

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2023

課題番号：21K20974

研究課題名（和文）VEGF阻害薬が無効な糖尿病黄斑浮腫のバイオマーカーの確立および新規治療開発

研究課題名（英文）Establishment of biomarkers and development of new treatment for diabetic macular edema when VEGF inhibitors are ineffective.

研究代表者

加藤 房枝（Kato, Fusae）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：30791149

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000円

研究成果の概要（和文）：光干渉断層血管造影（OCTA）は造影剤を用いないため侵襲なく網膜血管の詳細な評価が可能である。VEGF阻害治療を行うも再発や残存した糖尿病黄斑浮腫（DME）に対してステロイド硝子体注射が有効であった症例において、OCTAを用いて網膜の微小循環を治療前後で評価した。少数例の検討ではあるが毛細血管瘤数は治療後有意に減少しており、VEGF阻害薬抵抗例においてステロイド局所投与が有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病黄斑浮腫（DME）は糖尿病患者において視力低下の主要な原因である。DMEの治療はVEGF阻害剤が主流であるが、VEGF阻害薬に抵抗する症例は約4割存在し、その原因には毛細血管瘤の関与が指摘されている。またDMEは長期にわたり治療することも多いため、高額なVEGF阻害薬の継続は医療側、患者側も負担が大きく、VEGF阻害薬に代わる治療も求められる。本研究によりステロイド局所投与は毛細血管瘤の減少にも関与する可能性があり、VEGF阻害薬抵抗例においても有効の可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a noninvasive, contrast-free technique that allows detailed evaluation of retinal vasculature. In patients with diabetic macular edema (DME) that recurred or remained despite VEGF inhibitor treatment, retinal microcirculation was evaluated before and after vitreous steroid injection using OCTA. Although this was a small number of cases, microaneurysms decreased significantly after treatment, suggesting that topical steroid administration is useful in VEGF inhibitor-resistant cases.

研究分野：糖尿病黄斑浮腫

キーワード：糖尿病黄斑浮腫 毛細血管瘤 トリアムシノロンアセトニド 光干渉断層血管造影（OCTA）

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病黄斑浮腫 (DME) は糖尿病患者において視力低下の主要な原因です。DME は遷延することも多く、DME の治療は長期にわたり行うことも少なくありません。治療には抗血管内皮因子 (VEGF; vascular endothelial growth factor) 療法、ステロイド、レーザー、硝子体手術などがありますが、現在は抗 VEGF 治療が主流です。しかし、抗 VEGF 治療を行っても黄斑浮腫が残存する症例や再発する症例が約 4 割程度あるとされ、VEGF 阻害剤に抵抗性の場合、それ以外の治療の確立が求められています。抗 VEGF 治療抵抗例において、ステロイド薬であるトリアムシノロンアセトニドの硝子体内投与による網膜微小循環への効果を調べることで、DME 治療前に抗 VEGF 阻害薬やステロイドの治療効果を予測できるようなバイオマーカーの発見が求められます。

2. 研究の目的

DME の第一選択治療は抗 VEGF 療法であり、トリアムシノロンアセトニド硝子体内注射 (IVTA; intravitreal triamcinolone acetonide) は DME の第二選択治療として用いられます。VEGF は、DME の病因において最も重要な因子であることが確認されていますが、現在の抗 VEGF 療法は、VEGF のみを標的とし、他の炎症性サイトカインを標的としないため治療に限界があります。サイトカイン産生を複数の方法で抑制するステロイド療法は、抗 VEGF 治療に抵抗性の患者にとって不可欠な選択肢です。日本では、硝子体内デキサメタゾンインプラント (Ozurdex®; Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) は未承認であり、トリアムシノロンアセトニド (MaQaid® 40 mg/vial; Wakamoto Pharmaceutical, Tokyo, Japan) は、硝子体内注射およびテノン嚢下注射で承認を取得しています。

光干渉断層撮影血管造影 (OCTA; optical coherence tomography angiography) は、造影剤を使用することなく網膜および脈絡膜の微小循環を視覚化する新しい技術です。IVTA は、抗 VEGF 療法後の遷延または頻発する再発性 DME に有効である可能性があります。IVTA 後、OCTA を用いて網膜微小循環においてどのような変化が生じるか検証します。

