

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462641

研究課題名(和文) 加齢黄斑変性に対するQOL向上をめざした個別化治療の研究

研究課題名(英文) Investigation of individualized treatment for AMD patient with QOL improvement

研究代表者

大島 裕司(Oshima, Yuji)

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号：00536237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：AMDの治療経過と既存の遺伝子多型との関連を検討したが、視力変化と遺伝子多型との関連は認められなかった。しかし、中心窩網膜厚変化とCFHのrs1061170が網膜厚と関連が認められた。この遺伝子は炎症と関連しており、慢性的な炎症が治療効果に影響を与えていることが示唆された。アジア人に多くみられるAMDの一型であるPCVに対して前向きに行ったアフリベルセプト治療では、治療1年で有意な視力および解剖学的改善が得られ、有効な治療法であることが認められた。またAMD治療前後において治療前の視力にかかわらず、QOLが有意に向上しており現在の治療法は有効であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Although there was no correlation between visual acuity change after AMD treatment and genetic polymorphism, there was significant correlation between central retinal thickness change and genetic polymorphism. The effect of anti-VEGF therapy for AMD patient may concern to inflammation, because this polymorphism related to inflammation. The visual acuity and central macular thickness after aflibercept treatment with polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) patient, one type of AMD, improved significantly compared to baseline. This result suggested that aflibercept mono therapy is effective for PCV treatment. The score of QOL of AMD patient was significantly improved after anti-VEGF treatment. This results suggested that anti-VEGF therapy for AMD patients are effective morphologically and functionally.

研究分野：医歯薬学

キーワード：眼科学 分子生物学 眼生化学

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性 (AMD) は、視力予後が不良の難治性疾患で、失明原因の上位を占める疾患群であり、高齢化社会が進行中の我が国をはじめとした先進国において、成人の失明や視力低下の主因となっている。現在、AMD に対する根本的な治療はなく、その病因解明は社会的急務である。AMD の病態は網膜下に伸展した脈絡膜新生血管とそれに伴う出血、滲出、そしてその線維性瘢痕が視力低下の主因である。特に滲出型 AMD の特殊型としてポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) があり、アジア人に多く、日本では滲出型加齢黄斑変性の 30-65% を占めるとされている。滲出型 AMD の疾患関連遺伝子としては、CFH (Complement factor H; 1q32) や LOC387715/HTRA1 (10q26) の報告がある。これらの遺伝子を日本人で検討した報告では現段階では再現性が乏しく、一致した見解には至っていない。我々は今までに、これら遺伝子多型と滲出型 AMD の関連性、および新たに 2 つの遺伝子多型との関連を報告している (Arakawa S, Oshima Y et al, Nature Genetics.; 43(10): 1001-1004. 2011)。またこれら既報の遺伝子多型と PCV やそれ以外の典型 AMD などとの病型との関連性や種々の治療の効果と遺伝的背景、および病型との関連性は一致した見解が得られていない。

AMD の病態である網膜下の脈絡膜新生血管の発症には、血管内皮増殖因子 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) が関わっていることが明らかになっており、本邦でも VEGF をターゲットとした抗血管新生薬が 2008 年に認可され現在では病型によっては治療のスタンダードとなってきている。2012 年に新たな抗 VEGF 薬としてアフリベルセプトが認可された。この薬剤は、VEGF のみならず胎盤成長因子 (PlGF) を抑制し、既存薬と同様に滲出型 AMD に対して有効な薬剤である。日本人に対する有効性も示されているが、AMD の 1 病型でありアジア人に多く認められるポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する有効性は不明であり今後病型および個人背景による治療効果の違いを検討する必要がある。

通常、AMD の治療効果を検討する際、視力を視標として検討を行う。我が国では少数視力を用いることが多いため、視力を対数変換し log MAR 視力として検定に用いる。その際、0.3logMAR 視力の変化を改善、もしくは悪化とすることが多い。この方法では 0.01 が 0.02 改善した場合でも 0.6 が 1.2 に改善しても同じ 0.3logMAR の改善である。しかし、この差は実際の生活では大きな違いであることは言うまでもない。このため視力とい

う尺度のみならず、視覚に関連した QOL 尺度として広く使われている NEI VFQ-25 を用いて QOL を考慮した最適な個々人の治療法を検討し、今後の個別化治療への応用を考える必要がある。

