

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 23 年 4 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 年度～2011 年度

課題番号：22791655

研究課題名（和文） 加齢黄斑変性治療のもたらず総合的な QOL 改善効果と経済効率性の評価

研究課題名（英文） Comprehensive Assessment for improvement of QOL and effectiveness brought by AMD treatment.

研究代表者

田村 寛（TAMURA HIROSHI）

京都大学 医学研究科 助教

研究者番号：40418760

研究成果の概要（和文）：加齢黄斑変性やそれに類似した病態とも考えられている中心性漿液性脈絡網膜症や網膜色素線条に伴う脈絡膜新生血管などの病態に関する新たな知見が得られ、その病態への理解が深まった。白内障治療の QOL 改善効果と経済効率性の評価で得た知見を加齢黄斑変性の治療効果評価に応用することができた。加齢黄斑変性における傍眼発症と ARMS2 遺伝子多型の関連性から治療の経済評価につながる知見も得られた。

研究成果の概要（英文）：New findings of age-related macular degeneration or its relative disease such as central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization secondary to angioid streaks are found to understand the pathophysiologies of these disease. Experiences in comparative effectiveness research for cataract surgery were successfully applied to age-related macular degeneration treatment. New findings of effectiveness in treatment for AMD were also revealed from the relationship between second eye involvement of AMD and ARMS2 genotype.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 22 年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 23 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：加齢黄斑変性、QOL、脈絡膜新生血管

1. 研究開始当初の背景

従前より、先進国の最大の失明原因であった加齢黄斑変性は我が国においても急増している。また、治療に関しても 2004 年の光線力学療法開始で予後に望みが生まれ、治療を目的にした受診患者も急増している。さらに 2008 年末からは、初めて欧米で視力改善効果が証明された抗 VEGF 薬の硝子体注入薬も複数開始され、治療対象の患者は増える

一方である。ただ、いずれの治療方法においても使用される新薬は高額である上、月に一度など高頻度の治療が推奨されており、患者の自己負担は高くならざるを得ず、治療継続が困難で脱落する症例も多い。また、一症例あたりに要する医療費が高い上に対象患者も増えていると言う事実は、この疾患に関わる全体の医療費高騰を意味し、逼迫する医療財政の中では公的負担部分の増加はなかな

か期待できない。そうした中、米国や英国を中心に医療の経済効率性に関する研究が進められ、加齢黄斑変性に対する医療は他の医療と比較しても効率的であるとの報告もある (Brown DM, et al. NEJM)。一方、我が国の眼科領域における医療の経済効率性に関する研究は始まったばかりであり、現在進行中の白内障手術の経済効率性に関する多施設研究 (応募者も参加) などに限られている。医療制度や社会背景の違いに加え、加齢黄斑変性の表現型には遺伝的背景の違いに基づく人種差があり、治療反応性にも違いがあるため、我が国においてもこうした研究は改めて必要になると考えられる。

2. 研究の目的

先進国で最大の失明原因である加齢黄斑変性に対する有効な治療方法が確立されつつあるが、いずれの治療方法も高額の新薬の頻回使用に依存しており、治療の継続性に大きな問題が指摘されている。治療効果の客観的な QOL 改善効果や経済効率性の情報が得られれば、対象患者の治療継続の意欲向上が期待されるし、限られた医療財政の効率的配分の一つの指標にもなり得ると考えられる。また、遺伝子多型別のテーラーメイド治療の開始が間近に迫っており、テーラーメイド医療の経済効率性についても検証を加え、併せて加齢黄斑変性治療のもたらす総合的な QOL 改善効果と経済効率性の検証を目指す。

3. 研究の方法

京都大学黄斑疾患治療センターを受診し治療対象となった症例において、治療前後の QOL (効用値) を測定し、その変化量を元に質調整生存年数 (QALYs) を算出する。また、個別に要した医療費を求め、1QALYs 増加させるのに必要となった医療費を計算することで、加齢黄斑変性に対する治療の費用対効果を決定する。行なった治療プロトコルごとの群間比較も行い、効率性の高いプロトコルはどのようなものなのかを探る。また、実験的に始める予定の遺伝子多型に対応したテーラーメイド医療の経済効率性についても検討を加える。このようにして得られたデータを既に報告されている米国や英国のデータとも比較し、我が国における加齢黄斑変性に対する治療の総合的な QOL 改善効果の測定と経済効率性の評価をする。

