

平成22年 4月 9日現在

研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2008～2009
 課題番号： 20791243
 研究課題名 (和文) 新しい視機能予後予測システム構築に関する研究
 研究課題名 (英文) Chemokines in Aqueous humour before and after Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Eyes with Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion
 研究代表者 國方 彦志 (KUNIKATA HIROSHI)
 東北大学・病院・講師
 研究者番号： 40361092

研究成果の概要 (和文)：

網膜静脈分枝閉塞症に起因する黄斑浮腫の病態解明のために、トリアムシノロンアセトニドを硝子体中に投与し、その前後における前房水ケモカイン濃度を測定した。MCP-1 と MIP-1 β は黄斑浮腫の急性期慢性期のメカニズムに直接的には関与していないことが示された。しかしながら、前房水 MIP-1 β 低下量は、ステロイド投与後の黄斑浮腫改善を反映している。即ち、網膜静脈分枝閉塞症に起因する黄斑浮腫でステロイドに反応する黄斑浮腫は、MIP-1 β と極めて関与が深いことが示された。

研究成果の概要 (英文)：

We determined the aqueous humour levels of chemokines before and after an intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA) in eyes with macular edema associated with a branch retinal vein occlusion (ME-BRVO). At the baseline, MCP-1 and MIP-1a were detected in the aqueous, and MIP-1b was significantly higher in eyes with a ME-BRVO than in controls. One week after IVTA, the foveal thickness (FT) was significantly decreased, and the levels of MCP-1 and MIP-1b were also significantly reduced. The decrease in the FT was correlated with the decrease of only MIP-1b. This indicates that the steroid-dependent ME-BRVO was closely related with the level of MIP-1b.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：ケモカイン、前房水、ステロイド、黄斑浮腫、網膜静脈分枝閉塞、MIP-1 β

1. 研究開始当初の背景

重篤な増殖糖尿病網膜症、血管新生緑内障、強度近視血管新生黄斑症、加齢黄斑変性等の血管新生滲出性眼疾患に対する確立された治療は未だ皆無と言ってよく、内科的加療、光線力学療法、緑内障手術、硝子体手術を行っても失明を免れないことが多々ある。また、血管新生滲出性眼疾患以外の失明に至る疾患、即ち、裂孔原性網膜剥離・増殖性硝子体網膜症がその代表的なものであるが、手術的加療で高率に治癒するようになったものの、手術手技が向上した現在でもやはり限界があり、残念ながら再手術にいたる症例を経験する。初回手術で術中問題なく終了しても、術後に再剥離にいたる症例は、眼球内の解剖学的構造のみに由来するものではなく、眼球内に分泌される増殖性因子を含むサイトカイン・ケモカインにも由来している可能性がある。測定できるサイトカイン・ケモカインとしては、G-CSF、bFGF、GF-CSF、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、VEGF、MCP-1、MIP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1が挙げられる。これらはほとんどでpg/mlの単位で、低濃度でも精度高く検出することが出来るようになってきた。我々はすでに、これらの前房水・硝子体濃度を測定しており、同じ黄斑浮腫でも網膜中心静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症、糖尿病網膜症由来のものでは、既存のサイトカイン・ケモカイン濃度に差異があることを確認している。サイトカインの眼内での既存状態だけでなく、その分泌動態を掌握すれば、即ち疾患の現在の活動性、つまり視機能予後を窺い知る事が出来るだろう。さらには、この情報から術前後に悪化因子となるサイトカインを制御し、治療成績を向上さ

せるのに役立てることができると考えられる。実際には、眼科領域で眼内に投与する薬剤は大きく二つあり、国内未承認ではあるがステロイドと抗 VEGF 抗体が代表的である。特に、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor ; VEGF) は、これら様々な眼疾患での上昇が確認されており、最近、分子標的治療の標的として着目されている。最近では抗 VEGF 抗体製剤

