

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09685

研究課題名（和文）わが国における糖尿病黄斑浮腫治療および予後成績の実態調査

研究課題名（英文）Survey on the treatment of diabetic macular edema and prognostic results in Japan

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：抗VEGF薬が保険適応承認された2015年以降の実臨床における治療歴のない糖尿病黄斑浮腫に対する2年間の治療成績を、我が国の37の網膜硝子体専門施設の診療録から抽出し治療開始年度ごとに比較検討した。2年視力予後は年々改善し7文字増加、良好な視力(0.5以上)を維持している眼の割合は73.3%に増加した。抗VEGF療法は約90%の眼に投与されていることが判明し、しかも第一選択であった眼の割合が約80%と劇的に増加していた。DMEに対する抗VEGF薬の承認後、抗VEGF療法が第一選択治療となっている。これらの所見は抗VEGF療法の優位性と、その普及が進んでいることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病黄斑浮腫は失明原因ではないが、50才から70才という社会貢献の大きい年代に発症し、社会的な視力である0.5を維持できないことが問題となってきた。本研究の研究成果により、積極的に抗VEGF薬治療を行うことで、視力低下を防止できることが判明し、我が国の網膜硝子体施設では、年々この考え方にそった治療が行われていることが証明された。本研究結果が和学の糖尿病黄斑浮腫治療のガイドラインに与える影響は大きいと思われる。

研究成果の概要（英文）：Two-year visual outcomes for treatment-naive diabetic macular oedema in real-world clinical practice since 2015, when anti-VEGF drugs were approved for insurance coverage, were extracted from the medical records of 37 vitreoretinal specialist centres in Japan and compared by year of treatment initiation. The 2-year visual outcome improved year by year, increasing by 7 letters, and the proportion of eyes with good visual acuity (>0.5) increased to 73.3%. Anti-VEGF therapy was found to be administered in approximately 90% of eyes, and the proportion of eyes in which it was first-line treatment increased dramatically to approximately 80%. These findings demonstrate the superiority of anti-VEGF therapy and its increasing prevalence.

研究分野：眼科

キーワード：糖尿病黄斑浮腫 疫学調査 治療 予後

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 糖尿病黄斑浮腫 (DME) は、現役世代における糖尿病網膜症に伴う視力を脅かす合併症の主な原因の一つである¹。DME の病態生理は複雑で、複数の経路が関与しており、未治療の場合、中心黄斑肥厚に伴う視力低下につながっていく²。DME の治療については、1980 年代に黄斑部の光凝固術が DME の標準治療として確立され³、1990 年代には硝子体手術が導入された⁴。2000 年代に入ると、トリアムシノロンアセトニド (TA) の硝子体内注射⁵あるいはテノン嚢下注射⁶が DME の非侵襲的治療として普及し始めた。しかし最近の抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬⁷の登場によって、DME の治療状況は劇的に変化した。いくつかの前向き研究によると、抗 VEGF 薬を 2 年間にわたり複数回繰り返し注射することで、他の治療法よりもはるかに良好な視力予後をもたらすことが明らかになったからである⁸⁻¹⁰。しかしながらその一方で、DME 患者の 3 分の 1 は抗 VEGF 治療に対して十分な効果が得られないこともまた報告されており¹¹、従来の治療が依然として行われていることも事実である¹²。
- (2) 以前、われわれは網膜硝子体疾患専門の眼科診療 27 施設の協力を得て、未治療の糖尿病黄斑浮腫 1552 名 2049 眼に対する治療開始から 2 年間の診療転帰を後ろ向きに調査して STREAT-DME データベースを作成し、未治療の DME に対する実臨床での 2 年間の介入治療パターンと視力予後の変動を報告した^{13,14}。STREAT-DME データベースでは、治療歴のない中心部を含む DME と診断され、2010 年 1 月から 2015 年 12 月までの間に初めて介入治療 (抗 VEGF 薬、副腎皮質ステロイドの局所投与、黄斑光凝固術、または硝子体手術) が開始され、2 年間追跡された眼が対象とされている。この対象期間において、日本では抗 VEGF 薬であるラニビズマブ (2014 年 2 月) とアフリベルセプト (2014 年 11 月) が DME に対して承認されたこともあり、対象期間中に治療パターンや視力成績が大きく変化したことも報告されている¹⁴。この研究期間終了後、抗 VEGF 療法は広く普及されたため、現在 DME 治療の第一選択薬となっている可能性が高いが、実臨床では依然として他の治療法も選択されており、抗 VEGF 薬の保険適用後の DME 治療パターンと視力予後についての直近データは報告されていない。

