

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
「成人眼科検診による眼科疾患の重症化予防効果  
及び医療経済学的評価のための研究」

分担研究報告書  
「加齢黄斑変性に対する眼科検診の有用性評価」

研究分担者 田村 寛 京都大学国際高等教育院附属  
データ科学イノベーション教育研究センター 特定教授

研究要旨

日本における加齢黄斑変性に対する眼科検診の有用性評価については、研究分担者（田村）らによる 2015 年の報告（Tamura.H. Plos One 2015）等があるが、その後、診療実態の変化・社会情勢の変化・エビデンスの蓄積などの前提条件の変化が大きく、最新のデータを踏まえた検討が必要となっている。

検査機器としては、造影剤を用いずに新生血管の評価が可能な光干渉断層血管撮影（OCT Angiography が保険収載（診療報酬請求コード D256-3）され、より安全で頻回な新生血管評価が可能となっている。治療としては、ラニビズマブよりも作用範囲が広く、活性持続期間も長くなったアフリベルセプトが 2012 年末に販売された。研究当時は十分なエビデンスがなかったが、現時点では事実上の標準治療となるとともに、エビデンスの蓄積も進み、本研究で用いる重要なパラメータとして採用が可能となっている。また、高齢化に伴う治療対象症例が増加した上に、アフリベルセプトの対象疾患の拡大もあり、薬価も継続的に引き下げられてきた。また、これらの抗 VEGF 薬の使用実績をまとめた報告も世界各地から積極的に行われており、最長で 10 年間の治療成績も得られるようになっている。本研究では、これらのデータを整理し、本格的な加齢黄斑変性に対する眼科検診の有用性評価に耐えうるエビデンスの構築を目指した。

A. 研究目的

複数の新薬の登場や種々の検査器械の進歩の恩恵を受けて、加齢黄斑変性(AMD)に対する診療はこの数年でさらに大きく変容した。改善のエビデンスを有する治療方法の登場で治療の質の改善とともに対象症例も大きく拡大し、AMD による新たな失明者が 10 年間で半減したとの報告が出るなど社会的にも大きく貢献しているが、必要と

される医療費の単価と治療頻度の双方が相対的に高いため、その医療経済的側面へも注目も高まる一方となっている。AMD 治療の費用対効果や検診も含めた疾患マネジメント全般に対する検討も継続的に実施されてはいる。本研究では、日本における特殊性を加味したうえで、なるべく長期のエビデンスを加齢黄斑変性に対する眼科検診の有用性評価に耐えうるエビデンスの構築を

目指した。

## B. 研究方法

造影剤を用いずに新生血管の評価が可能な光干渉断層血管撮影 (OCT Angiography) の、AMD における CNV 検出力について詳細な検討を行った。

その上で、報告されている論文などの精査を行い、治療としては、エビデンス構築がすすむアフリベルセプトの治療成績を集積する一方で、長期成績については使用実績の長いラニビズマブに関する報告を収集し整理した。これらの作業の中で、可能な限り日本人の AMD・ポリープ状脈絡膜新生血管 (PCV) に関する報告に関しては、それらを優先してデータを抽出・整理を実施し、情報をまとめた。

## C. 結果

造影剤を用いずに新生血管の評価が可能な光干渉断層血管撮影 (OCT Angiography) に関しては、AMD における CNV 検出に非常に有用であることが確認できただけでなく、さらに「OCT Deep Learning」を用いた OCT Angiography では、類似疾患である近視性脈絡新生血管の描出も可能であることを報告した。(Sawai Y. et al. Scientific Reports. in press.)

世界標準ともみられていたルセンティスと比べ、VEGF-A に加えて VEGF-B・PlGF (胎盤成長因子) にも結合親和性を有し拮抗作用・効果が強く、半減期も長く、治療回数が少なく済み、患者ならびに医療従事者の治療行為に関する負担が格段に軽減され、さらに薬価も低いアフリベルセプトに関する治療成績は研究分担者らによる、4

年間の成績報告が最長のものであった。その報告では、アイリーア治療開始 1 年目には平均 7 回、2 年目以降 4 年目までの間は、平均 2.5 回の治療が実施され、全体の内 4 割の症例で、改善した視力を維持できていた。(Nishikawa, K. et al. Sci Rep (2019).)

