

## 炭酸脱水酵素阻害薬 (MK-507) の正常者における 作用発現時間に関する検討

中神 尚子, 山崎 芳夫, 宮本 智, 澤 充

日本大学医学部眼科学教室

### 要 約

炭酸脱水酵素阻害点眼薬 (1% MK-507) の眼圧下降作用の発現時間について, 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名を対象に基剤点眼で眼圧, 房水蛋白濃度の日内変動を5時間にわたり30分間隔で測定した。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30分後から下降し, 1時間後に有意な下降を示した。房水蛋白濃度は30分後から有意に上昇した。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。眼圧は30分後から下降し, 1時間後に有意な下降を示した。房

水蛋白濃度は30分後から有意に上昇した。角膜厚, 前房深度, 前房容積, 血清蛋白濃度はいずれの薬剤においても有意の変化を示さなかった。この実験結果から, 正常人眼において1% MK-507は投薬後速やかにアセタゾラミド同様の房水産生抑制による眼圧下降作用を発現することが明らかとなった。(日眼会誌 99:1022-1025, 1995)

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

## The Time Required Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor (MK-507) to Take Effect on Intraocular Pressure of Normal Human Eyes

Takako Nakagami, Yoshio Yamazaki, Satoshi Miyamoto  
and Mitsuru Sawa

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

### Abstract

The effective time course of a topical carbonic anhydrase inhibitor, MK-507, on intraocular pressure (IOP) was studied in 6 normal volunteers. As a baseline study, IOP was determined and aqueous protein concentration was determined by laser flare photometry every half hour for 5 hours with the instillation of a placebo. Then, an examination with the same time course was performed on the same subjects with the instillation of 1% MK-507 or oral administration of acetazolamide at a dose of 250 mg. MK-507 lowered IOP 30 minutes after the instillation, and showed a significant reduction of IOP at 1 hour. Aqueous protein concentration increased significantly 30 minutes after the MK-507 instillation. Acetazolamide lowered IOP 30 minutes after

the administration, and showed a significant reduction of IOP at one hour. Aqueous protein concentration increased significantly one hour after the acetazolamide administration. Corneal thickness, anterior chamber depth, anterior chamber volume, and serum protein concentration were not significantly changed by the drug treatment. These results suggest that the inhibition of aqueous humor production causes the rapid reduction of IOP seen in the use of MK-507 as well as acetazolamide. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 1022-1025, 1995)

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

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 中神 尚子  
(平成7年4月6日受付, 平成7年5月15日改訂受理)

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

(Received April 6, 1995 and accepted in revised form May 15, 1995)

## I 緒 言

炭酸脱水酵素阻害薬内服は、毛様体無色素上皮における炭酸脱水酵素活性を阻害し房水産生を抑制し、その強い眼圧下降作用を持つために、現在緑内障臨床の場で幅広く用いられている<sup>1)~3)</sup>。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、尿路結石や代謝性アシドーシスなどの副作用が知られている<sup>4)5)</sup>。1988年に炭酸脱水酵素阻害薬点眼薬としてMK-927<sup>6)</sup>の開発が行われ、1990年にMK-927より溶解性、薬理効果に優れたMK-507<sup>7)8)</sup>が開発されてから、その臨床応用が期待されている。我々は既に正常人を対象として、1% MK-507点眼薬とアセタゾラミド内服との比較実験<sup>9)</sup>を行い、両者はともに投薬後角膜厚、前房深度、前房容積、血清蛋白濃度に变化なく、眼圧降下と房水蛋白濃度の上昇を認めたことから、1% MK-507点眼薬はアセタゾラミドと同様に房水産生抑制により眼圧降下が生じることを明らかにした。そこで、今回1% MK-507点眼薬の房水産生抑制作用と眼圧下降作用の発現時間について詳細に検討することを目的として、測定間隔を短縮し、眼圧および房水蛋白濃度の経時的变化を測定した。

## II 方 法

対象は正常若年者6名12眼で、いずれも軽度の屈折異常を除き、全身的、眼科的疾患を有しない者である。本研究は、日本大学医学部倫理委員会の承認を得た後、被験者に対するインフォームドコンセントを行い、あらかじめ全員の同意を得て施行した。試験薬剤は1% MK-507点眼薬(萬有)である。本研究は1週間の間隔をおいて3期に分けて行われ、測定は午前9時から開始し、午前11時に両眼への基剤点眼群(測定①)、両眼への1% MK-507点眼群(測定②)、アセタゾラミド250mg(ダイアモックス®, Lederle)内服群(測定③)を無作為に割付し、30分毎に午後2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

