

## アセタゾラミドの正常人眼前房フレアーに及ぼす影響 (図2, 表3)

大鹿 哲郎\*・新家 真\*\* (\*東京厚生年金病院眼科)  
澤 充\*\*・増田寛次郎\*\* (\*\*東京大学医学部眼科学教室)

### 要 約

アセタゾラミドの正常人眼前房フレアーに及ぼす影響を、レーザー・フレアー・セルメーターを用いて測定した。まずコントロールとして、薬物を使用せずに正常若年者12名24眼を24時間にわたって測定、次に1週間後アセタゾラミド500mgの経口投与を行って同様に測定した。アセタゾラミドによって眼圧は2時間後から6時間後まで下降していた。フレアー値は投与後2時間後から10時間後まで上昇し、コントロールの日と最大の差となったのは6時間後の時点で、蛋白濃度相当値に基準化した値で41%の上昇であった。前房容積、血清蛋白濃度(総蛋白及びアルブミン)は本剤によって影響を受けなかった。前房フレアー強度(房水蛋白濃度)がアセタゾラミドによって長時間にわたり大きく上昇していたという結果は、フレアー・セルメーターの臨床応用に際して注意すべき点であると考えられた。(日眼会誌 93:302-306, 1989)

キーワード: アセタゾラミド, フレアー, 前房蛋白濃度, フレアー・セルメーター, 正常人眼

## Effect of Acetazolamide on Aqueous Flare in Normal Human Eyes

Tetsuro Oshika, Makoto Araie, Mitsuru Sawa  
and Kanjiro Masuda

*Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine*

### Abstract

A newly developed instrument for the quantitative measurement of aqueous flare, the laser flare-cell meter, is now being introduced clinically. The present experiment was designed to assess the effect of a commonly administered drug, acetazolamide, on measurements obtained in normal, healthy subjects. Control measurements were taken over a 24 hr period, from 0900 hrs to 0900 hrs of the next day in 12 drug-free, normal, healthy subjects. A second, similar time-course measurement was conducted in the same subjects on another day after oral administration of 500mg acetazolamide. Results revealed that acetazolamide increased aqueous flare from 2 hrs to 10 hrs post-administration. The peak effect was observed approximately 6 hrs after acetazolamide administration, reaching a level 41% greater than that on the control day. Anterior chamber volume and serum protein concentration were not affected by the drug treatment. The use of the laser flare-cell meter in the clinic and possible mechanisms contributing to the effect of the drug are discussed. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 93:302-306, 1989)

**Key words:** Acetazolamide, Aqueous flare, Aqueous protein, Flare-cell meter, Normal human subjects

別刷請求先: 162 東京都新宿区津久戸町5-1 東京厚生年金病院眼科 大鹿 哲郎  
(昭和63年8月31日受付, 平成元年1月24日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuro Oshika, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tokyo Kosei Nenkin Hospital,  
5-1 Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received August 31, 1988 and accepted in revised form January 24, 1989)

## I 緒 言

近年、レーザー・フレアー・セルメーター(FC1000<sup>®</sup>, 興和)の出現によって前房フレアー強度の定量が可能となり<sup>1)</sup>, 白内障などの術後炎症評価, 抗炎症剤の薬効判定, 炎症性疾患への利用など, 本機の幅広い応用が検討されている。房水蛋白濃度あるいは前房フレアー強度は, 房水流量, 蛋白流入率, 前房容積等の因子によって規定されていると考えられるが<sup>2)</sup>, その中でも特に房水流量は薬物によって大きく変動を受け<sup>3)</sup>, また臨床的にも房水産生阻害剤が炎症性疾患や術後の症例に使用される機会が多い, 従ってフレアー・セルメーターの臨床応用に際しては, 薬物によってフレアー値が修飾されている可能性を常に念頭においておく必要がある。しかし房水産生阻害剤が房水蛋白濃度に及ぼす影響に関する検討は未だ少なく<sup>4)~6)</sup>, 従来十分な検討はなされていない。

炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミドは強い房水産生抑制効果を持ち<sup>7)~9)</sup>, 眼圧下剤として臨床の場で広く使用されている。房水蛋白濃度がアセタゾラミドによって変化を受けることはフレアーの写真計測法によって観察されており<sup>6)</sup>, 数回の投与後フレアー強度は27%上昇したと報告された。しかしここで用いられたフレアー写真計測法<sup>10)</sup>は, 簡便性に欠けるといふ点, さらには測定精度の問題からその後一般的に使用されるに至っておらず<sup>11)</sup>, アセタゾラミドが房水蛋白に与える影響についてはその後追試, 確認がなされていないままである。また, この実験は特殊な条件下で, 房水蛋白の状態を定常状態にした後の静的状態を検討したもので, アセタゾラミド投与後の房水蛋白濃度の経時的変化という, 臨床的により意義のある点については未だ報告が無い。

今回我々はフレアー・セルメーターを用いて, アセタゾラミド単回投与後の前房フレアーの変化を24時間にわたり測定し, あわせて前房容積, 血清蛋白濃度の変動についても検討を加えたのでここに報告する。

## II 実験方法

対象は正常若年者(22~31歳)12名24眼で, いずれも全身的, 眼科的疾患を有しないものである。本実験について十分な説明を行い, あらかじめ全員の同意を得た。実験は24時間の測定2回から成り, 1回目はコントロールとして午前9時から翌日の午前9時まで測定。2回目は午前9時から測定を開始, 午前11時にア

セタゾラミド(ダイアモックス<sup>®</sup>)500mgの経口投与を行い, その後翌日の午前9時まで測定を行った。測定内容は以下の通りである。

1. フレアー測定: 12名24眼を対象として, フレアー・セルメーターを用い, 通常の方法<sup>1)</sup>を基に以下の留意事項に従って行った。即ち, 測定は総て10回反復して行い, その平均値を1つの“フレアー測定値”とした。またバックグラウンド測定値のばらつきがシングル値の15%以下の測定のみを採用した。測定時間は1回目, 2回目とも9, 10, 11, 12, 12:30, 13, 14, 15, 17, 21, 1, 5, 9時であった。フレアー・セルメーターの測定表示 photon count は, 牛アルブミン溶液希釈列(0~50mg/dl)を用いて作成した換算式  $Y = 1.13 + 0.164X$  (Y: photon count/msec, X: 蛋白濃度 mg/dl) によって, 蛋白濃度相当値に換算した。

2. 眼圧測定: Applanation tonometerによる測定をフレアー測定に続いて行った。対象は12名24眼。本法で使用するフルオレスセインがフレアー・セルメーターの測定に影響を与えないことは既報<sup>2)</sup>のとおり。

3. 前房容積測定: Johnson-Coakes-Brubakerの方法<sup>12)</sup>に従い, 12名のうち6名12眼で1回目, 2回目それぞれ15時に計測を行った。

4. 血清蛋白濃度測定: 6人に対して, 2回目(アセタゾラミド投与の日)の9, 14, 21時に採血を行い血清総蛋白濃度, アルブミン濃度の測定を行った。

## III 結 果

1回目(コントロール)の24時間フレアー値は, 朝に高く午後から夕方にかけて低くなり, 最高と最低の差は photon count で30%であった(図1)。この結果は以前に我々が報告した前房フレアーの日内変動<sup>2)</sup>とよく一致するものである。2回目のアセタゾラミド投与前のフレアー値(9, 10, 11時)はコントロールとよく一致し, 本測定法の再現性の高さが確認された。11時のアセタゾラミド投与によって1時間後の12時からフレアー値が上昇し始め, 13時(p<0.01, paired t-test 両側検定, 以下同様), 14時(p<0.01), 15時(p<0.01), 17時(p<0.001), 21時(p<0.05)と投与後10時間にわたり, コントロール値に比し有意に高い値を示した。コントロール値と最大の差となったのは投与後6時間の17時で, 測定表示の photon count 値で29%, blank を差し引いて蛋白濃度に基準化した値で41%の上昇であった(表1)。

眼圧はアセタゾラミド投与後1時間頃から下降し,

表1 アセタゾラミド投与日(A)とコントロールの日(C)のフレアー強度の比.

