新生血管黄斑症に対する光線力学療法と経瞳孔的温熱療法

林 篤志

大阪大学大学院 医学系研究科眼科視覚科学教室 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

Photodynamic Therapy and Transpupillary Thermotherapy for Neovascular Maculopathy

Atsushi HAYASHI

Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871

(Received April 3, 2001)

Photodynamic therapy (PDT) and transpupillary thermotherapy (TTT) are new treatment modalities for neovascular maculopathies such as associated with age-related macular degeneration. PDT consists of two steps. First, photosensitizing dyes are introduced intravenously and taken up by neovascular tissues. Then, laser of specific wavelength to activate the photosensitizing dye is applied to the neovascular tissues to occlude the vessels. Verteporfin and other photosensitizing dyes are introduced and recent results of PDT are described. TTT is another new technique for treating malignant melanoma and subretinal neovascular tissues. Infrared laser is applied to subretinal tissues to increase the temperature of the tissue up to 45-60 degrees. Recent results of TTT are described. Although PDT and TTT still have problems and limitations, we can treat more patients with neovascular maculopathy by these new therapies.

Key Words: Photodynamic therapy, Transpupillary thermotherapy, Age-related macular degeneration

1. はじめに

欧米をはじめ本邦においても人口の高齢化とともに近年、加齢黄斑変性^{注1)}などの新生血管黄斑症^{注2)}が増加している¹⁾。従来、新生血管黄斑症に対する治療としては、アルゴンあるいはキセノンを用いたレーザー光凝固が行われていたが、脈絡膜新生血管が中心窩下あるいはごく近傍に存在する場合、通常のレーザー光凝固を脈絡膜新生血管に

対して行くと中心窩が凝固され、視力低下と絶対中心暗点を生じてしまうため、実際には治療が非常に困難であった。そこで、感覚網膜を障害せずに脈絡膜新生血管だけを選択的に凝固あるいは閉塞させる治療法の開発が望まれ、光線力学療法(Photodynamic therapy: PDT)、経瞳孔的温熱療法(Transpupillary thermotherapy: TTT)と呼ばれる治療法が現在行われている。

眼科領域で用いられている光線力学療法は、光感受性物

注1) 加齢黄斑変性について：加齢黄斑変性は、50歳以上の眼底に認められる。萎縮型と滲出型とに大きく分けられる。米国では萎縮型は加齢黄斑変性の約85%、滲出型は15%と報告されている¹⁾。萎縮型では、網膜色素上皮細胞が変性し、網脈絡膜萎縮を生じるが、進行が緩徐であることが多い。滲出型では、Fig.1に眼底写真を示すように、黄斑部に脈絡膜新生血管を生じ、それによる滲出、出血のため急激な視力低下を来することが多く、その80-90%が社会的失明に至るといふ深刻な疾患である²⁾。滲出型に対する治療としてレーザー光凝固があるが、レーザー光凝固治療の対象となる症例のうち、中心窩下を含む脈絡膜新生血管を全体の58%に認め、そのような症例に光凝固を行うと多くの場合、中心窩を凝固してしまうため、実際には、脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性のうち、Macular photocoagulation studyの報告に従ってレーザー光凝固で治療可能な症例は13%に過ぎないという報告もあり³⁾、治療が大変困難である。

欧米の報告では、75歳以上の10-30%に加齢黄斑変性があり、米国では300万人以上が加齢黄斑変性により何らかの視力低下をきたしており、今世紀の半ばには、罹病者は3倍になるといわれている²⁾。本邦においては、久山町における加齢黄斑変性の有病率が50歳以上の人口の0.67%と報告されている⁴⁾。1999年における50歳以上の本邦の人口は4736万人であり、計算上31万7000人余りが加齢黄斑変性に罹患していることになる。今後、ますます高齢者が増加する本邦においても高齢者の生活の質や社会資源の観点からも大きな課題となることは明らかであり、加齢黄斑変性に対する有効な治療法の確立が急務である。

注2) 新生血管黄斑症：黄斑部あるいはその近傍に生じる脈絡膜新生血管を伴う疾患の総称で、加齢黄斑変性、近視性新生血管黄斑症、特発性、ぶどう膜炎に伴うもの、などが含まれる。脈絡膜新生血管からの滲出による網膜剥離、網膜下出血、網膜下の線維血管増殖膜などにより中心窩が障害され、不可逆的な視力低下をきたすることが多いが、その治療はまだ確立されていない。この中でもっとも頻度の高い疾患は加齢黄斑変性である。

Fig.1 Fundus photograph of age-related macular degeneration.

質を投与して脈絡膜新生血管に取り込ませた後、レーザー照射を行い光化学反応を惹起させ、選択的に脈絡膜新生血管を閉塞、瘢痕化させる方法である。これは、従来のレーザー光凝固に比較してきわめて弱いレーザーパワーの照射を行うため、脈絡膜新生血管の上にある感覚網膜を障害することなく治療ができる。光線力学療法は、以前よりガン治療の分野で研究されてきたが、1980年代後半に登場した第2世代の光感受性物質であるBenzoporphyrin derivative monoacid (BPD)は、合成のクロリン様ポルフィリンであり、迅速に体内で代謝されること、また、脈絡膜新生血管にかなり特異的に取り込ませることができるようになったことで、眼科臨床への応用が可能となった。現在、本邦においても臨床治験が進行中で、2003年には臨床でBPDを用いた光線力学療法が可能になると予想される。

また、経瞳孔的温熱療法は、半導体レーザーを用いて低エネルギーの近赤外光を経瞳孔的に脈絡膜新生血管に照射し、熱凝固閾値以下の温度上昇により遅発性に脈絡膜新生血管の瘢痕化をおこす方法である。この方法も通常のレーザー光凝固のような感覚網膜の凝固壊死を来たさない程度の弱いレーザーパワーで行うものである。以前より脈絡膜悪性黒色腫に対して行われていた治療であるが、新生血管黄斑症に伴う脈絡膜新生血管にも応用され、現在、本邦においては一部の施設でパイロットスタディーを行っており1-2年以内には臨床使用が可能になるとと思われる。

2. 光線力学療法

2.1 原理

眼科における光線力学療法を用いた治療は1980年代後半から脈絡膜悪性腫瘍や網膜芽細胞腫に対して始まった^{2,5)}。Table 1に眼科領域で用いられた光感受性物質を示す。Tetrapyrrole誘導体、phthalocyanine誘導体、Xanthene誘導体などが研究されたが、その中で眼科臨床に用いられたのがTetrapyrrole誘導体のヘマトポルフィリンであった。しかし、体内からの排泄が遅いため皮膚の光過敏症が1ヶ月以上も

Table 1 Photosensitizers used in Ophthalmology.

	Treatment wavelength (nm)
Xanthene derivative	
Rose Bengal	550
Tetrapyrrole derivatives	
Hematoporphyrin derivatives	630
Photofrin	514
Benzoporphyrin derivative monoacid (verteporfin)	689
Tin ethyl etiopurpurin (SnET2)	664
Lutetium texaphyrin (Lutex®)	732
Chlorins	
Mono-L-aspartyl chlorin 6 (Npe 6)	664
13, 17-bispropionylaspartic acid-3-ethenyl-7-hydroxy-8-hydroxyiminoethylidene-2, 7, 12, 18 -tetramethylporphine (ATX-S10)	670
Phthalocyanines	
Chloroaluminum sulfonated phthalocyanine (CASPC)	675

