

Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular disease

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19120

【研究紹介】

眼科におけるVEGF阻害薬の臨床応用

Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular disease

医療法人社団 翠明会 山王病院 眼科
水野谷 智

はじめに

近年、細胞生物学的研究の進歩により血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)は血管新生や血管透過性亢進を誘導していることが明らかとなった^{1,2)}。最近ではVEGFを標的分子とする機能阻害抗体が開発され、薬物治療が大きく進歩してきている。眼科領域でもVEGF阻害薬によって抗血管新生や抗炎症などの治療が可能となり、その即効性・有効性から劇的に疾患の治療が変化しつつある。本稿においては現在使用されているまたは今後使用されるであろうVEGF阻害薬に関してその特徴と臨床応用、問題点などについて概説する。

VEGF阻害薬の種類と特徴

1) pegaptanib

VEGFにはVEGF121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206など5種類以上のアイソフォームが報告されているが、これはVEGF165に選択的に結合するようにつくられたアプタマーである。基本構造はRNA分子で、分解されにくいように高分子ポリエチレングリコール付加などで修飾されている。分子量は約50kDaである。VEGF165はVEGFの複数のアイソフォームの中でも炎症誘発性が高く眼内における病的血管新生への関与が最も深いと考えられている。本邦では2008年に加齢黄斑変性の治療薬として承認、市販された。しかし加齢黄斑変性に対する治療において後述するranibizumabよりも副作用が少ない可能性があるものの効果が弱いことが示されている。これはVEGF121など他のVEGFアイソフォームによる病態形成を抑制できないためと考えられる。

2) bevacizumab

bevacizumabはVEGFに対するマウスモノクローナル抗体を遺伝子組み換えによりヒト化した中和抗体で、すべてのVEGFアイソフォームを阻害する。分子量は約150kDaである。元々悪性腫瘍に対する分子標的薬として開発された。本邦でも2007年に『治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌』を適応として認可、市販された。2005年ごろより悪性腫瘍とは別に眼科領域でも使用され始めた。脳梗塞、心筋梗塞などの重篤な合併症への懸念から眼科では静脈内投与よりも主に眼内注射薬として使用されている。眼内注射では1回あたり1.25mg/0.05mlが投与されている。

3) ranibizumab

bevacizumabのFabフラグメントである。分子量は約50kDaで組織移行性はbevacizumabより良好で半減期は短いと考えられる。本邦でも2009年3月から市販されている。

4) aflibercept

VEGFレセプター1とレセプター2のVEGFに結合する細胞外ドメインを抗体のFabフラグメントと入れ替えた融合蛋白である。分子量は約110kDaである。VEGFの全てのアイソフォームに結合し、さらに胎盤由来増殖因子やVEGF-Bにも結合する。これまでのところranibizumabと同等以上の有効性が示唆されている。現在、臨床試験が行われているところである。

VEGF阻害薬の臨床応用例

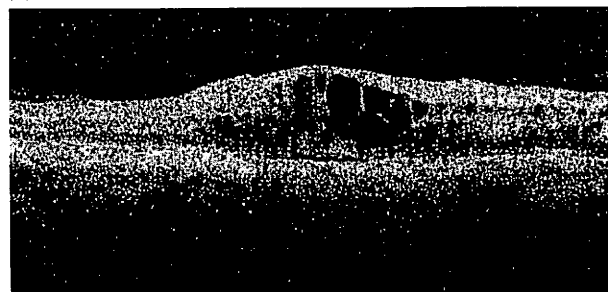
1) 加齢黄斑変性

VEGFは加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の病態に深く関わっている。VEGF阻害薬により直接VEGFの生理活性を抑制し病態の進行を阻止しようとする治療である。これまでの外科的治療や光線力学療法に比べて侵襲が少なく視力予後も良いことが報告されており今後、中心的な治療法になると思われる。本邦でもpegaptanibとranibizumabが保険適応となり主に硝子体内投与で使用されている。

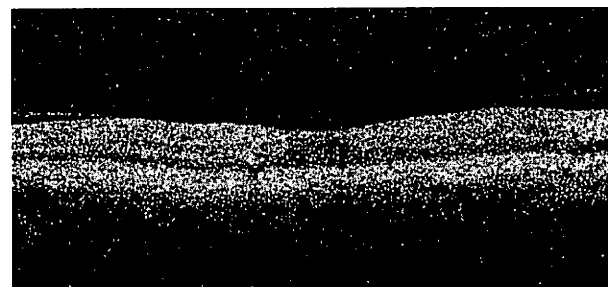
2) 網膜中心静脈分枝閉塞症

自然経過で改善する例もあるが、発症後、網膜機能が不可逆的に低下する前に治療を行って黄斑形態を正常化させたほうが良いという考えもあり、短期的効果に優れるVEGF阻害薬による黄斑浮腫治療が行われてきている³⁾。自験例では硝子体内投

図1



術前のOCTによる網膜断層像、矯正視力0.3であった。



術後のOCT像、黄斑浮腫が改善し矯正視力0.8となった。

与により90%以上の症例で黄斑浮腫の改善が得られた。しかし一度の投与では2, 3ヵ月後に浮腫が再発する例が約80%に及び、繰り返し投与が必要になることが多い。半年間の経過観察では約70%の例で視力の改善が得られた。ただし発症から治療までの期間が長い例や高齢者では効果が低いようである。図1に65歳女性の投与前、投与後1ヶ月のOCT(光干渉断層計)による網膜断層像を示す。投与後に黄斑浮腫の著明な改善を認めた。

3) 糖尿病黄斑浮腫, 増殖糖尿病網膜症

糖尿病黄斑浮腫の発症機序として血液網膜関門の破綻による血管透過性亢進が挙げられるが、これに深く関与しているのがVEGFである。VEGFはまた無血管野の形成など網膜症の病期進行に関与する因子でありその眼内濃度は糖尿病網膜症の初期から亢進していることが知られ、活動性の高い新生血管や線維血管性増殖膜を有する症例で高値を示すことも知られている。糖尿病網膜症全体の活動性を下げるという意味でも眼内のVEGFをいかにコントロールするかは重要である。これまではbevacizumab 1.25mgの硝子体内投与の報告が多い。投与後の効果発現は迅速で、自験例でも投与後1週間で約60~70%の例で浮腫軽減が得られ、約30~40%の例で二段階以上の視力改善が得られる。しかし単回投与では投与後約3ヶ月で80%の症例で浮腫再燃を認めるので複数回投与も考慮することになる。薬効は短期的であり限界があるが、黄斑浮腫が長期に持続すると感覚網膜に不可逆的な障害が生じることを考えると一時的とはいえ早期に黄斑浮腫を軽減させることが良好な視力予後確保の絶対条件であり、黄斑機能の回復、保護に役立つと考えられる。また増殖性糖尿病網膜症に対する硝子体手術の2, 3日前に硝子体内投与しておく手術時に新生血管が著明に退縮して手術時の出血を大幅に減らすことができ非常に有用である。今後も網膜光凝固術や硝子体手術との併用や最適投与方法・時期が検討されていくと思われる。

4) 血管新生緑内障

隅角などの前眼部に生じた新生血管により房水流出抵抗が増大し、眼圧が上昇する続発緑内障で眼虚血をきたす様々な疾患で生じる。原因疾患として増殖糖尿病網膜症、網膜中心静脈閉塞症などがある。薬剤による眼圧降下に抵抗性で最も難治性の緑内障の一つである。前眼部新生血管の形成にもVEGFが深く関与していることが知られbevacizumabによる治療が報告されるようになった。硝子体内に投与する報告が多いが、前房中に投与した報告もある。効果としては新生血管の退縮、眼圧下降や線維柱帯切除術など緑内障手術時の出血性合併症の抑制などがある。治療に時間的な猶予が無いこともあるので、その即効性は非常に有用と考えられる。

5) 強度近視

強度近視眼で重篤な視覚障害を来す病変として近視性脈絡膜新生血管がある。この疾患に対してはこれまでは有効な治療方法が無かったが、最近bevacizumabを硝子体内に投与する治療が行われ短期間であるが良好な成績が報告されている。

6) 未熟児網膜症

未熟児網膜症は未熟な網膜血管を基盤に眼内に新生血管を発症する疾患である。重症例では線維血管増殖を伴い牽引性網膜剥離を生じて失明に至る場合もある。近年の周産期医療の発達に伴いより未熟な例でも生存可能となり今後、症例の増加や重症化も考えられる。治療としては網膜無血管領域に対して光凝固を行い、網膜剥離を伴うような重症例に対して網膜硝子体手術が行われてきたが治療成績は十分とは言えないものであった。最近、未熟児網膜症においてもVEGFの硝子体内濃度が病勢に比例して発現していることが報告されVEGF阻害薬の投与例が報告されるようになってきた。新生血管の活動性の高い症例では硝子体術前や術終了時、術後にbevacizumabを硝子体内に投与することで新生血管の沈静化をはかり線維血管増殖膜の退縮を得ることで手術成績の向上に役立っている。ただしVEGFは正常血管の成長にも必須であるため、未熟児網膜症のように正常血管が発達途上である例に投与することに問題がないか今後も慎重な検討が必要である。

おわりに

投与にあたって、眼内に投与された薬剤は低濃度でも全身に循環するので脳梗塞や心筋梗塞など血管閉塞性疾患の既往のある例では特に注意が必要である。また小児や妊婦に対する投与は慎重に行わなければならない。最近、多くの眼内新生血管疾患がVEGFと密接な関連を持つことが明らかとなってきている。本治療法の長期的な効果や副作用には未知な点もあるがその即効性には目を見張るものがあり、今まで治療困難と考えられていた症例に対する新たな治療の可能性を切り開いたといえる。現在のところ眼科領域では加齢黄斑変性に対するpegaptanibとranibizumabの眼内投与以外の治療は適応外使用となるので、その臨床応用については慎重に対応していくべきであるが今後の発展が大いに期待される治療方法である。

参考文献

- 1) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med* 331: 1480-1487, 1994
- 2) Kvant A, Alverve PV, Berglin L, Seregard S: Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 1929-34, 1996
- 3) Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36: 336-339, 2005
- 4) Avery RL: Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 26: 352-354, 2006