

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659764

研究課題名(和文) 網膜色素変性患者の黄斑部循環動態の解析

研究課題名(英文) The analysis of the macular blood flow in patients with retinitis pigmentosa

研究代表者

石橋 達朗 (Ishibashi, Tatsuro)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30150428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)： 網膜色素変性患者の視機能とレーザースペckルフローグラフィを用いた黄斑部網脈絡膜循環の関連を中心に検討を実施した。患者の網脈絡膜循環は健常人の約60%に減少しており、循環の低下と網膜感度の低下との間に正の相関があることが明らかとなった。

また、ウノプロストン点眼液により、黄斑部機能維持効果が投与眼のみならず反対眼にも認められた。ウノプロストン点眼液使用前後における患者の黄斑部網脈絡膜循環を測定したところ、投与眼のみならず反対眼でも同様な循環改善作用が認められた。以上の結果より、ウノプロストン点眼液の黄斑部機能維持効果は、循環改善効果もその一因であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)： In the present study, we investigated the macular blood flow using laser speckle flowgraphy (LSFG) in patients with retinitis pigmentosa (RP) and its correlation with visual function. Our data showed that macular blood flow was decreased to approximately 60% in RP patients compared with control subjects. Moreover, the decreased macular blood flow was associated with the reduction of macular visual sensitivity in RP patients.

We demonstrated topical unoprostone isopropyl might have a therapeutic efficacy, such as improvements of the macular sensitivity, in patients with RP. Surprisingly, the macular sensitivity was maintained not only in the treated eyes, but also in the fellow eyes. The change ratios of macular blood flow obtained from RP patient were significantly increased in both the treated and the fellow eyes. These results demonstrate that topical unoprostone might have a therapeutic efficacy as a consequence of the macular blood flow improvement.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：網膜色素変性 レーザースペckルフローグラフィ 黄斑部網脈絡膜循環 黄斑部感度 ウノプロストン点眼液

## 1. 研究開始当初の背景

網膜色素変性は先天性遺伝性の疾患で、人口5,000人に1人と頻度が高く、日本には約3万人の患者がいると推定されている。眼科領域において未だ有効な治療法が確立されていない難治性疾患のひとつである。夜盲よりはじまり、徐々に求心性視野狭窄が進行するが、中心部の見え方は比較的末期まで保たれることが知られている。黄斑部合併症などにより黄斑部機能が低下すると、患者のQuality of Life (QOL) は著しく低下する。従って、網膜色素変性患者の黄斑部機能を維持することは臨床的意義が高いと考えられた。本研究では、**網膜色素変性患者の「黄斑部」**に注目し、その循環動態と視機能との関連について検討する。

緑内障治療薬として市販されている点眼薬の中には、その眼圧下降効果以外の**副次的な作用としての神経保護効果**を有するものがあることが知られている (Ando A, et al. Exp Eye Res. 2005.)。平成20年度の日本眼科学会総会にて、千葉大学眼科のグループは緑内障点眼薬であるイソプロピルウノプロストン点眼液(商品名:レスキュラ点眼液 0.12%®)の使用により、網膜色素変性患者の黄斑部機能が有意に改善したことを報告した。さらにこの臨床研究をベースとした第二相臨床試験(治験)が実施され、同様に黄斑部機能改善という結果が報告されている。また、我々も同様に黄斑部機能が維持されることを報告した。興味深いことに、我々の臨床研究では点眼を使用していない反対眼においても維持効果が認められたため、**黄斑部の網脈絡膜循環改善効果の関与**がその作用機序として最も考えられた。

## 2. 研究の目的

末期まで比較的保たれる中心部の視力を維持するために、網膜色素変性患者の「黄斑部」に注目した。循環改善作用の知られている既存緑内障点眼薬について、特に黄斑部網

脈絡膜循環への影響に注目して検討する。さらに、循環改善効果の優れた緑内障点眼薬による網膜色素変性に対する視細胞保護治療の可能性を探るとともに、非侵襲的な方法により測定した黄斑部循環動態や黄斑部機能が、網膜色素変性の病勢や進行度の推測などの臨床的指標となりうるかについて併せて検討する。

研究期間内に以下のテーマについての研究を実施し、網膜色素変性患者における黄斑部の網脈絡膜循環動態と視機能との関連を明らかとする。最終的には、**網膜色素変性に対する緑内障点眼薬を用いた視細胞保護治療の可能性**を探る。

(1) 網膜色素変性患者における緑内障点眼薬の黄斑部循環に与える影響の検討

(2) 黄斑部循環改善効果の高い点眼薬による網膜色素変性患者に対する視細胞保護効果の検討

## 3. 研究の方法

(1) 網膜色素変性患者における緑内障点眼薬の黄斑部循環に与える影響の検討

九州大学病院眼科に通院する網膜色素変性患者を対象とした以下の臨床研究を行う。インフォームドコンセントを十分に行い、同意を取得することができた患者を被験者とする。本研究テーマで使用する緑内障点眼薬は、これまでに視神経乳頭周囲の循環改善効果が報告されている、イソプロピルウノプロストン点眼液、タフルプロスト点眼液、ニブラジロール点眼液、カルテオロール点眼液、ブナゾシン点眼液の5種類とした。

