

# 三浦陽子 論文内容の要旨

主 論 文

Injection Site and Pharmacokinetics after Intravitreal Injection of IgG  
(IgG 硝子体内注射の投与部位と眼内薬物動態)

三浦 陽子、上松 聖典、手嶋 無限、鈴間 潔、隈上 武志、  
佐々木 均、北岡 隆

(Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：北岡 隆教授)

## 緒言

近年、眼科の様々な疾患に対し、薬剤の硝子体内薬物注射が行われている。特に加齢黄斑変性に対しては、vascular endothelial growth factor (VEGF) の阻害剤である bevacizumab の他、近年では pegaptanib、ranibizumab が認可され、臨床上の頻度も増え、硝子体内注射は重要な治療法となった。長崎大学眼科では、硝子体内注射を安全かつ効果的に行えるよう硝子体内注射ガイド（特願 2005-316218）を開発し使用している。この器具により病変に近い部位への注射が可能となった。しかし、硝子体の注射部位の違いによる眼内薬物動態について調べた報告はない。そこで本研究では硝子体内注射ガイドを用いて注射部位の違いによる硝子体内及び網脈絡膜内の薬物分布を調べた。

## 対象と方法

本研究では、Fluorescein isothiocyanate (FITC) で標識した IgG (Goat anti-mouse IgG) 5 $\mu$ g/50 $\mu$ l をモデル薬物とした。27G 針 (19mm) を用い、日本白色家兎の角膜輪部より 3.5mm の 12 時毛様体扁平部より硝子体内注射ガイドを用いて投与した。右眼を posterior group (穿刺部位より 13mm に針先を固定し注射)、左眼を superior group (穿刺部位より 4mm に針先を固定し注射) とした。

硝子体内および網脈絡膜内の薬物濃度に関しては、注射 1 時間後、1、4、7 日後に各 3 羽ずつペントバルビタールを過剰投与し屠殺後、両眼球を摘出し、液体窒素に 30 秒間浸し凍結させた。摘出前に眼球の上方に糸をかけ目印とし、摘出、凍結時には眼球の上下方向を保つようにした。硝子体および網脈絡膜は上、下、後部の 3 部位に分割し、前房液も採取した。網脈絡膜は分割採取した後、網脈絡膜 0.05g に対し 1ml の Mammalian Protein Extraction Buffer®を加え、ペッスルにて破碎、懸濁し検体とした。10 分間の超音波処理後、上清を採

取し、各部位の IgG の蛍光強度を蛍光マイクロプレートリーダーで測定した。検量線を作成し、各部位の IgG 濃度を求め両群で比較検討した。

統計解析には、硝子体内及び網脈絡膜内薬物濃度の部位別比較は Tukey's multiple comparison test、両群間の薬物濃度比較は Student's t-test を用いた。

## 結果

硝子体内薬物濃度に関しては、posterior group では、投与 1 時間後の後部硝子体、superior group では上部硝子体内 IgG 濃度が最も高かった。両群とも投与 4 日後には 3 部位でほぼ同濃度となった。後部硝子体内 IgG 濃度を両群間で比較すると、投与 1 時間後 posterior group ( $9.48 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ ) が superior group ( $3.75 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ ) より有意に高かった ( $P < 0.05$ )。投与 1 日後には両群間で有意差はなくなり、投与 4 日後では同程度となった。前房水中の IgG 濃度は、投与 7 日目まで両群間での差はなかった。

網脈絡膜内薬物濃度に関しては、superior group において投与 1 日後、上部網脈絡膜内 IgG 濃度 ( $7.5 \pm 0.5 \text{ ng/mg tissue}$ ) が 3 部位中有意に高かった ( $P < 0.05$ )。両群とも投与 4 日後と 7 日後の IgG 濃度は 3 部位での差はなかった。

## 考察

眼科臨床において硝子体内注射を行う際、水晶体や網膜の損傷を防ぐ為に硝子体の中央に注射するのが一般的である。しかし、視機能上重要な後極部の疾患では後部硝子体中の薬物濃度が十分な治療域に達する事が重要であると考えられる。

本研究により硝子体内注射された IgG は一時的に投与部位に留まり、均等に拡散するには 1 日より長い期間がかかる事が確認された。後部網脈絡膜内 IgG 濃度は投与部位にかかわらず同等であった。硝子体内から網脈絡膜内への IgG の移行には制限があると思われる。また一度吸収された IgG は脈絡膜循環で広がるため各部位での濃度差がでにくいと考えられる。穿刺部位に近い上部網脈絡膜では、投与 1 日後まで投与部付近の網脈絡膜内薬物濃度が高かった。この結果、投与後、高濃度の IgG が穿刺部位から網脈絡膜内に入り込んだことが推察される。

この結果より少量の short-acting drug を注射する際は後部硝子体内に注射する方が望ましく、抗 VEGF 阻害薬のような long-acting、high-dose drug は硝子体内のどの部位に投与してもよいと思われる。本知見により、硝子体内注射ガイドを用いた硝子体内注射は、硝子体内の薬物動態制御に有用な手段になることが示され、眼科薬物療法の発展に寄与するものと考えられる。