

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11270

研究課題名(和文) ROCK阻害薬の糖尿病網膜症に対する治療の可能性

研究課題名(英文) The possibility of ROCK inhibitor for diabetic retinopathy treat

研究代表者

武藤 哲也 (Tetsuya, Muto)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：40364608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、糖尿病黄斑症の治療に、抗VEGF(血管内皮増殖因子)抗体の硝子体注射や副腎皮質ステロイド薬のテノン嚢下注射が盛んに行われている。しかし、これらの薬剤に無効な症例もあるので、安価で作用機序の異なる治療薬の開発が望まれている。作用機序の全く異なるファスジルをヒトの糖尿病黄斑症患者13人14眼(平均65.7±5.2歳)に硝子体注射を行った。今回調査したすべての項目(視力、眼圧、網膜中心窩厚、中心視野、網膜電図)において、有意な変化がなかったため、副作用はないと思われる。しかしながら今回の投与量(0.025mg/0.05ml)および注射回数では、治療効果もなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症は、黄斑症、硝子体出血、牽引性網膜剥離、血管新生緑内障など実に多彩な病変を呈する。現状では、網膜光凝固、硝子体手術、硝子体注射の合わせ技で治療を行っているが、治療方法がひとつ増えると、それに伴い今後の発展が多いに期待される。今回の結果からファスジル硝子体注射の安全性の面では問題ないといえるが、効果の面では問題がある。過去にヒト糖尿病黄斑症に対して抗血管内皮増殖因子抗体のベバシズマブとファスジル硝子体注射の併用で副作用もなく、非常に有効であったとの報告があるので、他剤との併用や投与量の変更、注射の反復なども念頭に置き、再度検討したいと思っている。

研究成果の概要(英文)：Lately, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor antibody and steroid sub-tenon injection are widely used for diabetic maculopathy treatment. However, these drugs are sometimes ineffective and another new drugs are desired. Fasudil, a selective Rho/Rho-kinase inhibitor were injected for 14 eyes of 13 patients with diabetic maculopathy (65.7±5.2 years). As all investigated factors, such as visual acuity, intraocular pressure, retail foveal thickness, central visual field and electroretinogram unchanged, fasudil might not have severe side effects. However, this amount of concentration (0.025mg/0.05ml) or numbers of injection times were ineffective for diabetic maculopathy.

研究分野：眼科学

キーワード：ROCK ファスジル 硝子体注射 糖尿病黄斑症 視力 網膜中心窩厚

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Rho/Rho キナーゼ (ROCK)は1990年代半ば、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho の標的タンパク質として同定されたセリンスレオニンリン酸化酵素である。糖尿病網膜症において発症前から、微小血管細胞のアポトーシス増加、周皮細胞の減少、正常構造をもたない血管の増加などを特徴とする血管病変が生じる。近年の研究から ROCK が、糖尿病血管合併症に深く関与していると考えられている。それゆえ、糖尿病網膜症において ROCK を阻害すると網膜血管細胞や網膜組織内のアポトーシス減少が見込まれ、治療に役立つ可能性がある。

糖尿病網膜症のひとつである糖尿病黄斑症は、糖尿病患者の約 10%に生じ、視力低下の直接原因となっている。糖尿病黄斑症に対して抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体の硝子体注射や副腎皮質ステロイド薬のテノン嚢下注射が盛んに行われている。しかしながら抗 VEGF 抗体は、非常に高価であること、抗 VEGF 抗体や副腎皮質ステロイド薬に無効症例もあり、新たな安価で作用機序の異なる治療薬の開発が急務となっている。選択的 ROCK 阻害剤であるファスジルは、抗 VEGF 抗体の約 5 万分の 1 とはるかに安価であり、作用機序が全く異なる。そのため、抗 VEGF 抗体や副腎皮質ステロイド薬が無効な症例にも有効な可能性がある。実際にヒト糖尿病黄斑症に対して抗 VEGF 抗体のベバシズマブとファスジル硝子体注射の併用で副作用もなく、非常に有効であったとの報告がある。しかしながらファスジル単剤での使用効果に関する検討は未だ報告されていない。したがって、ファスジル単剤で硝子体注射を行い、糖尿病黄斑症に対する有効性を確認することは非常に意義深いと考える。

