

リュームスキャンの各スキャンで CNV と漿液性色素上剥離(S-PED)の境界を求め、S-PED に接する CNV の長さ(a)とそこから対側の S-PED と健常部の境界までの長さ(b)を計測し、b/a を 2 群で比較した(図 1)。

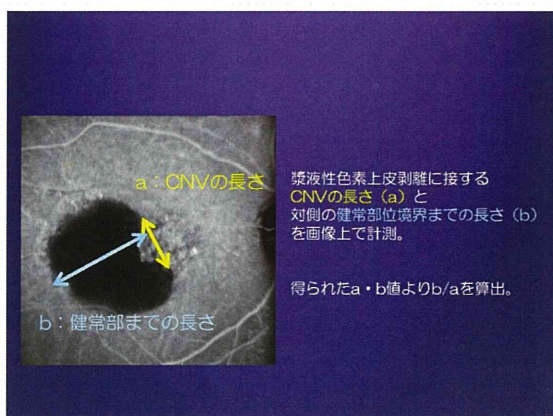


図1 a および b の設定

(倫理面への配慮)

今回検討した症例のデータから個人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

AMD 治療眼の 1.8% に RPE tear が発生した。PED の高さ と PED 長径は、RPE tear 群 ($533 \pm 140 \mu\text{m}$, $5510 \pm 2680 \mu\text{m}$)、非 RPE tear 群 ($722 \pm 315 \mu\text{m}$, $5650 \pm 1530 \mu\text{m}$) で 2 群に有意差はなかった。b/a 値は RPE tear 群 0.59 ± 0.42 (0~1.13)、非 RPE tear 群 1.53 ± 0.92 (0.55~3.90) で両群に有意差を認めた (unpaired student's t-test $p=0.011$) (図 2)。

D. 考察

REP tear の発生率は、AMD 治療眼の 1.8~3.0% であり³⁾、我々の検討は同程度であった。RPE tear の発生には、CNV からの滲出による PED 内圧の上昇と CNV の収縮が関係しているとされ⁴⁾、RPE の伸展度と PED にかかる CNV の収縮力を評価する必要がある。PED に接す

る CNV の長さが長い場合には、CNV の収縮による PED への牽引力は増強し、治療後の RPE の牽引力は a 値に比例する。また、RPE の伸展度は b 値に反比例する。そのため b/a 値が低値であれば RPE tear 発生リスク高いと考えられる。我々の検討では、RPE tear 群と非 RPE tear 群において b/a 値に有意差が認められ、高い PED を有する AMD の治療前 RPE tear 発生リスク評価に有用である可能性を示唆している。

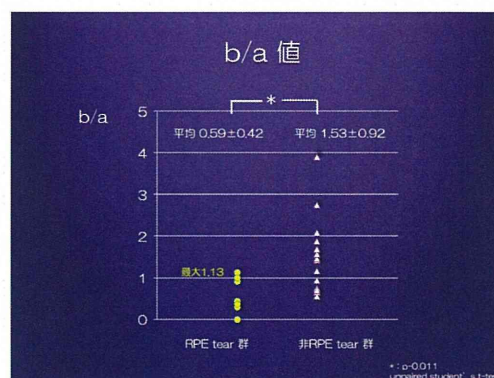


図2 両群の b/a 値

E. 結論

高く大きな PED を有する AMD の治療に際し b/a が小さい場合には REP tear を生じる可能性があるため治療介入には検討が必要である。また b/a は RPE tear 発生の予測因子となる可能性がある。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. 松原央、他: 治療中に網膜色素上皮裂孔が発症した加齢黄斑変性罹患眼の特徴. 第 67 回日本臨床眼科学会、横浜、2013.

H. 参考文献

1. Introvini U, et al: Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related

macular degeneration: treatment and RPE tear incidence. *Graefes Arch clin Exp Ophthalmol* 250, 1283–1292, 2012.

2. Chan CK, et al: Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 27, 541–551, 2007.

3. Cunningham ET Jr, et al: Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 118, 2447–2452, 2011.

4. Nagiel A, et al: Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 156, 981–988, 2013.

7. 滲出型加齢黄斑変性患者における抗 VEGF 薬の視細胞への影響:

AO-SLO による短期評価

中尾新太郎、大島裕司、吉田茂生、塩瀬聡美、安田美穂、狩野久美子、石橋達朗
(九州大)

研究要旨 抗 VEGF 薬が滲出型加齢黄斑変性において臨床応用され、現在数多くの症例に使用されている。VEGF は視細胞生存にも重要であることが知られ、動物実験においては抗 VEGF 薬による視細胞への影響も報告されている。今回、滲出型加齢黄斑変性患者(19 名 19 眼;男性 14 名、女性 5 名)において抗 VEGF 薬の視細胞への短期的影響について補償光学付きレーザー検眼鏡(AO-SLO)を用いて検討した。抗 VEGF 薬投与前と投与後 1 ヶ月の視細胞密度、視細胞配列、視細胞分布に有意な変化は認められなかった。今回の結果から加齢黄斑変性における抗 VEGF 薬は短期的には視細胞への影響は少ないことが示唆された。

A. 研究目的

抗 VEGF 薬が滲出型加齢黄斑変性において臨床応用され、現在数多くの症例に使用されている。VEGF は血管新生、血管透過性への関与とともに、視細胞生存にも重要であることが知られている。そのため、動物モデルにおいて抗 VEGF 薬による視細胞への影響も報告されている。今回、滲出型加齢黄斑変性患者における抗 VEGF 薬の視細胞への短期的影響について検討した。

光学付きレーザー検眼鏡(AO-SLO;キヤノン)にて網膜視細胞の撮影を行った。撮影箇所は、加齢黄斑変性病変が存在しない撮影可能な部位を選択した。撮影した視細胞像の視細胞密度、視細胞配列(Voronoi 解析)、視細胞分布(最接近距離比)に関して検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学倫理委員会の承認を得た。

B. 研究方法

九州大学眼科加齢黄斑変性外来に受診し、抗 VEGF 薬の初回投与時に本臨床研究に同意を得た 19 名 19 眼(男性 14 名、女性 5 名)。投与に用いられた抗 VEGF 薬は、ラニビズマブ(ルセンティス®)投与 10 眼、アフリベルセプト(アイリーア®)投与 9 眼。抗 VEGF 薬初回投与前と投与 1 ヶ月後に補償

C. 研究結果

本研究に参加した全症例で明らかな有害事象を認めなかった。投与前後での視細胞密度(投与後/投与前比=1.01±0.07、 $p=0.4$)、視細胞配列(投与前:33.0±4.7%、投与後:33.1±5.3%、投与後/投与前比=1.00±0.08、 $p=0.8$)、視細胞分布(投与前:0.55±0.06%、投与後:0.55±0.07% 投与後/投与前比=1.00

