

論文内容の要旨

報告番号		氏名	山下 真理子
Intravitreal injection of aflibercept, anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration			
(和 訳) 抗 VEGF 薬アフリベルセプト硝子体注射は加齢黄斑変性患者の血漿中フォンビルブランド因子を減少させる			

論文内容の要旨

加齢黄斑変性(AMD)は加齢に伴い黄斑に障害が生じ、重篤な視力障害をきたす疾患である。先進国における視機能障害の主因であるが、そのうちわが国で大多数を占める滲出型 AMD は黄斑部の脈絡膜新生血管(CNV)が特徴的な病態である。血管内皮増殖因子(VEGF)の過剰発現が CNV に関与しており、現在抗 VEGF 薬硝子体注射が滲出型 AMD の主な治療法となっている。

止血因子である von Willebrand 因子(VWF)はマルチマー構造を形成する高分子量の糖蛋白質である。主に血管内皮細胞により産生され、血漿中に分泌される。血管内皮細胞から分泌直後の超高分子量 VWF 多重体(UL-VWFM)は、ADAMTS13 により特異的に切断されることで分子量サイズを減じ、過剰な血小板凝集を防止する。しかし、高張り応力下では血小板凝集を引き起こし病的血栓の原因物質として重要である。VWF は補体活性化の第二経路の抑制因子である補体 H 因子(CFH)により制御されることが報告されている。AMD にも CFH の関与が報告されている。今回、我々は滲出型 AMD と VWF の関連性、アフリベルセプト硝子体注射に伴う血漿 VWF 抗原量や VWF マルチマーの変化を検討した。

対象は奈良県立医科大学付属病院を受診した未治療の滲出型 AMD 群 114 例(男性 82 例、女性 32 例、平均年齢 77 歳)と年齢を match させたコントロール群 105 例。両群において CFH I62V、Y402H における一塩基多型解析、血漿 VWF 抗原量測定、VWF マルチマー解析を行った。

AMD 発症リスクには CFH I62V が関与していた。血漿 VWF 抗原量は AMD 群 164(120 - 215) %、コントロール群 128(108 - 165) %と AMD 群で有意に上昇していた($p < 0.001$)。VWF マルチマー解析では、コントロール群での UL-VWFM 検出例は認めなかったが、AMD 群で 31 例に UL-VWFM を検出した。31 例中 3 例は硝子体出血を、10 例は網膜下出血を伴った症例であった。アフリベルセプト硝子体注射施行後 1 か月間フォローできた 22 例では、注射翌日より血漿 VWF 抗原量は低下し、1 週間後、1 か月後には有意な低下がみられた。未治療時に 8 例で検出された UL-VWFM は、3 例で注射後 1 か月の間に消失したが、5 例で注射 1 か月後にも検出された。

滲出型 AMD の病態に VWF が関与しており、UL-VWFM の存在が AMD の進展、重症化に関わっていることが予想された。アフリベルセプトは血漿中の VEGF-A だけではなく VWF も減少させることで AMD の病態を改善させる可能性がある。