

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18882

研究課題名（和文）577nm閾値下レーザー至適凝固条件設定のための探索的研究

研究課題名（英文）An exploratory study for setting optimal coagulation conditions for 577nm subthreshold laser

研究代表者

笠井 暁仁（KASAI, AKIHITO）

福島県立医科大学・医学部・助手

研究者番号：50793741

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病黄斑浮腫に対して、ナビゲーションレーザーを用いた閾値下レーザー照射の適応症例と最適化を行うことを目的に研究を行なった。術前の網膜浮腫の程度が閾値下レーザー治療の効果に影響を与えており、浮腫が強い症例は閾値下レーザーへの反応が遅い例が多く、術前の薬物療法や微小血管瘤へのナビゲーションレーザーの併用が早期改善には有効と考えられた。安全性については、少なくとも研究期間中にはおいて細胞傷害を示唆する様な所見は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病黄斑浮腫は視力低下を起こしやすくQOLに大きく影響を与える疾患である。現在、抗血管内皮増殖因子薬が治療の主流であるが、抵抗症例、投与による感染リスク、高額な薬剤費などの問題点が指摘されている。その代替・付加療法として閾値下レーザーが利用されるようになってきたが、適応や至適照射条件等は確立されていない。今回の研究で、安全な閾値下レーザー条件設定や、効率的な照射方法の方向性が見えてきたことは今後の糖尿病黄斑浮腫治療を改善させる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to determine the indications and optimization of subthreshold laser therapy using a navigation laser for diabetic macular edema. The degree of preoperative retinal edema affected the efficacy of subthreshold laser treatment, and patients with severe edema responded slowly to the subthreshold laser treatment. Preoperative pharmacological therapy and the use of focal navigation laser for microaneurysms were considered effective for early improvement.

In terms of safety, there were no findings suggestive of cell injury, at least during the study period.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：閾値下レーザー 糖尿病黄斑浮腫 ナビゲーションレーザー

1. 研究開始当初の背景

近年、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)が糖尿病黄斑浮腫のキーとなるサイトカインであると判明し、抗 VEGF 療法の効果が証明され糖尿病黄斑浮腫治療の第一選択となっている。しかし、抗 VEGF 療法の問題点とし、実臨床では抵抗症例の存在、多数回投与による感染リスクの増大、高額な薬剤費に伴う医療経済不均衡、視力改善の限界などの問題点が指摘されており、代替療法や付加療法が求められている。抗 VEGF 薬の登場まで第一選択であったレーザー治療は黄斑浮腫に対する治療法として大規模臨床試験(ETDRS report2 Ophthalmology 1987)で、有効性が証明されている。しかし、従来の連続波レーザーによる治療では組織障害が生じ、長期的に瘢痕拡大があるため黄斑疾患に対する治療法としては問題があった。このような問題を克服する治療法として閾値下レーザーの効果が期待されている。閾値下レーザー照射に関しては、810nm、577nm のレーザー光を用いた動物実験で、組織学的な評価が行われているが、生体眼における照射範囲周囲の詳細な変化は報告されていない。糖尿病黄斑浮腫に対する 577nm 閾値下レーザー照射に関しては、単一施設からの数例から 20 例前後の臨床報告があるが、治療適応に関して系統的に検討した報告はない。過去に検討が行われてこなかった理由の一つとして、閾値下レーザー照射では、照射瘢痕が形成されず照射斑周囲の変化を生体眼では評価できなかったことがあげられる。しかし近年開発されたナビゲーションレーザーは、照射領域が記録されるため、照射による網膜病態変化の追跡でき、照射範囲の解析が可能である。さらに OCT の進歩により、en face 画像の観察が可能となり、閾値下レーザー照射を行った際の網膜の変化を面の広がりで見ることが可能となった。また OCTA による観察では、深部網膜血管の観察が可能となり、閾値下レーザー照射における網膜循環に与える影響を観察することが可能となった。そして眼底自発蛍光では、より早期の段階で網膜傷害が評価できる様になった。これらの観察技術により、照射反応の定量的評価を行い臨床応用の基準作りができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、画像データを元に計画的レーザー照射が可能なナビゲーションレーザーを用い糖尿病黄斑浮腫に対する閾値下レーザー照射の適応検討と最適化を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

対象は糖尿病黄斑浮腫の抗 VEGF 療法抵抗例である。閾値下レーザー照射の適応と照射パラメータを検討するため、エネルギー密度(照射のサイズ、パワー、照射時間)、duty cycle と浮腫形態を比較検討する。眼底自発蛍光、網膜微小視野、OCT および OCT 血管撮影を用い効果を評価する。動物実験として C57BL/6 マウスへの閾値下レーザーを予定していたが、マウス網膜へのナビゲーションレーザーのトラッキングが困難であり不可能であった。動物実験を行うことによってレーザー安全域の上限を検討し、低侵襲で効率の良い照射実験を求めていく予定であったが、これによりレーザー出力は臨感的に検討することとした。

4. 研究成果

初めは、これまでの既報に基づいた安全性が高いとされる設定での閾値下レーザーでの検討を行なった。当科通院中の DME に対する治療既往がある 14 例 16 眼、抗 VEGF 薬 3 回連続投与後も OCT で嚢胞または漿液性網膜剥離が残存し、改善傾向がなかった例に対し治療を行い検討した。アーケード外の浮腫が存在しない部位に照射径 100 μ m、照射時間 0.1 秒で閾値決定のための照射(タイトレーション)を行った。そこで淡いスポットが出た出力の 200%の出力、duty cycle 10%、照射時間 0.1 秒、スポット間隔は 0 で照射を行った。治療前と治療 3 か月後の視力(log MAR 換算)、中心窩網膜厚(central foveal thickness: CFT)を計測し、浮腫形態、年齢、閾値下レーザー治療前の抗 VEGF 薬投与回数との関連を検討した。DME の OCT 所見は、嚢胞型、スポンジ型、漿液性剥離型 3 つの型に分類した。漿液性剥離型は全例にスポンジ状病変を含んでいた。嚢胞型は 6 眼(38%)、スポンジ型 5 眼(31%)、漿液性剥離型 5 眼(31%)であった。

VEGF 阻害薬は、アフリベルセプト 12 眼、ラニズマブは 6 眼(他剤への切り替え例 2 眼を含む)で、平均投与回数は 6 回(3-15 回)であった。他の既往治療は、網膜汎光凝固術 6 眼(37.5%)、ステロイド局所投与 4 眼(25%)、硝子体手術 1 眼(6%)であった。閾値化レーザーの平均照射回数は 1.8 回(1~3 回)で、照射パワーは 80~120mW であった。平均 logMAR 視力は、治療前 0.3 ± 0.3 、治療後 3 カ月 0.3 ± 0.4 で、全体で改善傾向を示すものの有意差はなかった($p=0.51$)。治療前と 3 カ月での logMAR 換算 0.2 以上の変化をそれぞれ改善、不変、悪化とした場合、改善が 4 眼(25%)、不変が 12 眼(75%)、悪化は 0 眼(0%)であった。浮腫タイプ別成績では、嚢胞型、スポンジ型、漿液性剝離型のいずれにおいても有意の変化はなかった。平均 CFT は、治療前 $412.5 \pm 152.3 \mu\text{m}$ 、3 か月後 $342.4 \pm 189.3 \mu\text{m}$ ($p=0.02$)と有意な改善が見られた($p=0.02$)。浮腫型別の検討では、いずれの型においても平均 CFT は減少したが統計学的有意差はなかった。治療前と 3 か月後で CFT 20%以上の変化により改善、不変、悪化として検討したところ、改善は 10 眼(63%)、不変は 5 眼(31%)、悪化 1 眼(6%)であった。治療効果に有意差が見られた CFT に関して、年齢と治療前 VEGF 阻害薬投与回数との関連を検討した。治療前と治療 3 か月後の CFT 差と年齢、VEGF 阻害薬投与回数を回帰分析により検討した。CFT 差と年齢($R^2=0.008$, $p=0.74$)、VEGF 阻害薬投与回数($R^2=0.0025$, $p=0.85$)であり、関連性は見られなかった。レーザー照射回数にかかわらず、照射範囲の網膜に凝固斑の形成、レーザー照射によると考えられる OCT 所見、眼底自発蛍光の変化は見られなかった。既報でも、視力は優位な改善は得られず CFT のみ改善する結果がほとんどであるため、視力改善を目指し次の検討へ進むこととした。