レーザー・フレアー・メーター(FC 500®, 興和)を用い、通常の測定方法<sup>10)</sup>を基に以下のごとく測定を行った。測定はすべて10回反復して行い、その平均値を採用した。測定時間は3期ともに、9時から30分間隔で14時まで行った。レーザー・フレアー・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)を用いて作製した換算式 $Y=0.993X-0.845$ (Y: log photon count/msec, X: 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

Haag-Streit applanation tonometerによる測定を房水蛋白濃度測定に続いて30分間隔で行った。

### 3. 角 膜 厚

角膜厚測定はMishima-Hedbys法<sup>11)</sup>に従い、Haag-Streit slit lamp 900にPachymeter Model-1(Topcon)を装着し、眼圧測定に続き9時、14時に行った。

### 4. 前 房 深 度

前房深度測定は前房深度計(Zeiss)を用いて9時、14時に行った。

### 5. 前 房 容 積

前房容積測定はJohnsonら<sup>12)</sup>の方法に従い、14時に行った。

### 6. 血清蛋白濃度

血清総蛋白濃度は3期すべてにおいて14時に採血を行い測定を行った。

### 7. 房水流量抑制率の算出

Jones-Maurice法<sup>13)14)</sup>に従い、蛋白分子の房水中移行係数を $3.47 \times 10^{-5}/\text{min}^{15)}$ として、次の換算式 $F=Va(3.47 \times 10^{-5} \times Cp/Ca - d \ln Ca/dt)$ (F: 房水流量, Va: 前房容積, Cp: 血清蛋白濃度, Ca: 房水蛋白濃度)により房水流量を算出し、さらに房水流量抑制率を $\Delta\% = (1 - F'/F) \times 100$ ( $\Delta\%$ : 房水流量抑制率, F: 実験①の房水流量, F': 実験②, ③の房水流量)から求めた。

なお、統計学的検討はpaired t-test 両側検定を用いた。

## III 結 果

房水蛋白濃度は基剤点眼群では朝高く次第に低下する傾向を示し、また、3回の測定ともに投薬前のベースラインの房水蛋白濃度は良く一致し、本実験の再現性が確

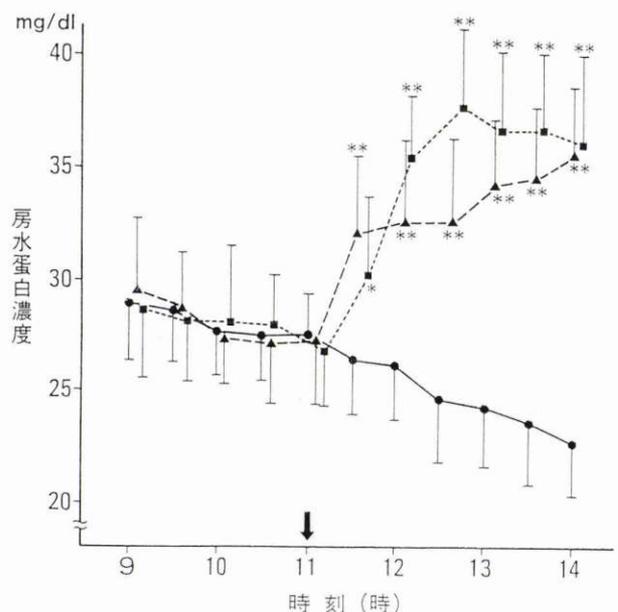


図1 房水蛋白濃度の変動。

基剤点眼投与(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)

認められた。1% MK-507 点眼群では、房水蛋白濃度は投薬後 30 分から有意に上昇を始め ( $p < 0.01$ )、最終観察時の 3 時間後に至るまで基剤点眼群に比較し有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。アセタゾラミド経口内服群では、房水蛋白濃度は投薬後 30 分から有意に上昇を始め ( $p < 0.01$ )、同様に最終観察時の 3 時間後に至るまで有意に高値を示した ( $p < 0.01$ , 図 1)。また、眼圧は、1% MK-507 点眼群では投薬後 30 分までに最大の下降幅を示し、1 時間後で有意な下降を示した ( $p < 0.01$ , 図 2)。一方、アセタゾラミド経口内服群では投薬後 30 分で最大かつ有意な下降幅を示した ( $p < 0.05$ )。房水流量抑制率は、1% MK-507 点眼群では 30 分までで最高

