

## 学位論文の要旨

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、トリガーフィット  
システムを用いた眼圧日内変動幅の縮小効果判定

March, 2024

(2024年3月)

**Huang Shih-kung**

黄 士恭

Department of Ophthalmology and Visual Science  
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 視覚病態学

(Doctoral Supervisor : Nobuhisa Mizuki, Professor)

指導教員 : 水木 信久 教授

# 学位論文の要旨

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

<https://www.mdpi.com/2075-4426/13/5/800>

## 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も重要視されている (Mansouri et al., 2013)。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 (Kimura et al., 1996)。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とヒト線維柱帯細胞形状の変化が報告された (Honjo et al., 2001)。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は改善された (Tanihara et al., 2013)。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 (Tanihara et al., 2015)。

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。 (Mansouri et al., 2012)。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 (Tojo et al., 2020)。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違う眼圧下降機序を持つ 0.4% リパスジル

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 歳以上で、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が採用された。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じ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%リパス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%リパス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。

## 引用文献

Honjo, M., et al. (2001). Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan;42(1):137-44.

Kimura, K., et al. (1996). Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science.* 1996 Jul 12;273(5272):245-8.

Mansouri, K., et al. (2012). Continuous 24-h monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: Safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 130, 1534–1539.

Mansouri K, Weinreb RN, Medeiros FA. (2013). Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma? *Semin Ophthalmol.* May;28(3):157-64.

Tanihara, H., et al. (2013). K-115 Clinical Study Group. Phase 1 clinical trials of a selective Rho kinase inhibitor, K-115. *JAMA Ophthalmol.* Oct;131(10):1288-95.

Tanihara, H., et al. (2015). Additive Intraocular Pressure–Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol.* 133(7):755–761.

Tojo, N., et al. (2020). Correlation between 24-h Continuous Intraocular Pressure Measurement with a Contact Lens Sensor and Visual Field Progression. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 258, 175–182.

## 論文目録

### I 主論文

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.

Huang SK., Ishii M., Mizuki Y., Kawagoe T., Takeuchi M., Nomura E., Mizuki N.:

Journal of Personalized Medicine. Vol.13, No.800, 2023

### II 副論文

### III 参考論文

1. Short-term Outcomes of Transscleral Suture Fixation of the HOYA MP70 Intraocular Lens

Sato A, Takeuchi M, Kawano N, Huang SK, Okazaki S, Yamada N, Mizuki N.:

Journal of the Eye. Vol.40, No.2, Page252-256, 2023