

## 論 文 要 旨

EARLY CHANGE OF CENTRAL MACULAR THICKNESS  
AFTER INTRAVITREOUS TRIAMCINOLONE OR BEVACIZUMAB  
IN DIABETIC MACULAR EDEMA OR RETINAL VEIN  
OCCLUSION

〔トリアムシノロンは糖尿病黄斑症において、抗 VEGF 薬である  
ベバシズマブよりも速やかに黄斑部網膜厚を減少させる〕

園田 恭志

## 【序論および目的】

黄斑浮腫は非常に難治な病態であり、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症などの眼底疾患の視力転帰を決定する最大の要因となっている。近年、従来のレーザー光凝固や硝子体手術に加えてステロイドや抗 VEGF 薬の局所投与が行われるようになり治療の選択肢が増えてはきているが、その病態形成のメカニズムや治療の奏功機序に関してはまだまだ不明な点が多いと言わざるを得ない。今回我々は糖尿病黄斑症や網膜静脈閉塞症に起因した黄斑浮腫へのトリアムシノロン TA とベバシズマブの効果について、特に投与後数時間という極早期の作用に注目し、黄斑浮腫を生じる疾患、作用薬毎の作用の違いについて検討した。

## 【材料および方法】

対象は糖尿病黄斑症 Diabetic macular edema (DME)およびコントロールとして網膜静脈閉塞症 Retinal vein occlusion (RVO)に起因した黄斑浮腫を認める症例で、他の網膜疾患の既往が無く中心窩網膜厚 Central macular thickness (CMT)が  $300\mu\text{m}$  以上のもの(DME40 眼、RVO25 眼)。ステロイドに過敏反応があるもの、黄斑牽引を認めるもの、3 ヶ月以内に内眼手術もしくはレーザー網膜光凝固を受けたもの、眼球周囲や眼内への薬物療法や硝子体手術の既往のあるもの、角膜混濁や著明な白内障などの検査を妨げる病状を有するものは除外した。全ての患者に研究的要素を含む治療である事を説明し承諾を得た。角膜輪部から  $3.5\text{mm}$  の位置の毛様体扁平部から硝子体腔内へ Triamcinolone Acetonide  $4\text{mg}$  (IVTA)もしくは Bevacizumab  $1.25\text{mg}$  (IVB) 硝子体注入施行。光干渉断層計 Optical coherence tomography (OCT) を用いて注入前、注入後 1, 3, 6, 24 時間、1 日、1 週間、1 月後の黄斑部網膜厚を測定した。機種の違いによる測定誤差をさけるため、症例毎に使用する機種は統一した。

## 【結果】

DME に対する IVTA を行った症例が 22 眼、IVB は 18 眼であった。コントロールである RVO に関連した黄斑浮腫に対する IVB は 25 眼に行った。

DME に対して IVTA を行った症例群では、注入後 1 時間後という極早期の段階から注入前 Baseline と比較して有意な網膜厚の減少が得られ( $P < 0.05$ )、その効果は 3 時間後にはさらに有意になり 1 ヶ月後の段階でも持続していた( $P < 0.01$ )。一方、DME に対して IVB を行った症例群では直後には Baseline と比べ有意な網膜厚の減少は得られず、有意な減少が得られるまで 24 時間程度かかった。

RVO に関連した黄斑浮腫に対して IVB を行った症例群では 3 時間後から Baseline と比べ有意な網膜厚の減少が得られた。( $P < 0.05$ )(Wilcoxon signed rank test)

## 【結論及び考察】

DME は blood-retinal-barrier 破壊による網膜血管からの透過性亢進により引き起こされ、網膜グリア細胞の腫脹が黄斑浮腫を増悪させる。その増悪させる因子として強い血管透過性作用を持つ血管内皮細胞増殖因子 VEGF が最も知られており、TA により抑制される事がわかっている。また黄斑浮腫の病態形成には様々な因子が関与している事が指摘されているが詳細なメカニズムは不明である。

今回の検討において、DME に対して IVB を行った場合と比べて、IVTA を行った場合のみ速やかに効果発現していた。また DME に対して IVB を行った場合より RVO に関連した黄斑浮腫に IVB を行った場合の方が速やかに効果発現する事より、DME の病態形成において VEGF 以外の因子がより関与していると考えられる。逆に RVO に関連した黄斑浮腫では病態形成においてより VEGF の関与がより大きいものと考えられる。また TA が極めて極早期に効果発現していた事は、従来知られている Genomic Action では説明がつかず Nongenomic action の関与が示唆された。

(Retina. 2011 Feb; 31 (2): 290-7 掲載)

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 150号		学位申請者	園田 恭志
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	井本 浩	副査	黒野 祐一
	副査	堂地 勉	副査	中川 昌之

EARLY CHANGE OF CENTRAL MACULAR THICKNESS AFTER INTRAVITREOUS TRIAMCINOLONE OR BEVACIZUMAB IN DIABETIC MACULAR EDEMA OR RETINAL VEIN OCCLUSION

