

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11257

研究課題名(和文)日本人加齢黄斑変性における地図状萎縮の病態解明

研究課題名(英文)To study a mechanism of geographic atrophy in Japanese patients

研究代表者

齋藤 昌晃 (Saito, Masaaki)

弘前大学・医学研究科・講師

研究者番号：90363754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：加齢黄斑変性に関して国内外での学会および論文での発表を行ってきた。地図上萎縮(網膜色素上皮萎縮)の臨床的所見の特徴について報告してきた。視力への直接的な影響を及ぼすため重要な所見であることを再認識できた。萎縮型加齢黄斑変性は日本人ではまだ認知度が低く、症例の蓄積は不十分であった。しかし今後その頻度は欧米同様増えることが強く予想される。萎縮型加齢黄斑変性はまだ不明な要素が多く、治療方法もないため、今後さらなる研究と、治療薬への開発などが必要になってくると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

萎縮型加齢黄斑変性の詳しい病態解明はまだ不明な要素が多い。そして有効な治療方法もまだない。現在本疾患は欧米で多いが、滲出型加齢黄斑変性の時のように日本でも今後増えることが強く予想される。そのため実際の症例ベースでの臨床所見の特徴や、長期の経過を見ていくこと、そこからの病態解明は今後の眼科学に役立つ可能性が高い。

またこれらの研究は今後のわが国での超高齢化社会における社会的失明患者の軽減に大いに役に立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have reported about age-related macular degeneration (AMD) by annual meetings or journals. We also reported the clinical characteristics for geographic atrophy, that is to say retinal pigment epithelium (RPE) atrophy using fundus imagings. However, we should more duration to accumulate cases for analysis. A large, randomized, prospective study with longer follow-up is needed to confirm the current results.

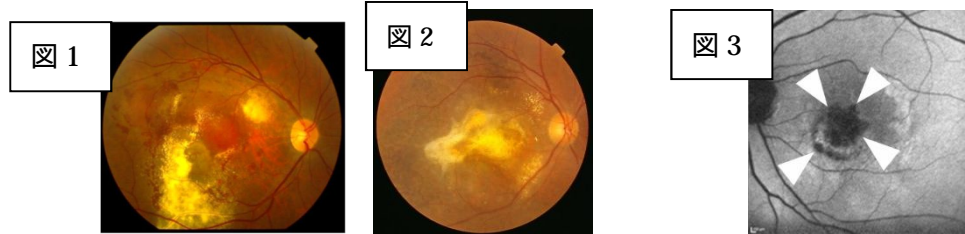
研究分野：網膜硝子体

キーワード：加齢黄斑変性 萎縮型加齢黄斑変性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

滲出型加齢黄斑変性(AMD)(図1,2)は欧米での失明原因の第1位であり、近年わが国でも急増中の疾患で、眼科領域における最重要疾患の一つである。平成16年5月に光線力学的療法(PDT)が導入され、本疾患に対する治療方法の進歩と、本疾患に対する関心が深まり、結果として治療成績の向上が図れた。しかし我々はPDTを行っても、依然治療に抵抗性を示したり、更には治療により悪化してしまう症例があること(図2)、すなわち AMDの病型により反応が異なることを我々は報告した(文献1)。



AMDの脈絡膜新生血管(CNV)には多量の血管内皮増殖因子: vascular endothelial growth factor (VEGF)が発現しており、この VEGFが新生血管の進展や活動性に関与していることが知られている(文献2)。抗VEGF療法は、CNVの活動性を抑えるには理にかなった治療法で、特に ranibizumab 硝子体内注射 (IVR) を用いた欧米での臨床試験では、AMD治療としては初めて視力の改善効果が示された(文献3,4)。その結果、世界中でIVRが広まった。しかし、PDTの時と同様にIVRにおいてもAMDの病型により治療の反応が異なることが分かった。すなわち、わが国などのアジア人に多いとされるポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対してはポリープ状病巣の閉塞効果は少なく(文献5)、またAMDで最も予後の悪い網膜血管腫状増殖(RAP)に対しては再発が多いため治療回数が増えることが報告されている点である(文献6)。我々はこのような ranibizumab 単独治療では効果の少ないPCVやRAPに対して ranibizumab 併用PDTを行い、少ない治療回数で、視力改善効果が得られたことを報告した。(文献7,8)

