

FIGURE 3 Expression of tight junctions under ER stress. (A) mRNA expressions of tight junction components induced by TM. The mRNA expression of ZO-1 is increased under ER stress induced by TM, but the difference was not significant. However, the mRNA expressions of occludin and claudin-1 are significantly up-regulated by TM treatment after 6, 12, 24 and 48 hours compared to that at the initial levels. (B) mRNA expressions of tight junction induced by TG. The mRNA expression of ZO-1 is significantly up-regulated under ER stress induced by TG after 24 and 48 hours. The expressions of occludin and claudin-1 are also significantly increased after 12, 24 and 48 hours compared to that at the initial levels. (C) Results of Western blot. Protein expressions of ZO-1, occludin, and claudin-1 are increased by TG and TM. (D) Results of densitometric analyses. Protein expression of ZO-1 under ER stress is significantly increased by TG but not significant by TM. The protein levels of occludin and claudin-1 under ER stress are significantly increased compared to that of the control. Data are presented as the means \pm SEMs. * = $P < 0.05$, ** = $P < 0.01$, *** = $P < 0.001$.

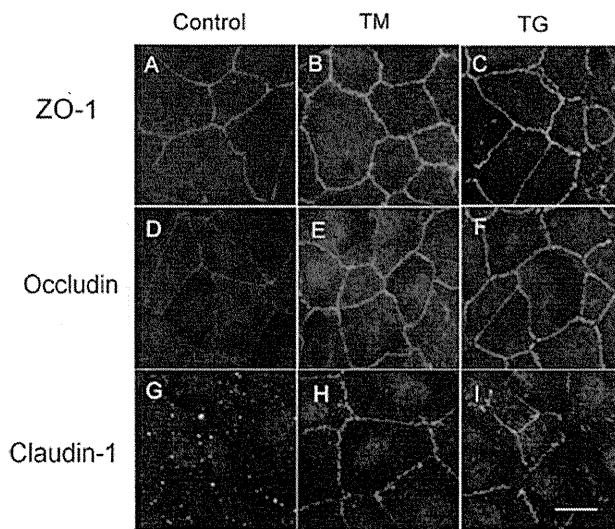


FIGURE 4 Immunohistochemistry for tight junction components under ER stress. (A, B and C) Immunoreactivity for ZO-1, (D, E, and F) occludin, and (G, H, and I) claudin-1. Immunohistochemistry was performed in grown monolayer cells to detect the alterations of the tight junction components under ER stress. Junctional staining of each peptide, ZO-1, occludin, and claudin-1 is weakly observed in the controls. Under ER stress-induced by TM or TG, the staining is stronger than that of the controls.

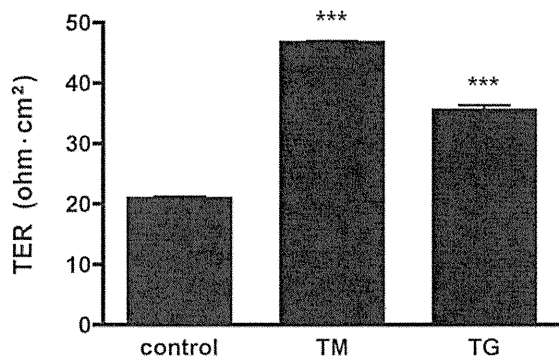


FIGURE 5 Measurement of transepithelial resistance (TER) in ARPE 19 cells under ER stress. TER is enhanced by ER stress induced by TM or TG after 48 hours. Data are presented as the means \pm SEMs. *** = $P < 0.001$.

Surprisingly, we found that the expression of the tight junctions was increased by ER stress, i.e. the ER stress-induced by TM and TG led to an up-regulation of the expression of the mRNA of ZO-1, occludin, and claudin-1. Our immunohistochemical experiments also showed that the junctional staining of each peptide appeared to be stronger under ER stress than that of the control. These results support the increased TER under ER stress. It appears that under our conditions, ER stress strengthens rather than weakens the tight junction of ARPE-19 cells. Our results are not consistent with the results of earlier studies which reported that VEGF decreased the expression and the function of tight junctions.^{29,30}

Several reasons have been advanced for the increase of TER under ER stress. Abonczy *et al.* reported that exposure of ARPE-19 cells to 10 ng/ml VEGF165 induced a significant drop in the TER.³⁰ However in our study, the concentration of VEGF165 was very low, at about 1800 pg/ml, in the apical chamber medium, and it was not significantly different from that of the control after 48 hours exposure to TM and TG. While the basolateral secretion of VEGF165 was significantly increased compared to that of the control, TER was unaffected by the basolateral secretion of VEGF165 because, the expression of VEGF-R2 was limited to the apical surface.³⁰ Thus, it is quite possible that the increase of TER was not affected by this level of VEGF165 concentration observed in our study.

Mendes *et al.* reported that mild ER stress protected retinal cells from apoptosis.³¹ The ER stress-mediated protective effect can be a preconditioning or an adaptive stress response, termed hormesis.³¹ Lehotsky *et al.* demonstrated that preconditioning pre-ischemia underlies its neuroprotective effect, and it acts by attenuating the ER stress response after acute ischemic/reperfusion insult.³² Furthermore, it has been reported that the protective effect of ER stress preconditioning against retinal endothelial inflammation is likely through the activation of XBP1-mediated UPR and inhibition of NF- κ B activation.³³ It is possible that the concentration of TM and TG used in our study induced mild ER stress, because the ER stress increased the mRNA and protein expressions of Bip and the protein of ATF6. The transcriptions of Bip and ATF6 are classic markers of UPR activation in mammalian cells.^{34,35} UPR involves an initial inhibition of translation to prevent further accumulation of misfolded proteins, an up-regulation of chaperone genes to further facilitate protein folding, and activation of the ER-associated degradation system, which retro-translocates misfolded proteins from the ER for proteasome-dependent degradation.³⁶ Bip acts as an ER-resident molecular chaperone induced by ER stress, and this protein refolds the unfolded proteins, thereby maintaining the homeostasis in the ER.³⁷ ATF6 serves as a proximal sensor that regulates components that up-regulate the capacity of ER to synthesize new proteins and degrade misfolded proteins.³⁵

In contrast, it has been reported that human caspase-4, which is a resident of the ER, induces apoptosis under ER stress, and CHOP, which is present in the cytosol under normal conditions and translocates to nucleus during ER stress, is a modulator of ER stress-induced cell death.^{35,38,39} Our results showed that ER stress-induced a strong up-regulation of the mRNA and protein of CHOP. Moreover, the expression of cleaved caspase-4 protein was significantly increased. Mild up-regulation of Bip and ATF6 induced by TM and TG may elicit both adaptive UPR and terminal UPR. Only a limited number of studies have been done to determine whether UPR switches protective effect to apoptosis.

ER stress induces the oxidative stress through both inducible nitric oxide synthase (iNOS) dependent and independent pathway.⁴⁰ The low levels of reactive oxygen species (ROS) maintain proper cell function and excess levels of ROS can overwhelm the anti-oxidant systems.⁴¹ Furthermore, ROS have been implicated in the preconditioning phenomenon.^{42,43} Ravati et al. demonstrated that preconditioning stimulated by moderate levels of ROS protect cultured neurons.⁴³ Therefore, it is possible that our finding, the up-regulation of tight junctions and the increase of TER under ER stress, might have resulted from low levels of ROS and/or pro-survival pathway induced by ER stress. Furthermore studies on P-I3k-Akt or ERK as well as the contribution of bcl-2 family members including the levels of the Bcl-2/Bax ratio may reveal other pro-survival pathways.

Recent studies suggest a role for ER stress in neurodegenerative diseases, e.g. AMD.^{10,13,44} Drusen, deposits of neutral lipid, is the clinical sign of AMD.⁴⁵ Sarks et al. reported that drusen localized between the RPE and the inner collagen layer of the Bruch's membrane.⁴⁶ Recently, new evidence has indicated that in AMD, substructural elements within drusen contain amyloid β ($A\beta$).^{47,48} ER stress has been reported to be one of the causative factors for the accumulation of $A\beta$.^{49,50} Koyama et al. reported that ER stress-induced $A\beta$ accumulation in ARPE-19 cells.¹² $A\beta$ accumulation increases the expression of VEGF, which plays an important role in ocular angiogenesis, including choroidal neovascularization. In addition, $A\beta$ reduced the expression of occludin, markedly decreased the attachment capacity, and abolished the selectivity of RPE cell transepithelial permeability.⁵¹ Thus, it is possible that ER stress and $A\beta$ accumulation weaken the Bruch's membrane by inducing the inflammatory cytokines and VEGF.

Pigment epithelium detachment (PED) is a pathogenic status often observed in patients with AMD.⁵² PED occurs between the basement membrane of the RPE cells and the inner collagen layer of the Bruch's membrane. However, the mechanism how PED occurs has not been determined. Our findings cannot be easily applied to clinical practice because, the AMD has many elements such as cytokines, growth factors, and ROS that could be involved in the integrity of tight junction. However, together with the results of earlier studies, a weakening of the basement membrane of RPE cells to inner collagen layer of the Bruch's membrane with accumulation of $A\beta$ in drusen and up-regulated expression of tight junctions in RPE under ER stress may explain the development of PED in patients with AMD (Figure 6).

