京都大学	博士（医学）	氏　名	若園　知尊
論文題目	RECURRENCE OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION LESION ACTIVITY AFTER AFLIBERCEPT TREATMENT FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION（加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト治療後の脈絡膜新生血管病変活動性の再発）		

（論文内容の要旨）

滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）は、重篤な視力障害を引き起こす疾患であり、近年では抗血管内皮増殖因子薬を用いた治療が主に行われている。しかし、その治療レジメンについては初期治療終了後にどのように治療の追加を行うべきであるか統一した見解が得られていない。滲出性変化の消退が得られた後は治療を中止して、再発を認めた時点で追加治療を行っていく治療レジメンでは、再発のたびに徐々に視力低下を来す可能性があり、一方、消退が得られた後も治療を継続するプロアクティブ治療では、過剰投与による副作用の恐れが指摘されている。そこで、本研究では初期治療によって滲出性変化の消退が得られた後に治療を中止して経過観察のみを継続した症例を後ろ向きに検討することで、その後の脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）病変活動性の再発頻度・時期およびその再発を予測できる因子について検討を行った。

対象は未治療の滲出型AMDに対して1年間のアフリベルセプトによる初期治療を受け、その後6ヶ月以上の経過観察が行われている症例とした。1年間のアフリベルセプト初期治療では、まず1ヶ月毎の硝子体注射を3回施行し、その後2ヶ月毎に4回施行した。CNV病変活動性は網膜光干渉断層計を用いて評価した。再発率はカプランマイヤー法を用いて評価し、再発予測因子としてはアフリベルセプト初回注射から12ヵ月後の年齢、視力、病変最大直径、網膜厚、脈絡膜厚について、初期治療終了後6ヶ月以内に再発が生じた群と生じなかった群とでt検定を用いて比較検討を行った。性別についてはフィッシャーの正確確率検定を用いて、AMDサブタイプについてはカイ二乗検定を用いて比較検討を行った。さらに、サブグループ解析として、AMDサブタイプの1つであるポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy：PCV）において、初期治療終了後の残存ポリープの有無と網膜色素上皮剥離の頂点からの接線とブルッフ膜との二つの交点間の距離について、それぞれフィッシャーの正確確率検定およびt検定を用いて解析を行った。

98例98眼のうち69眼（70.4%）で、初期治療終了後に滲出性変化の消退が得られていた。その69眼のうち7眼では患者の希望に従って治療を継続しており、62眼では治療を中止していた。12ヶ月以内の再発率は43.7%（カプランマイヤー法）であった。年齢、性別、logMAR視力、AMDサブタイプ、病変最大直径、網膜厚、脈絡膜厚については、再発との関連性は認められなかったが、PCVでは再発群の方が残存ポリープの頻度が有意に高く（P=0.018）、網膜色素上皮剥離の頂点からの接線とブルッフ膜との交点間の距離は有意に短かった（P=0.048）。

1年間のアフリベルセプトによる初期治療によって、AMD罹患眼の約70%において滲出性変化の消退を得ることができ、その後、治療を中止しても56%については1年間再発を認めなかった。この56%のAMD眼に対しては、プロアクティブ治療は適切ではないと考えられる。PCVに関しては、残存ポリープがある場合や網膜色素上皮剥離の頂点からの接線とブルッフ膜との交点間の距離が短い場合には、CNV病変活動性の再発を防ぐために、治療を続けた方が良いのかもしれない。AMDに罹患した一人一人に対する最適の治療レジメンを決定するためにはさらなる研究が必要であると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）は、重篤な視力障害を引き起こす疾患であり、近年では抗血管内皮増殖因子薬を用いた治療が主に行われている。しかし、その治療レジメンについては初期治療終了後にどのように治療の追加を行うべきであるか統一した見解が得られていない。

本研究では、未治療の滲出型AMDに対して1年間のアフリベルセプトによる初期治療を受け、その後6ヶ月以上の経過観察が行われている症例について、脈絡膜新生血管病変活動性、再発率、再発予測因子の検討を行った。

98例98眼のうち69眼（70.4%）で、初期治療終了後に滲出性変化の消退が得られ、12ヶ月以内の再発率は43.7%（カプランマイヤー法）であった。アフリベルセプト初回注射から12ヵ月後の年齢、性別、logMAR視力、AMDサブタイプ、病変最大直径、網膜厚、脈絡膜厚については、再発との関連性は認められなかったが、ポリープ状脈絡膜血管症においては、再発群の方が残存ポリープの頻度が有意に高く、網膜色素上皮剥離の頂点からの接線とブルッフ膜との交点間の距離は有意に短かった。

以上の研究は、滲出型AMDに対する初期治療終了後にどのように治療の追加を行うべきかについての新たなエビデンスを付加するものであり、滲出型AMDに対する最善の治療法の解明に貢献し眼科学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（　医学　）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年12月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降