±0.06、 $p=1.0$)に有意な変化は認められなかった。また、ラニビズマブ投与群とアフリベルセプト投与群との間で視細胞密度、視細胞配列、視細胞分布に有意差は認めなかった($p=0.1$ 、 0.8 、 0.1 、Student t-test)。

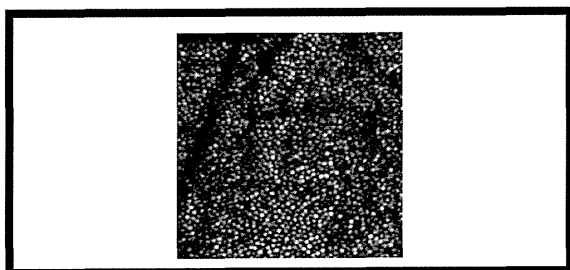


図1 AO-SLOによる視細胞観察

D. 考察

今回の研究において、現在使用されている滲出型加齢黄斑変性に対する抗 VEGF 療法は少なくとも短期的には安全性の高い治療であると考えられた。しかし、多くの患者において抗 VEGF 療法は繰り返し投与が必要であることから、長期的な視細胞への影響は今後の検討課題であると考ええる。

E. 結論

滲出型加齢黄斑変性における抗 VEGF 薬初回投与において、短期的には視細胞への影響は少ないことが示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

8. 滲出型加齢黄斑変性治療後の地図状萎縮に対する

ウノプロストン 0.15%点眼液の有効性

白神千恵子¹⁾、藤原篤之²⁾、山下彩奈¹⁾、小野 葵¹⁾、小林 守¹⁾、真鍋紗季¹⁾、
森田美沙子¹⁾、泉端佐枝子¹⁾、三崎佳奈¹⁾、馬場哲也¹⁾、森實祐基²⁾、白神史雄²⁾

(¹⁾香川大、²⁾岡山大)

研究要旨 加齢黄斑変性(AMD)の滲出消失後に生じる地図状萎縮(GA)に対する 0.15%ウノプロストン(IU)点眼の有効性を検討する前向き無作為プラセボ対照試験で、単盲検下に0.15%IUを48例(各群24例)に1日3回点眼し、GA変化量、拡大率、log MAR視力の変化を治療前、4、8、12、24、36、54週目に測定し、GA変化に関連する因子を統計学的に比較した。点眼開始前、GA面積はU群、P群ともに平均2.7mm²で、54週目はGA変化量がそれぞれ0.44±0.39mm²、2.01±1.34mm²、GA拡大率は1.2±0.1倍、2.1±1.0倍で両群間に有意差を認めた。(p<0.001、t-test) log MAR視力は治療前、U群で0.39±0.39、P群で0.42±0.36、54週目0.37±0.34、0.56±0.58(p=0.16、t-test)で、経過とともに改善する傾向を示した。AMDに対する0.15%IU点眼は、GA拡大を抑制し、視力を維持できる可能性が高い。

A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)の滲出消失後に生じる地図状萎縮(GA)の発現は長期視力予後を不良とする因子である。¹⁻³そこで、GAを有するAMDに対して0.15%ウノプロストン(IU)点眼の有効性を検討した。

B. 研究方法

AMDの治療後6か月以上再発をみとめずGAを有する52眼を対象とした前向き無作為プラセボ対照試験で、単盲検下に0.15%IUを対象眼に1日3回点眼し、GA変化量、拡大率、log MAR視力の変化を治療前、4、8、12、24、36、54週目に測定し、GA変化に関連する因子を年齢、性別、病型、治療歴、滲出再発の有無として、試験薬群(U群)とプラセボ群(P群)を統

計学的に比較した。

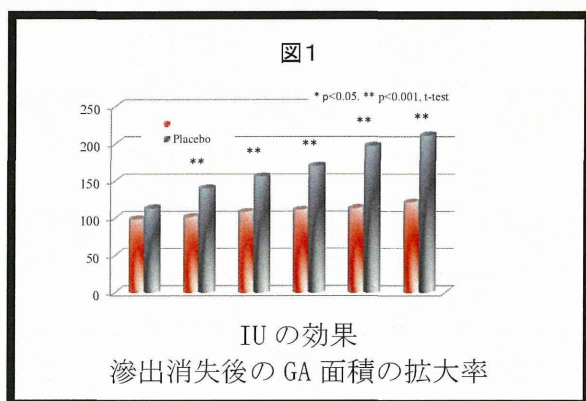
(倫理面への配慮)

患者の個人情報を保護した。

C. 研究結果

52例中4例は脱落し、残りの48例(各群24例)で検討した。男性40眼、女性8眼、年齢は74.7±8.1歳で、病型は典型AMD30眼、ポリープ状脈絡膜血管症10眼、網膜血管腫状増殖8眼である。点眼開始前、GA面積はU群、P群ともに平均2.7mm²で、54週目はGA変化量がそれぞれ平均0.44±0.39mm²、2.01±1.34mm²、GA拡大率は1.2±0.1倍、2.1±1.0倍で統計学的に両群間に有意差を認めた。(図1、p<0.001、t-test) log MAR視力は治療前、U群で0.39±0.39、P群で0.42±0.36で、

4 週目はそれぞれ、 0.33 ± 0.34 、 0.38 ± 0.33 ($p=0.62$, t-test)、54 週目 0.37 ± 0.34 、 0.56 ± 0.58 ($p=0.16$, t-test) で、経過とともに改善する傾向を示した。GA 変化に関連する因子は、54 週目では有意差を認めるものはなかった。



D. 考察

滲出型 AMD において GA 発生率は比較的高く、自然経過にて拡大するため、長期経過にて視力低下や中心暗点の拡大をきたす。ウノプロストンは神経保護作用を有し、大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^{+} (BK) チャネルを活性化することが知られている。⁴ 今回、0.15%IU が GA 拡大の抑制に有効であった理由は、脈絡膜循環障害改善、視細胞保護及び RPE の貪食機能改善などの作用を有すること⁵ と推測される。

E. 結論

AMD に対する 0.15%IU 点眼は、GA 拡大を抑制し、視力を維持できる可能性が高い。

F. 研究発表

2. 学会発表

第 118 回日本眼科学会総会で発表予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

2. 実用新案登録

UMIN 臨床試験登録(UMIN000007881)

H. 参考文献

- Potter JW, et al: Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium: diagnosis and vision rehabilitation. J Am Optom Assoc 52, 503-508, 1981.
- Sunness JS, et al: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology 106, 1768-1779, 1999.
- Schatz H, et al: Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. Ophthalmology 96, 1541-1551, 1989.
- Cuppoletti J, et al: Cellular and molecular effects of unoprostone as a BK channel activator. Biochimica et Biophysica Acta 1768,1083-1092, 2007.
- Polska E, et al: Partial antagonism of endothelin 1-induced vasoconstriction in the human choroid by topical unoprostone isopropyl. Arch Ophthalmol 120, 348-352, 2002.