(Avastin®; bevacizumab) がジェネンテック社により開発され、海外を中心に臨床応用されつつある。本剤は大腸癌、直腸癌に対する治療薬で、化学療法製剤ではなくヒト型モノクローナル抗体である。FDA (米国食品医薬品局) と EMEA (欧州医薬品審査庁) によって認可され、すでに全身的な投与で一定の効果を得ている。眼科分野における局所投与 (硝子体腔内投与) も、様々な血管新生・滲出性眼疾患の治療に効果があったとの報告が海外を中心に相次いでいる。bevacizumab の全身・局所投与においては、薬剤に起因する眼毒性、副作用発生頻度は極めて低いと考えられる。即ち、全身投与では加齢黄斑変性に対し 5mg/kg (体重 60kg なら 300mg 投与) を点滴注射した際、12 週間の経過観察で収縮期の軽度血圧上昇が報告された程度の報告があったが、これは薬剤で充分コントロール可能なものであった。また局所投与においては、1.25mg ~2.5mg 硝子体内注射を約 7000 例に実施し、薬剤毒性は報告されていない。国内外を含めた臨床使用においても、重大な副作用の報告や統計学的に有意な眼毒性の報告は皆無である。さらに動物実験においても、うさぎに 2.5mg 硝子体投与し、病理・電気生理学的に網膜毒性が認められていない。

一方、ステロイド Triamcinolone Acetonide (TA) ; ケナコルト-A®の局所眼内投与の歴史は古く、1980年代から動物実験が試みられている。TAは2001年から黄斑浮腫への硝子体投与が試みられており、術後黄斑部厚が術前と比較して1週間程度で有意に減少するといった報告が相次いでいる。しかし、TAの効果は一時的で、投与後ほとんどの症例で黄斑浮腫は再発し、場合によっては再投与を要するのが現状である。よってTAの硝子体腔内投与のみでは効果持続に問題があり、限界が指摘されている。また、加齢黄斑変性においても硝子体腔内注入を行わなかった群と比べて、脈絡膜新生血管の大きさ・活動性は有意に縮小・低下し、視力も改善や維持が認められているが、やはり一時的な効果であると推測されている。

2. 研究の目的

今回、我々は硝子体切除術終了時に、眼内灌流液に一定時間中に分泌される様々なサイトカイン・ケモカインを測定する。硝子体切除開始時における硝子体内の既存のサイトカイン・ケモカインも手術開始時に採取測定する。眼球内で測定するサイトカイン・ケモカインは、前房水に関してはG-CSF、bFGF、GF-CSF、IFN- γ 、IL-1b、IL-6、IL-8、VEGF、MCP-1、MIP-1、MIP-1a、MIP-1b、硝子体に関しては、IL-6、VEGF、RANTES、SDF-1を予定する。これら薬剤投与後の硝子体内サイトカイン動態はいまだ不明な点が多く、これらの濃度変化は眼内で何が起こって網膜疾患に効果があるのか類推するのに非常に重要な情報になると考えられている。また抗VEGF抗体・ステロイド硝子体注射後に硝子体切除術を行った場合の長期的な視機能予後を視力、黄斑部厚、眼底造影撮影所見、再剥離を調べ評価を行う。前房水のサイトカイン・ケモカイン濃度と視機能予後との相関も調べ

る。前房水は外来での採取も比較的容易なため、今後、術後視機能を予測できる簡便なファクターとなる可能性があると考えている。¹ また、前房水に関しては、ステロイドと抗VEGF抗体を硝子体注射として介入した際は、投与前後でのサイトカイン濃度を測定し差異を明らかにする。特に糖尿病黄斑浮腫に関しては同程度の浮腫を両眼にもつ患者に関しては、十分な説明と同意を得た後、片眼に薬剤硝子体腔投与、もう片眼は非投与で硝子体切除術、硝子体サンプル解析を行う。この場合、左右眼におけるサイトカインの差は抗VEGF抗体またはステロイドがどのように作用しているかを、全身の状態のバイアスが無く比較でき、非常に意義が深く独創性も極めて高いと考えられる。硝子体中に含有するVEGFをできるだけ郭清することにより、中和抗体である bevacizumab 眼内投与の効果を一層強くすることを期待し、硝子体手術終了時に bevacizumab 眼内投与を行うことも想定している。何も投与を行わないコントロール群と、抗VEGF抗体局所投与群、ステロイド局所投与群、さらに抗VEGF抗体・ステロイド局所投与群に関して、硝子体サンプル解析と術後視機能評価を行う。

3. 研究の方法

新しい視機能予後予測システム構築に関する研究を目的とし、様々な眼疾患の硝子体腔内において一定時間内に動的に硝子体腔中に放出されるサイトカイン・ケモカイン量を測定する。サイトカイン分泌動態と視機能予後、さらには抗VEGF抗体・ステロイドを硝子体内に投与した場合の分泌動態の変化、視機能予後との相関を明らかにする。

