



Changes in choroidal imaging parameters following adalimumab therapy for refractory noninfectious uveitis

西庄，龍東

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8314号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008314>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Changes in choroidal imaging parameters following adalimumab therapy for refractory noninfectious uveitis

難治性非感染性ぶどう膜炎におけるアダリムマブ治療前後の脈絡膜構造指標変化の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
眼科学
(指導教員: 中村 誠 教授)

西庄 龍東

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であるアダリムマブ(ヒュミラ®, アッヴィ合同会社, 米国)は、非感染性の中間部、後部、または汎ぶどう膜炎(noninfectious intermediate, posterior and panuveitis: NIPPU)の治療薬として、2016年にアメリカ食品医薬品局で初めて承認された非ステロイド製剤である。しかしながら、ランダム化比較試験におけるアダリムマブの有効性については従来の生体顕微鏡検査所見のみを基に評価されてきたという問題がある。眼科臨床における近年の画像検査技術の進歩は著しく、最新の画像検査機器では非侵襲的に眼内組織を客観的かつ定量的に計測することができる、従来の生体顕微鏡検査で検出不可能な小さな眼内の変化を検出することができる。従って、眼内炎症の評価に非侵襲的な眼内画像検査機器を用いれば、活動性の NIPPU におけるアダリムマブの有効性をより正確にモニタリングできるかもしれないと考えた。

眼における脈絡膜は、視神經乳頭から鋸状線に広がる、血管を多く含む組織であり、眼内炎症の主座の一つとして知られている。組織学的に、脈絡膜はいくつかの層(ブルッフ膜、脈絡毛細血管板、ハラ一層、サトーラー層、上脈絡膜層)に分けられ、深部強調画像光干渉断層計(enhanced depth imaging optical coherence tomography: EDI-OCT)は、これらの脈絡膜層を忠実かつ非侵襲的に描出する。結果的に、EDI-OCT で取得した情報は、これまでに診断の補助やぶどう膜炎の疾患活動性の指標として用いられている。数ある脈絡膜の OCT 指標の中で、中心窓下脈絡膜厚(subfoveal choroidal thickness: SFCT)と脈絡膜の管腔と間質の領域比から導かれる指標の 2 つは脈絡膜の生体指標としてしばしば用いられている。

本研究では、我々はアダリムマブで治療された NIPPU 患者の眼を調査し、アダリムマブ治療導入後の疾患活動性モニタリングに脈絡膜 OCT 指標が利用できるか否かを判断するために、脈絡膜 OCT 指標におけるアダリムマブ治療の検討をすることとした。

方法

本研究は後ろ向き研究であり、神戸大学医学部附属病院にて難治性 NIPPU と診断され 2016 年 11 月から 2020 年 2 月までの期間にアダリムマブ治療が開始され、アダリムマブ治療導入後少なくとも 2 か月以上経過観察できた症例を対象とした。診療録より、年齢、性別、患眼、ぶどう膜炎の部位と原因、ぶどう膜炎の罹患期間、最高矯正視力(best-corrected visual acuity: BCVA)、眼圧、水晶体の状態、眼軸長、推定系球体濾過量、ぶどう膜炎の前治療、副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)や他の免疫抑制薬の併用、眼内炎症、OCT 指標(中心窓下脈絡膜厚[SFCT]と脈絡膜間質指数[choroidal stromal index: CSI])、有害事象の項目を抽出しその後の解析に用いた。ぶどう膜炎の原因是、診断基準を基に決定した。SFCT と CSI は次のように定義した。中心窓を通る EDI-OCT 画像の水平断は、スペクトラルドメイン光干渉断層計(スペクトラリスト®, ハイデルベルグエンジニアリング, 独国)を用いて取得した。SFCT は、中心窓における網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE)の外層から、脈絡膜・強膜界面までの垂直距離と定義した。CSI の算出は既報に則り、イメージ J ソフトウェア(version 1.51, アメリカ国立衛生研究所)を用いて行った。注目領域(region of interest: ROI)は、EDI-OCT 画像のグレースケールで決定選択した。ROI の上下の

境界は、中心窩における RPE の外層と、脈絡膜・強膜界面である。鼻側と耳側の境界は、中心窩を中心とし 3000 μ m の範囲とした。次に、無作為に選択した管腔 3 つ(長軸長>100 μ m)の OCT 信号値の平均を計算した。その値を、OCT 画像のノイズを最小限にするために最小値とした。それから、画像を 8bit に変換し局所範囲閾値で二値化した。その画像を RGB 画像に変換し、閾値ツールを用いて管腔領域を決定した。ROI の全脈絡膜領域、管腔領域(黒領域)、間質領域(白領域)を自動計測した。CSI は全脈絡膜領域に対する間質領域の割合と定義した。

主要評価項目は、ベースライン(アダリムマブ開始時)からアダリムマブ導入後 2 か月までの SFCT と CSI の変化とした。副次評価目的は、ベースラインからアダリムマブ導入後 2 か月までの前房細胞数、前房フレア、硝子体混濁の変化とした。統計解析には線形混合モデルを用い、P 値 0.05 未満を有意差ありとした。

結果

18 例 33 眼が本研究の対象となった。ぶどう膜炎の原因は、フォークト-小柳-原田病(Vogt-Koyanagi-Harada disease: VKHD)(42.4%)、自己免疫網膜症疑い(15.2%)、その他(サルコイドーシスもしくはペーチェット病)(12.1%)、分類不能のぶどう膜炎(30.3%)であった。

アダリムマブ導入後の全眼の解析では、SFCT の平均値は、ベースラインから 2 か月後で有意に減少したが(ベースラインは 309.7±113.1 μ m, 1 か月で 295.7±114.5 μ m, 2 か月で 275.2±98.8 μ m; P=0.002)、CSI の平均には有意な変化を認めなかった(ベースラインは 0.275±0.050, 1 か月で 0.273±0.068, 2 か月で 0.273±0.046; P=0.862)。ベースラインから 2 か月までの、前房細胞、前房フレア、硝子体混濁においてもそれぞれ有意な変化を認めなかった(それぞれ、P=0.211[前房細胞], P 値不定[前房フレア], P=0.678[硝子体混濁])。アダリムマブ治療導入後 2 か月では、全身体の有害事象は認めなかった。

サブグループ解析では、VKHD(P=0.007)および分類不能のぶどう膜炎の SFCT(P=0.034)はベースラインと比べてアダリムマブ導入後 2 か月で有意に減少した。一方、いずれのサブグループでも CSI は有意な変化を認めなかった(P=0.756[VKHD], P=0.088[分類不能のぶどう膜炎])。

考察

本研究では、難治性 NIPPU に対するアダリムマブ治療後の疾患活動性を脈絡膜 OCT 指標(SFCT および CSI)で評価可能かどうかにつき検討した。CSI はアダリムマブ治療導入後にほとんど変化を示さなかったが、SFCT はアダリムマブ治療導入後 2 か月で着実に減少した。

脈絡膜厚は最も研究されている脈絡膜の計測値の一つであり、中心窩下の脈絡膜厚である SFCT は様々な臨床研究で重要な脈絡膜 OCT 指標として使用されている。VKHD における脈絡膜は眼中炎症の主座として知られており、SFCT は VKHD の疾患活動性をモニタリングするのに適していると報告されている。我々の結果は既報と一致しており、VKHD 症例ではアダリムマブの治療効果が SFCT の減少という形で脈絡膜の変化に良く反映されていた。我々のデータからは分類不能のぶどう膜炎症例では SFCT をアダリムマブ治療効果の判定に使用できる可能性が残るが、実

臨床では VKHD を対象に SFCT を生体指標として用いることが最適と考えられる。

解剖学的には脈絡膜は脈絡膜血管と脈絡膜間質の二大要素で構成されており、OCT はこれらをそれぞれ管腔領域と間質領域として描出することができる。Agrawal らは、後部または汎ぶどう膜炎の疾患活動性をモニタリングするために、全脈絡膜領域に対する管腔領域の割合として定義した脈絡膜血管指数(choroidal vascular index: CVI)を用いており、これは我々の CSI と同じ情報を提供している(CSI=1-CVI)。一般に、脈絡膜間質は炎症細胞の浸潤によってその面積は拡大するので、血管ではなく間質の変化をより直感的に表現するする CSI を本研究では用いることにした。本研究のベースラインでの CSI が 0.275±0.050、Agrawal らの報告のベースラインでの CVI が 0.741±0.047 であり、本研究での間質領域に対する管腔領域の割合は既報と同等であった。我々の結果では、アダリムマブ治療導入後 2 か月間では治療反応性をモニタリングするうえで、CSI は良い生体指標とは言えなかった。川野らは、VKHD におけるステロイド治療に伴う CVI の変化を調査し、ベースラインと比べて治療 1 週間後 CVI は有意に増加するが、治療後 1 週から治療後 1 か月にかけては有意な変化を認めないことを報告している。Agrawal らもまた、VKHD に対するステロイド治療に伴う CVI の変化を調査し、ベースラインと比べて治療後 6-12 か月で有意に減少することを報告した。したがって、アダリムマブ治療の反応性の指標として CSI の評価が適している時期を明らかにするにはさらなる研究が必要である。

結論としては、本研究は難治性 NIPPU に対するアダリムマブ治療の短期的な効果の生体指標として OCT に基づく脈絡膜指標の一部が有用であることを示唆している。難治性 NIPPU に対する脈絡膜変化についての大規模な臨床試験が将来実施され膨大なデータが得られれば、難治性 NIPPU に対するアダリムマブやその他の生物学的製剤による治療をどのようにモニタリングすべきかについての新知見が得られると思われる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3165 号	氏名	西庄 龍東
論文題目 Title of Dissertation	Changes in choroidal imaging parameters following adalimumab therapy for refractory noninfectious uveitis		
難治性非感染性ぶどう膜炎におけるアダリムマブ治療前後の脈絡膜構造指標変化の検討			
審査委員 Examiner	主査 木戸本 理器 Chief Examiner 副査 伊藤 裕輔 Vice-examiner 副査 矢野 齊子 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

アダリムマブは、非感染性の中間部、後部、または汎ぶどう膜炎(noninfectious intermediate, posterior and panuveitis: NIPPU)の治療薬として、2016年にアメリカ食品医薬品局で初めて承認された非ステロイド製剤である。しかしながら、ランダム化比較試験におけるアダリムマブの有効性については従来の生体顕微鏡検査所見のみを基に評価されてきたという問題がある。我々はアダリムマブで治療された NIPPU 患者の眼を調査し、アダリムマブ治療導入後の疾患活動性モニタリングに脈絡膜の光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)指標が利用できるか否かを判断するために、脈絡膜 OCT 指標におけるアダリムマブ治療の検討をすることとした。

本研究は後ろ向き研究であり、神戸大学医学部附属病院にて難治性 NIPPU と診断され 2016 年 11 月から 2020 年 2 月までの期間にアダリムマブ治療が開始され、アダリムマブ治療導入後少なくとも 2 か月以上経過観察できた症例を対象とした。主要評価項目は、ベースライン(アダリムマブ開始時)からアダリムマブ導入後 2 か月までの OCT 指標(中心窓下脈絡膜厚[SFCT] と脈絡膜間質指数[choroidal stromal index: CSI])の変化とした。

18 例 33 眼が本研究の対象となった。ぶどう膜炎の原因は、フォークト・小柳・原田病(Vogt-Koyanagi-Harada disease: VKHD)(42.4%)、自己免疫網膜症疑い(15.2%)、その他(サルコイドーシスもしくはペーチェット病)(12.1%)、分類不能のぶどう膜炎(30.3%)であった。

アダリムマブ導入後の全眼の解析では、SFCT の平均値は、ベースラインから 2 か月後で有意に減少した(P=0.002)、CSI の平均には有意な変化を認めなかった(P=0.862)。サブグループ解析では、VKHD(P=0.007)および分類不能のぶどう膜炎の SFCT(P=0.034)はベースラインと比べてアダリムマブ導入後 2 か月で有意に減少した。一方、いずれのサブグループでも CSI は有意な変化を認めなかった(P=0.756[VKHD], P=0.088[分類不能のぶどう膜炎])。

本研究では、難治性 NIPPU に対するアダリムマブ治療後の疾患活動性を脈絡膜 OCT 指標(SFCT および CSI)で評価可能かどうかにつき検討した。CSI はアダリムマブ治療導入後にほとんど変化を示さなかつたが、SFCT はアダリムマブ治療導入後 2 か月で着実に減少した。

VKHD における脈絡膜は眼内炎症の主座として知られており、SFCT は VKHD の疾患活動性をモニタリングするのに適していると報告されている。我々の結果は既報と一致しており、VKHD 症例ではアダリムマブの治療効果が SFCT の減少という形で脈絡膜の変化に良く反映されていた。

後部または汎ぶどう膜炎の疾患活動性をモニタリングするために、全脈絡膜領域に対する管腔領域の割合として定義した脈絡膜血管指数(choroidal vascular index: CVI)を既報では用いており、これは我々の CSI と同じ情報を提供している(CSI=1-CVI)。本研究での間質領域に対する管腔領域の割合は既報と同等であったが、アダリムマブ治療導入後 2 か月間では治療反応性をモニタリングするうえで CSI は良い生体指標とは言えなかった。

結論としては、本研究は難治性 NIPPU に対するアダリムマブ治療の短期的な効果の生体指標として OCT に基づく脈絡膜指標の一部が有用であることを示唆している。難治性 NIPPU に対する脈絡膜変化についての大規模な臨床試験が将来実施され膨大なデータが得られれば、難治性 NIPPU に対するアダリムマブやその他の生物学的製剤による治療をどのようにモニタリングすべきかについての新知見が得られると思われる。本研究の知見は価値ある業績であり、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資

格があると認める。