2. 研究の目的

- (1) 抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法が DME 治療として承認され「抗 VEGF 薬の時代」と言われる 2015 年以降、治療歴のない糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対する介入治療開始から 2 年間の治療選択と視力および浮腫の診療経過を後ろ向きに診療記録から記載したデータベース (STREAT-DME 2 データベース) を作成し、最高矯正視力 (BCVA) の実臨床転帰を主要評価項目とすること。
- (2) 副次評価項目として、浮腫の形態学的変化、各治療選択別の介入回数、初回治療の割合について、介入開始年度別の比較を行い、実臨床における治療パターンの年度別変化を把握すること。

3. 研究の方法

- (1) 本研究のために開発された DME 治療に関する調査 (STREAT-DME 2 データベース) は、日本国内 37 施設 64 名の網膜専門医の協力を得て集積した、人口統計学的および地理的に多様な患者集団の縦断的診療記録データから構成されている。この後ろ向き観察研究では、治療歴のない、中心窩を含む DME と診断され、2015 年 1 月 ~ 2019 年 12 月の間に初回治療を開始し、2 年間 (22 ~ 26 ヶ月間) 追跡された患者を対象とした。各患者の診療録から得られた臨床データには、年齢、性別、糖尿病罹病期間、グリコヘモグロビン、推定糸球体濾過量が含まれている。初回治療介入時および最終診察時に、最高矯正視力 (BCVA) と光干渉断層計 (OCT) で測定した中心黄斑厚 (CMT) も抽出した。なお、2 年間の各症例眼に対する介入のタイミングと選択は、網膜専門医である各主治医が決定した。
- (2) 先行研究^{13,14}と同様に、DME に対する治療の分類は以下のようにした:
 - (1) 抗 VEGF 薬
 - (ア) 1.25mg/0.05ml bevacizumab (IVB)
 - (イ) 0.5mg/0.05ml ranibizumab (IVR)
 - (ウ) 2.0mg/0.05ml aflibercept (IVA)
 - (2) 局所副腎皮質ステロイド: トリアムシノロン (TA) 療法
 - (ア) 4.0mg/0.1ml TA 硝子体内投与 (IVTA)

(イ) 20mg/0.5ml TA テノン嚢下投与 (STTA)

(3) 黄斑部光凝固

(4) 硝子体手術

なお、2年間の観察期間中に白内障手術や網膜虚血を予防するための黄斑部以外のレーザー光凝固術が行われた場合は、視力転帰に影響を及ぼす可能性があるため、その記録も行った。

(3) 臨床評価

データ解析を容易にするため、少数視力で記録された BCVA は、logMAR 値または ETDRS 等価文字数に変換した。BCVA の改善度は、最終 BCVA から介入開始時 BCVA を引くことによって決定した。少なくとも 0.3 logMAR (ETDRS 15 文字) の BCVA の増加を「改善」、少なくとも 0.3 logMAR の悪化を「悪化」と定義し、それぞれの予後を有する眼の割合を計算した。DME の治療目標は有用な BCVA を維持することであるため、最終的な BCVA が 0.3 logMAR (Snellen 表で 20/40 以上) より良好な眼の割合も算出した。これは、これが社会的に有用な視力を表し、「良好な」VA と定義されるからである。対照的に、0.3 logMAR より悪い BCVA は「不良な」VA と定義される。