Proteome analysis of human retinas with AMD and murine models of retinal degeneration found altered expression of molecular chaperones, a diverse group of proteins found in high concentrations in the ER.^{53,54} The molecular chaperones help prevent protein aggregation

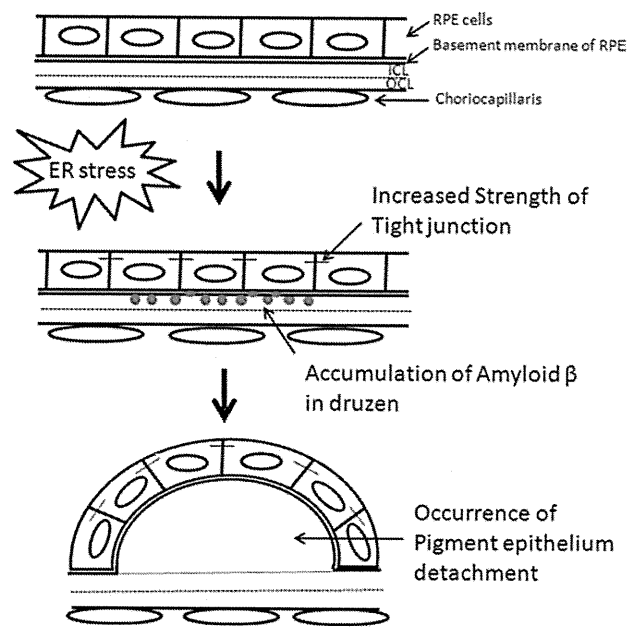


FIGURE 6 Diagram of how ER stress might affect the pigment epithelial detachment (PED). ER stress weakens the Bruch's membrane with accumulation of amyloid β in drusen, and the up-regulation in the expression of tight junctions in RPE may induce PED in patients with AMD. ICL, inner collagen layer of the Bruch's membrane; OCL, outer collagen layer of the Bruch's membrane.

by encouraging unfolded proteins to a folding competent state and also function as a component of the ER-specific protein-degrading apparatus to eliminate misfolded proteins.^{36,55} These and other data indicate that the pathogenesis of AMD may be mediated, at least in part, by ER stress. Because Bip was increased in this study, ER stress-mediated molecular chaperones may up-regulate tight junctions and increase TER in RPE cells and may accompany the AMD.

In conclusion, increased expressions of tight junctions by TM or TG exposure in ARPE-19 cells indicate that ER stress can alter the function of RPE cells and may be involved in the pathogenesis of AMD.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- [1] Chevet E, Cameron PH, Pelletier MF, Thomas DY, Bergeron JJ. The endoplasmic reticulum: Integration of protein folding, quality control, signaling and degradation. *Curr Opin Struct Biol* 2001;11:120–124.
- [2] Görlach A, Klappa P, Kietzmann T. The endoplasmic reticulum: Folding, calcium homeostasis, signaling, and redox control. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:1391–1418.
- [3] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:519–529.

- [4] Gargalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2490–2496.
- [5] Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor α links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 α -mediated NF- κ B activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol* 2006;26:3071–3084.
- [6] Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008;454:455–462.
- [7] Tajiri S, Oyadomari S, Yano S et al. Ischemia-induced neuronal cell death is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway involving CHOP. *Cell Death Differ* 2004;11:403–415.
- [8] Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic β cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10845–10850.
- [9] Salminen A, Kauppinen A, Suuronen T, Kaarniranta K, Ojala J. ER stress in Alzheimer's disease: A novel neuronal trigger for inflammation and Alzheimer's pathology. *J Neuroinflammation* 2009;6:41.
- [10] Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ* 2006;13:385–392.
- [11] Li J, Wang JJ, Yu Q, Wang M, Zhang SX. Endoplasmic reticulum stress is implicated in retinal inflammation and diabetic retinopathy. *FEBS Lett* 2009;583:1521–1527.
- [12] Koyama Y, Matsuzaki S, Gomi F et al. Induction of amyloid β accumulation by ER calcium disruption and resultant up-regulation of angiogenic factors in ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2376–2383.
- [13] Salminen A, Kauppinen A, Hyttinen JM, Toropainen E, Kaarniranta K. Endoplasmic reticulum stress in age-related macular degeneration: Trigger for neovascularization. *Mol Med* 2010;16:535–542.
- [14] Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005;85:845–881.
- [15] Erickson KK, Sundstrom JM, Antonetti DA. Vascular permeability in ocular disease and the role of tight junctions. *Angiogenesis* 2007;10:103–117.
- [16] González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;81:1–44.
- [17] Mahoney WC, Duksin D. Biological activities of the two major components of tunicamycin. *J Biol Chem* 1979;254:6572–6576.
- [18] Olden K, Pratt RM, Jaworski C, Yamada KM. Evidence for role of glycoprotein carbohydrates in membrane transport: Specific inhibition by tunicamycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:791–795.
- [19] Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: The unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:349–355.
- [20] Treiman M, Caspersen C, Christensen SB. A tool coming of age: Thapsigargin as an inhibitor of sarco-endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPases. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:131–135.
- [21] Jackson TR, Patterson SI, Thastrup O, Hanley MR. A novel tumour promoter, thapsigargin, transiently increases cytoplasmic free Ca²⁺ without generation of inositol phosphates in NG115-401L neuronal cells. *Biochem J* 1988;253:81–86.
- [22] Shimazawa M, Inokuchi Y, Ito Y et al. Involvement of ER stress in retinal cell death. *Mol Vis* 2007;13:578–587.
- [23] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004;11:381–389.
- [24] Gargalovic PS, Imura M, Zhang B et al. Identification of inflammatory gene modules based on variations of human endothelial cell responses to oxidized lipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12741–12746.
- [25] Abe T, Sugano E, Saigo Y, Tamai M. Interleukin-1 β and barrier function of retinal pigment epithelial cells (ARPE-19): Aberrant expression of junctional complex molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4097–4104.
- [26] Jin M, Barron E, He S, Ryan SJ, Hinton DR. Regulation of RPE intercellular junction integrity and function by hepatocyte growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2782–2790.
- [27] Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny JC et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: Potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2007;50:461–470.
- [28] Zech JC, Pouvreau I, Cotinet A, Goureau O, Le Varlet B, de Kozak Y. Effect of cytokines and nitric oxide on tight junctions in cultured rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1600–1608.
- [29] Deissler H, Deissler H, Lang S, Lang GE. VEGF-induced effects on proliferation, migration and tight junctions are restored by ranibizumab (lucentis) in microvascular retinal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2008;92:839–843.
- [30] Ablonczy Z, Crosson CE. VEGF modulation of retinal pigment epithelium resistance. *Exp Eye Res* 2007;85:762–771.
- [31] Mendes CS, Levat C, Chatelain G et al. ER stress protects from retinal degeneration. *EMBO J* 2009;28:1296–1307.
- [32] Lehotský J, Urban P, Pavlíková M, Tatarková Z, Kaminska B, Kaplán P. Molecular mechanisms leading to neuroprotection/ischemic tolerance: Effect of preconditioning on the stress reaction of endoplasmic reticulum. *Cell Mol Neurobiol* 2009;29:917–925.
- [33] Li J, Wang JJ, Zhang SX. Preconditioning with endoplasmic reticulum stress mitigates retinal endothelial inflammation via activation of X-box binding protein 1. *J Biol Chem* 2011;286:4912–4921.
- [34] Misra UK, Pizzo SV. Up-regulation of GRP78 and antiapoptotic signaling in murine peritoneal macrophages exposed to insulin. *J Leukoc Biol* 2005;78:187–194.
- [35] Rao RV, Ellerby HM, Bredesen DE. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death Differ* 2004;11:372–380.
- [36] Lai E, Teodoro T, Volchuk A. Endoplasmic reticulum stress: Signaling the unfolded protein response. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:193–201.
- [37] Ma Y, Hendershot LM. ER chaperone functions during normal and stress conditions. *J Chem Neuroanat* 2004;28:51–65.
- [38] Kim SJ, Zhang Z, Hitomi E, Lee YC, Mukherjee AB. Endoplasmic reticulum stress-induced caspase-4 activation mediates apoptosis and neurodegeneration in INCL. *Hum Mol Genet* 2006;15:1826–1834.
- [39] Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, Singh BB, Ghribi O. The oxysterol 27-hydroxycholesterol increases β -amyloid and oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol* 2010;10:22.
- [40] Hsieh YH, Su IJ, Lei HY, Lai MD, Chang WW, Huang W. Differential endoplasmic reticulum stress signaling pathways mediated by iNOS. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359:643–648.
- [41] Busija DW, Gaspar T, Domoki F, Katakam PV, Bari F. Mitochondrial-mediated suppression of ROS production upon exposure of neurons to lethal stress: Mitochondrial targeted preconditioning. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1471–1477.
- [42] Correia SC, Carvalho C, Cardoso S et al. Mitochondrial preconditioning: A potential neuroprotective strategy. *Front Aging Neurosci* 2010;2:138.
- [43] Ravati A, Ahlemeyer B, Becker A, Kriegelstein J. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species. *Brain Res* 2000;866:23–32.
- [44] Meriin AB, Sherman MY. Role of molecular chaperones in neurodegenerative disorders. *Int J Hyperthermia* 2005;21:403–419.
- [45] Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972;70:409–436.

- [46] Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:968–977.
- [47] Dentchev T, Milam AH, Lee VM, Trojanowski JQ, Dunaief JL. Amyloid- β is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis* 2003;9:184–190.
- [48] Anderson DH, Talaga KC, Rivest AJ, Barron E, Hageman GS, Johnson LV. Characterization of β amyloid assemblies in drusen: The deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2004;78:243–256.
- [49] Sato N, Imaizumi K, Manabe T et al. Increased production of β -amyloid and vulnerability to endoplasmic reticulum stress by an aberrant spliced form of presenilin 2. *J Biol Chem* 2001;276:2108–2114.
- [50] Katayama T, Imaizumi K, Manabe T, Hitomi J, Kudo T, Tohyama M. Induction of neuronal death by ER stress in Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat* 2004;28:67–78.
- [51] Bruban J, Glotin AL, Dinet V et al. Amyloid- β (1–42) alters structure and function of retinal pigmented epithelial cells. *Aging Cell* 2009;8:162–177.
- [52] Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol* 2007;52:227–243.
- [53] Ethen CM, Reilly C, Feng X, Olsen TW, Ferrington DA. The proteome of central and peripheral retina with progression of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2280–2290.
- [54] Tuo J, Bojanowski CM, Zhou M et al. Murine ccl2/cx3cr1 deficiency results in retinal lesions mimicking human age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3827–3836.
- [55] Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell* 2006;125:443–451.

