

令和元年6月19日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11272

研究課題名(和文) 糖尿病黄斑浮腫の眼内生物活性因子・経時的解析によるオーダーメイド治療の開発

研究課題名(英文) Treatment strategy for diabetic macular edema based on clinical and basic research

研究代表者

志村 雅彦 (Shimura, Masahiko)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：20302135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病黄斑浮腫に対する治療法はVEGF阻害薬が第一選択であるが、薬剤感受性は症例によって異なっており、1型VEGF受容体に関するVEGF、PlGFや炎症性サイトカインが眼内で上昇している症例ほど感受性が高いことが判明した。また、浮腫の変化と相関しているのはMCP-1に代表される炎症性サイトカインであることが判明した。一方、臨床における投与方法として、浮腫の形態を基準にした導入期投与方法を用いると、従来の投与方法に比べて、視力予後を維持したまま投与回数を削減できることが判明したが、依然としてVEGF阻害薬への抵抗症例は存在することも判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、糖尿病黄斑浮腫に対する治療の第一選択はVEGF阻害薬治療であるが、1回投与で有効な症例もあれば、何度投与しても反応しない症例もあり、いつまで、どのようにVEGF阻害薬を投与してよいかは施設や担当医の経験で決められていた。本研究成果から、VEGF阻害薬に反応しやすい症例は、炎症や虚血が著明であることが判明し、すなわち急性期の症例であることが分かった。言い換えると糖尿病黄斑浮腫へのVEGF阻害薬治療は出来るだけ早期に行うべきという結果となった。また、投与方法については浮腫を指標にして、定期的に投与することで不必要な導入期投与を行う必要はないことが証明された。

研究成果の概要(英文)：Although VEGF inhibitors are the first choice for treatment of diabetic macular edema (DME), drug sensitivity is known to differ depending on the case. According to this study, aqueous VEGF, PlGF and inflammatory cytokines involved in type 1 VEGF receptor were found to be elevated in the eyes with good responders. In addition, it was found that the inflammatory cytokine represented by MCP-1 is correlated with the change in edema. Clinically, using the morphological based loading injections of VEGF inhibitors for DME, it has been found that the administration frequency can be reduced while maintaining the vision prognosis as compared with the conventional administration method. However, there were still poor responded DME eyes which should be solved for be unmet needs.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：糖尿病黄斑浮腫 VEGF阻害薬 治療プロトコール サイトカイン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病は予防医療の普及と適切な全身管理によって血糖管理が行われるようになった結果、増殖糖尿病網膜症の進行は抑制され、後天的失明患者が激減した。その一方で、視力を司る網膜黄斑部に浮腫を来し、視力が低下する糖尿病黄斑浮腫(Diabetic Macular Edema: DME)という病態が問題になっている。硝子体出血や網膜剥離、新生血管緑内障といった失明に直結する増殖糖尿病網膜症とは異なり、DME では視力低下は 0.1 程度にとどまるが、運転免許発行基準視力が 0.7、最低読書視力が 0.5 ということを見ると、社会的な失明を来す可能性があるといっても過言ではない。特に DME の後発年齢が 50 ~ 60 才ということを見ると社会への影響は大きいと考えられる。

現在 DME の治療法としては VEGF 阻害薬、抗炎症ステロイド、黄斑部光凝固、硝子体手術が臨床では行われており、過去の大規模前向き研究の結果から VEGF 阻害薬が第一選択となっているが、その一方で DME の 30% は VEGF 阻害薬に抵抗性を示すことが判明している。しかしながらどのような DME が VEGF 阻害薬に有効であるのかはわかっていない。さらに VEGF 阻害薬は単回投与で浮腫を抑制する症例もあれば、複数回連続投与で初めて効果を表す症例もあり、高価な薬剤(1回あたりおよそ¥150,000)でもあることから、DME の病態と VEGF 阻害薬の反応性を明らかにする必要がある。

