

# 糖尿病性網膜症に対する Trapidil (MDR-1865) 長期投与の 臨床的有用性について

—二重盲検試験終了後の追跡調査報告—

福田 雅俊\*, 吉本 弘志\*\*, 中島 光好\*\*\*

\*琉球大学医学部眼科学教室, \*\*弘前大学医学部眼科学教室, \*\*\*浜松医科大学薬理学教室

## 要 約

初期糖尿病性網膜症に対する Trapidil の長期投与の有用性について検討するために、二重盲検試験時に Trapidil 群で終了後も Trapidil (Rocornal®) 300mg/day の投与をうけたもの (TT 群: 34例68眼) と placebo 群で終了後無治療であったもの (PP 群: 37例72眼) について追跡調査を実施し、以下の結果を得た。1) 主治医判定により、硬性白斑、網膜出血、軟性白斑ならびに蛍光眼底所見における毛細血管瘤で TT 群は PP 群に比し有意に優れるか優れる傾向が認められ、症例毎の総合判定をした網膜症の経過においても、TT 群は PP 群に比し有意に優れるか、優れる傾向が認められた。なお、二重盲検試験開始時よりの平均観察期間は TT 群23.2カ月、PP 群23.5カ月であった。2) 光凝固療法の施行に至った眼は PP 群が72眼中20眼(28%)、TT 群が68眼中13眼(19%)で、二重盲検試験終了時より光凝固が施行されるまでの平均期間は PP 群が7.2カ月であったのに対し、TT 群が14.0カ月であり、両群の光凝固施行までの期間に有意差が認められた。3) 中央委員会による盲検下での写真判定により、網膜出血、軟性白斑ならびに蛍光色素漏出において TT 群は PP 群に比し有意に優れるか優れる傾向が認められ、また、網膜症の経過においても、TT 群は PP 群に比し有意に優れるか、優れる傾向が認められ、主治医判定を支持する結果であった。以上より、本剤は初期糖尿病性網膜症に対し、有用な薬剤であると言えよう。(日眼会誌 94: 394—403, 1990)

キーワード: 糖尿病性網膜症, トラピジル, 二重盲検試験, 追跡調査, 光凝固療法

## Clinical Utility of Long-Term Administration of Trapidil (MDR-1865) in the Treatment of Diabetic Retinopathy

Masatoshi Fukuda\*, Hiroshi Yoshimoto\*\* and Mitsuyoshi Nakashima\*\*\*

\*Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of the Ryukyus

\*\*Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

\*\*\*Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

## Abstract

In order to investigate the usefulness of prolonged administration of trapidil in the treatment of diabetic retinopathy, a follow-up study was carried out after the end of a placebo-controlled, double-blind study of the drug in case of the trapidil-treated group who continued to be treated with 300mg/day of trapidil (Rocornal®) (TT group) and those of the placebo group who were not given any

別刷請求先: 036 弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 吉本 弘志

平成元年7月27日受付, 平成元年11月10日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Yoshimoto, M.D. Dept. of Ophthalmol., Hirosaki Univ. School of Med.  
5 Zaifucho, Hirosaki 036, Japan

(Received July 27, 1989 and accepted in revised form November 10, 1989)

treatment after the end of the study (PP group). The TT group was significantly superior or tended to be superior to the PP group in improvement of hard exudates, retinal hemorrhages and soft exudates, and also in improvement of capillary microaneurysms on fluorescein fundus angiography. In the course of diabetic retinopathy by the global evaluation of findings in individual cases, the TT group was significantly superior or tended to be superior to the PP group. Photocoagulation was performed on 20 (28%) of 72 eyes of the PP group and 13 (19%) of 68 eyes of the TT group, with the mean interval to photocoagulation being 7.2 months for the PP group and 14.0 months for the TT group. There was a significant difference between the 2 groups in terms of the interval to photocoagulation. Randomized fundus photographic evaluation of the findings by the central evaluation committee showed that the TT group was significantly superior or tended to be superior in improving retinal hemorrhages, soft exudates and leakage of fluorescein dye, and was also significantly superior or tended to be superior in relation to the course of the retinopathy, which was consistent with the evaluation by the attending ophthalmologists. The above findings suggest that trapidil may be a useful drug in treating early diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94 : 394-403, 1990)