3. 研究の方法

2018 年 5 月から 2021 年 10 月にかけて名古屋市立大学医学部附属病院で IVTA 治療を行った DME 患者のうち、DME が改善した (中心網膜厚が 20 % 以上減少した) 症例を対象にレトロスペクティブに調査しました。OCT、OCTA、視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査を行い、TA 注射前のベースライン時と投与後 2 ヶ月の値を比較しました。トリアムシノロン (MaQaid®, 4 mg / 0.1 mL) のすべての硝子体内注射は、局所麻酔下で投与されました。選択基準は、TA 前中心網膜厚が 300 μ m を超えて IVTA で治療された DME 患者で、治療後に中心網膜厚が少なくとも 20% 減少した症例とした。3 か月以内の抗 VEGF 薬硝子体注射の病歴は、除外の基準ではありませんでした。

この研究では、OCTA (AngioVue System, XR Avanti®) を使用しました。表在性毛細血管叢 (SCP; superficial capillary plexus) と深部毛細血管叢 (DCP; deep capillary plexus) が含まれ、中心窩を中心とする 3mm x 3mm の象限を解析しました。血管密度は、中心窩を中心とした直径 3 mm の円内を測定しました。中心窩無血管帯 (FAZ; foveal avascular zone) は中心窩に存在する無血管領域で、FD-300 は、FAZ の周囲 300 μ m 以内の血管密度を測定する OCTA 由来のバイオマーカーです。Acircularity index は、FAZ の周囲長と等面積の円の周囲長の比率として定義されます。完全な円形の FAZ は acircularity index が 1 となり、円形からの逸脱がこの指標の増加につながります。FAZ は通常、個々の網膜倍率を補正するために眼軸長の測定を必要としますが、acircularity index はそうではありません。FD-300、FAZ 面積、acircularity index は、すべて OCTA 解析ソフトウェアにより自動測定されました。

SCP と DCP の毛細血管瘤は別々にカウントしました。毛細血管瘤を円形、嚢状、または紡錘状の毛細血管拡張と定義し、毛細血管瘤数の計測において、TA 後に明らかに小さくなり、内部血流のないものはカウントしませんでした。計測は、1 人の検者によってマスクされた方法で 2 回行いました。FAZ 面積、acircularity index、FD-300、血管密度 (SCP、DCP)、および微小動脈瘤の数の比較は、ベースライン時 (TA 前) および投与後 2 か月で実施されました。すべての結果は平均 \pm SD として表され、統計的有意性は $p < 0.05$ としました。

4. 研究成果

11 例 12 眼が研究の選択基準を満たし平均年齢は 65.9 \pm 11.4 歳 (範囲: 44~81 歳) でした。全例で既に白内障手術を受けていました。1 眼を除いて以前に抗 VEGF 療法、STTA、IVTA、ナビゲーションレーザー網膜光凝固術 (重複含む) といった DME 治療を受けていました。

(1) トリアムシノロンアセトニド硝子体内注射前後の OCTA 所見

CMT は治療前 452 \pm 105 (316-637) μ m から治療後 274 \pm 47 (197-394) μ m に有意に減少しました ($p = 0.002$)。治療前 logMAR BCVA は 0.27 \pm 0.25、2 か月後の logMAR BCVA は 0.23 \pm 0.21、平均

logMAR BCVA に有意な改善は認められませんでした($p=0.144$)。重篤な有害事象はありませんでしたが、1例で眼圧が11mmHgから21mmHgに上昇しました。すべての症例において、眼圧上昇は点眼薬を使用してコントロールされ、手術を必要とする患者はいませんでした。IVTA後、観察されたSCPおよびDCP象限の血管密度に有意差はありませんでしたが、一部の領域で血管密度が有意に増加しました。FAZ面積は 0.29 ± 0.10 (0.13-0.51) から 0.32 ± 0.13 (0.096-0.59) に拡大しました ($p=0.041$)。しかし、a-circularity indexとFD-300については、TA前後で得られた値に有意差は認められませんでした。

