

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791834

研究課題名(和文) 糖尿病黄斑浮腫に対するポートフォリオシステムの構築

研究課題名(英文) The analysis of treatment portfolio system for diabetic macular edema

研究代表者

後藤 早紀子(中野早紀子)(Goto, Sakiko)

山形大学・医学部・医員

研究者番号：40444038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病黄斑浮腫患者におけるテーラーメイド治療を目指し、長期にわたるデータ蓄積、解析をするために当院眼科に通院中である糖尿病黄斑浮腫患者のデータベースを構築した。特に、新たな非観血的治療法としてステロイド点眼薬であるdifluprednate ophthalmic emulsion 0.05%を用いて黄斑浮腫に対する効果があるか検討した。点眼期間中は有意に網膜厚が減少し、黄斑浮腫に対する効果が認められた。

研究成果の概要(英文)：We tried to design the treatment strategy of patients with diabetic macular edema. We accumulated clinical data of diabetic macular edema patients for analysis treatment effect for long time. Especially, we evaluated the efficacy of treatment diabetic macular edema with difluprednate ophthalmic emulsion 0.05%. The mean retinal thickness was decreased significantly. These data demonstrate steroid eye drop treatment is a safe and effective treatment modality for diabetic macular edema.

研究分野：糖尿病網膜症

キーワード：糖尿病黄斑浮腫 糖尿病網膜症 ステロイド眼局所投与

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症は糖尿病の3大合併症のひとつであり、糖尿病患者のおよそ3割に合併すると報告されている。糖尿病網膜症は放置すると失明に至り、成人の視力障害原因疾患の第二位を占める。眼科的治療法が進歩したことにより多くの場合では失明予防が可能となったが、視力の低下は患者のQOLを大きく損なう。そのため、現在の治療目標は患者の生涯にわたるよりよい視力維持へと変化している。

糖尿病網膜症の病型のひとつである糖尿病黄斑浮腫は、網膜の中でも視力に重要な部分である黄斑部に浮腫が生じる病態である。黄斑浮腫は糖尿病網膜症が進行すると合併する割合も高くなるが、初期の段階でも生じることがある。また、網膜症の病勢が落ち着いてからも黄斑浮腫が遷延、悪化することがあるため、独立して扱われることも多い。糖尿病患者の生涯にわたる視力維持の観点からは糖尿病網膜症のみならず糖尿病黄斑浮腫に対する治療も重要である。

糖尿病黄斑浮腫に対する治療法としては血糖、血圧のコントロールなど全身因子の制御に加え、眼局所治療として黄斑光凝固術、薬物(ステロイド、抗VEGF薬)の眼局所投与、硝子体手術が行われている。

糖尿病黄斑浮腫は全身因子や眼局所治療歴など病態に影響のある因子が多彩で個々の患者により状態がさまざまであるため、統一した治療戦略を確立することは困難であり、明確な治療プロトコルも存在していない。

また、単回の治療で根治することが難しく複数回の治療を要することが少なくないため、より負担が少ない非観血的治療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

臨床的に収集可能なデータを蓄積し、個々の患者における治療法選択いわゆるテーラーメイド治療のためのポートフォリオ作成を

目指す。

糖尿病黄斑浮腫に対する新たな治療法として、より眼局所への侵襲が少ない点眼薬による治療効果について検討する。

3. 研究の方法

山形大学医学部附属病院眼科へ通院する糖尿病黄斑浮腫患者の臨床データを用いてデータベースを構築する。具体的には全身因子として、年齢、性別、糖尿病罹病期間、血糖コントロールの状態(HbA1c値など)、高血圧症の有無、大血管症既往の有無、を入力する。眼局所因子として、糖尿病網膜症の程度、汎網膜光凝固術、硝子体手術など糖尿病網膜症の治療歴、糖尿病黄斑浮腫に対する眼科治療歴、経過観察期間中の視力、光干渉断層計で測定した中心窩網膜厚、眼圧などのデータを入力する。

糖尿病黄斑浮腫に対する治療を行った場合は、治療後の経過について視力、中心窩網膜厚の変化を評価項目として解析する。また、治療効果に関連する因子の検討も行う。

新しい治療法として、ステロイド点眼薬の difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% を用いて、黄斑浮腫に対する効果について検討を行う。difluprednate ophthalmic emulsion 0.05%は emulsion のため懸濁液に比べ後眼部へ移行しやすいという特徴をもつことから、非観血的でありながら黄斑浮腫に対する治療効果が期待できる。なお、点眼薬使用の研究に関しては山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

