

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 20 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462650

研究課題名(和文) 網膜動脈閉塞症に対する水素水点眼の臨床応用

研究課題名(英文) Clinical trial of hydrogen eye drop for retinal artery occlusion

研究代表者

五十嵐 徹 (Igarashi, Toru)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30232151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：水素含有点眼薬の効果を検討するために日本医科大学付属病院、薬物治験審査委員会の承認を得て、臨床試験を開始した。目標症例数として、30名を設定したが、10名と十分な症例数を満たさなかった。網膜動脈閉塞症は、元々の患者数が少なく、血栓溶解療法を必要とするプロトコルに参加できない高齢者が多数いた。さらに治療前に再疎通しているもの、血栓溶解薬の治療後も再疎通をしていないものもあり、臨床的に多岐に渡る。今回、著効例はいたものの、コントロール群との有意な差は認めなかった。今後症例数を着実に増やし、検討を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：This study for the effect of the eye drops containing hydrogen was approved by the Institutional Review Board of the Nippon Medical School Hospital. It was planned to enroll 30 patients originally, but it was not achieved with 10 people. As a reason, retinal arterial occlusion is rare disease and many aged patients could not participate in this study that required thrombolytic therapy. Moreover, the pathology of retinal arterial occlusion is various, since the recanalization was observed in some patients before the treatment and the occlusion of retinal artery was consecutively observed in some patients after thrombolytic therapy. In this study, some patients were remarkably effective for hydrogen, but there was no significant difference with the control group. We continue to enroll more patients and investigate this study.

研究分野：虚血再灌流

キーワード：網膜動脈閉塞症 水素 虚血再灌流 神経保護

1. 研究開始当初の背景

眼疾患には活性酸素種が障害因子となっているものは少なくない。なかでも網膜動脈閉塞症は血栓や塞栓により網膜中心動脈あるいはその分枝が閉塞して網膜への血行が途絶し、最も重篤な視機能障害を来す疾患であるが、本症の傷害機序として一時的な網膜虚血傷害のみならず、血行再開後の虚血再灌流による酸化ストレス傷害が重視されている。その点で、水素水(水素分子を飽和に近い濃度で溶解した水)は活性酸素、特に最も組織侵襲性が高いヒドロキシラジカルによる傷害に有効であることが多くの組織で報告されており治療手段として興味深い。実際我々は、水素水持続点眼がラット動脈閉塞モデルの網膜組織傷害予防に有効であることを示した。(Oharazawa H, Igarashi T, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci., 2010) 以上より、本症のように活性酸素種が障害因子になっていると考えられる眼疾患に対する新しい治療手段として水素含有点眼薬の有効性を検討したいと考えるに至った。

2. 研究の目的

目的として、

- (1) 水素含有点眼薬の安全性の検討
- (2) 網膜動脈閉塞症の虚血再灌流障害に対する水素含有点眼薬の有効性の検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 水素含有点眼薬の安全性の検討

対象は、試験目的と内容の説明を受け、自らの意志で同意を示した健常ボランティア 28名(男:女=22:6), 平均年齢 33.9±6.6歳であった。検査・観察項目として、視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、角膜染色検査、眼底検査を投与前、1時間後、1日後に行った。眼圧は非接触型眼圧計にて3回の平均値を採用した。細隙灯検査は、異常なしを0点、異常ありを1点とした。角膜染色検査は 2006

年ドライアイ診断基準 2)に準じて角膜上皮傷害のスコアリングを0-3点で計測した。投与はすべて右眼に水素含有点眼薬、左眼に生理食塩点眼薬を5分間(5ml/分)投与した。眼疾患を有する者など除外基準に該当する者はいなかった。なお、当研究は日本医科大学薬物治験委員会の許可を得て(受付番号; 225005)、かつヘルシンキ宣言(2000年版)の精神を遵守して施行された。