9. 徐放基材としての自己集合性ペプチドゲル

: Bevacizumab 封入率と徐放量

坂口裕和、上杉晃司、西田幸二
(大阪大)

研究要旨 網膜疾患に対する薬物硝子体内投与の問題点の一つに、効果持続期間が短いことによる複数回投与があげられる。合併症、費用の点から考えて、より長く効果が持続する徐放剤の開発が急務である。今回、徐放基材として自己集合性ペプチドゲルに注目し、ゲルの Bevacizumab 封入性と徐放性について in vitro スクリーニングを行った。ゲルの封入性に関しては、99%以上の封入率を有した。また、徐放性に関しては、ペプチド濃度 0.05、0.1%が徐放性能を有していることが示唆された。

A. 研究目的

薬物治療を行う際には患部をターゲティングして薬剤を局所的に直接投与することが最も効果的である。網膜疾患に対しては、眼内に薬物を簡便に直接投与する方法として硝子体内投与が広く用いられている。しかし、単回投与による効果持続期間は数週間から十数週間と短く複数回頻回投与が必要となる場合が多い。合併症、費用の点から考えて、より長く効果を持続するような徐放材の開発が急務である。

我々は薬物徐放基材として合成ペプチドに着目した。水中で自己集合し、高含水ゲルを形成する自己集合性ペプチドは、薬物を包埋し、徐放効果を有する可能性が高い。そこで今回、ゲルの薬剤封入性と徐放性について in vitro スクリーニング試験を行った。

B. 研究方法

(1) bevacizumab 封入率

最終ゲル濃度が 0.05、0.1、0.3、0.5、0.7、1.0% となる濃度のゲルそれぞれ 200 μ L に対して 12.5mg/mL に希釈した bevacizumab 100 μ L (1250 μ g) を混合し、1 時間静置した。次に、蒸留水 1 mL を各ゲル上にのせ、10 分後に蒸留水を全量回収し、そこに含まれている bevacizumab を Human IgG 定量用 ELISA kit で定量した。その値から、ゲルに封入されている薬剤量を算定した。

(2) 自己集合性ペプチドゲルの徐放性

封入率測定に用いた各ゲル上に BSS プラス[®] 1mL をのせた。その後、継時的に BSS プラス[®] を 500 μ L 回収し、回収後は、その都度、回収量と同量の新しい BSS プラス[®] をゲル上に加えた。各時期に回収された BSS プラス[®] 中に含まれる bevacizumab を定量し、徐放性について検討した。

C. 研究結果

全てのゲル濃度において bevacizumab 封入

率は 99%以上であった。(図 1)

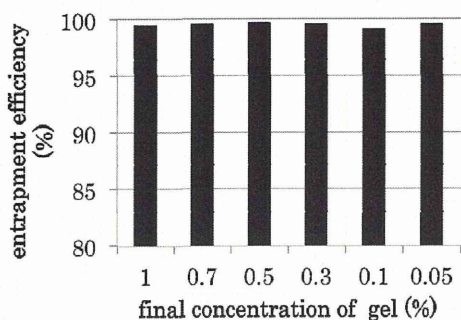


図 1. 各ゲル濃度における Bevacizumab 封入率

ゲル濃度 0.05、0.1%における 1 日の平均 bevacizumab 徐放量はそれぞれ 0.5 μ g、1.3 μ g であった。そしてそこから算出された薬剤全量放出までの期間はそれぞれ 7 年、2.5 年であった。(図 2、3)ゲル濃度 0.3%以上では、bevacizumab はほとんど徐放されなかった。

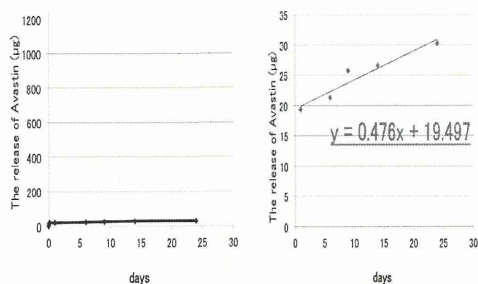


図 2. 0.05%ゲルにおける徐放性

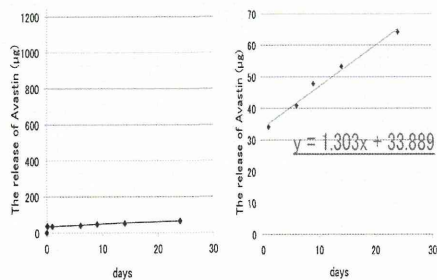


図 3. 0.1%ゲルにおける徐放性

D. 考察

自己集合性ペプチドゲルはペプチド濃度が高くなるに従い、ゲル強度が S 字状に上昇する、また塩やタンパク質を含む溶液と接触した際のゲル脆さが上昇するという特徴がある。よってゲルの徐放能は、ペプチド濃度が高くなるに従い、ゲル強度と逆相反し逆 S 字状に徐放性能低下し、ゲル脆さに相関し、徐放性能は上昇する。今回、0.1%ゲルが、ゲル強度としては低い 0.05%ゲルより徐放性能が高かった。これは、0.05%ゲルと 0.1%ゲルとの間で、ゲル強度の差に比べ、ゲル脆さの差が大きくなったからではないかと考えられる(図 4)。また 0.3%以上となると、ゲル強度と徐放性の関係が脆さとの関係より有意に働き、濃度依存的に徐放性能が低い結果となったと考えられる。

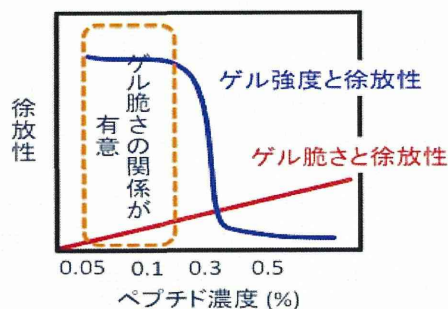


図 4. ペプチド濃度と徐放性

E. 結論

今回用いた濃度のペプチドゲル、bevacizumab では封入率は 99%以上であり、ゲル濃度 0.05、0.1%では徐放性が確認された。

10. 脈絡膜線維血管増殖組織におけるペリオスチンの役割

中間崇仁¹⁾、吉田茂生¹⁾、安里 良¹⁾、石川桂二郎¹⁾、喜多岳志¹⁾、中尾新太郎¹⁾、
佐々由季生¹⁾²⁾、大島裕司¹⁾、江内田寛¹⁾³⁾、工藤 明⁴⁾、松田 彰⁵⁾、
野崎実穂⁶⁾、小椋祐一郎⁶⁾、石橋達朗¹⁾
(¹⁾九州大、²⁾福大筑紫、³⁾佐賀大、⁴⁾東京工業大、⁵⁾順天堂大、⁶⁾名古屋市大)

研究要旨 脈絡膜線維血管増殖組織(FVM)は加齢黄斑変性(AMD)などで認め、視力低下の原因となるが、その形成に関与する分子機序はまだ不明な点が多い。ペリオスチン(PN)は組織・血管リモデリングに関与するマトリセルラー蛋白であり、以前、我々は糖尿病網膜症に伴う網膜上FVM形成にPNが関与することを報告した。今回脈絡膜FVMにおけるPNの役割を検討したので報告する。マウスレーザー脈絡膜血管新生(CNV)モデルを作製し、網膜色素上皮-脈絡膜複合体におけるPN蛋白レベルをELISAにて測定したところ、有意に上昇していた。また、局在を免疫染色にて検討したところ、マウスレーザーCNVモデル及びAMD患者いずれの脈絡膜FVMにおいてもPNは網膜色素上皮細胞のマーカーと共染した。さらに、PNノックアウトマウス及びPN抑制siRNA硝子体内投与マウスでは、レーザー照射後7日目のCNVと21日目の脈絡膜線維組織ともに体積が減少した。以上より、PNは網膜色素上皮細胞から産生され、脈絡膜FVM形成においてCNVと脈絡膜線維組織形成双方を促進することが考えられ、脈絡膜FVMに対する新たな治療標的となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

脈絡膜における線維血管増殖組織(fibrovascular membrane: FVM)は加齢黄斑変性などで認め視覚障害の原因となる。近年、抗VEGF薬の臨床応用が脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization: CNV)に対しては一定の効果を挙げているが、線維組織形成に関しては抗VEGF薬の使用により促進するといった報告もあり、脈絡膜FVMに対する新たな治療法開発が望まれる。今回の研究では、我々が網膜上FVM形成に関与していることを報告したペリオスチン(perioestin: PN)の脈絡膜FVM形成における役割に関して検討した。

B. 研究方法

C57BL/6J野生型マウスとPNノックアウトマウスを用いてマウスレーザーCNVモデルを作成した。レーザー後3、7、14、21、28日目の網膜色素上皮-脈絡膜複合体を採取し、PN蛋白をELISAにて測定した。次にマウスレーザーCNVモデル、及びAMD患者の脈絡膜FVMの標本を蛍光免疫染色することによりPNの局在を検討した。さらに蛍光免疫染色後に3次元再構成することによりレーザー後7日目のCNVと21日目の脈絡膜線維組織の体積を測定した。PN抑制の効果を確認するため、PNノックアウトマウスに加えて、PN抑制siRNAを硝子体内投与(レーザー直後、レーザー後7日

目)した野生型マウスに関しても同様に体積を測定した。

(倫理面への配慮)

九州大学動物実験委員会、遺伝子組換え実験安全委員会に承認された実験計画に沿って行った。

C. 研究結果

マウスレーザーCNV モデルの網膜色素上皮-脈絡膜複合体におけるPN 蛋白発現はレーザー後 3 日目から有意に増加し、14 日目でピークであった。免疫染色では、PN と網膜色素上皮細胞のマーカーである RPE65 が共染し、これは AMD 患者脈絡膜 FVM においても同様であった。PN ノックアウト、PN 抑制 siRNA 硝子体内投与それぞれで、レーザー後 7 日目の CNV と 21 日目の脈絡膜線維組織ともに有意に減少していた。

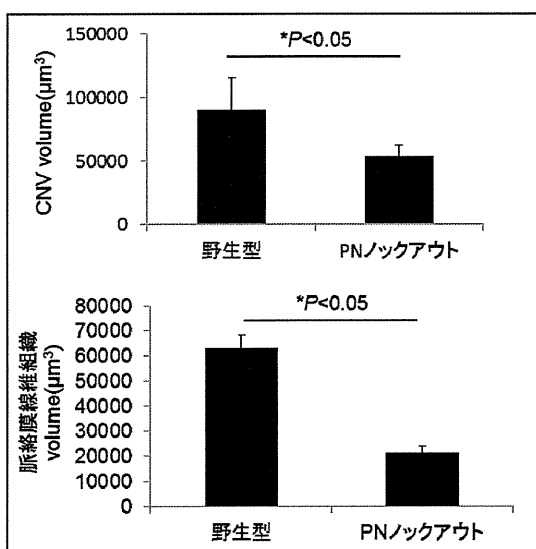


図 1 野生型と PN ノックアウトマウスでの CNV, 脈絡膜線維組織体積の比較

D. 考察

我々は以前、増殖硝子体網膜症における網膜上線維増殖組織では、網膜色素上皮細胞

が PN を産生しており、網膜色素上皮細胞の増殖・遊走・接着などを促進し、線維組織形成を促進することを報告している。今回の結果から、脈絡膜 FVM においても、網膜色素上皮細胞が PN を産生し、線維組織形成を促進している可能性が考えられる。また、PN のレセプターであるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ ・ $\alpha_v\beta_5$ は、古くから眼内血管新生に関与することが報告されている。今回の結果から、PN が CNV に関しても促進している可能性が考えられる。そのため、PN は脈絡膜 FVM 形成において脈絡膜線維組織形成および CNV 抑制の新規治療標的となる可能性が示唆された。

E. 結論

PN は脈絡膜 FVM において、CNV と脈絡膜線維組織形成双方を促進し、新たな治療標的となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa K, et al: Periostin promotes the generation of fibrous membranes in proliferative vitreoretinopathy. FASEB J 1, 131-142, 2014.

2. 学会発表

1. Nakama T, et al: Role of periostin in choroidal fibrovascular membrane formation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Seattle, Washington, 2013.

11. 組織プラスミノゲン活性化因子による脈絡膜新生血管抑制

大曾根大典、水谷武史、野崎実穂、加藤亜紀、安川 力、小椋祐一郎
(名古屋市大)

研究要旨 組織プラスミノゲン活性化因子(tPA) はフィブリン溶解作用を持つため、臨床の場で塞栓や血栓性梗塞の治療に用いられており、眼科領域では黄斑下血腫移動術の際、併用されている。我々は、以前、2型脈絡膜新生血管(CNV)に対して tPA/ranibizumab 硝子体内注射を行うことにより ranibizumab 単独では認めない網膜下のフィブリンおよび線維血管組織の退縮効果が得られることを報告し、さらに家兎角膜新生血管モデルで tPA により血管新生が抑制されることも報告した。そこで、今回は、マウスを用いた実験的レーザーCNV モデルを用いて、tPA による血管新生抑制について検討した。雌の生後約8週の C57BL/6 マウスに対してレーザー網膜光凝固を行い、CNV を作成した。コントロールとして PBS を用い、tPA(クリアクター® エーザイ) 4IU/ μ l あるいは 40 IU/ μ l を、レーザー照射直後に硝子体内に 1 μ l 投与し、7 日後に蛍光眼底造影を行った。また、眼摘後に CNV 容積を測定した。CNV からの蛍光漏出も、CNV 容積も tPA 硝子体内投与により容量依存的に抑制され、tPA 40 IU 投与群では、PBS と比較して統計学的に有意差が認められた。今回の結果から、2型 CNV に対する新たな治療薬として tPA の可能性が示唆された。

A. 研究目的

滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対して抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法が主流となっているが、臨床では抗 VEGF 療法だけでは効果が不十分な症例もみられる。特に、視力低下の要因として繊維性瘢痕は地図状萎縮と並んで重要である。組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)は、フィブリン溶解作用をもち、眼科領域では黄斑下血腫移動術や網膜静脈閉塞症に対して使用されている。我々は、抗 VEGF 療法に tPA 硝子体内注射併用により 2 型脈絡膜新生血管(CNV)における網膜下のフィブリンおよび線維血管組織を退縮させる効果が期待できることを報告し、さらに家兎角膜新生血管モデルで tPA により血管新生が抑制されることも報告した。今回、我々はマウスを用いた実験

的レーザーCNV モデルを用いて、tPA による血管新生抑制作用について検討した。

B. 研究方法

実験動物は、雌の生後約8週の C57BL/6 マウスを用い、CNV はレーザー網膜光凝固により誘導し、7 日目に蛍光眼底造影を行い CNV からの蛍光漏出を 0-3 までグレード分類し、最も漏出の強いグレード3の割合を検討した。その後眼球摘出し、フラットマウントを作成、FIT-Isolectin 4 で CNV を免疫染色し、レーザー共焦点顕微鏡で CNV 容積を測定した。コントロール群(PBS)、tPA 4 IU 投与群(クリアクター®、エーザイ)、tPA 40 IU 投与群にわけ、各群ともレーザー照射直後に 1 μ l を硝子体内に投与した。

C. 研究結果

(1) 蛍光眼底造影

蛍光眼底造影の結果、tPA 投与により CNV からの蛍光漏出は抑制され、tPA 40 IU 投与群で、コントロールの PBS と比べて有意に漏出が抑制されていた($p=0.02$, χ^2 検定)。tPA 4IU 投与群では PBS と比較して、漏出が少ない傾向を認めたが、統計学的有意差は認められなかった(図 1)。

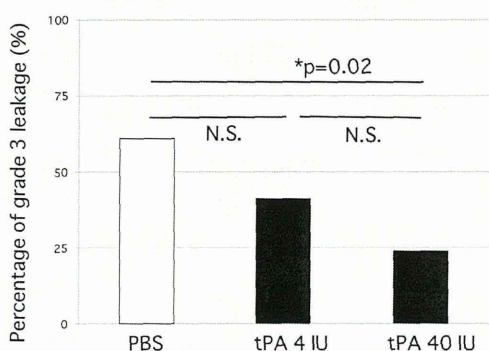


図1. 蛍光眼底造影 Grade3 の割合

(2) CNV 容積

PBS と比較し、tPA 投与群では CNV が容量依存的に抑制されていた(図 2)。CNV 容積は、tPA 40 IU 硝子体内投与により、PBS 投与群と比較して、有意に抑制された ($p=0.009$, Mann-Whitney U 検定)。tPA 4 IU 投与では、有意な CNV 抑制効果は認められなかった(図 3)。

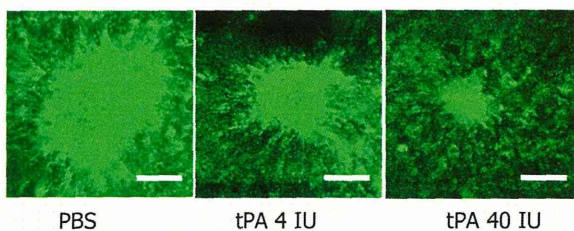


図 2. CNV フラットマウント(Bar=100 μ m)

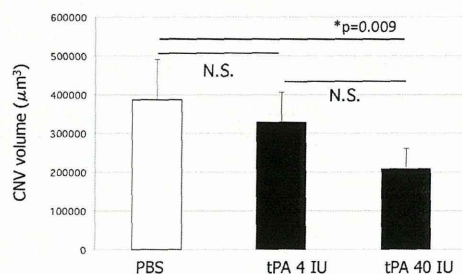


図 3. CNV 容積

D. 考察

組織プラスミノゲン活性化因子-プラスミン系と血管新生に関する既報では、tPA 阻害により血管新生が抑制されるという報告や、tPA を抑制するプラスミノゲン活性化抑制因子 1 型 (PAI-1) が網膜下新生血管を促進するという報告もあり、血管新生に対して促進、抑制の両方の報告がみられる。

一般的に、血管新生のプロセスには①血管透過性亢進、②血管内皮細胞の基底膜分解③血管内皮細胞増殖④血管内皮細胞遊走⑤血管管腔形成という段階に分けられる。血管内皮細胞の基底膜分解には、プラスミノゲン活性化因子が関与していると思われるが、血管内皮細胞遊走・増殖の足場にフィブリンが重要であり、今回のレーザー-CNV の実験系でも、血管内皮細胞増殖の足場となるフィブリンを tPA が溶解したために、CNV 抑制がみられたのではないかと考えられた。

E. 結論

組織プラスミノゲン活性化因子は、マウス実験的レーザーCNV を有意に抑制した。tPA はすでに臨床でヒトへの安全性が確認されており、今後、AMD の治療において、tPA を抗 VEGF 治療と併用し、2 型 CNV 由来の繊維性瘢痕による視力低下を減らせる可能性が示

された。

H. 参考文献

1. Mizutani T, et al: Pneumatic displacement of submacular hemorrhage with or without tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249, 1153-1157, 2011.
2. Rakic JM, et al: Mice without uPA, tPA or plasminogen genes are resistant to experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44, 1732-1739, 2003.
3. Tashiro Y, et al: Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. *Blood* 119, 6382-6393, 2012.
4. Lambert V, et al: Dose-dependent modulation of choroidal neovascularization by plasminogen activator inhibitor type I : Implications for clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44, 2791-2797, 2003.

