

## 老年性黃斑部病變之治療

劉寬鎔<sup>1, 2, 3</sup> 梁怡珈<sup>2</sup> 陳慕師<sup>3, 4</sup>

摘要：老年性黃斑部病變是造成老年族群失明之首要原因之一，分為兩種主要型式：乾性及濕性。任一型式皆可持續惡化導致嚴重視力喪失。黃斑部病變之預防方式、乾性病變之補充療法皆在本文中闡明。另針對濕性黃斑病變之各種治療選擇包括抗血管生長因子療法、光動力療法、雷射療法等將在本文中深入探討。同時，一個有關使用玻璃體內類固醇注射治療台灣常見之特殊表現型態息肉狀脈絡膜血管病變之小規模病例分析亦在本篇中提出。

關鍵詞：老年性黃斑部病變，治療，類固醇，抗血管內皮生長因子  
(台灣醫學Formosan J Med 2013;17:267-79)

## 黃斑部與黃斑部病變

視網膜黃斑部(macula)主宰中心視力，一旦黃斑部發生病變，中心視力隨即受到影響。會發生黃斑部病變的疾病有很多，包括老年性退化、高度近視、糖尿病，血管阻塞…等等，其中則以老年性黃斑部病變(age-related macular degeneration, AMD)最為常見，除白內障外是造成中老年人視力障礙最重要的原因。

## 老年性黃斑部病變的分類

老年性黃斑部病變即是視網膜黃斑部隨著年齡增加所發生的病變；依眼底檢查(fundus examination)及螢光血管攝影(fluorescein angiography, FA)可大略分為「乾性(dry AMD)」與「溼性(wet/exudative/neovascular AMD)」兩種類型。乾性黃斑部病變較為常見，屬於較為單純的退化或老化，通常進行緩慢，視力退化較不易達到“失明”的程度。初期對視力影響很小，通常不需要治療，但須定期檢查，少部分患者到後期時可能產生黃斑部萎縮，即會嚴重影響視力。另有部份的「乾性」病變可能會轉變為「濕性」，此時病情將迅速惡化。

所謂的濕性黃斑部病變是在視網膜下長出了不正常的脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)。這些新生血管依其在螢光血管攝影中的變化可再細分為典型(classic CNV)及非典型(occult CNV)。Classic CNV在螢光血管攝影有明確新生血管膜(neovascular membrane, NVM)，通常以早期蕾絲狀血管網表現，並伴隨晚期明顯螢光滲漏(fluorescence leakage)；occult CNV則沒有明確新生血管膜，通常以早期至中期的點狀螢光顯影(hyperfluorescent spots)表現，伴隨晚期來源不明的螢光滲漏(hyperfluorescence with undetermined origin)，若有合併色素上皮剝離(pigment epithelium detachment, PED)則早期即有螢光堆積(hyperfluorescent pooling)。

濕性黃斑部病變的新生血管會滲出液體或出血，造成視網膜水腫，甚至局部剝離，因此稱為濕性。其病程變化進行快速，可能在短時間內造成中心視力嚴重喪失。其初期症狀包括視力模糊、視物扭曲變形、視中心光感變灰暗，漸漸惡化時將產生塊狀暗點遮住中心視線，即所謂的中心盲點，將影響閱讀能力。最後由小暗點變成大暗點而喪失中心視力，週邊視力則大多能夠保存。另外濕性病變治療結疤後乾性病變會繼續進行，視力仍會持續退化。

1基督復臨安息日會台安醫院眼科，2國泰綜合醫院眼科，3國立台灣大學醫學院眼科，4新店耕莘醫院眼科

# airiti

Treatment of Age-related Maculopathy

## 老年性黃斑部病變早期診治的重要性

一旦發生症狀，早期診治是非常重要的。在致病機轉上，老年性黃斑部病變是一個綜合了老化及病理變化的多重機轉疾病。在老化的眼睛中，氧化壓力(oxidative stress)造成了視網膜色素上皮及脈絡膜的傷害，使得Bruch氏膜及脈絡膜產生慢性發炎反應、脂褐素堆積(lipofuscin accumulation)和隱結形成(drusen formation)。脈絡膜微血管傷害及發炎會促使不正常細胞外間質(extracellular matrix, ECM)生成。此不正常細胞外間質進一步影響供應視網膜及其色素上皮的養分擴散作用(diffusion of nutrients to the retina and RPE)，造成視網膜及色素上皮的傷害，同時也改變了色素上皮與脈絡膜微血管間的表現(RPE-choriocapillaris behavior)，最終引致視網膜、色素上皮及脈絡膜的萎縮(乾性變化)及脈絡膜新生血管(濕性變化)。在這樣的過程當中，環境因素及基因決定了患者對此疾病之易感度(susceptibility)。