網膜血管腫状増殖を合併した網膜色素変性の 1 例

長央由里子, 平本 裕盛, 高橋 寛二

関西医科大学眼科学教室

要 約

目的：網膜色素変性に網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) を合併した症例を報告する。

症例：網膜色素変性の 60 歳女性で、右眼の中心窩下に網膜表層出血、網膜浮腫を伴った滲出斑と、インドシアニングリーン蛍光眼底造影にて網膜脈絡膜血管吻合を認めた。これらの所見は RAP と呼ばれる加齢黄斑変性の中でも光線力学的療法や抗血管内皮増殖因子療法に難治性といわれる病型と一致した。この病変は 1 年後に

自然退縮した。

結論：網膜色素変性と脈絡膜新生血管の合併はまれであり、その中でも RAP を認めた症例の報告は我が国では初めてである。関連性の有無について今後も検討が必要である。(日眼会誌 115 : 147—150, 2011)

キーワード：網膜色素変性、加齢黄斑変性、網膜血管腫状増殖

A Case of Retinitis Pigmentosa with Retinal Angiomatous Proliferation

Yuriko Nagao, Yusei Hiramoto and Kanji Takahashi

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Purpose : To report a first case of retinitis pigmentosa accompanied with retinal angiomatous proliferation (RAP).

Case : A 60-year-old woman was diagnosed with retinitis pigmentosa. Fundus examination revealed intraretinal hemorrhage and exudates with retinal edema in the subfovea region OD. Indocyanine green angiogram revealed the presence of retino-choroidal anastomosis. These findings were compatible with the lesions observed in the form of RAP in age-related macular degeneration (AMD), which is resistant to photodynamic therapy with verteporfin and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy.

Conclusion : A first case of retinitis pigmentosa accompanied with RAP presented. Although few clinical cases of retinitis pigmentosa accompanied with choroidal neovascularization have been reported, this is the first report of RAP combined with retinitis pigmentosa. Further research is required to examine the mechanism associating these two conditions.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 147—150, 2011)

Key words : Retinitis pigmentosa, Age-related macular degeneration, Retinal angiomatous proliferation (RAP)

I 緒 言

網膜色素変性の黄斑部合併症として黄斑円孔、嚢胞様黄斑浮腫はよく知られているが、脈絡膜新生血管はまれである。今回我々は、網膜色素変性に網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) を合併したと考えられる症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：60 歳、女性。

主訴：右眼視力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母方祖母が網膜色素変性と診断されていた。

現病歴：1997 年頃から夜盲を自覚するも放置、2000 年 1 月 17 日より急な右眼の視力低下と暗点を来したた

別刷請求先：573-1191 枚方市新町 2—3—1 関西医科大学附属枚方病院眼科学教室 長央由里子

(平成 22 年 6 月 16 日受付, 平成 22 年 9 月 14 日改訂受理) E-mail : yuriko-n@cc.osaka-dent.ac.jp

Reprint requests to : Yuriko Nagao, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University Hirakata Hospital, 2-3-1 Shin-machi, Hirakata-shi, Osaka-fu 573-1191, Japan

(Received June 16, 2010 and accepted in revised form September 14, 2010)

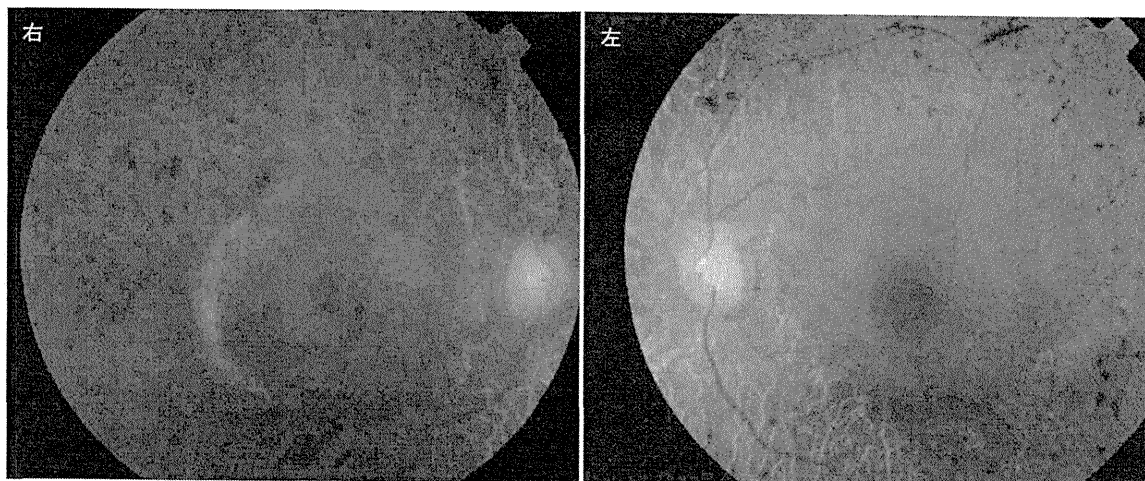


図 1 初診時の眼底。

右眼：黄斑部に1/4乳頭径の網膜表層出血を中心窩に認め、その周囲に網膜下出血、網膜浮腫を伴った滲出斑を認めた。周辺網膜には骨小体様色素沈着を認めた。

左眼：血管アーケードより周辺部にかけて骨小体様色素沈着を認めた。

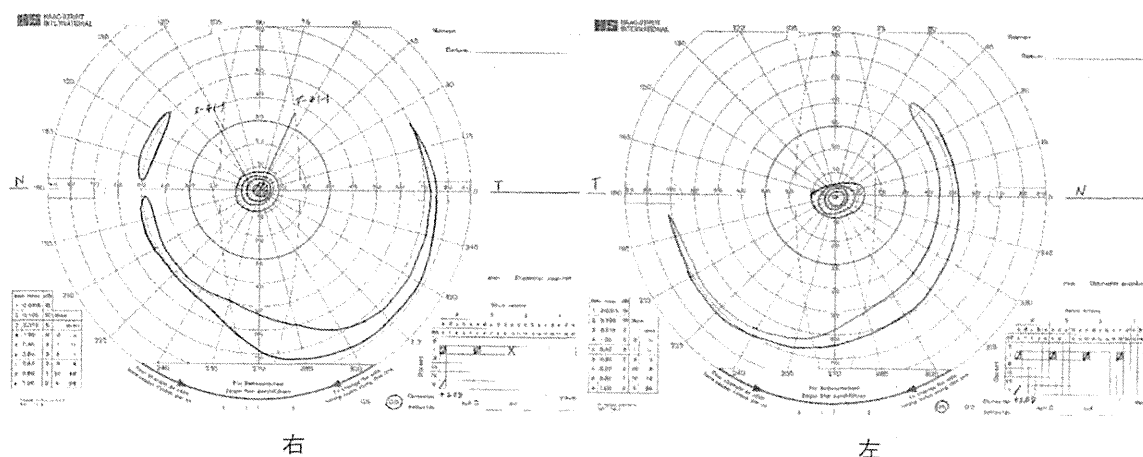


図 2 Goldmann 視野。

両眼ともわずかな周辺視野と中心10度以内の中心視野を残す求心性視野狭窄を呈しており、さらに右眼は中心暗点を認めた。

め近医を受診した。両眼の網膜色素変性と右眼の黄斑出血を疑い2000年2月1日関西医科大学滝井病院眼科を紹介受診となった。初診時視力は右0.04(0.04×cyl-1.50D Ax 65°)、左0.7(0.8× -0.75D⊂cyl-0.50D Ax 145°)で眼圧は右16mmHg、左15mmHgであった。前眼部には異常なく、水晶体には両眼とも軽度の皮質混濁がみられた。両眼とも眼底には骨小体様色素沈着を伴った典型的な網膜色素変性の所見がみられたが、右眼黄斑部には1/4乳頭径の網膜表層出血を中心窩に認め、その周囲に網膜下出血、網膜浮腫を伴った滲出斑を認めた。また、浮腫の耳側には輪状の硬性白斑沈着を認めた(図1)。両眼とも眼底にドルーゼンは認めなかった。Goldmann 視野検査では両眼ともわずかな周辺視野と中心10度以内の中心視野を残す求心性視野狭窄を呈しており、さらに右眼は中心暗点を認めた(図2)。2月24日

にフルオレセイン蛍光眼底造影(以下、FA)、インドシアニングリーン蛍光眼底造影(以下、IA)、および光干渉断層計(以下、OCT)を行った。FAでは造影早期から黄斑部に表層出血によるブロックと網目状の過蛍光を認めた。また、この過蛍光に向かって侵入している網膜血管との吻合が認められた(図3A)。造影晩期には蛍光漏出により過蛍光は増大していた(図3B)。OCTでは中心窩陥凹がみられるものの神経線維浮腫と網膜深層での高反射領域を認めた(図4)。IAでは中心窩下にdark rimを伴って網膜血管(F：流入血管、D：流出血管)と吻合する脈絡膜新生血管を認めた(図5F、D)。眼底所見、視野所見より網膜色素変性に合併した脈絡膜新生血管と診断した。3月30日には自覚症状は改善し、右眼の脈絡膜新生血管は漿液性網膜剝離を伴ってその周囲には色素沈着を認め、輪状に硬性白斑の沈着を生じてい

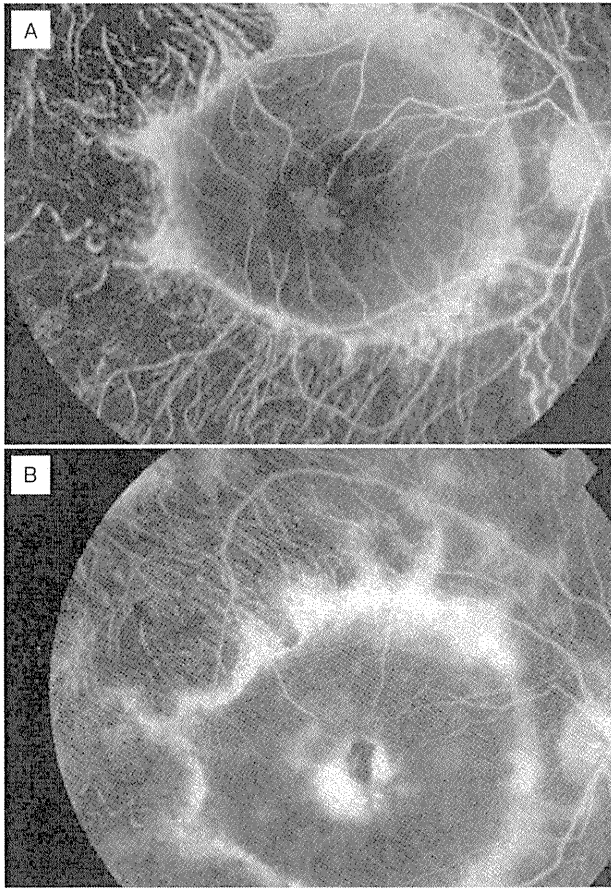


図 3 右眼のフルオレセイン蛍光眼底造影所見.

- A : 造影初期. 黄斑部に表層出血によるブロックと過蛍光を認め, その過蛍光に向かって侵入していく流入血管を認めた.
- B : 造影晩期. 蛍光漏出により過蛍光は増大していた.

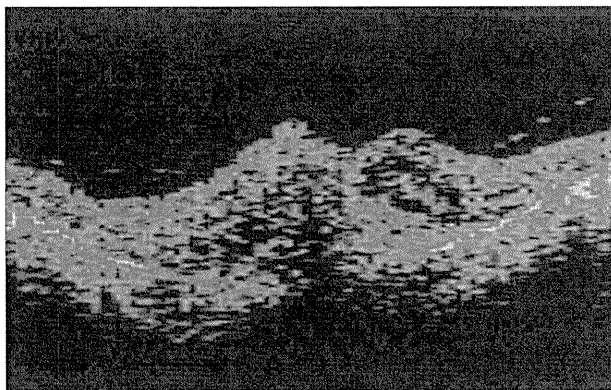


図 4 右眼の光干渉断層計所見.

中心窩陥凹がみられるものの神経線維浮腫と網膜深層の高反射領域を認めた.

た. その後無治療で経過観察していたところ, 1 年後の 2001 年 1 月 29 日は右眼視力 (0.02×cyl-0.75 D Ax 80°), 左眼視力 (1.0× -1.0 D ⊂cyl-0.50 D Ax 145°) であり, 右眼黄斑部の網膜浮腫は消失し, 新生血管は線維性瘢痕となった. Goldmann 視野検査では両眼とも周

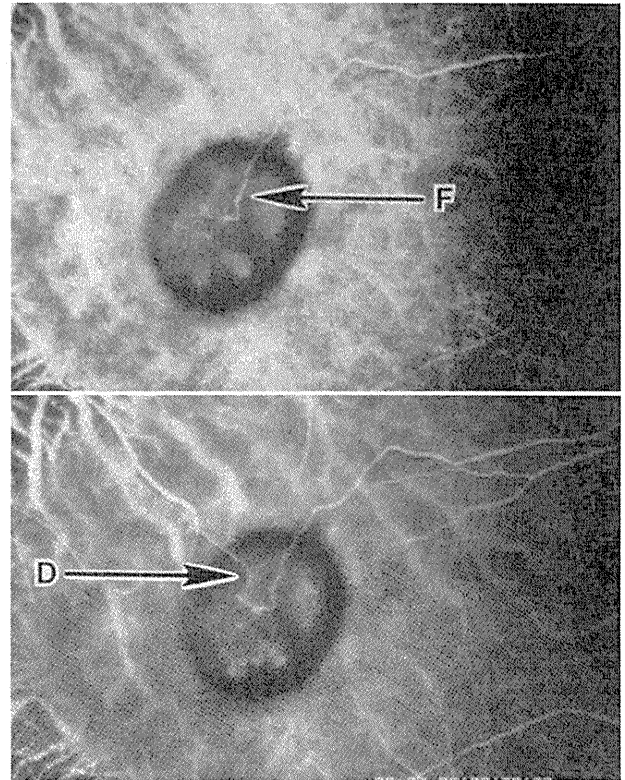


図 5 右眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見.

網膜血管 (F, D) と吻合する脈絡膜新生血管の網目状過蛍光がみられた.

F (feeder vessel) : 流入血管, D (drainer vessel) : 流出血管.

辺視野の変化はなく右眼の中心暗点は残存していた.

III 考 按

本症例では網膜色素変性に RAP stage 3 の所見¹⁾である網膜下新生血管と脈絡膜新生血管の吻合が確認された. このような脈絡膜-網膜血管吻合の発生は classic type 脈絡膜新生血管の末期にもみられる所見であるが, 末期に至るまで自覚症状を認めなかったとは考えにくく, 今回の症例は classic type 脈絡膜新生血管とは異なると考えられる. 網膜色素変性に伴う黄斑部病変としては嚢胞様黄斑浮腫, 黄斑円孔, 網膜上膜などがよく知られている. 平本らは網膜色素変性に網膜新生血管を生じた症例を 2 例報告しており²⁾, 網膜および乳頭上新生血管合併の報告³⁾⁴⁾も散見される. 網膜色素変性に脈絡膜新生血管を合併した症例の報告は海外の 4 例^{5)~8)}他, 我が国では岩切ら⁹⁾が 2 例を報告している. そのうち 1 例はポリープ状脈絡膜血管症様の病態が合併したと考えられ, もう 1 例は classic type の網膜下脈絡膜新生血管が認められたと報告した. このようにこれまで網膜色素変性に合併した加齢黄斑変性の報告は少なく, 網膜色素変性に RAP を合併した症例の報告は我々の知る限り本症例が初めてである. 網膜色素変性の病態は photorecep-

torの変性, 網膜色素上皮の変性に伴う網膜内層の神経軸索の欠損, そしてそれに引き続く網膜血管の萎縮である。加えて網膜色素変性では血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の硝子体液における発現が低いという報告¹⁰⁾や, 網膜色素変性に合併した網膜中心静脈閉塞症や増殖糖尿病網膜症では新生血管の発生を妨げているとする報告がある¹¹⁾¹²⁾。これらのことから, RAPを含め網膜色素変性に合併する新生血管は通常のVEGFを介したそれとは発生および進行機序が異なるかもしれない。本症例においてRAPが, 網膜色素変性に偶発的に合併したのか, 両者に関連する共通のメカニズムがあるのかについては今後も検討が必要である。通常, RAPの自然予後は不良なことが多く, これまでの報告では遅くとも1年以内に視力低下を来すとされている¹³⁾。今回の症例でも初診時に既に著しい視力低下を来しており, 自然経過で病変部の瘢痕化を認めたものの視力の改善はみられなかった。一方, RAPは1年以内に高率に片眼にも発症するとの報告もあるが¹⁴⁾、本症例では1年後の再診時に片眼の加齢黄斑変性の発症は認めず, 網膜色素変性に伴う視野障害は認めるものの良好な視力を保っていた。また, 通常RAPは高齢に発症し, 眼底所見としてドルーゼンを伴うものが多いとされるが, 今回の症例は60歳と比較的若年であり, ドルーゼンも認めず典型的なRAPと異なる様相であった。この症例を経験した当時(2000年)はRAPの概念¹⁾は確立されておらず, 当時脈絡膜新生血管に対して行われていた網膜光凝固術や新生血管剥去術などの積極的治療は行わなかった。また, 現在, 加齢黄斑変性に対して光線力学的療法や抗VEGF療法が積極的に行われているが¹⁵⁾¹⁶⁾、網膜色素変性に合併した場合にもそれらを行うかについては, もともと周辺視野が損なわれているうえ, 残された中心視野の消失へとつながるだけに慎重な治療選択が重要である。

文 献

- 1) Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21: 416—434, 2001.
- 2) 平本裕盛, 福島伊知郎, 橋本 雅, 岡田守生, 内田 璞: 網膜色素変性に網膜新生血管を生じた2症例. *眼紀* 56: 128—133, 2005.
- 3) 竹澤美貴子, 牧野伸二, 金上千佳, 金上貞夫: 網膜新生血管を伴った網膜色素変性の1例. *眼臨紀* 1: 29—32, 2008.
- 4) 佐藤圭子, 池田雅宏, 三木徳彦, 河野剛也: 乳頭上新生血管を伴った非定型網膜色素変性症. *臨眼* 42: 355—358, 1988.
- 5) McCluskey P, Kearns M, Taylor F, Sarks J, Horvath J, Tiller D: Coat's type retinitis pigmentosa and subretinal neovascularization in a patient with renal failure. *Lancet* 2: 1401, 1989.
- 6) Schatz H, McDonald HR, Johnson RN: Diagnostic and therapeutic challenges. *Retina* 18: 466—469, 1998.
- 7) Marano F, Deutman AF, Leys A, Aandekerck AL: Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 760—774, 2000.
- 8) Malik A, Sood S, Narang S: Successful treatment of choroidal neovascular membrane in retinitis pigmentosa with intravitreal bevacizumab. *Int Ophthalmol* 30: 425—428, 2010.
- 9) 岩切 亮, 沖波 聡, 平田 憲: 脈絡膜新生血管を合併した網膜色素変性の2例. *日眼会誌* 111: 606—611, 2007.
- 10) Salom D, Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Udaondo P, Sancho-Tello M, Romero FJ: Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3499—3502, 2008.
- 11) Paxhia MJ, Ting TD, Fekrat S: Ischemic central retinal vein occlusion and retinitis pigmentosa: Lower risk of neovascularization? *Retina* 21: 179—180, 2001.
- 12) Sternberg P Jr, Landers MB 3rd, Wolbarsht M: The negative coincidence of retinitis pigmentosa and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 97: 788—789, 1984.
- 13) Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G: Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina* 6: 732—739, 2009.
- 14) Nicole EG, Alexander A, Allison B, James MK, Yannuzzi LA: Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina* 25: 713—718, 2005.
- 15) Gupta B, Jyothi S, Sivaprasad S: Current treatment options for retinal angiomatous proliferans (RAP). *Br J Ophthalmol* 94: 672—677, 2010.
- 16) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB: "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 29: 1424—1431, 2009.



ラニビズマブ硝子体内注射における 反応不良例の検討

Hypo-responders to intravitreal ranibizumab with neovascular age-related macular degeneration

正 健一郎^{1*}・尾辻 剛¹・津村晶子¹・津田メイ¹・高橋寛二¹

Kenichiro SHO^{1*}・Tsuyoshi OTSUJI¹・Akiko TSUMURA¹・Mei TSUDA¹・Kanji TAKAHASHI¹

【要約】 目的：加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) に対する抗血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体ラニビズマブの硝子体内注射 intravitreal ranibizumab (IVR) の解剖学的反応不良例の特徴を調査し、反応不良例に対する治療方針を検討した。

対象および方法：61眼を対象に、導入期治療終了時のOCT像で判定し、滲出が消失したものを消失群、滲出が残存したものを残存群と分類し、眼数、年齢、男女比、治療歴、視力、病変部最大直径、病型分類、フルオレセイン蛍光眼底造影による病変タイプ分類について比較検討した。

結果：消失群42眼(69%)、残存群19眼(31%)であった。いずれの項目においても消失群と残存群に明らかな差はみられなかった。

結論：導入期療法における反応不良症例に特定の因子はなかった。

【キーワード】 ラニビズマブ, IVR, AMD, OCT

緒言

加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) に対する抗血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体ラニビズマブ(ルセンチス[®])の硝子体内注射 intravitreal ranibizumab (IVR) は2009年に臨床使用が開始され、現在AMDの主要な治療法として多くの患者に行われている。IVRでは1ヵ月おき計3回の導入期治療の後(以下;維持期)、毎月の診察時に視力検査とともに光干渉断層計 optical coherence tomograph (OCT) により網膜への滲出性変化を評価し、滲出が残存する症例には追加注射を行うフレキシブル投与が推奨されている¹⁾。国内外の臨床試験では平均視力は投与開始

後から急速に改善し、3ヵ月後までにプラトーに達するとの良好な結果であったが²⁻⁴⁾、実際の臨床では滲出性変化の消失に伴い視力が向上する症例がみられる一方、導入期を終えても滲出が残存する症例はよく経験される場所である。このように、導入期を終えても滲出が消失しない、解剖学的反応不良例の特徴を事前に把握することができれば、予後の推定や併用治療の選択などを考慮する場合に参考になる。筆者らは導入期における反応不良例の特徴とその後の経過について調査し、反応不良症例に対する治療方針を検討した。

対象および方法

対象は関西医科大学附属滝井病院眼科で平成21年4月～平成22年3月の1年間にIVRを開始した、中心窩下に脈絡膜新生血管 choroidal neovascularization (CNV) のある滲出型AMD 61例61眼である。内訳は男性45眼、女性16眼。年齢は56～92歳(平均73.6歳)。経過観察期間は3～18ヵ月、平均10.4ヵ月。術前視力は0.03～1.2、

1 関西医科大学眼科学教室 Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

*別刷請求先：570-8507 大阪府守口市文圃町10-15
関西医科大学附属滝井病院眼科 正 健一郎

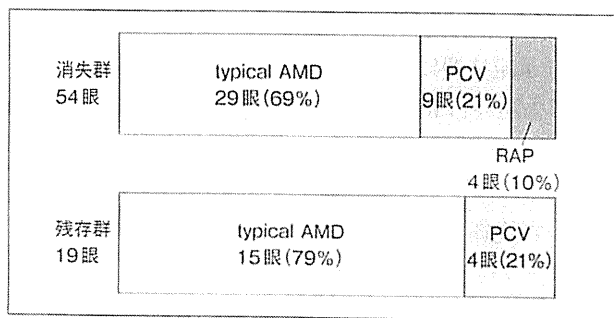


図1 各病型別割合

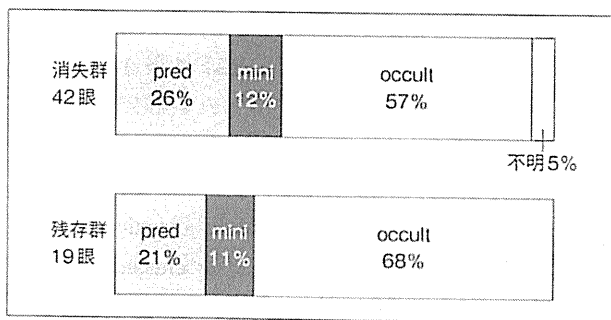


図2 FA分類別割合

pred : predominantly classic CNV, mini : minimally classic CNV, occult : occult with no classic CNV.

表1 両群の治療前の概要

	消失群	残存群	
眼数	42眼(69%)	19眼(31%)	
年齢	56~92歳 (平均74.7歳)	61~81歳 (平均71.7歳)	p=0.18*
男女比	男性69% 女性31%	男性84% 女性16%	p>0.05†
治療歴あり	20眼(48%)	10眼(53%)	
視力	0.03~1.2 (平均0.27)	0.05~0.9 (平均0.30)	p=0.70*
GLD	1,128~10,579μm (平均4,209μm)	2,155~7,780μm (平均3,780μm)	p=0.58*

* : t検定(対応のない2群間). † : χ^2 検定.

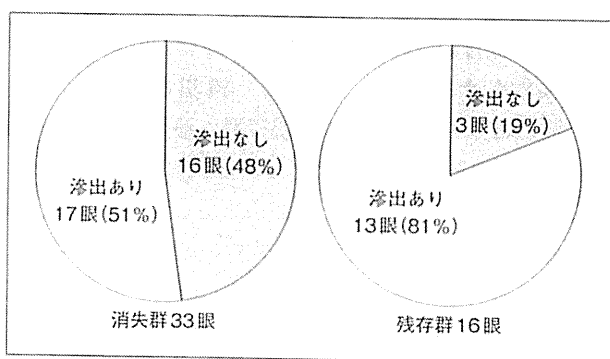


図3 維持期での滲出性変化の有無の割合

平均視力は0.28であった。平均視力は、小数視力をlog-MAR視力に換算し平均値を求めた後、小数視力に変換した値である。病変部最大直径greatest linear dimension (GLD)は1,128~10,579μmであった。IVR導入期に光線力学療法photodynamic therapy (PDT)を併用した症例は本研究から除外した。

1ヵ月おき計3回のIVR導入期治療の後、日本眼科学会の定める再投与ガイドラインに沿って毎月の診察時にOCTにより滲出の有無を評価し、必要に応じて追加治療を行った¹⁾。IVR3回目終了後1ヵ月(導入期治療終了時)のOCT像で滲出の有無を判定し、治療開始時と比べ滲出が完全に消失したものを反応良好(以下;消失群)、薬剤を投与しても滲出に全く変化がみられないものと改善傾向はみられるものの滲出が残存したものを反応不良(以下;残存群)に分類し、各群間で眼数、年齢、男女比、治療歴、視力、GLD、病型分類(typical AMD, polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), retinal angiomatous proliferation (RAP)), フルオレセイン蛍光眼底造影fluorescein angiography (FA)による病変タイプ分類(predominantly classic, minimally classic, occult with no classic)について比較し、両群間に差があるか検討した。

なお、ここでいう滲出とは、OCT断層像にて漿液性網膜剥離または網膜浮腫を指す。またIVR開始後6ヵ月~12ヵ月の維持期において、OCT像における滲出の有無を再度判定した。OCTはOpto-Vue社RTVue-100を使用した。統計学的検討にはt検定(対応のない2群間)を用いた(使用ソフトウェア:Microsoft Exel 2003)。なお、本研究では治療前後の視力変化については検討しなかった。

結果

全61眼中、消失群は42眼(69%)、残存群は19眼(31%)であった。年齢は消失群:56~92歳(平均74.7歳)、残存群:61~81歳(平均71.7歳)(p=0.18)、男女の割合は消失群:男性69%、女性31%、残存群:男性84%、女性16%(p>0.05, χ^2 検定)、AMDに対しての治療歴のあるものは消失群:20眼(48%)、残存群:10眼(53%)であった。術前視力は消失群:0.03~1.2(平均0.27)、残存群:0.05~0.9(平均0.30)(p=0.70)、GLDは消失群:1,128~10,579μm(平均4,209μm)、残存群:2,155~7,780μm(平均3,780μm)(p=0.58)であった(表