時期	投与前	1時間後	1日後
視力検査	○	○	○
眼圧検査	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○
角膜染色検査	○	○	○
眼底検査	○	○	○

(2) 網膜動脈閉塞症の虚血再灌流障害に対する水素含有点眼薬の有効性の検討

日本医科大学薬物治験委員会の許可を得て(受付番号; 226017)、臨床試験を開始した。水素水または生理食塩水の投与は初回のウロキナーゼ投与の際に施行した。ウロキナーゼ投与開始15分前から開始後5分間まで、計20分間投与を行った。検査項目としては、下記の内容で行った。

時期	投与前	1日後	7日後	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後
視力検査	○	○	○	○	○	○
眼底検査	○	○	○	○	○	○
網膜内層厚	○	○	○	○	○	○
充盈時間	○	○	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○	○	○	○
静的視野検査				○		
網膜電図				○		

4. 研究成果

(1) 水素含有点眼薬の安全性の検討

細隙灯顕微鏡検査、角膜染色検査と共に投与1時間後は点眼自体の影響で角膜びらんが生じたが、投与1日後には上皮の修復でほとんど角膜びらは認められなかった。その他特に副作用事象を認めず、水素含有点眼薬の安全性に特に問題はないと考えられた。

(2) 網膜動脈閉塞症の虚血再灌流障害に

対する水素含有点眼薬の有効性の検討

目標症例数として、30名を設定したが、10名程度と十分な症例数を満たさなかった。網膜動脈閉塞症には、元々の患者数が少ない。さらに網膜中心動脈閉塞症と網膜動脈分枝閉塞症があり、また治療時に再疎通しているもの、血栓溶解薬の治療後も再疎通をしていないものもあり、臨床的に多岐に渡る。今回、著効例はいたものの、コントロール群との有意な差は認めなかった。今後症例数を着実に増やし、検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

- 1) Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, Igarashi T, Suzuki H, Iketani M, Takahashi H. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery. *Sci Rep*. 2016 Aug 8;6:31190. doi: 10.1038/srep31190.
- 2) Igarashi T, Miyake K, Kobayashi M, Kameya S, Fujimoto C, Nakamoto K, Takahashi H, Igarashi T, Miyake N, Iijima O, Hirai O, Shimada T, Okada T, Takahashi H. Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in a rat model of transient intraocular pressure (IOP) elevation. *Mol Vis*. 2016 Jul 16;22:816-26.
- 3) Ichinohe S, Igarashi T, Nakajima D, Ono M, Takahashi H. The symptoms of dry eye disease and personality traits. *PLoS one*. 2016 Nov 18;11(11):e0166838. doi: 10.1371/journal.pone.0166838.
- 4) Igarashi T, Miyake N, Fujimoto C, Yaguchi C, Iijima O, Shimada T, Takahashi H, Miyake K. AAV2/8-mediated expression of siRNA targeting VEGF efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. *Molecular Vision*. 2014 20:488-96.
- 5) Igarashi T, Fujimoto C, Suzuki H, Ono M, Iijima O, Takahashi H, Takahashi H. Short-time exposure of hyperosmolarity triggers interleukin-6 expression in corneal epithelial cells. *Cornea*. 2014 Dec;33(12):1342-7

[学会発表](計20件)

1. 高橋浩：白内障手術侵襲を科学する、特別講演、第39回日本眼科手術学会学術総会、平成28年1月、博多、福岡国際会議場
2. 五十嵐勉、大澤郁朗、小林舞香、鈴木久晴、高橋浩：白内障手術時の超音波由来フリーラジカルによる角膜内皮障害に対する水素の有用性、第70回日本臨床眼科学会、平成28年11月、京都、国立京都国際会館

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

五十嵐徹（Toru Igarashi）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30232151

(2)研究分担者

高橋浩（Hiroshi Takahashi）

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院

教授

研究者番号：00188046

五十嵐勉（Tutomu Igarashi）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10421190