

滲出型加齢黄斑変性に対する低用量放射線治療の効果に関する 多施設無作為割付け比較対照試験：中間報告

低線量放射線照射による
加齢黄斑変性治療研究班

要 約

厚生労働省特定疾患重点研究として加齢黄斑変性(滲出型)に対する1回2 Gy, 総計10回20 Gy 低線量放射線照射の有効性について, 多施設無作為割付け比較対照試験を行った。治療群(39例)と対照群(31例)の群間には, 性, 年齢, 治療前視力, 新生血管膜のサイズに有意差はなかった。12か月の経過観察で視力は治療群で有意差を持って維持されており, 脈絡膜新生血管は放射線照射群で縮小していることが明らかになった。以上の結果は, 今回の研究で我々が対象とした滲出型加齢黄斑変性に対して有効であることを示している。

目的: 中心窩に新生血管膜が存在する滲出型加齢黄斑変性に対する低線量放射線照射の有効性。

対象と方法: 性, 年齢, 治療前視力, 新生血管膜のサ

イズに有意差のない治療群(39例)と対照群(31例)に対する1回2 Gy, 総計10回20 Gyの低線量放射線照射による多施設無作為割付け比較対照試験。

結果: 12か月の経過観察で視力は治療群で有意差を持って維持され, 脈絡膜新生血管は放射線照射群で縮小した。

結論: 今回対象とした滲出型加齢黄斑変性に対しては低線量放射線照射は有効であった。(日眼会誌 107: 326-330, 2003)

キーワード: 滲出型加齢黄斑変性, 低線量放射線治療, 脈絡膜新生血管, 無作為割付け比較対照試験

The Results of Randomized Controlled Trial of Low-dose Radiation for Wet-type Age-related Macular Degeneration on a 1 Year Term Basis

Treatment of Age-related Macular Degeneration with Low-dose Radiation Therapy Study Group

Abstract

Object : Evaluation of low dose radiation therapy to the wet-type age-related macular degeneration (AMD) located at the fovea centralis.

Cases and Methods : Patients were irradiated with 10 fractions of 2 Gy external beam or just observed. Between the treated(39) and untreated (31) cases, there was no significant difference in gender, age, initial visual acuity, or size of the neovascular membrane.

Results : With the follow-up of 12 months, the visual acuity was significantly well preserved and the size of the neovascular membrane was de-

creased.

Conclusion : These results indicate that low dose irradiation is effective for the wet-type AMD of the stage we treated in the present study.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 326-330, 2003)

Key words : Age-related macular degeneration, Wet-type, Low-dose radiation therapy, Choroidal neovascular membrane(CNV), Randomized controlled trial

I 緒 言

加齢黄斑変性(以下, AMD)は年齢とともに黄斑部の変性をいい, 初期の軟性ドレーゼン, 網膜と色素上皮の異常, および後期の地図状萎縮, 脈絡膜新生血管(以下,

CNV), 色素上皮剝離, 結合組織増殖という一連の臨床像を示す¹⁾. 白人に多いといわれ, 米国の疫学調査によると, 高齢者(65歳以上)の有病率は実に10%とも15%ともいわれている²⁾. 近年, 我が国においても急増傾向にあるといわれており, その治療対策が望まれている

別刷請求先: 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 玉井 信
(平成14年8月15日受付, 平成14年12月16日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Tamai, M.D. Department Ophthalmology Tohoku University School of Medicine.
1-1 Seiryō Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

(Received August 15, 2002 and accepted in revised form December 16, 2002)

