

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462651

研究課題名(和文) 網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管が治療抵抗性を示す原因の解明

研究課題名(英文) Research on the cause of occult choroidal neovascularization showing treatment resistance

研究代表者

尾辻 剛 (Otsuji, Tsuyoshi)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：90343673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：滲出型加齢黄斑変性の発症には血管内皮増殖因子(VEGF)が深く関与するとされ、現在のところ抗VEGF薬の硝子体内投与が有効な治療法となっている。滲出型加齢黄斑変性の一病型であるoccult CNVは、脈絡膜新生血管が網膜色素上皮の下に発育するタイプであり、この中には従来の抗VEGF薬が効果を示すものと、そうでないものが混在している。occult CNV症例の脈絡膜厚を分析し治療効果との関係を前向きに検討したところ脈絡膜厚の厚い群では薄い群に比べ治療効果が高い傾向にあった。薄い群では病態にVEGFの関与が少ない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Vascular endothelial growth factor (VEGF) is considered to be deeply related to the occurrence of exudative age-related macular degeneration (AMD). Currently, intravitreal injection of anti-VEGF drugs is effective for the disease. AMD with occult choroidal neovascularization (CNV), which is a type of AMD, has CNV under the retinal pigment epithelium. AMD with occult CNV is capable of being divided into two groups according to its responsiveness to anti-VEGF drugs. One is the CNV that have good response to the drugs and the other is the CNV that is resistant to the drugs. We analyzed the choroidal thickness of each case with occult CNV and assessed prospectively if the choroidal thickness has relevance to the effectiveness of the treatment. As a result, we found the case with thick choroid responded to the treatment better than the case with thin choroid. In conclusion, it is suggested that VEGF is less involved in the pathogenesis of AMD with thin choroid than that with thick choroid.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 ポリープ状脈絡膜血管症 中心性漿液性脈絡網膜症

## 1. 研究開始当初の背景

近年の高齢化に伴い滲出型加齢黄斑変性が増加している。この疾患は黄斑部網膜に脈絡膜からの血管新生をきたす疾患で、中心視野を失うことにより文字の読み書きができなくなるなど生活の質が著しく障害される、いわゆる社会的失明となる疾患である。Vascular endothelial growth factor (VEGF) が脈絡膜新生血管の発生に深く関与しており、現在のところ抗 VEGF 薬の硝子体内投与と光線力学的療法(PDT)が治療の柱であるが、いずれも新生血管を消失させることはできないため原則的に進行をくい止める治療法であり完全な視力回復は非常に困難である。

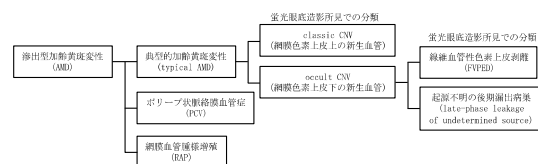
滲出型加齢黄斑変性は、典型加齢黄斑変性 (typical AMD) と、特殊型としてポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) と網膜血管腫様増殖 (RAP) に分類され、typical AMD は臨床的に脈絡膜新生血管が網膜色素上皮の下に発育するものを occult CNV、網膜色素上皮を越えてその上まで発育するものは classic CNV と分類されている (図 1)。これらの病型によって治療反応性が異なることが、我々のグループをはじめとして国内外の研究で明らかとなってきた。

occult CNV はいずれの治療法にも反応がやや悪いことが我々のグループの最近の調査<sup>1,2)</sup>によって明らかになってきた。しかしながら occult CNV の中でも抗 VEGF 療法が著効する症例も存在し、臨床的に occult CNV との所見がみられる症例の中に 2 つの異なった病型が混在している可能性があると思われる。occult CNV はフルオレセイン蛍光眼底造影所見上、fibrovascular pigment epithelial detachment (FVPED) と late-phase leakage of undetermined source (LLUS) に分類される。FVPED は比較的早期から顆粒状の過蛍光がみられ、造影後期まで持続的な組織染と緩慢な蛍光漏出がみられる。これに対し LLUS は造影早期には蛍光漏