### 患者選択基準

**適格基準**：以下のすべての条件を満たす患者。

- (1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者
- (2) 本人から文書同意を取得した患者

**除外基準(抜粋)**：

下記のいずれかに該当する場合は対象から除外する

- (1) 黄斑上膜や黄斑浮腫などの黄斑合併症を有する患者
- (2) 過去 1 週間以内に本薬剤の点眼投与を受けた患者
- (3) 本薬剤に過敏症のある患者
- (4) 分担研究担当医師が不適当と判断した患者

#### 方法

被験者の片眼に緑内障点眼薬を 1 回点眼する。点眼前、点眼後 1, 3, 5 時間後に、血压測定、両眼の眼圧測定、両眼の眼循環測定装置検査（レーザースペックルフローグラフィー：LSFG）を施行する。

#### 効果判定

眼循環測定装置検査による黄斑部網脈絡循環の変化率（上昇率）を算出し、有意差を検討する。

（2）黄斑部循環改善効果の高い点眼薬による網膜色素変性患者に対する視細胞保護効果の検討

イソプロピルウノプロストン点眼液を片眼に使用している被験者を継続的に経過観察し、イソプロピルウノプロストン点眼液の長期使用による視細胞保護効果について検討する。

#### 患者選択基準

##### 適格基準

以下のすべての条件を満たす患者の片眼に緑内障点眼薬を使用する。

- (1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2 名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者
- (2) 少なくとも片眼の最高矯正視力が 0.5 以上の患者
- (3) 動的量的視野検査における V-4 指標にて 10 度以上、またはそれと同程度の視野を有する患者

- (4) 本人から文書同意を取得した患者

#### 除外基準（抜粋）

下記のいずれかに該当する場合は対象から除外する

- (1) 緑内障または高眼圧症を有する患者
- (2) 視機能に影響すると予想される黄斑上膜や黄斑浮腫などの黄斑合併症を有する患者
- (3) 過去 6 か月以内に本薬剤の点眼投与を受けた患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性がある患者、妊娠を希望している患者及び授乳中の患者
- (5) 本薬剤に過敏症のある患者
- (6) 他の臨床試験に参加もしくは 1 年以内に参加したことのある患者
- (7) 分担研究担当医師が不適当と判断した患者

#### 検査

最高矯正視力検査、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、眼底撮影、ハンフリー視野検査（プログラム 10-2）、眼循環測定装置検査（LSFG）、光干渉断層計検査（SD-OCT）を、点眼開始前と点眼開始後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月に両眼に施行する。

#### 効果判定

以下の項目を評価し有効性について検討する。薬剤の有効性は点眼前と点眼後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月で判定する。

- (1) 最高矯正視力（変化量）
- (2) ハンフリー視野計により測定された MD 値、ならびに中心網膜感度（変化率）
- (3) 眼循環測定装置検査（LSFG）による黄斑部網脈絡循環（変化率）

#### 4. 研究成果

（1）網膜色素変性患者における緑内障点眼薬の黄斑部循環に与える影響の検討  
点眼未使用の患者について視機能とレーザースペックルフローグラフィーを用いた

黄斑部網脈絡膜循環の関連を中心に検討を実施した。患者の網脈絡膜循環は健常人の約 60%に減少しており、循環の低下と網膜感度の低下との間に正の相関があることが明らかとなった。また、ニブラジロール点眼液に関する検討を実施したが、明らかな循環改善効果は認められなかった。

さらに、レーザースペックルフローグラフィを用いて、黄斑部機能維持効果の認められたイソプロピルウノプロストン点眼液使用前後における、患者の黄斑部網脈絡膜循環を測定したところ、投与眼のみならず反対眼でも同様な循環改善作用が認められた。イソプロピルウノプロストン点眼液の黄斑部機能維持効果は、循環改善効果もその一因であることが明らかとなった。

(2) 黄斑部循環改善効果の高い点眼薬による網膜色素変性患者に対する視細胞保護効果の検討

ニブラジロール点眼液を用いた臨床研究では、明らかな視細胞保護効果を証明することはできなかった。一方、イソプロピルウノプロストン点眼液を片眼に使用している被験者を継続的に経過観察し、イソプロピルウノプロストン点眼液の長期使用による進行抑制効果について検討した。3年間経過観察が終了した 10 例について現在解析中である。

#### 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 1件)

Akiyama M, Ikeda Y, Yoshida N, Notomi S, Murakami Y, Hisatomi T, Enaida H, Ishibashi T: Therapeutic efficacy of topical unoprostone isopropyl in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 93: e229-234, 2014. 査読有

[学会発表](計 1件)

池田康博: 網膜色素変性の病態解明と神経保

護. 第 67 回日本臨床眼科学会. 2013 年 10 月 31 日-11 月 3 日、横浜

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石橋 達朗 (Tatsuro Ishibashi)  
九州大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 30150428

##### (2) 研究分担者

池田 康博 (Yasuhiro Ikeda)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 20380389

##### (3) 連携研究者

村上 祐介 (Yusuke Murakami)  
九州大学・医学研究科・研究員  
研究者番号: 50634995