### 2. 研究の目的

ヒトの糖尿病黄斑症患者に対して選択的 ROCK 阻害剤であるファスジルを硝子体注射して、実際の治療効果を検討する。

### 3. 研究の方法

対象は、本研究の同意が得られた患者で、抗 VEGF 抗体硝子体注射や副腎皮質ステロイド薬テノン嚢下注射が無効な糖尿病黄斑症に限定した。過去 3 か月以内に炭酸脱水素酵素阻害薬内服、抗 VEGF 抗体硝子体注射および副腎皮質ステロイド薬テノン嚢下注射を施行した患者は、除外した。

硝子体注射の手技は、通常行っている抗 VEGF 抗体の硝子体注射と全く同じである。4%リドカイン点眼で結膜表面麻酔を行い、その後、外来手術室に入室した。眼瞼および眼表面を 0.027% イオジンで消毒した。ファスジル (0.025mg/0.05ml) を角膜輪部から約 4mm の毛様体扁平部から硝子体内に注入した。注射針は 32 ゲージ針を用いた。

矯正視力はランドルト環を用いて、他覚的屈折度数はオートレフケラトメーターを用いて測定した。眼圧は、アイケア Pro 眼圧計を用いて、網膜中心窩厚は、スペクトラルドメイン光干渉断層計 (OCT) を用いて測定した。ハンフリー中心視野は 10-2 で測定した。網膜電図は、a 波、b 波、OP 波 (ms) および OP 波 (uV) を測定した。

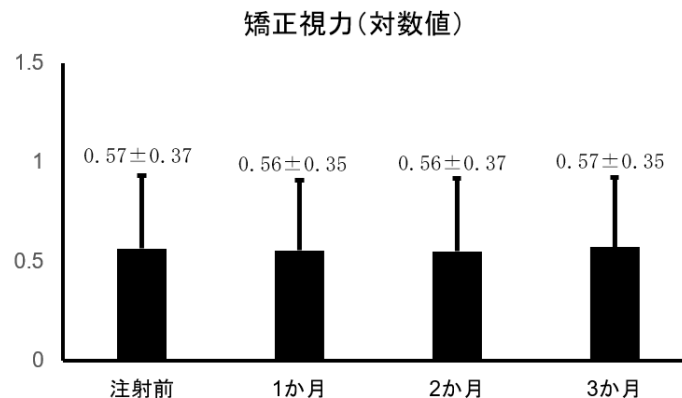
矯正視力是对数值に変換した。矯正視力、眼圧、網膜中心窩厚について硝子体注射前と注射後 1, 2, 3 か月で比較した。ハンフリー中心視野の MD 値、a 波、b 波、OP 波 (ms)、OP 波 (uV) は、硝子体注射前と注射後 3 か月で比較した。