1). AMDの病型別に検討したところ、消失群：typical AMD 29眼(69%)、PCV 9眼(21%)、RAP 4眼(10%)、残存群：typical AMD 15眼(79%)、PCV 4眼(21%)、RAP 0眼(0%)であった(図1)。FAによる病変タイプ分類では消失群：predominantly classic CNV 26%、minimally classic CNV 12%、occult with no classic CNV 57%、不明5%、残存群：predominantly classic CNV 21%、minimally classic CNV 11%、occult with no classic CNV 68%であった(図2)。いずれの因子においても消失群と残存群に明らかな差はみられなかった。また年間治療回数は消失群4.1回、残存群4.3回であった。治療開始後6~12ヵ月の維持期のOCT像について滲出の有無を再度検討したところ、消失群：滲出なし16眼(48%)、滲出あり17眼(52%)、残存群：滲出なし3眼(19%)、滲出あり13眼(81%)であった(図3)。

考按

IVRの有効性を評価した臨床試験では、視力変化を主要評価項目としたものが多い。本邦の再投与ガイドラインではEarly Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表の5文字相当の視力低下と並んで、網膜病態(網膜出血あるいは滲出性変化)の存在が判断基準に挙げられている。また網膜病態は視力変化に先んじて生じると考えられることから、視力低下がみられなくても網膜病態がある場合には投与を行うよう推奨されており、本邦では網膜病態の有無は再投与の判断基準として重要であると考えられている。これらのことから本研究では網膜病態の変化に着目し、滲出性変化を主要評価項目とした。

治療開始から3ヵ月(導入期治療終了時)での滲出性変化の有無により、反応良好例と反応不良例に分けて検討を行ったが、結果として両者の背景因子に明らかな差はみられず、反応不良症例の特徴を明らかにすることはできなかった。このことは、今回検討した年齢、性別、治療歴、治療前視力、GLD、病型、病変タイプのどのような因子においても治療前に反応不良例を予測しにくいということである。特に、病型、病変タイプにかかわらず一定の割合で反応不良例が存在することは非常に重要な事実であると思われた。

導入期治療終了時に滲出性変化が残存していた症例のうち81%では維持期にも滲出性変化がみられた。このことから、導入期にIVRに対して反応が不良の症例は、維持期でも良好な反応は期待できないと思われた。また導入期治療終了時に滲出性変化が消失していた症例のうち52%に再び滲出性変化がみられたことから、導入期治療が奏効したようにみえる場合でも、再増悪を警戒して維持期の経過観察を慎重に行うことが重要と思われた。年間治療回数は消失群4.1回、残存群4.3回で、本邦に先立ち米国で類似のプロトコールで行われたPrONTO試験⁵⁾の年間5回に比べ少なかった。実際の臨床の現場においては、治療の選択には患者の意向が大きく影響する。ラニズマブ硝子体注射はフレキシブル投与であっても患者にとって身体的、精神的、金銭的負担が大きいためどうしても控えめになりがちであり、これも投与回数少なさに影響していると考えられた。このことから、積極的に治療を受けるよう患者に促すことも重要と思われる。

今回の検討では消失群、残存群に差はみられず、導入期療法における反応不良症例の特徴とそれに対する治療方針を示すことはできなかった。しかし、病型、病変タイプにかかわらず一定の割合で反応不良例が存在することは重要であり、今後は滲出性変化の定量的評価も検討項目に入れ、方法を再検討した上で研究を継続する予定である。

文献

- 1) 田野保雄, 大路正人, 他: ラニズマブ(遺伝子組み換え)の維持期における再投与ガイドライン. 日眼会誌 113: 1098-1103, 2009.
- 2) Kaiser PK, Brown DM, et al: Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. Am J Ophthalmol 144: 850-857, 2007.
- 3) Boyer DS, Antoszyk AN, et al: Subgroup analysis of the MARINA Study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 114: 246-252, 2007.
- 4) Tano Y, Ohji M, et al: EXTEND-1: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica 88: 309-316, 2010.
- 5) Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. Am J Ophthalmol 148: 43-58, 2009.

特集 加齢黄斑変性の診断治療の最近の進歩

総説

3. 加齢黄斑変性 (AMD) の治療指針

高橋 寛二

KEY WORD

- 加齢黄斑変性
- 光線力学的療法 (PDT)
- 抗 VEGF 療法
- 薬物-PDT 併用療法
- 治療指針

SUMMARY

現在、滲出型加齢黄斑変性に対する治療は、光線力学的療法(PDT)、抗血管内皮増殖因子療法(抗 VEGF 療法)が主流となっている。その治療効果にはそれぞれ特色があり、日本人に多い特殊病型であるポリープ状脈絡膜血管症への治療効果がキーとなる。わが国では既に PDT の治療推奨ガイドライン、抗 VEGF 薬ラニビズマブの再投与ガイドラインが定められている。今後は、前駆病変、萎縮型加齢黄斑変性を含めた加齢黄斑変性全体としての治療指針策定が待ち望まれている。

はじめに

加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) は高齢者の視機能を脅かす重要な疾患で、わが国でも急増し、視覚身体障害の原因疾患の第 4 位に位置づけられている。AMD のうち、滲出型 AMD は脈絡膜新生血管 chorioidal neovascularization (CNV) の発生を原因とし、いったん発症すると視力を改善することが難しい難治性疾患である。従来からレーザー治療(レーザー光凝固、経瞳孔温熱療法)や低線量放射線照射、外科的治療(新生血管抜去術、黄斑移動術)、内科的治療(インターフェロン療法)など、様々な治療法が試みられてきたが、多数症例において視力を確実に改善させる治療法はなく、中心窩外病変に対するレーザー光凝固以外、長きにわたり定着した治療法はなかった。しかし、2004 年 4 月から光線力学的療法 photodynamic therapy (PDT)、2008 年 10 月から抗血管内皮増殖因子療法 anti-vascular endothelial growth factor therapy (抗 VEGF 療法) が本邦でも開始され、視力改善を狙える疾患に変化し

てきた(表 1)。本稿では、最近進歩の著しいこの 2 つの治療法を用いた治療指針について述べる。

光線力学的療法(PDT)

光感受性物質バルテポルフィン(ビズダイン®: 投与量 6 mg/m² 体表面積)の静脈内投与と病巣への 689 nm 非熱半導体レーザー照射(出力 600 mW/cm², 83 秒間)を組み合わせることで、光化学反応の原理によって CNV 内に選択的に血栓を作り血管閉塞を行う治療法である。通常のレーザー光凝固のような感覚網膜の凝固効果はなく、感覚網膜障害は少ないのが特徴である。本邦での PDT による治療効果は欧米よりもよいことが判明しており、CNV からの漏出がみられた場合、3 か月ごとに持続的に反復治療を行うことによって、網膜下に存在する CNV、網膜色素上皮下に存在する CNV など、すべての病変タイプにおいて治療後平均視力が 2 年にわたって維持されることがわかった¹⁾。このようなわが国での PDT の好成績は、

1) たかはし かんじ(関西医科大学眼科学講座主任教授)

表1 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法(PDT)と抗 VEGF 療法の概略

	光線力学的療法(PDT)	抗 VEGF 療法	
作用機序	光化学反応による 新生血管閉塞	新生血管の血管内皮細胞増殖抑制 新生血管からの透過性抑制	
適応	中心窩下新生血管	中心窩下新生血管	
薬剤名	ベルテポルフィン (ビズサイン®)	ベガブタニブ (マクジェン®)	ラニビズマブ (ルセンチイス®)
投与方法	静脈内投与 +非熱レーザー照射	硝子体内投与 1.5 か月に1回 (導入期2回)	硝子体内投与 1 か月に1回 (導入期3回)
視力への効果*	平均視力維持	平均視力維持	平均視力改善 (2段階)
視力改善率*	20~30%	10%以下	30~40%
視力維持率*	80~85%	約80%	100%近い
副反応	網膜下出血 (大量のことあり) 光線過敏反応(まれ)	眼内炎(まれ) 網膜剥離, 白内障など 脳卒中(ラニビズマブ)	

*視力への効果, 視力改善率, 視力維持率は1年の成績

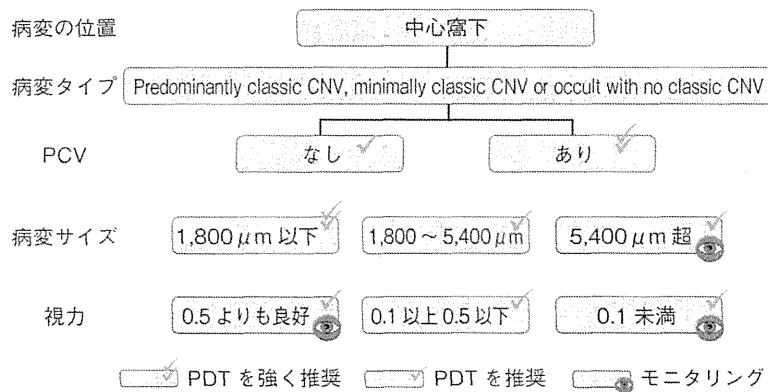


図1 日本人のPDTガイドライン(文献2より改変引用)

滲出型AMDのうち、網膜色素上皮下に塊状の異常血管が発育するポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy という特殊病型の頻度がわが国において高く(全滲出型AMDの40~50%)、この病型に対してPDTが奏効しやすいことが主因であることが判明した²⁾。治療開始後1年での治療成績は、平均治療回数は約2回で、視力改善率20~30%、視力不変を含めた視力維持率は80~85%である。眼科PDT研究会によって、わが国でのPDTに