が、現在まで我が国で行われてきた治療法に確立されたものはない³⁾⁴⁾。特に滲出性(Wet-type)については、近年新たにその有効性が期待されているものに低線量放射線治療と、初期病変である軟性ドルーゼンに対するレーザー光凝固、さらに、光線力学療法(photodynamic therapy, PDT)、経瞳孔的温熱療法(transpupillary thermo-therapy, TTT)などがある。これらが治療法として有効性と安全性を確認するためには、無作為割付け比較対照試験(randomized controlled trial, RCT)で行われるのが最も信頼性の高い方法である。もしその有効性が確立すれば、視力を保持し、失明を防ぐことができる治療法として患者の得られる利益は計り知れない。平成 10 年度から厚生科学研究費重点研究事業として RCT による低線量放射線照射と軟性ドルーゼンに対するレーザー光凝固療法の有効性に対する研究班が組織された⁵⁾。本研究は治療後 2 年間の経過観察の後に最終結論が下されるべきであるが、今回低線量放射線照射に関して、治療後 1 年の中間評価においてその有効性が既に明らかであることが示されたのでここに報告する。今回のように治療法の確立していなかった疾患に対し、公費によって治療費を含めたすべてが負担され、また、RCT による治療研究で治療法の有効性の結論が得られたことは、眼科領域では初めてであろうと思われる。

II 研究方法

AMD(Wet-type)登録 100 例を目標に、中央割付け方式による、前向き完全無作為割付け法を用いて治療群と経過観察群に分けた。実際の登録症例は 1999 年 2 月から 2001 年 3 月の間に参加 18 施設(うち 3 施設で登録症例なし、表 1)で 69 例、治療群 38 例、対照群 31 例である。治療群は CNV に対し、6 MVX 線 1 回 2 Gy を計 10 回 20 Gy の放射線照射を行った。照射法は前眼部を避け、眼球後極部新生血管膜を通るように一門照射で行った。経過観察眼(対照群)には各施設で行っている従来どおりの治療を継続し、経過観察した。

評価には 6, 12 か月後の小数視力、the logarithm of

表 1 参加施設とその代表者

| | |
|--------------|--|
| 主任研究者 | 玉井 信 東北大学眼科 小椋祐一郎 名古屋市立大学眼科 高橋政代 京都大学眼科 中沢 満 弘前大学眼科 金井 淳 順天堂大学眼科 石橋達朗 九州大学眼科 阿部俊明 東北大学眼科 市邊義章 北里大学眼科 湯沢美都子 日本大・駿河台 高橋寛二 関西大眼科 三宅養三 名古屋大学眼科 溝田 淳 千葉大学眼科* 岸 章治 群馬大学眼科 安藤文隆 国立名古屋病院眼科 白神史雄 岡山大学眼科* 上野脩幸 高知医大眼科 根木 昭 熊本大学眼科 西田輝夫 山口大学眼科* 大黒 浩 札幌医科大学眼科 |
| 症例評価 | 湯沢美都子 日本大・駿河台 吉田まどか 東北大学眼科 |
| コントローラー | 辻 一郎 東北大学公衆衛生学 |
| 症例コントロールセンター | 東北大学眼科 (阿部俊明, 中村幸江) |
| 経理事務連絡担当責任者 | 相良淑子 東北大学眼科 |

*: エントリー症例なし

the minimum angle of resolution(log MAR)視力、フルオレセイン蛍光眼底造影(以下、FA)、インドシアニングリーン蛍光眼底造影(以下、IA)による視神経乳頭径に対する CNV の最大直径(単位: 乳頭径)を用い、治療後の視力、CNV の大きさの推移を 12 か月間追跡し、治療群と対照群の間で差があるかどうかを検討した。治療群、経過観察群とも治験開始時に詳細な眼底撮影により CNV の状態を把握し、開始後プロトコルに従った定期的な眼底像の変化と視機能の評価を行った。症例の選択基準は表 2 のとおりで、効果を明確にすることを目標にした。症例の選択、登録は以下のようにした。

