

## 炭酸脱水酵素阻害点眼薬 (MK-507) の正常者の 眼圧下降作用と作用機序

山崎 芳夫, 宮本 智, 澤 充

日本大学医学部眼科学教室

### 要 約

炭酸脱水酵素阻害薬 (MK-507) の眼圧下降作用ならびにその作用機序についてアセタゾラミド経口内服と比較して検討した。正常被験者6名を対象に、まず対照として無投薬で眼圧、房水蛋白濃度の日内変動を9時間にわたり測定、次に1%MK-507点眼薬の単回点眼を行い、同様に測定した。1%MK-507点眼後、眼圧は2時間後から下降し、3時間後に最大下降を認めた。房水蛋白濃度は3時間後から上昇し、4時間後に最大上昇を認めた。さらにアセタゾラミド250mg経口投与を行い、同様に測定した。アセタゾラミド投与後、眼圧は1時間後に最

大下降を認め、房水蛋白濃度は1時間後から上昇し、3時間後に最大上昇を認めた。角膜厚、前房深度、前房容積、血清蛋白濃度は、いずれも薬剤の影響を受けなかった。これらの実験結果から、正常人眼におけるMK-507の眼圧下降作用は房水産生抑制によることが明らかとなった。(日眼会誌 98:293-297, 1994)

キーワード: MK-507, アセタゾラミド, 眼圧, 房水蛋白濃度, 正常人眼

## Effect of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor (MK-507) on Intraocular Pressure of Normal Human Eyes

Yoshio Yamazaki, Satoshi Miyamoto and Mitsuru Sawa

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

### Abstract

The effects of topical carbonic anhydrase inhibitor (MK-507) on intraocular pressure (IOP) were studied in normal human eyes. The subjects were 6 normal volunteers. As a base line study, IOP and aqueous protein concentration determined by laser flare-cell photometry were examined from 0900 to 1800 hours. Then, the same time-course examinations were performed in the same subjects with an instillation of 1% MK-507 or administration of acetazolamide at a dose of 250 mg on different days. MK-507 decreased IOP 2 hours after the instillation, and showed maximum reduction of IOP at 3 hours. MK-507 increased aqueous protein concentration 2 hours after the instillation, and reached its maximum concentration at 4 hours. Acetazolamide decreased IOP and increased aqueous protein con-

centration 1 hours after the administration. Maximum decrease of IOP was obtained at 1 hour after the administration of acetazolamide. An increase in aqueous protein concentration occurred at 1 hour after the administration, but its maximum increase was at 3 hours. Corneal thickness, anterior chamber depth, anterior chamber volume, and serum protein concentration were not affected by either drug treatment. These results suggest that the inhibition of aqueous humor formation causes the reduction of IOP seen in the use of MK-507. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:293-297, 1994)

Key words: MK-507, Acetazolamide, Intraocular pressure, Aqueous protein concentration, Normal human subjects

別刷請求先: 173 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部眼科学教室 山崎 芳夫  
(平成5年7月6日受付, 平成5年9月25日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshio Yamazaki, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine,  
30-1 Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received July 6, 1993 and accepted in revised form September 25, 1993)

## I 緒 言

Becker<sup>1)</sup>が1954年に炭酸脱水酵素阻害薬を緑内障患者に初めて経口投与を行い、その強い急激な眼圧下降作用について報告して以来、炭酸脱水酵素阻害薬は緑内障臨床に広く用いられている。しかしながら、炭酸脱水酵素阻害薬の長期内服は食欲不振、眠気、頭痛、頻尿、知覚異常などの全身症状(副作用)、尿路結石や代謝性アシドーシスが報告されている<sup>2)3)</sup>。

このため、緑内障治療薬として炭酸脱水酵素阻害薬の局所用薬の開発が広く望まれていたが、1988年眼圧下降作用を有する炭酸脱水酵素阻害点眼薬として初めてMK-927が開発され<sup>4)</sup>、さらにその後1990年にMK-927よりも溶解性、薬理効果に優れたMK-507が開発された<sup>5)</sup>。今回、我々は正常人眼を対象としてMK-507点眼薬の眼圧下降作用ならびに、その作用機序について、眼圧およびレーザー・フレア・メーターを用いて房水蛋白濃度の経時的変化を測定し、アセタゾラミド経口投与との比較検討を行った。