本研究では、当院における多数の症例を対象とし、日本人 AMD の抗 VEGF 療法感受性に対する遺伝的背景を調査し、また病型による治療効果および QOL 向上への効果を検討し、今後の個別化治療への応用を図る。

2. 研究の目的

加齢黄斑変性 (AMD) は視力予後不良の難治性疾患である。現在治療の主流である抗 VEGF 療法は、今まで視力改善が皆無であった治療の中では画期的な治療法のひとつであるが、視力改善維持するためには継続的治療が必要であり、まだまだ難治症例が多い。AMD の発症に直接関与する遺伝子の存在は明らかではないが、近年種々の遺伝子多型との関連が報告されている。本研究では AMD 患者から採取した血液より DNA を抽出し、抗 VEGF 療法に対する感受性や AMD の進展に影響を及ぼす SNP を解析し、その関連性を検討する。特に欧米に比べ、滲出型 AMD の特殊型である PCV の割合は欧米の約 5 倍とアジア人で多く、我が国では滲出型の約半数を占める疾患である。近年抗血管新生療法をはじめとする種々の治療法が登場し、治療可能な症例も散見されるが依然視力改善は困難である。今回我々は、難治性 AMD に対して遺伝的背景の検討および病型別による治療反応、QOL の変化を調査し、患者個々人に合わせた新しい個別化治療を検討したい。

3. 研究の方法

(1) 加齢黄斑変性患者のラニズマブ硝子体投与後の治療経過の検討と遺伝的危険因子の検討

九州大学大学院医学研究院眼科学分野 AMD の専門外来で、研究期間中に抗 VEGF 薬硝子体投与による治療を受けた患者で文書による同意を得られた成人の血液サンプルを収集し、各サンプルの臨床所見、年齢、性別、治療歴、合併症、生活歴、家族歴などを含んだデータベースを作成した。聞き取り調査の対象者の中で、本遺伝子解析研究用の採血に同意された方に対し、従来報告のある既知の候補遺伝子 (CHF, HTRA-1, ELOVL4, FBLN5, BF, CFB, CFI, LIPC, ARMS2, C2) を用いて SNP 解析を行う。具体的には、九州大学大学院医学研究院眼科学分野において末梢血より DNA を抽出し、遺伝子領域を中心に同定された SNP を用い各群間での相関解析を行った。治療感受性良好群と不良群に対する一塩基多型 (SNPs) を比較し、AMD 治療に対する感受性関連遺伝子を探した。

(2) PCV に対するラニズマブ硝子体内投与の検討

九州大学病院 AMD 専門外来にて PCV と診断され、アフリベルセプトを用いた前向き研究に文書による同意が得られた 50 名の患者を登録する。登録期間は研究初年度の 1 年間とする。治療は 1 ヶ月毎の 3 回連続投与（導入期）の後に 2 ヶ月後との固定投与を行い、治療開始後 6 ヶ月後、12 ヶ月後の視力変化、中心窩網膜厚、ポリープ状病巣の退縮率、異常血管網の退縮率を検討する。また、年齢、視力、罹患期間、網膜病変領域等の患者背景因子により層別解析を行う。また有害事象の検討を行って、薬剤の安全性を考察する。

(3) AMD 治療における視力と QOL の関連の検討

視覚に関連した QOL 尺度として広く使われている NEI VFQ-25 日本語版を用いて、AMD 治療による視力改善効果と QOL 改善効果、患者満足度調査の相関を検証することにより、AMD に対する治療が生活の質に与える影響を検討する。治療開始前と 3 ヶ月後、12 ヶ月後において VFQ-25 を施行し、視力改善度と VFQ-25 スコアの関連を検討し、AMD 治療における QOL の関連を検討する。

4. 研究成果

(1) 加齢黄斑変性患者のラニズマブ硝子体内投与後の治療経過の検討と遺伝的危険因子の検討

既存の遺伝子多型と治療後 1 年での治療経過との関連を検討したが、視力の変化に関しては有意な関連みられなかった。しかし、中心窩網膜厚の変化と CFH の間に関連が認められた。SNP では CFH の rs1061170 が網膜厚と関連が認められた。この SNP は炎症と関連があることが知られており、治療効果に炎症が危険因子として関連していることが示唆された。(表 1)