本研究はヘルシンキ宣言に基づき遂行された。獨協医科大学埼玉医療センターの倫理委員会で承認を受けた。

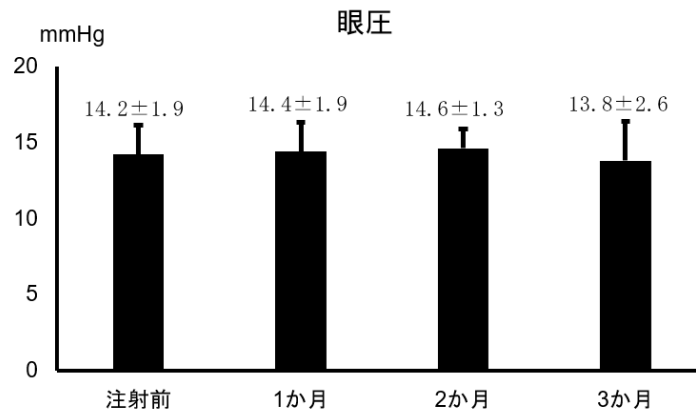
矯正視力、眼圧、網膜中心窩厚について一元配置分散分析を用いて、ハンフリー中心視野、a 波、b 波、OP 波 (ms)、OP 波 (uV) は、対応のある *t* 検定を用いて統計処理を行った。統計ソフトは StatMate 5 版 Macintosh 用を用いた。精密 *P* 値が 0.05 未満を有意であると判断した。

### 4. 研究成果

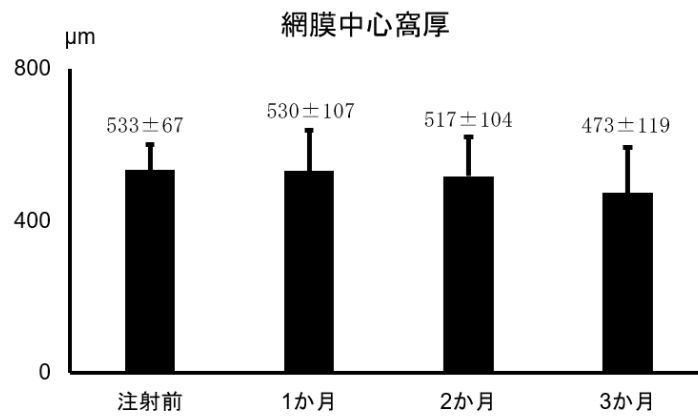
本研究の同意が得られた糖尿病黄斑症患者は、13 人 14 眼 (平均  $65.7 \pm 5.2$  歳) であった。



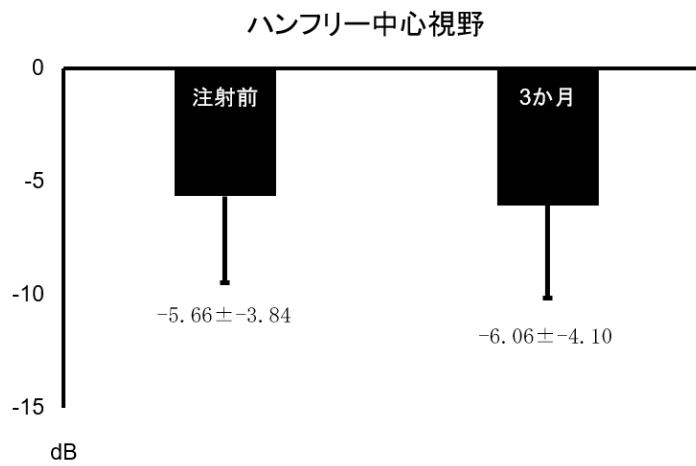
矯正視力に有意な変化はなかった ( $P=0.99$ )



