

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462737

研究課題名(和文) 糖尿病黄斑浮腫の形態別血流測定によるオーダーメイド治療の開発

研究課題名(英文) Individualization of treatment therapy for diabetic macular edema by laser speckle flowgraphy

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病黄斑浮腫は網膜血流の異常によって発症する病態であり、様々な治療法があるが、有効性は症例によって異なる。本研究ではレーザースペckル血流計を応用して網膜血流の変化を捉えることが出来たが、治療法による効果の違いまでを捉えることが出来ず、その適応と限界を確認するに留まった。一方、現時点での糖尿病黄斑浮腫の標準治療というべきVEGF阻害薬硝子体内投与において、前房水サンプルを用いてその治療感受性を検討した結果、眼球内のVEGF濃度および炎症性サイトカイン濃度が上昇している症例ほど治療感受性が高いことが判明した。

研究成果の概要(英文)：The main cause of diabetic macular edema is considered to be retinal vascular deficiencies, and there are various types of treatment therapies, and also the sensitivity to each therapy is known to be case-dependent. In this study, using laser speckle flowgraphy, we successfully evaluate the dynamic change of blood flow volume in the retinal vessels. However, unfortunately, dynamic change of retinal blood flow volume after each treatment did not correlate with visual or morphological prognosis. Thus the limitation of this study with evaluation of blood flow volume was clarified. While response to anti-VEGF therapy for diabetic macular edema varies individually, and baseline humor aqueous concentrations of inflammatory cytokines reflect the number of IVR injections in the loading phase required to resolve DME.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：糖尿病黄斑浮腫 血流

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病黄斑浮腫(DME)は網膜血管が器質的・機能的に障害されることで黄斑組織に浮腫を生じると考えられており、網膜血管の血流速度の低下がその病態を反映すると考えられている。一方DMEに対する根本的な治療はなく、いくつかの姑息的な治療が施行されているが、その感受性や予後は症例によって異なるため、治療の個別化に当たって、治療感受性の指標が期待されている。候補指標としては網膜血管の血流量と前房水のサイトカイン濃度が有力と考えられるが、不明な点が多い。

(2) レーザースペックル血流計(LSFG)は網膜全体の血流速度を反映すると考えられるゆらぎ値(MBR)を計測できるが、網膜血管の血流量の測定に適用出来るか不明である。

2. 研究の目的

(1) LSFG を用いて網膜血管における血流量の測定が可能であることを MBR をもとに算出した新たな Index である網膜血流量(RFV)を用いて証明する。

(2) DME に対する標準治療である VEGF 阻害薬治療において、RFV の変化動態を捉え、臨床的なパラメータ(視力および浮腫)との相関を算出し、予後因子になり得るかを検討する。

(3) DME に対する VEGF 阻害薬治療時に得られる前房水サンプル中のサイトカイン濃度を測定し、その変化動態と臨床的なパラメータとの相関を算出、予後因子になり得るかを検討する。

3. 研究の方法

(1) LSFG を用いて正常者の眼底血管における分岐部の分岐前の RFV 値が分岐後の RFV 値の和に等しいことを証明できれば、RFV 値が血流量を示す指標であることが証明できる。健康人 34 名の網膜細動脈の第一分岐部における前後の RFV 値の比を測定した。

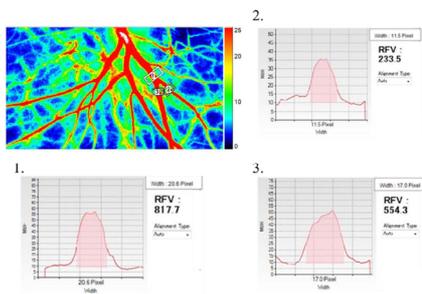


FIGURE 2. Measurement of venous junctions. Representative retinal image of ocular blood flow taken with laser speckle flowgraphy. Regions in the trunk vessel (white square 1) and daughter vessels (white squares 2 and 3) were manually selected in the images.

