

令和 2 年 6 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11260

研究課題名(和文) 難治性黄斑疾患症例に対する観察研究の新規解析法の開発と臨床的有用性の検討

研究課題名(英文) Development of novel method for observational study for macular diseases

研究代表者

小畑 亮 (Obata, Ryo)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80625434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は難治性網膜黄斑疾患を対象とした観察研究における新規解析法の開発を試みた。病的近視合併新生血管黄斑症(myopic CNV)に着目した結果について一定の知見を得た。我々は本施設50症例の再発までの期間についてレトロスペクティブに解析した。その結果、再発までの期間を予測する明らかな予測因子は無いが、経時的な再発様式に興味深い特徴があることが示唆された。これは複数のパラメトリック分布モデルにより確認された。この知見はmyopic CNVの経過観察計画立案に寄与するだけでなく、本疾患の発症・再発の病態メカニズムを理解するさいにも参考となると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近視性CNVに対する診療においては、長期間にわたる定期経過観察を要し、患者側および施設側の負担が問題になっていた。しかしながら、その解決を試みた学術的検討は乏しかった。多数例の追加検証が必要ではあるものの、本研究で得られた、近視性CNVの再発期間に関する知見は経過観察計画立案に寄与すると考えられる。さらに、再発の時間的特性を確認することは、本疾患の発症・再発の病態メカニズムを理解するさいにも参考となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We attempted to develop novel analytical methods using data from observational studies in macular diseases. One of our findings was obtained from the results in the analysis on choroidal neovascularization secondary to pathological myopia (myopic CNV). We analyzed retrospectively the interval to the recurrence in 50 cases with myopic CNV. As a result, we found that there were no significant predictive factors of the interval to the recurrence and that the distribution of the interval had some characteristics, which were identified using parametric models. We believe that these findings could be helpful to plan the management of myopic CNV and to discuss the pathology of the development or recurrence of the disease.

研究分野：黄斑疾患、網膜疾患

キーワード：観察研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

難治性黄斑疾患は加齢黄斑変性、糖尿病黄斑症、新生血管黄斑症、黄斑浮腫を伴う網膜静脈閉塞症、慢性中心性漿液性脈絡網膜症、傍中心窩毛細血管拡張症および黄斑ジストロフィーなどを含む疾患である。両眼の不可逆的視力低下を呈し、生活の質の著明な悪化を招く。とりわけ加齢黄斑変性および糖尿病黄斑症は先進国の中途失明原因において上位を占めており、その病態解明および治療法の開発が社会に与えるインパクトは大きい。

加齢黄斑変性の発症原因としては加齢に加えて喫煙などの環境因子と、遺伝子一塩基多型などの遺伝因子が多数関与していることが判明しているものの、効果的な一次予防法は示されていない。また、現在これらの黄斑疾患に対する治療法は確立していない。血管内皮成長因子(VEGF)阻害薬またはステロイドの硝子体投与、局所レーザー療法などの治療法が開発されている。VEGF 阻害薬は無作為化臨床試験(RCT)で効果を示された頻回の投与は臨床実地においては施行が困難であり、そのような理想的な投与方法から脱落した症例が多いために、RCT で示された成績が臨床実地では再現できないとの問題も提示されている。レーザー治療法などの併用療法が予後を改善するとの報告もあるが、至適な治療プロトコールについて検討された RCT は乏しい現状である。

疾患に対する発症・増悪因子や、治療の有効性などの因果関係を調べるに当たっては、従来より RCT の手段を取ることによって交絡する共変量に起因するバイアスを消去する必要性が指摘されている。しかしながら、RCT においては、症例数が限られてしまうこと、単純な治療方法しか比較できないこと、特殊な事例は除外されるため、稀だが重大な問題点が秘匿されてしまうこと、対象となる患者の年齢層や事前視力などには一定の範囲が定められるため、それを超えた状況に対して情報が得られないこと、長期経過の研究が困難であること、などの問題点から、結論を一般化する場合の困難さや、普遍性についての疑義が生じてしまう時がある。