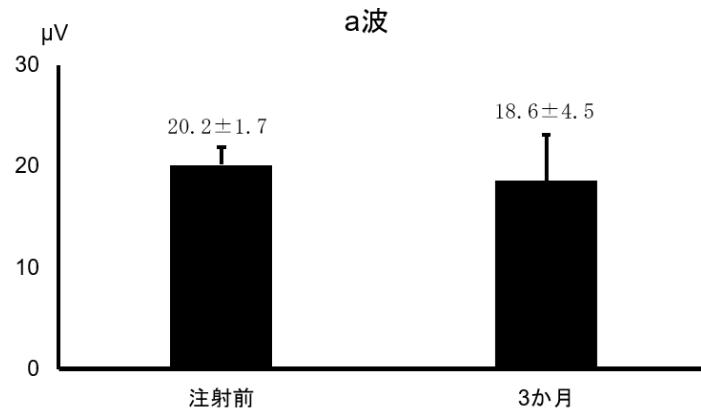
眼圧に有意な変化はなかった ( $P=0.72$ )。



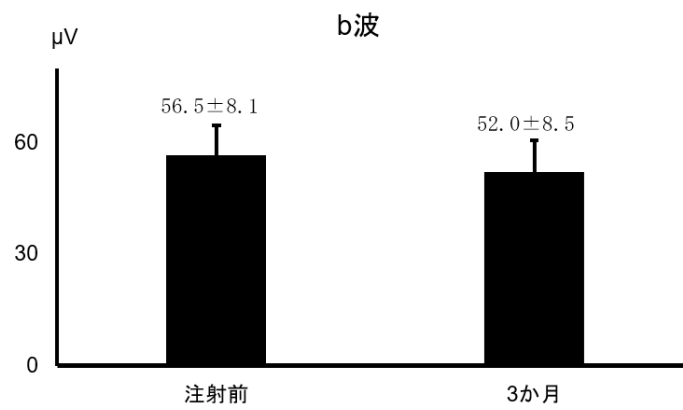
網膜中心窩厚に有意な変化はなかった ( $P=0.38$ )。



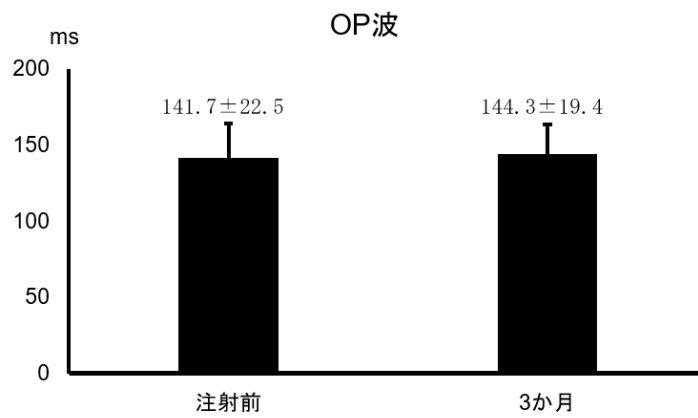
ハンフリー中心視野に有意な変化はなかった ( $P=0.24$ )。



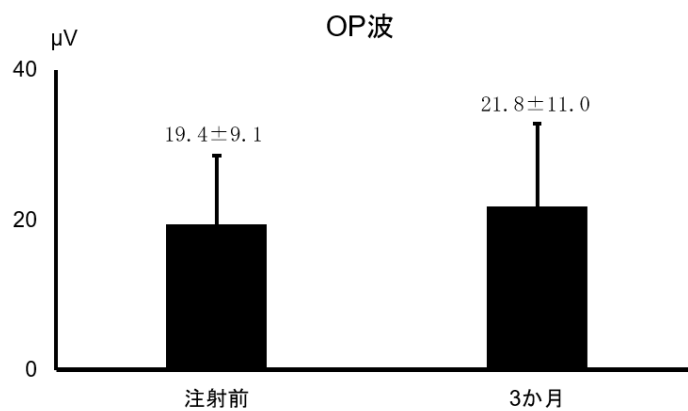
a波に有意な変化はなかった ( $P=0.61$ )。



b波に有意な変化はなかった ( $P=0.50$ )。



OP波(ms)に有意な変化はなかった ( $P=0.54$ )。



OP 波 ( $\mu V$ ) に有意な変化はなかった ( $P=0.84$ )。

以上から眼圧、中心視野、網膜電図が不変であり、ファスジル硝子体注射は、ヒトの糖尿病黄斑症に対して副作用はないと考える。しかしながら視力、網膜中心窩厚も不変であり、今回用いた濃度あるいは注射の回数では有効性が低いと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	町田 繁樹  (Machida Shigeki)  (30285613)	獨協医科大学・医学部・教授    (32203)	