12. 典型加齢黄斑変性とポリープ状脈絡膜血管症に対する

ラニズマブ単独療法の2年成績

畑 匡侑、辻川明孝、山城健児、三宅正裕、吉川宗光、高橋綾子、黒田能匡、
赤木由美子、上田奈央子、中西秀雄、大石明生、田村 寛、吉村長久
(京都大)

研究要旨 典型加齢黄斑変性(tAMD)とポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対するラニズマブ硝子体注射(IVR)単独療法の2年間の視力経過と遺伝的要因との関連を検討した。治療歴のないtAMDに対するIVR単独療法は短期的には良好であったが、2年間では視力維持にとどまった。一方、PCVに対するIVR単独療法はおおむね二年間の視力改善効果が得られた。遺伝子多型と視力経過の関連については、*CFH*遺伝子I62V多型はtAMD、PCVともに遺伝子多型による視力経過の差を認めなかった。一方で、*ARMS2* A69S多型はPCVの治療前の視機能と関係したが、IVR治療後の視力回復とは関係しなかった。

A. 研究目的

典型加齢黄斑変性(tAMD)とポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対するラニズマブ硝子体注射(IVR)単独療法の2年間の視力経過と遺伝的要因との関連を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は京都大学医の倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に基づき施行した。治療に関しては、各患者より文書によるインフォームドコンセントで承諾を得た。

B. 研究方法

対象は、治療歴がなく中心窩病変を含むtAMDまたはPCVで、初回治療後2年以上経過を追えたIVR単独療法の連続症例128例(128眼(tAMD58眼、PCV70眼))。導入期には1か月ごと計3回の導入期治療、維持期にはpro re nate(PRN)で治療を行った。評価項目は性別、年齢、病変最大直径に加え、2年間のlogMAR換算視力とスペクトラルドメイン光干渉計での中心窩網膜厚の経過、遺伝子多型として*ARMS2*遺伝子のA69S多型と*CFH*遺伝子のI62V多型を後ろ向きに調べた。

C. 研究結果

tAMDは、3か月で視力は有意に改善したが($P=0.020$)、6か月ではほぼベースライン視力に戻り、その後は治療2年後まで視力は維持された。PCVでは、3か月で視力は有意に改善し($P=0.015$)、ほぼ2年間視力改善効果は維持された。視力経過と遺伝子多型との関連については、tAMDでは、どの時点においても視力あるいは視力変化との関連は見られなかったのに対し、PCVにおいては*ARMS2*A69S多型とベースライン視力、治療1年後視力の間に関連を認めたが($P=0.017$ 、 $P=0.025$)、2

年後視力や視力変化とは有意な相関を認めなかった。

D. 考察

tAMD に対する IVR 単独療法は短期的には良好であったが、2 年間では視力維持にとどまった。多くの既報において AMD に対するルセネティス治療は視力改善効果を示しているが、¹⁻⁵多くは視力 0.5 以下を選択基準としており、視力良好例に関しては維持効果にとどまるとの報告もある。⁶ 本研究では 58 眼中 20 眼が視力 0.5 以上であり、選択基準の違いが既報との視力成績の差異に関与している可能性がある。

一方、治療歴のない PCV に対する IVR 単独療法はおおむね二年間の視力改善効果が得られ、過去の報告とほぼ同様であった。

遺伝子多型と視力経過の関連については、*CFH* 遺伝子 I62V 多型は tAMD、PCV ともに遺伝子多型による視力経過の差を認めなかった。一方で、*ARMS2* 遺伝 A69S 多型では、PCV の TT リスクホモで治療前、治療 1 年後の視力は不良だが視力経過は同様の傾向であった。治療前視力は視力予後の重要な規定因子であることから^{7,8}、この結果は治療反応性というよりは治療前の重症度を反映している可能性が考えられた。

E. 結論

tAMD に比べ PCV では、より長期にわたって IVR 単独療法による有意な視力改善を認めた。*ARMS2* A69S 多型は PCV の治療前の視機能と関係したが、IVR 治療後の視力回復とは関係しなかった。

H. 参考文献

1. Rosenfeld PJ, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1419-1431, 2006.
2. Brown DM, et al: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116, 57-65, 2009.
3. Tano Y, et al: EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 88, 309-316, 2010.
4. Brown DM, et al: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1432-1444, 2006.
5. Fung AE, et al: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 143, 566-583, 2007.
6. Takahashi M, et al: Intravitreal bevacizumab for age-related macular degeneration with good visual acuity. *Jpn J Ophthalmol* 54, 565-570, 2010.
7. Boyer DS, et al: Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 114, 246-252, 2007.
8. Kaiser PK, 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.

13. 2 群に分類したポリープ状脈絡膜血管症の アフリベルセプト硝子体内投与の3か月の効果

森隆三郎、田中公二、春山美穂、篠島亜里、Ferdiriva Hamzah、北川順久
川村昭之、湯澤美都子
(日本大)

研究要旨 未治療のポリープ状脈絡膜血管症(PCV)を脈絡膜血管異常である狭義 PCV(1 群)と脈絡膜新生血管の変形である Polypoidal CNV(2 群)に分類し、それぞれのアフリベルセプト硝子体内投与(IVA)の3か月の効果を検討した。IVA は、PCV 全体からみると視力は有意に改善し、ポリープの消失率も高いが、2 群では視力の有意な改善もなく、ポリープの消失率が低いことから、PCV は、1 群なら IVA 単独、2 群では他の治療法を選択する。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy; PCV)に対する主な治療として血管内皮増殖因子阻害薬(anti-vascular endothelial growth factor (VEGF))である ranibizumab の硝子体注射(intravitreal injection of ranibizumab; IVR)、光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)あるいは両者の併用療法が行われてきた。しかし、2012年11月に本邦で新しい抗 VEGF 薬である aflibercept が認可された。aflibercept は、ranibizumab とは、創薬デザイン、分子量、VEGF の阻害分子も異なるため、PCV に対する治療効果も異なる可能性がある。当施設では PCV を脈絡膜血管異常である狭義 PCV と網膜色素上皮脈絡膜新生血管(Type 1 choroidal neovascularization; CNV)にポリープ状病巣を伴う polypoidal CNV に分類しているが^{1,2)}、本研究では狭義 PCV と polypoidal CNV に分けて、それぞれの aflibercept 硝子体

