滲出性加齢黄斑変性における治療法・治療結果の向上を目指して

ドイツ・ベルリンにて2011年11月に開催された国際専門家サミットに関するレポート

The Angiogenesis Foundation
米国マサチューセッツ州　ケンブリッジ

概要

1. 現在、滲出性AMD患者の多くが視力の維持や進行性視覚喪失の予防に必要な治療を受けることができていない。

- 早期の診断や積極的な治療は効果的だが、これを実現するためには網膜専門医へのアクセスや適切な治療、定期的な診察が必要となる。
- 認可された抗VEGF療法へのアクセスをより平等にする必要がある。
- 抗VEGF療法やOCTによる経過観察の費用が自己負担である場合、多くの患者が治療を断念せざるを得ない状況に置かれてしまう。
- 抗VEGF療法を受けられる環境にある場合でも、保険がカバーしている範囲によっては患者が受けられる注射の回数が限られてしまう場合がある。
- 患者は基本的に認可された治療を受けるべきであるが、その代替として認可外の治療を受ける場合には安全性リスクに関して十分な説明を受けるべきである。

2. VEGFタンパクを狙った抗血管新生療法やSD-OCTといった新しい診断技術は、高齢者の主な失明原因である滲出性AMDの治療診断に革新的な進歩をもたらした。年間約50万人が滲出性AMDと診断される中、この技術革新によってわずか7年間で4つの有効な治療法（ペグ化抗VEGFアプマター、ヒト化抗VEGF抗体、ベバシズマブ、そしてVEGFトラップ）が開発された。

- 効果的だが体への負担が大きい治療に患者は苦しんでいる。
- 治療能力を上回る数の患者が網膜専門医のもとを訪れ、効果的な治療が行えない危険性が出てきている。
- 現行の医療制度や民間保険会社は、生涯に渡って高額な治療を必要とする新治療法の普及による急激な医療費高騰に対応できていない。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

概要

3. 滲出性AMDの明確な治療基準は確立されておらず、未だ新分野としての認識が主流となっている。現在のようなパラダイムシフトにおいて、さまざまなアプローチの開発は奨励されるべきである。しかし同時に、最終的な利益が患者、網膜専門医、そして保険関係者にも及ぶよう、この分野における治療指針は統一されなければならない。

- 眼科医や網膜専門医は、SD-OCT使用に関する包括的な研修や、検査結果を正しく解釈するためのガイドラインを必要としている。
- コンセンサス委員会により、病期や治療反応を明確に定義する必要がある。
- 権威ある専門家団体や協会により、各サブグループに対して最も効果的な治療法を示したガイドラインを作成する必要がある。

4. 新治療法が登場したとはいえ、未だ曖昧な疑問を解決し、最適な診断及び治療法を確立するために基礎研究をさらに重ねる必要がある。

- AMDは病理生物学的、分子生物学的にまだ完全に理解されていない。
- 疾患の早期発見、委縮性AMDから滲出性AMDへの進行や治療反応性を測るバイオマーカーが特定されていない。
- VEGFタンパクの作用や他の成長因子の役割はまだ完全に解明されていない。
- 抗VEGF療法の長期的な成果が確立されていない。
- 治療への非応答者、長期に渡る治療を必要とする患者、治療終了が可能な患者の違いが確認されていない。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

目次

概要 i

序章

- AMDとは 1
- パラダイムシフト 2
- 専門家サミット 3
- The Angiogenesis Foundationの役割 4

現状

- AMD治療の現状を定義する 5
- AMDの原理及び進行に関する現在の理解 6
- 既存の治療法と新たな治療法の比較分析 6
- 血管新生 – 腫瘍学から学ぶ 7

目標 8

- 課題と優先順位 10

解決策を導く

- 患者の動員 13
- 疾患を理解し、より効果的な治療へ 14
- 価値判断とコスト削減 15

研究課題を定める 17

推奨される対応策 18

参考文献 20

謝辞 21

Copyright © 2017 The Angiogenesis Foundation

概要

AMDとは

加齢黄斑変性（AMD）は加齢に伴って発症する眼疾患の一つであり、視力や中心視野が阻害される事で読書、顔の認識、運転といった日常の動作に影響を及ぼす。AMDはその名の通り黄斑の疾患である。黄斑は網膜の中心部に位置する光に敏感な組織で、細部の認識を担う部位を指す。

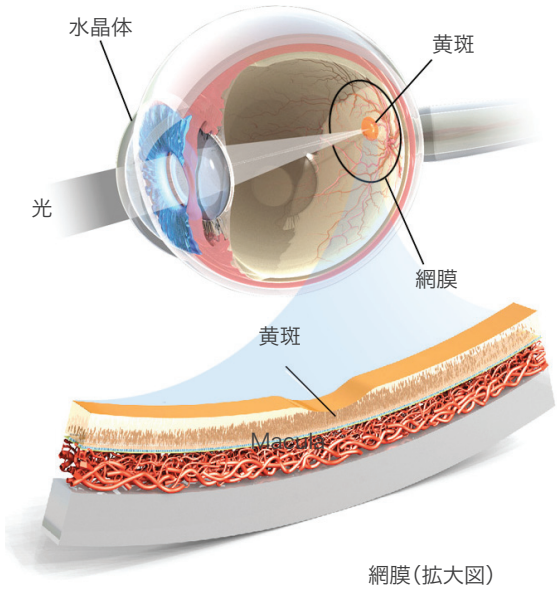

図1. 目の解剖図

AMDには委縮性と滲出性の2種類が存在する。両型とも片目または両目に発生し、片目に発生した場合はもう片方の目に発生する確率が高まる。AMDは痛みを伴わないため発見が遅れる事が多い。片方の目にAMDが生じたとしても、脳が正常な目から得られた情報で失われた視覚を補うため、自覚症状が現れるまでに時間がかかる事がある。

委縮性AMDは黄斑変性の最も典型的な形態で、ドルーゼンと呼ばれる小さな黄色の沈殿物の眼底下部での蓄積に特徴付けられる。ドルーゼンの数と大きさが増大するに従って網膜の細胞が損傷し、特に読書といった日常動作における視界にゆがみが現れる。しかし大抵の場合、委縮性AMDによって中心視野を完全に失う事はない。

滲出性AMDはAMDの進行期にのみ発現する。詳細な原因は解明されていないものの、委縮性AMD患者の10%から15%が滲出性AMDへと移行し、眼底下部の血管の異常な成長を起こす事が分かっている。血管新生や新血管形成によりもろい血管がつくられ、出血や体液が漏出することで黄斑や網膜が損傷し、早い場合は3か月程度で急激で不可逆的な視力低下が引き起こされる。滲出性AMDの初期症状として直線がゆらいで見える事がある。

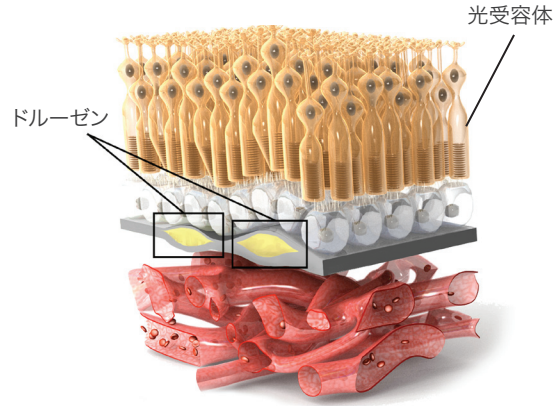

図2. 黄斑内のドルーゼンは視力のゆがみを起こす

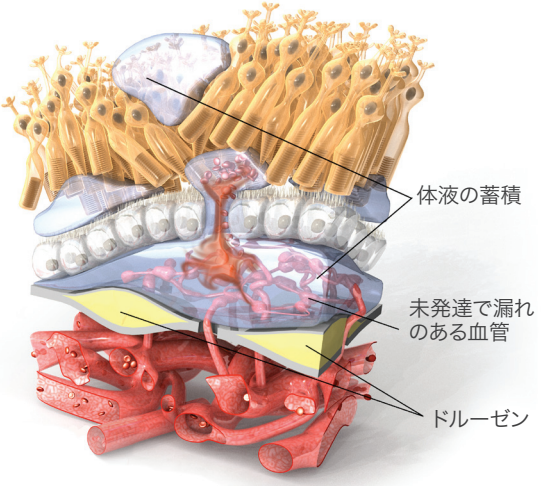

図3. 血管新生は体液や血液の漏出につながり、黄斑の損傷につながる

AMDは世界的な認知度こそ低いものの、65歳以上の視力低下や失明原因の第1位を占めている。米国疾病予防管理センター（CDC）は2009年、米国内の滲出性AMD患者数は約180万人、今後発症する危険性が著しく高い人口は73万人と推定した。米国では年間20万人が滲出性AMDと診断されており、同センターは2020年には患者数が295万人に達すると予想している。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

一方、世界保健機構（WHO）の推測では世界で約300万人が滲出性AMDを患い、全体の失明原因の8.7%、先進工業国の失明原因の50%を占めている。また、この数が先進工業国の高齢化に伴って2020年までには倍増するだろうと予想されている。

図4. 滲出性AMDによる中心視覚損傷の例

パラダイムシフト

1960年代に開始された血管新生分野における研究は、1990年代後半になって飛躍的に進展した。この研究により、滲出性AMD、がん、皮膚疾患等における異常な血管成長に対する具体的な治療法の発見や確立に至ったのである。現在、血管新生の研究に関わる機関は世界中に1万以上あり、年間50億ドルを上回る研究費がこの分野の発展に費やされている。血管新生の治療法が発展することにより、それまでは治療不可能であった数々の疾患に打ち勝った抗生物質が20世紀の医学に与えたのと同等の影響が現代医学にもたらされる可能性も十分に考えられる。

米国食品医薬品局（FDA） は2004年12月、視力低下を抑制する効果のあるマキュゲン（Macugen®, ペグ化抗VEGFアプタマー）を滲出性AMDの治療薬として認可した。この薬は滲出性AMDにおける血管新生の抑制剤として初めて開発に成功したもので、これにより抗血管新生療法という分野が病気を治療する有効な手段として認識されるようになった。

2006年6月にはより効果的なルセンティス（Lucentis®、ヒト化抗VEGF抗体）が滲出性AMDの治療薬として認可された。ルセンティスはマキュゲン同様、滲出性AMDの原因である異常な血管新生を引き起こす血管内皮細胞成長因子（VEGF）と呼ばれるタンパク質に作用する。臨床試験の結果、月に1回ルセンティスを投与された患者の95%において治療期間中の視力維持が確認された。また、1年間にわたってルセンティスを投与したところ、視力が0.5にまで戻るほどの著しい回復が患者の40%に認められた。現在ルセンティスは100か国以上で認可されている。

これらの進展により、医師らは初めて視力を保ち、場合によっては回復させることのできる治療法を患者に提供できるようになった。しかし、この治療法の一番の短所はその価格である。1回の治療あたり2,000ドル程度の治療費を毎月必要とするため、患者やその関係者に大きな負担がかかることとなる。ルセンティスが米FDAに認可される直前、網膜専門医らはアヴァスティン（Avastin®、ヒト化抗VEGF抗体）と呼ばれる抗VEGF剤の研究を開始した。アヴァスティンは2004年に大腸がん治療用の抗がん剤として認可され、現在では他のがんに対する治療用としても認可を得ている。アヴァスティンはモノクローナル抗体と呼ばれる大きな分子構造をしており、より分子構造の小さいルセンティスはアヴァスティンに由来している。

ところが、アヴァスティンは目への投与が認可されておらず、眼球への投与に適した分量や形態での製造は行われていない。しかしその有効性は証明されており、アヴァスティンの認可外使用にかかる費用も、滲出性AMDの治療1回あたりわずか50ドル程度である。元々は癌の治療用として提供されているアヴァスティンの投与にあたっては、眼球への投与に適した濃度に希釈する必要がある。この際の不注意による感染症の発生も一部報告されており、これを不安視する声は少なくない。アヴァスティンとルセンティスを比較した臨床試験の結果によると、少なくとも治療1年目においては同等の治療効果を発揮する事が報告されている。

2011年11月18日にはアイリア（Eylea®、VEGFトラップ）と呼ばれる第3の抗VEGF剤が滲出性AMDの治療用に認可された。オーストラリアでも2012年3月8日に認可されている。VEGFタンパクを中和するためにタンパク質を融合させ、血管新生を阻害するという技術に基づいて開発されたアイリアは、眼球内への注射によって投与される。治療開始から3か月間は月1回の投与を必要とするが、その後は2か月に1回の投与で効果を期待できる。現在、EUや日本は規制当局による審査を待っている状態である。

VEGFタンパクをターゲットとした抗血管新生療法によって滲出性AMDが治療可能になって7年が経過した。しかし、この分野はまだまだ成熟した分野とは言い難いのが現状である。確かに抗VEGF療法の世界的な普及により、無数のAMD患者の生活を改善する事には成功している。しかしより広い視野で見た場合、新療法の急激な普及は網膜専門医に大きな影響を及ぼし、緊縮財政の中、先進工業国の予期せぬ医療費の増大にもつながっている。患者が治療の恩恵を受けていることは確かであるものの、多くの場合は認可を得た抗VEGF療法へのアクセスは難しく、治療を受けられる環境にいる場合にも高額な治療費や治

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

療の継続、経過観察の必要性が障害となる場合が多い。つまり、患者や介護者への大きな負担なしにこの治療の恩恵を受けることは不可能なのである。患者の生活を真に改善するためには、治療がもたらす利益と課題に関する戦略的分析を行うことが急務である。

専門家サミット

複数の有効な治療法の開発がもたらした希望やそれに伴う障害がはっきりとしてきた今、これまでの進展や障壁、課題を客観的な立場から見直すべき時期にきている。The Angiogenesis Foundationは科学系のNPOとして新血管形成の抑制による疾患の治療を支援しており、このような再検討を行うのに適した中立な団体である。

2009年に設立されたThe Angiogenesis Foundationは、設立以来黄斑変性の治療法確立に尽力し、腫瘍学や癒傷技術といった分野の治療法を応用する試みを行ってきた。その第一歩として、当団体は2011年11月14日と15日、AMD治療やトランスレーショナル医療の権威を集めた学際的な専門家会議をドイツ・ベルリンにて開催した。この会議では16名の専門家が集まり、滲出性AMDに対する抗血管新生療法の理論的根拠、失明の防止における早期介入の役割、長期的に繰り返される治療の安全性、継続的・抑制的な抗血管新生療法の役割等についての議論を行い、結論を導いた。この白書は会議の議論内容の概要を示すとともに、抗VEGF療法を用いた滲出性AMD治療をより発展させ、可能な限り多くの患者に提供するために必要なプロセスを提案する。

当サミットは従来の学会とは異なり、参加者の活発な議論と合意を目的とした短いプレゼンテーションと座談会により構成された会議となった。最初に、滲出性AMD治療の現状や疾患の仕組みと血管新生についての現在の理解をまとめた4つの短いプレゼンテーションが行われた。議長の司会のもと、集まった専門家は次に課題を特定し、1. 解決あるいは改善されれば理想的な未来に最も近付けるもの、2. AMD関係者の共同努力によって解決可能なもの、という2つの基準を用い、乗り越えるべき障害の優先順位を決定した。

サミット2日目は滲出性AMDの早期発見、疾患の進行の阻止、そして患者の協力を得る方法を中心に議論された。その後、患者やその世話をする人々、医療提供者、支払い義務のある者といった利害関係者にとっての治療の価値について議論された。こういった議論によって基本的なコンセンサスを確立したのち、この分野を理想的な将来、つまりより多くの患者がより効率的・効果的な治療を受ける事のできる環境へと導くための研究事項や行動指針を作成した。

図5. 2011年11月14日、ドイツ・ベルリンで行われた専門家会議の様子

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

The Angiogenesis Foundationの役割

1994年に設立され、米国マサチューセッツ州・ケンブリッジに本部を置くThe Angiogenesis Foundationは世界で初めてIRSにより501(c)(3)の認可を受けたNPO団体であり、異常な血管新生を抑えるという新たな試みによる抗血管新生療法を通して疾患を克服し、世界中の患者に有効な治療を届ける事に力を注いでいる。

科学組織として、The Angiogenesis Foundationはいかなる個人、機関、法人等からも独立した団体であり、独自のアプローチで人々の健康や豊かな人生を実現することを目指している。当Foundationは血管新生の促進・抑制療法、病態、画期的な治療法に伴う障壁等、治療成功の鍵となる要素に関する深い知識を有し、患者、介護者、医師、研究者、科学者、業界関係者、法律関係者、政策決定者、費用支払い者、投資家等多くの利害関係者の複雑な要望の理解に必要なこれらの専門知識、時間、資源を駆使することで、患者に最良の結果をもたらすプロセスを円滑にしている。また、治療法の研究者や提供者といった異なる立場を持つ者がニーズを共有することにより、結果的に患者の利益につながると信じている。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

