告<sup>2)4)10)11)</sup>されている。今回の実験で同様の結果が得られたことから、中枢の $\alpha_2$ -受容体刺激の遠心路が交感神経系であると考えられる。

以上の結果から、NAの脳室内投与は上頸部交感神経を含む交感神経系を介して眼圧降下を促し、その作用機構には中枢の $\alpha_2$ -受容体が関与することが示唆された。

#### 文 献

- 1) 小口勝司, 内田英二, 安原 一, 正岡佳樹, 植田俊彦, 小出良平, 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.
- 2) 正岡佳樹, 中田勝義, 植田俊彦, 小出良平, 稲富 誠, 深道義尚: 有色家兎におけるクロニジン ( $\alpha_2$ -agonist) の眼圧降下機序について. 日眼会誌 92: 1503—1509, 1988.
- 3) 森脇康栄, 飯塚 隆, 中村丹雄, 中田勝義, 正岡佳樹, 植田俊彦, 他: 有色家兎における $\alpha$ -アドレナリン受容体に作用する薬物の眼圧降下作用. 日眼会誌 96: 152—160, 1992.
- 4) 飯塚 隆, 小池 昇, 森脇康栄, 植田俊彦, 小出良平, 稲富 誠, 他: 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. 日眼会誌 96: 146—151, 1992.
- 5) 小池 昇, 阿久津美由紀, 植田俊彦, 小出良平, 稲富 誠, 深道義尚, 他: 有色家兎の眼圧に及ぼす交感神経系の影響—電気生理学的検討—. あたらしい眼科 9: 685—689, 1992.
- 6) Bures J, Peeran M, Zachar Z: Electrophysiological methods in biological research, third revised edition, Academic Press, New York, 699, 1967.
- 7) Innemee 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.
- 8) Innemee HC, van Zwieten PA: The central ocular hypotensive effect of clonidine. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 210: 93—102, 1979.
- 9) Innemee 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.
- 10) Allen RC, Langham ME: The intraocular pressure response of conscious rabbits to clonidine. Invest Ophthalmol 15: 815—823, 1976.
- 11) Innemee 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.
- 12) Innemee HC, de Jonge A, van Meel JCA, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA: The effect of selective  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor stimulation on intraocular pressure in the conscious rabbit. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316: 294—298, 1981.
- 13) Chiou GCY: Effect of  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  activation of adrenergic receptors on aqueous humor dynamics. Life Sci 32: 1699—1704, 1983.
- 14) Potter DE, Rowland JM: Adrenergic drugs and intraocular pressure: Effects of selective  $\beta$ -adrenergic agonist. Exp Eye Res 27: 615—625, 1978.
- 15) Lui JHK, Neufeld AH: Study of central regulation of intraocular pressure using ventriculocisternal perfusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 136—143, 1985.
- 16) Woodward DF, Dowling MC, Chen J, Padillo E, Ruiz G: Sustained decreases in systemic blood pressure do not cause ocular hypotension. Ophthalmic Res 21: 37—43, 1989.
- 17) Toda N, Matsuda Y, Shimamoto K: Cardiovascular effects of sympathomimetic amines injected into the cerebral ventricles of rabbits. Int J Neuropharmac 8: 451—461, 1969.