4. 研究成果

新しい視機能予後予測システム構築を目的とし、まず黄斑浮腫のケモカインを測定した。網膜静脈分枝閉塞症に起因する黄斑浮腫に対しては、トリアムシノロンアセトニド (TA) を硝子体中に投与し、その前後における前房

水ケモカイン (eotaxin, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) 濃度を測定した。投与後 1 週間において黄斑浮腫は有意に低減し

($P < 0.001$)、中心窩網膜厚 (Foveal Thickness; FT) の低下量はベースラインでの FT 値と相関がみられた ($P < 0.001$)。前房水に関しては、ベースラインにおいて MCP-1 と MIP-1 β は検出でき、MIP-1 β はコントロール群より有意に高かった ($P = 0.004$)。しかしながら、eotaxin, MIP-1 α , RANTES は測定限界値未満であった。ベースラインにおける MCP-1 と MIP-1 β はお互いに相関しておらず、それぞれ FT 値とも相関がみられなかったが、TA 投与後 1 週間後には両ケモカインは有意に低下した (MCP-1; $P < 0.001$, MIP-1 β ; $P = 0.04$)。MCP-1 と MIP-1 β はそれぞれ TA 投与後 1 週間後の MCP-1 と MIP-1 β に相関していた

(MCP-1; $P = 0.006$, MIP-1 β ; $P = 0.02$)。さらに、MIP-1 β の低下量は、ベースラインの FT 値 ($P = 0.02$) と FT 低下量 ($P = 0.02$) に相関していた。また罹病期間との相関は、ベースラインの視力 ($P = 0.32$)、前房水 MCP-1 ($P = 0.10$)、MIP-1 β ($P = 0.74$) のいずれとも認めなかった。これらの結果から、MCP-1 と MIP-1 β は黄斑浮腫の急性期慢性期のメカニズムに直接的には関与していないことが示された。しかしながら、前房水 MIP-1 β 低下量は、ステロイド投与後の黄斑浮腫改善を反映している。即ち、網膜静脈分枝閉塞症に起因する黄斑浮腫でステロイドに反応する黄斑浮腫は、MIP-1 β と極めて関与が深いことが示された。

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 3 件)

1. Kunikata H and Nishida K. Visual outcome and complications of 25-gauge vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment; Eighty-four consecutive cases. Eye. 2010. In press. 査読有

2. Kunikata H, Shimura M, Nakazawa T, Sonoda K, Yoshimura T, Ishibashi T and Nishida K. Chemokines in Aqueous humour before and after Intravitreal

Triamcinolone Acetonide in Eyes with Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. Acta Ophthalmologica. 2010. In press. 査読有

3. Himori N, Kunikata H, Otomo T, Fuse N, Nishida K. Central retinal artery occlusion following severe blow-out fracture in young adult. Clin Ophthalmol 2009;3:325-328. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

1. 國方彦志 シンポジウム 硝子体手術はどこまで進化するか スモールゲージ手術での進化「裂孔原性網膜剥離」 Nagoya Ophthalmic Week 2009 日本網膜硝子体学会2009. 12. 6 名古屋
2. 國方彦志、鬼怒川次郎、宮澤弘史、阿部俊明、西田幸二、特発性黄斑上膜に対する25ゲージ硝子体手術後の視力予後に関与する因子 日本臨床眼科学会 2009. 10. 10 福岡
3. 國方彦志、西田幸二 黄斑前膜に対する25ゲージ手術後の眼圧変化 日本眼科手術学会2009. 1. 23 神戸
4. 國方彦志、高橋秀肇、中村政彦、西田幸二 (東北大) 25ゲージ硝子体手術後の重篤な脈絡膜剥離 日本網膜硝子体学会2008. 11. 27 京都
5. 國方彦志、鬼怒川次郎、大友孝昭、西郷陽子、涌澤亮介、宮澤弘史、阿部俊明、西田幸二。一般口演。黄斑前膜に対する25ゲージ硝子体手術成績 日本臨床眼科学会2008. 10. 23 東京

[図書] (計 1 件)

眼科研修ノート 國方彦志ほか 診断と治療社 2009 257-275.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

國方 彦志 (KUNIKATA HIROSHI)

東北大学・病院・講師

研究者番号：40361092

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：