(2) 未治療の DME 患者 36 名に対し、VEGF 阻害薬注射を 3 回連続施行。施行前および施行後の RFV 値の比と浮腫軽減率および視力改善度との相関を解析した。

(3) 未治療の DME 患者 68 名に対し、VEGF 阻害薬である ranibizumab を浮腫が消退するまで毎月投与(最大 6 ヶ月)し、浮腫が消退し

た場合は毎月観察し、浮腫再発時に追加投与を行うプロトコールで治療を 6 ヶ月間継続する。浮腫が消退するまでの投与回数、および 6 ヶ月間での総投与回数を調査する。各症例に於いて初回投与時に前房水を採取し、炎症性サイトカインを含む生物活性因子の濃度を測定。1 回投与で浮腫が消退する症例と 6 回投与しても浮腫が消退しない症例とを比較検討する。

4. 研究成果

(1) RFV 値の分岐前後の総量比は等直線上にプロット出来ることがわかり、LSFG が網膜血管の血流指標となることが証明された。また計測に時間と技術を要し、微小面積での測定に限定されるものの、絶対血流量を測定出来るとされるレーザードップラー速度計(LDV)を用いた値との比較でも、有意な相関を証明でき、LSFG による RFV 値の血流量としての有用性を示すことが出来た。

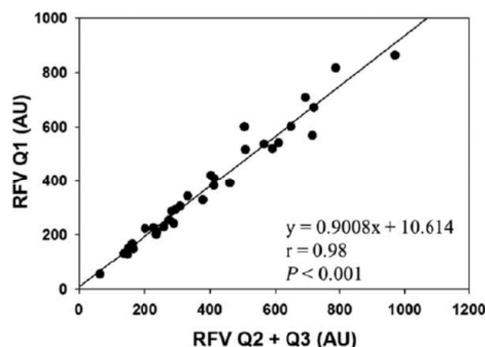


FIGURE 3. Linear correlation analysis of the relationship between retinal blood flow in a trunk vessel (Q1: y) and the sum of blood flow in its daughter vessels (Q2 + Q3: x).

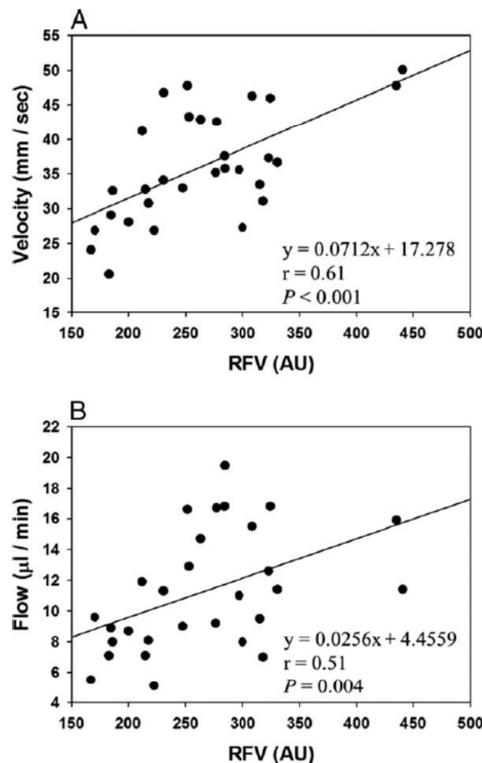
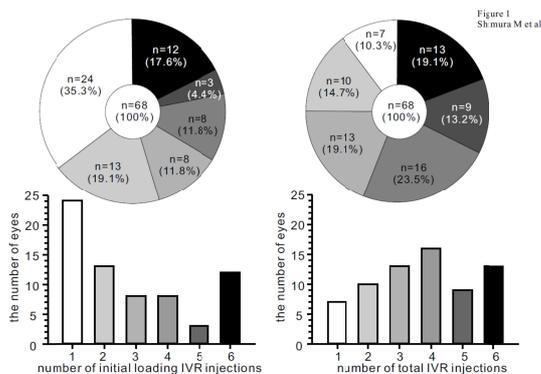


FIGURE 4. (A, B) Linear correlation analysis of the relationship between RFV in a retinal vessel (x), and retinal blood velocity and blood flow measured at the same site with laser Doppler velocimetry (y).

(2) VEGF 阻害薬施行後の RFV 値は視神経乳頭周囲の全網膜血流で $93.2 \pm 39.5\%$ 、中心窩脈絡膜血流で $85.5 \pm 30.5\%$ とわずかに低下の傾向があったが、浮腫軽減率 ($30.2 \pm 35.3\%$) や視力改善度 (-0.19 ± 0.32 logMAR) に対して有意な相関はみられず、浮腫の軽減効果に血流動態そのものは直接には関与していないことが判明した。これは網膜血流がその流量について血圧などの環境変化に対して自動制御されているという過去の報告をふまえると、妥当な結果といえるかもしれない。

(3) 6 ヶ月の観察期間に於いて、総投与回数は最低の 1 回が 7 症例、最高の 6 回が 12 症例であり、平均は 3.23 ± 1.32 回であった。また logMAR0.3 以上の視力改善を示したのは 19 症例 (27.9%)、平均の視力改善は -0.14 ± 0.19 logMAR であり、大規模研究のプロトコール (3 回の初期投与後に増悪時投与) と比べ、総投与回数は 1.6 回ほど少ないにも関わらず、視機能改善はほぼ遜色のない結果となった。1 回投与で浮腫が消退した薬剤感受性の高い症例は 24 例 (35.3%) に認められ、6 回投与しても浮腫が得られなかった薬剤感受性の低い 12 症例 (17.6%) に比べて、VEGF、PIGF、sVEGFR といった VEGF レセプター 1 活性に関わるサイトカインと、MCP-1、ICAM-1、IL-6、IP-10 という炎症性のサイトカインが有意に上昇していることが判った。



5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 15 件)

- Shimura, M., Yasuda, K., Minezaki, T. and Noma, H. Reduction of the frequency of intravitreal bevacizumab by posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* [Epub ahead of print], 2016. (査読あり)
- Noma, H., Yasuda, K., Minezaki, T., Watarai, S. and Shimura, M. Changes of retinal flow volume after intravitreal injection of bevacizumab in branch retinal vein occlusion with macular edema: a case series. *BMC Ophthalmol* [Epub ahead of print], 2016. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Cytokine kinetics after monthly intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion associated with macular oedema. *Ophthalmic Res* [Epub ahead of print], 2016. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Functional-morphological parameters aqueous flare and cytokines in macular oedema with branch retinal vein occlusion after ranibizumab. *Br J Ophthalmol* [Epub ahead of print], 2016. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K., Nakagawa, H., Motohashi, R., Kotake, O. and Shimura, M. Intravitreal ranibizumab and aqueous humor factors/cytokines in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* [Epub ahead of print], 2016. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Possible molecular basis of bevacizumab therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* [Epub ahead of print], 2016. (査読あり)
- Shimura, M., and Yasuda, K. Topical bromfenac reduces the frequency of intravitreal bevacizumab in patients with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 99: 215-9, 2015. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56: 1122-8, 2015. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Kuse, M., Yasuda, K. and Shimura, M. Photopic negative response in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Int J Ophthalmol* 35: 19-26, 2015. (査読あり)
- Yasuda, M., Shimura, M., Kunikata, H., Kanazawa, H., Yasuda, K., Tanaka, Y., Konno, H., Takahashi, M., Kokubun, T., Maruyama, K., Sato, N., Kakizaki, M., Sato, M., Tsuji, I., Miyata, Y. and Nakazawa, T. Relationship of skin autofluorescence to severity of retinopathy in type 2 diabetes. *Curr Eye Res* 40: 338-45, 2015. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 232: 127-135, 2014. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Vascular growth factor and its soluble receptors-1 and -2 in iris neovascularization and neovascular glaucoma. *Ophthalmologica* 232: 102-109, 2014. (査読あり)
- Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K. and Shimura, M. Role of soluble vascular

endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligand, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 3878-85, 2014. (査読あり)

