

## 3) 眼圧と中枢神経系の関連について

新潟大学医学部眼科学教室 (主任: 岩田和雄教授)

吉澤 豊久・阿部 春樹

岩田 和雄

新潟大学医学部第一生理学教室 (主任: 板東武彦教授)

安藤 誠男・板東 武彦

## Relationship between Intraocular Pressure and Central Nervous System

Toyohisa YOSHIZAWA, Haruki ABE, and Kazuo IWATA

*Department of Ophthalmology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Kazuo IWATA)*

Tomoo ANDO, and Takehiko BANDO  
*Department of Physiology I,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Takehiko BANDO)*

The intraocular pressure is maintained within the narrow normal range in human, to keep the eye balls constant shape. The regulation of IOP consists of the neural, mechanical, and humoral controls. The sympathetic and parasympathetic inputs to regulate IOP are known, and also the sensory output from the eye to detect the IOP level has been reported. Since 1950's it was been suggested that the central nervous system (CNS), especially the hypothalamus plays an important role in regulating IOP. We investigated the effect of microiontophoretic application of vasopressin (VP) and oxytocin (OXT) into the cat hypothalamus on IOP. The goal was to understand better the mechanisms of IOP regulation by the CNS. Under sodium pentobarbital anesthesia (35 mg/kg, i.p.), the cats were fixed in a stereotaxic apparatus. The IOP and blood pressure (BP) were recorded continuously. A three-barreled glass micropipette was used; VP, OXT, and saline were applied iontophoretically into the hypothalamus. When VP or OXT was injected in and around the supraoptic nucleus and the paraventricular nucleus, the IOP was elevated gradually. When saline was applied to the same point, the IOP showed no change. It is concluded that this experimental model is very useful to study the regulatory mechanism of IOP in the CNS.

---

Key words: intraocular pressure, central nervous system, microiontophoresis,  
vasopressin, oxytocin  
眼圧, 中枢神経系, 微小イオン泳動法, バゾプレッシン, オキシトシン

---

Reprint requests to: Toyohisa YOSHIZAWA,  
Department of Ophthalmology,  
Niigata University School of Medicine  
Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部眼科学教室

吉澤 豊久

眼球はカメラのような光学機械と同様に、その形態の変化は直接視覚に影響を及ぼす。眼球の形態を一定に維持しているのは眼圧であり、眼圧は視覚を良好に保つという重要な役割を担っている。そして、不思議なことに眼圧は必ずしも血圧に依存しない、すなわち、高血圧の人は必ずしも眼圧が高いわけではない。

眼圧は毛様体の無色素上皮から分泌される房水の産生と隅角からの流出とのバランスで決まる。房水は毛様体→後房→瞳孔→前房→隅角（線維柱帯）→シュレム管（Schlemm's canal）→房水静脈の順で流れていき、その経路に異常が生じると眼圧は変動する。眼圧が 8 mmHg 以下に低下すると低眼圧黄斑症といって後極部の網膜に皺がらみが生じて視力が低下し、逆に上昇して 21 mmHg 以上になると緑内障になり視神経を障害し視野欠損を引き起こすことは臨床的によく知られている。

それでは眼圧はどのような機構で正常置にコントロールされているか。眼圧は mechanical, humoral, neural の 3 要素によってコントロールされると考えられている<sup>1)</sup>。機械的制御とは前述した房水が流れていく過程において周囲組織によって生じる抵抗などによるものである。体液性制御については、副腎皮質ホルモンの血中濃度や血清の浸透圧などの変化によって眼圧、特にその日内変動が影響を受けると報告されている。神経性制御については解剖学的報告から述べる。眼圧に関係する眼球の神経として、知覚神経性出力、副交感神経性入力、交感神経性入力の 3 つの神経系がある。知覚神経性出力は虹彩、脈絡膜および角膜からの情報が毛様神経・三叉神経を経由して中枢へ伝導される経路<sup>2)3)</sup>である。副交感神経性入力は毛様神経節を経由して毛様体筋・虹彩括約筋にいたる経路と翼口蓋神経節を経由して線維柱帯および脈絡膜血管にいたる経路とが知られている<sup>4)5)</sup>。さらに、交感神経性入力は上頸神経節を経由して眼球に入力する<sup>6)</sup>。眼圧の神経性抑制に関係する過去の生理学的報告をまとめると、知覚神経に関してはネコで眼圧を変化させながら毛様神経から神経活動を記録して、眼圧に比例して毛様神経の求心性インパルスの発火数が増加することが報告された<sup>2)</sup>。また、三叉神経を電気刺激すると眼圧が上昇する<sup>7)</sup>。次に、副交感神経については、臨床的に用いられている塩酸ピロカルピンを点眼すると毛様体に影響を及ぼし、隅角の線維柱帯を緊張させることにより、房水流出抵抗が軽減し眼圧が低下する<sup>8)</sup>。さらに、節前の動眼神経を電気刺激することによって同じように房水流出抵抗が低下して眼圧が下がる<sup>9)</sup>ことも知られている。交感神経については、ネコの頸部の交感神経を電気