## II 方 法

対象は、正常若年者(20~22歳)6名12眼で、いずれも全身的、眼科的疾患を有しないものである。本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得た後、被験者に対し十分な説明を行い、あらかじめ全員からの同意書を得て施行した。

試験薬剤は1%MK-507点眼薬である。MK-507は(一)-(trans)-4-ethylamino-5,6-dihydro-6-methyl-4-H-thieno [2,3-b]-thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide hydrochlorideの化学式で示され、その分子量は360.9である。その点眼薬のpHは5.2~6.3で、浸透圧比は約1である。試験薬剤は萬有製薬株式会社から提供された。

本研究は1週間間隔の3回の測定から構成されている。1回目は対照として午前9時~午後6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1%MK-507点眼薬を両眼に単回点眼を行い、午後6時まで測定を行った。3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>)250mgの経口内服を行い、午後6時まで測定を行った。測定内容は以下の通りである。

1) 房水蛋白濃度測定：6名12眼を対象として、レーザー・フレア・メーター(FC500<sup>®</sup>)を用い、通常の測定方法<sup>6)</sup>を基に以下の留意事項に従って測定を行った。測定はすべて10回反復して行い、その平均値を採用した。また、バックグラウンド測定値のばらつきが、シグナル値の15%以下の測定値のみを採用した。測定時間は3回の実験ともに9、10、11、12、13、14、15、16、17、18時に行った。レーザー・フレア・メーターの測定表示 photon count は、牛アルブミン溶液希釈列(0

~50 mg/dl)を用いて作成した換算式 $Y=0.993 \times -0.845(Y: \log \text{ photon count/msec}, X: \text{蛋白濃度 log mg/dl})$ によって、蛋白濃度等量値に換算した。

2) 眼圧測定：Haag-Streit applanation tonometer による測定を房水蛋白濃度測定に続いて行った。

3) 角膜厚測定：Mishima-Hedbys 法<sup>7)</sup>に従い、Haag-Streit slit lamp 900 に Pachymeter Model-1 (Topcon) を装着し、眼圧測定に続いて行った。

4) 前房深度測定：前房深度計(Zeiss)を用いて10、13、17時に行った。

5) 前房容積測定：Johnson-Coakes-Brubakerの方法<sup>8)</sup>に従い、6名12眼すべてについて、3回すべての実験において15時に計測を行った。

6) 血清蛋白濃度測定：6名に対し、3回すべての実験において14時に採血を行い、血清総蛋白濃度の測定を行った。

## III 結 果

1回目(対照)の房水蛋白濃度は、朝高く次第に低下し夕方から再び高くなる傾向を示した。2回目の1%MK-507点眼投与前の房水蛋白濃度(9、10、11時)は対照と良く一致し、本測定の再現性が確認された。11時の1%MK-507点眼投与後、房水蛋白濃度は緩徐に上昇を始め、3時間後の14時( $p<0.01$ , paired t-test 両側検定, 以下同様)、15時( $p<0.01$ )、16時( $p<0.01$ )、17時( $p<0.01$ )、そして最終観察時の18時( $p<0.05$ )まで対照値に比較し有意に高い値を示した。対照値と最大の差となったのは投与4時間後の15時で、房水蛋白濃度は22%上昇した。3回目のアセタゾラミド経口投与前の房水蛋白濃度(9、10、11時)は2回目と同様に対照と良く一致している。11時のアセタゾラミド投与後房水蛋白濃度は速やかに上昇を始め、投与1時間後の12時

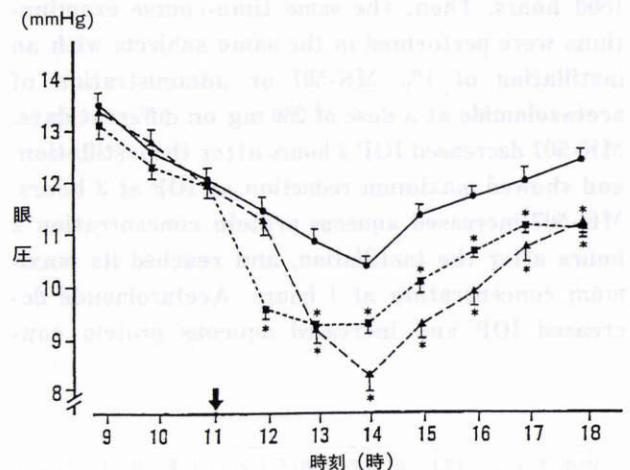


図1 眼圧の変動。

対照(黒丸)、1%MK-507点眼投与(黒三角)、アセタゾラミド経口投与(黒四角)平均値±標準誤差 n=6, \* :  $p<0.01$ , (両側 t-検定)