1. プロトコルに合致する症例の選択(各研究員)。
2. エントリー用紙に写真を添付したものを症例評価

表 2 患者登録選択基準

1. 年齢 60 歳以上
2. 12 か月以内に症状、所見が悪化
3. 矯正視力が 0.1 以上
4. 蛍光造影(FA または IA)にて CNV をみとめる(タイプは問わず)
5. CNV の最大直径が 1 乳頭径以内
6. CNV が中心窩、またはその辺縁が中心窩から 200 マイクロメートル以内
7. 治療前に書面にて十分な同意が得られること

除外基準:

1. 年齢 60 歳未満
2. CNV の範囲の同定が困難
3. 眼底観察困難な白内障を有する
4. 糖尿病網膜症を有する
5. 高血圧網膜症を有する
6. その他の視神経萎縮を有する

FA: フルオレセイン蛍光眼底造影, IA: インドシアニングリーン蛍光眼底造影, CNV: 脈絡膜新生血管

表 3 加齢黄斑変性に対する放射線トライアルにおける治療群と対照群との比較 (割付け時)

| 項目 | 治療群(n=38) | 対照群(n=31) | p 値 |
|---------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| 性(男:女) | 26:12 | 22:9 | 0.819 (χ^2 -検定) |
| 年齢(SD) | 72.3(6.7) | 71.4(7.2) | 0.571 (t-検定) |
| 眼側(左:右) | 12:26 | 16:15 | 0.092 (χ^2 -検定) |
| 小数視力(SD) | 0.36(0.23) | 0.29(0.24) | 0.109 (U-検定) |
| log MAR 視力(SD) | -0.559(0.384) | -0.668(0.329) | 0.216 (t-検定) |
| FA における CNV サイズ(SD) | 0.622(0.326) | 0.632(0.262) | 0.899 (t-検定) |
| IA における CNV サイズ(SD) | 0.562(0.360) | 0.547(0.220) | 0.829 (t-検定) |
| 悪化・中止 | 3(7.9%) | 7(22.6%) | 0.085 (χ^2 -検定) |

CNV サイズ: 単位乳頭径

SD: 標準偏差 log MAR: the logarithm of the minimum angle of resolution

医師に送付(添付する写真はエントリー日から2週以内)。

3. 評価医師から各研究者に登録の可否の結果を連絡(FAX)。
4. “エントリー可”の症例に対し、分担研究者が治験について患者に説明。報告書の中にある同意書に患者からサインを取得。同意が得られ、サインをもらった場合のみ、その旨コントローラーおよび研究統括者にFAXで連絡。
5. コントローラーから“FAX”で治療群か経過観察群かを連絡。
6. 患者にどちらの治療群か説明ののち治験開始。

放射線を照射する日が決定したら、再度報告書の登録日の横に照射日を記入して研究統括者へ送付。経過観察は照射最終日からの観察期間で記入。また、放射線照射はエントリーのための写真を撮ってから1か月以内を原則とし、それ以降の場合は再度撮影し直した。

今回は治療後12か月の時点での治療群と経過観察群の差を判定した。

1. 倫理面への配慮

患者ならびに関連者(親族など)には口頭および文書で、本治療の目的、方法、予想される利益と治療がもたらすかもしれない危険性、他の治療法の有無と内容、放置した場合の視力の自然経過を十分に説明した。また、対象患者のプライバシーは厳重に守り、同意をしなくても不利益は受けないこと、たとえ同意してもいつでも撤回できることを説明した。さらに、本治験経過中で治療群の方が明らかに経過がよいと判断された場合はその時点で治験を終了し、経過観察群の症例を全例治療するものとしたが、今回は中間評価のため2年間の評価を待つことにしている。

2. RCTによる治療群と対照群との統計的検討

RCTの質(根拠のレベル)を保証する条件として、治療群と対照群の同等性が必要である。すなわち、研究対象患者の諸要因に関して、治療群と対照群との間で差がみられないことが望ましく、今回の検討には必須であ