**Key words :** Diabetic retinopathy, Trapidil, Double-blind study, Follow-up study, Photocoagulation

## I 緒 言

我々は、ピリミジン誘導体である Trapidil (MDR-1865) の単純糖尿病性網膜症に対する治療効果を確認するため、Placebo を対照薬とした6カ月間の二重盲検試験を実施し、Trapidil が Placebo に比し、眼底所見における網膜出血、軟性白斑ならびに蛍光眼底所見における毛細血管瘤で有意に病変の進展を阻止し、網膜症の経過においても有意に優れるか優れる傾向が認められることを報告した<sup>1)</sup>。

今回、本症に対する Trapidil の長期投与の有有用性について検討するため、二重盲検試験終了後の追跡調査を実施し、主治医判定ならびに中央委員会による盲検下での写真判定を行ったのでその結果を報告する。

## II 試験方法

### 1. 試験対象

二重盲検試験<sup>1)</sup>における主治医判定採用例231例 (Trapidil 群 (以下 T 群) 118例, Placebo 群 (以下 P 群) 113例) を対象とし、これらから T 群で同試験終了後も Trapidil (Rocornal<sup>®</sup>) 300mg/day の投与をうけたものを TT 群, P 群で同試験終了後無治療であったものを PP 群として比較調査に採用した。なお、前報告した二重盲検試験では、ほとんどが視力障害を自覚していない単純型で軟性白斑は存在しても FAG で癒合した無血管野の見られない症例を対象とした。

本追跡調査の協力機関および研究者は表1に示したとおりである。

### 2. 調査方法

二重盲検試験終了後の治療方法について、Trapidil あるいは他の薬剤の投与の有無、糖尿病のコントロール方法、光凝固実施の有無およびその時期を調査した。

また、眼科的所見として眼底所見ならびに蛍光眼底所見の経時的変化を調査した。

なお、追跡調査の最終観察時における広域眼底写真あるいは蛍光眼底写真 (以下眼底写真と略す) を可能なかぎり回収することとした。

### 3. 判定方法

#### 1) 主治医判定

眼底所見ならびに蛍光眼底所見については、最終観察時の各所見を二重盲検試験開始時と比較し、その変化を「減少」、「不変」および「増加」の3段階に判定した。

網膜症の経過については、最終観察時における眼底所見および蛍光眼底所見の各判定を単眼毎に総合し、「改善」、「軽度改善」、「不変(進展停止)」、「軽度悪化」および「悪化」の5段階に判定した。なお、判定基準の詳細は前報<sup>1)</sup>と全く同様である。

#### 2) 中央委員会による写真判定

可能なかぎり判定に客観性をもたせることを目的として、追跡調査により提出された TT 群ならびに PP 群の眼底写真を、コントローラーが以下の方法により無作為に割付を行い、盲検下で判定を行った。

##### ①割付方法

・単眼毎に二重盲検試験開始時のものか追跡調査の最終観察時のものが判別不能となるよう、対の写真

表1 追跡調査協力機関および研究者

施設名	研究者名
弘前大学 眼科	松山 秀一, 吉本 弘志*, 三上 規
青森県立中央病院 眼科	山上 潔
東京女子医科大学 糖尿病センター	平田 幸正, 木戸口 裕
江東病院 眼科	薄葉 澄夫
浜松医科大学 眼科	渡邊 郁緒, 加藤 勝
市立岡崎病院 眼科	後藤 修
国立名古屋病院 眼科	安藤 文隆
社会保険中京病院 眼科	市川 一夫
一の宮市民病院 眼科	松浦 雅子
稲沢市民病院 眼科	加藤美代子
福井医科大学 眼科	深見嘉一郎, 小嶋 一見
大津市民病院 眼科	田村 邦嘉
京都府立与謝の海病院 眼科	茨木 信博
京都府立医科大学 眼科	糸井 素一, 山本 敏雄, 溝部 恵子
国立京都病院 眼科	浅山 邦夫
大阪大学 眼科	眞鍋 禮三, 石本 一郎
大阪警察病院 眼科	西川 憲清
大阪府立病院 眼科	小川 憲治
公立学校共済組合近畿中央病院 眼科	張野 正誉
関西労災病院 眼科	吉田 弘俊
日生病院 眼科	卯月かほる
岡山大学 眼科	松尾 信彦, 辻 俊彦
松山赤十字病院 眼科	別所 建夫
北九州市立小倉病院 眼科	佐藤 渉
九州厚生年金病院 眼科	荒川 哲夫
九州大学 眼科	猪俣 孟, 大西 克尚, 石橋 達朗
福岡大学 眼科	大島 健司, 大島龍太郎
済生会福岡総合病院 眼科	分山 博志
琉球大学 眼科	福田 雅俊*, 上原 勝

