

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 黄 士恭

横浜市立大学大学院医学研究科 視覚器病態学

審 査 員

主 査 横浜市立大学大学院医学研究科 口腔外科学 主任教授 光藤 健司
副 査 横浜市立大学大学院医学研究科 神経解剖学 主任教授 船越 健吾
副 査 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科 講師 岸田 日帯

博士の学位論文審査結果の要旨

Circadian Fluctuation Changes in Intraocular Pressure Measured Using a Contact Lens Sensor in Patients with Glaucoma after the Adjunctive Administration of Ripasudil: A Prospective Study

(緑内障患者へのリパスジル 0.4%点眼薬追加前後の、トリガーフィッシュシステムを用いた眼圧日内変動幅の縮小効果判定)

学位論文の審査にあたり、冒頭で申請者により、以下のように学位研究の要旨が説明された。

序論

夜間眼圧および眼圧日内変動は、緑内障治療における重要な課題である。生活習慣眼圧の測定、特に睡眠中の眼圧変動の測定が重要視されている。0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液、0.4%、興和株式会社、名古屋）は2014年に厚生労働省の承認を得た緑内障治療薬の新薬であり、Rhoキナーゼ（Rho-associated protein kinase : ROCK）阻害薬の一種である。低分子量GTP結合蛋白Rhoの標的蛋白質として同定されたセリン-スレオニン蛋白リン酸化酵素であり、細胞骨格制御、形態変化、遊走などの生理機能に関与している。Rhoキナーゼ阻害薬の投与でウサギ房水流出の増加と眼圧下降効果そしてヒト線維柱帯細胞形状の変化が報告された。0.4%リパスジル点眼液は線維柱帯に形態学的変化を誘発し、線維柱帯—シュレム管を通る房水主流出路の流出量を増加させることによって眼圧を改善する。既存の緑内障治療薬の眼圧下降機序と異なり、追加点眼（add-on）でも眼圧下降が見られた。

トリガーフィッシュシステム（SENSIMED Triggerfish® , Sensimed AG, Lausanne, Switzerland）は、ゲージが埋め込まれたワイヤレスシリコンコンタクトレンズ、眼周辺に取り付けるアンテナ、およびレコーダーで構成されている。トリガーフィッシュシステムは、眼圧による角膜強膜の曲率変化を測定し、独自の単位（mVeq）で出力するため、これを水銀柱ミリメートル（mmHg）単位の眼圧に直接変換することはできないが、患者の日常生活を妨げることなく、眼圧を24時間継続的に記録できる。また、トリガーフィッシュシステム測定パラメータと緑内障進行の関係性についても報告された。原発性開放隅角緑内障および正常眼圧緑内障の診断を持つ被験者に0.4%リパスジル点眼薬を追加投与する前後で、トリガーフィッシュシステムで測定した日内眼圧変動の違いを比較することで、既存の緑内障治療薬と異なる眼圧下降機序を持つ0.4%リパスジル点眼薬の日内変動縮小効果の判定を目的とし研究を行った。

方法

本研究は前向き非盲検単群研究である。対象基準では、年齢20歳以上かつ原発性開放隅角緑内障または正常眼圧緑内障と診断されていることが必要である。また、(1)続発性開放隅角緑

内障または閉塞隅角緑内障と診断された場合。(2)以前にシリコンアレルギーまたはコンタクトレンズ使用による副作用の病歴がある場合。(3)ステロイド治療を受けている場合は除外するものとする。また、両眼中、視野検査の平均偏差が悪い眼を採用することとする。ベースラインのオフィスアワー眼圧は Goldmann 圧平眼圧計を使用して測定され、24 時間眼圧は入院せずにトリガーフィッシュシステムを使用して測定された。トリガーフィッシュシステムは眼科外来にて眼科医によって装着された。被験者には、本来の生活リズムを保ち睡眠時間と起床時間を記録するように指示した。一回目のトリガーフィッシュシステム測定後、現在使用している点眼薬を中止せずに、0.4%リパスジル点眼薬を毎日 12 時間おき（午前 8 時、午後 8 時）に投薬し、二週間後一回目のトリガーフィッシュシステム測定と同様の時間帯に再度トリガーフィッシュシステムを装着し、24 時間眼圧を測定した。24 時間、睡眠時と覚醒時の眼圧平均値、眼圧標準偏差値、眼圧変動（最大値と最小値の差）、コサインフィット曲線の振幅などのトリガーフィッシュシステムパラメータを計算し分析した。