り、その検定は、性、年齢、対照眼側(左右)、視力、新生血管の大きさについて χ^2 -test(性と対象眼)とstudent t-test(その他)を施行した。

III 結 果

1. 治療群、対照群の質の評価

今回の治療研究対象患者は69例(治療群38例、対照群31例)であった(表3)。AMDに対する低線量放射線照射の割付け時に、性、年齢、視力、新生血管の程度のいずれも治療群と対照群の間に有意な差はなかった。

2. 放射線照射の効果

3, 6, 12か月後の小数・log MAR 視力とも対照群が治療群に対し有意に視力低下(p=0.020, 0.036, 0.022, 0.024)していた(表4)。すなわち、照射群の視力が保持された。IAによるCNVのサイズは6か月で治療群の方が有意に縮小(p=0.016)していた(表5)。ただし、IAによる12か月後の評価ではCNVの大きさはp=0.089と有意差はみられていない。一方、FAでのCNVの評価ではいずれの時点でも有意差はみられなかった(表5)。

IV 考 按

AMDは高齢者における失明原因として欧米では第1位を占める疾患で、近年我が国においても急増傾向にあるといわれている。本疾患の発症機序は不明であるが、中心視力にとって重要な黄斑部網膜下にCNVが形成され、中心視力が高度に低下する¹⁾。この疾患の治療法の確立は、患者自身のquality of life(QOL)はもとより、今後さらに少子・高齢化社会を迎える我が国の医療政策にとっても重要な課題である。本疾患に対して現在行われている治療法は、レーザー光凝固療法、直接硝子体側からCNVを除去する手術療法、放射線照射、さらに、近年の光線力学療法、経瞳孔的温熱療法などがあるが、いずれも効果に関しては不明な点が多く、少なくとも我が国においては治療法として確立していない。

欧米ではすでに臨床報告⁶⁷⁾だけでなく、同様の手法

表 4 加齢黄斑変性に対する放射線トライアルにおける視力の経過

| [log MAR 視力] (SD) | | | | | | | | |
|---------------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|---------------|
| 群 | (N) | 治療前 | (N) | 治療 3 か月後 | (N) | 治療 6 か月後 | (N) | 治療 12 か月後 |
| 治療群 | 38 | -0.559(0.384) | 37 | -0.587(0.404) | 35 | -0.617(0.449) | 30 | -0.663(0.461) |
| 対照群 | 31 | -0.668(0.329) | 28 | -0.845(0.423) | 26 | -0.876(0.489) | 21 | -0.950(0.389) |
| | | p=0.216 | | p=0.015 | | p=0.036 | | p=0.024 |
| (t-検定) | | | | | | | | |
| [小数視力] (SD) | | | | | | | | |
| 群 | (N) | 治療前 | (N) | 治療 3 か月後 | (N) | 治療 6 か月後 | (N) | 治療 12 か月後 |
| 治療群 | 38 | 0.364(0.234) | 37 | 0.359(0.246) | 35 | 0.357(0.275) | 30 | 0.349(0.315) |
| 対照群 | 31 | 0.287(0.239) | 28 | 0.210(0.185) | 26 | 0.221(0.211) | 21 | 0.164(0.150) |
| | | p=0.109 | | p=0.013 | | p=0.020 | | p=0.022 |
| (Mann-Whitney U-検定) | | | | | | | | |

表 5 加齢黄斑変性に対する放射線トライアルにおける新生血管膜の大きさの経過

[FA] : 乳頭径(SD)

| 群 | (N) | 治療前 | (N) | 治療 6 か月後 | (N) | 治療 12 か月後 |
|-----|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|
| 治療群 | 36 | 0.622(0.326) | 34 | 0.687(0.538) | 32 | 0.802(0.738) |
| 対照群 | 30 | 0.632(0.262) | 25 | 0.816(0.413) | 22 | 0.886(0.562) |
| | | p=0.899 | | p=0.320 | | p=0.651 |
| | | | | | | (t-検定) |