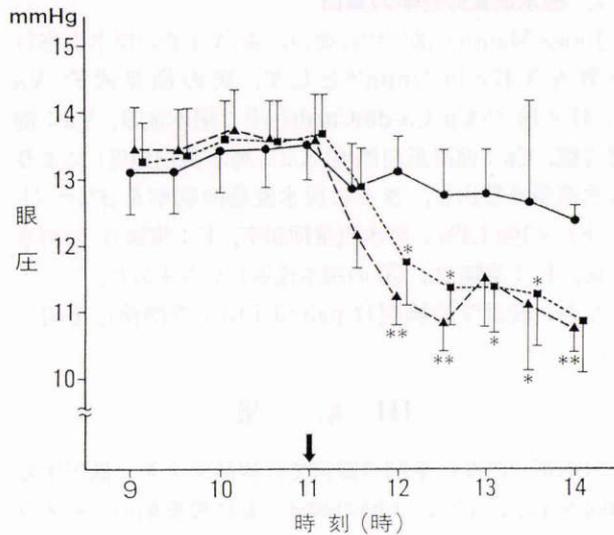


図 2 眼圧の変動。

基剤点眼投与 (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)

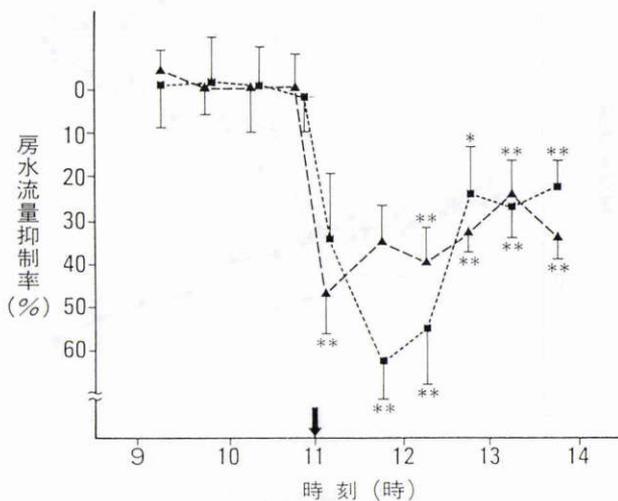


図 3 房水流量抑制率の比較。

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	0.51±0.02	0.52±0.02	0.51±0.01
14:00	0.51±0.01	0.51±0.01	0.51±0.02

測定①: 基剤点眼投与,  
測定②: 1% MK-507 点眼投与,  
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
9:00	3.39±0.28	3.43±0.35	3.39±0.35
14:00	3.40±0.28	3.44±0.35	3.41±0.35

測定①: 基剤点眼投与,  
測定②: 1% MK-507 点眼投与,  
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 3 前房容積の変動

	測定①	測定②	測定③
14:00	267±24	241±4	242±54

測定①: 基剤点眼投与,  
測定②: 1% MK-507 点眼投与,  
測定③: アセタゾラミド経口投与,  
平均値±標準偏差,  $n=6$  ( $\mu$ l)

表 4 血清蛋白濃度の変動

	測定①	測定②	測定③
14:00	7.60±0.52	7.45±0.53	7.33±0.38

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

アセタゾラミド経口内服群では投薬後 30 分から 1 時間後までで最高 63%であった (図 3)。なお、角膜厚、前房深度、前房容積、血清蛋白濃度には 3 期のいずれも変化は認めなかった (表 1~4)。

#### IV 考 按

炭酸脱水酵素阻害薬投与後の眼圧下降作用については、毛様体無色素上皮に存在する炭酸脱水酵素の活性阻害による重炭酸イオンの房水中への能動輸送の阻害によることが明らかにされている<sup>1)~3)</sup>。既に我々は、1% MK-507 点眼薬の眼圧下降作用について検討を行い、投薬前後の角膜厚、前房深度、前房容積、血清蛋白濃度には変化がなく、有意な眼圧下降に伴い、房水蛋白濃度の上昇を認めたことから、その眼圧下降作用はアセタゾラミドと同様に毛様体無色素上皮における房水産生抑制作用によることを報告<sup>9)</sup>した。しかし、眼圧下降と房水蛋白濃度上昇との相互関係は測定間隔が 1 時間と長かったた

