

## 論文の内容の要旨

氏名：北川 順久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：組み換え組織プラスミノゲン活性化因子、血管内皮増殖因子阻害薬、および八フッ化プロパンガスの硝子体内注射による黄斑下血腫移動術の研究

黄斑は、網膜の中心窩を中心とした半径 3000 $\mu\text{m}$  の領域で、錐体細胞が数多く存在するために、視覚機能の中樞を担う重要な部位となっている。加齢黄斑変性は黄斑に正常をこえた加齢変化を生じる疾患で、病変の主座は網膜色素上皮、Bruch 膜、脈絡膜にある。

加齢黄斑変性は主に狭義加齢黄斑変性（narrow sense AMD; nAMD）、ポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy; PCV）、網膜血管腫状増殖（retinal angiomatous proliferation; RAP）に分類される<sup>1)</sup>。nAMD や PCV では、脈絡膜から網膜色素上皮下ついで網膜下に新生血管が発育し、その脈絡膜新生血管から大出血を起こし、黄斑の網膜下に血腫を生じることがある。加齢黄斑変性に伴う黄斑下血腫は重篤な合併症であり、視細胞、網膜外層、網膜色素上皮に不可逆的な障害を来し、高度の視力低下が永続する<sup>2,3,4)</sup>。黄斑下血腫は、放置すると 90% の症例で最終視力が 0.1 未満となるため、早急に治療した方がよいとされる<sup>4)</sup>。

過去に、加齢黄斑変性に伴う黄斑下血腫の治療法として、「外科的」に硝子体を切除、網膜を切開し、組み換え組織プラスミノゲン活性化因子（recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA）を用いて血腫を除去する治療<sup>5,6)</sup>や、より低侵襲な治療法として、「非外科的」に硝子体内腔に rt-PA とガスの硝子体内注射を行い、血腫を溶解、移動させる方法が報告された<sup>7)</sup>。後ろ向き研究で、rt-PA、ガス、加齢黄斑変性の治療薬である血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）阻害薬の 3 つを一度に硝子体内注射した群の方が、rt-PA とガスを併用して硝子体内注射した群より視力予後が良いことが報告されている<sup>8)</sup>。

そこで今回、rt-PA、ラニビズマブ、八フッ化プロパンガスの硝子体内注射による黄斑下血腫移動術の術前と術後での矯正視力や網膜厚の変化、血腫移動の評価、術後合併症、rt-PA の安全性を明らかにする。研究デザインは前向き症例集積研究。対象は nAMD と PCV によって黄斑下血腫を生じた連続症例 42 例 42 眼。方法は rt-PA（アクチバシン®：アルテプラザーゼ 25  $\mu\text{g}/0.05\text{ml}$ ；4 万単位）0.05 ml、ラニビズマブ（ルセンティス® 2.3 mg/0.23ml）0.05 ml、ガス（100% $\text{C}_3\text{F}_8$ ：八フッ化プロパン）0.3 ml を硝子体内注射し、48 時間の腹臥位を行った。評価項目として主要評価項目は術後 3 か月での矯正視力（小数視力、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letter score; ETDRS）とし、二次評価項目は黄斑下血腫の移動の有無、光干渉断層計（Optical Coherence Tomography; OCT）で測定した中心窩網膜厚（Central Retinal Thickness; CRT）、中心窩網膜色素上皮剥離厚（Central Retinal Pigmented Epithelial Detachment Thickness; CRPEDT）、術後合併症、rt-PA の安全性を検討した。

結果は、平均の矯正小数視力は、術前  $0.324 \pm 0.220$ 、術後 3 か月で  $0.509 \pm 0.344$  であり有意に改善した（ $P=0.0002$ ）。平均の ETDRS は術前  $56 \pm 17$  文字、術後 3 か月で  $66 \pm 18$  文字であり 10 文字改善した（ $P=0.0003$ ）。血腫の完全移動は 83%（42 眼中 35 眼）で得られた。OCT で測定した平均 CRT は術前  $575 \pm 257 \mu\text{m}$ 、術後 3 か月で  $194 \pm 100 \mu\text{m}$  となり、有意に減少（ $P < 0.0001$ ）、平均 CRPEDT は術前  $150 \pm 229 \mu\text{m}$ 、術後 3 か月で  $73 \pm 120 \mu\text{m}$  となり、有意に減少した（ $P=0.0082$ ）。術後合併症として、5 眼で硝子体出血、1 眼で裂孔原性網膜剥離を生じた。それらでは硝子体手術あるいは網膜復位術を行い完治した。眼内炎や全身の血栓症など重篤な合併症や rt-PA の網膜毒性による網膜萎縮などはみられなかった。

結論は rt-PA、ラニビズマブ、八フッ化プロパンガスの硝子体内注射による黄斑下血腫移動術は、矯正視力が改善する有用な治療法である。硝子体内注射や rt-PA の全身への重篤な合併症はなかったことから、安全な治療法と考えられた。