表 1

Characteristic	CFH rs1061170				P-value
	GG	GT	TT	All	
Total number of patients (n/%)	2 (2%)	18 (22%)	58 (74%)	78 (100%)	
Age (mean)	78.5 ± 7.8 yrs	73.1 ± 7.8 yrs	75.1 ± 7.8 yrs	74.8 ± 7.8 yrs	0.53
Female (%)	1/2 (50%)	6/18 (33%)	23/58 (39%)	30/78 (38%)	0.83
Diabetes (n/%)	1/2 (50%)	3/18 (16%)	11/58 (19%)	15/78 (19%)	0.66
Hypertension (n/%)	1/2 (50%)	8/18 (44%)	27/58 (46%)	36/78 (46%)	0.95
Smoking ever (n/%)	2/2 (100%)	11/18 (61%)	22/58 (38%)	45/78 (57%)	0.3
Eyes with predominantly classic lesions (% of gradable lesions)	1/2 (50%)	5/18 (28%)	15/58 (26%)	19/78 (24%)	0.85
Greatest Linear Dimension of lesions (mean μm)	9980 ± 400 (SE)	9125 ± 1600 (SE)	5885 ± 2420 (SE)	5775 ± 2325 (SE)	0.039
Pre-treatment Best Corrected Visual Acuity (BCVA)	0.32 ± 0.40 (SE)	0.34 ± 0.25 (SE)	0.33 ± 0.26 (SE)	0.33 ± 0.26 (SE)	0.9
Post-treatment BCVA at 3 months	0.33 ± 0.38 (SE)	0.48 ± 0.29 (SE)	0.43 ± 0.35 (SE)	0.44 ± 0.28 (SE)	0.59
Post-treatment BCVA at 6 months	0.33 ± 0.38 (SE)	0.50 ± 0.33 (SE)	0.42 ± 0.32 (SE)	0.43 ± 0.32 (SE)	0.66
Post-treatment BCVA at 12 months	0.08 (SE)	0.41 ± 0.25 (SE)	0.35 ± 0.34 (SE)	0.35 ± 0.32 (SE)	0.15
Pre-treatment Central Retinal Thickness (CRT) (mean μm)	749 ± 529 (SE)	358 ± 130 (SE)	380 ± 102 (SE)	383 ± 154 (SE)	0.13
Post-treatment CRT at 3 months (mean μm)	651 ± 358 (SE)	239 ± 57 (SE)	252 ± 69 (SE)	239 ± 101 (SE)	0.01
Post-treatment CRT at 6 months (mean μm)	416 ± 225 (SE)	232 ± 27 (SE)	264 ± 51 (SE)	267 ± 39 (SE)	0.08
Post-treatment CRT at 12 months (mean μm)	387 (SE)	300 ± 36 (SE)	281 ± 81 (SE)	287 ± 121 (SE)	0.001

(2) PCV に対するラニズマブ硝子体内投与の検討

50 名の PCV 患者を登録し、アフリベルセプト単独療法 (IVA) を行った。IVA は月に 1 回の連続 3 回の導入期およびその後 2 ヶ月毎の固定投与を行った。平均 logMAR 視力は治療前 0.33 から 1 年後

には 0.12 へ有意に改善(p<0.0001)し、97.6% で改善維持が得られた(図 2)。また平均中心窩網膜厚も 356 μm から 239 μm に有意に改善した(p<0.0001)。有害事象は 6 例(12%)で認められ、薬剤が直接影響したと考えられるものはなかった。

図 1

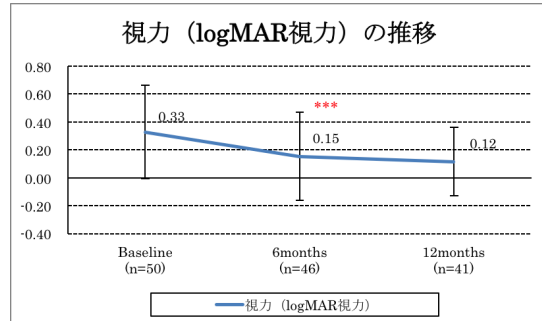
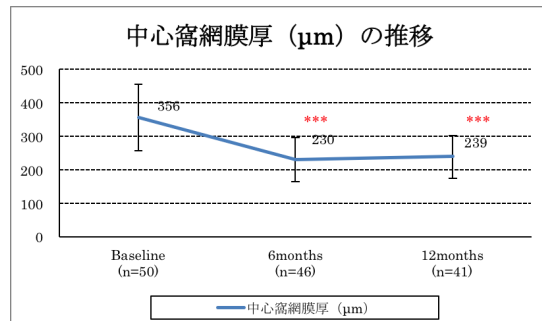