[IA] : 乳頭径(SD)

| 群 | (N) | 治療前 | (N) | 治療 6 か月後 | (N) | 治療 12 か月後 |
|-----|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|
| 治療群 | 37 | 0.562(0.360) | 31 | 0.427(0.387) | 32 | 0.388(0.437) |
| 対照群 | 29 | 0.547(0.220) | 24 | 0.698(0.368) | 21 | 0.610(0.487) |
| | | p=0.829 | | p=0.016 | | p=0.089 |
| | | | | | | (t-検定) |

を用いた多施設研究の報告⁹⁾があり、日本でも一部の施設で報告⁹⁾がなされている。人種差による治療効果の違いも考えられるが、症例の抽出方法など研究法に問題があり、その効果は確立していなかった。例えば、CNV の測定と治療の効果が FA でのみ行われたり⁸⁾、採用症例の視力と CNV のサイズが非常に広範囲にわたっており、正確な視力とサイズの測定が困難と思われた⁹⁾。低線量放射線照射の有効性に関しては、最初に報告された 1993 年⁶⁾以来多くの論文が報告されているが、その有効性については一定の結論が得られていない。その原因を考えると、共通して上記の点が指摘できる。すなわち、過去の報告での結論の不一致は、放射線照射の効果を正確に評価できる病期の症例を選ばなかったこと、CNV の評価が FA, IA に基づいていたが、それが一定していなかったことが最も大きな要因であると考えられる。

そこで、今回の RCT では正確な評価を可能にするため、表 2 に示すような厳しい患者登録選択基準を決めた。すなわち、視力が正確な治療効果を判定できないほど悪化していないこと、過去の視力経過および血管造影によってアクティブに CNV が延びていること、しかも、その存在部位が中心窩またはそのすぐ近傍で、CN-

V の変化がすぐ視力に反映すると思われる条件を設定した。その結果、症例数は多くはならなかったが、すでに照射後 3 か月から視力の保持がはっきりと有意差を持って観察された(表 4)。すなわち、今回の治療研究の低線量放射線照射により、我々が対象とした病期の滲出型 AMD に対しては、CNV の大きさは IA による測定で照射 6 か月後有意に縮小し、視力は照射後 3, 6 か月、1 年までいずれの時点でも有意に保持されることが明らかになった(表 4, 5)。

なぜ、今回の治療実験で視力の保持と CNV の縮小で有意差が得られたのかを考えてみる。同じ厚生労働省特定疾患調査研究班(網膜脈絡膜・加齢黄斑変性・視神経萎縮症)の班員である堀ら¹⁰⁾によると、塩化ビニール製のラット皮下透明窓を用い、数日で生じた新生血管網は、X 線を照射すると血管密度、組織血液量、間質液圧ともいったん上昇するものの、数日後には正常皮下組織のレベルまで低下するという。このように新生血管網は放射線に対して過敏性を示すことから、AMD における CNV も低線量でも有効であることが考えられた。

本来 CNV の形成は網膜色素上皮(RPE)を挟んでその下に形成される 1 型と視細胞との間に形成される 2 型

に分けられるが、我々の治療研究ではFA, IAいずれの造影方法でも、はっきりとCNVが同定できればその症例はエントリーすることにした(表2)。その結果が症例数のばらつきになって現れている。もちろん悪化による脱落例もあるが、それよりも症例数の違いが大きいことがそれを表している。さらに、FAとIAによるCNVの測定サイズをみると異なっていることがわかる(表5)。すなわち、全経過中、FAによるCNVが大きく、IAによるそれは小さかった。一般にCNVの形成によるRPEの柵機構への影響は必ず伴うもので、したがってFAによって測定しようとするれば、大きくなることは避けられない。このような測定方法で行ったところ、照射群と非照射群でサイズに有意差がみられたのはIAによる、照射後6か月だけであった。すなわち、過去の報告で、低線量放射線照射によりCNVの大きさへの影響がはっきりしなかったのは、先に述べたようにその症例の選択も影響しているが、IAの普及により正確にCNVの大きさを測定できたことが、6か月の時点で有意差が出た大きな理由であると考えられる。これが既報の欧米の報告に比べて低線量放射線照射の効果が明確になった理由の大きな要因であろう。