内投与(IVA)の3か月の効果を明らかにする。

B. 研究方法

対象は、当施設にて、以下の適応を満たした未治療の PCV39 例 39 眼。狭義 PCV (1 群)は 26 眼(男性 19 例、女性 7 例 平均年齢 72.4 (57-84) 歳)、Polypoidal CNV (2 群)は 13 眼(男性 9 例、女性 4 例 平均年齢 72.2 (52-86) 歳。適応は、術前視力が 0.1-1.2、PCV の診断基準の確診例、中心窩下に異常血管網あるいはポリープ状病巣(ポリープ)を認める、中心窩に出血あるいは漿液性網膜剥離(Serous retinal detachment;SRD)や網膜浮腫などの滲出性所見を認める、過去に PCV の治療を行っていない、脳梗塞の既往がない、の全てを満たす症例である。

方法は、1 か月に 1 回計 3 回の IVA を施行した。

検討項目は、平均視力(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)チャート

の文字数)の変化(paired t-test)、中心窩網膜厚の変化(paired t-test) (SPECTRALIS® OCT で測定)、中心窩脈絡膜厚の変化(paired t-test) (DRI OCT-1 Atlantis®で測定)、黄斑所見の変化としてSRDと出血の有無、ポリープの消失率 (SPECTRALIS®HRA IA で測定)であり、全体、1群、2群に分けて、治療前と治療開始3か月後(3回目のIVAの1か月後)の変化を検討した。

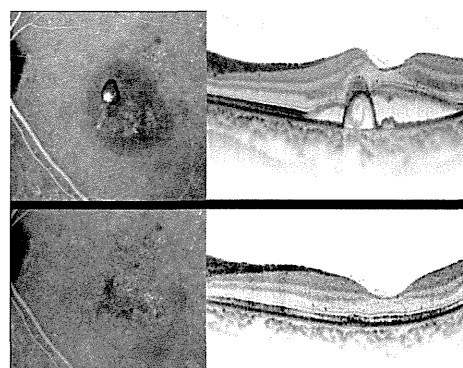
(倫理面への配慮)

患者に IVA を行うことに関して書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

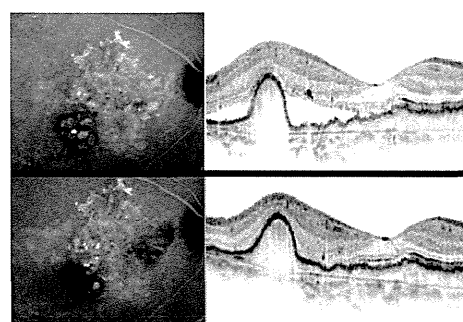
平均視力は、全体では 64.8±10.3 から 69.1±11.2 文字、平均変化量 4.3 文字と有意に改善 (P=0.001)、1群では 65.4±11.0 から 70.1 文字±11.6、平均変化量 5.3 文字と有意に改善 (P=0.003)、2群では 63.5±9.1 から 66.1±10.2 文字で、平均変化量 2.6 文字で有意な改善はなかった (P=0.176)。中心窩網膜厚は、全体では 281±120 から 145±45.8 μm (P<0.01)、1群では 292±108 から 151±49.8 μm (P<0.01)、2群では 258±141 から 131±34.6 μm (P<0.01) で、いずれも有意に減少した。中心窩脈絡膜厚は、全体では 272±230 から 209±104 μm (P=0.12)、1群では 304±266 から 237±103 μm (P=0.19) で、2群のみ 206±104 から 180±98.9 μm (P=0.001) で有意に減少した。黄斑部所見は、SRD は、1群では治療前は1眼以外96%認めていたが、3か月後は1眼のみ4%認め、2群では治療前は100%認めていたが、3か月後は全眼で認めなかった。出血は、1群では治療前は14眼54%認めていたが、3か月後は全眼で認めなかった。2群では治療前5眼38%認めていたが、3か月後

は3か月後は1眼のみ8%認めた。3か月後のポリープ状病巣の数は、治療前に比べ全てのポリープの消失、減少、全て残存(不変)は、全体では27眼(70%)、6眼(15%)、6眼(15%)、1群では20眼(77%)、2眼(8%)、4眼(15%)、2群では7眼(54%)、4眼(31%)、2眼(15%)であった。



<図1>狭義PCV(1群)

治療前(上)に認めたポリープは、IA(左)、OCT(右)ともに3か月後(下)消失した。



<図2>Polypoidal CNV (2群)

治療前(上)に認めたポリープは、IA(左)、OCT(右)ともに3か月後(下)残存した。

D. 考察

PCVに対するIVR単独療法についてはこれまでにいくつかの報告があり、ポリープ状病巣の

縮小、消失の定義が一致していないため数値にばらつきがあるが、IVR 単独、PDT 単独、両者の併用の 3 群間の無作為比較試験である EVEREST 試験の 6 か月間の結果では、ポリープ状病巣が完全閉塞した割合は、PDT 単独群 71.4%、併用群 77.8% に比べ、IVR 単独群では 28.6% で有意に低い³⁾。しかし、本研究では、IVA のポリープの完全退縮が全体では 70% と高率であった。狭義 PCV の群では 77% とさらに高率であり、その理由として、教室の中静の狭義 PCV の病理所見の報告では、血管のヒアリン化を認め、血管周囲にはフィブリンを伴う強い滲出性変化を認めていて⁴⁾、このことは、狭義 PCV が血管透過性が強い状態であり、それに対して afibercept は、血管透過性の抑制作用が強く、PCV の血管により強く作用したと考えられる。また 3 か月の平均視力の有意な改善もあり、狭義 PCV には初回治療として IVA 単独療法を行うのが良いと考えられる。しかし、Polypoidal CNV では、黄斑所見は改善するが、ポリープの消失率は 54% と低く、また 3 か月の平均視力の有意な改善はなかったことから、初回治療から PDT との併用療法を選択することを検討する必要がある。

本研究の今後の課題は、Polypoidal CNV の症例数が少ないため、症例数を増やす必要があること、維持期を含めた長期成績の検討の必要があること、PDT との併用療法や IVR との治療成績の比較の検討の必要があることである。

E. 結論

狭義 PCV と Polypoidal CNV では、IVA の治療効果が異なることから PCV は、IA で分類し、狭義 PCV なら IVA 単独、Polypoidal CNV では他の治療法を選択する。

H. 参考文献

1. Yuzawa M, et al: The origins of polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol 89: 602-607, 2004.
2. Kawamura A, et al: Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. Acta Ophthalmol 91: e474-e481, 2013.
3. Koh A, et al: EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 32: 1453-1464, 2012.
4. Nakashizuka H, et al: Clinicopathological findings of polypoidal choroidal vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 49: 4729-4737, 2008.