本研究は横浜市立大学附属病院 人を対象とする生命科学、医学系研究倫理委員会の承認を得て実施された。ヘルシンキ宣言に基づき、被験者から同意書を取得した。

UMIN CTR 臨床試験登録情報：UMIN 試験 ID：UMIN000041093

結果

原発性開放隅角緑内障 ($n = 1$) および正常眼圧緑内障 ($n = 5$) の患者が登録となった。トリガーフィッシュシステム検査後、すべての被験者に一過性の結膜充血と一過性の霧視が認められた。ただし、これらの症状は 1 日以内に改善された。角膜潰瘍などトリガーフィッシュシステムによる他の副作用は認めず視力を脅かす有害事象は発生しなかった。各時間帯の眼圧 (mVeq) 標準偏差値、各時間帯の眼圧 (mVeq) 変動値、コサインフィット曲線の振幅など眼圧 (mVeq) 日内変動を示すトリガーフィッシュシステムパラメータの減少は統計的有意性に達しなかったが、24 時間平均眼圧 (mVeq) ($p = 0.0265$) および覚醒時平均眼圧 (mVeq) ($p = 0.0093$) は、0.4%リパスジル点眼投与後は投与前よりも有意に低かった。また、有意差は見られなかったが、睡眠時間平均眼圧 (mVeq) の減少傾向が見られた ($p = 0.0551$)。Goldmann 圧平眼圧計を使用して測定されたオフィスアワー眼圧 (mmHg) は 0.4%リパスジル点眼投与前後に有意差は示さなかった。

考察

24 時間平均眼圧 (mVeq) ($p = 0.0265$) および覚醒時平均眼圧 (mVeq) ($p = 0.0093$) は、0.4%リパスジル点眼投与後は投与前よりも有意に低かったため、0.4%リパスジル点眼液投与後に角膜強膜曲率の変化を引き起こすことを示唆している。原因としては、眼圧下降（リパスジルの眼圧下降効果）、または結膜充血、強膜血管密度の増加（リパスジル点眼液投与による眼表面

事象)などが考えられるが、まだ明確な原因は特定できていない。原因解明にあたり、更なる検査が必要である。

0.4%リパシジル点眼液は従来の緑内障治療薬とは異なる眼圧下降機序を持ち、房水の主流出路に直接作用し房水の排出を促進する。房水の産生を抑えるわけではないため、0.4%リパシジルは房水産生の概日リズムと関係なく夜間の眼圧下降効果が減弱しないと期待されていたが、Goldmann 圧平眼圧計で確認したオフィスアワー眼圧 (mmHg) 下降量およびトリガーフィッシュシステムで確認した眼圧 (mVeq) 日内変動の減少はともに統計的有意性に達しなかった。本研究のベースライン眼圧は既報よりも低かった。ベースライン眼圧が低いことが、点眼治療後眼圧日内変動の変動量に関係しているかは、さらなる研究が必要である。

論文要旨の説明に続いて、以下のような質疑応答があった。

質疑応答詳細

船越副査のコメントおよび質疑応答

1. 眼圧変動と視野進行の関係性の研究において相反する結果がでることについてどう思うか.

申請者回答：

研究対象のベースライン眼圧と緑内障の進行度が原因と考えた。研究報告書の中に紹介した AGIS 研究では眼圧変動は視野の進行と相関性が見られており、EMGT と OHTS 研究では眼圧変動は視野の進行と相関性が見られなかった。AGIS の被験者はすでにある程度緑内障が進行したため、積極的に治療をし、平均眼圧が比較的低かった。一方、EMGT (平均眼圧 20.6mmHg) や OHTS (採用基準眼圧 21mmHg 以上) 研究の被験者は比較的緑内障早期であり、または眼圧は比較的に高めであった。仮説として以下のように考えている。高眼圧は緑内障の進行に繋がることはすでに公認されている。緑内障進行例の視神経は眼圧に対する受容性が低く、微小な眼圧の変動もかなり視神経にとってストレスになると考えた。一方、平均眼圧が高い例では、緑内障の進行に対する眼圧変動の影響が隠蔽される可能性があり、眼圧変動の役割はそれほど重要ではなくなると考えた。

2. 夜間眼圧下降に有意な下降がみられなかった原因についてどのように考えているか.