OCT の機種には多くの種類があり、各施設で使用された OCT は同一の機器ではなかった。本研究では、各施設、各症例眼では同じ機種から得られた OCT データのみを採用したため、変動比較は可能だが、絶対的な統計値の取り扱いには注意が必要である。CMT の改善は介入開始時の CMT から最終的な CMT を差し引くことで評価した。

(4) 介入開始年による治療パターンと視力予後の変化

治療パターンと視力予後の年次による動的な変化を調べるため、対象眼を介入治療を開始した年によって分類した。各群の総眼数、初回および各介入の割合、臨床パラメータを抽出した。各群における抗 VEGF 薬 (IVB、IVR、IVA) および副腎皮質ステロイド局所注射法 (IVTA、STTA) の割合も算出した。

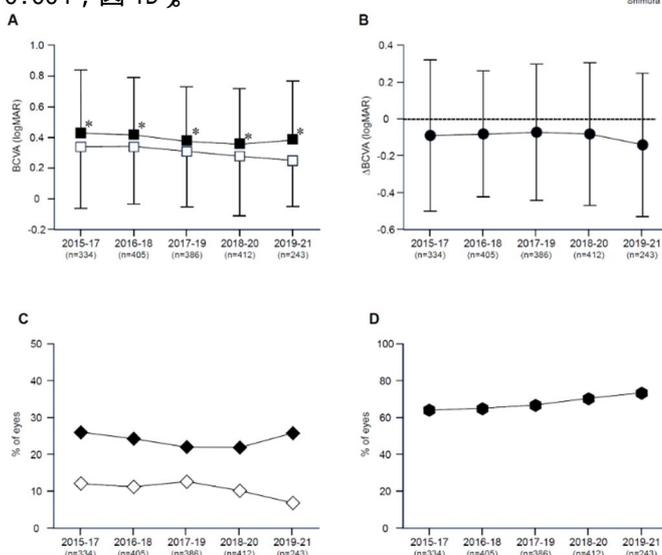
(5) 統計

結果は平均値 ± SD または中央値で示した。正規分布の連続変数の比較には一元配置分散分析 (ANOVA) を用い、歪曲変数の評価には Kruskal-Wallis H 検定を用いた。名目尺度変数の比較には 2 検定を用いた。治療期間の比較には一対の t 検定を用いた。連続項の傾向検定は、それぞれ線形回帰モデルと Cochran-Armitage 検定を用いて分析した。両側 p 値 < 0.05 が統計的有意性を示すとみなされた。解析は SAS V.9.4 TS1M5 (SAS Institute) を用い、独立した生物統計データセンター (STATZ Institute、東京、日本) により行われた。

