

論 文 要 旨

Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration among Japanese patients

日本人加齢黄斑変性患者における

トリアムシノロン硝子体注入

伊藤 もと子

【序論および目的】

近年、欧米人の加齢黄斑変性(AMD)患者に対する不溶性ステロイドである triamcinolone acetonide (TA) の硝子体腔内注入は、短期的には視力は維持または改善し、重篤な合併症はなかったと報告されている。一方、AMD に対する他の治療法である光線力学的療法は、日本人と欧米人で治療効果に違いがみられることが報告されている。このことからTA 硝子体腔内注入の治療効果も人種間で違いがある可能性がある。本研究では日本人 AMD 患者における中心窩下の脈絡膜新生血管(CNV)に対する、TA の硝子体腔内注入の効果と術後合併症について検討する。

【対象および方法】

対象は鹿児島大学病院を受診した中間透光体に混濁がなく、中心窩下の CNV を有する日本人 AMD 患者 12 例 13 眼(男性 9 例 9 眼、女性 3 例 4 眼)。以下の 1~3 の既往があるものは除外した。1. 緑内障、裂孔原性網膜剥離、黄斑部網膜上膜、黄斑円孔、強度近視 2. CNV に対する網膜光凝固、光線力学療法 3. ステロイドレスポnder。年齢 65 歳~82 歳(平均 73.8 歳)、経過観察期間 9 ヶ月~21 ヶ月(平均 12.8 ヶ月)、術前視力は指数弁~0.2(平均 0.055, logMAR 1.61)、有水晶体眼 10 眼、偽水晶体眼 3 眼、平均眼圧 14.1 mmHg だった(Table 1)。

方法は患者の硝子体腔内に TA を 0.2ml (8mg) 注入し、治療前・治療後 6 ヶ月までは毎月・その後は 3 ヶ月ごとに視力・病変の大きさ・フルオレセイン蛍光眼底造影検査(FA)での漏出・眼圧・白内障の進行・他の合併症について調べた。

視力・眼圧の推移については Wilcoxon signed-ranks test、病変の大きさ・FA での漏出等の両群間の比較には Mann-Whitney U test を用い、すべて危険率 5%未満を有意とした。

【結 果】

視力

術後最高視力は改善が 9 眼、変化なしが 4 眼、悪化したものはなかった。術後最終視力は改善が 7 眼、変化なしが 5 眼、悪化が 1 眼だった(Table 2)。術後最高視力は術前に比べ有意に改善していた ($P < 0.05$)。術後 1 ヶ月・2 ヶ月・4 ヶ月 5 ヶ月 6 ヶ月で統計学的有意に改善していた。

病変の大きさとFAでの漏出

CNVの大きさは術後3ヶ月では改善が6眼・不変が7眼、術後6ヶ月では改善が3眼・不変が6眼・悪化が1眼、術後12ヶ月では改善が2眼・不変が5眼・悪化が1眼だった。FAの漏出は術後3ヶ月では改善(漏出の減少)が9眼・不変が3眼・悪化が1眼、術後6ヶ月では改善が5眼・不変が3眼・悪化が2眼、術後12ヶ月では改善が5眼・不変が3眼・悪化したものはなかった(Table 3)。症例をfigure2.に提示した。

眼圧

術後3ヶ月・術後最高眼圧で有意な上昇を認めた。その他の期間では統計学的有意な上昇はなかった(figure.3)。21mmHg以上に眼圧が上昇したものは13眼中7眼(53.8%)だった。全例眼圧下降薬にて眼圧を正常化でき、視神経・視野に緑内障性変化はなかった。

白内障

10眼中9眼(90%)で白内障の進行(後囊下混濁)がみられた。

他の合併症

術後感染症・裂孔原性網膜剥離はなかった。13眼中12眼(92.3%)に飛蚊症があったが、術後3ヶ月以上継続するものはなかった。

【結論及び考察】

AMDに対するTA硝子体腔内注入の効果を今回の我々の研究と欧米人でのデータで比較した。本研究では術後3カ月では改善9眼・不変4眼・悪化なし、Danisらは改善9眼・不変5眼・悪化2眼だった(Table 4)。Jonasらは術後3カ月で病巣の大きさは縮小傾向があったがFAの漏出に改善がなかったと報告しているが、本研究では術後3カ月では病巣の大きさもFAの漏出も改善していた。Jonasらは視力改善が術後1~3か月にみられ、66.7%で改善・15.5%で悪化と報告している。本研究では術後3カ月に53.8%で改善がみられ、悪化はなかった。これらのことからTA硝子体腔内注入により日本人は欧米人と同等かそれ以上の治療効果を得られると考えられる。