目前無論乾性或濕性變化皆無治癒的方式，僅能控制病情減緩退化的程度，以期患者在有生之年能維持可用之視力。故早期發現是相當重要的。待疾病晚期，往往視力障礙已嚴重，難以維持可用視力。

### 乾性老年性黃斑部病變的治療

屬於退化的乾性變化目前並無較積極的治療方式。主要以生活型態的改變及飲食的補充為主。老年性黃斑部病變發生的危險因素有很多，包括遺傳、吸煙(包括二手煙)、日常飲食習慣、高血壓、高血脂症以及過度的日光照射等等。這些因素，除了遺傳是先天因素外，皆是可以預防的後天因素。其中吸煙更是臨床已證實的高危險因子。因此戒煙對吸煙者是最重要的預防工作。其他如高血壓、高血脂症皆可以內科療法控制。日光照射方面則在強光下應戴棕褐色太陽眼鏡以避免有害的藍色光譜。

在飲食上，根據Age-Related Eye Disease Study及Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS and AREDS2)，可知每日vitamin C 500 mg、vitamin

E 400 International Units是確實有幫助的。此外，Lutein(葉黃素) 10 mg加Zeaxanthin(玉米黃質素) 2mg、或DHA 350 mg加EPA 650 mg或兩者合併使用皆有益處，但何者的效果最佳仍在實驗當中。此外，鋅的添加是必需的，唯其劑量是80或較低的25 mg of zinc as zinc oxide仍未得到最終結論；若有鋅的添加，2 mg of copper as cupric oxide是必需的。由於beta-carotene已證實對吸煙者將增加罹患肺癌的機率，故其是否添加亦仍在實驗當中。

### 濕性老年性黃斑部病變的治療

至於濕性病變，由於病情惡化速度快，需要積極治療。但到目前為止仍無法治癒，只能控制病情並減慢惡化的速度，視力也難以復原至發病前的狀態。經過詳細的眼底檢查、血管攝影檢查及其他掃描檢查，醫師會依新生血管病灶的種類、位置、大小及患者臨床症狀及全身系統性疾病的有無及嚴重程度，決定治療的方式。目前的治療目的皆在控制或破壞視網膜下新生血管，阻止病情惡化。依據各種治療方式的發展，可分為抗血管生長因子治療及非抗血管生長因子治療兩大類。

非抗血管生長因子治療自1990年代起即已廣泛被使用，然而，其對病灶新生血管破壞的同時，對周圍組織亦產生相當的損傷。共包括以下幾類：

- 一. 雷射光凝固治療(laser photocoagulation)  
直接以雷射光燒灼新生血管使其封閉。對遠離黃斑部(extrafoveal)、較小、且在眼底螢光血管攝影(FA)上表現為典型脈絡膜下新生血管(classic CNV)的病灶療效頗佳[1]，但因雷射的熱能對周圍的視網膜神經細胞的傷害相當大，故僅能使用在少數遠離黃斑部中心的病灶上，且數年後仍可能復發。
- 二. 經瞳熱療法(transpupillary thermal therapy, TTT)  
以低能量的雷射光，直接照射血管病灶，治療過的血管經二、三個月後漸漸封閉，滲出物減少，這種療法適用黃斑部外圍(parafoveal)之病灶及某些特殊病灶，僅對部分病例有控制的作用，大多需