(糖尿病黄斑症に対するトリアムシノロンもしくは抗 VEGF 薬であるベバシズマブの硝子体注入後 極早期の黄斑部網膜厚の変化に関する検討)

黄斑浮腫は、難治性で視力に重篤な障害を来す病態として知られている。その原因として糖尿病黄斑症 (Diabetic Macular Edema: DME) や網膜静脈閉塞症 (Retinal Vein Occlusion: RVO) に伴って起こるものが、臨床的に頻度が高く重要になっている。網膜光凝固や硝子体手術による治療が従来行われてきたが、それぞれ一定の効果は認められるものの治療が無効の症例も多く認められるため、より安全で効果のある治療法が求められている。そこで、近年注目を集めているのが眼局所薬物療法である。使用される薬剤としてはステロイドや抗 VEGF 薬が用いられ、主に硝子体注射により眼内へ直接投与される。ステロイドは炎症性サイトカインを抑制する事で効果発現すると考えられており Triamcinolone Acetonide が用いられている (Intravitreal Triamcinolone Acetonide: IVTA)。一方、抗 VEGF 薬は血管透過性を抑制する事で効果発現すると考えられており Bevacizumab が主に用いられている (Intravitreal Bevacizumab: IVB)。それぞれ有効であるとの多くの報告がなされているが、特にステロイドの効果発現に関しては不明な点も多く見られる。学位申請者は、IVTA 直後の極めて短い時間でその効果が発現している症例が存在する事に注目した。また、抗 VEGF 薬はヒト眼内を VEGF 遮断状態にするため、病態形成に関わる VEGF の役割を明確に描出すると考えられる。そこで学位申請者は、眼底三次元画像解析装置である光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) を用いて DME に対する眼局所薬物治療後の中心窩網膜厚の極早期の変化に関する検討を行った。

その結果、本研究では以下の知見を得た。

- 1) DME に対して IVTA を行った症例群では 1 時間後以降に有意な中心窩網膜厚の減少を認めた。
- 2) DME に対して IVB を行った症例群では 24 時間後以降に有意な中心窩網膜厚の減少を認めた。
- 3) RVO に伴う黄斑浮腫に対して IVB を行った症例群では 3 時間以降に有意な中心窩網膜厚の減少を認めた。
- 4) DME に対して IVTA を行った症例群と IVB を行った症例群を比較すると、1 時間後と 3 時間後に IVTA を行った症例群でより有意な中心窩網膜厚の減少を認めた。
- 5) DME に対して IVB を行った症例群と RVO に伴う黄斑浮腫に IVB を行った症例群を比較すると、3 時間後以降に RVO に伴う黄斑浮腫に IVB を行った症例群でより有意な中心窩網膜厚の減少を認めた。

IVTA には IVB には認められない早い作用が存在し、DME に対して 1 時間という非常に短時間で効果が発現していることから、ステロイドの non-genomic action が関与している事が示唆された。また、IVB は DME と比較して RVO に伴う黄斑浮腫に対してより強い効果が見られた事は、DME には VEGF 以外のステロイドに反応する因子の病態への関与がより大きい可能性を示していると考えられる。

本研究は、DME における IVTA と IVB の極早期の効果を比較検討したものであり、その結果にステロイドの non-genomic action の関与を示した点で非常に興味深い。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 150 号		学位申請者	園田 恭志
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	井本 浩	副査	黒野 祐一
	副査	堂地 勉	副査	中川 昌之
<p>主査および副査の5名は、平成23年9月27日、学位申請者 園田 恭志君に面接し、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。</p> <p>質問1) 2つの薬剤が使用されている。その使用量は適切であるのか？</p> <p>(回答) ステロイドの使用量に関しては、多くの検討がなされている。黄斑浮腫という病変は、重篤であるために以前は大量に使用されていた。しかし、緑内障や白内障などの合併症が頻発するために投与量は徐々に減らされている。現在は4mgが主流で今回の症例においても効果、安全面ともに許容範囲内であると考えられる。</p> <p>ベバシズマブに関しては、動物実験での結果をもとに量が決められている。注入後硝子体中 VEGF 濃度が測定感度の閾値以下になる事から、効果としては十分であり、また合併症の頻度も低い事から、こちらも薬剤の投与量は適切と考えられる。</p> <p>質問2) 薬剤の投与量を変える事で効果発現の時間は変わるのか？</p> <p>(回答) たとえば抗 VEGF 薬の作用機序は抗原-抗体反応によると言う実験データに基づいて考えれば、15分程度で効果が発現するはずである。しかし実際には効果発現までに3時間程度要している。その事は眼内が硝子体というゲル組織に充満された特殊な環境であり、薬剤の拡散などが効果に影響しているのではないかと考えられる。</p> <p>また実際に大量にステロイドを注入した症例も以前に経験したが、特別に早い効果発現は認められず、今回直接比較したデータは無いが大きな影響は無いと思われる。</p> <p>質問3) RVOの群ではIVBのみの治療であるがIVTAは行わないのか？</p> <p>(回答) DMEは、DMが起こってから長い時間をかけて様々な変化が複雑に関与して病態が形成されている。それに対してRVOに伴う黄斑浮腫は、突然静脈が閉塞しそれに伴い急速に病変が形成される。言い換えるとDMEが慢性の病変であるとするRVOに伴う黄斑浮腫は急性の病変とも言えるかもしれない。そのRVOに伴う黄斑浮腫には、以前からVEGFの影響が大きいと考えていたため抗VEGF治療を行ってきた。今回の検討でもRVOに伴う黄斑浮腫の病態にはVEGFの関与がより大きい事が示唆されたので、治療としては適切であったと考える。しかしRVOに伴う黄斑浮腫に対するIVTAの効果の報告もあるため今後検討していきたい。</p> <p>質問4) 薬剤により網膜厚の減少と視力の回復に差がある理由は何か？</p> <p>(回答) 注入している2つの薬剤の性状にはケナコルトは懸濁、ベバシズマブは透明という相違点がある。注入後1ヶ月程度は水晶体の後方にケナコルトの粒子が貯留してしまう症例が数例見られた。今回は極早期のデータを検討したために結果に影響が出た可能性がある。</p> <p>質問5) 黄斑浮腫の形態の違いで薬剤の効果は違うのか？</p> <p>(回答) これまでの治療経験から、研究を始めた段階では黄斑浮腫の形態の違いで病態の起こり方や薬の効果が違うだろうと考えていた。しかし形態別の薬の効果には予想に反して明瞭な違いは見られなかった。</p>				

