福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

Microaneurysm density in residual oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular oedema

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2023-08-03
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 山田, 優貴
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/0002000011

別紙様式第４号（第３条，第５条関係）

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏　　名	やまだ　ゆたか 山田　雄貴
学位論文題目	Microaneurysm density in residual oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular oedema (糖尿病黄斑浮腫に対する抗 VEGF 薬投与後の残存浮腫における毛細血管瘤評価)		

【研究の目的】

糖尿病黄斑浮腫（以下 DMO）は、糖尿病患者に視力低下を引き起こす主要な合併症の１つである。近年、血管内皮増殖因子（以下 VEGF）を眼内で抑制する治療として、抗 VEGF 薬硝子体内投与が開発され、DMO 治療のゴールドスタンダードとなっている。この治療のデメリットとして再発による頻回注射、それに伴う高額な治療費や頻回受診等の社会経済的な問題がある。また症例によって治療効果にも差があり、効果の悪い症例に対する新たな知見が望まれている。

毛細血管瘤は糖尿病眼合併症の初期から形成され、DMO の病態に関わっているとされている。従来毛細血管瘤に対してはレーザー光凝固が行われてきたが、網膜の部位によってはレーザーによる瘢痕で視力低下が起きることが問題視されていた。さらに眼底に無数に広がる毛細血管瘤のうち、どの毛細血管瘤がレーザーの治療適応なのかについてもはっきりとした知見はない。

そこで DMO 患者において抗 VEGF 薬投与後の薬効反応性を毛細血管瘤に着目して画像解析を行い、治療効果の悪い症例における特徴を調べた。

【方法】

2015 年 4 月から 2017 年 3 月までに当院で DMO に対して抗 VEGF 薬治療を受けた、20 歳以上の 2 型糖尿病患者 73 名 73 眼を後ろ向きに観察し画像解析を行った。

毛細血管瘤の同定にはフルオレセイン蛍光眼底造影（以下 FA）を行った。網膜光干渉断層系（以下 OCT）で黄斑を中心として 6mm×6mm のマップを作成し、FA と重ね合わせることで浮腫と毛細血管瘤の位置関係を明瞭にした。単回治療後 1 カ月時点で 500μm 以上の浮腫（OCT マップ上で白色の領域）が残存した群（残存群）と消失した群（消失群）において、重ね合わせ画像から毛細血管瘤密度を計算し群間比較を行った。

【結果】

年齢性別や糖尿病に関連する全身状態に群間差は無かった。

500μm を超える浮腫の面積（$p<0.0001$）と中心網膜厚（$p<0.0001$）は注射後に有意に減少した。また矯正視力も有意に改善した（$p<0.0001$）。注射前において、残存群の白領域の面積（$p=0.0014$）は消失群よりも有意に大きく、白領域の毛細血管瘤数（$p=0.0035$）も有意に多かった。治療前に白面積が大きい程、残存する白面積も広かった($p<0.0001$, $R2=0.449$)。治療 1 か月後に残存した白領域の毛細血管瘤密度は、治療前の消失群（$p=0.031$）、残存群（$p=0.026$）の白領域の毛細血管瘤密度、また残存群の投与後浮腫改善領域（$p=0.0001$）における毛細血管瘤密度よりも有意に高かった。

【考察】

中心網膜厚や視力改善に関しては抗 VEGF 薬治療が果たす役割は大きく、今回の研究でも同様に DMO 治療の第一選択として疑いない結果だった。理想的には単回の治療で浮腫が完全に消失するのが望ましいが、実際には引き切らない症例が多く、今回の検討で

も約66%の症例で浮腫が残存した。
残存浮腫の追加治療が行われたため、残存群では消失群と比較して注射回数が多かった。中心網膜厚と視力の群間差は初回治療から6か月後には失われており、治療回数が増えることの有用性を示唆するものと考える。しかし残存浮腫である白領域の大きさは6カ月後でも残存群の方が大きく、さらに視力低下に大きくかかわる中心窩を含む浮腫の割合は6カ月時点でも約20%である点等、単回での反応が良い症例と比較すると予後が悪い可能性が示唆された。
抗VEGF薬に抵抗する残存浮腫における病態を探るため、治療前後で毛細血管瘤の密度を測定し比較した。残存浮腫内ではその他の領域と比較して毛細血管瘤密度が有意に高く、毛細血管瘤からの局所的漏出が抗VEGF薬抵抗性に関わっている可能性がある。
治療前後の浮腫の面積は残存群で有意に大きかった。またその面積の大きさは治療前後で有意な正の相関があった。浮腫面積の大きさは残存浮腫の発生と密接に関連しており、早期つまり浮腫拡大前の医療介入は残存浮腫形成を防ぐ可能性がある。
なぜ残存浮腫部の毛細血管瘤が抗VEGF薬に反応しづらいかはまだ不明である。網膜虚血を反映すると考えられているびまん性DMOは毛細血管瘤からの漏出を主とする局所性DMOと比較して、網膜虚血の程度が強いと報告されている。また抗VEGF薬治療後の中心網膜厚減少は末梢虚血と有意に相関するという報告もある。このことから毛細血管瘤からの漏出は網膜の虚血によるVEGF産生とは独立して起きるとする説もなりたち得る。また抗VEGF薬は毛細血管瘤の漏出を抑制し得るが、漏出の強い毛細血管瘤の抑制には効果不十分であるという考え方もできる。
本研究の限界はフルオレセインの副作用を懸念し、治療後のFAが施行できていないことである。抗VEGF薬治療後の毛細血管瘤の動態は、その発生と消失を含むターンオーバーの解析が有益と考える。今後その点を踏まえたさらなる解析が必要である。
【結論】
抗VEGF治療後に残存した局所浮腫の領域には、治療前において毛細血管瘤が高密度に存在していた。抗VEGF薬に反応性の低い毛細血管瘤が、治療後の残存浮腫の形成に関与していることが示唆される。

備考　1　※印の欄は、記入しないこと。
2　学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000字程度にまとめタイプ等で印字すること。
3　図表は、挿入しないこと。