DME の病態については、主に高血糖による網膜末梢血管の損傷によって漿液成分が漏出することで浮腫が生じると考えられているが、糖尿病網膜症による新生血管からの漏出、網膜細胞の障害による間質液の排出障害、組織炎症による浮腫、硝子体牽引による物理的浮腫など様々な原因が複合的に絡んでいるものと推察される。現在 DME の病態評価には、臨床的には光干渉断層計(Optical Coherence Tomography: OCT)や蛍光眼底造影(Fluorescein Angiography: FA)で行われることが多いが、定量性がなく正確な分類は行われていない。一方我々の施設では、以前より眼球内の前房水を採取し、そのサイトカイン濃度を測定することで、網膜疾患の病態とサイトカイン濃度の関係性を数多く報告してきた。今回、DME の VEGF 阻害薬注射時に前房水採取を行い、そのサイトカイン濃度を測定することで、定量性をもって DME の病態を分類できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

DME に対する VEGF 阻害薬治療において、その感受性および反応性を臨床的、基礎的な観点から評価し、VEGF 阻害薬治療の適応を明らかにするとともに、DME そのものの病態を明らかにすること

### 3. 研究の方法

#### [研究 1]

治療適応のある未治療の DME 患者 60 人を対象目標とする。具体的には OCT にて中心窩網膜厚が 400  $\mu\text{m}$  以上であり、矯正視力が logMAR0.3 以上(小数視力 0.5 以下)の症例である。VEGF 阻害薬は ranibizumab を使用する。投与法は導入期投与と維持期投与に分け、導入期投与では中心窩網膜厚が 300 $\mu\text{m}$  になるまで毎月投与を行う。導入期の投与回数は最大 6 回とする。導入期以降は毎月診察を行い中心窩網膜厚が 350  $\mu\text{m}$  になった時点で ranibizumab を再投与する。このプロトコールによって 6 ヶ月時点での視力、および中心窩網膜厚、6 ヶ月における ranibizumab の投与回数を調べる。

全例、初回の ranibizumab 投与時に前房水をサンプル採取し、サイトカイン濃度を測定。導入期投与回数別に比較検討する。これは ranibizumab の薬剤感受性を導入期投与回数で評価し、これが前房水のサイトカイン濃度と相関するかを調べるものである。

#### [研究 2]

2 回連続で VEGF 阻害薬(ranibizumab または aflibercept)が投与された DME 患者を対象とした後ろ向き研究であり、投与に際して得られた前房水サンプルのサイトカイン濃度の変化を、2 回連続投与で中心窩網膜厚が 300 $\mu\text{m}$  以下になった良好反応例と 300 $\mu\text{m}$  以下にならなかった抵抗反応例を比較した。これにより、DME の VEGF 阻害薬投与によって眼内サイトカインの経時的変化を明らかにするものである。

#### [研究 3]

現在 DME に対して治療適用のある薬剤は抗 VEGF 抗体である ranibizumab と合成蛋白不活性化受容体である aflibercept が存在する。保険適用上では ranibizumab は増悪時投与、aflibercept は維持期には 2 ヶ月おきの定期投与となっており、臨床的な使用法は異なっている。

VEGF 治療適応のある未治療の DME 患者 60 人を対象目標とする。適応基準は logMAR0.15 以上(小数視力 0.7 以下)、中心窩網膜厚は 400  $\mu\text{m}$  以上とする。VEGF 阻害薬は aflibercept を使用し、導入期投与は[研究 1]と同様のプロトコールで中心窩網膜厚が 300  $\mu\text{m}$  以下になるまで連続的に投与する。維持期は 2 か月おきに定期投与を行い、1 年間の経過を[研究 1]と同様に調べる。全例、初回の aflibercept 投与時に前房水サンプルを採取し、[研究 1]同様サイトカイン濃度を測定して解析を行う。

### 4. 研究成果

#### [研究 1]

対象として 68 症例が得られ、6 ヶ月時点での視力は 7 文字の改善、中心窩網膜厚は-57.1%と有意に改善していた。導入期が 1 回で終了した症例が 35.3%であったのに対し、6 回要した症例が 17.6%あり、症例によって ranibizumab に対する薬剤感受性が異なることが示された。6 か月間の平均投与回数は 3.23 回であり、従来の投与プロトコール(導入期は無条件に 3 回とする)に比較して平均で 1.5 回ほど投与回数を減らしながら、視力改善(6 - 8 文字程度の改善)はほとんど変わらないことがわかった。これは導入期が 1 回および 2 回であった症例が 37 例(54.4%)もあり、これらが従来のプロトコールでは過剰投与と考えられるからである。