\* : 中央委員

に無作為に V または N と付した。

・Trapidil 投与群または非投与群が判別不能となるよう、無作為に割付番号を付した。なお、Key Code は開票までコントローラーにより保管された。

## ②判定方法

中央委員は V と割付けられた眼底写真をもとに N と割付けられた眼底写真を比較し、表 2 の眼底所見判定基準に従い、眼底所見の推移を「減少」、「軽度減少」、「不変」、「軽度増加」および「増加」の 5 段階に判定し、さらに、各眼底所見を総合し、網膜症の経過を「改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」および「悪化」の 5 段階に判定した。

なお、Key Code 開票後、写真の前後が逆になっている場合 (V が最終観察時の写真で N が二重盲検試験開始時の写真) については表 3 の基準に従い、眼底所見および網膜症の経過の判定を変換することとした。

## III 成績

### 1. 追跡調査症例の内訳

追跡調査対象 231 例の内訳を表 4 に示した。

二重盲検試験終了後に Trapidil (Rocornal®) 300 mg/day が投与され、その期間の所見が得られた症例は T 群 34 例 68 眼 (以下 TT 群)、P 群 36 例で、Trapidil 投与中の所見のない症例は T 群 4 例、P 群 10 例であっ

表2 眼底所見判定基準

減少：VからNをみて病変の数または大きさが明らかに減少したもの（50%以上）		
軽度減少：VからNをみて病変の数または大きさが軽度減少したもの（10～50%）		
不変：VからNをみて病変の数または大きさにほとんど変化のないもの（±10%程度）		
軽度増加：VからNをみて病変の数または大きさが軽度増加したもの（10～100%）		
増加：VからNをみて病変の数または大きさが明らかに増加したもの（100%以上）		
原則として上記判定基準に従い5段階の評価を行う。ただし、比較的小さな病変でVおよびNの病変数が0～2個の場合には以下のとおりに判定した。		
<Vの病変数>	<Nの病変数>	[判定]
2	0	減少
2	1	軽度減少
1	0	軽度減少
1	2	軽度増加
0	1	軽度増加
0	2	増加

表3 Vが最終観察時の写真でNが二重盲検試験開始前の写真であった場合の判定変換基準

眼底所見の推移	網膜症の経過
「減少」 → 「増加」	「改善」 → 「悪化」
「軽度減少」 → 「軽度増加」	「軽度改善」 → 「軽度悪化」
「不変」 → 「不変」	「不変」 → 「不変」
「軽度増加」 → 「軽度減少」	「軽度悪化」 → 「軽度改善」
「増加」 → 「減少」	「悪化」 → 「改善」

表4 追跡調査例の内訳

内 訳	T群	P群
Trapidil 300mg/day 投与例	34例 (TT群)	36例
Trapidil および他の血小板凝集抑制剤あるいは循環改善剤等による治療がなされなかった症例	54例	37例 (PP群)
Trapidil を投与されたが Trapidil 投与中の所見がなく、投与中止後数カ月の所見がある症例	4例	10例
Trapidil 150mg または 600mg/day 投与例	3例	5例
二重盲検試験時の併用禁止薬剤使用例	5例	4例
追跡不能例	18例	21例
計	118例	113例

た。また、Trapidil 150mg または600mg/day が投与された症例は T 群 3 例、P 群 5 例であった。

一方、二重盲検試験終了後に Trapidil あるいは他の血小板凝集抑制剤および循環改善剤を使用されなかった症例は T 群54例、P 群37例72眼(以下 PP 群)であった。

その他、二重盲検試験において併用禁止薬剤とされたチクロピジン、ジピリダモール、ジラゼップ、ペントキシフィリンまたはシネパジドを投与された症例が

T 群に 5 例、P 群に 4 例あり、転医あるいは他の理由で来院しなくなったため追跡が不能であった症例が T 群に18例、P 群に21例あった。

2. 背景分布

TT 群および PP 群の背景分布を表 5 に示した。その結果、表示したいずれの項目においても両群間に有意差はなく、この両群の臨床背景には偏りがなくことが判明した。なお、二重盲検試験開始時よりの平均観察期間に関しても TT 群が23.2カ月、PP 群が23.5カ月であり、両群間に差はなかった。

3. 主治医判定

1) 眼底所見の推移

TT 群および PP 群の眼底所見の推移に関しては、表 6 に示したごとく、網膜出血、軟性白斑の 2 項目で TT 群に減少、不変例が多く、一方、増加例が少ないという結果が得られ、統計学的にもこの差は有意 ( $p < 0.05$  : U 検定,  $\chi^2$  検定) であった。また、硬性白斑および蛍光眼底所見のみた毛細血管瘤の増減の 2 項目においても、TT 群が優れる ( $p < 0.05$  : U 検定) か優れる傾向 ( $p < 0.1$  :  $\chi^2$  検定) を認めた。

しかし、その他の項目、すなわち眼底所見のみでみた毛細血管瘤、網膜浮腫、蛍光組織染、無血管帯、蛍光色素漏出の項目では明らかな差を認めず、毛細血管変形の項目では明らかな有意差はないものの、逆転して PP 群が優れる傾向 ( $p < 0.1$  : U 検定,  $\chi^2$  検定) であった。なお、最終観察時において血管新生が TT 群に 1 眼、PP 群に 5 眼、また硝子体出血が PP 群に 1 眼認められた。

2) 網膜症の経過

TT 群および PP 群の網膜症の経過を表 7 に示し

表5 TT群, PP群の背景分布

背 景 因 子		症 例 数			χ <sup>2</sup> 検定	
		TT群	PP群	計		
性 別	男	14	17	31	N.S.	
	女	20	20	40		
年 齢	≤39	2	3	5	N.S.	
	40~49	6	9	15		
	50~59	13	12	25		
	60~69	10	9	19		
	70≤	3	4	7		
	平均±SD	56.1±9.4	55.2±12.0	55.6±10.7	N.S.*	
新 患 再 来		17	20	37	N.S.	
		17	17	34		
外 来 入 院		33	36	69	N.S.	
		1	1	2		
試験開始前 光凝固実施	なし あり	34 0	37 0	71 0	—	
糖尿病性 網膜症 罹病期間(年)	<1	11	16	27	N.S.	
	1~4	11	3	14		
	5~9	2	6	8		
	10≤	1	1	2		
	不明	9	11	20		
糖 尿 病 に 関 する 背 景 因 子	病 型	一次性	26	29	55	N.S.
		二次性	5	6	11	
		不明	3	2	5	
	罹病期間 (年)	<1	2	1	3	N.S.
		1~4	9	8	17	
		5~9	13	11	24	
10~19		6	11	17		
20≤		3	1	4		
不明	1	5	6			
発症後数年間の コントロール状態	Good	8	7	15	N.S.	
	Fair	6	11	17		
	Poor	6	5	11		
	Unknown	14	14	28		
試験開始前1~2年 のコントロール状態	Good	9	13	22	N.S.	
	Fair	16	14	30		
	Poor	5	5	10		
	Unknown	4	5	9		
コントロール方法	インスリン	13	8	21	N.S.	
	経口糖尿病薬	14	12	26		
	食事療法	5	12	17		
	二種以上の併用	2	4	6		
	未実施・不明	0	1	1		
網膜症以外の 合併症	なし	19	25	44	N.S.	
	あり	15	12	27		
併 用 薬	なし	25	25	50	N.S.	
	あり	9	12	21		
観 察 期 間 (試験開始からの月数)	6~17	16	14	30	N.S.	
	18≤	18	23	41		
	平均±SD	23.2±11.0	23.5±11.9	23.4±11.4	N.S.*	

\*: t 検定

表6 TT群, PP群の眼底所見の推移(主治医判定)

	治療	眼 数				U検定	$\chi^2$ 検定 (不変以上)	
		減少	不変	増加	計			
眼 底 所 見	毛細血管瘤	TT	9 (13.8)	42 (78.5)	14	65	N.S.	N.S.
		PP	8 (14.0)	33 (71.9)	16	57		
	硬性白斑	TT	10 (23.3)	17 (62.8)	16	43	TT*>PP	TT*>PP
		PP	6 (14.0)	11 (39.5)	26	43		
	網膜出血	TT	14 (25.0)	27 (73.2)	15	56	TT*>PP	TT*>PP
		PP	11 (19.3)	17 (49.1)	29	57		
	網膜浮腫	TT	0	4 (40.0)	6	10	N.S.	N.S. (Fisher)
		PP	2 (14.3)	5 (50.0)	7	14		
	軟性白斑	TT	12 (37.5)	8 (62.5)	12	32	TT*>PP	TT*>PP
		PP	6 (22.2)	3 (33.3)	18	27		
	毛細血管変形	TT	0	1 (11.1)	8	9	PP+>TT	PP+>TT (Fisher)
		PP	3 (20.0)	5 (53.3)	7	15		
蛍 光 眼 底 所 見	毛細血管瘤	TT	7 (15.9)	20 (61.4)	17	44	TT+>PP	TT+>PP
		PP	1 (4.0)	8 (36.0)	16	25		
	蛍光組織染	TT	3 (15.0)	7 (50.0)	10	20	N.S.	N.S. (Fisher)
		PP	2 (10.5)	3 (26.3)	14	19		
	無血管帯	TT	3 (13.6)	2 (22.7)	17	22	N.S.	N.S. (Fisher)
		PP	0	3 (18.8)	13	16		
	蛍光色素漏出	TT	6 (20.7)	6 (41.4)	17	29	N.S.	N.S. (Fisher)
		PP	2 (10.0)	2 (20.0)	16	20		

( )内は累積%, \*: P&lt;0.05, +: P&lt;0.10, N.S.: 有意差なし

た。

TT群はPP群に比し有意に優れる(p<0.05:U検定, 右眼)か, 優れる傾向(p<0.1:U検定, 左眼)が認められた。

### 3) 光凝固療法

二重盲検試験終了後の治療過程で主治医が必要と認め光凝固が施行されていた眼はTT群が68眼中13眼(19%:このうち1眼は中心静脈閉塞による光凝固), PP群が72眼中20眼(28%)であった。

これらの眼の光凝固施行時期を表8に示したが, 二重盲検試験終了時より光凝固施行までの期間はPP群が平均7.2か月, TT群が平均14.0か月とPP群の方が短期間であり, 両群間に有意差(p<0.05:t検定, U検定)が認められた。

### 4. 中央委員会による写真判定

主治医判定で比較検討されたTT群34例68眼およびPP群37例72眼のうち, 最終観察時の眼底写真が提出されたTT群25例・50眼, PP群22例・39眼について,

表7 TT群, PP群の網膜症の経過(主治医判定)

	眼 数						U検定	$\chi^2$ 検定		
	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	計		軽度改善以上	不変以上	悪化
TT群	2 (5.9)	7 (26.5)	12 (61.8)	11	2	34	TT*>PP	N.S.	TT+>PP	PP**>TT (Fisher)
PP群	0	7 (19.4)	7 (38.9)	9	13	36				

( )内は累積%, \*\*: P<0.01, \*: P<0.05, +: P<0.10, N.S.: 有意差なし

左 眼

	眼 数						U検定	$\chi^2$ 検定		
	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	計		軽度改善以上	不変以上	悪化
TT群	2 (5.9)	6 (23.5)	12 (58.8)	12	2	34	TT+>PP	N.S.	N.S.	PP*>TT (Fisher)
PP群	1 (2.8)	6 (19.4)	8 (41.7)	10	11	36				

( )内は累積%, \*: P<0.05, +: P<0.10, N.S.: 有意差なし

表8 光凝固施行時期

	0~6ヵ月	7~12ヵ月	13ヵ月以降	計(平均)	t検定	U検定
TT群	2	4	7	13(14.0ヵ月)	TT*>PP	TT*>PP
PP群	10	5	5	20(7.2ヵ月)		

注) 光凝固施行時期は二重盲検試験終了時からの月数

\*: P<0.05

中央委員会による盲検下での写真判定が行われたが、写真が不鮮明なため判定不能となったものがTT群に2眼, PP群に6眼あったことから, TT群48眼, PP群33眼, 計81眼の判定結果について解析を行った。

#### 1) 眼底所見の推移

表9に眼底所見の推移を示した。

網膜浮腫, 毛細血管変形および蛍光組織染のように, 病変が少ないかあるいは全く認められない所見があったが, 網膜出血, 軟性白斑ならびに蛍光色素漏出において, TT群はPP群に比し有意に優れる( $p<0.05$ )か, 優れる傾向( $p<0.1$ )が認められた(U検定または $\chi^2$ 検定)。

#### 2) 網膜症の経過

表10にTT群およびPP群の網膜症の経過を示した。

全眼ならびに右眼, 左眼ともTT群はPP群に比し有意に優れていた( $p<0.05$ : U検定)。

## IV 考 按

進行性難治疾患である糖尿病性網膜症は糖尿病性代

謝障害に由来する網膜微小血管の閉塞性病変であるため, 十分な血糖のコントロールが本質的な治療として必須でなければならないが, それだけで網膜症の進展を阻止することはなお困難であるとされている。その理由としては, 血糖値を十分にコントロールしたとしても, 血小板粘着・凝集能の亢進, 赤血球変形能低下, 血液粘度上昇, 血管壁よりのPGI<sub>2</sub>の産生低下などにより, 微小循環障害が進行し, 代謝面でも細胞内ソルビトール蓄積による細胞の変性・消失などの関与が示唆されるともいわれている<sup>2)</sup>。

そこで我々は血小板凝集抑制作用, 赤血球変形能亢進作用ならびに血管拡張作用を有する<sup>3)-13)</sup>Trapidilの初期糖尿病性網膜症に対する二重盲検比較試験を実施し, TrapidilがPlaceboに比し網膜症の進展を統計学的に有意に阻止することを前報にてすでに報告した<sup>1)</sup>。しかし, 前報の観察期間はあくまでも6ヵ月であり, それがたとえほぼ半数の症例に眼底所見の動きが見られる期間と報告されている<sup>14)</sup>長さであるにせよ, さらに長期間の経過を追うことは, 意義深いと考えられる。

表9 中央委員会判定による眼底所見の推移

	治療	眼 数						U検定	χ <sup>2</sup> 検定		
		減少	軽度減少	不変	軽度増加	増加	計		軽度減少以上	不変以上	
眼 底 所 見	毛細血管瘤	TT	4 (23.5)	1 (29.4)	6 (64.7)	4	2	17	N.S.	N.S. (Fisher)	N.S. (Fisher)
		PP	2 (50.0)	0 (50.0)	0 (50.0)	0	2	4			
	硬性白斑	TT	2 (12.5)	0 (12.5)	8 (62.5)	3	3	16	N.S.	N.S. (Fisher)	N.S. (Fisher)
		PP	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	6	2	12			
	網膜出血	TT	6 (22.2)	6 (44.4)	6 (66.7)	4	5	27	TT*>PP	N.S.	N.S.
		PP	1 (4.3)	5 (26.1)	4 (43.5)	3	10	23			
	網膜浮腫	TT	0	1 (50.0)	1 (100)	0	0	2	—	—	—
		PP	0	0	1 (100)	0	0	1			
	軟性白斑	TT	5 (29.4)	4 (52.9)	3 (70.6)	1	4	17	TT+>PP	N.S.	TT*>PP
		PP	4 (20.0)	2 (30.0)	0 (30.0)	4	10	20			
	毛細血管変形	TT	0	0	0	0	0	0	—	—	—
		PP	0	0	0	0	0	0			
蛍 光 眼 底 所 見	毛細血管瘤	TT	1 (3.7)	5 (22.2)	11 (63.0)	4	6	27	N.S.	N.S. (Fisher)	N.S.
		PP	0	1 (5.9)	7 (47.1)	4	5	17			
	蛍光組織染	TT	1 (33.3)	1 (66.7)	0 (66.7)	1	0	3	—	—	—
		PP	0	0	0	0	1	1			
	無血管帯	TT	1 (8.3)	2 (25.0)	2 (41.7)	2	5	12	N.S.	N.S. (Fisher)	N.S. (Fisher)
		PP	0	0	1 (12.5)	3	4	8			
	蛍光色素漏出	TT	1 (4.2)	5 (25.0)	8 (58.3)	3	7	24	N.S.	N.S. (Fisher)	TT+>PP (Fisher)
		PP	2 (16.7)	0 (16.7)	1 (25.0)	1	8	12			

( ) 内は累積%, \*: P<0.05, +: P<0.10, N.S.: 有意差なし

そこで今回は平均観察期間約23カ月における眼底所見の推移および網膜症の経過についての検討を行ったが、その結果、前回の二重盲検試験の結果と同様、前項に述べたごとく、軟性白斑、網膜出血ならびに蛍光眼底所見における毛細血管瘤でTT群はPP群に比し有意に病変の進展が阻止されることを確認し得た。

この事は、糖尿病性網膜症における毛細血管瘤および網膜出血の発生機序が、微小血管壁の内皮障害や血液レオロジーの異常等により微小血栓が形成され、そ

の結果、血液異常や血管内圧の亢進等によって毛細血管瘤が出現し、やがてその管壁が破綻して網膜出血を来すといわれている<sup>15)~19)</sup>ことからして、本剤がその血小板凝集抑制作用等により血栓形成に阻害的に働いた当然の結果であるとする事ができよう。また、軟性白斑についても、本剤の効果により細小動脈枝ならびに同領域の毛細血管の不完全閉塞による網膜の局所的な虚血が改善されたものと推察される。これらの網膜病変に対する効果は、網膜電図(ERG)<sup>20)</sup>あるいはレー



表10 中央委員会判定による網膜症の経過

	眼 数						U検定	$\chi^2$ 検定		
	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	計		軽度改善以上	不変以上	悪化
TT群	7 (14.6)	7 (29.2)	22 (75.0)	5	7	48	TT**>PP	N.S.	TT***>PP	PP**>TT
PP群	4 (12.1)	2 (18.2)	4 (30.3)	7	16	33				

( )内は累積%, \*\*\*: P<0.001, \*\*: P<0.01, N.S.: 有意差なし

## 右 眼

	眼 数						U検定	Fisherの直接確率計算法		
	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	計		軽度改善以上	不変以上	悪化
TT群	4 (16.7)	4 (33.3)	12 (83.3)	1	3	24	TT*>PP	N.S.	TT**>PP	PP*>TT
PP群	2 (11.8)	1 (17.6)	3 (35.3)	3	8	17				

( )内は累積%, \*\*: P<0.01, \*: P<0.05, N.S.: 有意差なし

## 左 眼

	眼 数						U検定	Fisherの直接確率計算法		
	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	計		軽度改善以上	不変以上	悪化
TT群	3 (12.5)	3 (25.0)	10 (66.7)	4	4	24	TT*>PP	N.S.	TT*>PP	PP*>TT
PP群	2 (12.5)	1 (18.8)	1 (25.0)	4	8	16				

( )内は累積%, \*: P<0.05, N.S.: 有意差なし

ザー微小循環血流計<sup>21)</sup>により検討された本剤の網膜内循環動態の改善作用からも、納得し得るものであった。

一方、観察期間の長期化に伴い、網膜症の経過において不変率の低下、進展率の増加が認められるという報告<sup>22)</sup>がある。実際、二重盲検試験終了時と今回の最終観察時の網膜症の経過において、「不変(進展停止)」以上の例数が全例数に占める割合は、二重盲検試験終了時ではTrapidil投与群の右眼で71.9%、左眼で73.5%、非投与群の右眼で59.8%、左眼で56.9%であったものが、今回の最終観察時にはTT群の右眼で61.8%、左眼で58.8%、PP群の右眼で38.9%、左眼で41.7%と明らかに低下していた。しかし、TT、PP両群を比較した場合、二重盲検試験の結果と同様、進展停止率の低下はPP群により著明であることが判明し、本剤の有用性が改めて確認される結果となった。

さらに、二重盲検試験終了後に光凝固療法が施行された眼は、PP群の72眼中20眼(28%)に比し、TT群は68眼中13眼(19%)と少なく、また、光凝固が施行

されるまでの平均期間はPP群が7.2カ月であったのに対し、TT群が14.0カ月であり、両群の光凝固施行までの期間に有意差が認められたことから、網膜症が非増殖型から増殖型へ進展するのを阻止する本剤の効果が示唆されよう。

周知のごとく、慢性疾患に対しての長期間にわたる二重盲検試験は、倫理的な意味においても実行困難な一面を有している。よって、より長期の薬理効果を検証する目的で行った今回の判定法は、記録写真の少なさ等、特に中央判定において様々な問題を含んでいるが、選択出来得る限度であったと考えている。しかし、不備を承知で行った今回の判定においても、網膜出血、軟性白斑ならびに蛍光色素漏出の項目において、TT群で有意な病変の進展阻止が証明された事実、それなりに評価されるべきであろう。また、個々の細目においては中央判定と主治医判定とに多少の差を認めるものの、全眼ならびに右眼、左眼ともTT群はPP群に比し有意に優れるか、優れる傾向が認めら

れるという判定では、両者は一致していた。

以上の成績より、Trapidilは単純糖尿病性網膜症の早期の血管病変に対し、長期にわたって病変の進展を抑制し得る薬剤であるとする結論を得た。

#### 文 献

- 1) 福田雅俊, 吉本弘志, 松山秀一, 他: 糖尿病性網膜症に対するTrapidil (MDR-1865)の臨床的有用性について. 日眼会誌 90: 1532-1549, 1986.
- 2) 豊田隆謙, 真山 亨: 糖尿病治療開始後の網膜症増悪対策. 総合臨床 35: 276-280, 1986.
- 3) 大西治夫, 伊藤千尋, 渋谷靖義, 他: 冠拡張薬Trapyminとその代謝物およびアルカリ分解物の毒性と薬理作用. 応用薬理 13: 597-602, 1977.
- 4) 小雀浩司, 斎藤 晃, 大西治夫: 水腫性動脈反応, 血小板凝集および赤血球変形能に及ぼす虚血性心疾患治療薬Trapyminの影響と作用機序. 東邦医学会誌 26: 674-685, 1979.
- 5) 大西治夫, 小雀浩司, 山口和夫, 他: Thromboxane A<sub>2</sub>の合成, 血小板凝集, 血管収縮および虚血性病変に及ぼすTrapidilの実験的研究. 動脈硬化 7: 407-415, 1979.
- 6) 大西治夫, 小雀浩司, 山口和夫, 他: Trapidilの薬理作用について. 日薬理誌 76: 495-503, 1980.
- 7) 川村恒博, 岡嶋 泰, 浦野澄郎, 他: 血管壁におけるProstacyclin (PGI<sub>2</sub>)生成に及ぼすTrapidilの効果について. 新薬と臨床 29: 659-662, 1980.
- 8) 末廣 謙, 魚本智子, 中島督夫, 他: 血管壁よりのProstacyclin (PGI<sub>2</sub>)放出に関する検討. 血液と脈管 11: 442-445, 1980.
- 9) 花籠良一: TIA, その他脳虚血性疾患に対するロコルナールの抗血小板凝集作用. 臨床成人病 10: 1443-1449, 1980.
- 10) 大西治夫, 山口和夫, 嶋田茂俊, 他: Platelet Derived Growth Factor (PDGF)の細胞増殖促進作用とTrapidilの影響. 脈管学 21: 409-414, 1981.
- 11) 鴨井久司, 広沢秀夫, 高橋壮一郎, 他: Trapidilの糖尿病疾患における血小板凝集能に及ぼす効果. 医学と薬学 5: 1025-1030, 1981.
- 12) 赤澤好温, 小出操子, 大石まり子, 他: Trapidil (Rocornal)の糖尿病患者に対する抗血小板効果とHDLコレステロールに対する影響. 内科宝函 29: 201-209, 1982.
- 13) 鴨井久司, 青柳隆一, 荒井奥弘: Trapidilのプロスタサイクリン放出効果—糖尿病に合併した虚血性心疾患における検討—. 医学と薬学 9: 1185-1188, 1983.
- 14) 薄葉澄夫: 蛍光眼底所見による糖尿病性網膜症の病型分類. 臨眼 36: 445-450, 1982.
- 15) Ashton N: Arteriolar involvement in diabetic retinopathy. Brit J Ophthal 37: 282-292, 1953.
- 16) Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al: Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. Diabetes 16(1): 1-10, 1967.
- 17) 福田雅俊: 糖尿病性網膜症の臨床病理. 糖尿病 15: 469-473, 1972.
- 18) 村岡兼光: 網膜新生血管: 発生機序, 形態及び血行動態. 日眼会誌 83: 766-782, 1979.
- 19) 松井瑞夫: 糖尿病性網膜症の進展様式. 診断と治療 73: 1857-1860, 1985.
- 20) 玉井嗣彦, 和田秀文, 北川康介: 糖尿病性網膜症に対するTrapidil (MDR-1865)静注のScotopic ERG律動様小波に及ぼす効果. 眼臨 83: 531-540, 1989.
- 21) 仁保 健, 石川 浩, 船戸秀幸, 他: Trapidilの眼底血流に及ぼす影響. 持田製薬社内資料.
- 22) 小嶋一晃, 斎藤 裕, 松原広樹, 他: Type 1糖尿病における網膜症の経過について. 日眼会誌 90: 1135-1142, 1986.