図 2



(3) AMD 治療における視力と QOL の関連の検討

ラニズマブ治療開始前、3 ヶ月後、12 ヶ月後に VFQ-25 を行い、そのスコアと視力などのデータとの関連を検討した。視力および VFQ-25 のスコアともに治療前に比べて 3 ヶ月後、12 ヶ月後ともに有意に改善が得られた(p<0.0001)。ベースラインからの視力の変化量と VFQ-25 の変化量には 3 ヶ月、12 ヶ月後ともに有意な相関が認められた。ベースラインの小数視力 0.6 以上の視力良好群と 0.6 未満の視力不良群に分けると、治療後 3 ヶ月では視力良好群では VFQ-25 変化量との相関は認められなかったが、12 ヶ月後には視力良好、不良両群とも有意な相関が認められた。このことからベースラインの視力にかかわらず、ラニズマブ治療にて QOL が改善することが示された。

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)

Yuji Oshima, Kenichi Kimoto, Noriko Yoshida, Kimihiko Fujisawa, Shozo Sonoda, Toshiaki Kubota, Toshinori Murata, Taiji Sakamoto, Shigeo Yoshida, Koh-hei Sonoda,

Tatsuro Ishibashi. One-year Outcomes Following Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese Patients: The APOLLO Study. *Ophthalmologica (in printing)*. 査読有り

Shinojima A, Sawa M, Sekiryu T, Oshima Y, Mori R, Hara C, Sugano Y, Kato A, Asato H, Yuzawa M, Gomi F, Ogura Y, Ishibashi T, Nanri T, Yasukawa T.

A Multicenter Randomized Controlled Study of Antioxidant Supplementation with Lutein for Chronic Central Serous Chorioretinopathy.

Ophthalmologica. 2017;237:159-166. 査読有り (DOI:10.1159/000455807)

Momozawa Y, Akiyama M, Kamatani Y, Arakawa S, Yasuda M, Yoshida S, Oshima Y, Mori R, Tanaka K, Mori K, Inoue S, Terasaki H, Yasuma T, Honda S, Miki A, Inoue M, Fujisawa K, Takahashi K, Yasukawa T, Yanagi Y, Kadonosono K, Sonoda KH, Ishibashi T, Takahashi A, Kubo M.

Low-frequency coding variants in CETP and CFB are associated with susceptibility of exudative age-related macular

degeneration in the Japanese population.

Hum Mol Genet. 2016 Nov

15;25(22):5027-5034. 査読有り doi:

10.1093/hmg/ddw335.

〔学会発表〕(計 5件)

Yuji Oshima, Satomi Shiose, Kumiko Kano, Shigeo Yoshida, Tatsuro Ishibashi, Koh-hei Sonoda. Two-year

Outcomes following Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese Patients. 32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Singapore

2017/03/03

Yuji Oshima, R Mori, M Ohji, T Ishibashi, for the PMS AMD Investigators.

Intravitreal Aflibercept in Wet Age-Related Macular Degeneration Patients From Japan: Interim 6-Month Outcomes of J-PMS. 10th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-Retina Society (APVRS), Bangkok, Thailand

2016/12/9

Yuji Oshima, Satomi Shiose, Miho Yasuda, Kumiko Kano, Shintaro Nakao, Shigeo Yoshida, Tatsuro Ishibashi, Koh-hei Snoda. Two-year outcomes following intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients.

American Society of Retina Specialists 34th Annual Meeting, San Francisco, USA 2016/08/09-14.

Yuji Oshima, Kenichi Kimoto, Noriko Yoshida, Kimihiko Fujisawa, Shozo Sonoda,

Toshiaki Kubota, Toshinori Murata, Taiji Sakamoto, Koh-hei Sonoda, Tatsuro Ishibashi. One-year Outcomes following Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese Patients: The APOLLO study. ARVO, Seattle, USA

2016/05/03

Yuji Oshima, Satomi Shiose, Miho Yasuda, Kumiko Kano, Shintaro Nakao, Shigeo Yoshida, Tatsuro Ishibashi. One-year

Outcomes Following Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese Patients. 15th EURETINA, Niece, France

2015/09/20.

〔図書〕(計 0件)

〔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

大島 裕司 (OSHIMA, Yuji)

九州大学病院・眼科・特任准教授

研究者番号: 00536237

(2) 研究分担者

石橋 達朗 (ISHIBASHI, Tatsuro)

九州大学病院・病院長

研究者番号: 30150428

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者 ()