次に、ナビゲーションレーザーの利点である正確な照射を生かし、毛細血管瘤への直接凝固と閾値下レーザーを併用して検討を行なった。治療抵抗例、10 例 10 眼に対し 6 ヶ月間の治療・観察を行なった結果、平均治療回数は 3.3 回だった。平均 logMAR 視力は、術前 0.34、術 3 か月後 0.26、術 6 か月後 0.23 で 6 か月後は有意に改善した($P=0.04$)。CFT は、術前 $470 \pm 88 \mu\text{m}$ 、術 3 か月後 $443 \pm 156 \mu\text{m}$ 、術 6 か月後 $375 \pm 106 \mu\text{m}$ で 6 か月後は有意に改善した($P=0.05$)。6 か月後の時点で、照射範囲の網膜に凝固斑の形成、レーザー照射によると考えられる OCT 所見、眼底自発蛍光の変化は見られなかった。症例数は少ないものの既報よりも良い治療効果が得られた。この理由として、毛細血管瘤からの浮腫には直接凝固が有用であったからと考えた。びまん性浮腫であっても毛細血管瘤は併存していることが大半でありナビゲーションを用いた正確な直接凝固は効果があると考えられる。閾値下レーザーではさらに毛細血管瘤以外の漏出へも効果が期待できるため併用することでさらに効果があったものと考えられた。また、既報でも言及されているが、ナビゲーションレーザー治療に熟練するには時間がかかる、今回は治療経験の多い術者(研究代表者)のみが治療を行ったため効果が高まった可能性もあると思われた。

その後は抗 VEGF 薬やステロイドなど薬物療法、硝子体手術の併用を行いさらに改善を目指した。こちらは現在引き続き効果を検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kato Yutaka, Oguchi Yasuharu, Omori Tomoko, Shintake Hiroaki, Tomita Ryutaro, Kasai Akihito, Ogasawara Masashi, Sugano Yukinori, Itagaki Kanako, Ojima Akira, Machida Takeshi, Sekine Hideharu, Sekiryu Tetsuju	4. 巻 61
2. 論文標題 Complement Activation Products and Cytokines in Pachychoroid Neovasculopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 39 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.13.39	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Keiichiro, Oguchi Yasuharu, Omori Tomoko, Ishida Yumi, Shintake Hiroaki, Tomita Ryutaro, Kasai Akihito, Ogasawara Masashi, Sugano Yukinori, Itagaki Kanako, Ojima Akira, Machida Takeshi, Sekine Hideharu, Sekiryu Tetsuju	4. 巻 11
2. 論文標題 Changes in complement activation products after anti-VEGF injection for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration and pachychoroid disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87340-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 笠井暁仁
2. 発表標題 既治療糖尿病黄斑浮腫に対するナビゲーションレーザー治療
3. 学会等名 第59回網膜硝子体学会
4. 発表年 2020年 ~ 2021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
研究協力者	石龍 鉄樹 (Sekiryu Tetsujyu)		
研究協力者	高間 奏映 (Takama Kanae)		
研究協力者	加藤 寛 (Kato Yutaka)		
研究協力者	田中 啓一郎 (Tanaka Keiichiro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関