# airiti

老年性黃斑部病變之治療

要多次治療且效果緩慢，同時對周圍正常組織仍可能有熱灼傷的問題。目前除少數特殊病灶，已非主流的治療方式。

### 三. 光動力療法(photodynamic therapy, PDT)

在2000年四月，美國食品藥物管理局(FDA)通過以verteporfin(Visudyne, Novartis)來治療濕性老年性黃斑部病變。此法是經由靜脈注射光敏感藥物，待藥物經血流進入視網膜下的不正常新生血管中，再利用低能量雷射光照射病灶，造成光化學反應使血管封閉。這種療法對周圍組織較無傷害且效果較快，血管在一、二週後可封閉。但血管封閉後常在二、三個月後再度出現，需要多次的治療，僅對部分較小、且在眼底螢光血管攝影(FA)上表現為典型脈絡膜新生血管(classic CNV)或典型為主的脈絡膜新生血管(predominantly classic CNV)的病灶有控制的效果[2]；對台灣常見的範圍較大的非典型新生血管病灶則效果不佳。另外與抗血管生長因子療法比較，PDT的視力預後較差，因此目前除特殊病灶外已很少使用。

以上三種非抗血管生長因子療法原為濕性老年性黃斑部病變的主要治療方式，無法使視力進步，僅能維持或減緩疾病的惡化。這樣的治療狀況在2004年第一個抗血管生長因子的出現後，有了重大的突破。從此，抗血管生長因子的年代展開後，迅速起飛發展。

### 四. 抗血管生長因子療法(anti-VEGF)

血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，為一同型二聚體糖蛋白(homodimeric glycoprotein)，在細胞組織缺血或缺氧(hypoxia/ ischemia)時被釋放出來，促使血管新生並增加血管通透性(vascular angiogenesis and permeability)，有數種不同的異構體(isoforms)。

在濕性變化中，脈絡膜新生血管CNV是最重要的病理組成。色素上皮掌控著視網膜下血管的生成。當視網膜缺氧時，VEGF便被釋放出來以促進血管內皮細胞的生長，同時維持著微血管壁的通透性(maintain the fenestrated choriocapillaris endothelium)。

VEGF在眼內的過度作用，是造成黃斑部病變

形成並惡化的重要共同致病因素，它會促進新生血管的生長與滲漏。有相當多的證據顯示VEGF在CNV形成中扮演了極為重要的角色。在CNV本身、鄰近CNV的組織中、及色素上皮中皆有高濃度的VEGF及相當多的VEGF受器(VEGF receptors)。在動物實驗上已證明過多的VEGF表現(increased VEGF expression)即足以支持CNV的生成。

眼內注射抗血管內皮細胞生長因子(anti-VEGF)，可直接作用於不正常的新生血管，較不像雷射或光動力療法(PDT)可能傷害到周邊正常組織，也較不會有過度的癥痕形成，視力進步的機會較大。目前美國食品藥物管理局通過使用的抗血管生長因子有：MACUGEN，AVASTIN，LUCENTIS，及EYLEA。

Pegaptanib sodium (Macugen, Pfizer/OSI Eyetech) 為一聚乙二醇化的適體(pegylated anti-VEGF aptamer, a single-stranded DNA or RNA molecule constructed to bind a ligand)，算是最早用於眼科的抗血管生長因子，於2004年通過美國食品藥物管理局核准做為老年性黃斑部病變的治療，僅抑制部份之血管生長因子，即VEGF-A 165 isoform。它與細胞外的VEGF-A 165結合後，達到抑制的效果。其對老年性黃斑部病變的效果與以往所用的光動力療法(PDT)類似，每六週注射一次可控制病情，減緩惡化速度，對任何型態、任何大小的病灶皆有效果，但其效果僅能控制病情[3]，目前已非主流藥物且台灣未曾引進。

Ranibizumab (Lucentis, Novartis/ Genentech)，與下述之avastin同為Genentech公司所出品，是VEGF-A的人類化單株抗體的Fab段(Fab fragment of humanized VEGF-A monoclonal antibody)，是一專為眼內注射設計使用的藥物，於2006年美國食品藥物管理局通過其使用為老年性黃斑部病變的治療。其分子與avastin類似，但分子鏈長度較短，可能對組織穿透力較好，藥效較迅速，但也因分子較小，自眼組織清除速度較快，需每個月注射一次以維持效果。不同於以往的治療，它對於典型及非典型脈絡膜下新生血管皆有很好的療效，不僅能控制病情，同時，對典型脈絡膜下新生血管的治療能有超過三分之一

的患者有視力進步[4]，對非典型脈絡膜下新生血管的患者也有近三分之一的機會能達到視力進步[5]。台灣已於2011年上市。

Bevacizumab (Avastin, Roche / Genentech)，為一抑制VEGF-A的人類化單株抗體(humanized monoclonal antibody)，是最早經美國食品藥物管理局通過使用於人體的抗血管生長因子抗體，於2004年核准用於治療轉移性大腸癌，並陸續被核准用於肺癌、直腸癌、乳癌、及神經膠質母細胞瘤等癌症。其後，美國開始以off-label(非適應症療法)型式將之使用於黃斑部新生血管病變。自2005年開始，即有相當多文獻表示其治療效果相當顯著，每一至兩個月注射一次，約有近半數的患者視力獲得改善，九成以上的患者視力維持穩定[6-11]，可說是黃斑部病變治療之一大突破，逐漸取代macugen及光動力療法。目前雖仍未通過美國食品藥物管理局核准用於老年性黃斑病變的治療，但其治療地位不容忽視。尤其在由美國國立衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)所主持的CATT study顯示其治療效果與lucentis相當[12, 13]，之後的IVAN study也繼續證實兩者在治療效果與安全性上並無顯著差異後[14]，由於avastin成本較lucentis低廉，目前為全球眼科醫師廣泛使用。在美國兩種藥物依患者健康保險狀況，使用率大約各半，台灣亦於2006年起使用且已非常普及。

Aflibercept (Eylea, Bayer / Regeneron)，於2011年通過美國食品藥物管理局核准用於老年性黃斑部病變的治療。與其他抗血管生成因子之不同處在於它是一VEGF接受器的融合蛋白(fusion protein consisting of portions of the receptors for the VEGF molecule— VEGFR-1 and VEGFR-2)，能結合並阻斷VEGF的作用。其藥效與lucentis相當，但分子較大故較為持久，約兩個月注射一次[15, 16]。但是建議治療進程仍是前三劑每月一次，之後則可間隔較長時間注射。在美國推出後使用率快速上升。可能於今年中引進台灣。

以上四種抗血管生長因子藥物皆是以眼內注射方式投藥，將藥物以極細針頭直接注射到眼球玻璃體內，因此眼內注射可能引起的併發症包括一至二千分之一機率的眼內炎(眼內細菌感染)以及百

分之一的視網膜剝離的可能性。這兩種嚴重併發症皆必須儘速手術治療，以免喪失視力。

至於藥物本身的安全性問題，以目前資料顯示以注射到眼球的些微劑量，對全身的影響極為有限。以avastin為例，在靜脈大量注射治療大腸癌患者時，有少部份病人發生血壓升高，與心血管疾病發作，但注射入眼內的劑量僅約為治療大腸癌全身投與劑量之四百分之一，因此全身性的副作用極小，但由於老年性黃斑部病變的患者約有百分之二左右本身在療程中有心血管栓塞的機率(與藥物無關)，因此原本有嚴重心血管栓塞症的人，在治療前應審慎評估。另外由於胎兒生長中對抗血管生長因子極為敏感，因此孕婦或即將懷孕者應避免此療法。

## 五. 綜合療法(combination therapy)

上述療法大多單獨使用，但也有綜合使用的報告。另外也可同時施以眼部類固醇注射，以提升其效果。需要注意的是，類固醇注射在少部分病人可能會發生眼壓升高的副作用，白內障也會進行較快。

## 六. 手術療法

少部分臨床狀況可使用手術療法，包括玻璃體出血及視網膜下大量出血。另外視網膜黃斑部位移法及黃斑部下新生血管膜移除法在過去也嘉惠部分病患，但是風險相當大且術後可能需進行二次斜視手術，目前已不使用。

## 老年性黃斑病變治療的未來展望

上述目前之治療方式皆在VEGF生成後阻礙其作用，或破壞已生成之新生血管。目前尚有相當多著重在血管新生的其他訊息路徑的阻斷上的新療法皆在研究之中[17, 18]。

在VEGF生成前，有一分子相當重要，它就是mammalian target of rapamycin(mTOR)，是一個調節細胞增生、活力、生存和蛋白合成(cell proliferation, motility, survival and protein synthesis)kinase。它可以活化許多轉錄因子(transcription factors)，包括hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ )，然後進一步活化產生VEGF的基因。