申請者回答：

研究報告書にも報告したように眼圧は以下の Goldmann equation により計算される。

Goldmann equation : $P_o = (F/C) + P_v$. P_o : 眼圧 (mmHg), F : 房水産生率 (μ L/min), C : 房水流出率 (μ L/min/mmHg), P_v : 上強膜静脈圧 (mmHg). 主流出路は眼圧依存性があり、眼圧が上昇につれ、房水流出率 (C) も増加するが、 F/C はマイナスになることがないため、眼圧が低くても、上強膜静脈圧 (P_v) より低くなることはないとされている。正常な生理状

態では上強膜静脈圧は 8-10mmHg と報告されたが、上強膜静脈圧の変動には姿勢、血圧などの影響を受けており、夜間臥位では上強膜静脈圧はさらに上がると予想される。本研究の被験者は比較的眼圧のベースライン（平均 13mmHg）が低く、さらに夜間眼圧は臥位で測定したため、眼圧と上強膜静脈圧の差が小さく、追加点眼しても眼圧下降効果が限定的であった可能性が否定できない。

岸田副査のコメントおよび質疑応答

1. 今後トリガーフィッシュシステム測定はどのようなふうに臨床応用していくか.

申請者回答：

トリガーフィッシュは診察時間や体勢に囚われることなく 24 時間眼圧を測定できるという画期的な検査機器である。しかし、一方で今回の被験者からはつけ心地が良くないという意見も複数頂戴した。コンタクトレンズ素材を改良しない限り、評価に複数回測定が必要な緑内障治療効果のフォローに適切かどうかは検討すべき点があり、今後臨床現場で積極的に使用できるようになるためには患者さんの着け心地、健常者の各パラメータのカットオフ値の樹立、mVeq と mmHg の変換式の開発など改善していく点が多くあると考える。パラメータのカットオフ値があれば、一回測定でわかる緑内障スクリーニング、また眼圧日内変動の測定には有用と考える。日内変動はやはり同日、同側目に測定した方がより相関性が高くなるため、トリガーフィッシュシステム測定を行いながら、眼圧 (mmHg) も同時に測定できるようなコンタクトレンズの設計が開発されれば、換算式ももしかすると開発可能かもしれないと考える。

光藤主査のコメントおよび質疑応答

1. 研究の結果を踏まえて、緑内障治療の中で、リパスジルの位置づけはどうか、今後第一選択になりうるか.

申請者回答：

現在緑内障治療薬の中で、眼圧下降効果においてやはり PG 関連薬（30%前後の眼圧下降）が一番効果がよく、しかも点眼回数一日一回でアドヒアランスがいいというメリットがある。リパスジルの眼圧下降効果は約 20%で一日二回点眼であり、また、点眼後の充血（Rho キナーゼの血管拡張効果）は必発であり、点眼後の違和感が原因でおそらくアドヒアランスが低下してしまう可能性があるため、やはり第一選択は PG 関連薬になることは緑内障診療ガイドラインで公認されている。ただ、リパスジルの従来からの治療薬と異なる眼圧下降原理を持っており、既報ではフル点眼でも眼圧コントロール不良の難治性緑内障はリパスジル点眼により眼圧下降が報告されたため、リパスジルの追加点眼治療に意味があると考えた。また、有意差には達していなかったが、本研究のリパスジル追加点眼によりすべての夜間変動量のパラメータに減少が見られた。リパスジル点眼副作用および点眼回数などが患者の負担にならなければ、追加点眼することで眼圧の評価だけでなく、長期間に

わたり視野変化のフォローしていくなかで、リパズジル追加点眼の有益性を確認しながら、緑内障治療の中での位置づけを検討していく。

2. トリガーフィッシュシステム測定眼圧(mVeq)と iCare®ic200 測定眼圧(mmHg)眼圧の相関性 0.464 についてどう考えるか、このような相関性となった原因は何か.

申請者回答：やはり実験デザインが相関性の強度に影響していると考えます。本研究は不同日で施行された、眼圧日内変動はやはり日によって異なる可能性がある。不同日の場合極力同じ生活リズムで生活していても二回のトリガーフィッシュシステム測定との相関性は 0.85 ぐらいであった。ましてや異なる測定機器の場合 0.85 は超えることはないと思われる。また、本研究とデザインが似ている既報では 0.32 の相関性がでており、本研究はさらに臥位で測定したため、0.32 より高いのも納得できる。また本研究 iCare®ic200 は二時間おきに眼圧測定をした。測定回数を増やすことで、相関性はさらに高くなると推測している。また、ご指摘の通り、本研究の結果のグラフではトリガーフィッシュシステム測定眼圧(mVeq)と iCare®ic200 測定眼圧(mmHg)眼圧の変化に時間差があるように見えた。おそらく眼圧変化に応じた角膜曲率変化は角膜剛性という変量に影響されると思われる。角膜剛性についての研究は数少ないのが現状であり、おそらく角膜剛性が強いほど時間差が強くなり、相関性が低くなる可能性があるかと推測している。

上記のように各質問に対して適切な回答が行われた。審査員による協議の結果、本研究は博士号（医学）の授与に値するものと判定された。