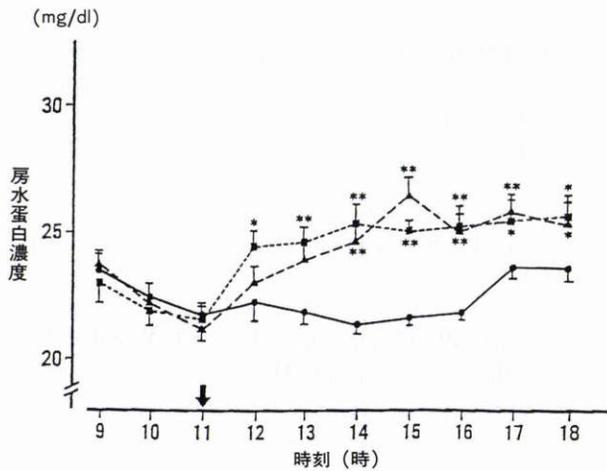


図 2 房水蛋白濃度の変動

対照(黒丸), 1%MK-507点眼投与(黒三角), アセタゾラミド経口投与(黒四角) 平均値±標準誤差 n=6, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01, (両側 t-検定)

表 1 角膜厚の変動

	測定①	測定②	測定③
9 : 00	0.52±0.01	0.53±0.02	0.51±0.01
10 : 00	0.52±0.01	0.52±0.01	0.52±0.01
11 : 00	0.52±0.01	0.52±0.02	0.51±0.01
12 : 00	0.51±0.01	0.52±0.02	0.52±0.02
13 : 00	0.52±0.01	0.51±0.02	0.51±0.02
14 : 00	0.51±0.02	0.51±0.02	0.51±0.02
15 : 00	0.52±0.02	0.51±0.02	0.51±0.02
16 : 00	0.52±0.01	0.51±0.02	0.51±0.02
17 : 00	0.51±0.01	0.51±0.02	0.51±0.01
18 : 00	0.51±0.02	0.51±0.01	0.50±0.01

測定①: 対照, 測定②: 1%MK-507 投与点眼  
測定③: アセタゾラミド経口投与,  
平均値±標準偏差 n=6 (mm)

表 2 前房深度の変動

	測定①	測定②	測定③
10 : 00	2.91±0.28	2.91±0.34	2.88±0.29
13 : 00	2.92±0.29	2.90±0.29	2.97±0.32
17 : 00	2.90±0.22	2.85±0.18	2.84±0.26

測定①: 対照, 測定②: 1%MK-507 投与点眼  
測定③: アセタゾラミド経口投与,  
平均値±標準偏差 n=6 (mm)

(p<0.05), 13時(p<0.01), 14時(p<0.01), 15時(p<0.01), 16時(p<0.01)17時(p<0.05), 18時(p<0.05)と最終観察時に至るまで対照値に比較し有意に高い値を示した。対照値と最大の差となったのは投与3時間後の14時で、房水蛋白濃度は19%上昇した。

眼圧は、測定2回目では1%MK-507点眼投与後2時

表 3 前房容積の変動

	測定①	測定②	測定③
15 : 00	264±33	255±21	253±41

測定①: 対照, 測定②: 1%MK-507 投与点眼  
測定③: アセタゾラミド経口投与,  
平均値±標準偏差 n=6 (μl)

表 4 血清総蛋白濃度の変動

	測定①	測定②	測定③
14 : 00	7.87±0.54	7.73±0.57	7.87±0.45

測定①: 対照, 測定②: 1%MK-507 投与点眼  
測定③: アセタゾラミド経口投与,  
平均値±標準偏差 n=6 (mg/dl)