## 最終試験の結果の要旨

また今回の症例のうちで硝子体手術を行い硝子体液中のサイトカインを測定した症例が存在したが、こちらにも違いを見出す事は出来なかった。ただしいくつかの報告では嚢胞性黄斑浮腫の予後が悪い、あるいは漿液性網膜剥離が炎症と関与している可能性も言われており今後も検討を加えていきたい。

質問 6) 症例の 3 群はどのように分類したのか？

(回答) 異なった時期に検討を行った症例を改めて比較検討しているため、時期の違いによって分類されている。

質問 7) VEGF はどこで産生されているのか。また耳鼻科領域では VEGF による血管新生は観察されないのだが眼科領域では観察されるのか？

(回答) VEGF は、主にミューラー細胞、アストロサイト細胞で産生されている。虚血に伴って分泌され多く場合に血管新生は生じている。

質問 8) 動脈閉塞で虚血が起こるのは理解できるが静脈閉塞で虚血が起きるのか？

(回答) 確かに動脈閉塞の方が虚血を起こし易いと思われるが、実際に静脈閉塞症の症例に造影検査を行うと虚血所見を認める。還流障害と考えている。

質問 9) 何故ケナコルトが選択されたのか？

(回答) 数十年前から眼内にステロイドを注入する事が実験レベルで行われてきた。デキサメサゾン等は網膜毒性の報告があり、ケナコルトは安全性が確認された数少ない薬剤である。また硝子体手術の際の硝子体可視化のためにも利用されるなど臨床的に高頻度で使用され、安全性の問題が無い事が確認されている。

質問 10) ステロイドの極早期作用以外に 1 週間、1 ヶ月と改善しているが別のメカニズムが働いているのか？

(回答) 極早期は non-genomic action の働きによるが、それ以降は広く知られた genomic action によるサイトカイン抑制などが作用していると考えられる。

質問 11) OCT の測定誤差はあるのか？

(回答) 固視が不良なため中心窩がずれてしまう事がある。今回、全ての症例に対して機器の補正機能を使用して補正しているためにほぼ誤差は解消されている。再現性の高い測定であると考えている。

質問 12) 今回使用した薬剤に関して、年齢によって効果に違いがあるか？

(回答) 特に若い増殖性変化が強い症例では腎障害、高血圧症の合併も多く効きにくい症例が存在する。今回の症例では直接の比較検討は行っていないが今後の検討課題にしたい。

質問 13) 両眼性の疾患の場合、どのように術眼を決定しているのか？両眼別々の治療を検討してみてもはどうだろうか？

(回答) より悪い方の目を対象にした。両眼別々の治療を行うのは paired eye study として実際に行われている。

質問 14) 1 回の治療で治る症例はどんな特徴があるのか？

(回答) 瀰漫性タイプが一番効果を期待できるのではないかと考えている。しかし今回の検討ではそのタイプ別では有意差を認めなかった。今後も検討していきたい。

質問 15) IVB により網膜症の血管新生は抑制されるのか？

(回答) 硝子体手術前の症例などに前投薬として抗 VEGF 薬を投与する症例があるが、新生血管の明らかな退縮が観察される。硝子体手術時の増殖膜処理でも出血しにくくなっており強い血管新生抑制効果があると考えている。

質問 16) DME の発生機序に白血球の誘導の関与があるとされているが、これにはどのタイプの白血球が誘導されているのか？

(回答) 主に単球系のマクロファージと考えられている。

質問 17) 眼球にはリンパ組織は存在しないと考えて良いのか？

(回答) 結膜には存在するが、今回対象とした眼内には存在しない。

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、博士の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。