上段は photon count で, 下段は蛋白濃度に換算した場合の値. n=24

時	9	10	11	12	12:30	13	14	15	17	21	1	5	9
photon count													
A/C	0.99	1.00	1.00	0.99	1.04	1.14	1.19	1.23	1.29	1.28	1.08	1.07	1.01
S.D.	0.16	0.13	0.13	0.13	0.12	0.15	0.15	0.18	0.18	0.17	0.16	0.18	0.14
蛋白濃度換算													
A/C	0.99	0.99	1.00	0.99	1.05	1.19	1.26	1.32	1.41	1.38	1.10	1.10	1.01
S.D.	0.16	0.14	0.13	0.13	0.14	0.16	0.16	0.19	0.20	0.19	0.18	0.18	0.15

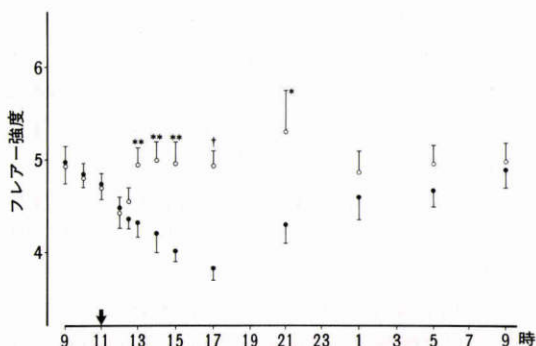


図1 コントロールの日(●)は薬物なしで, アセタゾラミド投与の(○)日は11時に500mgの経口投与を行なって, フレアーの変化を計測した. フレアー強度の単位は photon count/msec, mean±S.E. n=24, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, †: p<0.001 (paired t-test, 両側検定)

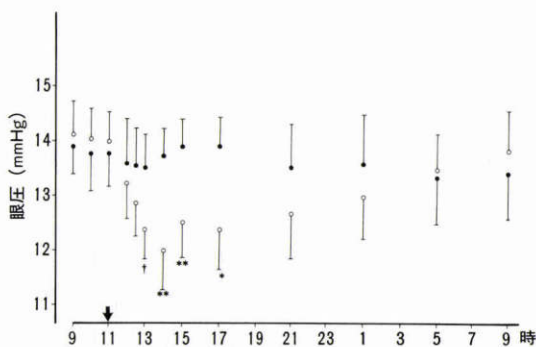


図2 コントロールの日(●)とアセタゾラミド投与の(○)日の眼圧の変動. mean±S.E. n=24, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, †: p<0.001 (paired t-test, 両側検定)

13時 (p<0.001), 14時 (p<0.01), 15時 (p<0.01), 17時 (p<0.01)と投与後6時間にたわって低値を示した(図2).

表2 前房容積

単位: μl n=12

	1回目15時	2回目15時
Mean	225.5	225.7
S.D.	30.2	25.4

表3 血清蛋白濃度

単位: g/dl n=6

	2回目9時	同14時	同21時
総蛋白濃度			
Mean	7.67	7.55	7.65
S.D.	0.39	0.27	0.26
アルブミン濃度			
Mean	4.60	4.63	4.77
S.D.	0.19	0.18	0.21

前房容積は1回目15時と2回目15時に差がなかった(表2). また血清総蛋白濃度, アルブミン濃度は2日目9, 14, 21時の間に差がなかった(表3).

#### IV 考 按

アセタゾラミドは臨床的に汎用されている眼圧下降剤で, 強い房水産生抑制効果を持つ<sup>7-9)</sup>. 一方, 蛋白分子は房水の bulk flow に乗って前房から洗い出されているものと考えられる<sup>2)</sup>. とすれば, アセタゾラミドによって房水流量が減少すれば, その結果として房水蛋白濃度が上昇することになる. 今回の我々の測定はこの推論を裏付けたものである. 最大の変化を示したのは投与後6時間の時点で, コントロールの日に対して photon count で29%, 蛋白濃度相当量に基準化した値で41%の上昇であった. フレアー・セルメーターは, 被験者群の背景が比較的一様であれば, 14眼程度の対象一作用群の比較検定によって, 平均値の20%の変化を検出することができる<sup>13)</sup>. 今回の実験では最大の上