めに明確な結果が得られなかった。今回の測定間隔を短縮させた1% MK-507点眼薬とアセタゾラミド内服との薬理作用の発現時間を比較検討した結果、眼圧は1% MK-507点眼薬では投薬直後から30分後までに最大の下降幅を示し、房水流量抑制率は投薬30分までの間で最高値を示している。一方、アセタゾラミド内服では、眼圧は投薬後30分から1時間までの間で最大の下降幅を示し、房水流量抑制率も投薬1時間までに最高値を示した。この結果は、正常人眼における1% MK-507点眼薬の薬理効果の発現は既に投薬直後から始まり、かつ最大であり、アセタゾラミド内服と比較し、速やかに起こっていることが明らかとなった。白色家兎に対するMK-507単回点眼後のHPLC (high performance liquid chromatography) を用いたMK-507の組織内濃度測定の報告<sup>7)</sup>では、投薬1時間後に虹彩・毛様体の炭酸脱水酵素活性をほぼ完全に阻害し得る濃度に達することが明らかにされているが、正常人眼においては1% MK-507点眼薬の薬理効果が投与直後から速やかに発現する結果とほぼ一致している。また、1% MK-507点眼薬投与後の房水流量抑制率と房水蛋白濃度の変化を対比すると、房水流量抑制率は投薬30分後に最大となり、その後次第に減少するのに対し、房水蛋白濃度は投薬30分後から有意な上昇を示し、それ以後も増加を続けている。この測定結果は房水流量の減少、すなわち房水産生抑制が先行し、それに引き続いて房水蛋白濃度の上昇が生じていることを示している。すなわち、換言すれば房水産生抑制が房水蛋白濃度上昇の原因であることを裏付けている。

炭酸脱水酵素阻害薬による房水産生抑制作用については未だ不明な点が多く、投薬後の房水中の重炭酸イオン濃度の減少と同時にナトリウムイオン濃度も減少することが知られており、炭酸脱水酵素活性の阻害は重炭酸イオンとナトリウムイオン両者の房水中への移行に関連すると考えられ、房水中のナトリウムイオン濃度の減少については電気的中性を維持するため、ナトリウムイオンの減少、無色素上皮細胞内のpHの変化による $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase活性の抑制、炭酸脱水酵素により産生される水素イオンが減少し、 $\text{H}^+/\text{Na}^+$ 交換が減少し、細胞内ナトリウムイオンの細胞間チャンネルへの移動の減少、などの3つの仮説があげられている<sup>16)</sup>。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>17)</sup>。今後、炭酸脱水酵素阻害点眼薬としてMK-507が臨床応用され、cyclic-AMPの産生抑制により $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaseの酵素活性を阻害し、房水産生抑制作用を持つ $\beta$ 遮断薬とMK-507を併用した場合、どのような眼圧下降作用を示すかという点は興味深く、今後検討されるべき課題と考えている。

## 文 献

- 1) Bloom JN, Levene RZ, Thomas G, Kimura R: Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. *Instrumentation and normal values. Arch Ophthalmol* 94: 435—443, 1976.
- 2) Becker B: The effect of acetazolamide on ascorbic acid turnover. *Am J Ophthalmol* 41: 522—529, 1956.
- 3) Becker B: Carbonic anhydrase and the formation of aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 47: 342—361, 1959.
- 4) Epstein DL, Grant WM: Carbonic anhydrase inhibitor side effect; serum chemical analysis. *Arch Ophthalmol* 95: 1378—1385, 1977.
- 5) Lichter PR, Newman LP, Wheeler NC, Beall OV: Patient tolerance to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 85: 495—502, 1978.
- 6) Sugrue MF, Gautheron P, Grove J, Mallorga P, Viader MP, Schwam H: MK-927: A topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase (CA) inhibitor in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (Suppl): 81, 1988.
- 7) 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.
- 8) Sugrue MF, Gautheron P, Mallorga P, Nolan TE, Graham SL, Schwam H, et al: L-662, 583 is a topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitor in experimental animals. *Br J Pharmacol* 99: 59—64, 1990.
- 9) 山崎芳夫, 宮本 智, 澤 充: 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. *日眼会誌* 98: 293—297, 1994.
- 10) 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.
- 11) Mishima S, Hedbys BO: Measurement of corneal thickness with the Haag-Streit pachometer. *Arch Ophthalmol* 80: 710—713, 1968.
- 12) Johnson SB, Coaks RL, Brubaker RF: A simple photogrammetric method of measuring anterior chamber volume. *Am J Ophthalmol* 85: 469—474, 1978.
- 13) Jones RF, Maurice DM: New method of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp Eye Res* 5: 208—220, 1966.
- 14) Gaul GR, Brubaker RF: Measurement of aqueous flow in rabbits with corneal and vitreous depots of fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1331—1335, 1986.
- 15) Oshika T, Araie M: Time course of changes in aqueous protein concentration and flow rate after oral acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 527—534, 1990.
- 16) 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.
- 17) 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.