

論文内容要旨

Effects of kallidinogenase in patients undergoing
vitrectomy for diabetic macular edema

(糖尿病網膜症患者の黄斑浮腫に対する、硝子体手術
とカリジノゲナーゼの併用による効果の検討)

International Ophthalmology, in press.

主指導教員：木内 良明 教授
(医歯薬保健学研究科 視覚病態学)

副指導教員：田中 純子 教授
(医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学)

副指導教員：近間 泰一郎 准教授
(医歯薬保健学研究科 視覚病態学)

吉積 祐起

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

緒言：糖尿病患者数は世界で4億人を超えるとされ、その患者数は年々増加し続けている。糖尿病網膜症は糖尿病の3大合併症の一つであり、糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema：DME）は単純網膜症の時期から出現し、糖尿病患者において中等度から重度の視力障害の原因となり得る最も一般的な病態である。日本においても、糖尿病網膜症は視覚障害の原因の上位となっている。

DMEが出現する原因の一つとして、糖尿病により網膜微小循環不全に陥り、その結果網膜虚血、低酸素状態が続き、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）が放出されることにより血管透過性が亢進することが考えられており、抗VEGF薬のDMEに対する有用性が示され、近年では抗VEGF薬の硝子体注射が治療の第一選択となっているが、薬物治療に反応しない症例もある。また、抗VEGF薬による治療は頻回投与を要する場合が多く、硝子体注射による感染症のリスクや、高額な薬剤費用の患者負担も問題とされている。

硝子体手術はDMEの治療方法の一つとして行われ、その効果機序としては黄斑部の機械的牽引の除去、硝子体腔内のVEGFの除去、硝子体手術後の硝子体腔内の酸素分圧の上昇などが考えられている。しかしながら、必ずしも全例で速やかな浮腫の消褪や視力の回復が得られる訳ではない。

最近になって、カリジノゲナーゼの単独内服がDMEの中心窩網膜厚改善に有効であったと報告された。カリジノゲナーゼは、血漿中のキニノーゲンに作用してキニンを遊離させ、そのキニンがNO（一酸化窒素）やPG（プロスタグランジン）の産生を介して眼内の微小循環障害を改善すると考えられ、糖尿病網膜症などの網脈絡膜循環改善を目的として使用されている。

また、カリジノゲナーゼは抗VEGF作用を持つことも報告されており、基礎研究的には、糖尿病を誘発したモデルラットにおいて、カリジノゲナーゼが眼内液中のVEGF量の増加および網膜血管透過性亢進を有意に抑制することが報告されている。

DME患者に対する硝子体手術とカリジノゲナーゼ併用の効果について、カリジノゲナーゼを術後に内服した群のみCFTが安定的に改善し、硝子体手術後の網膜形態改善に対してカリジノゲナーゼ投与が有用で、硝子体手術との相乗効果が期待できることが示唆されたとする報告が過去にあるが、6か月と短期の検討である。今回我々は、より長期間での効果の実効性を明らかにすることを目的として、多施設前向きオープンラベル無作為ランダム化比較試験を行った。

目的：糖尿病網膜症患者の糖尿病黄斑浮腫（DME）に対する、硝子体手術とカリジノゲナーゼの併用による有用性を、カリジノゲナーゼ投与群（以下、投与群）とカリジノゲナーゼ非投与（以下、非投与群）で比較検討する。

対象及び方法：対象はツカザキ病院及び広島大学病院でDMEに対して硝子体手術を施行した39例39眼で、手術翌日よりカリジノゲナーゼ製剤50単位を1日3回毎食後52週間継続投与した投与群（19例19眼）と非投与群（20例20眼）にランダム割り付けを行った。手術前、術後3か月、6か月、9か月、12か月での視力及び中心窩網膜厚（CFT）の変化を検討した。

結果：経過観察中に脱落した 11 例 11 眼（投与群 6 例 6 眼、非投与群 5 例 5 眼）を除き、28 例 28 眼（投与群 13 例 13 眼 非投与群 15 例 15 眼）を解析した。投与群・非投与群ともに術後 12 か月の時点での視力は術前と比べ有意に改善した。両群間の視力の改善率に有意差は認めなかった。術後 12 か月の時点で CFT は両群とも有意に減少した。両群間の変化率に有意差は認めなかった。また、投与群では術 3 か月後・6 か月後と 12 か月後の比較で視力・CFT がそれぞれ有意に改善を認めた。

結論： DME に対する硝子体手術後に両群ともに視力・CFT は有意に改善した。術後 12 か月でカリジノゲナーゼ内服の有無による視力・CFT の改善率に差は無かったが、観察期間が長くなるにつれ 2 群間の平均値の差が広がる傾向にあった。また、投与群では術 3 か月後と 12 か月後、6 か月後と 12 か月後の比較でそれぞれ有意に改善を認め、経過中長期にわたり改善し続けるという結果であった。これらのことより、カリジノゲナーゼ長期内服により硝子体手術との相乗効果を長期にわたり期待できることが示唆された。