

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

南 早紀子

専攻分野：眼科学

コース：

指導教授：高木 均

主論文の題目：

Benefits of Aflibercept Treatment for Age-Related Macular Degeneration Patients with Good Best-Corrected Visual Acuity at Baseline

(視力良好な滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプトの臨床的効果)

共著者：

Norihiro Nagai, Misa Suzuki, Toshihide Kurihara, Hideki Sonobe, Mamoru Kamoshita, Atsuro Uchida, Hajime Shinoda, Hitoshi Takagi, Shozo Sonoda, Taiji Sakamoto, Kazuo Tsubota, Yoko Ozawa

緒言

滲出型加齢黄斑変性 (Age-Related Macular Degeneration:AMD) は脈絡膜新生血管に起因する疾患で薬剤療法が普及しているが、いまだ高齢者の失明原因の上位を占める。既知のアフリベルセプト硝子体内投与の臨床試験では、小数視力 0.06 から 0.5 の症例が対象であったが、実臨床ではそれ以上の症例の治療が頻繁に行われる。そこで、本研究では、小数視力 0.6 以上の視力良好な症例に対する効果の検討を目的とした。

方法・対象

対象は 2013 年 11 月から 2015 年 6 月までに慶應義塾大学病院眼科メ

ディカルレチナ外来を受診し、滲出型 AMD と診断され、初回治療であり、小数視力が 0.6 以上の 29 例 29 眼である。導入期として、毎月連続して 3 回アフリベルセプト 2mg の硝子体内投与を行い、以後は 2 ヶ月ごとの定期投与とした。視覚検査では、最高矯正視力、コントラスト視力、実用視力を、QOL の評価には the National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) を用いた。形態機能の評価は光干渉断層計撮影を用い、中心窩網膜厚、中心窩脈絡膜厚を測定した。さらに網膜では直径 6mm の黄斑体積を、また脈絡膜では園田らによる二階調化の手法を用いて管腔・間質面積を測定した。諸検査はプロトコールに沿って施行し、1 年間経過を追った。

統計解析は、治療前治療後の比較には Wilcoxon 検定、各指標の相関には Bonferroni 補正した Spearman' s 検定を用いた。

なお本研究は、慶應義塾大学病院倫理委員会承認(20130164)、臨床研究登録(UMIN000012221)を得たものである。

結果

最高矯正視力、コントラスト視力および実用視力は、アフリベルセプト投与に伴い 6 ヶ月及び 12 ヶ月後で有意に改善した。NEI-VFQ-25 にて QOL も改善した。形態的には中心窩網膜・脈絡膜厚、黄斑体積、脈絡膜の管腔面積、間質面積も減少した (すべて $p<0.05$)。治療開始 6 ヶ月後の最大矯正視力の改善と黄斑外層体積の減少は明らかな相関 ($r=0.48$, $p=0.03$) が得られた。黄斑外層体積は治療後 6 ヶ月で脈絡膜間質面積と相関 ($r=0.49$, $p=0.02$) し、12 ヶ月で全脈絡膜面積と相関 ($r=0.48$, $p=0.04$) した。さらにコントラスト視力、実用視力の改善は黄斑全層体積の減少と 6 ヶ月 (各々 $r=0.64$, $p<0.01$; $r=0.56$, $p<0.01$)、12 ヶ月 (各々 $r=0.56$, $p<0.01$; $r=0.54$, $p=0.01$) で相関があった。また 6 ヶ月で全症例の 66%が、12 ヶ月の時点では 71%が滲出性変化のない状態となった。本研究期間中の有害事象は認めなかった。

考察

アフリベルセプト治療は既報により、治療前視力の低い症例において改善効果が報告されているが、本研究では、治療前視力良好例でも視力上昇が示された。わずかな視機能低下を検出するコントラスト視力や実用視力が改善したことで、通常の視力検査では検出されない視力上昇が得られる可能性が示された。また、病態の活動性を表す滲出性変化は効果的に改善された。中心窩網膜厚の改善だけでなく、視機能改善と黄斑部の網膜体積の改善が相関したことは、視力良好例において視機能が中心窩の状態だけを反映するのではなく、黄斑領域の状態を反映するものであることを示した可能性がある。

また黄斑外層体積は治療 6 ヶ月後に脈絡膜間質面積と相関し、12 ヶ月後に全脈絡膜面積と相関した。この結果は脈絡膜間質の改善が、まず黄斑部網膜外層に作用し、治療に準じて網膜と脈絡膜の関係が正常化していくことを示唆する。この時、管腔間質比では治療に伴った変化は認めなかったことから、アフリベルセプトは血管拡張を改善することで血管透過性や滲出性変化を抑制し結果的に間質面積を減少していると推察され、それは黄斑部のみならず脈絡膜全体に影響した可能性が推察された。

結論

視力良好な滲出型 AMD において、アフリベルセプト硝子体内投与は滲出性変化を減少させ、6 か月、12 か月の時点で視機能、網脈絡膜形態所見、QOL が改善した。これにより視力良好な滲出型 AMD においてもアフリベルセプト 2 ヶ月ごとの固定投与は有効な治療であることが示された。また、治療効果の評価指標として最大矯正視力だけでなくコントラスト視力及び実用視力が、中心窩網膜厚だけでなく黄斑体積が有用である可能性が示された。今後は視力良好例の治療の普及に向けて、これらの指標を用いたさらなる研究が期待される。