



Title	緑内障治療薬Acetazolamide (Diamox) の眼圧下降作用機序に関する研究
Author(s)	東, 郁郎
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28307
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	東 郁 郎
	あづま いく を
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 1 0 1 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 外 科 系 学位規則第5条第1項該当
学 位 論 文 題 目	緑内障治療薬 Acetazolamide (Diamox) の眼圧下降作用機序に関する研究
	(主 査) (副 査)
論 文 審 査 委 員	教 授 水 川 孝 教 授 今 泉 礼 治 教 授 宮 地 徹

論 文 内 容 の 要 旨

I 研 究 目 的

Acetazolamide が緑内障眼圧下降作用を有することが見出されて以来(1954), その作用機序の解明が房水生成や眼圧の維持機構を伺い知る一方法であり, 緑内障の本態解明の一助になるという見地より種々研究されているが, 現在まで本剤が炭酸脱水酵素の強力な阻害剤であり, 全身投与の場合に顕著な眼圧作用を有し, それが眼房水の生成抑制によるものであることは広く承認されている。しかし, 本剤の作用点が房水生成の場である前葡萄膜(主として毛様体上皮)に存在する炭酸脱水酵素の阻害に基づく「局所説」は房水生成に関する Kinsey-Friedenwald の分泌拡散説と結びついて有力であるが一方全身性に惹起される種々なる因子に基づく二次的影響によるとする「全身説」を主張する考え方もあって現在なお意見の一致が見られていない。著者は無効とされている局所投与法でも一定量以上投与の場合には明白な眼圧作用が発現することを見出したので, それを手掛りに検討を加え, 本剤の作用機序について考察を行おうとした。

II 研究方法および結果

①Acetazolamide 局所投与時の眼圧変動—成熟家兎を使用し結膜下注射(以下眼注と略す)後15分毎3時間にわたり眼圧測定(Schiotz 眼圧計)その結果 1) 7.5mg/kg 以下の投与量では眼圧作用は認めないが 15mg/kg 以上の投与量では明白に眼圧下降作用(平均 8 mmHg)を両眼に認めた。2) 眼圧下降は眼注側も反対側もほぼ等しい時期(平均75分後)に最低となった。3) 全身投与の場合と比較すると静注時には平均45分, 筋注時には60分後に於いてそれぞれ最低で, 眼圧下降度は局所投与時とほぼ同等であった。4) 対照として用いた Sulfisomidine には全く眼圧作用を認めなかった。

②Acetazolamide 投与時の血中および房水への移行量—投与後種々の時期に血液及前房水を採取し Acetazolamide の定量は Green 法に準じ, 日立自記分光光度計 EPS-II 型を用いて 292m μ における吸光度を測定した。その結果 1) 眼圧作用を示す 15mg/kg 眼注後には血液中に max5.6 γ /0.1cc $\sim$ min4.

2r/0.1cc 移行し、眼注側房水中に $\text{max.}9.8\text{r}/0.2\text{cc} \sim \text{min.}4.7\text{r}/0.2\text{cc}$ と高濃度に移行しているが、眼注反対側房水中には $\text{max.}3.7\text{r}/0.2\text{cc} \sim \text{min.}0\text{r}/0.2\text{cc}$ 移行しているにすぎないことが分った。2) 10mg/kg 静注時には血漿中に $18.9\text{r}/0.1\text{cc}$ 移行し、房水中には $\text{max.}6.3\text{r}/0.2\text{cc} \sim \text{min.}1.75\text{r}/0.2\text{cc}$ の移行がみられた。眼注時にも血漿中に一定濃度の移行があること、および眼注側と反対側の房水中の濃度に相当差異があること、それにもかかわらず両眼が同様な眼圧下降を示すことを考え合わせて房水中の Acetazolamide の濃度は眼圧に支配的でないことが分る。

③ Acetazolamide 投与時の炭酸脱水酵素（赤血球）抑制効果—炭酸脱水酵素活性は Krebs-Roughton 法により Warburg 検圧計を用いて測定した（主室には $\times 10$ 溶血液（酵素材料）0.2cc + M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.35) 1.8cc, 側室には M/10NaHCO₃（基質）0.5cc 20.0°C）その結果 15mg/kg 眼注時には平均60%の活性低下、10mg/kg の眼注時には平均55%の活性低下を認めた。一方眼圧作用を示さない 7.5mg/kg 眼注時には50%以上の活性低下を認め得なかった。

④ Acazolamide 投与時の炭酸脱水酵素（前葡萄膜）抑制効果—前葡萄膜の採取・処理は Green 法に準じ、その Homogenate (1.0cc) + M/15 磷酸緩衝液 (1.0cc) を主室に他の条件は③と同様にして Warburg 検圧計を用いて酵素活性度を測定した。その結果眼圧作用を示さない 7.5mg/kg 眼注時でもすでに眼注側の前葡萄膜中の酵素活性は100%阻害されていることを確認した。

Ⅲ 総 括

緑内障治療薬 Acetazolamide (Diamox) の眼圧下降作用機序を検討し、次の結論を得た。

- ① 従来全身投与法によらねばおこらないとされていた Acetazolamide (Dimox) の特異な眼圧下降作用が、眼局所投与法によっても一定量以上になれば発現することを見出した。
- ② 局所投与によっても血中に一定量の移行が認められたことと、眼注側と反対側では房水中の移行量に差異があるにもかかわらず両眼が同様な眼圧変動を示すことから、眼局所における Acetazolamide の濃度が直接眼圧を左右するものでないことを知った。
- ③ 眼圧作用を示さない量でも眼注側の前葡萄膜の炭酸脱水酵素活性が完全に阻害されていることを確認した。
- ④ 眼圧作用を示す場合は流血中の炭酸脱水酵素活性は50%以上に阻害されていることを認めた。
- ⑤ 以上から Acetazolamide の眼圧下降作用発現のためには眼局所の炭酸脱水酵素阻害が問題ではなく、全身の酵素阻害が必要であることを知った。

論文の審査結果の要旨

研 究 目 的

Acetazolamide (Diamox) が緑内障眼圧下降作用を有することが見出されて以来 (1954), 広く研究され現在まで本剤が強力な炭酸脱水酵素の阻害剤であり、全身投与の場合に作用を有し、それが眼房水の生成抑制によることが承認されている。しかし本剤の作用点に関しては、房水生成の場である毛様体に存在する炭酸脱水酵素阻害に基づく「局所説」が有力であるが、一方全身性に惹起される諸因子に基づく「全身説」も無視できず、現在なお明らかでない。著者は局所投与法を用いてその作用部位を中心に種

々検討・考察している。

研究 方 法

白色家兎(体重平均 2.4kg)を使用し, Acetazolamide-Na 塩を各種の濃度で 0.3cc 結膜下注射(以下眼注と略す)し, 全身投与時と比較している。

I) 眼圧測定は Schiötz 眼圧計を使用し, 眼注後 15分毎 3 時間観察, II) 房水動態は Tonography 法(Müller 電気眼圧計) Perfusion 法(Bárány, 満田氏前房灌流装置)を用いて房水産生・流出面を検討。III) Acetazolamide の定量は Green, H法(楠部氏変法)を採り, 日立自記分光光度計で $292m\mu$ で測定。IV) 炭酸脱水酵素活性測定は Krebs-Roughton の Warburg 検圧計で行い, 前葡萄膜の処理は Green, H 法に準じている。V) 血液性状の変化を検討し, 血液水分量測定は Bang, I 法により, 血清総塩基測定はイオン交換樹脂法を用いている。

研 究 結 果

I, Acetazolamide 局所投与時の眼圧変動を検討し 7.5mg/kg 体重以下の投与量では眼圧作用を認めないが, 15mg/kg 以上の投与量では有意な眼圧下降(平均 8mmHg)を両眼に認めている。この眼圧下降は両眼共ほぼ等しい時期(平均75分後)に最低を示し, 全身投与時(静注時に平均45分後, 筋注時に平均60分後に最低)と比較すると作用発現がおくれるが眼圧下降度は変るところがないといえる。

II, 局所投与時の房水動態の変化を検討し, 約60%房水産生が抑制されているという成績を得て, 全身投与時の成績と差異のないことを確認している。

III, 局所投与時にも血中移行が認められ, 15mg/kg 眼注時に血漿中に $\max 5.6l/0.1cc$ 移行し, $\max 9.8r/0.2cc$ 眼注側房水中に, $\max 3.7l/0.2cc$ 反対側房水中に移行している状態を明らかにしている。

IV, 眼圧作用を示さない 7.5mg/kg 眼注時に, 眼注側の前葡萄膜炭酸脱水酵素活性は已に完全に阻害され, 流血中の赤血球炭酸脱水酵素は50%以上の阻害をうけることがなく, 一方, 眼圧作用発現をみる 15mg/kg 眼注時の非眼注側の前葡萄膜炭酸脱水酵素活性は完全阻害に達していず, 赤血球炭酸脱水酵素は平均62.7%の阻害をうけている。

V, 局所投与時に血液性状変化を検討して, 水分量に著変を認め得なかったが, 血清総塩基量の有意な上昇を認めている。

む す び

以上を総括すると Acetazolamide の眼圧下降作用が従来主張されている局所説すなわち毛様体上皮中の炭酸脱水酵素阻害だけで解釈し得ないことを立証し, 全身性の要因の関与が重要であることを示したのである。従って本研究は房水産生機構の解明に資するとともに, 緑内障治療方式を確立するためにきわめて有意義と考える。