14. ポリープ状脈絡膜血管症に対するアフリベルセプト投与の

短期成績 –ポリープ病巣への効果を中心に–

細川海音¹⁾、山下彩奈²⁾、白神千恵子²⁾、森實祐基¹⁾、小野 葵²⁾、小林 守²⁾、白瀉ゆかり²⁾
木村修平¹⁾、塩出雄亮¹⁾、河田哲宏¹⁾、細木三佳¹⁾、白神史雄¹⁾

(¹⁾岡山大、²⁾香川大)

研究要旨 治療歴のないポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対してアフリベルセプト硝子体注射(IVA)を施行し、治療3ヵ月後の効果を検討した。対象20眼中、3ヵ月後にポリープ病巣完全退縮を認めた症例は14眼(70%)、部分退縮は6眼(30%)と高いポリープ退縮率を示し、視力、網膜滲出、中心窩網膜厚の変化についても良好な結果を認めた。PCVの初回治療に際してアフリベルセプト硝子体注射が有用な治療と成り得る可能性が示唆された。

A. 研究目的

PCVに対する治療としては現在光線力学療法(PDT)、抗血管内皮細胞増殖因子(VEGF)薬硝子体注射、併用療法が主に行われている。EVEREST STUDYではPCVのポリープ退縮率について、PDT群(単独もしくはラニビズマブ併用)の方がラニビズマブ単独群より高い結果であったことが示されている。しかし、ポリープ退縮に対するアフリベルセプト硝子体注射(IVA)の効果についてはまだ不明な点が多い。本研究では治療歴のないPCVに対するIVAの治療効果を検討した。

B. 研究方法

対象は平成25年2月から6月に香川大、岡山大においてPCVと診断し、IVAを毎月1回、計3回施行した19例20眼である。治療前、初回治療の1ヵ月後、3ヵ月後に視力、光干渉断層計、フルオレセイン及びインドシアニンゲリン蛍光眼底造影検査を施行し、ポリープ

病巣、網膜滲出、中心窩網膜厚(CRT)、視力の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

香川大学及び岡山大学の倫理委員会の承認を得て当研究を行った。なお、個人情報の取り扱いには十分注意を払った。

C. 研究結果

症例は男性16眼、女性4眼、平均年齢は75.7歳、初回IVA施行前のポリープの数は平均2個(1-5個)であった。初回IVAの1ヵ月後にポリープ病巣の完全退縮を認めたものは10眼(50%)、部分退縮は7眼(35%)、不変は3眼(15%)であった。IVA3回目の1ヵ月後(初回IVAから3ヵ月後)にポリープ病巣の完全退縮を認めたものは14眼(70%)、部分退縮は6眼(30%)、不変は0眼であった(図1)。

ポリープ病巣の変化		
	初回治療後1ヵ月 (n = 20)	初回治療後3ヵ月 (n = 20)
完全退縮	10眼 (50%)	14眼 (70%)
部分退縮	7眼 (35%)	6眼 (30%)
不変	3眼 (15%)	0眼 (0%)

図1 ポリープ病巣の変化

脈絡膜異常血管網は1ヵ月後、3ヵ月後ともに全例で退縮しなかった。網膜の滲出性変化は、3ヵ月後に18眼(90%)で消失した。滲出性変化の残存した2眼はいずれもポリープが部分的に退縮した症例であった。平均中心窩網膜厚は治療前が $397.3 \pm 99.5 \mu\text{m}$ 、IVA3回後が $241.6 \pm 68.3 \mu\text{m}$ と有意に減少した($p < 0.0001$, paired t-test、図2)。

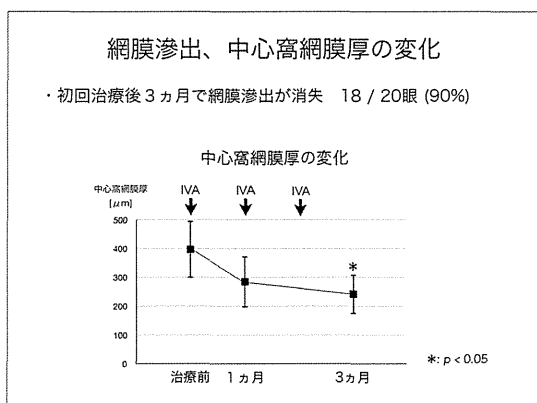


図2 網膜滲出、中心窩網膜厚の変化

初回IVAから3ヵ月後の平均視力は治療前に比べて有意に改善した(IVA前logMAR視力 0.43 ± 0.37 、IVA3回後 0.34 ± 0.33 、 $p = 0.012$, paired t-test、図3)。

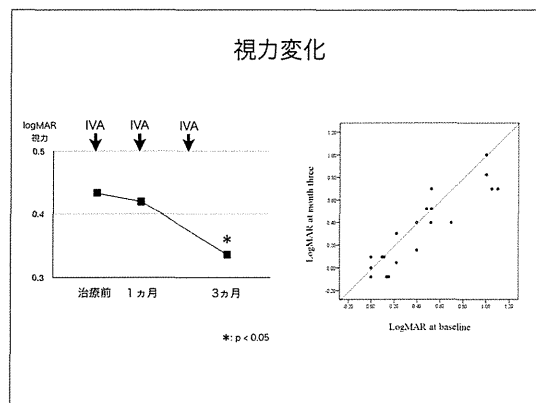


図3 視力変化

D. 考察

本研究の結果は、アフリベルセプト単独療法によるポリープ退縮効果が、PDT 単独もしくはラニズマブ併用療法とほぼ同程度であることを示すものであった。アフリベルセプトが高いポリープ退縮効果を示した理由としては、アフリベルセプトが、ラニズマブやベバシズマブに比べて VEGF に対する結合親和性が高く、眼内滞留時間が長いこと、また PIGF や VEGF-B に対する阻害効果を有することが考えられた。

本研究は症例数が少なく、経過観察期間が短いという短所がある。しかし、PCV に対する初回治療の選択肢の一つとしてアフリベルセプト単独療法の有用性が示唆されたといえる。今後、より多数の症例について、より長期間の検討が必要である。

E. 結論

PCV に対するアフリベルセプト単独療法はポリープの退縮、滲出性変化の消失、CRT の減少、視力の改善に有効であった。

H. 参考文献

1. Koh A, Lee WK, Chen L-J, et al: EVEREST