

氏名	福田 佳子
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第78号
学位授与年月日	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	医学専攻
学位論文題名	Comparison of Outcomes between 3 Monthly Brolocizumab and Aflibercept Injections for Polypoidal Choroidal Vasculopathy (ポリープ状脈絡膜血管症患者におけるブロールシズマブとアフリベルセプト硝子体注射の3か月間の治療成績の比較)
論文審査委員	委員長 教授 土屋 恭一郎 委員 准教授 横道 洋司 委員 講師 古藤田 眞和

学位論文内容の要旨

(研究の目的)

ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)は、加齢黄斑変性(AMD)の一種である。インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査(ICGA)にて、異常血管網(ネットワーク血管)を伴うまたは伴わない、瘤状血管拡張(ポリープ状病巣)を特徴とする疾患であり、日本人のAMDの約半数を占めると言われている。

血管内皮増殖因子(VEGF)はAMDの発症と進行における重要な因子であり、抗VEGF硝子体内注射は、PCVの標準治療である。現在、2021年には、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ブロールシズマブの3つの抗VEGF薬が日本で市販されている。ブロールシズマブはAMDの治療薬として最近承認された抗VEGF薬である。既報では、ブロールシズマブ(6.0mg)硝子体内投与は、アフリベルセプト(2.0mg)の硝子体内注射と比較し、同等の視機能、形態学的改善が示されているが、PCVに対するアフリベルセプトとブロールシズマブの短期的な蛍光眼底造影検査所見を比較した報告はまだない。本研究の目的は、PCVにおけるアフリベルセプトとブロールシズマブの治療開始後3か月間の短期的な視機能、形態学的変化、および蛍光眼底造影検査結果を比較することである。

(方法)

2018年1月～2021年2月の間にアフリベルセプト(2.0mg/0.05 mL)またはブロールシズマブ(6.0mg/0.05 mL)の硝子体内注射治療が開始され、1か月ごと3か月間治療を受けたPCV患者52人を後ろ向きに調査した。PCV患者は、異常血管網の存在に関係なく、ICGAにポリープ状病巣が存在する症例とし、(1) PCV治療を受けたことがない症例で、(2) アフリベルセプトまたはブロールシズマブの1か月ごと、3か月間の硝子体内注射を受けた症例を対象とした。

初診時に、すべての症例で包括的な眼科検査を実施した(最高矯正視力(BCVA)、眼圧、細隙灯生体顕微鏡検査、カラー眼底写真、フルオレセイン、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査、スペクトラルドメインOCT検査)。すべての症例で、1か月ごとフォローアップを行い、治療開始後3か月の

診察時に、初診時に施行した包括的な検査を再度実施した。アフリベルセプトまたはブロールシズマブ硝子体内注射は、初診時、1か月、2か月受診時に施行した。

(結果)

52眼が対象となり、すべての症例でアフリベルセプト (n=38) またはブロールシズマブ (n=14) の3か月間の治療が行われた。BCVAの変化は、アフリベルセプト群でベースライン 0.30 ± 0.30 から、治療後3か月時点で 0.25 ± 0.31 に有意に改善したが ($p=0.013$)、ブロールシズマブ群ではベースライン 0.27 ± 0.34 から 3か月後 0.20 ± 0.24 と統計的に有意な変化は認めなかった ($p=0.21$)。

中心窩網膜厚 (CRT)、中心窩下脈絡膜厚 (SCT) の変化は、アフリベルセプト群、ブロールシズマブ群両群で、ベースラインと比較し、治療開始後3か月時点で有意な減少を認めたが、2群間の比較では、どの時点でも有意差は認めなかった。

網膜下液 (SRF) の有病率は、すべての時点でアフリベルセプト群よりもブロールシズマブ群の方が低かったが、統計的な有意差は認められなかった。ICGAによる、ポリープ状病巣の完全閉塞率は、アフリベルセプト群 (42.1%、16/38) よりもブロールシズマブ群 (78.6%、11/14) で有意に高いという結果が得られた ($p=0.043$)。眼内炎症は、ブロールシズマブ治療群の2眼 (14.3%、2/14) で認められた。

(考察)

ブロールシズマブは、抗 VEGF 薬の中で最も分子量が小さく高濃度の薬剤であるという特徴を持つ。このため、アフリベルセプトと比較し、VEGF への結合力が高く、PCV治療における網膜形態および蛍光眼底造影検査結果の改善に、より有効である可能性がある。本研究では、統計的に有意ではなかったが、SRFの消失率は、すべての時点でアフリベルセプトよりもブロールシズマブ群の方が高いという結果が得られた。

治療後3か月時点でのポリープ状病巣閉塞率は、アフリベルセプト群よりもブロールシズマブ群で有意に高いという結果が得られた。ブロールシズマブはアフリベルセプトよりも VEGFへの結合能が高いため、脈絡膜厚に対する効果が強いことが、今回の結果につながった可能性がある。

有害事象に関しては、ブロールシズマブ群でのみ観察され (14.3%、2/14)、このうち1例は左眼の視野欠損を伴う網膜細動脈閉塞症を発症した。有害事象が発見された場合には、ブロールシズマブ治療を中止し、局所テノン嚢下注射、全身ステロイド投与などの治療を検討するとともに、治療開始前にブロールシズマブのリスクとベネフィットを十分に説明する必要がある。

(結語)

ブロールシズマブの3か月間の硝子体内注射成績は、アフリベルセプトと比較して同様の視機能改善結果をもたらし、ポリープ状病巣の閉塞率が高いことが明らかになった。ブロールシズマブ治療を行う場合、有害事象の発生率が高いことに留意する必要がある。

論文審査結果の要旨

1. 学位論文テーマの学術的意義

ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）は加齢黄斑変性（AMD）の一種であり、日本人の AMD の約半数を占める。論文提出者の福田佳子氏は本論文により、新規抗血管内皮増殖因子（VEGF）抗体ブロールシズマブ（BR, 6.0mg/0.05mL）の眼内注射により、同種の先行薬剤アフリベルセプト（AF, 2.0mg/0.05mL）の眼内注射と比較して PCV におけるポリープ状病巣の閉塞率が高いことを示した。一方で、BR は AF と比較して高頻度に眼内炎症の有害事象が観察された。PCV/AMD における新たな治療選択肢としての BR の臨床的・学術的意義を示した内容と考えられた。

2. 学位論文および研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等

既に AMD に対して AF と BR を長期間において比較した先行研究が発表されており、本研究の意義について複数の審査委員より質問があった。先行論文は AMD の原因疾患として PCV 以外の疾患も含まれている一方、本研究は PCV による AMD を対象とした点において異なること、長期観察により PCV を BR で治療することにおける AMD 改善への貢献度が評価可能であることが福田氏より挙げられた。BR は抗体医薬品ながら Fc 部分を欠く構造であり、Fc 受容体を介してエフェクター細胞が活性化されにくいことから炎症性の有害事象が生じにくいことが推察されたが、本研究においては BR 群において AF 群より眼内炎症が高頻度であった。BR に対する抗体産生が有害事象の機序と推察されたが、詳細な機序の解明が待たれる。また、AF と BR は構造と分子量が大きく異なるため、両剤間の臨床効果の差は、単一の Fab 部分における薬効の違いに帰するものか否かが疑問点として挙げられた。

3. 実験およびデータの信頼性

本研究では適切な統計学的手法を用いて解析されており、データの質は担保されていると考えられた。一方、一部のデータにおいては本研究単独のサンプルサイズでは検出力不足が指摘され、解析計画において検出力検定等を予備的に施行することの必要性も示唆された。

4. 学位論文の改善点、等々

本論文は既に学術誌（Biomedicines 誌）に掲載済みである。学位論文として補足を要する点も挙げられなかった。本論文は、PCV の治療戦略を検討する上で有益な知見をもたらす学術的・臨床医学的価値の高い論文と判断された。加えて、福田氏は本論文審査において的確な発表および質疑応答を行い、本研究における深い理解と洞察力を有していることを示した。

以上より、申請論文は学位論文に値する優れた成果であると審査委員全員の一致により判断された。