日本における AMD に対する抗 VEGF 治療の長期成績としては、九州大学からのラニビズマブ治療の 5 年間の治療成績に関する報告がなされている。その報告では、治療 1 年後に視力は回復しているものの、3 年後、4 年後、5 年後には治療開始時よりも悪化しているとのことであった (Wada I. et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019)。

日本に限定せずに世界での報告に目を向けると、ラニビズマブとアフリベルセプトを区別せずに、10 年間の治療成績を分析した報告があり、初年度に平均 5.4 回の抗 VEGF 投与が実施され、その後は毎年 4.0 ~ 4.3 回の追加投与が行われていた。長期にわたると、視力回復軍も増える一方で、悪化軍も増えるとしており、個別にみると、成績に幅があるとのことであった。10 年後も治療を継続していたのは 12.6% (585 例中 74 例) であり、ベースラインでは、10% が両側性の AMD を有しており、その片側性 AMD 中、17% が 5 年後に反対眼に抗 VEGF 治療を受けているとのことであった (Brynskov T. et al. Acta Ophthalmol. 2020)。

10 年には至らない一方で、特に追跡開始時に質の高い管理がされていた研究の長期成績も追加報告がされている。ラニビズマブの米国での承認時に実施された ANCHOR, MARINA, HORIZON の各研究

コホートを、当初の研究終了後には PRN 治療に切り替えたうえで、経過を追った SEVEN-UP study では、7 年経過報告が報告されている。全体の 1/3 は良好な視力経過をたどった一方、1/3 は悪化していた。約半数はベースライン時と変化なかった

(Rofagha Set al. Ophthalmology. 2013)。また、この SEVEN-UP study では当初の治療対象となった眼の反対眼の経過についても報告されており、平均 3.4 年の治験終了後期間の間に平均 7.3 回の抗 VEGF 剤投与を受けていた。ベースライン時に両眼に滲出性 AMD を認めた全体の 35% の被験者の 7 年目には、治験眼の視力が 82% で改善し、試験眼の平均最終視力も改善していた。この群では、7 年目に 88% の症例で、各反対眼よりも重度の黄斑萎縮が少なかった (Bhisitkul RB et al. Ophthalmology. 2016)。

また、日本では保険適応がなく、使用が困難なベバシズマブとルセンティスの比較をしている CATT study でも、5 年間の追加報告がだされ、臨床試験終了後平均 3.5 年の間に、平均受診回数は 25.3 回、平均治療回数は 15.4 回とのことである。5 年経過時には、臨床試験終了の 2 年時点での視力が維持できていなかった。ただし、全体の 50% の症例では、小数視力で 0.5 以上の視力は維持できていた。(Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group et al. Ophthalmology. 2016)。

また、経口サプリメントの効果を調査するために実施されている AREDS2 でも、日常診療で実施されている抗 VEGF 治療結果の 5 年成績が報告されており、平均 BCVA

は 1 年あたり約 1.5~2 文字減少していた。5 年後の BCVA は 1/2 の症例で 0.5 以上であったが、約 1/6 の症例では 0.1 以下であった (Keenan TD et al. Ophthalmol Retina. 2020)。

#### D. 考察

今回の検討の結果、造影剤を用いずに新生血管の評価が可能な光干渉断層血管撮影 (OCT Angiography)、が AMD における CNV 検出で効果を有することが確認された。

AMD に対する抗 VEGF 治療の成績はルセンティスを中心に最長 10 年までの報告が認められ、質の高い研究でも 5~7 年の報告があり、眼科検診の有用性評価に向けて有用なデータの収集が可能であった。一方、実臨床でシェアが拡大してきたアフリベルセプトの治療成績は最長 4 年の報告にとどまるが、幸い日本人におけるデータであり、眼科検診の有用性評価に向けて活用可能性が高いデータが得られた。