よる治療指針を示したガイドラインが2008年に報告され、PCVをはじめ、どのような状態にPDTがより推奨されるかが示された(図1)²⁾。しかし最近、PCVにおいても2年を超える長期経過では、いったん改善・維持した視力が低下しやすいとの報告がある³⁾。また、本治療の欠点として、約5%に治療後の網膜下出血が副作用としてみられ、脈絡膜循環障害も本治療の欠点とされている。予想される全身副作用としての光線過敏反応は0.07%と極めて低頻度であ

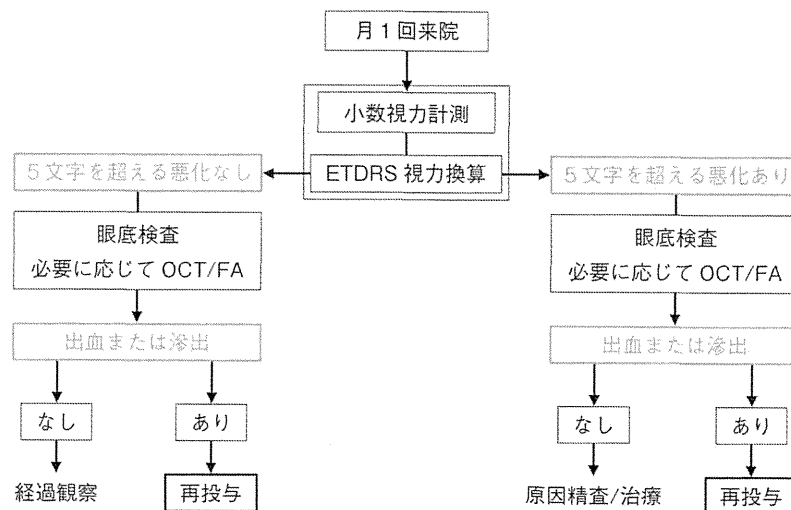


図2 ラニビズマブ(ルセンチス®)維持期の再投与基準(日本人)(文献6 図1を簡略化)

り、全身的には安全性が高いといえる。

抗 VEGF 療法

CNV 発育に重要な活性物質である血管内皮増殖因子(VEGF)をブロックして、CNV の発育を抑制または退縮させる治療法である。硝子体内に投与する薬剤として、わが国では2008年10月に VEGF アプタマーであるベガブタニブ(マクジェン®)、2009年1月にヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体の Fab フラグメントであるラニビズマブ(ルセンチス®)が認可され、後者はその効果の高さから滲出型 AMD 治療薬のうち、現在最も広く使用されている。12か月にわたって継続的に投与(前者は1.5か月、後者は1か月ごと)する臨床試験の段階では、すべての病変タイプにおいて、前者は平均視力の維持、後者は2段階程度の平均視力の上昇が得られた^{4,5)}。現在までこのように治療後確実に平均視力を改善させる薬剤はなく、その点で画期的な薬剤であるといえる。臨床試験(1年)での視力改善率は前者では9%、後者は32%、視力維持率はそれぞれ79%、100%であった^{4,5)}。認可後の実際の投与方法は、ベガブタニブでは0.3mgを1.5か月間隔で2回、ラニビ

ズマブでは0.5mgを1か月間隔で3回までを導入期として連続投与し、その後の維持期では、視力あるいは眼底所見の悪化がみられた場合に投与を行うフレキシブル投与を行う。ラニビズマブでは、維持期において視力と眼底所見を指標とした治療指針である再投与ガイドラインが定められている(図2)⁶⁾。本治療の大きな利点は、PDTが不可能な視力良好例においても治療が行えることにある。本治療の欠点は、薬剤効果の持続時間が短いため、頻回に薬剤投与が必要なことであり、また薬剤投与後の眼内炎のリスクが低頻度ながら存在することである。またラニビズマブは、VEGFのすべてのアイソフォームをブロックする汎 VEGF ブロッカーであるため効果も高いが、全身副作用として脳心血管障害、特に脳卒中のリスク上昇が指摘されている。一方、血管新生の病的 VEGF(VEGF₁₆₅)のみをブロックする選択的 VEGF ブロッカーであるベガブタニブは、視力改善効果は劣るが安全性が高いとされている。

現在、VEGF 受容体組換え蛋白である Afibercept(VEGF trap)が国際共同治験中であり、今後もさらに VEGF を標的とした新しい分子標的薬や抗血管新生薬の選択肢が広がるものと思われる。

薬物-PDT 併用療法

PDT, 抗 VEGF 薬, ステロイド薬のそれぞれの利点を組み合わせることによって, 単独療法よりも高い治療効果を狙う薬物-PDT 併用療法がわが国でも行われている。これらの薬物併用の目的は, PDT 後の炎症, 脈絡膜循環障害による VEGF 発現亢進などを緩和することによって, より高い視力改善効果, 難治例への治療効果の向上, 治療回数の減少, 副作用の軽減を狙うものである。PDT に併用する薬物としては, ステロイド薬と前述した抗 VEGF 薬が用いられ, ステロイド薬は, 血管静止作用, 抗炎症作用, 血管透過性抑制作用を目的として, トリアムシノロン・アセトニド(ケナコルト[®]: 眼科用薬としては未認可)のテノン嚢下注射(20 mg)が用いられることが多い。併用療法の適応は施設によって異なり, まだ一定の指針はないが, 筆者らは, CNV がより深部に存在する網膜色素上皮下の病変や, PDT または抗 VEGF 薬の単独療法に抵抗する難治例に対して, 抗 VEGF 薬あるいはステロイド薬と PDT を併用するダブルセラピーを用いている⁷⁾。滲出型 AMD のうち, 最も難治な特殊病型である網膜血管腫状増殖 retinal angiomatous proliferation(RAP)に対しては, ステロイド薬, 抗 VEGF 薬, PDT の3者を併用するトリプルセラピーを行っている⁷⁾。これらの併用療法の効果として, PCV 症例において実際に少ない治療回数で効率的に視力改善が得られ, しかも PDT 後の出血の頻度が低下するという結果が報告されている⁸⁾。

AMD 全体に対する治療指針

現時点ではまだ確定していないので詳しい発表の段階にはないが, 現在, 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班(班長: 小椋祐一郎 名古屋市立大学教授)内の加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループによって, AMD 全体に対する治療指針を作成中である。この治療指針の中では, AMD の前駆病変や萎縮型

AMD に対して定期的経過観察, ライフスタイルの改善, AREDS(大規模スタディ)に基づく抗酸化サプリメント摂取などの予防的治療を行うほか, 滲出型 AMD の中心窩を含まない CNV にはレーザー光凝固を行い, 中心窩を含む CNV では典型的 AMD, PCV, RAP の病型別に初回治療を定める治療指針が検討されている。

今後の動向

滲出型 AMD の治療は本稿で述べた新しい2種の治療によって, 真に視力改善を追及できる新時代に入った。しかし, 現実問題として抗 VEGF 薬の頻回投与は患者, 医師の時間的, 経済的負担が大きく, またこれらの治療でも反応が不良な難治例がまだ存在することも確かである。今後, より少ない治療回数でより良好な視力を得るために, わが国における治療指針の確立が待たれるところである。

文 献

- 1) The Japanese age-related macular degeneration trial(JAT) study group: Japanese age-related macular degeneration trial: one-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 136:1049-1084, 2008.
- 2) Tano Y; Ophthalmic PDT Study Group: Guidelines for PDT in Japan. *Ophthalmology* 115:585-585.e6, 2008.
- 3) Akaza E et al: Three-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 55:39-44, 2011.
- 4) ベガブタニブナトリウム共同試験グループ: 脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象としたベガブタニブナトリウム1年間投与試験. *日眼会誌* 112:590-600, 2008.
- 5) Tano Y and Ohji M: EXTEND-1 Study Group: EXTEND-1: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 88:309-316, 2010.
- 6) 田野保雄ほか: ラニビズマブ(遺伝子組み換え)の維持期における再投与ガイドライン. *日眼会誌* 113:1098-1103, 2009.

- 7) 高橋寛二：加齢黄斑変性の治療戦略. 日本の眼科 81 : 608-613, 2010.
8) Gomi F et al : Efficacy of intravitreal bevac-

zumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 150 : 48-54.e1, 2010.

(執筆者連絡先) 高橋寛二 〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1 関西医科大学附属枚方病院

網膜血管腫状増殖

高橋 寛二

ここが変わった!