地図状萎縮: geographic atrophy (GA)は黄斑部にみられる境界明瞭で、大きさが175 μ m以上の萎縮病巣である。その判定には眼底自発蛍光 (FAF) を用いた低蛍光所見が重要である(図3矢頭)。

近年RAPの治療眼で86%の症例で地図状萎縮(GA)がみられ、有意に視力が減少したことが報告された(文献9)我々も日本人のRAPでもGAの発生がみられ、視力予後に影響したことを報告した(文献10、11)。更に大規模臨床試験(文献3,4)の長期経過でもGAの発生が見られ(文献12)視力予後への影響が懸念され、現在欧米を中心にその病態やAMDの治療への関与が注目されている。

日本人でのGAの発生原因、その頻度、特徴などの詳細はまだ不明である。わが国においてGAの認知度はまだ低いですが、GAは一度発症してしまうと視力低下に直接関与するため知っていなければならない重要な所見と考えられる。そこで今回我々は日本人AMDの GAの病態、GAの頻度を、FAFやOCTなどの非侵襲検査を中心とした画像診断を用いて解明することを主目的とする。総務省によると65歳以上の人口の割合は、2010年の23%から、2015年には30%、2055年には40%にまで達するとされている。よって50歳以上に発症する AMDの数も今後激増していくことが予想される。したがって GAの病態解明やGAの頻度の把握は急務であり、現在わが国でも様々な施設で行われている抗VEGF療法との関連も知られることにより、より安全かつ必要最小限の治療方法の発見、開発へとつなげる可能性がある。

参考文献1.

1. Saito M, Iida T, Nagayama D. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy: comparison of the presence of serous retinal pigment epithelial detachment. Br J Ophthalmol 2008; 92:1642-1647.
2. Kvant A, Algere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1929-1934. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355 : 1419-1431.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355 : 1432-1444.
4. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol 2008; 145: 239-248.
5. Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: an interim 6-month report. Br J Ophthalmol 2010;94:297-301
6. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. Br J Ophthalmol 2010;94:701-705.
7. Saito M, Iida T, Kano M. Combined Intravitreal Ranibizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. Am J Ophthalmol 2012; 153: 504-514.
8. Saito M, Iida T, Kano M. Combined Intravitreal Ranibizumab and Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Retina 2012;32: 1272-1279.
9. McBain VA, Kumari R, Townend J, et al. Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation. Retina 2011;31:1043-1052.
10. Saito M, Iida T, Kano M. Two-Year Results of Combined Intravitreal Anti-VEGF agents and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. Jpn J Ophthalmol 57:211-220, 2013.
11. Saito M, Iida T, Kano M, Itagaki K. Two-Year Results of Combined Intravitreal Ranibizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. Jpn J Ophthalmol. [Epub ahead of print]
12. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. Ophthalmology. 2011;118:523-530.

2 . 研究の目的

滲出型加齢黄斑変性 (AMD) は 50 歳以上に発症する疾患で、欧米のみならずわが国でも失明原因として急増している疾患である。AMD の発症には血管内皮増殖因子 (VEGF) が深くかかわっており、現在 AMD の治療には抗 VEGF 療法が主流であり多くの国で行われている。しかし、抗 VEGF 療法は根治療法ではなく、そのため治療は長期に渡る。近年、欧米では地図状萎縮 (GA) が加齢黄斑変性の予後にかかわる重要な因子として大きな話題になっているが、一方わが国では、GA に対する注目度は欧米に比べ低い。しかし 65 歳以上の人口の割合は、現在のところ約 23% であるが 2055 年には約 40% にまで達するとされている。そのため近い将来欧米並みの AMD 患者の増大が大いに予想される。そこで本研究では日本人 AMD での GA の病態を解明することを目的とする。