一方で観察研究は、RCT デザインと比較すると、(1)多数の、幅広い患者層を対象とすることが可能である、(2)様々な予後予測因子や、併用療法を含む治療の有効性を評価することが可能であり、結果を一般化しやすい(3)長期経過の検討を行いやすい、などの利点がある。そもそも観察研究においては、要因の暴露群と非暴露群との間の交絡因子(共変量)の調整が困難であるため、交絡因子が主要評価項目にバイアスを与えている可能性を否定できない。しかしながら最近では STROBE 基準で示されるような研究の質および透明性の高い研究報告が増大しており、その指標は RCT デザインの報告の指標よりも高く評価されている場合も見受けられる。また、バイアス処理についての統計学的手法も洗練化されつつあり、傾向スコア法またはペイズ的手法などにより内的妥当性を改善させた因果関係推論が可能な状況となっている。海外では観察研究による黄斑疾患症例の検討が精力的になされており、米国では医療保険(メディケア)データベース、英国では電子カルテシステムによるデータベースなどの所謂ビッグデータを用いた予後関連因子、治療効果および長期予後についての報告が相次いでいる。

本邦の眼科領域においては現在これらの統計処理を併用したデータ解析に基づく観察研究の報告は乏しい現状であるが、因果関係についての強い推論が可能となり、重要な臨床的知見が得られれば、RCT の施行に様々な障壁が存在する本邦において極めて有益であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では予後および治療効果の予測困難な難治性黄斑疾患症例について、既存の膨大な診療データを用いて観察研究の範囲内で効果的な臨床的知見を得るべく、新しい統計学的手法を導入した解析モデルを開発する。それにより診療データが治療効果・予後予測の改善のために最大限に利用されることを目標とする。また同時に効率的なデータ収集・整理の方法を検討する。

### 3. 研究の方法

この研究計画では、難治性黄斑疾患の症例データベースに基づく観察研究において、予後予測や治療効果判定解析の内的妥当性を改善させるための新規の統計学的手法を確立する。

具体的な進め方としては、

黄斑疾患症例の暴露・非暴露群間での観察研究における、新規の統計学的手法を用いた解析により内的妥当性の改善の可能性を検討する。

その結果を踏まえてより複雑な観察研究に対する検討を行い、臨床における有用性を高める。

および および を通じたフィードバックより、大規模観察研究に適した症例データベースの開発を並行して行う。

### 4. 研究成果

まず我々は、黄斑疾患症例データベースを用いて臨床上因果関係を推定することが重要な因子に関し、異なる種の暴露群間での観察研究を行った。すなわち、滲出型 AMD において臨床上広く使用される 2 種の抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体薬剤を用いた治療を通常外来診療で行われた症例群に関して、長期的な視力予後に差があるか、を検討した。東京大学附属病院眼科外来を受診し、2009 年 6 月から 2014 年 8 月の間に滲出型加齢黄斑変性に対して抗 VEGF 薬硝子体注射治療を開始し、2 年以上経過観察された症例を黄斑専門外来症例データベースを用いて抽出した。導入期に使用された抗 VEGF 薬、年齢、性別、病型{polypoidal choroidal

vasculopathy (PCV) またはそれ以外の病型 } 光線力学療法 (photodynamic therapy) 施行歴の有無、ベースライン logMAR 視力、2 年後の視力維持改善の有無、ベースライン網膜厚について過去の病歴から調査を行った。抗 VEGF 薬の違いと視力予後との関連について検討することを目的とし、バイアスとなりうる各因子を調整するため inverse probability of treatment weighting (IPTW) 法を用いて調整した条件のもとでのロジスティック回帰分析を行った。その結果、異なる抗 VEGF 薬を用いた症例の間において、2 年後の視力予後に有意な差は認められなかった。

次に、より複雑な要因モデルへの検討を行った。すなわち黄斑疾患に対しては現在薬物療法が行われているが、再発・再治療を必要とすることが多い。しかしこのような再発・再治療を要する疾患・治療の検証モデルについては検討が乏しい状況であった。今回、難治性黄斑疾患のひとつである近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) に対する抗 VEGF 療法に注目した。本治療は、再発の可能性を考慮して pro re nata (PRN) 投与が一般的である。しかし無再発状態が続いた際の妥当な診察間隔の検討は乏しい。今回我々は「ある期間再発しなければその後どの程度の無再発期間を期待できるか」いわゆるサバイバー生存率について検討した。すなわち本治療を行った 50 眼を対象として後ろ向きに症例検討を行った。治療開始後初めて滲出変化が消失した最終の投与日より再発するまでの無再発期間を調査し、生存分析を用いて無再発率を求めた。治療前背景因子 (年齢、性別、投与薬、初診視力、等価球面度数) と無再発率との関連を解析した。求めた無再発率を用いて “n ヶ月再発なし” を条件とした、さらに m ヶ月後の無再発率  $P(n+m|n)$  を推定した。生存分析を用いた無再発率は 6 ヶ月で 81.7%、1 年で 77.4%、2 年で 70.6%。無再発率に有意に関連する背景因子は無かった。n=1, 3, 6, および 7、かつ m=3 における  $P(n+m|n)$  は、各々 0.86, 0.91, 0.95 および 0.97 であった。すなわち無再発は治療開始時には予測は困難であるが、7 ヶ月程度の無再発期間のもとでは診察間隔を延長できる可能性が示唆された。このように無再発率の推定および妥当な診察間隔の検討に際して本解析手法が参考になりうると考えられた。

さらに生存解析を用いて再発モデルを作成することを試みた。まず Kaplan-Meier 生存曲線を算出し、再発率は長期無再発後も 0 とはならないものの再発頻度は低くなることを発見した。次にパラメトリック分析を行った。すなわち今回のデータをパラメトリックモデルで近似したところ、経時的な再発様式に興味深い特徴があることが示唆された。これは複数の分布モデルにより確認された。この知見は myopic CNV の経過観察計画立案に寄与するだけでなく、本疾患の発症・再発の病態メカニズムを理解するさいにも参考となると考えられた。現在この知見について論文投稿中である。今後はさらに多数症例により詳細な再発モデルを作成するとともに、同様の解析手法を、血管新生阻害薬にて加療される他の疾患 (加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症、ほか) に適用することで、診療計画策定に資する知見を得るだけでなく、各種疾患の病態生理の違いを新しい観点から考察していく。

## 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 3件）

1. 著者名 Yoko Nomura, Tatsuya Inoue, Shotaro Asano, Kimiko Shimizu-Asano, Keiko Azuma, Asako Ogawa, Hiroshi Murata, Ryo Asaoka & Ryo Obata	4. 巻 257
2. 論文標題 Retinal sensitivity in angiod streaks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1591-1599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-019-04332-z	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 Asano Shotaro, Azuma Keiko, Shimizu Kimiko, Yamamoto Risako, Lee Jinhee, Murata Hiroshi, Inoue Tatsuya, Asaoka Ryo, Obata Ryo	4. 巻 13
2. 論文標題 Choroidal structure as a biomarker for visual acuity in intravitreal aflibercept therapy for polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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） 10.1371/journal.pone.0197042	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 Azuma Keiko, Asaoka Ryo, Matsuda Aya, Lee Jihee, Shimizu Kimiko, Inui Hiroko, Murata Hiroshi, Ogawa Asako, Yamamoto Motoshi, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 Two-year outcome of treat-and-extend aflibercept after ranibizumab in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1589 ~ 1597
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/OPHTH.S172115	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 Asano Kimiko Shimizu, Asaoka Ryo, Asano Shotaro, Azuma Keiko, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 -
2. 論文標題 ELONGATED PHOTORECEPTOR OUTER SEGMENT LENGTH AND PROGNOSIS OF CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	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） 10.1097/IAE.0000000000002445	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 Terao Ryo, Matsuda Aya, Ogawa Asako, Shimizu Kimiko, Azuma Keiko, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 -
2. 論文標題 OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY STUDY OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION ASSOCIATED WITH EARLY-ONSET DRUSEN	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retinal Cases & Brief 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) 10.1097/ICB.0000000000000856	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 Azuma Keiko, Tan Xue, Asano Shotaro, Shimizu Kimiko, Ogawa Asako, Inoue Tatsuya, Murata Hiroshi, Asaoka Ryo, Obata Ryo	4. 巻 14
2. 論文標題 The association of choroidal structure and its response to anti-VEGF treatment with the short-time outcome in pachychoroid neovascularopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0212055	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 Shimizu Kimiko, Hashimoto Yohei, Azuma Keiko, Nomura Yoko, Obata Ryo, Takahashi Hidenori, Yanagi Yasuo	4. 巻 Volume 11
2. 論文標題 Changes of outer retinal microstructures after photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1505 ~ 1512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S139288	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高尾 博子、清水 公子、東 恵子、井上 達也、小畑 亮
2. 発表標題 近視性脈絡膜新生血管に対する抗 VEGF 療法における無再発期間
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----