本研究では15施設(この他3施設は協力病院として発足したが症例登録なし)による共同研究として、目標対象症例を治療群、非治療群各50例合わせて100例とした。この100例には「対象および方法」でも述べたように、口頭および文書で、本治療の目的、方法、予想される利益と治療がもたらすかもしれない危険性、他の治療法の有無と内容、放置した場合の視力の自然経過を十分に説明し、また同意をしなくても不利益は受けないことなどを十分に説明して行った。しかし、日本におけるこのようなRCTによる治療研究は大変困難であることがいわれている。我々は3年間での患者エントリー達成を目指したが、ほぼ70%にとどまった。しかし、低線量放射線治療群38例、非治療群(対照群)31例の両者間に基本的な症例の特性に有意差はみられず、これは割付けが成功したことを意味している。今回これまでの症例数で視力、CNVの大きさを統計学的に検討したところ、低線量放射線照射の有効性が明らかになったため中間報告として発表することにした。

現在のところ、「対象と方法」でも述べたような病期の患者には、低線量放射線照射は有効であることが明らかになった。しかし、これはあくまでもこの基準の範囲の症例に関する結果であり、進行例などすべての病期の本症に対して有効性は明らかでないことを特記したい。さらに、症例によっては途中で悪化して治療研究から脱落した症例もある。もちろん、このような症例は今回の解析では悪化群に含まれているが、治療開始に当たっては十分注意し、この治療法の採用に当たって患者との間に誤解のないようにしていただきたい。また、評価を単

純に視力と新生血管膜のサイズで行ったが、視機能の評価法をさらに詳しくすると別の切り口でその評価を行うことができるかもしれない。

今後、研究班員の努力により症例の脱落を防ぎ、きちんと経過観察し、目標の2年間の観察結果が得られれば、国際的に評価を受ける報告ができると考えている。

本研究の研究費、治療費のすべては厚生労働省特定疾患重点研究費(平成11年～12年:課題番号H11-特疾-65)によるものであることを記し感謝する。

なお、この研究結果は第106回日本眼科学会総会で展示発表された。

文 献

- 1) **International ARM Epidemiological Study Group**: An international classification and grading system for age-related maculopathy and macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 39: 367–374, 1995.
- 2) **Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W**: Five-year incidence of age-related maculopathy lesions. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 109: 1092–1097, 2002.
- 3) **玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 湯沢美都子, 宇山昌延, 本田孔士**: 全国疫学調査による老人性円板状黄斑変性症患者数の推計. 厚生省網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成7年度報告書, 81–83, 1996.
- 4) **湯沢美都子**: 滲出性加齢黄斑変性の治療. *日眼会誌* 104: 857–898, 2000.
- 5) **玉井 信**: 加齢黄斑変性に対する低線量放射線治療, 光凝固療法の効果に関する多施設共同研究. 課題番号H11-特疾-65 特定疾患研究成果報告書, 1–21, 2000.
- 6) **Chakrabvarthy U, Houston RF, Archer DB**: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 77: 265–273, 1993.
- 7) **Finger PT, Berson A, Sherr D, Riley R, Balkin RA, Bosworth JL**: Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 103: 878–889, 1996.
- 8) **The Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration (RAD) Study Group**: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD study). *Ophthalmology* 106: 2239–2247, 1999.
- 9) **Mandai M, Takahashi M, Miyamoto H, Hiroshiba N, Kimura H, Ogura Y, et al**: Long-term outcome after radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 44: 530–537, 2000.
- 10) **堀 勝義, 斎藤祥子, 窪田和雄, 玉井 信**: ラット透明窓内に誘導された新生血管に対する放射線照射の影響. 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班, 平成11年度研究報告書, 150–153, 2000.