3 . 研究の方法

加齢黄斑変性 (AMD) 症例を集積する。地図状萎縮 (GA) の判定は眼底自発蛍光 (FAF) と光干渉断層計 (OCT) とで行う。その他症例あるいは必要に応じてフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA)、インドシアニングリーン蛍光造影 (ICGA) 検査の画像解析も行い AMD の診断を確定させる。治療を施行した症例には治療後の検査も合わせて蓄積する。症例毎に AMD の病型を判別し、治療の内容 (PDT の有無、抗 VEGF 薬の種類)、治療回数、視力、画像所見などのデータを集める。具体的には GA がある症例の FAF 所見、OCT 所見により GA そのものの詳細な観察、および GA に付随する所見の有無、GA 周囲の所見などを調べる。また、GA の有無、サイズの結果を、視力変化、治療回数、追加治療の有無、眼底写真、蛍光眼底造影写真、OCT 所見などについて照らし合わせ検討を重ねる。また研究期間内に白内障の進行や、黄斑上膜の進行など AMD 以外で視力に影響する疾患の進行

がみられた場合は、その旨を記載し、GA の発生、サイズのための検討を行い、視力経過の検討は除外する。白内障手術を施行した場合も、その旨を記載し手術後の視力経過の検討からは除外する。また経過観察 24 カ月以上の症例の獲得が予定より進まない場合は、12 カ月以上の時点で解析を始める。

4 . 研究成果

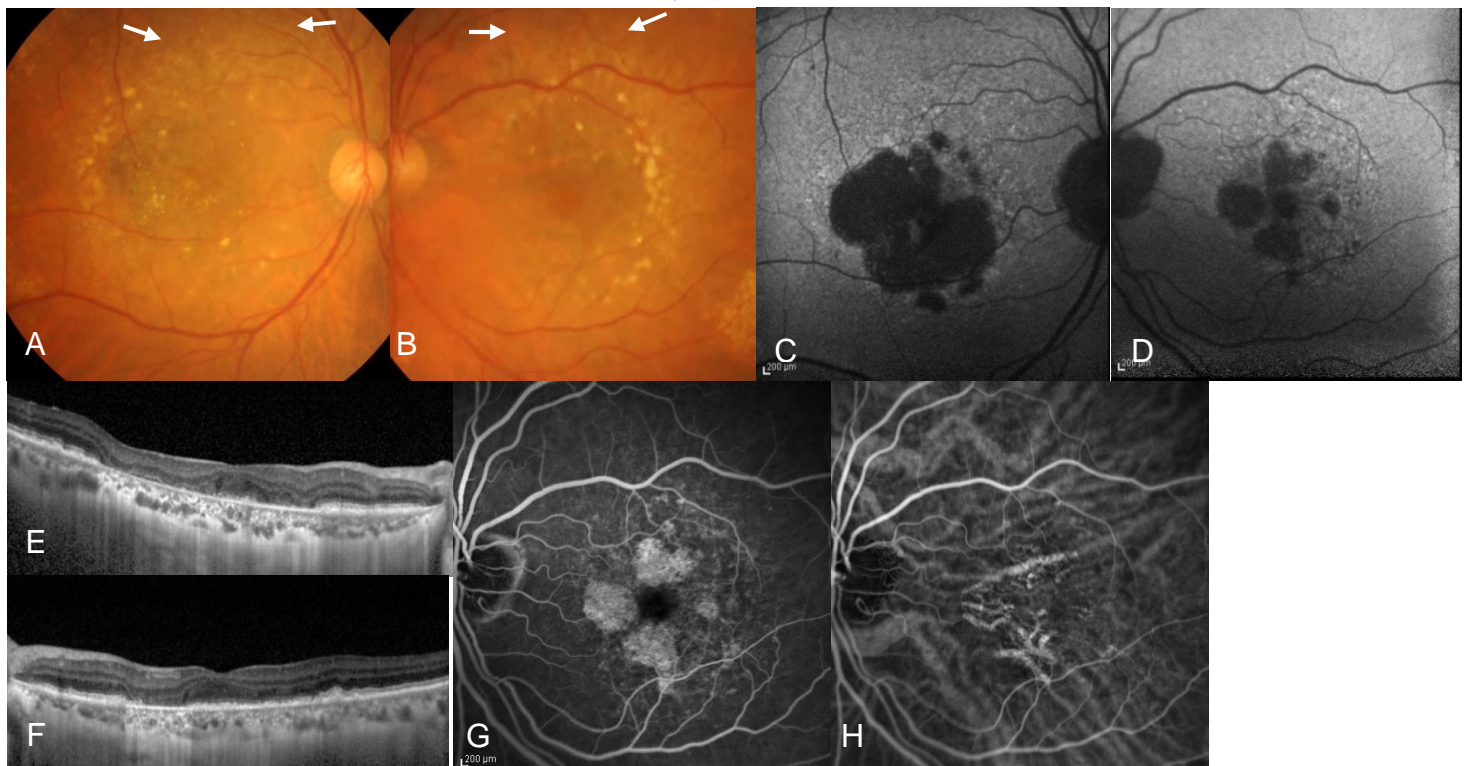
加齢黄斑変性に関して、そして地図上萎縮（網膜色素上皮萎縮）の臨床的所見の特徴について国内外での学会および論文での発表を行ってきた（文献13-19）。