出源は不明であるが、造影後期に至って境界不明瞭な淡い蛍光漏出がみられる。この LLUS の中に抗 VEGF 療法が著効する症例が存在するとの印象がある。

また PCV は網膜色素上皮下に異常血管網が拡がり、その先端にポリープ状血管ができる加齢黄斑変性の一亜型である。この異常血管網には抗 VEGF 療法が効果的であるとされている<sup>3)</sup>。ポリープ状病巣が自然退縮すると異常血管網のみとなり、通常は蛍光眼底造影で異常血管網が確認できるが、時に境界不明瞭な淡い過蛍光を示すことがある。このような症例でポリープ状病巣が自然退縮した後初めて診断を受けると LLUS との鑑別が非常に困難となると予想される。光干渉断層計 (OCT) を用いて脈絡膜を観察すると typical AMD に比べ、PCV では脈絡膜厚は厚く描出されることがわかってきた。この手法を用いれば、真の LLUS とポリープ状病巣が退縮したため LLUS 様の所見を持つ PCV は鑑別できる可能性があると考えた。

図 1：滲出型加齢黄斑変性の分類



## 2. 研究の目的

臨床的にフルオレセイン蛍光眼底造影にて LLUS の所見が得られた症例に OCT を施行し、typical AMD に相当する脈絡膜厚を示す群と PCV に相当する脈絡膜厚を示す群が存在することを証明する。またこの 2 群で臨床経過や治療効果に差異があることを前向きに検討する。

また AMD を自然発症する NRF2 欠損マウス<sup>4)</sup>の組織像をみると脈絡膜新生血管は網膜色素上皮下に存在し、occult CNV のモデルといえる。AMD を発症した NRF2 欠損マウスの VEGF 濃度を測定したり、抗 VEGF 薬

を投与し治療効果を判定し、NRF2 欠損マウスと VEGF との関わりについて検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 関西医科大学附属滝井病院眼科を受診した加齢黄斑変性患者のうちフルオレセイン蛍光眼底造影にて LLUS の所見が得られた症例を対象とした。これらの患者に説明の上、同意を得られた患者に OCT を施行し、脈絡膜の所見および脈絡膜厚を測定した。

これらの症例に対して光線力学的療法 (PDT) や抗 VEGF 療法、あるいは両者の併用療法といった従来の治療を行った。この際の治療方針は、厚生労働省 網脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班が作成した「加齢黄斑変性の治療指針」に従い決定した。治療後 1 か月おきに OCT を、3 か月おきに蛍光眼底造影を行い、治療効果を判定した。

(2) AMD を自然発症する NRF2 欠損マウスの眼球を摘出し、occult CNV のモデルマウスとなりうることを確認した。このモデルマウスと、classic CNV のモデルであるレーザー過照射による脈絡膜新生血管モデルマウスで網膜内 VEGF 濃度や抗 VEGF 薬の治療効果に差がないかを調べた。

### 4. 研究成果

(1) フルオレセイン蛍光眼底造影にて LLUS の所見が得られた症例の脈絡膜厚を測定したところ、脈絡膜厚が厚い群と薄い群に大別できた。これらの 2 群でその抗 VEGF 薬の治療効果を比較したところ厚い群ではやや良好であったものの有意差はなかった。

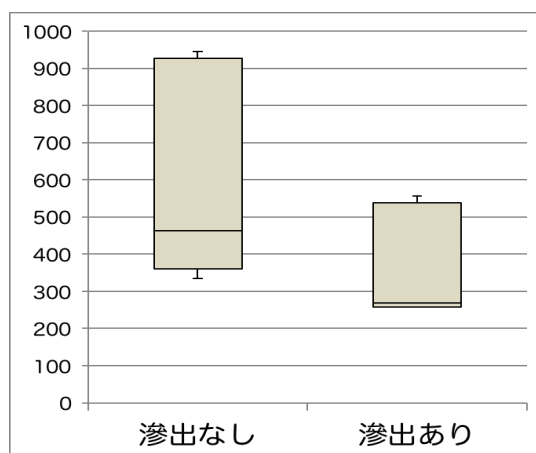
現時点では抗 VEGF 薬が無効であった症例に対しては、効果は劣るものの光線力学的療法 (PDT) が治療の選択肢となる。脈絡膜厚が薄く抗 VEGF 薬が効果不十分であった AMD の症例に対し PDT を施行し、その効果について検討した。治療後 6 か月での滲出の完全消失率は 82% であり、治療後は概ね 1 年間は抗 VEGF 薬が休薬できることがわかっ