(2) トリアムシノロンアセトニド硝子体内注射前後の毛細血管瘤における変化

IVTA後、SCPおよびDCPにおける毛細血管瘤の平均数に有意な減少が見られました。SCP領域における毛細血管瘤の治療前における数は 2.1 ± 1.1 個であったが、IVTA後は 1.0 ± 1.0 個でした($p=0.018$)。DCPにおける毛細血管瘤の治療前の数は 2.0 ± 1.1 個でしたが、IVTA後は 0.8 ± 0.8 であった($p=0.008$)。統計学的有意差はCMTと治療前DCPにおける毛細血管瘤の数についてのみ認められました($R=0.70$, $p=0.016$)。

表. 代表症例における網膜毛細血管瘤の変化

表在性毛細血管神経叢(SCP)と深部毛細血管神経叢(DCP)の代表画像。光干渉断層撮影(OCT)B-scan画像をすぐ下に示します。患者1: 光干渉断層撮影血管造影(OCTA)画像は74歳の女性、視力0.5、中心黄斑の厚さ(CMT)は $637 \mu\text{m}$ 。(A)黄色の丸は、IVTA前のSCPの毛細血管瘤を示します。(B)赤丸はTA前のDCPに毛細血管瘤があることを示します。(C、D) IVTAの2か月後のOCTA画像。SCPとDCPの毛細血管瘤は消失しました。視力0.7に改善しCMTは $276 \mu\text{m}$ に減少しました。患者2: 81歳の男性、中心黄斑厚(CMT)は $316 \mu\text{m}$ 、視力0.4でした。(E)黄色い丸はIVTA前のSCPの毛細血管瘤を示しています。(F)赤丸はIVTA前のDCPに毛細血管瘤があることを示しています。G、H) IVTA後のOCTA画像で、毛細血管瘤は消失しました。黄斑浮腫は改善し、CMTは $197 \mu\text{m}$ 、視力は0.4でした。患者3: 56歳の女性、CMT $376 \mu\text{m}$ 、視力1.2。(I)黄色い丸はIVTA前のSCPの毛細血管瘤を示しています。(J)赤丸はIVTA前のDCPに毛細血管瘤があることを示します。(K) SCPの毛細血管瘤が消失しています。(L)1つの毛細血管瘤は消失しましたが、もう1つは残存しています(赤丸)。CMT $261 \mu\text{m}$ 、視力1.2、黄斑浮腫は改善しました。

	Patient 1		Patient 2		Patient 3	
	SCP	DCP	SCP	DCP	SCP	DCP
Pre-treatment						
Post-treatment						

本研究ではOCTAを使用して、IVTAで治療されたDME眼の網膜微小循環の変化を記録しました。IVTA後のほとんどの象限で血管灌流に有意な変化はありませんでした。しかし、FAZエリアは大幅に拡大したため、さらなる検証が必要と考えます。最も特筆すべき点は、IVTA後のSCPおよびDCPにおける毛細血管瘤の数の減少が観察されたことです。毛細血管瘤の存在は、抗VEGF療法への反応とDMEの重症度を予測するために使用できるバイオマーカーです。いくつかの研究では、抗VEGF療法後の毛細血管瘤の減少が報告されていますが、最近のレトロスペクティブ研究では、抗VEGF療法に対する反応不良例において、大型や集簇した多数の毛細血管瘤の残存が関連していることが報告されています。私たちの研究では、抗VEGF療法または他のDME治療の病歴のある症例において、IVTA後毛細血管瘤の数が減少する可能性があることを示しました。IVTAは毛細血管瘤からの漏出によって引き起こされるDMEの患者に有効である可能性があります。IVTAは、抗VEGF療法後の遷延または頻発性DMEに有効である可能性があります。OCTAによる黄斑灌流の評価は有用であり、毛細血管瘤の分析はDMEの管理において重要な治療的役割を果たす可能性があると考えています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kato Fusae, Nozaki Miho, Kato Aki, Yasukawa Tsutomu	4. 巻 12
2. 論文標題 Retinal Microvascular Changes after Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3475 ~ 3475
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12103475	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤房枝、野崎実穂、加藤亜紀、安川力
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫におけるトリアムシノロン・アセトニド硝子体内投与前後の網膜微小循環
3. 学会等名 第76回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤諒太、加藤房枝、野崎実穂、安川力
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫に対する トリアムシノロンアセトニド 硝子体内注射の治療成績
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会
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
---------------------------	-----------------------	----

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