以下に代表症例を示す。

症例 83歳男性

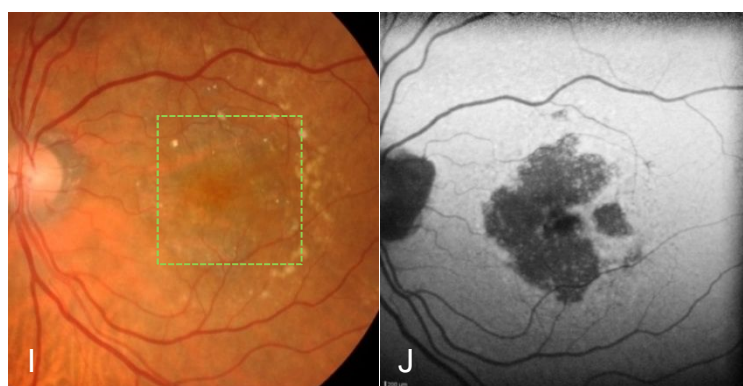
カラー眼底写真（A;右眼,B;左眼）：両眼ともに褐色のGAを認め、その周囲に軟性ドレーゼン、上方アーケード血管付近にreticular pseudodrusen（RPD；網状偽ドレーゼン）（矢印）を認める。右眼矯正視力（0.15）。左眼矯正視力（0.5）。

眼底自発蛍光（C;右眼,D;左眼）：FAFではGAは境界明瞭な低蛍光としてはっきりととらえられる。OCT水平断（E;右眼,F;左眼）；OCTでは、GAの部位は網膜色素上皮の非薄化がみられる。FA（G）：GA部位はwindow defect による均一な過蛍光を呈する。IA（H）：GA内には脈絡膜中大血管が明瞭にみられる。



本症例の2年後の所見を以下に示す。

左眼の矯正視力は（0.5）と不変であった。カラー眼底写真（I）：GAのやや拡大を認める。眼底自発蛍光（J）：FAFでは初診時に比べGAの拡大がはっきりとわかる。



このように様々な検査所見を駆使することで、病期の進行状況や視機能への影響などがはっきりとわかってくる。GAは視力への直接的な影響を及ぼすため重要な所見であることを再認識できた。萎縮型加齢黄斑変性は日本人ではまだ認知度が低く、症例の蓄積は不十分であった。

FAF 所見や OCT 所見についての報告も論文で行ってきた(文献 20-22)。加齢黄斑変性のみならず網膜色素変性についても研究を進めてきた。更に現在 revise 中の論文もあり、このような形で引き続き発信していく。

萎縮型加齢黄斑変性はまだ不明な要素が多く、治療方法もないが、今後その頻度は欧米同様増えることが強く予想される。その為今後もさらなる研究と、治療薬への開発などが必要になってくると思われる。

参考文献 2.