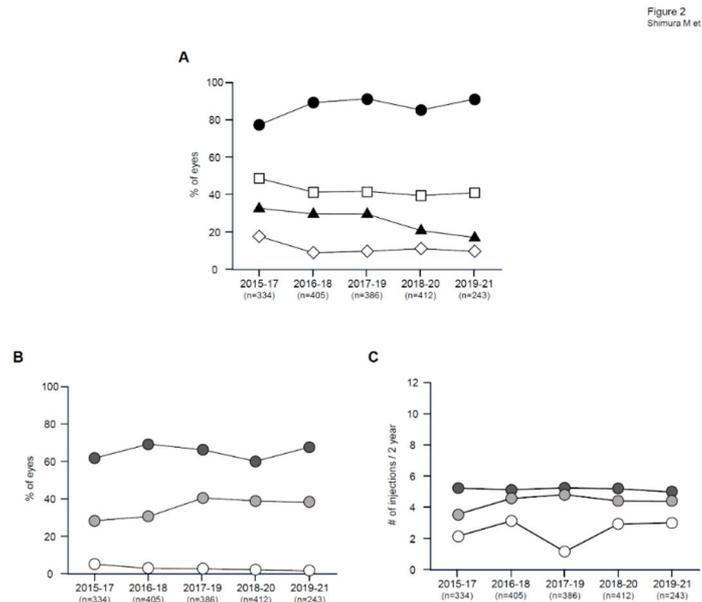
4. 研究成果

(1) 各年度ごとの 2 年間の BCVA および CMT の平均値の結果を示す。初回 BCVA (傾向検定で $p=0.011$; 図 1A) と最終 BCVA (傾向検定で $p<0.001$; 図 1A) はともに、年によって改善する有意な傾向を示した。一方、BCVA の平均改善度については、年ごとの有意差や傾向はみられなかった (ANOVA で $p=0.167$ 、傾向検定で $p=0.292$; 図 1B)。また各年度における初回 CMT は介入開始年とともに減少する傾向があったが (ANOVA で $p=0.003$ 、傾向検定で $p=0.007$)、各期間における最終的な CMT には有意差はなく (ANOVA で $p=0.191$)、したがって CMT の差は年とともに減少する傾向があった (傾向検定で $p=0.049$)。2 年間で 0.3 logMAR 以上増加した「改善」眼の割合は、群間で有意差はなかったが (ANOVA で $p=0.360$; 図 1C)、0.3 logMAR 以上減少した「悪化」眼の割合は減少傾向を示した (傾向検定で $p<0.001$; 図 1C)。最終 BCVA > 20/40 を維持した「良好」眼の割合は、年とともに徐々に増加した (ANOVA で $p=0.069$ 、傾向検定で $p=0.004$; 図 1D)。

Figure 1
Shimura M et al



- (2) 2年間の治療パターンと各治療の平均治療回数を示す。抗 VEGF 療法を受けた眼の割合は年度ごとに増加し (ANOVA で $p < 0.001$ 、傾向検定で $p < 0.001$; 図 2A)、副腎皮質ステロイド療法を受けた眼の割合は年度間で変化しなかった (ANOVA で $p = 0.083$; 図 2A)。一方、黄斑光凝固術 (ANOVA で $p < 0.001$ 、傾向検定で $p < 0.001$; 図 2A) と硝子体手術 (ANOVA で $p = 0.004$ 、傾向検定で $p = 0.025$; 図 2A) を受けた眼の割合は、いずれも年度ごとに減少していた。抗 VEGF 療法で IVB を施行された眼の割合は全期間を通じて 5% 未満であり、年度ごとにわずかに減少した (傾向検定で $p = 0.007$; 図 2B○) が、IVR を施行された眼は年度ごとに増加する傾向があった (ANOVA で $p < 0.001$ 、傾向検定で $p < 0.001$; 図 2B)。抗 VEGF 療法で IVA を施行された眼の割合は約 60% で、全期間を通じて安定していた (傾向検定で $p = 0.640$; 図 2B)。



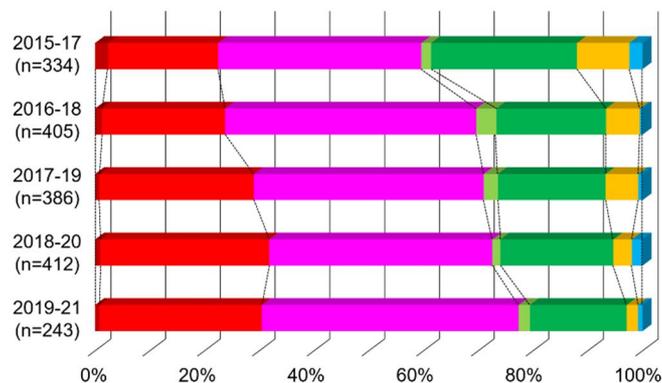
各年度における各介入の2年間の平均回数では、抗 VEGF 薬の平均投与回数は全期間を通じて安定しており、5-6 回/2 年程度であった (ANOVA で $p = 0.700$ 、傾向検定で $p = 0.316$)。副腎皮質ステロイド薬と硝子体手術の平均投与回数も年度によって変化はなかった (傾向検定で $p = 0.085$ 、 $p = 0.915$)。一方、黄斑光凝固術の平均投与回数は年度によって減少する傾向がみられた (傾向検定で $p = 0.009$)。

IVB の平均投与回数は開始年に関係なく約 2 回/2 年であったが (ANOVA で $p = 0.244$ 、傾向検定で $p = 0.667$; 図 2C○) IVR のそれは約 3-4 回/2 年であり、統計的に年度ごとに増加する傾向があった (ANOVA で $p < 0.001$ 、傾向検定で $p < 0.001$; 図 2C)。一方、IVA の平均投与回数約 5-6 回/2 年で、年度による傾向は見られなかった (ANOVA で $p = 0.030$ 、傾向検定で $p = 0.640$; 図 2C)。

(3) DME に対する初回介入

初回介入の治療法別の割合を図 3 に示す。初回治療すなわち第一選択としては抗 VEGF 薬が多く、年々増加する傾向にあった (ANOVA で $p < 0.001$ 、傾向検定で $p < 0.001$)。特に IVR と IVA が徐々に増加し、最近の 2019-2021 年では 29.6% (IVR) と 46.9% (IVA) に達した。最初に副腎皮質ステロイドを投与された眼の割合は全期間を通じて約 20% であり、介入開始年による傾向は認められなかった。一方、黄斑部 PC や硝子体手術は 5% 以上と少なく、減少傾向にあった。

- (4) DME 治療における抗 VEGF 薬の承認後、最初の 2 年間は対象眼の約 90% に抗 VEGF 薬が適用されるなど、治療パターンの分布は安定していた。一方、DME 眼の第一選択として抗 VEGF 療法が適用される割合は依然として増加しているものの、近年でも約 80% 未満にとどまっている。しかし、抗 VEGF 薬時代の未治療 DME 眼の 2 年視力予後は一貫しており、ETDRS で約 5 文字の改善であった。さらに、初期の BCVA は年々改善した。その結果、社会的に許容される最終 BCVA (20/40 以上を維持) を有する眼の割合は年々増加した。



IVB ()、IVR()、IVA()、IVTA()、STTA()、黄斑光凝固()、硝子体手術()、

参考文献

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35:556-564.
2. Barham R, El Rami H, Sun JK and Silva PS. Evidence-Based Treatment of Diabetic Macular Edema. *Semin Ophthalmol* 2017; 32:56-66.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema, Report #1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796-1806.
4. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS and Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99:753-759.
5. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A and Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:57-61.
6. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T et al. Drug reflux during posterior subtenon infusion of triamcinolone acetonide in diffuse diabetic macular edema not only brings insufficient reduction but also causes elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:907-912.
7. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2014; 14:510.
8. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122:2044-2052.
9. Lang GE, Berta A, Eldem BM et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013; 120:2004-2012.
10. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119:789-801.
11. Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: Recent advances and unresolved challenges. *World J Diabetes* 2016; 7:333-341.
12. Terasaki H, Ogura Y, Kitano S et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62:1-23.
13. Shimura M, Kitano S, Muramatsu D et al. Real-world management of treatment-naive diabetic macular oedema in Japan: two-year visual outcomes with and without anti-VEGF therapy in the STREAT-DME study. *Br J Ophthalmol* 2020; 104:1209-1215.
14. Shimura M, Kitano S, Muramatsu D et al. Real-world management of treatment-naive diabetic macular oedema: 2-year visual outcome focusing on the starting year of intervention from STREAT-DMO study. *Br J Ophthalmol* 2020; 104:1755-1761.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shimura M, Kitano S, Sakamoto T on behalf of J-CREST study Group
2. 発表標題 Real-world management of treatment-naive diabetic macular edema after the approval of anti-VEGF therapy in Japan: 2-year visual outcome focusing on the starting year of intervention from STREAT-DME 2 study
3. 学会等名 Annual Meeting of ARVO 2023 in New Orleans (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志村雅彦、朝蔭正樹、柳田紘生、安田佳奈子、野間英孝
2. 発表標題 わが国における糖尿病黄斑浮腫に対する2年間の治療成績の年度別推移
3. 学会等名 日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2023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
研究分担者	安田 佳奈子 (Yasuda Kanako) (70647461)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究分担者	野間 英孝 (Noma Hidetaka) (80304442)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

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
---------	---------