#### E. 結論

加齢黄斑変性に対する眼科検診の有用性評価に向けて、活用可能な各種エビデンスの蓄積が確認され、マルコフモデルを構築した眼検診の効果・費用対効果測定で使用可能なデータの収集が可能であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yuka Sawai, Manabu Miyata, Akihito Uji,

- Sotaro Ooto, Hiroshi Tamura, Naoko Ueda-Arakawa, Yuki Muraoka, Masahiro Miyake, Ayako Takahashi, Yu Kawashima, Shin Kadomoto, Yasuyuki Oritani, Kentaro Kawai, Kenji Yamashiro, and Akitaka Tsujikawa. Usefulness of Denoising Process to Depict Myopic Choroidal Neovascularisation Using a Single Optical Coherence Tomography Angiography Image. *Scientific Reports*. in press.
2. Balikova I, Postelmans L, Pasteels B, Coquelet P, Catherine J, Efendic A, Hosoda Y, Miyake M, Yamashiro K; ANGEL study group members, Thienpont B, Lambrechts D; ANGEL study group members. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019 Dec 17;4(1):e000273. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000273. eCollection 2019.
  3. Hosoda Y, Miyake M, Schellevis RL, Boon CJF, Hoyng CB, Miki A, Meguro A, Sakurada Y, Yoneyama S, Takasago Y, Hata M, Muraoka Y, Nakanishi H, Oishi A, Ooto S, Tamura H, Uji A, Miyata M, Takahashi A, Ueda-Arakawa N, Tajima A, Sato T, Mizuki N, Shiragami C, Iida T, Khor CC, Wong TY, Yamada R, Honda S, de Jong EK, Hollander AID, Matsuda F, Yamashiro K, Tsujikawa A. Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Commun Biol*. 2019 Dec 12;2:468. doi: 10.1038/s42003-019-0712-z.
  4. Helou S, Abou-Khalil V, Yamamoto G, Kondoh E, Tamura H, Hiragi S, Sugiyama O, Okamoto K, Nambu M, Kuroda T. Prioritizing Features to Redesign in an EMR System. *Stud Health Technol Inform*. 2019 Aug 21;264:1213-1217. doi: 10.3233/SHTI190419.
  5. Samar El Helou, Shinji Kobayashi, Goshiro Yamamoto, Naoto Kume, Eiji Kondoh, Shusuke Hiragi, Kazuya Okamoto, Hiroshi Tamura, Tomohiro Kuroda. Graph databases for openEHR clinical repositories, *International Journal of Computational Science and Engineering*, 2019 Vol.20 No.3, pp.281-298, 2019. DOI: 10.1504/IJCSE.2019.103955
  6. Hata M, Takahashi A, Nakata I, Tagawa M, Tamura H, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Kawashima Y, Miyata M, Oishi A, Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A. Efficacy of Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy Associated with and without Pachychoroid Phenotypes. *Ophthalmol Retina*. 2019 Jul 24. pii: S2468-6530(19)30442-7. doi: 10.1016/j.oret.2019.06.013.
  7. Helou, S., V. Abou-Khalil, G. Yamamoto, E. Kondoh, H. Tamura, S. Hiragi, O. Sugiyama, K. Okamoto, M. Nambu and T. Kuroda (2019). "Understanding the Situated Roles of EMR Systems to Enable Redesign: A Mixed-Methods Study." *JMIR Human Factors* 6 (3), e13812