た。また病変部が大き過ぎて PDT が困難な症例に対する PDT の変法として、ironing PDT という手法を開発し良好な成績であることを報告した。

また AMD と同様に網膜下に滲出をきたす疾患として中心性漿液性脈絡網膜症があるが、この疾患は脈絡膜循環のうっ滞によって脈絡膜厚が厚くなることが知られている。今回の研究成果をもとに中心性漿液性脈絡網膜症においても抗 VEGF 薬が有効である可能性を考え、関西医科大学倫理委員会の承認のもと、中心性漿液性脈絡網膜症に対して抗 VEGF 薬を投与し、その効果を確認した。その結果有意な視力改善はみられなかったものの、全例で滲出は軽減し 50% の症例で完全に消失した。また投与前の脈絡膜厚が厚いもののほど抗 VEGF 薬の効果が高かった(図 2)。

図 2 : 滲出性変化と投与前脈絡膜厚

縦軸は投与前脈絡膜厚 ( $\mu\text{m}$ )。投与後に滲出が消失したものは投与前脈絡膜厚が有意に厚かった。P<0.05: Mann-Whitney U test



(2) NRF2 欠損マウスおよびレーザー過照射による脈絡膜新生血管モデルマウスで網膜内 VEGF 濃度を測定検討したが、当初に想定した結果とならなかったため、実験系の改善など行い引き続き研究を継続する予定である。

<引用文献>

- 1) 正健一郎、尾辻剛、津村晶子、他：加齢黄斑変性 occult 脈絡膜新生血管に対する光線力学療法：臨床眼科 64,1921-1925,2010.
- 2) Otsuji T, Nagai Y, Sho K, et, al. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration(AMD). Clin Ophthalmol.7,1487-1490,2013.
- 3) Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et, al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol. 92:70-73,2007.
- 4) Zhao Z, Chen Y, Wang J, et, al. Age-related retinopathy in NRF2-Deficient Mice. PLoS ONE. 6,e19456,2011.

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1件)

Otsuji T, Sho K, Tsumura A, Koike N, Nishimura T, Takahashi K. Three-year results of a modified photodynamic therapy procedure (Ironing PDT) for age-related macular degeneration patients with large lesions. Clin Ophthalmol.10, 431-436, 2016. 査読あり  
DOI : 10.2147/OPHTH.S102171

[学会発表](計3件)

- 1) 境友起夫、尾辻剛、津村晶子、小池直子、三木克朗、山田章悟、西村哲哉、高橋寛二. 抗 VEGF 薬のスイッチバックが有効であった滲出型加齢黄斑変性の2例. 第55回日本網膜硝子体学会総会. 2016年12月2日~4日. ベルサール渋谷ガーデン(東京)
- 2) 尾辻剛、小池直子、津村晶子、境友起夫、西村哲哉、高橋寛二. 抗 VEGF 薬に反応

不良の滲出型加齢黄斑変性に対する PDT の効果の検討. 第33回日本眼循環学会. 2016年7月22日~23日. アクロス福岡(福岡)

- 3) 小池直子、尾辻剛、津村晶子、平本裕盛、西村哲哉、高橋寛二. 慢性中心性漿液性脈絡網膜症に対するアフリベルセプト硝子体内投与の効果. 第119回日本眼科学会総会. 2015年4月16日~19日. ロイトン札幌、さっぽろ芸術文化の館、札幌市教育文化会館(札幌)

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾辻 剛 (OTSUJI, Tsuyoshi)  
関西医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90343673

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )