

[課程 2]

審査の結果の要旨

氏名 上田 高志

本研究は、先進諸国で主要な失明原因となっている滲出型加齢黄斑変性（AMD）におけるリスク因子について理解を深めるために臨床研究を行ったものである。これまでの epidemiologic study の結果と、また、本邦を含めたアジア人口ではポリープ状脈絡膜血管症（PCV）が滲出型 AMD の多くを占める特徴とを踏まえ、滲出型 AMD のサブタイプ診断に基づく、リスク因子の比較検討を試みた。また、滲出型 AMD と心血管リスクの関係性は広く議論されているが、滲出型 AMD に対する抗 VEGF 療法との関連性は未だ不明であり、本研究で解析を試みた。本研究により下記の結果を得ている。

1. 東京大学医学部附属病院眼科通院中の滲出型 AMD 患者を対象に統一されたプロトコールによる心血管リスク因子と眼科的因子の既往についてアンケート調査を実施した。調査項目は年齢、性別、BMI、高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患、脳卒中、光線暴露、中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）、白内障手術歴、緑内障であった。結果、多くの因子で PCV と typical AMD 間でこれらの因子の分布は同等であったが、糖尿病既往は typical AMD に多いという結果であった（24.7% vs 13.0%, $p=0.027$ ）。また、眼科的因子である CSC の既往歴が PCV に特に高頻度という結果であった（2.2% vs 12.3%, $p=0.017$ ）。

2. CSC 既往と滲出型 AMD 発症の関連性についてはこれまで議論されてきたものの不明とされていた。本研究の調査でとくに PCV との関連が示唆されていたが、さらに慎重に検討を行った。つまり、①サンプル数を増やしてより正確に検討し、②CSC と AMD は時に鑑別が困難となることがあるため、この可能性を除外し、③交絡因子を除外し、④患者アンケート以外により客観的な所見の比較を行う、という作業を追加した。具体的には、① $n=227$ から $n=318$ 、②50歳以降にあったとされる CSC 既往の報告はそれと見なさず、③ステロイド使用歴に差がないことを確認し、④CSC 既往が推測される客観的な眼底所見(atrophic tract と光凝固治療痕)の調査を行った。結果、②CSC 既往はそれでも PCV 群に多く（2.7% vs 11.2%, $p=0.0041$ ）④客観的な眼底所見も PCV 群に有意に高頻度であった（0.7% vs 7.6%, $p=0.002$ ）。よって追加調査の結果も CSC 既往が PCV により高頻度に存在することを示唆するものであ

った。

3. 1 で述べた結果から、滲出型 AMD と心血管リスクの関連性はそのサブタイプに関わらず重要であることが示唆された。一方近年急速に流布した滲出型 AMD に対する抗 VEGF 療法は本来的に心血管リスクを有する治療法であるが、AMD 患者に対する治療では十分検討されていなかった。そこで、米国で行われた phase III trial の meta-analysis を行って関連性を検証した。結果、治療群では有意に脳血管障害の頻度が高く ($p=0.045$, OR: 3.24, 95%CI; 0.96-10.95)、心筋梗塞の発症頻度には有意差はなかったことが分かった ($p=0.193$)。

以上、本論文は滲出型 AMD におけるリスク因子について心血管的因子と眼科的因子を検討した。これまで未知であった、typical AMD と PCV との相違点や抗 VEGF 療法による全身的合併症リスクについて明らかにしており、学位の授与に値するものと考えられる。