8. Christopher German, Kaewalee Soontornmon, Phathai Singkham, Ratanachote Thienmongkol, Natirath Weeranakin, Hiroshi Tamura, Akihiro Nishi. A Systematic Review on Epidemiology and Promotion of Motorcycle Helmet Use in Thailand. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2019 31:5, 384-395
9. Helou, S.; Abou-Khalil, V.; Yamamoto, G.; Kondoh, E.; Tamura, H.; Hiragi, S.; Sugiyama, O.; Okamoto, K.; Nambu, M.; Kuroda, T. Understanding the EMR-Related Experiences of Pregnant Japanese Women to Redesign Antenatal Care EMR Systems. *Informatics* 2019, 6(2), 15; <https://doi.org/10.3390/informatics6020015>
2. 学会発表
10. 森雄貴, 三宅正裕, 大槻涼, 細田祥勝, 平木秀輔, 杉山 治, 田村 寛, 黒田知宏, 辻川明孝 深層学習を用いた眼底写真からの加齢黄斑変性自動診断における転移学習の有用性 第 73 回日本臨床眼科学会抄録集, p.17, 2019.10.24, 京都市
11. 中西悠太, 三宅正裕, 大槻 涼, 森 雄貴, 細田祥勝, 平木秀輔, 杉山 治, 田村 寛, 黒田知宏, 滲出性加齢黄斑変性の眼底写真診断における深層学習モデルの性能比較 辻川明孝, 第 73 回日本臨床眼科学会抄録集, p.28, 2019.10.24, 京都市
12. 山田昌和, 平塚義宗, 高野 繁, 川崎 良, 田村 寛, 北 善幸, 渡邊友之, 中野 匡, 横山徹爾, 詳細な眼科検査による本邦成人の眼疾患調査 第 73 回日本臨床眼科学会抄録集, p.28, 2019.10.24, 京都市
13. 渡邊友之, 平塚義宗, 高野 繁, 川崎 良, 田村 寛, 北 善幸, 中野 匡, 山田昌和 OCT を付加した眼科検診における緑内障精度評価 第 73 回日本臨床眼科学会抄録集, p.144, 2019.10.27, 京都市
14. 田宮良輔, 三宅正裕, 木戸 愛, 平木秀輔, 田村 寛, 辻川明孝 レセプトデータベース研究に向けた病名「加齢黄斑変性」の妥当性検証 第 70 回京大眼科同窓会学会(令和元年度), 2019.10.20, 京都市
15. 中西悠太, 三宅正裕, 大槻 涼, 細田祥勝, 平木秀輔, 杉山 治, 田村 寛, 黒田知宏, 辻川明孝 滲出性加齢黄斑変性の眼底写真診断における深層学習モデルの性能比較 第 70 回京大眼科同窓会学会(令和元年度), 2019.10.20, 京都市
16. 澤井結花, 宮田 学, 宇治彰人, 大音壮太郎, 大石明生, 田村 寛, 上田奈央子, 村岡勇貴, 三宅正裕, 高橋綾子, 田川美穂, 細田祥勝, 川島 祐, 加登本 伸, 織谷康之, 河合健太郎, 畑 匡侑, 山城健児, 辻川明孝 Deep Learning を用いた OCT Angiography による近視性脈絡新生血管の描出 第 70 回京大眼科同窓会学会(令和元年度), 2019.10.20, 京都市
17. 木戸 愛, 赤木忠道, 三宅正裕, 田村 寛, 池田華子, 亀田隆範, 須田謙史, 長谷川智子, 吉田都美, 川上浩司, 辻川明孝. レセプトデータベースを用いた本邦の気管支喘息患者における  $\beta$  遮断薬点眼の処方実態, 第 30 回日本緑内障学会抄録集, p.90, 2019.9.6, 口頭発表, 熊本市
18. 黒田知宏, 塩見紘樹, 上島一夫, 岩尾友秀, 田村寛, 木村剛. 西陣織 12 誘導心電布テックノセンサーER の評価(第一報) 12 誘導心電

図伝送を考える会抄録集 ICU と CCU  
p.222 43(4):2019

19. 木戸 愛、三宅正裕、平木秀輔、池田華子、田村 寛、辻川明孝 NDB サンプルングデータを用いた本邦における網膜動脈閉塞症の年間新規発症患者数調査 第 125 回京都眼科学会、京都市 2019 年 6 月 9 日
20. 田宮 良輔, 木戸 愛, 平木 秀輔, 三宅 正裕, 田村 寛, 辻川 明孝. レセプトデータベース研究に向けた病名「加齢黄斑変性」の妥当性検証. 日本眼科学会雑誌 (0029-0203)123 卷

臨増 Page197(2019.03)

21. 大音壮太郎、大石明生、高橋綾子、三宅正裕、宮田 学、田村 寛、西川慶一、山城健児、辻川明孝 当院黄斑外来における加齢黄斑変性治療の戦略と成績 第 125 回京都眼科学会、京都市 2019 年 6 月 9 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし