

## 論文の内容の要旨

論文題目 滲出型加齢黄斑変性に対する脈絡膜新生血管の制御  
及び新たな予後予測因子の検討

氏名 東恵子

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration:AMD) は視力予後不良な疾患である。AMDのうち日本人に多い滲出型 AMD は脆弱な脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization:CNV) が病態の主座であり、CNV から繰り返し生じる出血や滲出のため網膜細胞に不可逆的な障害を生じる結果、重篤な視機能障害を引き起こす。

CNV の分類は形態的に診断され、典型 AMD・ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal neovascuopathy :PCV)・網膜内血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation :RAP) と分類される。これらの診断は眼底検査、蛍光眼底検査でなされるが、より非侵襲的で簡便な OCT 検査の普及に伴いそれぞれに特徴がある事が報告されている。一方で、病態生理は multimodal imaging (近年登場した多数の画像診断機器を応用し、眼所見を多角的に評価する画像診断技法。いくつかの検査を組み合わせることで、診断がより正確になるばかりではなく、相補的に用いることで精度の高い治療評価・経過観察が可能になる。) により形態的、機能的評価を行い検討することが可能となった。

治療については 2004 年 5 月に保険適応となった光線力学療法 (photodynamic therapy:PDT) が最初に登場し、これは光感受性物質 (ビスダイン) を静脈内に投与し CNV に薬剤を集積させた後、特定の波長をもつレーザー光線を照射し光感受性物質を励起させることにより、活性酸素を発生させて CNV の閉塞を狙う治療法である。また、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor:VEGF) は血管新生および脈絡膜血管透過性亢進 (Choroidal vascular hyperpermeability: CVH ) に関与しているため、CNV の発生、活性化および進展に作用する。このため 2020 年 6 月の時点では 2009 年 1 月と 2012 年 9 月にそれぞれ認可された 2 種類の抗 VEGF 薬が滲出型 AMD の主な治療薬となっている。現在では抗 VEGF 薬により病態の制御がある程度可能となっているが、抗 VEGF 薬単独では治療効果が乏しい症例もあるため、PDT と抗 VEGF 薬を併用する場合もある。

これらの治療法を用いても今なお AMD は日本人の社会的失明 (矯正視力で 0.1 以下の状態) 原因の上位を占める疾患である。このため、予後予測因子の確立による個別化医療が望まれている。滲出型 AMD は世界で報告されている疾患であるが、アジア人と欧米人との間で表現型や治療

効果が大きく異なっている。アジア人の滲出型 AMD の第一の特徴は画像所見による分類において、ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) と呼ばれるタイプが多いことである。これは、網膜色素上皮下にポリープ状の先端を伴う CNV が形成されているもので、出血はしやすいものの治療反応性も良いと言われている。この PCV は、日本の滲出型 AMD の 54.7% を占めると報告されている。第二の特徴は、最近の画像検査のめざましい進歩により判明した病態で、ドルーゼン (老化に伴う代謝産物の貯留) が貯留せずに CNV や PCV が形成される Pachychoroid neovascularopathy (PNV) と呼ばれる病態が多いということである。Pachychoroid は文字通り Pachy (厚い) choroid (脈絡膜) を意味している。これは、脈絡膜血流のうっ滞により、脈絡膜血管の拡張や脈絡膜血管透過性亢進 (CVH) が惹起されることで脈絡膜が厚くなることに由来している。このようにして厚くなった脈絡膜では循環障害が生じ、網膜色素上皮や視細胞が虚血状態に陥ることで VEGF 産生が亢進され、CNV が形成され発症に至ると考えられている病態である。これは、序盤で紹介した CNV の形態によるタイプ分類 (典型 AMD、PCV、RAP) とは独立した、病態および形態学的な新たな分類の試みであり、ドルーゼンの有無や脈絡膜の厚み、CVH などの所見に注目することで PNV と診断することが可能となっている。PNV は表現形・遺伝子型とも典型的な滲出型 AMD とは異なるという報告もあるが、PNV の詳細な臨床的所見や自然経過、治療経過などについては未だ明確にされていない。

そこで、本研究は前半では抗 VEGF 薬の種類、投与レジメンと CNV 制御の関連について後ろ向き観察研究で検討した。後半では PNV の有無で治療反応性や予後を比較することにより滲出型 AMD の新たな予後予測因子を明らかにすべく検討を行った。

まず抗 VEGF 薬の種類、投与レジメンと CNV 制御の関連について後ろ向き観察研究で検討した。本検討を行った際、抗 VEGF 薬に耐性を認めた症例に対し、異なる抗 VEGF 薬に変更することで治療効果を期待する治療方法の報告はほとんどなく、あっても観察期間が非常に短い報告のみであった。そこで我々は抗 VEGF 薬として主流であったラニズマブを投与しているにもかかわらず、病変最大直径 (greatest linear dimension: GLD) が増大した症例に対し、異なる抗 VEGF 薬であるアフリベルセプトに切り替えて治療を行っていた症例を後ろ向きに検討した。対象はラニズマブ投与が行われていた PCV 患者である。CNV の活動性を示す指標として視力、ポリープと CNV を含めた GLD、滲出性変化 (ポリープの退縮率、網膜下に貯留する滲出液や出血) に注目した。ラニズマブ単剤を pro re nata 法 (PRN 法: 毎月の診察で滲出性変化が認められた際に抗 VEGF 薬を投与する方法) で投与した場合、2 年後の視力は 85% の症例で維持されていたが、GLD は全症例で悪化していた。また、82% の症例で滲出性変化の改善が見られた。このように視力が維持されているにも関わらず GLD 拡大傾向や滲出性変化の増悪がみられる現象は、ラニズマブへの耐性が一因として考えられ、PRN 法によるラニズマブ単独療法には限界があることが判明した。ラニズマブで耐性を認めた症例をアフリベルセプトに変更し、投与方法も Treat

& Extend 法 (TAE 法 : 変化が認められなければ投与を続けながら投与間隔を広げていく方法) に変更したところ、さらに 1 年間視力が維持され、GLD は全例で縮小していた。アフリバルセプト切り替え後 1 年の長期効果ならびに GLD を用いた有効性を評価した報告は、我々の報告が初めてであり、この結果、抗 VEGF 薬ならびに投与方法の変更により GLD の拡大を長期に抑制することが可能であることを明らかにした。

次に、抗 VEGF 薬投与前後の脈絡膜の構造変化と治療効果の関連性について後ろ向き観察研究を行い、新たに指摘されてきた PNV と治療効果に関連する因子について検討した。対象は初発や再発の滲出型 AMD で、ラニズマブもしくはアフリバルセプトを投与した症例を PNV が認められない症例 (ドルーゼンが認められる症例) と PNV が認められる症例 (ドルーゼンが認められない症例) の 2 群に分けて検討した。PNV 治療効果判定には網膜下に滲出液が貯留した状態 (wet macula) か滲出液が消失した状態 (dry macula) への改善や視力の改善を指標にした。PNV が認められない症例では管腔面積の変化、治療前 CNV の大きさ、抗 VEGF 薬投与ならびにその種別が dry macula に関連した因子として考えられた。同様に管腔面積の変化、治療前 CNV の大きさ、抗 VEGF 薬投与ならびにその種別は視力改善に関連した因子にもなっていた。また、これらの脈絡膜血管の管腔構造は 1 ヶ月という比較的短期間で変化することも明らかになった。一方、PNV が認められる症例では治療効果と関連ある因子は抽出されなかった。この結果から、両群の治療においては管腔面積の変化が認められていることから脈絡膜血管の反応が異なること、PNV を認める症例では抗 VEGF 薬投与が無効であることから病態形成に VEGF 以外の因子関わっており、その制御には抗 VEGF 薬以外の治療法も考慮する必要があると考えられた。

これらの結果を踏まえ、PNV に対する抗 VEGF 薬と PDT 併用療法の有効性について後ろ向き観察研究を行った。PDT は正常組織に大きな障害を与えることなく、低いエネルギーで新生血管を選択的に治療することが可能で、滲出型 AMD に有効性が認められている治療法である。しかし、頻回に PDT を行うことは正常な脈絡膜血管を含めた正常組織に影響を及ぼし、網膜色素上皮細胞を萎縮させることが証明されている。この併用療法を初発 PCV 症例に行い、その後、抗 VEGF 薬を PRN 法で投与継続した症例を対象にして PNV の有無と治療効果に関連する因子を検討した。PNV を認める症例は PNV を認めない症例に比べ、3 年間の経過観察で視力が改善し、初回再発までの期間が長かった。また、PRN 法に基づく抗 VEGF 薬投与回数がすくなく、脈絡膜の厚さとも関連していた。これらの結果から、抗 VEGF 薬と PDT 併用療法は PNV を認める症例において、PNV を認めない症例よりも長期に視力を維持し、脈絡膜の厚さが過度に菲薄化せずに制御できたと考えられた。本検討では滲出型 AMD に PNV を合併している症例には初回治療に PDT と抗 VEGF 薬の併用することで正常脈絡膜組織への影響を最小限にし治療効果が維持されることを明らかにした。

これまでの報告では滲出型 AMD の治療効果は主に視力や滲出性変化に目が向けられていたが、

我々は、多角的に、またより繊細に観察することを可能にした画像診断技法を用いて、更に CNV の変化、脈絡膜構造の変化、そして、PNV に着目して滲出型 AMD の活動性または治療効果に関連した因子について検討を行った。また、PDT と抗 VEGF 薬の併用療法で治療効果を検討した論文は幾つかあるが、そのなかで、脈絡膜構造について検討された報告はこれまでにはなかった。本検討の結果、滲出型 AMD への治療は新しい分類である PNV を含めた病態生理学的な形態学的分類を考慮した上で、治療方法や投与方法を最適化することで、より良好な病態制御が期待できることが明らかとなった。本研究で得られた知見は、新たな病態概念を元に滲出型 AMD の予後予測因子を新たに明らかとしたものであり、臨床所見や病態に基づいた個別化医療の確立の土台となる基盤的な研究と考えられる。今後もさらなる治療薬の登場、画像検査の向上が期待されている。引き続き、滲出型 AMD の個別化医療の開発に貢献したいと考えている。