除了VEGF，色素上皮還會分泌PEDF (pigment epithelial-derived factor)，是一個50-kDa的蛋白質，此物質除了具備神經保護的效果 (neuroprotective effect)，還能抑制血管新生 (angiogenesis)。正常狀況下，PEDF和VEGF相互平衡。在濕性老年黃斑部病變時，老化所引致的氧化壓力影響了VEGF和PEDF間的平衡，使得VEGF過度表現，啟動了新生血管內皮細胞的異常生長。

VEGF與VEGF受器結合後，將啟動下游訊息傳遞路徑 (downstream signal-transduction pathways for receptor tyrosine kinase, RTK)。主要的路徑有三個：Ras/Raf/MAPK pathway, PI3K/Akt/mTOR pathway及PKC pathway。此後，mTOR以及integrin (一個穿透細胞膜的細胞膜外基質受器)，扮演了後續調節的重要角色，使新生血管逐漸生成。

新生血管的內皮細胞生成後，尚由周邊細胞 (pericytes) 藉由juxtacrine的方式所提供的一些生長因子 (VEGF以及其他pro-angiogenic factors) 支持，使其不至於因VEGF濃度的減少而死亡。故抗血管生長因子單一療法的治療下，新生血管的活性可受到抑制但卻不易消退。此時，platelet-derived growth factor (PDGF) 為其中一個重要因子，因它是一個能調控周邊細胞的召集和成熟 (recruitment and maturation) 的生長因子，其表現會促使周邊細胞包覆新生血管組織，使其維持新生血管的生長。依據上述的各訊息路徑，目前主要有以下幾個療法皆在研究當中：

一. 與VEGF cascade相關的治療，旨在VEGF形成前減少其形成

Small interfering RNA (siRNA) 可藉由影響mRNA分裂 (cleavage)、DNA或組蛋白的甲基化 (DNA/histone methylation) 而改變細胞產物。RTP801 (REDD1) 是一個在源於神經的缺血細胞 (ischemic cells of neuronal origin) 中表現hypoxia-dependent upregulation的基因，它能藉由mTOR/HIF1 $\alpha$  路徑促進VEGF的產生，而RTP801i-14 (Quark/Pfizer) 這個藥物，又稱為PF-4523665，即是一設計來抑制REDD1及VEGF

的產生的siRNA。另外，尚有目標作用在mTOR上的sirolimus (rapamycin), everolimus (RAD001) 和palomid 529。

二. VEGF形成後尚未與VEGF受器結合前，阻止其與受器結合

目前的抗血管生長因子皆屬此類。此外，另有KH902，一個可與VEGF結合之融合蛋白 (a fusion protein that can bind VEGF and placental growth factor, PlGF)；以及sFLT01，一結合了VEGF受器及人類免疫球蛋白之融合蛋白 (a novel fusion protein that consists of the VEGF/PlGF binding domain of human VEGFR1/Flt-1 fused to the Fc portion of human IgG through a polyglycine linker)；都尚在研究階段，期能與VEGF有更高的親合力 (affinity)。

三. 在VEGF形成並與受器結合後，阻斷其後續訊息傳遞

研究中的藥物相當多，包括volociximab，一可阻斷 $\alpha 5 \beta 1$  integrin及fibronectin間相互作用之單株抗體；JSM6427，一integrin  $\alpha 5 \beta 1$ 的拮抗劑；作為kinase inhibitor的pazopanib及AL39324。

四. 其他發展中治療

微管 (microtubules) 是細胞骨架的一種，由tubulin subunits (包括 $\alpha$ -tubulin及 $\beta$ -tubulin) 所組成，在細胞複製、移動、胞器運輸等細胞功能上相當重要，故tubulin inhibition (combretastatin, fosbretabulin, OX-10X) 亦有抑制血管新生的功能；Sphingosine-1-phosphate (S1P) 是一個刺激內皮細胞移動、複製並使存活的生物活性脂肪分子 (bioactive lipid molecule)，sonopizumab (LT009) 能抑制其活性並阻礙血管新生；促進PEDF gene表現的病毒載體Ad-PEDF，抑制PDGF的fovista (E10030)，抑制補體系統的POT-4 (AL-78898A)、anti-factor D (FCFD4514S)、eculizumab/soliris (alexion)、ARC1905，玻璃體溶解物質 (vitrolytic agent) 等等都能達到抑制血管新生的效果。