導入期の回数別の視力および中心窩網膜厚の予後については群間に有意差は見られなかったが、VEGF、PIGF、VEGFR1 という I 型 VEGF 受容体関与する VEGF ファミリーと MCP-1、ICAM-1、IL-6、IP-10 といった炎症性サイトカインの濃度が、導入期が 1 回で終了した群で有意に高く、導入期に 6 回要した群では有意に低かった。これは現在眼内での炎症や血管障害が活動的な症例では ranibizumab の有効性が高いことを示すものと考えられた。

[研究 2]

対象として良好反応は 10 例、抵抗反応は 7 例あり、VEGF、PIGF について、投与前は良好反応群で有意に高く、経時的には両群とも有意に低下していた。MCP-1、IL-6、IL-8 についても、投与前は良好反応群で有意に高く、経時的には良好反応群では有意に低下していたが、抵抗反応群では有意な変化は見られなかった。

浮腫の改善は炎症性サイトカインの低下と関連しており、特に MCP-1 が浮腫の改善に強く関与していることが分かった。

[研究 3]

対象として 49 症例が得られ、投与前の平均視力 logMAR0.473、1 年後の平均視力は 0.306 であり、平均視力の変化は logMAR0.167 の改善となった。視力改善が logMAR0.3 以上の改善例は 15 例 30.6%。浮腫の改善は平均 42.3% の抑制となった。浮腫改善を来たすまでの平均投与回数は 2.9 回。1 回で浮腫が改善した症例は 18 例、36.7%、6 回投与しても改善しなかった症例は 7 例、14.3%であった。浮腫の軽減後、維持期として 2 ヶ月ごとに定期投与を施行した結果、1 年間の投与回数は平均で 7.1 回であった。本プロトコールによる DME に対する Aflibercept 投与は、投与の適応が理解しやすく、既報と比較しても十分良好な視力予後を得られることが分かった

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

1. Ogura Y, Shimura M, Iida T, Sakamoto T, Yoshimura N, Yamada M, Ishibashi T. Phase II/III clinical trial of sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide (WP-0508ST) for diabetic macular edema. 241: 161-169, 2018. (査読あり)
2. Sugimoto M, Tsukitme H, Okamoto H, Oshika T, Niki M, Mitamura Y, Ishikawa H, Gomi F, Kitano S, Noma H, Shimura M, Sonoda S, Sawada O, Ohji M, Harimoto K, Takeuchi M, Takamura Y, Kondo M, Sakamoto T. Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial factor treatments for diabetic macular edema in Japan. J Diabetes Investig 10: 475-483, 2018. (査読あり)
3. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Motohashi R, Kotake R, Shimura M. Aqueous Humor Levels of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Inflammatory Factors in Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica 238: 81-88, 2017. (査読あり)
4. Shimura M, Yasuda K, Motohashi R, Kotake R, Noma H. Aqueous cytokine and growth factor levels indicate response to ranibizumab for diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 101: 1518-1523, 2017. (査読あり)

[学会発表](計 3 件)

1. 志村雅彦ほか 「糖尿病黄斑浮腫に対する浮腫形態を基準にした Aflibercept 投与法の 1 年成績」 第 73 回日本臨床眼科学会総会 2019, 10, 24~27 京都市
2. 野間英孝ほか 「抗 VEGF 治療に抵抗する糖尿病黄斑浮腫におけるサイトカイン濃度変化」 第 122 回日本眼科学会総会 2018, 4, 18~21 大阪市
3. 志村雅彦ほか 「糖尿病黄斑浮腫の病態と治療」第 72 回日本眼科医会生涯教育講座 2017, 2, 11~12 東京都

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：安田 佳奈子

ローマ字氏名：KANAKO YASUDA

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：70647461

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。