1) QOL (効用値) の測定方法の決定

Time Trade Off method (TTO 法) や EQ5D、HUI3 のアンケートなど複数の方法を組み合わせる予定であるが、少数症例でのパイロットスタディーを経て最適な組み合わせを早期に決定する。

2) 治療前 QOL (効用値) の測定実施
上記を経て決定した測定方法を用い、実際には治療にかかわらない調査員による面接を行い、治療前の QOL (効用値) の測定を実施する。

3) ARMS 遺伝子の A69S 多型の測定
対象患者から採血を実施し、本研究室で開発済みの ARMS 2 遺伝子の A69S 多型の測定を行う一方、残りの血液から DNA を抽出し保存解析を行い、最終的に対象患者の遺伝子多型を決定する。

4) 加齢黄斑変性治療の実施
複数の医師の参加する症例検討会において治療方法を決定後、速やかに治療を実施する。

5) 治療後 QOL (効用値) の測定実施
治療後 3 ヶ月・1 年後・2 年後の時点で治療前と同様の方法により治療後 QOL (効用値) を測定する。

6) 各症例への治療及びデータ収集の継続
前年度から引き続き各症例への治療と各種診療データに加え、治療前後の QOL (効用値) 測定を継続する。

7) QOL (効用値) データの解析
効用値 × 生存年数 = 質調整生存年数 (QALYs) を算出し、治療によって患者本人が感じる QOL (効用値) がどれだけ上昇しさらに何年間持続できるかを求める。

8) 費用効用分析
実際に要した医療費を算定し、これを上記の QALYs で除すことで、¥/QALY で表される費用対効果を求める。統計学的処理を加えて、遺伝子背景別の費用対効果などを検討する。

4. 研究成果

この研究は、加齢黄斑変性治療のもたらす総合的な QOL 改善効果と経済効率性の評価を目的として計画された研究であり、加齢黄斑変性、中でも日本人に多いポリープ状脈絡膜血管症や類似した病態とも考えられている中心性漿液性網脈絡膜症、強度近視に伴う脈絡膜新生血管や毛細血管拡張症などへの抗 VEGF 療法の治療効果を行い、さらに病態観察を新開発の補償光学適応レーザー走査型顕微鏡や光干渉断層計も用い丹念に行い検討を加えた。一方で、眼科治療のもたらす QOL 改善効果と経済効率性の評価を行うことができた。具体的には、加齢黄斑変性の中でも定義が明確なポリープ状脈絡膜血管症を有する症例において、抗 VEGF 療法の効果 (TsujiKawa A, Jpn J Ophthalmol. 2010) や近視性脈絡膜新生血管に対する抗 VEGF 療法 2 年後の視力予後測定因子の検討 (Nakanishi H, Eye. 2011)、1 型毛細血管拡張症に対する抗 VEGF の治療効果 (Takayama K, Eye. 2010) を報告した。また、最新型の高解像度高速光干渉断層計による詳細な観察により判明したポリープ状脈絡膜血管症と

中心性漿液性網脈絡膜症の間の網膜微小変化の差違 (Ooto S, *Retina*. 2011) や、加齢黄斑変性におけるポリープ状病巣の発生 (TsujiKawa A, *Eye*. 2011) やコンフルエント軟性ドルーゼンを有する眼の微小網膜感度と形態変化の関連性 (Iwama D, *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010) を報告した。加齢黄斑変性の中でも定義が明確なポリープ状脈絡膜血管症を有する症例において、PEDF 遺伝子型による光線力学療法への反応性の違い (Nakata I, *Ophthalmology*. 2011) や病変の大きさと視力予後の関連性 (TsujiKawa A, *Graefes*. 2011)、光線力学療法と抗 VEGF 薬併用療法の治療成績 (Tomita K, *AJO*. 2011) について報告した。また、加齢黄斑変性における網膜形態所見と視力予後の関連性 (Akagi-Kurashige Y, *Graefes* 2012) や抗 VEGF 薬の治療成績 (Yamashiro K, *AJO* 2012) についても報告した。毛細血管拡張症の詳細で総合的な病態変化 (Takayama K, *Retina* 2012) を行い報告した。

また日本人に対する白内障治療の QOL 改善効果と経済効率性の評価 (ECCERT, *JJO*. 2011) を報告した。また、日本人の加齢黄斑変性における僚眼発症と ARMS2 遺伝子多型の関連性に関しては国内での学会報告で得られた新たな知見を加えた論文を英文誌に投稿し査読継続中である

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 13 件すべて査読有)

1. Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N. Idiopathic macular telangiectasia; microperimetry, retinal structure; photoreceptor inner and outer segment junction line; optical coherence tomography. *Retina* in press.

2. Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N. Factors Associated with the Response of Age-related Macular Degeneration to Intravitreal Ranibizumab Treatment. *Am J Ophthalmol*. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print] 10.1016/j.ajo.2012.01.010

3. Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N, Yoshimura N. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jan 31. [Epub ahead of

print] 10.1007/s00417-012-1928-5

4. Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, Nakayama Y, Yoshimura N. Treatment of Polypoidal Choroidal Vasculopathy with Photodynamic Therapy Combined with Intravitreal Injections of Ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):68-80.e1. Epub 2011 Sep 9. 10.1007/s00417-012-1928-5

5. Hiratsuka Y, Yamada M, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T; Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT). Cost-effectiveness of cataract surgery in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2011 Jul;55(4):333-42. Epub 2011 Jun 22. 10.1007/s10384-011-0041-3

6. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Nakata I, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Hayashi H, Otani A, Yoshimura N. Association of Lesion Size and Visual Prognosis to Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jun;151(6):961-972.e1. Epub 2011 Mar 31. 10.1016/j.ajo.2011.01.002

7. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N. Genetic Variants in Pigment Epithelium-Derived Factor Influence Response of Polypoidal Choroidal Vasculopathy to Photodynamic Therapy. *Ophthalmology*. 2011 Jul;118(7):1408-15. Epub 2011 Mar 24. 10.1016/j.ophtha.2010.12.011

8. Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, Ojima Y, Otani A, Tamura H, Yamashiro K, Ooto S, Yoshimura N. Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 2011 Mar;25(3):375-81. 10.1038/eye.2010.226

9. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Yoshimura N. Development of polypoidal lesions in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2011 Apr;25(4):481-8. Epub 2011 Jan 21. 10.1038/eye.2010.232

10. Ooto S, Tsujikawa A, Mori S, Tamura H,

Yamashiro K, Otani A, Yoshimura N.
Retinal microstructural abnormalities in
central serous chorioretinopathy and
polypoidal choroidal vasculopathy.
Retina. 2011 Mar;31(3):527-34.
10.1097/IAE.0b013e3181eef2db

11. Tsujikawa A, Ooto S, Yamashiro K,
Tamura H, Otani A, Yoshimura N.
Treatment of Polypoidal Choroidal
Vasculopathy with Intravitreal Injection
of Bevacizumab. Jpn J Ophthalmol. 2010
Jul;54(4):310-9. Epub 2010 Aug 11.
10.1007/s10384-010-0813-1

12. Iwama D, Tsujikawa A, Ojima Y,
Nakanishi H, Yamashiro K, Tamura H, Ooto
S, Yoshimura N. Relationship between
retinal sensitivity and morphologic
changes in eyes with confluent soft drusen.
Clin Experiment Ophthalmol. 2010
Jul;38(5):483-8. Epub 2010 Jun 25.
10.1111/j.1442-9071.2010.02294.x

13. Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro
K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N.
Intravitreal bevacizumab for type 1
idiopathic macular telangiectasia.
Eye (Lond). 2010 Sep;24(9):1492-7. Epub
2010 Apr 30. 10.1038/eye.2010.61

[学会発表] (計1件)

1. 岩永 聡、与崎マリ子、八木洋輔、原 肇
秀、室賀絵里、谷岡末樹、北岡 隆、築
城英子、田村 寛。弾性線維性仮性黄色腫
症患者の疫学調査ならびに ABCC 6 遺伝子
変異の解析：中間報告 I。第 43 回日本結合組
織学会学術大会 第 58 回マトリックス研究会
大会 2011 年 6 月 10 日 大分

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 寛 (TAMURA HIROSHI)

京都大学 医学研究科 助教

研究者番号：40418760