


論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）		氏名	吉積 祐起
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当			
論文題目 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)				
論文審査担当者				
主査	教授	浅野 知一郎		
審査委員	教授	池上 浩司		
審査委員	准教授	伊藤 公訓		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>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、視覚障害をきたす上位疾患となっている。糖尿病黄斑浮腫は網膜症の初期病変である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。糖尿病黄斑浮腫が出現する原因として、糖尿病による網膜微小循環不全が網膜虚血、低酸素状態を生じて、血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）が放出される。その結果、血管透過性が亢進して網膜内に液性成分が貯留すると考えられている。近年では抗VEGF薬の硝子体注射がその治療に有効であることが明らかになり、糖尿病黄斑浮腫治療の第一選択になっている。抗VEGF薬の硝子体内注射に反応しない症例に対して硝子体手術が行われる。その奏功機序として、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おり、網膜と硝子体の癒着が強い症例では効果が大きいと考えられている。カリジノゲナーゼは膵由来の蛋白質分解酵素で、キニノーゲンを酵素的に分解することでブラジキニンを遊離させる。ブラジキニンの作用で一酸化窒素やプロスタグランジン類の産生が亢進して強力な血管拡張作用を示す。高血圧症、メニエール症候群、閉塞性血栓血管炎に対し末梢循環障害の改善目的で使用される。眼内の微小循環障害も改善すると考えられ、カリジノゲナーゼの内服が糖尿病黄斑浮腫の中心窩網膜厚の改善に有効であると報告された。また、カリジノゲナーゼが抗VEGF作用を持つことも報告されている。その他にも硝子体手術後の網膜形態異常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を示唆する報告も出てきた。今回、カリジノゲナーゼ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。</p> <p>対象はツカザキ病院及び広島大学病院で糖尿病黄斑浮腫に対して硝子体手術を行った39例39眼である。手術翌日からカリジノゲナーゼ製剤（50単位）を52週間にわたって1日3回毎食後に投与した投与群（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を観察した。</p> <p>途中で通院が途絶えた6例、経過観察中に除外基準に当てはまった2例、他科疾患のため内服継続ができなくなった2例、経過観察中に死亡した1例の11例11眼（投与群6例6眼、非投与群5例5眼）が経過観察中に脱落し、残りの28例28眼（投与群13例13眼、非投与群15例15眼）を解析した。2群間の有意差検定はTukey-KramerのHonestly</p>				

Significant Difference 検定を用いて評価し、危険率 5%未満を有意差ありとして採択した。

投与群では治療開始前の視力 (0.32 ± 0.06) が 12 か月後に (0.56 ± 0.10) までに改善した ($p < 0.001$)。非投与群では治療開始前の視力 (0.32 ± 0.07) が、術後 12 か月には (0.52 ± 0.10) になった ($p = 0.02$)。投与群と非投与群の 2 群間の視力はいずれの時点でも有意差はなかった。

投与群の中心窩網膜厚は、治療前は浮腫のために $541 \pm 50 \mu\text{m}$ であったものが術後は持続して減少し、12 か月後には $286 \pm 38 \mu\text{m}$ になった ($p = 0.001$)。非投与群の中心窩網膜厚は治療前 $554 \pm 44 \mu\text{m}$ と比較して、術 3 か月後には $374 \pm 46 \mu\text{m}$ ($p = 0.0005$) まで改善したが以後の中心窩網膜厚の軽減はなかった。投与群と非投与群の 2 群間の比較ではいずれの時点でも統計学的に有意な差はなかった。

今回の試験にて、術後 12 か月の経過観察ではカリジノゲナーゼ内服の有無で視力・中心窩網膜厚の改善に有意差はなかったが、観察期間が長くなるにつれその平均値の差は大きくなった。また経過観察中、投与群は継続的に 12 か月まで視力・中心窩網膜厚が改善し続けたが、非投与群では中心窩網膜厚の改善が術後 3 か月の時点で止まった。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って期待できることが示唆された。

以上の結果から、本論文は糖尿病黄斑浮腫の治療において新たな可能性を示しているものと考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が吉積祐起に博士 (医学) の学位を授与するに十分に価値あるものと認めた。