遷延することが難点であった。その後、第2世代の光感受性物質であるベンゾポルフィリン誘導体やクロリン誘導体では、長波長での吸収効率が高く、体内からの排泄が早く、組織選択性が高いという利点があった。これらにはbenzoporphyrin derivative monoacid (BPD: Verteporfin), tin ethyl etiopurpurin (SnET2), monotexafin lutetium (Lutex®)⁶⁾, mono-L-aspartyl chlorin e-6 (Npe 6)などがある。この中でもVerteporfinは体内で急速に不活性化され24時間以内に光過敏症がなくなるなどの利点があり、最も臨床応用が進められている。

実際に現在行われているVerteporfinを用いた光線力学療法は、Fig.2に示すように2段階で行われる。まず、光感受性物質を静脈注射して目的とする組織に集積させる。BPDは脂溶性であるため血漿タンパクであるリポ蛋白質 (Low-density lipoprotein: LDL) の脂質成分と結合させリポ

Fig.2 1st step: Photosensitizing dye accumulates in neovascular tissue. 2nd step: Laser irradiation activates photosensitizing dye. Singlet oxygens are produced and damage the tissue.

ゾームの形にして血管内投与し、標的組織に集積させる。次に光感受性物質が集積した組織にレーザー照射を行い、光感受性物質を励起する。タイプIIの光化学反応では一重項酸素が形成され、タイプIの光化学反応では、スーパーオキサイドなどのフリーラジカルが産生される。光線力学療法による組織障害は主にタイプIIの光化学反応が関与すると考えられ、一重項酸素による血管内皮細胞障害および血液凝固による血管閉塞を起こし、組織を瘢痕化させる。このように光線力学療法は、標的組織における温度上昇による凝固壊死とは異なるため、色素を用いて光凝固の吸収効果を増幅させることではない。

光線力学療法が奏効するためには、1) 光感受性物質が標的組織に集積し、近傍の正常組織には集積していない状態であること、2) 光感受性物質ができるだけ速やかに代謝あるいは体内から排出されること、3) 光感受性物質を励起する光の波長とその深達度が病変の治療に適していること、4) 十分な酸素が標的組織に供給されていることが満たされねばならない。

具体的に、第2世代の光感受性物質による光線力学療法では、増殖の盛んな血管内皮細胞にはLDLレセプターが増加していることが知られているため、疎水性の光感受性物質をLDLと結合させ、リポゾームにすることでレセプターを介した細胞内取り込み機構を用い、新生血管組織に集積させることが可能である。親水性の光感受性物質は、静脈内投与後、アルブミンやグロブリンと結合して標的組織に運ばれる。現在用いられているBPDなどの第2世代の光感受性物質の励起波長は、615nmから732nmと比較的長波長であり、組織の深達度は2mm程度あり、脈絡膜新生血管の治療には問題ない。また、新生血管そのものを治療の対象にしているため、酸素供給も十分と考えられる。現在、臨床応用に向けてBPD以外にも臨床試験が行われている光感受性物質の構造式をFig.3に示す。

2.2 方法

現在、本邦で臨床試験が行われている光感受性物質はVerteporfinであり、LDLと結合したリポゾームの形で静脈内投与する。実際には、Verteporfin投与量を体表面積あたり6mg/m²とし、Verteporfin投与開始からレーザー照射までの時間が15分、レーザー照射は、波長689nmの半導体レーザーを用いて照射エネルギー量50-100J/cm²、照射出力600mW/cm²、照射時間83秒の条件で経瞳孔的に脈絡膜新生血管病変に対してレーザー照射を行う。本邦での試験の対象は、加齢黄斑変性に伴う脈絡膜新生血管病変のみであり、施行前のフルオレセインおよびインドシアニングリーン蛍光眼底撮影で、脈絡膜新生血管が中心窩下に存在し、classicタイプの病変を含むものに限定されている。欧米においては、それ以外の脈絡膜新生血管病変を伴う加齢黄斑変性や新生血管黄斑症に対しても現在、試験が進行中であり、近い将来に治療適応が拡大されるかもしれない。初回治療後、3ヶ月ごとに蛍光眼底検査を行い、脈絡膜新生血管から蛍光色素の漏出があれば再度、同じ条件で光線力学療法を施行する。

Fig.3 Photosensitizing dyes for clinical use in ophthalmology. A: benzoporphyryrin derivative monoacid (Verteporfin). B: tin ethyl etiopurpurin (SnET2). C: monotexafin lutetium (Lutex®). D: mono-L-aspartyl chlorin e-6 (Npe 6).

2.3 現在までの結果

現在、欧米でphase IIIの臨床試験が終了している光感受性物質は、Verteporfinであり、その試験はTreatment of AMD with PDT (TAP) studyと呼ばれている。最近その治療結果が報告された⁷⁾。最初の治療後3ヶ月で蛍光眼底検査を行い、脈絡膜新生血管からの蛍光色素の漏出を認めた場合、再治療を行うもので、2年間の治療成績をまとめたものである。

対象となった609例のうち2年間の経過観察ができたのは86%であり、一人あたりの2年間の平均治療施行回数は、5.6回であった。治療群とプラセボ群を加齢黄斑変性に伴う脈絡膜新生血管の性状により3つのグループに分けた。①主としてclassicタイプの脈絡膜新生血管であるもの、②classicタイプの脈絡膜新生血管の割合が少ないもの、③classicタイプの脈絡膜新生血管を認めないものの3グループである。試験開始後2年目の視力が施行前と比較して3段階以上低下した割合は、①グループでは、治療群で41%、プラセボ群で69%、②グループでは、治療群で52.5%、プラセボ群で55.8%、③グループでは、治療群で44%、プラセボ群で70%であった。以上の結果より、①グループで治療群に統計学的に有意に視力低下の割合が少ないという結果が得られ、主としてclassicタイプの脈絡膜新生血管を含む加齢黄斑変性に対して光線力学療法が有効である

ことが証明された。

本邦における光線力学療法の臨床治験もTAP studyの結果に基づいて行なわれている。

2.4 問題点と今後の展望

Verteporfinによる光線力学療法の問題点は、1)ポルフィリン症、ポルフィリン過敏症、光過敏症のある患者では施行できない。2)TAP studyで得られたVerteporfinによる光線力学療法は、平均治療施行回数が2年間で5.6回と回数が多い。(3ヶ月毎に再施行するかどうかを検討するため、2年間で最大回数が8回となる)この理由として、一旦閉塞した脈絡膜新生血管が時間とともに再開通あるいは血管新生を生じるためと考えられる。しかし、エネルギーを高くすると脈絡膜毛細血管などを障害してしまうことから、今後、正常組織と病変部における光感受性物質の濃度差をもっと大きくしたり、光感受性物質をより特異的に病変部に集積させるなどの工夫が必要である。しかし、Verteporfinによる光線力学療法は、比較的容易に施行可能であり、患者の負担も少なく、加齢黄斑変性以外の脈絡膜新生血管病変を伴う疾患にも有効である可能性もあることから新生血管黄斑症の治療の主流になっていくと考えられる。

すでに米国においてはVerteporfin以外の光感受性物質についても臨床治験が行われており、Lutex®は水溶性の光感受性物質でphase IIまで、脂溶性の光感受性物質であるSnET2はphase IIIまで治験が進行中である。しかし、これらを投与後の皮膚の光過敏症持続期間はVerteporfinよりも長い。今後、それぞれの光感受性物質の特徴を生かした疾患への適応が確立されていくものと期待される。

3. 経瞳孔の温熱療法

(Transpupillary thermotherapy: TTT)

3.1 原理

腫瘍性疾患に対して温熱療法が有効であることは以前より明らかにされていた。眼球は、透光体が透明組織であり、眼底の病変部位に経瞳孔的に直接レーザー光を照射し、治療が可能であることからレーザー光を用いた温熱療法が応用されるようになった⁸⁾。1995年に脈絡膜悪性黒色腫の放射線治療の補助療法として眼科領域に導入され⁹⁾、その後も小さな脈絡膜悪性黒色腫(長径12mm以下、厚さ5.5mm以下)に対して経瞳孔の温熱療法の有効性が報告された¹⁰⁾。経瞳孔の温熱療法は、組織の凝固壊死を来す閾値以下の温度上昇(45°Cから60°Cまで)を起こすパワーのレーザー光を照射し、組織内の熱浸透を高め、遅発性に組織深部に至る壊死を起こさせるものである。そのためTTTでは照射時間を1分以上、照射範囲は直径数mm、使用する波長は700nmから900nmとするのが、眼球の光学系では最も適していると考えられる。TTTは、細胞レベルではDNA、RNAおよびタンパク合成を阻害するとともにDNA修復酵素の変性を起こすと考えられており、虚血の誘導よりも熱による直接的な細胞障害効果であると考えられている。1999年に加齢黄斑変性に伴う脈絡膜新生血管病変に対してTTTを施行し、良好な結果が得られたことより¹¹⁾、加齢黄斑変性に対

する治療の選択肢のひとつとなっている。

TTTの利点として、1)光感受性物質が必要ないため過敏症や光感受性物質投与後の日光暴露などの注意が不要であること、2)治療直後の急激な視力低下が少ないこと、3)近赤外光を用いるため組織への浸透性が高いことなどが挙げられる。通常の光凝固ではレーザー照射により組織タンパク質の凝固壊死が生じるため組織内部の温度上昇が妨げられ、レーザーによる凝固壊死は組織の1mm程度しか認められないが、TTTでは、近赤外光を使用し、レーザー照射中に凝固壊死を起こさないため、3mmから6mm程度まで組織に浸透し、組織壊死が得られると考えられる。(Fig.4)

3.2 方法

現在、欧米で使用されている経瞳孔の温熱療法のレーザー装置は、Iris medical社の810nmの近赤外光の半導体レーザー(OcuLight®)である。これに特殊なアダプターを接続し、レーザー照射範囲を直径0.8mmから3mmまで変えることができ、広範囲の照射が可能である。特に前処置や色素の注入などにも必要ない点は光線力学療法と異なる点である。(Fig.5)ゴールドマン型コンタクトレンズを用い、スリットランプで眼底を観察しながら照射範囲を決め、レーザーを照射する。直径3mmを超えるような大きな病変の場合は、レーザーの照射部位が重ならないように全病変部に対して照射を行う。レーザーはメラニン色素に主として吸収されるので、本来、メラニン色素量や漿液性網膜剥離の程度などに応じてパワー設定を変える必要があるが、実際にはその微調整は困難であり、現時点では、同じ条件設定で治療を行っている。照射範囲が直径3mmの場合、レーザーパワー400mW、照射時間60秒として行う。照射範囲の直径を変える場合は、照射時間は60秒のままで、レーザーパワーと照射範囲の直径の比が一定になるようにする。凝固閾値以下のレーザーパワーなので、レーザー照射直後には、網膜や脈絡膜組織が白濁するような凝固変化は

Fig.4 Photograph of adaptor of Transpupillary thermotherapy (TTT).

Fig.5 TTT. Infrared laser irradiation is absorbed by melanin. Tissue temperature is increased up to 45-60 °C.

見られない。そのため照射した部位としていない部位との判別は検眼鏡的にはできないので、照射範囲が大きい場合、常に位置を確認しながら行う必要がある。

3.3 現在までの結果

眼科領域には、脈絡膜黒色腫の治療として導入された。現在では、小さい脈絡膜悪性黒色腫に対しては第1選択の治療となっており、治療効果を82-94%に認めたと報告されている⁸⁾。脈絡膜血管腫も良い適応となっている¹²⁾。

1999年の加齢黄斑変性のoccultタイプ脈絡膜新生血管に対する経瞳孔的温熱療法の結果報告では¹¹⁾、15例16眼に対してTTTを施行し、平均1年以上の経過観察の結果、2段階以上の視力改善が3眼(19%)に、視力が安定したのが9眼(56%)に、1段階以上悪化したものが4眼(25%)に認められた。また、滲出性変化の減少を15眼(94%)に認めた。現時点では、occultタイプの脈絡膜新生血管に対しては光力学療法の効果が有意に見られなかったことより、occultタイプの脈絡膜新生血管に対する有効な治療として期待されている。

本邦におけるパイロットスタディーでは、まだ結果がまとめられていないが、我々の印象では、occultタイプの脈絡膜新生血管病変に対しても有効であり、Fig.6に示すように、TTTの施行により脈絡膜新生血管病変は明らかに縮小し、瘢痕化した。視力も施行前0.15から施行後6ヶ月で0.2に改善した。TTTにより特に著明な合併症は認められなかったが、脈絡膜新生血管からの出血や滲出の増加を来した症例もあった。

3.4 問題点と今後の展望

現時点でのTTTの問題点は、脈絡膜新生血管病変を伴う加齢黄斑変性などでは照射領域の網膜色素上皮および脈絡膜が正常状態ではなく、新生血管板や瘢痕組織のため、その中に含まれるメラニン色素量が均一でないため、適正なレーザーパワーの設定が困難であることが挙げられる。その結果どうしても弱めのパワー設定になってしまい、効果が不十分となる可能性がある。このメラニン色素量は人種による違いもあるため、本邦でのデータの蓄積が必要である。米国では、2000年3月よりoccult CNVに対するTTTの大規模な臨床試験(TTT4CNV study)が開始された。2年間の経過観察を行うことになっており、2002年には対照群

(a)

(b)

Fig.6 Fundus photographs of a patient treated by TTT. Pretreatment (a) and post treatment (b).

との比較によりTTTがどの程度有効か明らかにされると思われる。

つい最近まで治療が非常に困難であった新生血管黄斑症に対して、光線力学療法、経瞳孔的温熱療法という新しい治療が開発され、新生血管黄斑症の治療の可能性が見えてきた。今後の臨床試験の結果が待たれるところである。

参考文献

- 1) J. M. Seddon: *Retina* (Mosby, St Louis, 2001) p.1039.
- 2) K. B. Freund, L. A. Yannuzzi, and J. A. Sorenson: *Am. J. Ophthalmol.* **115** (1993) 786.
- 3) 大島 裕司, 石橋 達朗, 廣石 悟朗, 田原 義久, 高田 陽介, 佐々由季生, 馬場 恵子, 塩瀬 聡美, 猪俣 孟, 清原 裕, 藤島 正敏: *日本眼科学会雑誌* **104** (2000) S111.
- 4) J. Lai and M. Cooney: *Int. Ophthalmol. Clin.* **39** (1999) 163.
- 5) G. Donati, A. D. Kapetanios, and C. J. Pournaras: *Seminars in Ophthalmology* **14** (1999) 2.
- 6) M. S. Blumenkranz, K. W. Woodburn, F. Qing, S. Verdooner, D. Kessel, and R. Miller: *Am. J. Ophthalmol.* **129** (2000) 353.
- 7) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group: *Arch. Ophthalmol.* **119** (2001) 198.
- 8) M. Ip, K. Arnold, and E. Reichel: *Seminars in Ophthalmology* **14** (1999) 11.
- 9) J. A. Oosterhuis, H. G. J.-de Korver, and J. E. E. Keunen: *Arch. Ophthalmol.* **116** (1998) 157.
- 10) C. L. Shields *et al.*: *Ophthalmology* **105** (1998) 581.
- 11) E. Reichel *et al.*: *Ophthalmology* **106** (1999) 1908.
- 12) I. S. Othmane, C. L. Shields, J. A. Shields, K. Gunduz, and G. Mercado: *Arch. Ophthalmol* **117** (1999) 136.