間頃から下降し、13時から最終観察時の18時に至るまで対照値に比較し有意に低い値を示した (p<0.01)。対照に比較し、投与後3時間の14時に眼圧は最大の下降を認めた。一方、測定3回目ではアセタゾラミド経口投与後1時間頃から速やかに下降し、12時から最終観察時の18時に至るまで対照値に比較し有意に低い値を示した (p<0.01)。対照に比較し、投与後1時間の12時に眼圧は最大の下降を認めた。

角膜厚・前房深度・前房容積・血清蛋白濃度は3回の測定値間で有意差が見られなかった。

#### IV 考 按

房水は、毛様体突起に存在する無色素上皮細胞からの能動輸送<sup>9)</sup>により産生される。炭酸脱水酵素 (II 型) は、この無色素上皮細胞に存在し房水産生に大きな役割を果たしている<sup>10)11)</sup>。

炭酸脱水酵素阻害薬は内服投与後速やかに血中に移行し、毛様体無色素上皮に存在する炭酸脱水酵素を抑制することにより、重炭酸イオンの毛様体無色素上皮から房水中への能動輸送を阻害し、その結果、房水の産生が低下し眼圧が低下することが知られている<sup>12)~14)</sup>。大鹿ら<sup>15)</sup>は *in vitro* における炭酸脱水酵素阻害薬による房水流量の変化を、アセタゾラミド投与後のレーザー・フレアー・セル・メーターによる房水蛋白濃度測定から経時的に算出したところ、アセタゾラミドは上強膜静脈圧や房水流出率を変化させず、投与後に房水蛋白濃度が上昇し、房水流量が低下することから、アセタゾラミドの房水産生抑制作用を房水蛋白濃度測定法により初めて明らかになった。

房水蛋白分子は房水の bulk flow に伴い前房から流出しているが、その房水中の蛋白濃度は房水流量、蛋白流入率、前房容積などの因子により規定される<sup>16)</sup>。今回の測定においても、角膜厚、前房容積、前房深度、血清蛋白濃度などいずれも MK-507 点眼投与およびアセタゾラミド経口投与の影響を受けておらず、本研究においても

房水蛋白濃度の経時的測定から、これら薬剤の眼圧および房水動態への薬理作用を評価することが可能である。

今回、我々が観測した MK-507 単回点眼後とアセタゾラミド経口投与後の房水蛋白濃度と眼圧の動態を対照と比較すると、MK-507 単回点眼はアセタゾラミド経口投与と比較し薬理作用発現の時間的遅延が観察された。しかしながら、房水蛋白濃度と眼圧の最大変動幅は MK-507 単回点眼およびアセタゾラミド経口投与ともに3時間後から4時間後に観察され、両者に時間的差異は認められず、投与方法に関わらず、炭酸脱水酵素活性抑制効果の発現には一定時間が必要であると考えられる。

房水産生抑制作用を持つ  $\beta$  遮断剤として広く用いられているチモロール点眼薬の単回点眼後の白色家兎でのチモロールの組織内濃度測定<sup>17)</sup>では、点眼直後から虹彩毛様体でのチモロール濃度は上昇し、10分後に最高値に達し、その後組織内濃度は減少する。しかし、その薬理作用としての眼圧下降は、ヒト正常眼では点眼2時間後に最大となることが報告されており<sup>18)</sup>、薬物の組織内移行とその薬理作用発現との時間的ずれは、標的組織細胞内の活性物質活性を阻害する細胞内変化に要する反応時間と考えられる。正常家兎への MK-507 単回点眼後の HPLC (high performance liquid chromatography) を用いた MK-507 の組織内濃度測定<sup>5)</sup>では、点眼投与30分後には MK-507 の房水中濃度はピークに到達する。一方、虹彩毛様体では点眼投与30分後から組織内濃度の上昇が始まり、投与1時間後には炭酸脱水酵素活性を100%阻害する濃度に達し、さらに上昇を続け4時間後には30分後の4.4倍にまで濃度が上昇していることが報告されている。今回の実験結果は、高眼圧家兎や猿眼実験緑内障モデルにおいて、眼圧下降の最大値は投与3時間後～4時間後である結果<sup>5)</sup>と一致している。この結果は、房水蛋白濃度や眼圧の変動の観察が MK-507 の薬理作用解析の間接的方法であることから、房水中へ移行した MK-507 が毛様体無色素上皮細胞に蓄積して炭酸脱水酵素活性を阻害し、房水産生を抑制し眼圧下降を生ずるためにはチモロールの結果と同様に、ある反応時間を要することを示唆している。