雖然近年來有許多新藥物的發展上市，目前仍有相當多患者因老年性黃斑部病變的持續進行而導致中心視力喪失。期望未來能夠有更有效果



的藥物能在早期即使疾病獲得理想的控制甚至治癒。

## 台灣常見特殊病灶息肉狀脈絡膜血管病變治療之討論。

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), 在1990年即被命名[19-21], 是一種好發在黑人及東方人的特殊型態濕性老年性黃斑部病變, 特徵為脈絡膜有不正常分支狀血管叢且其末稍有息肉狀的擴張, 多伴隨有色素上皮剝離, 且經常造成反覆性視網膜下出血甚至玻璃體出血。

濕性老年性黃斑部病變對治療的效果差異頗大, 少部分患者對治療的反應相當不理想。近年來, 隨著眼科影像診斷技術的不斷發展, 依據循血綠血管攝影(Indocyanine green angiography, ICGA)的特殊表現型態, PCV被特別區分出來, 且大多過去對治療反應不佳的濕性老年性黃斑部病變都被證實為PCV。

PCV的病灶位置較一般濕性老年性黃斑部病變深, 且經常被色素上皮剝離或視網膜下出血所遮蓋, 故診斷必需倚賴穿透力較佳的ICGA。在ICGA中可看見在色素上皮剝離的邊緣有不正常脈絡膜分支血管叢(branched vascular network, BVN), 彎曲如同葡萄的藤蔓, 此血管叢末端有許多緊密相連的膨大息肉狀擴張, 如同一串串葡萄。輔以能夠明確顯示視網膜微細構造及量測視網膜厚度的光學同調斷層掃描(optical coherence tomography, OCT), 可幫助病程的追蹤並評估治療效果。

PCV的病理研究顯示少量的肉芽組織(granulation tissue)及大量滲出物(exudation), 其脈絡膜血管壁呈現玻璃樣變性(hyalinization), 且脈絡膜微血管消失。透過免疫組織化學染色(immunohistochemistry, IHC), 發現其表現和濕性老年性黃斑部病變的脈絡膜新生血管大相逕庭: 在玻璃樣化的血管中缺乏平滑肌肌動蛋白(smooth muscle actin, SMA), 顯示平滑肌肌肉細胞的傷害和瓦解是造成血管擴張的原因, 且指示血管生長因子表現的CD-34在其血管內皮上呈現出不連續性, 血管內皮細胞上找不到血管生長因子的抗體, 但擴張的血管周圍有指示巨噬細胞的CD-68[22, 23]。綜

合這些結果, 顯示PCV與由血管生長因子主導的脈絡膜新生血管不同, 其原因複雜, 有多項因素參與, 反而比較接近動脈硬化(arteriosclerosis), 並且發炎反應在其中扮演了相當的角色。同時, PCV患者玻璃體中的VEGF濃度較正常人為高但遠低於wet AMD之患者[24]。這也說明了為何PCV對各種針對新生血管的治療反應不盡理想。目前對於PCV的治療, 以老年性黃斑部病變的治療為主, 但效果與細節有些相當多的不同:

### 一. 雷射光凝固治療(laser photocoagulation)

直接以雷射光燒灼息肉狀病灶, 但有超過一半的患者有復發現象[25]。直接燒灼息肉狀病灶之餵養血管(feeding vessel)[26, 27]、以循血綠為媒介之雷射(ICGA-mediated photothrombosis, ICG亦為一光敏感藥物)[27]則效果稍佳。因其發炎相關之病理因素, 結膜下注射類固醇(sub-tenon injection of triamcinolone acetonide, 一類固醇藥物, 詳見下述)為應考慮之輔助治療。