- . Shiga, Y., Asano, T., Kunikata, H., Nitta, F., Sato, H., Nakazawa, T. and Shimura M. Relative flow volume, a novel blood flow index in the human retina derived from laser speckle flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 3899-904, 2014. (査読あり)
- . Tsuda, S., Kunikata, H., Shimura M., Kunikata, H., Aizawa, N., Omodaka, K., Shiga, Y., Yasuda, M., Yokoyama, Y. and Nakazawa, T. Pulse waveform analysis of normal population using laser speckle flowgraphy. *Curr Eye Res* 39: 1207-15, 2014. (査読あり)

[学会発表](計 18 件)

- . Shimura M., Motohashi R, Yasuda K. and Noma H. Vitreous concentrations of cytokines indicates visual prognosis after vitrectomy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Annual Meeting of ARVO, Seattle USA, 2016.5. (一般講演)
- . Noma H, Yasuda K. and Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in diabetic macular edema Annual Meeting of ARVO, Seattle USA, 2016.5. (一般講演)
- . Shimura M. How to manage traumatic rupture of eye ball. Annual Meeting of Chinese Ocular Fundus Disease Society 2016 International Retina Forum, Xiamen China, 2016.4. (シンポジウム)
- . Shimura M. Topical Drug Delivery. World Ophthalmology Congress 2016, Guadajajara Mexico, 2016.2. (シンポジウム)
- . Noma H, Yasuda K. and Shimura M. Cytokine kinetics between ranibizumab and aflibercept in central retinal vein occlusion associated with macular edema. AAO 2016, Las Vegas USA, 2015.11. (一般講演)
- . Shimura M. Treatment Strategy for Diabetic Macular Edema/Pathology and Management of Diabetic Macular Edema, Japan-Korea Ophthalmology Joint Seminar, Fukuoka Japan, 2015.10. (シンポジウム)
- . Shimura M., Yasuda K., Ryosuke M, Kotake O, Nakagawa H, and Noma H. Dynamic change of aqueous concentrations of cytokines and their receptors during the clinical course of ranibizumab treatment in diabetic macular edema. Annual Meeting of ARVO, Denver USA, 2015.5. (一般講演)
- . Noma H, Yasuda K., Nakagawa H, Ryosuke M, Kotake O, Goto H, and Shimura M. Change of cytokines in recurred patients after

injection of intravitreal ranibizumab for branch retinal vein occlusion with macular edema. Annual Meeting of ARVO, Denver USA, 2015.5. (一般講演)

- . Shimura M. Advancing the Standard of Care in Wet Age-Related Macular Degeneration (wet AMD). The 17th Taipei International Symposium of Ophthalmology, Taipei, Taiwan, 2014.12. (シンポジウム)
- . Shimura M., Motohashi R, Minezaki T, Matsuda R, Yasuda K., Noma H, and Goto H. Comparative evaluation of dynamic change of aqueous concentrations of VEGF receptors between ranibizumab and aflibercept in patients with wet AMD. AAO 2014, Chicago USA, 2014.10. (一般講演)
- . Shimura M. Intravitreal aflibercept injection for diabetic macular edema Primary results. Macular Disease Expert Forum. Singapore, 2014.10. (シンポジウム)
- . Shimura M. DME: A VIVID look into the aflibercept clinical trials. Macular Disease Expert Forum. Singapore, 2014.10. (シンポジウム)
- . Shimura M. Pathogenesis and future treatment for diabetic macular edema. Novartis DME Global Meeting 2014. Zurich Switzerland, 2014.6. (シンポジウム)
- . Shimura M., Watarai S, Kanemaki T, Ofusa A, Yasuda K. and Noma H. Changes of arterial and venous blood flow velocities at retinal bifurcations. Annual Meeting of ARVO, Fort Lauderdale USA, 2014.5. (一般講演)
- . Tanaka A, Motohashi R, Minesaki T, Yasuda K., Noma H, and Shimura M. Dynamic change of aqueous concentrations of VEGF and its soluble receptors during the treatment of aflibercept in patients with age-related macular degeneration. Annual Meeting of ARVO, Fort Lauderdale USA, 2014.5. (一般講演)
- . Shimura M., Watarai S, Kojima N, Yasuda K. and Noma H. Drop of blood flow velocity in retinal artery at branch portion in non-proliferative diabetic retinopathy. World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo Japan, 2014.4. (一般講演)
- . Noma H, Yasuda K., Matsuda R, Minezaki T, Motohashi R, Watarai S, Kojima N, Goto H and Shimura M. Hemodynamics after intravitreal injection of bevacizumab in macular edema with branch retinal vein occlusion. International Congress of Ophthalmology in Tokyo, Tokyo Japan, 2014.4. (一般講演)
- . Shimura M., Watarai S, Yasuda K., Muramatsu D, Goto H, and Noma H. Bevacizumab suppresses retinal blood flow to reduce macular thickness in diffuse diabetic macular edema. Annual Meeting of ARVO, Fort

Lauderdale USA, 2013.5. (一般講演)

〔図書〕(計 15 件)

- ・ 志村雅彦 「糖尿病黄斑症」 南江堂眼科疾患最新の治療 2016-2018: 227-8, 2016
- ・ 志村雅彦 「網膜血管閉塞症: 動脈硬化のある高齢者に多く動脈閉塞は予後不良」 特集 知っておきたい眼科の最新治療 メディカル朝日 4 月号 pp27-29, 2015
- ・ 志村雅彦 「難治性糖尿病黄斑浮腫に対する治療方針」 抗 VEGF 治療セミナー あたらしい眼科 32(4): 517-518, 2015
- ・ 志村雅彦 「糖尿病網膜症に対する薬物療法」 糖尿病網膜症の診断と治療 月刊糖尿病 7(10): 67-76, 2015
- ・ 志村雅彦 「黄斑浮腫に対する硝子体手術」 硝子体手術の功罪 臨床眼科 69(1): 48-53, 2015
- ・ 志村雅彦 「DME に対する抗 VEGF 療法」 抗 VEGF 療法の適応拡大 眼科グラフィック 4(2): 184-190, 2015
- ・ 志村雅彦 「網膜血管閉塞症: 動脈硬化のある高齢者に多く動脈閉塞は予後不良」 特集 知っておきたい眼科の最新治療 メディカル朝日 4 月号 pp27-29, 2015
- ・ 志村雅彦 「難治性糖尿病黄斑浮腫に対する治療方針」 抗 VEGF 治療セミナー あたらしい眼科 32(4): 517-518, 2015
- ・ 志村雅彦 「糖尿病性網膜症の画像診断」 糖尿病性網膜症 Update 週刊医学のあゆみ 255(2): 161-67, 2015
- ・ 志村雅彦 「薬物治療(抗 VEGF 抗体、ステロイド)」 糖尿病黄斑浮腫の診療の進歩 DM Network 4: 7-8, 2015
- ・ 志村雅彦 「VIII 器械の使い方、キャリブレーション、セットアップ: 各種レーザー」 江口秀一郎編 眼科外来処置・小手術クローズアップ MEDICAL VIEW 社 pp200-205 2014.
- ・ 志村雅彦 「Pattern Scanning Laser (PASCAL)」特集・網膜レーザー光凝固治療の進化 あたらしい眼科 31(1): 3-10. 2014.
- ・ 志村雅彦 「抗 VEGF 抗体以外の薬物療法」 特集・糖尿病黄斑浮腫 眼科 56(4): 483-490, 2014.
- ・ 志村雅彦 「糖尿病黄斑浮腫の治療のコツ」 臨床眼科 68(4): 425-431, 2014
- ・ 志村雅彦 「網膜血管病変に対する治療の未来」 日本眼科学会雑誌 118(11):905-906, 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:

権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

安田 佳奈子 (YASUDA Kanako)
東京医科大学・医学部 講師
研究者番号: 70647461