Adenylate cyclase を介する房水産生調節機構においては、種々の外因性・内因性因子の相互作用により眼圧調整が行われていることが知られている<sup>19)</sup>。MK-507 の高眼圧症や緑内障への臨床投薬試験では、投与1時間後には対照と比較し有意な眼圧下降が始まり、投与2時間後には眼圧下降のピークが観察されている<sup>20)</sup>。高眼圧状況下では眼圧レベルによる内部環境の変化により、炭酸脱水酵素活性阻害を増強し反応時間を短縮する要因などの存在も考えられ、今後さらに緑内障における炭酸脱水酵素活性の検討が必要であると考えられる。

## 文 献

- 1) **Becker B**: Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am J Ophthalmol* 37: 13—14, 1954.
- 2) **Epstein DL, Grant WM**: Carbonic anhydrase inhibitor side effect; serum chemical analysis. *Arch Ophthalmol* 95: 1378—1382, 1977.
- 3) **Lichter PR, Newman LP, Wheeler NC, Beall OV**: Patient tolerance to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 85: 495—502, 1978.
- 4) **Sugrue MF, Gautheron P, Grove J, Mallorga P, Viader MP, Schwam H**: MK-927; a topical effective ocular hypotensive carbonic anhydrase (CA) inhibitor in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29(Suppl): 81, 1988.
- 5) **Sugrue MF, Mallorga P, Schwam H, Baldwin JJ, Ponticello GS**: A comparison of L-671, 152 and MK-927, two topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitors, in experimental animals. *Cur Eye Res* 9: 607—615, 1990.
- 6) **Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H**: A new quantitative method to determine protein concentration and cell number in the aqueous *in vivo*. *Jpn J Ophthalmol* 32: 132—142, 1988.
- 7) **Mishima S, Hedbys BO**: Measurement of corneal thickness with the Haag-Streit pachometer. *Arch Ophthalmol* 80: 710—713, 1968.
- 8) **Johnson SB, Coakes RL, Brubaker RF**: A simple photogrammetric method of measuring anterior chamber volume. *Am J Ophthalmol* 85: 469—474, 1978.
- 9) **Caprioli J**: The ciliary epithelia and aqueous humor. In: Hart WM, et al (Eds): *Adler's Physiology of the Eye-Clinical Application*, CV Mosby, St. Louis, 228—247, 1992.
- 10) **Wistrand PJ, Garg LC**: Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 802—806, 1979.
- 11) **Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G**: Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 419—428, 1986.
- 12) **Bloom JN, Levene RZ, Thomas G, Kimura R**: Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. I. Instrumentation and normal values. *Arch Ophthalmol* 94: 435—443, 1976.
- 13) **Becker B**: The effect of acetazolamide on ascorbic acid turnover. *Am J Ophthalmol* 41: 522—529, 1956.
- 14) **Becker B**: Carbonic anhydrase and the formation of aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 47: 342—361, 1959.
- 15) **大鹿哲郎, 新家 真, 澤 充, 増田寛次郎**: アセタゾラミドの正常人眼前房フレアーに及ぼす影響. *日眼会誌* 93: 302—306, 1989.

- 16) 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・セルメターを用いて—. 日眼会誌 92: 1196—1201, 1988.
  - 17) **Schmitt CJ, Lotti VJ, LeDouarec JC**: Penetration of timolol into the rabbit eye. Measurements after ocular instillation and intravenous injection. Arch Ophthalmol 98: 547—551, 1980.
  - 18) **Mori M, Araie M**: A simple method of determining the time course of timolol's effects on aqueous flow in humans. Arch Ophthalmol 109: 1099—1103, 1991.
  - 19) **Sears M, Caprioli J, Kondo K, Bausher L**: A mechanism for the control of aqueous humor formation. In: Drance SM, et al (Eds): Glaucoma. Applied Pharmacology in Medical Treatment. Grune & Stratton, Orlando, 303—324, 1984.
  - 20) **Lippa EA, Schuman JS, Higginbotham EJ, Kass MA, Weinreb RN, Skuta GL, et al**: MK-507 versus sezolamide. Comparative efficacy of two topically active carbonic anhydrase inhibitors. Ophthalmology 98: 308—313, 1991.
-