刺激すると、まず毛様体筋のひとつの Müller 筋が収縮し一時的に眼圧上昇した後、毛様体の血管収縮で眼圧が低下する<sup>10)</sup>ことが報告されている。臨床的にはアドレナリンやβブロッカーの点眼剤を眼圧下降の目的で使用している。眼圧の神経性制御に関する入出力回路について述べたが、制御というからには眼圧の中枢、また眼圧をモニターする受容体はどこかと云うようなことが問題になってくる。受容体についてはまだよくわかっていないが、隅角・虹彩にある知覚神経終末が眼圧の受容体になっている可能性があり、知覚神経系が眼圧情報を中枢に伝達し、自律神経系が中枢からの情報をフィードバックして眼圧を制御するシステムがあると推測される。

眼圧の中枢については古くから間脳、特に視床下部が有力候補とされてきた。1950 年頃から臨床的に、間脳の外傷や疾患で眼圧の異常が報告され<sup>11)</sup>、実験的にはネコ間脳の電気刺激によって眼圧が変化すること<sup>12)13)</sup>が知られている。また、1984 年 Krupin らはウサギの第 3 脳室にバゾプレッシンを注入して眼圧が上昇すること<sup>14)</sup>を報告した。しかし、これらの実験は眼圧の中枢の局在については明らかにできなかった。一方、免疫組織化学的にバゾプレッシン、オキトシンを含むニューロンは視床下部の視索上核および室傍核に多く認められ、これらのニューロンはバゾプレッシン、オキトシンに反応することがわかっている<sup>15)</sup>。そこでわれわれは微小イオン電気泳動法を用いてこれらの下垂体後葉ホルモンを投与し、これらのペプチドに対する感受性ニューロンが眼圧にどのような影響を与えるか、さらにその効果の部位局在について検討した。

方法は 2.5 kg 前後の成熟ネコを用い、ネブタールで麻酔後挿管し、外眼筋の影響を除外するためにガラミンで不動化して人工呼吸下でおこなった。脳定位固定装置に固定し、前房に眼圧をモニターするための 27G 針を刺入し、大腿動脈または上腕動脈に血圧をモニターするためのカテーテルを挿入した。頭頂骨を開頭し、脳定位座標により微小多連電極を刺入した。イオン電気泳動的にバゾプレッシンおよびオキトシンを投与し、眼圧および血圧の変化を直接マンメーターにて測定した。また、対照投与は生理食塩水とした。トランスジューサーからの電気信号を増幅し、ペンレコーダーでモニターし、A/D コンバーターを通しフロッピーディスクに保存した。データはオフラインで解析し、ペアー t テストで統計的に検討した。実験終了後、深麻酔下で経心臓的に灌流固定し、電極の穿孔位置を組織学的に検討した。投与前 1 分間と反応のピークの前後 1 分間のデータを比較し、

tテストで有意なものを有意なデータとした。

オキシトシンを 50 nA, 2分間投与すると, 眼圧は投与開始から 211 ± 55秒後にピークに達し, その振幅がパーセント変化で 10.0 ± 4.8% (約 1~1.5 mmHg) の上昇反応を生じた。この上昇反応はバゾプレッシンでもほぼ同様であった。約 500 μm 毎のバゾプレッシンやオキシトシン刺激で眼圧上昇が誘発される部位は視索上核や室傍核やその近傍に限局されていた。

この反応はウサギ脳室灌流実験と同様に房水産生増加によって生じると推測される。視索上核および室傍核に存在するニューロンはバゾプレッシンやオキシトシンを含有し, それらのペプチドに反応する。投与したバゾプレッシンやオキシトシンにより賦活化した後葉ホルモン感受性ニューロンが眼圧を上昇させると推定される。以上より, これらのペプチドが眼圧の制御に関与している可能性が示唆され, この新しい実験モデルは中枢神経系による眼圧の制御を研究する上で役立つものと考えられる。

今後, アドレナリン, ヒスタミンなどの他の薬剤の視床下部投与による眼圧への影響, horseradish peroxidase などの tracer を用いて遠心路の解明を行い, 中枢神経系による眼圧の制御機構を少しずつ着実に明らかにしてゆく予定である。