TA硝子体腔内注入にはいろいろな合併症があるが最も重篤な合併症は術後眼内炎である。TA硝子体腔内注入による眼内炎の確率は0.87%といわれている。本研究では術後眼内炎はなかった。抗生剤の使用と手術室での清潔な操作が感染症のリスクを減らしたのかもしれない。Gillesらは術後12ヶ月のTA群とコントロール群の白内障の進行に有意差はなかったと報告している。本研究では有水晶体眼の90%に白内障の進行がみられた。

Jonasら(TA注入量25mg)では52.0%で眼圧上昇を認めた。Gilliesら(TA注入量4mg)は41.3%で5mmHg以上眼圧上昇があったとしている。本研究(TA注入量8mg)では眼圧上昇が53.8%にみられたが、点眼薬で眼圧をコントロールできた。眼圧上昇はTAの硝子体腔内注入の合併症として頻度は高いが、治療可能な合併症と考えられる。

TAの硝子体腔内注入は、日本人においても、中心窩下CNVに対する治療の一つの選択肢になる可能性があることがわかった。今後はさらに症例数を増やし検討する必要がある。

(Ophthalmologica 220 : 118-124 2006年 掲載)

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 52 号		学位申請者	伊藤 もと子
審 査 委 員	主 査	乾 明夫	学 位	博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	上村 裕一	副 査	黒野 祐一
	副 査	津山 新一郎	副 査	橋口 照人

Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration among Japanese patients

(日本人加齢黄斑変性患者におけるトリアムシロン硝子体注入)

近年、欧米人の age-related macular degeneration (AMD) 患者に対する不溶性ステロイドである triamcinolone acetonide (TA) の硝子体腔内注入は、短期的には視力は維持または改善し、重篤な合併症はなかったと報告されている。一方、AMD に対する他の治療法では、日本人と欧米人で治療効果に違いがみられることが報告されている。このことから TA 硝子体腔内注入の治療効果も人種間で違いがある可能性がある。本研究では日本人 AMD 患者における中心窩下の choroidal neovascularization (CNV) に対する、TA の硝子体腔内注入の効果と術後合併症について検討した。

対象は鹿児島大学病院を受診した中心窩下の CNV を有する日本人 AMD 患者 12 例 13 眼 (男性 9 例 9 眼、女性 3 例 4 眼)。方法は硝子体腔内に TA を 0.2ml (8mg) 注入し、視力・病変の大きさ・フルオレセイン蛍光眼底造影検査 (FA) での漏出・眼圧・白内障の進行・他の合併症について調べた。

術後最高視力は術前に比べ有意に改善していた ($P < 0.05$)。術後 1 ヶ月・2 ヶ月・4 ヶ月 5 ヶ月 6 ヶ月で統計学的有意に改善していた。CNV の大きさは術後 3 ヶ月では改善が 6 眼・不変が 7 眼、術後 6 ヶ月では改善が 3 眼・不変が 6 眼・悪化が 1 眼、術後 12 ヶ月では改善が 2 眼・不変が 5 眼・悪化が 1 眼だった。FA の漏出は術後 3 ヶ月では改善 (漏出の減少) が 9 眼・不変が 3 眼・悪化が 1 眼、術後 6 ヶ月では改善が 5 眼・不変が 3 眼・悪化が 2 眼、術後 12 ヶ月では改善が 5 眼・不変が 3 眼・悪化したものはなかった。術後 3 ヶ月の眼圧・術後最高眼圧は術前に比べ有意な眼圧上昇を認めた。21mmHg 以上に眼圧が上昇したものは 53.8% だった。全例眼圧下降薬にて眼圧を正常化でき、視神経・視野に緑内障性変化はなかった。眼圧上昇は TA の硝子体腔内注入の合併症として頻度は高いが、治療可能な合併症と考えられる。90% で白内障の進行 (後囊下混濁) がみられた。術後感染症・裂孔原性網膜剥離はなかった。92.3% に飛蚊症があったが、術後 3 ヶ月以上継続するものはなかった。

AMD に対する TA 硝子体腔内注入の効果と今回の我々の研究と欧米人でのデータと比較したところ、本研究では術後 3 カ月では改善 9 眼・不変 4 眼・悪化なし、Danis らは改善 9 眼・不変 5 眼・悪化 2 眼だった。Jonas らは術後 3 カ月で病巣の大きさは縮小傾向があったが FA の漏出に改善がなかったと報告しているが、本研究では術後 3 カ月では病巣の大きさも FA の漏出も改善していた。Jonas らは術後最高視力が 66.7% で改善・15.5% で悪化と報告しているのに対し、本研究では 69.2% で改善、悪化はなかった。これらのことから TA 硝子体腔内注入により日本人は欧米人と同等かそれ以上の治療効果を得られると考えられる。TA の硝子体腔内注入は、日本人においても、中心窩下 CNV に対する治療の一つの選択肢になる可能性があることがわかった。

本研究は日本人 AMD 患者における中心窩下の CNV に対する、TA の硝子体腔内注入の視力・病変の大きさ・FA での漏出における効果と眼圧・白内障の進行・感染症等の合併症について検討した臨床的に有意義な研究である。その結果 TA の硝子体腔内注入は、日本人においても、中心窩下 CNV に対する治療の一つの選択肢となる可能性があることが示された。今後の滲出型 AMD に対する治療法の確立にも貢献すると考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 5 2 号		学位申請者	伊藤 もと子
審 査 委 員	主 査	乾 明夫	学 位	博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	上村 裕一	副 査	黒野 祐一
	副 査	津山 新一郎	副 査	橋口 照人

主査および副査の5名は、平成20年11月26日、学位申請者 伊藤 もと子君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 加齢黄斑変性 (AMD) では人種差があるようだが、眼科では他の疾患でも人種差があるのか。

(回答) 他の疾患でも人種差がある。ぶどう膜炎、網膜色素変性、緑内障などでも人種差がみられる。

質問2) もし、AMD で人種差があるのであれば欧米での治療データをそのまま参照できないのではないのか。

(回答) 欧米人と AMD の病型が少しちがうので、治療結果がそのまま日本人に当てはまるわけではない。AMD に対する他の治療法、光線力学的療法も日本人では欧米人よりも効果があるとされている。

質問3) 小数視力で2段階以上の回復とあるが、この段階とは何か。眼科では2段階という表現はよく用いられるのか。

(回答) 視力表での2列改善することを2段階の改善という。眼科では一般的に視力の変動を表すために用いられる。

質問4) 他の欧米での報告ではトリアムシノロンアセトニド (TA) の投与量が4mg~25mgと差があるが、なぜ8mgを選択したのか。

(回答) 本研究を開始したときは4mg~25mgの報告があり、25mgでも重篤な合併症がないとされていた。まだTA投与量については一定の見解が確立しておらず、本研究では25mgより少ない量でありより4mgよりもより効果的ではないかと8mgを選択した。現在では4mgが主流になっているが、TA投与量と効果についてははっきりと解明されていない。

質問5) TA投与量が多いと感染症などの合併症のリスクが高くなるから4mgが主流となっていると考えても良いか。

(回答) 治療効果に投与量による明らかな差がないことと、投与量が多いと合併症のリスクが高くなることから日本では4mgが主流になっていると考えている。

質問6) 今回萎縮型AMDではなく滲出型AMDを対象疾患としたのはなぜか。

(回答) 日本人では滲出型AMDが多い。また、滲出型AMDにある新生血管に対してTAの血管透過性の抑制・抗血管新生作用が期待されるため対象疾患とした。

質問7) AMDに人種差があるのであれば地域差(日本国内での北部と南部など)もあるのか。

(回答) 白人と黒人と黄色人種での人種差はあるが日本国内ではあまり大きな差はない。たとえば福岡県久山町と山形県舟形町での住民検診における加齢黄斑変性の有病率に大きな差はなかったことが報告されている。

質問8) ステロイドの中であえてTAを選択した理由はなにか。長期持続性のステロイドだから使用したのか。

(回答) TAは以前からぶどう膜炎などの治療に使用されていて安全性がある程度確立されている。また欧米でのデータとの比較をするためにも同じTAを使用した。また欧米でのAMDに対するTA硝子体腔内注入により3から4カ月間効果が持続するという報告があり、この長期持続性を考慮して使用した。

質問9) 本研究におけるTAの治療効果は長期持続性による効果なのか。それとも初期作用として働いて悪循環を断ち切ったのか。新しい治療として抗VEGF抗体が有効ということはステロイドでも同じようにwake upカスケードを抑制しているのではないのか。

(回答) 黄斑浮腫に対するTA硝子体腔内注入ではTAの眼内滞留時間が長く、genomic actionでの効果が大きいと考えられている。しかし、最近になり糖尿病黄斑浮腫に対するTA硝子体腔内注入でnon-genomic actionも関与している可能性があるという報告もある。本研究でもnon-genomic actionの関与が考えられる。

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) AMD の発生メカニズムはどのように考えれば良いのか。

(回答) AMD が発症するメカニズムについて詳細は解明されていない。血管新生調節因子、慢性炎症と酸化ストレスなどが関与していると考えられる。

質問 1 1) AMD の有病率と色素の量はどのように考えたらよいのか。

(回答) 黒人、黄色人種は白人に比べ皮膚の色素と同様に網膜色素上皮の色素が多い。それらが加齢黄斑変性の有病率と関連している可能性がある。当科で行った肌の色素の量と AMD のとの関係についての研究では、しわの少ない・色の白い人に AMD が多い傾向があった。

質問 1 2) 欧米人との性差の違いはどのように考えればよいのか。

(回答) AMD の亜型であるポリープ状脈絡膜血管症は日本人に多く、また日本人には少ない萎縮型 AMD が欧米人に多いことなどから AMD の病型が欧米人と日本人では異なる可能性がある。また、喫煙が AMD のリスクファクターの一つとしてあるが、欧米人に比べ日本人では女性に喫煙者が少ないことも影響しているのかもしれない。

質問 1 3) 動物モデルで脈絡膜新生血管 (CNV) と脈絡膜血管との比較はできないか。

(回答) ラットの網膜に光凝固し、CNV を発生させた報告がある。ただし、光凝固により発生した CNV は 2 型の CNV であり、実際の AMD では 2 型が少なく、1 型もしくは 1 型と 2 型が混在したものが多い。また、加齢により時間をかけて発生した AMD と光凝固により短時間に発生させた CNV では単純に比較はできない。

質問 1 4) TA の効果は発生した CNV をブロックしているのか。それとも発生そのものをおさえているのか。

(回答) 発生した CNV を TA により血管透過性の亢進と VEGF を抑制させ、活動性を低下させていると考えている。発生そのものをおさえる予防効果も考えられる。

質問 1 5) モデル動物を鹿児島大学の眼科でも作っているのか。

(回答) 当科でもラットの網膜に光凝固することにより CNV のモデル動物をつくって研究している。

質問 1 6) 滲出型 AMD はグルココルチコイドのレセプターの多型性との関係はあるか。遺伝的多型性と関連した報告はあるか。

(回答) グルココルチコイドのレセプターの多型性と TA 硝子体腔注入後眼圧上昇の関連はないとの報告があるが、AMD とグルココルチコイドのレセプターの多型性に関連があるとした報告は現在のところない。1 番染色体長腕 (1q32) に存在する補体 H 因子 (CFH) 遺伝子と 10 番染色体長腕 (10q26) に存在する ARMS2 (age-related maculopathy susceptibility 2) 遺伝子または HTRA 1 遺伝子という隣接したいずれかの遺伝子が AMD の発症・進展に寄与していると報告されている。

質問 1 7) Figure 2 の写真では病的な血管新生と創傷治癒に関連する生理的な血管新生と同時におこっているようにみえる。CNV は同じ性質の血管で構成されるのか。それとも色々な性質の血管が混在しているのか。lesion size と FA leakage をわけて考察しているが血管が成熟したと考えるのか。VEGF のレセプターの発現を抑えたと考えるのか。

(回答) 初期は脈絡膜血管から未熟な CNV が毛細血管レベルで発生する。さらに進展し成熟して栄養血管を有する大きな組織になる場合もまれにあるが、基本的には AMD における CNV は病的な血管新生が主体ととらえている。AMD では瘢痕化したような固い血管と漏出を伴う活動性の高い柔らかい血管が混在している。形や色もバリエーションに富んでいる。FA leakage では CNV の活動性を表している。FA leakage の減少は血管透過性の抑制を表しているが、血管が成熟したとは考えていない。VEGF のレセプターの発現を抑えた可能性は高いと思う。

質問 1 8) 糖尿病網膜症にも TA を使用するようであるが基本的に増殖糖尿病網膜症と AMD の血管新生は最もどこがちがうのか。

(回答) 糖尿病網膜症は網膜血管に新生血管ができる。AMD では脈絡膜血管に新生血管ができる。

質問 1 9) 本研究では 90% に白内障の進行がある。これはコントロール群と "有意差なし" とした Gillies らの報告よりも多いが、欧米人に比べ日本人が白内障の合併症をおこしやすいと考えた方がよいのか。

(回答) 白内障が特に日本人に多い合併症だとは考えていない。Danis らは白内障の進行が術後 6 ヶ月で 50% にみられたとしている。本研究では核白内障、後囊下皮質白内障について検討しているが、核白内障についてのみ検討している報告や経過観察期間が本研究より短い報告もある。白内障が合併症として頻度が高いとする報告が欧米でも多い。

質問 2 0) 眼圧上昇、白内障などの TA の副作用は関節リウマチでの関節への局所投与でも起こるのか？

(回答) 関節への局所投与では眼圧上昇、白内障などの眼合併症には大きな影響はないと考えている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。