13. **Saito M**, Kano M, Itagaki K, Ise S, Imaizumi K, Sekiryu T. Subfoveal Choroidal Thickness in Polypoidal Choroidal Vasculopathy After Switching to Intravitreal Aflibercept Injection. *Jpn J Ophthalmol*;60:35-41, 2016.
14. **Saito M**, Iida T, Kano M, Itagaki K. Two-Year Results of Combined Intravitreal Ranibizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. *Jpn J Ophthalmol*;60:42-50, 2016.
15. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, **Saito M**, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Iida T. Subfoveal Choroidal Thickness during Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results. *Ophthalmology* ;123(3):617-624, 2016.
16. **Saito M**, Kano M, Itagaki K, Sekiryu T. Efficacy of intravitreal aflibercept in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*; 61:74-83, 2017.
17. Kawashima-Kumagai K, Yamashiro K, Yoshikawa M, Miyake M, Ming GCC, Fan Q, Koh JY, **Saito M**, Sugahara-Kuroda M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Nakata I, Nakanishi H, Gotoh N, Oishi A, Tamura H, Ooto S, Tsujikawa A, Kurimoto Y, Sekiryu T, Matsuda F, Khor CC, Cheng CY, Wong TY, Yoshimura N. A genome-wide association study identified a novel genetic loci STON1-GTF2A1L/LHCGR/FSHR for bilaterality of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2017 Aug 3;7(1):7173. doi: 10.1038/s41598-017-07526-9
18. Yamashiro K, Mori K, Honda S, Kano M, Yanagi Y, Obana A, Sakurada Y, Sato T, Nagai Y, Hikichi T, Kataoka Y, Hara C, Koyama Y, Koizumi H, Yoshikawa M, Miyake M, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Matsumiya W, Ogasawara M, Obata R, Yoneyama S, Matsumoto H, Ohnaka M, Kitamei H, Sayanagi K, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Kabasawa S, Ueyama K, Miki A, Kondo N, Bessho H, **Saito M**, Takahashi H, Tan X, Azuma K, Kikushima W, Mukai R, Ohira A, Gomi F, Miyata K, Takahashi K, Kishi S, Iijima H, Sekiryu T, Iida T, Awata T, Inoue S, Yamada R, Matsuda F, Tsujikawa A, Negi A, Yoneyama S, Iwata T, Yoshimura N. A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2017 Aug 23;7(1):9196. doi: 10.1038/s41598-017-09632-0.
19. Ogasawara M, Koizumi H, Yamamoto A, Itagaki K, **Saito M**, Maruko I, Okada AA, Iida T, Sekiryu T. Prognostic factors after aflibercept therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* Sep;62(5):584-591.2018.
20. Yasukawa T, Mori R, Sawa M, Shinojima A, Hara C, Sekiryu T, Oshima Y, **Saito M**, Sugano Y, Kato A, Ashikari M, Hirano Y, Asato H, Nakamura M, Matsuno K, Kuno N, Kimura E, Nishiyama T, Yuzawa M, Ishibashi T, Ogura Y, Iida T, Gomi F. Fundus autofluorescence and retinal sensitivity in fellow eyes of age-related macular degeneration in Japan. *PLoS One* 28;14(2):e0213161, 2019.
21. Shinojima A, Sawa M, Mori R, Sekiryu T, Oshima Y, Kato A, Hara C, **Saito M**, Sugano Y, Ashikari M, Hirano Y, Asato H, Nakamura M, Matsuno K, Kuno N, Kimura E, Nishiyama T, Yuzawa M, Ishibashi T, Ogura Y, Iida T, Gomi F, Yasukawa T. Five-year follow-up of fundus autofluorescence and retinal sensitivity in the fellow eye in exudative age-related macular degeneration in Japan. *PLoS One.* 6;15(3):e0229694, 2020.
22. Hara A, Nakazawa M, **Saito M**, Suzuki Y. The qualitative assessment of optical coherence tomography and the central retinal sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One.* 2020 May 11;15(5):e0232700.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ogasawara M, Koizumi H, Yamamoto A, Itagaki K, Saito M, Maruko I, Okada AA, Iida T, Sekiryu T.	4. 巻 62
2. 論文標題 Prognostic factors after aflibercept therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 584-591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasukawa T, Mori R, Sawa M, Shinojima A, Hara C, Sekiryu T, Oshima Y, Saito M, Sugano Y, Kato A, Ashikari M, Hirano Y, Asato H, Nakamura M, Matsuno K, Kuno N, Kimura E, Nishiyama T, Yuzawa M, Ishibashi T, Ogura Y, Iida T, Gomi F.	4. 巻 28
2. 論文標題 Fundus autofluorescence and retinal sensitivity in fellow eyes of age-related macular degeneration in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0213161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito M, Kano M, Itagaki K, Sekiryu T.	4. 巻 61
2. 論文標題 Efficacy of intravitreal aflibercept in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 74-83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito M, Iida T, Kano M, Itagaki K.	4. 巻 60
2. 論文標題 Subfoveal Choroidal Thickness in Polypoidal Choroidal Vasculopathy After Switching to Intravitreal Aflibercept Injection.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 42-50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito M, Iida T, Kano M, Itagaki K	4. 巻 60
2. 論文標題 Two-Year Results of Combined Intravitreal Ranibizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 42-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Iida T.	4. 巻 123
2. 論文標題 Subfoveal Choroidal Thickness during Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 617-624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara A, Nakazawa M, Saito M, Suzuki Y	4. 巻 May 11;15(5)
2. 論文標題 The qualitative assessment of optical coherence tomography and the central retinal sensitivity in patients with retinitis pigmentosa.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0232700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Saito M, Itagaki K, Abe S, Nishiyama S, Sekiryu T, Yoshitomi T
2. 発表標題 Fundus Autofluorescence of Retinal Angiomatous Proliferation in Japanese Patients
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito M, Abe S, Nishiyama S, Yoshitomi T
2. 発表標題 The relation of RPE atrophy and long-term visual outcomes in Japanese patients with RAP
3. 学会等名 The 34th APAO (Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito M
2. 発表標題 The relation of RPE atrophy and long-term visual outcomes in Japanese patients with RAP
3. 学会等名 The 32nd APAO (Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤昌晃
2. 発表標題 網膜血管腫状増殖の傍眼の状態と発症兆候の検討
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤昌晃
2. 発表標題 典型加齢黄斑変性のafliberceptへの治療変更後の24か月成績
3. 学会等名 第34回日本眼循環学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤昌晃
2. 発表標題 網膜血管腫状増殖に対する ranibizumab 個別化治療の1年成績
3. 学会等名 第56回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤昌晃
2. 発表標題 網膜血管腫状増殖に対する 抗VEGF 療法の治療成績
3. 学会等名 第120回日本眼科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 齋藤昌晃
2. 発表標題 網膜血管腫状増殖に対する抗VEGF薬併用PDTの長期治療成績
3. 学会等名 第70回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 齋藤昌晃
2. 発表標題 網膜血管腫状増殖における網膜色素上皮萎縮の治療への影響と発症因子の検討
3. 学会等名 第55回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2016年

〔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	渡部 広史 (Watabe Hiroshi) (30595012)	秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (11401)	
研究 分担者	西山 俊吾 (Nishiyama Shyungo) (10792806)	秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・医員 (11401)	