現状

サミットの初めに4人の専門家が15分ずつ、その後の座談会の前提情報となるプレゼンテーションを行った。イタリア・ミラノのUniversity Vita-Salute及びScientific Institute San Raffaeleに所属するFrancesco Bandello博士はAMD治療の現状について、Singapore National Eye CenterのGemmy Chueng博士はAMDの生物学的仕組みについて、スイス・チューリッヒのTriemli Hospital所属のStephan Michels博士は滲出性AMDの治療法における比較分析について、The Angiogenesis FoundationのWillam Li博士はがん治療における抗血管新生療法から学ぶべき点について、それぞれ発表を行った。

AMD治療の現状を定義する

高齢の患者が独立した生活を送るため、また心疾患や糖尿病といった疾患と向き合う為にも健康な視力の維持は重要である。滲出性AMDの発見や治療が遅れると患者は自由な生活を送れなくなり、結果として家族や社会に負担がかかることとなる。

滲出性AMDを治療せずに放置した場合の予後は悪く、進行も劇的である事が分かっている。滲出性AMDと診断されてから1年間治療を行わなかった患者は平均して2-3段階程度の視力低下を経験する1。様々な因子とAMDの進行との関連性を調べた最近の調査によると、年齢、喫煙の有無、BMI、ドルーゼンの大きさ、片目に進行期のAMDが発生しているかどうか、5つの遺伝子における一塩基多型がそれぞれ関連している事が確認された1。別の調査によると、ドルーゼンの特徴によっては滲出性AMDへと進行する可能性が高まる事も確認された。

しかし、滲出性AMDの進行は決して治療できないものではない。複数の臨床試験の結果、VEGFタンパクをターゲットとした抗血管新生療法によって進行が抑制され、視力が一部回復するケースも見られた。別の2つの臨床試験では、1か月に1回ルセンティスの注射を受けた多くの患者に急激な視力回復が認められ、治療開始から1年後には平均して2段階弱の視力回復が見られた。また、その後観察を続けた1年間はその視力が維持された2,3。

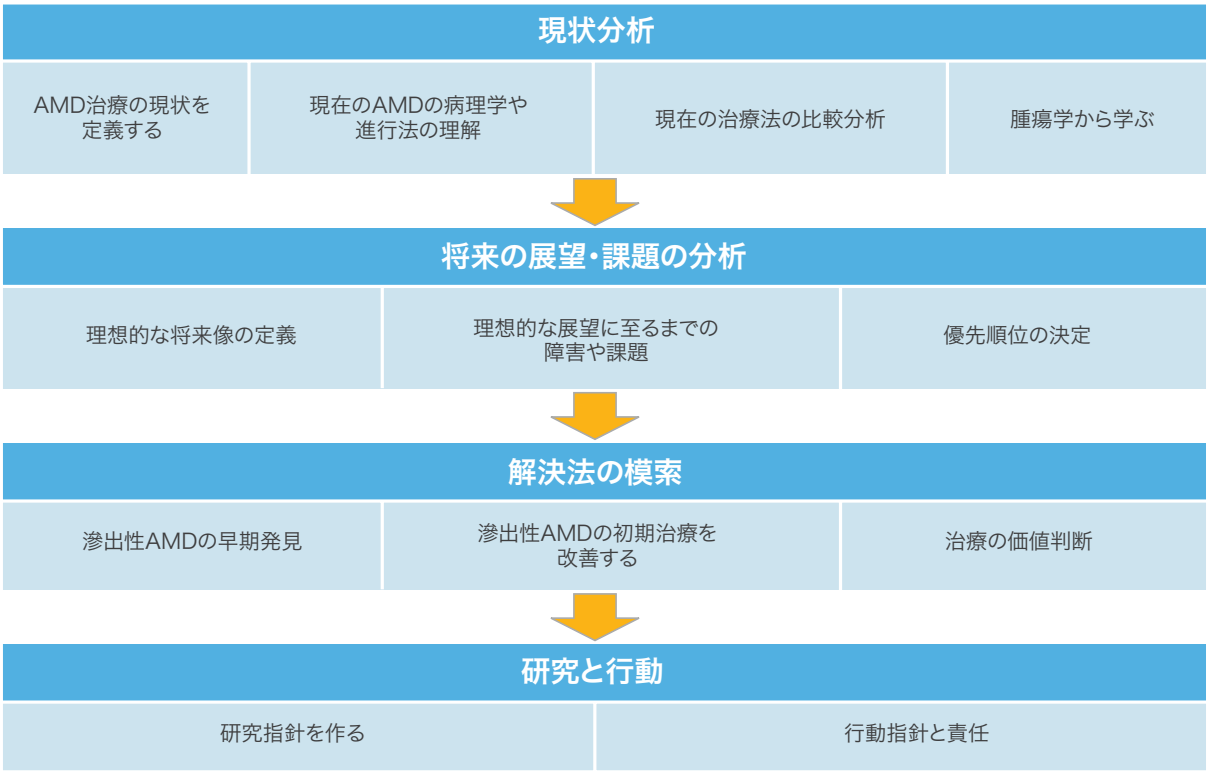

図6. 専門家会議の流れの概要

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

別の臨床試験によると、ルセンティスを用いた治療を受けた患者の約40%は初期段階における3回の注射の後、治療の頻度を下げても視力が維持される事が確認された4。少ない頻度の注射でも治療の効果が継続する患者とそうでない患者の判別は、3度目の注射から数えて約60日間以降可能となった。AMDは慢性疾患であるため、どの程度まで頻度を少なくできるのか、治療を終了することが可能な場合もあるのかはまだ明確になっていない。

抗VEGF療法が滲出性AMDの症状を安定・回復させる事は明らかであるが、同時にいくつか問題点も指摘されている。まず、必要とされる治療回数の多さは患者と専門医の両者にとって負担であり、高額の治療費はすでに厳しい状況にある医療制度の財政状況にも大きくのしかかっている。また、各亜系に適した治療方式も未だ臨床試験によって確立されていない。さらに、視力回復は限定的なものに過ぎず、現在の抗VEGF治療に対して機能的にも解剖学的にも反応を示さない滲出性AMD患者も存在する事が分かっている。

AMDの原理及び進行に関する現在の理解

委縮性AMDの最大の特徴はタンパク質や脂質の塊であるドルーゼンと呼ばれる沈殿物である。ドルーゼンの数や大きさと委縮性AMDの病期には相関性があり、滲出性AMDへの進行は病期から予測することができる。軽度のドルーゼン蓄積が片目に確認された患者の1%のみが滲出性AMDを発症するのに対し、中程度のドルーゼン蓄積が両目に確認された患者の26.4%が滲出性AMDを発症する。また、ドルーゼン蓄積のさらなる進行が片目に確認された患者の40%以上が5年以内に滲出性AMDを発症する。しかし一方で、ドルーゼンがどのように血管新生や滲出性AMDの発生に関係しているのかは未だにはっきりとしていない。

AMDの病因としては、網膜周辺の細胞外基質に悪影響を及ぼす炎症が酸化ストレスによって引き起こされることが考えられている。疾患の進行に伴い、細胞外基質におけるこのような変化がVEGFタンパク等の血管新生因子やそれを抑制する色素上皮由来因子（PEDF）等の抗血管新生因子のバランスを崩している可能性が指摘されており、滲出性AMD患者の眼球内のPEDFのレベルが低い傾向にあるという研究結果も示されている。また、エンドスタチンと呼ばれる別の抗血管新生因子の低下が滲出性AMDの発生に関与している可能性を指摘する研究もある。

腫瘍の発生過程や正常な血管新生に関する研究により、複数の成長要因、受容体、タンパク質、そしてシグナル分子が正常な血管新生の調整に関わっている事が判明している。例えば、血管新生の進行に必要な細胞外基質の分解にはマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）に分類される酵素が必要である。2種類のマトリックスメタロプロテアーゼMMP-2、MMP-9を抑制した実験では血管新生のレベルが抑えられた他、$\alpha 5 \beta 1$インテグリンと呼ばれる物質で、細胞接着に関係する分子の機能を阻害する分子の全身投与も同様の結果をもたらしている。

AMDの進行には血管新生以外の要因が働いている可能性もある。例えば、炎症に関与する補体系やマクロファージが網膜内で血管新生を引き起こす事が複数の研究で証明されている。また別の実験では、網膜内のマクロファージ供給を阻害する事で様々な補体因子が蓄積し、結果的に網膜内のVEGFタンパク産生が誘発されることがわかった。

滲出性AMDの知識は不完全だが、血管新生が重要な役割を担っているのは明らかである。つまり、滲出性AMDの異なる発生要素を狙った複数の治療法を組み合わせれば、将来的により有効な治療結果につながると期待できる。

既存の治療法と新たな治療法の比較分析

2011年11月現在、4種類の抗VEGF剤が人体への使用認可を得ている。最初に眼球内注射の認可を得たのはマキュゲン（Macugen®）と呼ばれる抗VEGF剤であったが5、現在はルセンティス6やアヴァスティンがより有効な治療薬として知られている為、マキュゲンが使用される事は稀である。アイリアは臨床結果によりルセンティスと同等の治療効果が確認された為、近年米国で使用の認可を受けた。アイリアとルセンティスの重要な違いは、アイリアが2か月に1回の注射であるのに対し、ルセンティスは月毎の注射を必要とする点である。

ルセンティスに関する臨床試験はすでに複数行われている。現在進行中の試験としては、ルセンティスとアヴァスティンを比較する無作為の臨床試験CATT(Comparisons of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials)が挙げられ、1年目の結果もすでに発表されている7,8。しかし、現

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

在行われている臨床試験はいずれも治療薬の投与頻度別の効果を評価、比較するものではないため、限定的な結論にしか至っていない。アイリアの第III相試験における1年目の結果は添付文書に反映されている9。

現在までに発表されている臨床データにより、ルセンティス、アヴァスティン、そしてアイリアを用いた治療は必要な治療頻度に差異はあるものの、いずれも視力の安定・回復において有意義な結果をもたらす事が明らかとなっている。これまでに行われた治験において、2か月に1回の投与で有効性を示した治療薬はアイリアのみである。CATTの12か月に及ぶ研究データによると、機能回復という点においてルセンティスの月次投与とアヴァスティンの月次投与は同様の結果をもたらしている。一方、アイリアとルセンティスの比較では眼の機能回復においては同様の結果を示したものの、必要な投与の頻度が異なる1,7。解剖学的観点から見ても、滲出性AMDによる病変部位の変化の程度はルセンティスとアヴァスティンともに同様であった。

つまり、ルセンティス、アイリア、そしてアヴァスティンは視力や疾患の浸食範囲の改善において類似した効果を発揮することから、現時点ではこういった抗VEGF療法が滲出性AMDに対する最も有効な治療法とされている。認可されている治療法（ルセンティス、アヴァスティン）の短期的な安全性は確認されており、全身的な有害事象が起こる可能性も短期的には低い。一方、本来は抗がん剤として使用され、薬局にて眼球への投与に適した濃度に調節されるアヴァスティンの安全に関しては一部不安視されている。今後も抗VEGF剤の長期的な有効性や安全性を確認するための継続的な研究に加え、効果を下げることなく治療頻度を減らす新たな投与量を検討する必要がある。

血管新生―腫瘍学から学ぶ

VEGFをターゲットとした抗血管新生療法は様々な腫瘍の有効な治療法として確立されているため、そこから多くのことを学ぶことができる。すでに明らかになっている事の例としては、VEGFが腫瘍内の血管透過性を増大させるのに対し、抗VEGF療法は腫瘍血管系を縮小させるだけでなく腫瘍内の浮腫も減少させる事などが挙げられる。

がんにおける抗VEGF療法の重要な教訓の一つは、抗VEGF抗体とVEGFトラップが血管新生に異なる生物学的効果をもたらすという事である。つまり、これらの治療薬を投与すると異なるパターンで血管新生が抑制されるのだが、この原因の一つとしては作用機序の違いが考えられる。アヴァスティンはヒト化モノクローナル抗体、ルセンティスはヒト化モノクローナル抗体の断片であり、両者ともVEGFのAアイソフォーム（VEGF-A）のみに強く結合する。一方、VEGFトラップであるアイリアは抗体分子の一部に異なる2種類のVEGF受容体を融合させる事で生成された融合タンパク質（可溶性デコイ受容体とも呼ばれる）である。前臨床試験の結果、VEGFトラップがルセンティス等の抗体ベースの治療薬よりも強くVEGF-Aと結合する事が示されている。その上、アイリアは同じくVEGFタンパクであるVEGF-Bと胎盤成長因子（PlGF）とも結合する。これらの因子も腫瘍や滲出性AMDに関与している可能性があるため、VEGFトラップの広いターゲット範囲は大きな利点となる。

もう一つの教訓は、治療効果を継続させることを目的とした維持治療の重要性である。実際、治療の中断によって治療前の異常な血管が残した見えない隙間に新たな血管が発生し、急激に成長すると指摘する研究報告もある。しかし例え継続した治療を行ったとしても、他のタイプのVEGFやPlGFといった要因の発現上昇によって血管新生が再び起こる可能性はある。結腸がんに関する研究により、血液内のVEGF-Cレベルの上昇がアヴァスティンに対する腫瘍抵抗性の予測マーカーになると指摘されたケースもある。滲出性AMDの治療に関しては、より少ない治療頻度でより持続的な治療効果をもたらす新しい治療戦略の確立が当面の急務である。これが実現すれば、月次の治療薬投与や診察に伴う患者や網膜専門医の負担を軽減するとともに、高頻度の診察、注射、そして経過観察に伴う医療費の削減にもつながる。そのためには網膜における血管新生の治療のターゲットや経路を理解し、そもそもどのような分子メカニズムが血管新生を引き起こしているのかを特定する必要がある。また、より持続性が高く、侵襲性の低い治療法の確立も不可欠である。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

目標

抗VEGF療法は無数の滲出性AMD患者の生活を支えている。しかし、患者を治療システムに導入する方法や診断後の扱いに関しては未だ改善すべき点が多い。抗VEGF療法の出現によって突然流れ込んだ大勢の患者一人ひとりに最善の治療を提供する医療体制を整えることができていない国も見られ、網膜専門医らは滲出性AMDへの有効な治療法の登場を歓迎する一方で困惑せざるを得ない状況に置かれてしまったのである。行動プラン作成に向けての第1段階として、将来的にどのようなシステムが滲出性AMD患者にとって理想的であるかをサミット参加者らに問いかけた。

参加者がこの質問への答えを用意している間、司会者はAMDの進行段階に関する簡単な議論を促した。現在、スペクトルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）を使用することで発見が可能である初期のAMDは、ドルーゼンの数や大きさの増加に特徴付けられる。初期のAMDは常に委縮性、つまり血管新生や浮腫を伴わず、現在これに対する有効な治療法はない。抗酸化剤サプリメントの摂取による中期の委縮性AMDから滲出性AMDへの進行の抑制についても議論されたが、さらなる研究が必要であるという結論に留まった。

時間の経過とともに、初期の委縮性AMDのほとんどが進行期へと移行する。進行した委縮性AMDは大きなドルーゼンの蓄積に特徴付けられ、深刻な場合は網膜の色素層を侵し、失明に至る事もある。進行期の委縮性AMDへの有効な治療法も知られていないのが現状である。

最も理想的な治療に関する先述の問いへの答えとしては、すべての症例を初期段階で診断、経過観察を行い、滲出性AMDへの移行が確認された時点で1度だけ治療を行うことで疾患の進行を止め、すべての血管新生を持続的に改善するという治療が挙げられた。

また、より実現可能な理想像に関する共通の意見も示された。その1つ目は、より持続性が高く、注射の代わりに内服薬や点眼薬が使用でき、患者に一日中影響を与えてしまう開孔を必要としない治療である。このような治療は月次の通院、注射による体への影響、治療費の削減といった点で患者やその世話にあたる人々、さらには費用支払い者の負担を軽減する事ができる。増加する滲出性AMD患者の治療に追われている網膜専門医の負担も大きく軽減され、患者と医師の関係の質の向上にもつながる。つまり、このような理想が実現した場合、患者コンプライアンスや治療の効果といった点で総合的な改善が得られると考えられる。また、参加者らは治療に反応を示さなかった患者へは細胞移植や再生医療を提供する事が望ましいと付け加えた。

2つ目としては、一般市民や網膜専門医以外の医師がAMDに高い関心持つことで初期症状の段階で検査を受ける患者を増やし、最も治療しやすい初期段階で網膜専門医への紹介を受け、治療を受けるという理想像が挙げられた。ある参加者は、脳梗塞の関心向上を啓蒙したキャンペーンを参考に、AMDの兆候を“目の脳梗塞”であるとするような啓蒙活動を提案した他、別の参加者は定期的に片目を隠し、直線がゆがんで見えないか確認する事を一般に促すキャンペーンを提案している。

このアイデアは非常にシンプルに聞こえるが、実際にこういった手法を通してAMDへの関心を高めることに成功した実績のある国もある。

- 患者による団体であるThe Australian Macular Degeneration Foundationは看板やバス広告を活用した積極的な啓蒙キャンペーンを展開し、多くの市民にメッセージを届けている。また、現在ではタバコの箱にも喫煙が失明の可能性を高めるという注意書きが載せられている。
- コロンビアでは「視力の日」が定められ、各自が視力を確認するように促している。このプログラムにより、診察のために眼科医を訪れる人の数は劇的に増加した。同国はソーシャルメディアも活用しており、若い人口に両親や祖父母とAMDについて話すよう働きかけを行っている。The Colombian Ophthalmological Societyは一般家庭医や検眼医向けの研修プログラムを実施している他、製薬業界と協同して循環器専門医や老年学者へのAMD教育を行っている。
- スイスのメディアは定期的にAMDに関する情報を発信し、自己診察を勧めている。その結果、一般市民や医師におけるAMDの認知度は高い。
- シンガポールはAMD啓蒙週間を設け、関心を高めるために遠隔治療的なアプローチをとっている。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

3つ目として、医師が患者の診断や治療、経過観察をより簡単に行えるよう、必要な技術を提供する必要もある。SD-OCTは非常に有効な検査技術であるものの、高額な機器や取扱いのためのトレーニングが必要となるため、汎用的な使用の妨げになっている。シンガポールで検討されている新たな検査方式では、SD-OCTの機械システムと自動分析を組み合わせることでより多くの医師による初期段階の検査が可能となる。

最も有効な方法となり得る一方で科学的難易度も非常に高いこの方法は、以下の条件を満たすバイオマーカーに基づくものである：

- 初期段階のAMDを持つ50歳以上の患者の15%を発見し、そのうち滲出性AMDへと進行する可能性のある2%を見極めるもの。
- 治療への反応を予想することで、持続的反応を示し治療頻度が少なくて済む、あるいは治療の継続を必要としない患者グループを特定するもの。

これらバイオマーカーの開発は4つ目の理想像、つまり、AMD（特に滲出性AMD）の生物学的原理をより完全に理解するという事にもつながる。現在、ドルーゼンの蓄積や網膜内の血管新生の基本的な分子事象等についてはほとんど解明されていない。また、疾患への感受性に遺伝子が緊密に関係し、ある集団が他の集団と比べてAMDを発病する可能性が高い事は明らかであるにも関わらず、特定の遺伝子が疾患の病理とどのように関係しているのかは解明されていない。

最後に挙げる理想像は、患者のニーズや治療を必要とする患者数の急激な増加にうまく対応できる治療環境である。各患者の治療経験をより良いものにすることによる継続的な治療を目指すだけではなく、高齢の患者を多く診察する医師間の協調を促すために医療制度側から働きかけることが必須である。これにより、患者の経過観察を行う医師と治療薬の投与を行う医師といった分業が可能となり、疾患の経過や治療への反応に基づく定期的な治療につながると考えられる。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

課題と優先順位

理想的な将来像が定義された後、各参加者はこの状態に至るまでに乗り越えなければならない障害を1つずつ挙げた。結果は以下の通りである：

治療に関する課題

- 不完全な病理解明
- 他の疾患と併発している場合の治療の優先順位決定
- 治療の完了に関する明確なガイドラインが存在しない
- 抗凝血性の治療薬等との併用
- 委縮性AMDの有効な治療法がない―検査用にカメラを配置しても有効な治療を提供できなければ意味がない
- 予後指標の質の低さ
- 有効性に関するデータの少なさ：早期のスクリーニング体制は本当に有効か？
- 現在の治療法はすべて短期作用型である

患者に関する課題

- 一般市民におけるAMD認知度の低さ
- 治療を受ける病院への移動等、家族に負担をかけることに対するためらいによる患者コンプライアンスの低下
- 治療法に対する患者の理解の低さと効果の不確実性によるコンプライアンスの低下
- 世界的な金融危機による限られた財源
- 文化圏による患者の期待の違い
- 貧困

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

医療システムに関する課題

- 検査用機器の普及は医療制度に大きな金銭的負担をかけかねない
- 網膜専門医へのアクセスが困難
- 網膜専門医が地理的に分散している
- 現在の医療体制では医師へのアクセスが困難であり、処理能力も制限される
- 長期に渡る治療は法外な金額を必要とする
- 併存疾患を持つ患者を治療する医師間のコミュニケーション不足
- 保険による払い戻しの不足や返金制度の煩雑さが原因で最適な治療が行われない
- 眼科医以外の医師における認知度の低さ
- ラベル規制によって治療法の選択肢が制限されてしまう

次に、どの課題が解決されればこの分野に最も大きい影響を与えるか、どの課題が参加者や同業者の協同により最も解決可能か、という2つの視点から優先順位を決定した。各参加者がそれぞれに数票ずつ投じ、その結果は図7に示した。

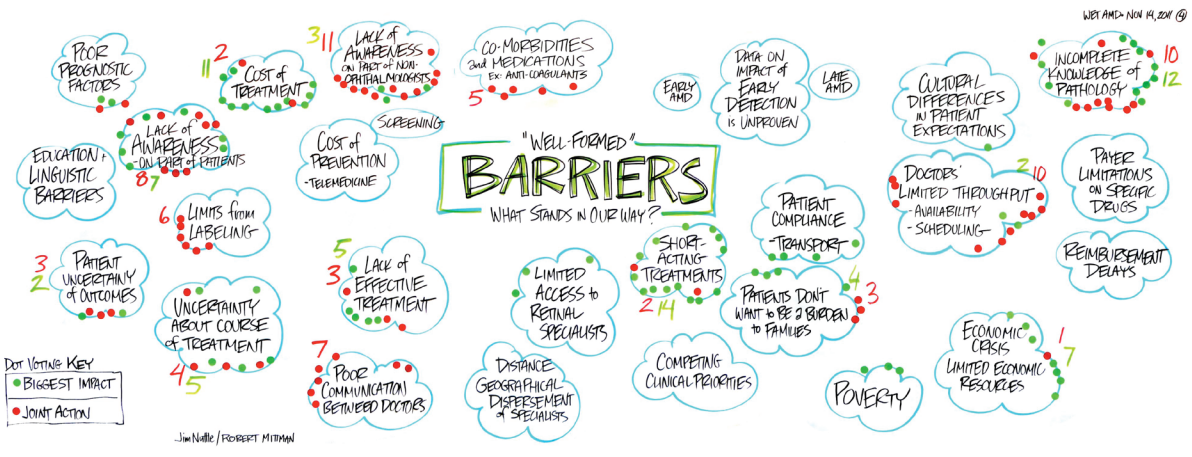

図7. 専門家会議が示した課題と優先順位の一覧

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

影響の大きさという観点からは以下の課題が重要とされた：

- 現在の治療法はすべて短期作用型である
- 不完全な病理解明
- 長期に渡る治療は法外な金額を必要とする
- 一般市民におけるAMD認知度の低さ
- 治療を受ける病院への移動等、家族に負担をかけることに対するためらいによる患者コンプライアンスの低下
- 世界的な金融危機による限られた財源
- 委縮性AMDの有効な治療法がない
- 治療経過の不確実性
- 眼科医以外の医師における認知度の低さ
- 現在の医療体制では医師へのアクセスが困難であり、処理能力も制限される

以下の課題がサミット参加者と同業者らの協同により解決可能とされた：

- 眼科医以外の医師における認知度の低さ
- 不完全な病理解明
- 現在の医療体制では医師へのアクセスが困難であり、処理能力も制限される
- 一般市民におけるAMD認知度の低さ
- 併存疾患を持つ患者を治療する医師間のコミュニケーション不足
- 抗凝血性の治療薬等との併用
- 委縮性AMDの有効な治療法がない
- 治療法に対する患者の理解の低さと効果の不確実性によるコンプライアンスの低下
- 治療を受ける病院への移動等、家族に負担をかけることに対するためらいによる患者コンプライアンスの低下
- 長期に渡る治療は法外な金額を必要とする

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

解決策を導く

課題の定義や優先順位の決定に基づいてさらに議論が行われた結果、この分野に大きな影響を与え、且つ自分たちの努力で解決可能な課題が3つ挙げられた。

患者の動員：認知度の向上で早期発見を目指す

滲出性AMDを発症から1年以内に診断し、迅速で積極的な治療を行うことは患者の健康な視力を保つ意味でも重要である10,11。しかし、滲出性AMD患者の多くが視力の維持や進行の防止に最適な治療を受ける事が出来ていないのが現状である。これにはいくつもの要因が関わっている。まず、国によっては患者が保険で受ける事のできる注射の数が限られている場合がある。例えば、イタリアでは片目のみ限られた回数の治療を受ける事ができ、これが完了するともう片目の治療は保険の対象外となる。また、抗VEGF療法やOCTによる定期的な検査を受ける際、患者が一部費用を負担しなければならない場合もある。このような費用は患者にとって大きな金銭的負担となるどころか、一部の患者は治療費が払えず治療自体を断念してしまう等、最適な治療を受ける妨げとなっている。

参加者らは、一般市民や網膜専門医以外の医師におけるAMD認知度の低さが最も解決しやすい課題であるという共通の認識を示した。認知度を高め、早期に患者を診察、治療することができれば大半の患者の視力を守る事が可能となる。

オーストラリア、コロンビア、スイス等の国々はすでに啓蒙活動に成功していることから、他国にとっての模範となることが期待される。こういった活動は同時に、拡大する需要に対応するための政治的支援につながる可能性も高い。また、キャンペーンを行う際にはシンプルな戦略を用いるのが最善である。一つの案として、乳がんの早期発見法として自己診察が奨励された例に倣い、視力の自己診察法を広める事が提案された。また別の案としては、中心視のぼやけといった滲出性AMDの初期症状を、脳梗塞や心筋梗塞のような緊急性の高い疾患の前兆として啓蒙する事も提案された。実際にオーストラリアではAMDの特徴的な初期症状である視界の暗点や直線のゆがみを表現したバス広告やポスターを用いた大規模な啓蒙キャンペーンが行われている。

キャンペーンを行ったことによる網膜専門医への不必要な紹介が増加する可能性はある。しかし、それに鑑みてもキャンペーンを行う価値は大きいという結論が導かれた。一般市民における認知度の向上は、疾患の初期段階で治療を求める人の増加につながり、より多くの患者の視力を守る事ができる。また、こういった啓蒙活動により他の眼疾患の早期発見につながる可能性も指摘された。

AMDに関する情報が一般市民や医学界によく知られているドイツでは、ほとんどの患者が滲出性AMDの初期段階で治療を受けるため、治療の成功率も高い。オーストラリアでは初診から4週間以内に滲出性AMDの治療を受ける事ができる。しかし一方で、糖尿病性網膜症患者が診察の予約を取りづらくなるという問題も発生している。

コロンビアの「視力の日」は患者に早期の診察を勧める事を目的としており、滲出性AMDは「優先度の高い状態」に指定されている。AMDへの関心が高い国からの参加者らは、患者が初期段階で治療を受けているため失明を免れる患者の数が増えていると話し、一般市民や医師らが疾患についてよく知ることの重要性が強調された。最近になってようやくAMDが注目されはじめた国々では、両目の視力を失いはじめるまで診察を受けない患者が多い。これは、片目の治療しか保険でカバーされないイタリアでは特に深刻な問題となっている。多くの場合、患者は自身の視力低下に気付きながらもその重篤性に気付かず、また眼科の診察を受けても白内障等が発見され、同時に眼底で発生している滲出性AMDが見過ごされてしまうケースが多発している。またイタリアでは、治療費を自己負担できる患者がフリーダイアルにて48時間以内に治療を受けられる「SOS Macula」というサービスが登場している。

スペインの医学関係者は早期治療の重要性について十分に理解しているものの、現在の経済状況により政府が緊急治療の認可を削減しなければならない事態が発生している。医師はほとんどのケースで認可を得る努力を止めてしまうため、治療が遅れ一部患者における視力低下に至っている。

実際、ヨーロッパの多くの国では患者数があまりにも多く、治療の質にも影響が及んでいる。患者があふれ

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

てしまっている理由の一つとしては、抗血管療法の登場までは多くの専門家を必要とする分野ではなかった為、網膜専門医が眼科医の中でも希少な存在である事が挙げられる。しかしスイス等、網膜専門医の人口が高い例外地域もあり、こういった地域の患者は迅速な治療を受けることができている。

医療システムの整備の遅れに月次の注射や定期的なOCTスキャン及び診察の需要が重なり、状況はさらに難しくなっている。最大の原因は、技術革新による突然の患者の増加に網膜専門医が対応しきれなかった点であろう。彼らは生涯に渡る継続的な治療を受ける必要があるため、新しい患者にまで手が回らない状況を作り出してしまっている。一部の網膜専門医はすでに1日100回以上の眼球内注射を行っており、高齢化によって増え続ける患者に対応することが困難である。サミット参加者の一部はシステム改革の必要性を指摘し、検査と診断、網膜専門医の予約を管理するセンターの設立を提案した。他にも、訓練された専門家や看護師による注射センターを設置し、少数の網膜専門医に頼ることなく治療を行う体制も検討された。

複数の医療分野に渡る治療が必要な場合だけでなく、診察予約の際にも医療記録の電子化は有効である。また、緊急を要する患者に速やかな治療を施す事を可能にするイタリアの「SOS　Macula」のようなシステムは、重度の滲出性AMD患者における予後の大幅な改善に貢献すると考えられる。しかし、このサービスが自分で医療費を支払う事のできる患者のみを対象としているように、多くの国で治療へのアクセスに格差が生じている。自分で民間の保険に加入する事のできる患者のみが迅速な診察や治療を受ける事ができ、国民保険制度にのみ加入している患者は診察まで長期間待たされ、場合によっては全く診察を受けられないか、アヴァスティンの認可外使用による治療しか受けられない可能性すらある。

月次の経過観察の必要性を疑問視する声とともに、診察のスケジュールを変更する事で新たな患者の診察が可能となるだろうとの意見も挙がった。現在、ヨーロッパ版の滲出性AMD治療用ルセンティスのラベルには、網膜専門医が最初の3か月以降は毎月視力の観察を行い、視力悪化をルセンティス再投与の時期の判断材料とすることが明記されている。これに対し、こういった頻繁な観察が医師のスケジュールを埋めてしまい、新しい患者を診察する時間が限られてしまうとの指摘や、もしアイリアのヨーロッパ版パッケージの添付文書が米国のものを反映するものであったならば、推奨される服用指示の内容に月次の観察は含まれないだろうとの見方が提示された。サミット参加者の一人からは、患者が自宅で経過観察を行うための機械も紹介された。また、スイスでは網膜クリニック以外にもSD-OCTが設置されている。自国でのSD-OCT使用について、参加者全員が治療プロセスの一部として普及していると答えたものの、その費用負担に関しては国ごとに差異が見られた。例えばコロンビア、シンガポール、オーストラリアでは患者が負担する（オーストラリアでは復員軍人局が負担する事もある）のに対し、ドイツ、スイス、イタリア、スペイン、米国では治療の一部である限り保険でカバーされる。スペインでは保険に加入していない者に関してのみ自己負担となっている。

抗VEGF療法の技術が確立されていない為、現時点ではまだSD-OCT検査の最適な使用法を模索中であるというのが参加者全体の見方であった。有効なトレーニングや資格認定のシステムを構築しなければ、SD-OCTの一般眼科医への普及が過剰治療につながるという可能性も指摘されたものの、SD-OCTの使用が眼科医研修に含まれるべきであるとの意見では全員が一致した。

疾患を理解し、より効果的な治療へ

サミットで焦点となったもう一つの課題は、滲出性AMDの不完全な病理解明である。現状では、治療にあたる網膜専門医の多くはAMDの病理学を解明する為に必要な基礎研究に携わっていない。しかし、遺伝・生活習慣的なリスク因子や、疾患の進行や治療効果を示すバイオマーカーの特定、そして各亜集団に対する最適な治療法の確立といった研究には大きく貢献する事ができる。

網膜専門医が行えることとして、研究を目的とした患者データの登録が挙げられる。治療開始から4か月目以降に頻度を減らす事のできる患者、引き続き月毎の治療を必要とする患者の判別は難しく、現在大きな問題となっている。また、片目での滲出性AMD発症に続くもう一方の目での発症を反映するバイオマーカーの存在は明らかでない。しかし、治療効果を記録することで異なる治療薬や治療法の効果を比較する際のデータを蓄積することができ、それが大規模なものとなれば、視力維持に要する治療頻度を予測するための患者の特徴を特定することが可能とな

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

る。さらに、患者データベースと適切に採取した生体試料があれば、予後マーカーや遺伝子マーカーの発見を早める事もできるかもしれない。

登録システムをすでに導入している国もある。イタリアを例にとると、治療にあたっている眼科医が画像を含む患者データを登録しなければ治療費の払い戻しを受けることができないシステムになっている。しかし、イタリアの登録システムは現在研究には使用されていない。ドイツでも同様のシステムは存在するが、法規制によりこのデータを大きなデータベースに集積する事は禁止されている。スイスの登録システムは医師にデータを開示しており、平均的な治療結果と患者を比較する事ができるが、データは画像を含まず、亜系への分類もなされていない。

登録システムはスペイン、米国、そしてコロンビアをはじめとする南米諸国では導入されておらず、オーストラリアには任意参加のものがある。シンガポール等では、研究目的で医療機関が自主的にデータの集積を行っているケースが見られ、The Singapore National Eye Centreは中国人を中心とした患者のデータと遺伝子型判定に用いる血液サンプルからなるデータベースを保有している。

サミット参加者は自国にて行われている治療の現状を鑑み、認可された治療薬の使用に加え、SD-OCT使用による経過観察がゴールド・スタンダードであると述べるとともに、有効性に関する長期的なデータの不足を指摘した。滲出性AMDに対するアヴァスティンの使用を認可している国はなく、抗がん剤を薬局で調整する際の安全性も確立されていないためゴールド・スタンダードとは捉えられていない。ルセンティスは認可を受けているものの、月次治療の高額な治療費や時間的拘束により、継続的な視力回復効果を証明する確固たるデータの不在にも関わらず医師がPRN（臨機に）処方するケースが多い。新しく登場したアイリアは2か月に1度の治療で効果を発揮するため、時間的な負担をある程度軽減できる可能性がある。現在、EU諸国や日本は規制当局による審査を待っている状態であるが、米国とオーストラリアではすでに認可が下りている。

アイリアはヨーロッパで早くて2012年初旬にも認可される見通しであり、オーストラリアや日本でも認可されれば広く普及する事が予想される。

新薬の開発、眼球への負担が低い徐放性製剤や徐放性デバイスの開発、そして塗布や経口投与で効果を発揮する抗VEGF剤の開発は滲出性AMDの治療に大きな進歩をもたらす。このような次世代の治療法の開発に製薬会社らは興味を示しているものの、新しい薬をテストし、使用ガイドラインを作成する事のできる眼科医のサポートもなくてはならない。したがって、網膜専門医らは今後意欲的に開発に参加する構えを示し、臨床試験やガイドラインの作成により積極的に関わる必要がある。また、網膜専門医からなる権威ある専門家団体の結成の必要性も指摘された。

参加者らは、非応答者や耐性のある患者に注目した臨床データ集積の努力を行う事で同意した。また、抗がん治療用の抗VEGF治療に使用されるものと類似した治療ガイドラインの作成を行う機関の設立への強いサポートも見られた。治療方針に大きく関わる要素の一つが治療費の払い戻しであるとの指摘もあったが、ガイドラインは網膜専門医の利益につながるだけではなく、この払い戻しにも影響を与えると考えられる。

価値分析とコスト削減

3つ目の課題は法外に高額なコストである。眼科専門医はルセンティスやアイリアの価格に影響を及ぼす事はほぼ不可能であるが、CATTに見られるようなアヴァスティンの相対的有効性に関する臨床試験を求める事はできる。しかし、世界の大部分でラベルの認可拡大を申請する権利は製薬会社のみに与えられているため、このような比較試験が今後行われるとも考えにくい。ルセンティスやアヴァスティンの製造に用いられる分子は同一の会社が作っており、この会社はアヴァスティンの臨床開発の的を腫瘍学のみに絞っているのである。

しかし、一部の国では製薬会社のみがラベルの認可拡大を申請できる為、困難が予想される。しかもアヴァスティンとルセンティスは同一の会社で作られているため、企業としてラベル拡大を申請する可能性は非常に低い。

サミット参加者らの国々ではルセンティスは認可され、ある程度の払い戻しも行われている。また、アヴァ

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

スティンの使用は医療費を自己負担できる患者に限られている。イタリアやスペインは使用できるルセンティスの量を制限しているため、自費でアヴァスティンを使用するかどうか選択しなければならないケースが多い。オーストラリアではルセンティスは全額払い戻され、医療制度にとって高額な出費となっている。アヴァスティンは払い戻されない為、社会全体にとってはアヴァスティンの方が経済的であるが、患者にとってはルセンティスの方が経済的という事態に陥っている。コロンビアでは、ルセンティスの認可から2年間はアヴァスティンの使用が禁止されていたが、現在は使用が可能である。また、同国は最近になってルセンティスの使用に係る払戻金の金額を3割減らしている。英国はルセンティスを払い戻しの対象としているが、14回目以降の注射に関しては製造会社の負担となっている。米国ではいずれの治療薬においても払い戻しはされない。

滲出性AMD治療の金銭的な負担は大きな関心事ではあるものの、抗VEGF治療の価値はそれだけで決まるものではなく、患者の治療体験も同様に重要である。患者にとって、読書、運転、自立した生活を続ける事の価値は計り知れず、社会にとっても失明を防ぐ事で直接的に削減できる費用のみでなく、より把握する事の難しい利点も存在する。例えば英国では、失明によるコストは質調整生存年ごとにGBP£18,000であると推測している2。しかしすべての国が高齢者の失明防止を重視している訳ではなく、イタリアでは失明した者に支払われる年金の増額分に基づきGBP£60という評価を下している。

総合的に見た場合、患者は信頼できる医師による経過観察といったサポートにも重点を置いている。医師が時間をかけて継続した治療の重要性、認可された治療法の特徴、認可・認可外治療のリスク、定期的な診察の大切さを説明する事で、患者にとっての治療の価値は上がる。患者やその世話をする人々にとって目下の懸念は月次治療による時間的な負担であることが多く、その結果として患者コンプライアンスの低下につながる傾向にあるため、医療提供者側から失明が生活の質に及ぼす影響の重大さを説明する事は極めて重要である。患者によっては最初の数回の注射を終えた頃になると失明への恐怖を失い、月次の治療に伴う時間的、費用的な負担により敏感になることがある。また、治療に関する説明が不足している場合には、注射に伴う痛みも患者が治療を嫌う要因の一つとなりかねない。

抗血管新生療法の価値を検討する際には、医師の現状も考慮しなければならない。網膜専門医になるためのフェローシップレベルのトレーニングを受けた眼科医は、各患者に最適な治療や治療プランを提供することができる。しかし滲出性AMD治療の発展により、本来網膜専門医が提供すべき医療の需要が急激に増加したため、多くの一般眼科医が特別なトレーニングを受けないまま抗VEGF療法を行うケースが増えている。こういった状況は必ずしも患者にとっての利益とはならないが、増え続ける患者の需要に対応するため治療可能な患者数を増やす方法は早急に検討する必要がある。

滲出性AMD治療の急激な医療費高騰により、網膜専門医らは国の医療制度からも圧力を受けている。彼らはアヴァスティンの認可外使用をはじめ、有効性・安全性とそのコストを天秤にかけなければならない状況に陥っているのである。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

研究課題を定める

さらなる研究の必要性が何度も指摘されたサミットの締めくくりとして、参加者は疾患の基礎的な知識、トランスレーショナル医療、医療サービスの提供に関して必要な研究課題を挙げた。

AMD研究の最終目標は、完全な治療法と予防法を確立する事でなければならない。しかし、AMDは慢性疾患であるため、血管新生といった副次的な要素をターゲットとした治療法の発展も重要となる。病理学的な変化と機能的変化の関係にはまだはっきりとしない部分が多い。また、OCTにより構造的な変化を確認する事は可能であるが、その変化と機能的変化の関係もまだ曖昧なままである。病理を詳細に理解することなしにこの最終目標に到達することはできないため、さらなる研究が望まれる。さらに、この病気は病因の50%が遺伝的であるとされているため、AMDの根本的な原因の解明や遺伝子に基づく亜型の特定を可能にする為にも遺伝子解析と病理解析の両方を組み合わせた研究を行うことが望ましい。より良い動物モデルの開発や眼球内等のAMDバイオマーカー発見のため、疾患の分子生物学的な構造を理解する事も重要となる。

この疾患の進行、特に委縮性から滲出性への移行に関してはまだわかっていないことが数多く存在する。例えば、視力の変化と病理との関係はまだ完全に理解されていない。進行に関与している分子的・遺伝子的な変化を理解する事ができれば、新しい薬剤標的の発見や、将来的にAMDを完治させる治療法の開発、治療薬の有効性を示す分子マーカーの発見が期待できる。また、こういった研究はPDGF（血小板由来成長因子）、PIGF（胎盤成長因子）、FGF（線維芽細胞成長因子）、HGF（肝細胞増殖因子）といったVEGF以外の成長因子が血管新生に果たす役割や線維症を引き起こす分子経路の特定にもつながる。すでにこの技術を用いることにより、網膜線維症の症状を回復させる治療法の研究が進んでいる。標的療法を用いる他の分野と同じく、外れ値の研究も有効である可能性が高い。抗VEGF療法に対する反応の個人差の原因や、必ずしもすべての高齢者がドルーゼンやその他の網膜異常を示さない理由、加齢に伴う網膜の変化と体の他の部位における加齢性の変化との関連性の解明も有益かもしれない。

機能画像化の開発が病理解明のための重要な手段となるとの指摘もあった。新技術により、単一の光受容体の機能の検査などが可能となることが期待される。

トランスレーショナル医療については、投与法や薬剤の持続性の改善が強調された。眼球内への薬物投与法を改善するためには、ナノテクノロジー、マイクロフルイディクス、分子生物学といった分野の技術を応用することが求められる。また、血管新生をより長期的に阻止する方法としては、オーストラリアで遺伝子療法を用いた治療が研究されている。一般開業医、眼科医、そして視力測定医が使用できる自動検査ロボット機器の開発も支援されるべきである。

最後の課題としては、効果的且つ費用効率の良い診断、治療、モニタリングサービスを高齢化が進む人口に提供するための研究が挙げられる。こういった努力はすでに始まっており、シンガポールでスクリーニングを実施する価値が検討された結果、大規模な検査プログラム実施のための眼科医の動員が効率的ではない事がわかっている。オーストラリアでは現在、抗VEGF療法の経済性についての調査が行われている。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

推奨される対応策

専門家の議論に基づき、The Angiogenesis Foundationが当分野の関係者と協同して取り組むべき行動として以下の項目がまとめられた。

1. 早期発見率の向上

- AMDの初期症状に関する一般市民の認知度を高めるための啓蒙活動を行う。
- 家庭医や一般眼科医と協力することでAMDを早期に発見し、精密検査や治療が可能な網膜専門医への紹介を増やす。
- 網膜を専門とする眼科医以外の医師も対象とした包括的なSD-OCT訓練プログラムを設ける。

2. 失明防止に向けた対応策

- 医療関係者が滲出性AMDの治療において認可されている処方を採用し、迅速な処置、継続的な治療や適切な経過観察を提供できる環境を整える。
- より有効な診察・治療モデルを確立し、これまでより多くの滲出性AMD患者が最適な治療を受け、失明を回避できる環境を整える。
- 治療効果に関する長期的な追跡調査や、AMDの病因や分類に関する研究を可能にする全国的・国際的なデータベースを構築する。
- 疾患の進行段階や持続性、治療に対する奏効率、不成功率を定義するコンセンサス会議を召集する。
- アヴァスティンの認可外使用のリスク評価を目的とした体系的なアプローチを確立する。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

推奨される対応策

3. 利害関係者への価値の向上

- 認可外の薬剤の組成や投与法は認可されているものと大きく異なる可能性があるため、網膜専門医と患者は両者の利点と危険性についてオープンに話し合う事が必要である。
- 新しい治療モデルを構築するにあたっては常に患者を中心に据え、可能な限り患者の負担を軽減しながら治療効果を最大化することに重点を置く。
- 異なる治療方法の費用対効果を正確に知るための知識基盤を構築する。

4. 先進的なトランスレーショナルリサーチ

- 滲出性AMDの治療開発に貢献する可能性のあるVEGF以外の主要因や経路を特定する。
- AMDの発病原理、及び委縮性から滲出性への進行の仕組みを解明する研究を促進する。
- 滲出性AMD治療への応答者と非応答者の判別に使用できるバイオマーカーを特定する。
- より効果的で治療頻度の少ない治療法を確立するため、投与法や薬物の動態特性を改良する研究を奨励する。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

参考文献

1. Seddon J. M., R. Reynolds, Y. Yu, M. J. Daly, and B. Rosner. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. Ophthalmology 118:2203-11 (2011). doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.029

2. Benz M. Safety outcomes over 2 years in the HORIZON extension trial of ranibizumab (LUCENTIS®) in neovascular age-related macular degeneration (AMD). Paper presented at: AAO Annual Meeting; 2009 October 24-27; San Francisco, CA (2009).

3. Brown D. M., M. Michels, P. K. Kaiser, J. S. Heier, J. P. Sy, T. Ianchulev, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology 116(1):57-65.e5 (2009).

4. Lalwani G.A., P. J. Rosenfeld, A. E. Fung, S. R. Dubovy, S. Michels, W. Feuer, J. L. Davis, H. W. Flynn, and M. Esquiabro. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. American Journal of Ophthalmology 148(1):43-58 (2009)

5. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 113:992–1001 (2006)

6. Folk J. C. and E. M. Stone. Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine 363:1648-1655 (2010).

7. CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine 364:1897-1908 (2011). doi:10.1056/NEJMoa1102673

8. Rosenfeld, P. J. Bevacizumab versus Ranibizumab — The Verdict. New England Journal of Medicine (2011). doi:10.1056/nejme1103334

9. Eylea® [package insert]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals (2011)

10. Loewenstein A. Richard and Hinda Rosenthal Foundation lecture: The Macular Society 29th Annual Meeting. Retina 27:873-878 (2007)

11. The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascualr age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. Retina 25:815-827 (2005)

文章中の補足説明：

1. 視力の変化は、ETDRS視力検査表を用いた際に正しく読むことのできた文字や線の数の悪化もしくは改善によって測定した。ETDRS視力検査表には文字が1列につき5つずつ並んでいる。

2. 質調整生存年は治療行為によって得られた生存年や生活の質を表し、医学的介入にかかった費用に対する医学的介入の価値を評価するために用いられる。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

謝辞

The Angiogenesis Foundation wishes to express gratitude to the following individuals who contributed in various ways to the preparation of this report:

サミット参加者

Francesco Bandello, MD
University Vita-Salute
Milano, Italy

Karl U. Bartz-Schmidt, MD
University Eye Hospital
Tübingen, Germany

Francesco Boscia, MD
University of Bari
Bari, Italy

Gemmy Cheung, MBBS, FRCOphth
Singapore National Eye Centre
Singapore

Heinrich Gerding, MD
Klinik Pallas
Olten, Switzerland

Robyn Guymer, MBBS, PhD
Royal Victorian Eye and Ear Hospital
East Melbourne, Australia

Michelle Hutnik, D.Sc.
The Angiogenesis Foundation
Cambridge, MA, United States

Antonia Joussen, MD, PhD
University of Medicine Berlin
Berlin, Germany

Bernd Kirchhof, MD
University of Cologne
Cologne, Germany

Vincent W. Li, MD, MBA
The Angiogenesis Foundation
Cambridge, MA, United States

William W. Li, MD
The Angiogenesis Foundation
Cambridge, MA, United States

Lyndell Lim, MBBS
Royal Victorian Eye and Ear Hospital
Victoria, Australia

Stephan Michels, MD, MBA
Triemli Hospital
Zurich, Switzerland

Jordi Monés Carilla, MD
Institut de la Màcula i de la Retina
Barcelona, Spain

Francisco J. Rodriguez, MD
National Ophthalmological Foundation
Bogota, Colombia

Giovanni Staurenghi, MD
University of Milan
Milano, Italy

その他の協力者

Joe Alper, M.S.

Robert J. Mittman, M.S., M.P.P.

James Nuttle

Diana Saville
The Angiogenesis Foundation

Michelle Sylvanowicz
The Angiogenesis Foundation

この報告書の作成にはMiller Family Foundation、AJA Charitable Fund、Bayer Healthcare Pharmaceuticalsにご協力戴いた。ここに感謝の意を表する。

Copyright © 2012 The Angiogenesis Foundation

One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142 USA
617.401.2779 amdreport@angio.org