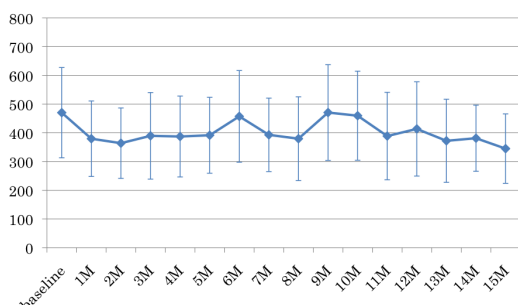
4. 研究成果

治療法選択のためのシステム構築を目指し、糖尿病黄斑浮腫外来に通院する患者のデータベースを作成してデータを蓄積している。中でも、新しい治療法として、ステロイド点眼薬である difluprednate ophthalmic emulsion 0.05%(ジフルプレドナート点眼薬)

を点眼した症例について重点的に解析した。ジフルプレドナート点眼薬を3か月間点眼し、その後12か月以上経過観察可能だった症例を対象として効果について検討した。

平均網膜厚は点眼治療開始時が $470.2 \pm 157.1 \mu\text{m}$ であり、点眼治療開始1か月後は $380.4 \pm 129.8 \mu\text{m}$ と有意に減少した。点眼治療開始2か月後、3か月後の時点でも有意に減少していた(図1)。その後、黄斑浮腫が再発した症例に対しては追加治療(点眼治療、黄斑光凝固、ステロイド眼局所投与、硝子体手術)を行った。

(図1)



平均 logMAR 視力は点眼開始時が 0.47 ± 0.33 であり、点眼開始3か月後では 0.47 ± 0.33 と差が認められなかった。

点眼治療による網膜厚減少と関連する全身因子および眼局所因子(眼科治療歴、糖尿病網膜症の有無、光干渉断層計による黄斑浮腫のパターンなど)の有無について検討したが、有意に関連が認められる因子はなかった。

3か月間の点眼治療終了後、12か月にわたる経過観察期間中、49%の症例ではジフルプレドナート点眼治療のみで経過観察可能であり、視力維持、網膜厚減少効果がみられた。

点眼治療期間中、ステロイドの副作用により眼圧が上昇する症例が見られたが、点眼中止や眼圧下降薬点眼により眼圧は正常化した。その他、重篤な副作用は認められなかった。

点眼治療後に黄斑浮腫が再発した症例に対しては34%の症例に黄斑光凝固、7%の症例にステロイド眼局所投与、10%の症例に硝子体

手術をそれぞれ施行した。追加治療の効果に関して、すでに行った点眼治療の影響は認められなかった。

今後は点眼治療を含めた糖尿病黄斑浮腫に対する治療法が相互に与える影響やより効果的な治療法の組み合わせについての検討が必要と思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

後藤早紀子: 糖尿病網膜症・黄斑浮腫の薬物治療(ステロイド眼局所、全身治療). あたらしい眼科; 2015;32,357-360 査読なし

後藤早紀子, 山下英俊: イラスト&写真でわかる 糖尿病合併症と重要治療法 1 糖尿病合併症: 糖尿病網膜症 4 糖尿病黄斑浮腫. 糖尿病ケア; 2014; 11,11 査読なし

Abe S, Yamamoto T, Kashiwagi Y, Kirii E, Goto S, Yamashita H: Three-dimensional imaging of the inner limiting membrane folding on the vitreomacular interface in diabetic macular edema. Jpn j Ophthalmol. 2013;57(6):553-562 査読あり

後藤早紀子, 山下英俊: 糖尿病網膜症の治療戦略. Bio Clinica 2012; 27(14),30-33 査読なし

後藤早紀子, 山下英俊: 糖尿病黄斑浮腫の薬物治療. あたらしい眼科 2012年 29(臨時増刊号) 139-142 査読なし

[学会発表](計2件)

阿部さち, 後藤早紀子ら: 糖尿病黄斑浮腫に対するジフルプレドナート点眼の視力改善効果の検討 第68回日本臨床眼科学会、2014年11月、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場

後藤早紀子ら: 糖尿病黄斑浮腫に対するステロイド点眼治療による長期的経過 第66回日本臨床眼科学会、2012年10月、国立京都国際会館

[図書](計3件)

日本糖尿病学会編集、後藤早紀子、山下英俊: 南江堂、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013、2013年、85-95

荒木栄一編集主幹、後藤早紀子、山下英俊：中山書店、糖尿病網膜症のすべて、2012年、18-21

門脇弘一、永井良三総編集、後藤早紀子、山下英俊：西村書店、内科学、2012年、1085-1087

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤(中野) 早紀子 (SAKIKO GOTO(NAKANO))

山形大学・医学部・医員

研究者番号：40444038