### 参 考 文 献

- 1) Stone, R.A., Kuwayama, Y. and Laties, A.M.: Regulatory peptides in the eye, *Experientia* **43**: 791~800, 1987.
- 2) von Sallmann, L., Fuortes, M.G.F., Macri, F.J. and Grimes, P.: Study of afferent electric impulses induced by intraocular pressure changes, *Am J Ophthalmol* **45**: 211~220, 1958.
- 3) Thomas, R.P.: Effect of third cranial nerve on intraocular pressure, *Arch Ophthalmol* **72**: 529~534, 1964.
- 4) Ruskell, G.L.: The orbital branches of the pterygopalatine ganglion and their relationship with internal carotid nerve branches in primates, *J Anat* **106**: 323~339, 1970.
- 5) Ruskell, G.L.: An ocular parasympathetic nerve pathway of facial nerve origin and its influence on intraocular pressure, *Exp Eye Res* **10**: 319~330, 1970.
- 6) Schmerl, E. and Steinberg, B.: The role of ciliary and superior cervical ganglia in ocular tension, *Am J Ophthalmol* **32**: 947~950, 1949.
- 7) Stjernschantz, J., Geijer, C. and Bill, A.: Electrical stimulation of the fifth cranial nerve in rabbits: effect on ocular blood flow, extravascular albumin content and intraocular pressure, *Exp Eye Res* **28**: 229~238, 1979.
- 8) Kaufman, P.L. and Bárány, E.H.: Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey, *Invest Ophthalmol* **15**: 793~807, 1976.
- 9) Macri, F.J. and Cevario, S.J.: Ciliary ganglion stimulation. I. Effects on aqueous humor inflow and outflow, *Invest Ophthalmol* **14**: 28~33, 1975.
- 10) Greaves, D.P. and Perkins, E.S.: Influence of the sympathetic nervous system on the intraocular pressure and vascular circulation of the eye, *Br J Ophthalmol* **36**: 258~264, 1952.
- 11) Brand, V.I.: Über intraokulare Hypotonie als Merkmal einiger Krankheiten des Zentrale Nervensystems, *Klin Monats Aug* **150**: 813~821, 1967.
- 12) von Sallmann, L. and Lowenstein, O.: Responses of intraocular pressure, blood pressure, and cutaneous vessels to electric stimulation in the diencephalon, *Am J Ophthalmol* **39** (Number 4, part 2): 11~29, 1955.
- 13) Gloster, J. and Greaves, D.P.: Effect of diencephalic stimulation upon intraocular pressure, *Br J Ophthalmol* **41**: 513~531, 1957.
- 14) Krupin, T., Webb, G., Barbosa, A.T., Gulli, B., Levine, J. and Becker, B.: Central effects of thyrotropin-releasing hormone and arginine vasopressin on intraocular pressure in rabbits, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **25**: 932~937, 1984.
- 15) Inenaga, K. and Yamashita, H.: Excitation of neurones in the rat paraventricular nucleus *in vitro* by vasopressin and oxytocin, *J Physiol London* **370**: 165~180, 1986.

司会 はい, どうもありがとうございました。えー, お聴きの通りでございます。あの一, 最高の眼圧はプラス1ミリ, 2ミリ? わずかだね。

吉澤 それは一、多分、投与する薬の量というのはかなり微量で、それで興奮するニューロンもかなり少ないんじゃないかということ…。

司会 はい、どうもありがとうございました。

司会 では、視覚に関して生理学の領域からということで、調節と輻湊という、いろいろ重大な問題を含んでいるタイトルだと思いますけれども、板東先生、お願いいたします。

#### 4) 調節と輻湊と脳

新潟大学医学部第一生理 板東 武彦・戸田 春男  
安藤 誠男  
新潟大学医学部眼科 高木 峰夫・吉沢 豊久  
北里大学医学部眼科 原 直人

#### Lens Accommodation, Ocular Convergence and the Brain

Takehiko BANDO<sup>1)</sup>, Haruo TODA<sup>1)</sup>, Tomoo ANDO<sup>1)</sup>, Mineo TAKAGI<sup>2)</sup>,  
Toyohisa YOSHIZAWA<sup>2)</sup> and Naoto HARA<sup>3)</sup>

*Departments of Physiology<sup>1)</sup> and Ophthalmology<sup>2)</sup>, Niigata University  
School of Medicine Asahimachi 1, Niigata, Niigata 951 Japan, and  
Department of Ophthalmology<sup>3)</sup>, Kitasato University School of Medicine,  
Sagamihara, Kanagawa, Japan.  
(Director: Prof. Takehiko BANDO<sup>1)</sup>)*

Experimental findings obtained by our group were reviewed, and functional significance of the visual association cortex in controlling lens accommodation and ocular convergence was discussed. By intracortical microstimulation in an extrastriate visual area in the cat, lens accommodation and vergence eye movement were evoked. In the same cortical area, a group of neurons was also activated in correlation with lens accommodation or ocular convergence. In addition, after the lesion in this area, the velocity of ocular convergence was significantly reduced. Human psychophysical studies on these topics were referred, and it is suggested that this cortical area contributes to the pre-programed control of lens accommodation and ocular convergence, especially in their dynamic phase.

Key words: lens accommodation, ocular convergence, vergence eye movement, near response, visual cortical area, brain, physiology  
焦点調節, 輻湊運動, 近見反応, 視覚連合領, 大脳, 生理学

Reprint requests to: Takehiko BANDO,  
Department of Physiology, Niigata  
University School of Medicine,  
Asahi-machi 1, Niigata 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部生理学第一講座  
板東 武彦