昇が計測された17時の時点で、変動係数(S.D./mean)がコントロールの日で15%、アセタゾラミド投与の日で17%であり、本機の検出力を鑑みて、今回の変動幅は十分に有意なものであるといえる。

Anjou ら<sup>6)</sup>は写真計測法によるフレアー測定の手法を用いてアセタゾラミドによるフレアー値の上昇を計測しており、我々の結果よりやや低い27%の上昇を報告している。彼らの実験は250mgのアセタゾラミド経口投与を約3時間おきに3回繰り返し、最大の房水産生抑制効果が得られ、かつ前房内の蛋白濃度が定常状態になったと考えられる一時点でフレアー値の計測を行っている。我々の実験は単回の投与であったが、フレアー値が最大を示した投与後6時間の時点では、Anjou らの実験と同様のアセタゾラミドの最大効果が得られていたことになる。

今回我々はアセタゾラミド投与後のフレアー値の経時的变化を初めて測定し、投与後10時間にわたってフレアー値が影響を受けていることを明らかにした。たとえ単回の投与であってもアセタゾラミドは房水蛋白濃度に長時間影響を与えるという点は、フレアー・セルメーターの臨床応用にあって注意する必要がある。

前房中の蛋白分子の動態は

$$\frac{dCa}{dt} = -Kf \cdot Ca + Kin(Cp - Ca) \dots\dots\dots (1)$$

Ca : 房水蛋白濃度

Cp : 血清蛋白濃度

Kf : 房水流量

Kin : 前房中への蛋白分子流入係数

と表わされ、正常状態では  $dCa/dCt \approx 0$  であるので、式(1)は

$$Kf \cdot Ca = Kin(Cp - Ca) \dots\dots\dots (2)$$

となる。ここで  $Cp \gg Ca$  であるから、

$$\frac{Kf}{Kin} = \frac{Cp}{Ca} \dots\dots\dots (3)$$

即ち  $Kf \gg Kin$  であり、蛋白分子流入係数の変化は房水流量に比して非常に小さいものとなる。術後の症例やぶどう膜炎において血液房水柵が大きく破綻している場合には、 $Ca = 1,000mg/dl$  程度まで上昇し<sup>14)</sup>、式(3)は  $Kf/Kin \approx 7$  と計算される。つまり、なお  $Kin$  の変化は房水流量の変化に比べてかなり小さいわけで、薬物によって房水流量が変化した場合に、やはりある程度大きな房水蛋白濃度の変化が起こるものと考えられる。白内障の術後や炎症性疾患の症例に一時的

にでも眼圧下降剤を使用することは多く、その場合にはフレアー値が受ける影響は決して無視できない。チモロールも房水蛋白濃度を31%上昇させると報告されており<sup>4)</sup>、これらの房水産生阻害剤の影響下では、50%以下のフレアー値変化の要因を特定する事には慎重になるべきであろう。

房水蛋白濃度を規定する因子は、房水流量、蛋白分子の流入率、前房容積などであり、そのうち蛋白分子の流入率は血液中の蛋白濃度、毛様体毛細血管の fenestration からの漏れ出し<sup>15)16)</sup>の速度、そこから前房中へ拡散する速度に分けて考えられる。今回の実験では前房容積、血清蛋白濃度についても検討を行ったが、いずれもアセタゾラミドによって影響を受けていなかった。アセタゾラミドの房水産生抑制作用は2時間から6時間にわたって持続し、最大効果は投与後2時間以内に現れるとされる<sup>17)18)</sup>。今回我々が観測したフレアー値の上昇は、投与後2時間から10時間までで、最大の上昇は6時間の時点であった。つまり房水産生の抑制にやや遅れてフレアー値の上昇がみられたということになる。房水流量がある時点で半分減った後、房水中のある物質の濃度は、流入率に変化が無いとすれば、指数曲線に従って上昇し2-4時間後にピークに達すると考えられる<sup>19)</sup>。今回の我々の結果はこの理論モデルによく合致し、即ち房水産生抑制が房水蛋白濃度上昇の主な要因であったであろうと考察される。

しかし蛋白分子の流入率、特に前房への拡散速度については未だ不明な点が多く、アセタゾラミドによって蛋白分子の動態に変化が起こった可能性は否定できない。Macri ら<sup>20)21)</sup>は猫を用いた *in vitro* の実験で、アセタゾラミドが虹彩の血管を収縮させる作用を持つと報告している。一方、Bill<sup>22)</sup>は家兎眼の *in vivo* 実験で、アセタゾラミドによって前部ぶどう膜の血流量は変化しなかったとしている。人眼においてアセタゾラミドが房水産生阻害作用以外の、房水蛋白濃度に影響を及ぼすような作用を有するののかという問題は、特に本剤を長期使用している緑内障例において血液房水柵の変化が起こっているのか否かという点で興味深く、今後検討されるべき課題であろう。

本研究は文部省科学研究費、試験研究(1)No. 62870070の援助を受けた。

文 献

1) Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, et al: A new quantitative method to determine protein concentration and cell number in the aqueous in

- vivo. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132-142, 1988.
- 2) 大鹿哲郎, 新家 真, 増田寛次郎: 正常人眼における前房フレアの日内変動—フレア・セルメーターを用いて—. *日眼* 92: 1196-1201, 1988.
  - 3) Ellis PP: *Ocular therapeutics and pharmacology*. St Louis, CV Mosby Company, 72-76, 1985.
  - 4) Beardsley TL, Shields MB: Effect of timolol on aqueous humor protein concentration in humans. *Am J Ophthalmol* 95: 448-450, 1983.
  - 5) Stur M, Grabner G, Spitzzy VH, et al: Effect of timolol on aqueous humor protein concentration in the human eye. *Arch Ophthalmol* 104: 899-900, 1986.
  - 6) Anjou CIN, Dyster-Aas HK: The effect of acetazolamide on the aqueous flare in normal human eyes. *Acta Ophthalmol* 40: 339-347, 1962.
  - 7) Bloom JN, Levene RZ, Thomas G, et al: Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. I. Instrumentation and normal values. *Arch Ophthalmol* 94: 435-443, 1976.
  - 8) Becker B: The effect of acetazolamide on ascorbic acid turnover. *Am J Ophthalmol* 41: 522-529, 1956.
  - 9) Becker B: Carbonic anhydrase and the formation of aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 47: 342-361, 1959.
  - 10) Anjou CIN, Krakau CET: A photographic method for measuring the aqueous flare of the eye in normal and pathological conditions. *Acta Ophthalmol* 38: 178-224, 1960.
  - 11) 高瀬正彌: 家兎前房蛋白動態に関する研究. 第1報. Slit lamp microphotometer の試作とその応用について. *日眼* 73: 2649-2658, 1969.
  - 12) Johnson SB, Coakes RL, Brubaker RF: A simple photogrammetric method of measuring anterior chamber volume. *Am J Ophthalmol* 85: 469-474, 1978.
  - 13) Oshika T, Araie M, Masuda K: Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes—Measured with laser flare-cell meter—. *Jpn J Ophthalmol* 32: 143-150, 1988.
  - 14) Dernouchamps JP: The proteins of the aqueous humour. *Doc Ophthalmol* 53: 193-248, 1982.
  - 15) Raviola G: The structural basis of the blood-aqueous barriers. *Exp Eye Res* 25(Suppl): 27-63, 1977.
  - 16) Dernouchamps JP, Heremans JF: Molecular sieve effect of the blood-aqueous barrier. *Exp Eye Res* 21: 289-297, 1975.
  - 17) Garner LL, Carl EF, Ferwerda JR: Advantages of sustained-release therapy with acetazolamide in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 55: 323-327, 1963.
  - 18) Havener WH: *Ocular Pharmacology*. St Louis, CV Mosby Company, 575-597, 1983.
  - 19) Araie M: Time change of rabbit aqueous flow under influence of adrenergic drugs. *Exp Eye Res* 40: 391-403, 1985.
  - 20) Macri FJ, Brown JG: The constrictive action of acetazolamide on the iris arteries of the cat. *Arch Ophthalmol* 66: 570-577, 1961.
  - 21) Macri FJ, Cevario SJ: A possible vascular mechanism for the inhibition of aqueous humor formation by ouabain and acetazolamide. *Exp Eye Res* 20: 563-569, 1975.
  - 22) Bill A: Effect of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol* 13: 954-958, 1974.