以前の常識

- 網膜血管腫状増殖 (RAP) は網膜新生血管が主病態であり、難治性が極めて高い。

現在の常識

- 網膜血管腫状増殖 (RAP) の概念に脈絡膜新生血管 (CNV) から生ずる病態が加わった。Type 3 neovascularization とも呼ばれるようになった。
- 抗血管内皮増殖因子薬 (抗 VEGF 薬) の登場によって、視力改善を狙うことができ、比較的長期間視力保持が可能な治療を行うことができるようになった。

網膜血管腫状増殖 (RAP) はなぜ重要か

網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) は、わが国では滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の特殊型に分類され、臨床的には滲出型 AMD のうち 5% 程度と比較的頻度は低いが、いったん発症すると非常に速く進行し、黄斑部に大きい円板状癍痕を形成して低視力に陥りやすい疾患である。しかも RAP は 80 歳以上の高齢者に多く、発症後 3 年以内に 100% 両眼性に発症するとされている。

RAP の治療としては、これまでさまざまな治療法が試みられたが、いずれの治療法でも再発率が非常に高く、RAP は治療抵抗性が高い難治性疾患といえる¹⁾。

疾患概念と病期分類はどのように変化したか

2001 年に Yannuzzi らが RAP の疾患概念を報告²⁾した。当初は網膜内に生じた新生血管が網膜血管との吻合を生じ、さらに脈絡膜新生血管との吻合を生ずることによって、最終的に網膜全層に新生血管が発育する疾患として記載された。Yannuzzi らはこの疾患を 3 期に分け、stage I は網膜内新生血管 (intraretinal neovascularization: IRN)、stage II は網膜下新生血管 (subretinal neovascularization: SRN)、stage III は脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) が主病態であった。そして、stage II には網膜色素上皮剥離 (pigment epithelial detachment: PED) を伴わない時期と PED を伴う時期があったとした。

その後、スペクトラルドメイン光干渉断層計 (spectral domain optical coherence tomograph: SD-OCT) によって本症が脈絡膜新生血管を母体として発症し、それが網膜内に進展して網膜血管

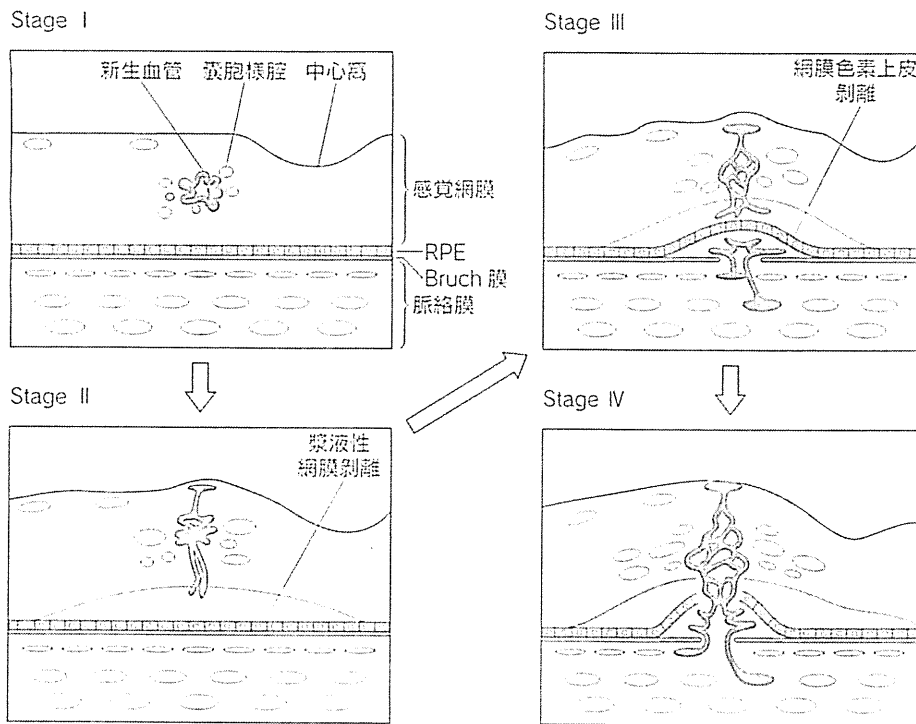


図1 RAPの病期修正分類

Yannuzziの修正分類⁴⁾をもとに作成した模式図。従来の3期に分けたstage分類から4期に修正された。

との吻合を生ずる発症形式があることが判明した。このように修正したRAPの概念に対して、Yannuzziらは“type 3 neovascularization”と命名した³⁾。さらに2010年、Yannuzziはその著書において、RAPの病期を見直し、stage I～IV期に分けて記載している(図1)⁴⁾。さらに最近、Freundらは、網膜循環、脈絡膜循環のどちらから生じても、網膜-脈絡膜血管吻合を生ずる新生血管をtype 3 neovascularizationと呼ぶことを提唱し、病期分類は不要であると述べている⁵⁾。

RAPの診断のポイント

眼底所見でのRAP診断のポイントは、①多発性軟性ドルーゼンあるいはそれが癒合したドルーゼン様PED、②少量の網膜表層または網膜内出血、③嚢胞様黄斑浮腫(cystoid macular edema: CME)の併存である。通常、RAPでは患者は急激な視力低下を訴えるので、この症状と眼底所見の

組み合わせが80歳以上の高齢者(多数の女性を含む)にみられれば診断は比較的容易である。また、片眼に進行した古い線維性瘢痕があり、上記のような所見があればさらに確実である。

フルオレセイン蛍光造影(fluorescein angiography: FA)でのポイントは傍中心窩毛細血管網における網膜血管の途絶と付近の緩慢な蛍光漏出で、インドシアニングリーン蛍光造影(indocyanine green angiography: IA)では網膜血管と連続した網膜内新生血管が検出され、RAPの診断が確定する。OCT診断には3つの重要なポイントがある。それは、①通常、網膜内新生血管から発症するので、非常に早期からCMEが出現する、②軟性ドルーゼンあるいはドルーゼン様PEDによる網膜色素上皮のドーム状隆起、③PEDの中央部に瘤状サインとしてみられるRAP病巣である。Yannuzziの修正分類にみられる各病期の典型的症例を図2～5に示す。

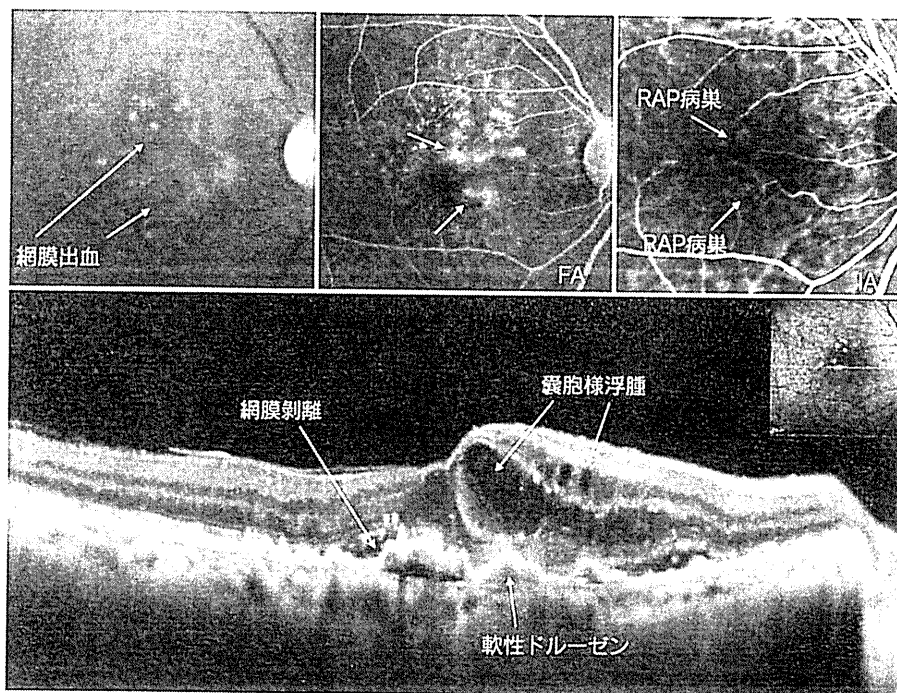


図2 RAP stage IIの症例

軟性ドレーゼンが多発する眼底に少量の網膜出血を伴っている。FAでは緩慢な蛍光漏出、IAでは網膜血管と連続するRAP病巣が2か所にみられた。OCTでは感覚網膜の嚢胞様浮腫と網膜剥離を伴っていることから、修正分類でstage IIと判定できる。

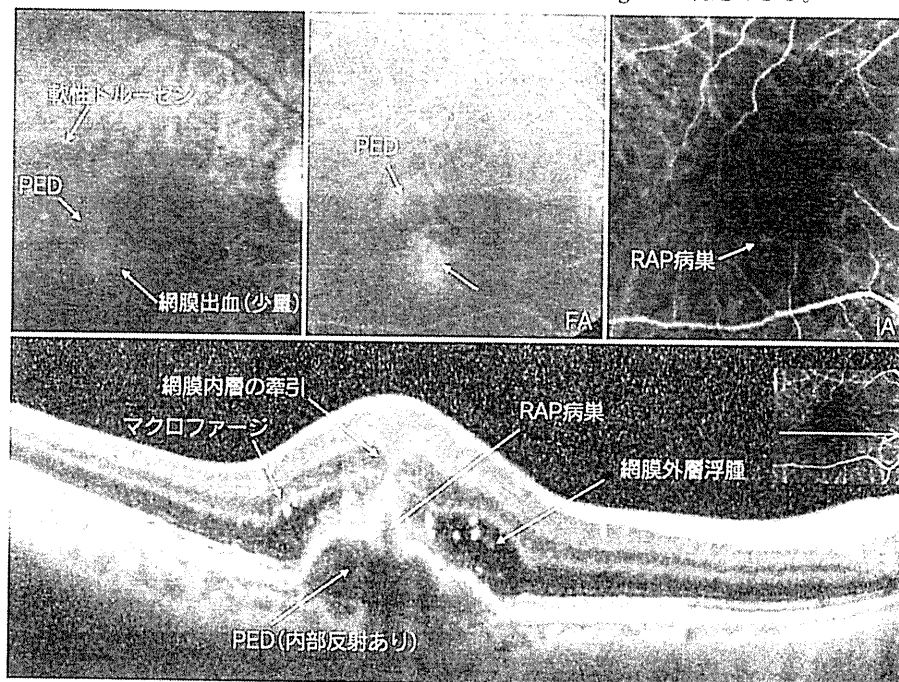


図3 RAP stage IIIの症例

ドレーゼン様 PEDのある眼底に少量の網膜出血を生じている。FAで緩慢な蛍光漏出を示す部位にIAで網膜血管と連続するRAP病巣が検出された。OCTでは内部反射のみられるPEDの中央部に瘤状サインを示すRAP病巣がみられ、網膜内層を牽引している。