### 二. 光動力療法(photodynamic therapy, PDT)

自2009年起, 有較多文獻表示PDT對PCV的治療效果較AMD佳, 尤其在亞洲患者身上, 約有50%至80%經治療可有視力進步[28, 29]。因PCV常為多發性散在性病灶(multiple widely distributed lesions), 起初PDT治療大多涵蓋FA上之最大範圍(greatest linear diameter of the lesion based on fluorescein angiography, 包含分支血管叢、息肉狀病灶及螢光滲漏區域)但因治療區域廣故傷害較大, 後期多僅涵蓋ICGA所顯現之最大病灶(greatest linear diameter measured by ICGA, 僅包含分支血管叢及息肉狀病灶)。但無論治療範圍為何, 皆僅能減小息肉狀病灶不能根除分支血管叢, 故雖視力進步較AMD患者多但復發現象亦較AMD多[30]。少數病患可能發生大量視網膜下出血(massive subretinal hemorrhage)甚至玻璃體內出血(vitreous hemorrhage)[31], 且有較大範圍色素上皮剝離之病患可能發生色素上皮撕裂(RPE tear)[32], 皆可能造成較差的視力預後。

### 三. 抗血管生長因子療法(anti-VEGF)

因VEGF在PCV的致病機轉上的角色較少,

# airiti

老年性黃斑部病變之治療

抗血管生長因子療法僅能抑制息肉狀病灶的滲漏進而減少網膜積液但對脈絡膜血管的變化並無甚效果[33, 34]。

#### 四. 綜合療法(combination therapy)

由於PDT單一療法對PCV有減小病灶之效果而抗血管生長因子單一療法對PCV之治療能抑制疾病活性，故嘗試使用PDT結合抗血管生長因子，可有不錯的治療效果及疾病穩定時間[35]。PCV的盛行率在亞洲人種中相當高，約佔wet AMD的四分之一至二分之一[36, 37]。其治療目前以PDT或綜合療法為主，但相關之併發問題及疾病復發仍不容忽視。

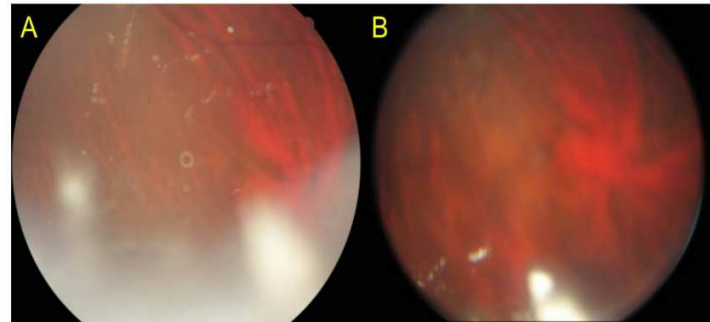
### Triamcinolone Acetonide(TA)

此為一類固醇製劑。類固醇具有多重功能的特質，包括下調(downregulate)體內VEGF的製造、調節VEGF受器下游的反應蛋白、增強血管對體內循環系統中的血管收縮因子的敏感度[38]，對血管產生藥理性結紮(pharmacologic ligation)的效果[39]。此外類固醇尚能調節第一細胞間黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表現，從而重建並穩定視網膜血管障壁(blood-retinal barrier)。

玻璃體內類固醇注射在過去已廣泛使用在糖尿病視網膜病變之黃斑部水腫及視網膜靜脈阻塞所造成的黃斑部水腫上[40-44]。但一般劑量(4mg/0.1ml kenalog)的注射較容易面臨眼壓升高及白內障加速生成的問題。

### 低劑量玻璃體內類固醇注射

綜合上述，我們以低劑量玻璃體內類固醇注射(low dose intravitreal triamcinolone acetonide, IVTA) 1mg/ 0.025ml kenalog來治療PCV的患者。其注射方式同一般玻璃體內注射。但因類固醇類藥物可能抑制免疫反應，為儘可能降低感染率，注射在手術室中採無菌操作進行，並採用三步驟消毒法(3-step disinfection)：(1)在手術室外先以10%水溶性優碘溶液點眼做術前準備；(2)入手術室後在鋪無菌單前以10%水溶性優碘溶液消毒眼週皮膚



圖一

並浸潤結膜囊；(3)入針前再以浸漬10%水溶性優碘溶液的棉棒擦拭入針處。

注射後經由眼底檢查可清楚觀察到kenalog顆粒在下方玻璃體中，如圖一(A: 注射後3天, B: 注射後兩週)。治療的效果依OCT的結果評估。依據以玻璃體內類固醇注射治療視網膜靜脈阻塞的時程，每隔四週若OCT檢查仍有視網膜水腫或視網膜下積液時，則再追加治療。同時，以air-puff tonometer追蹤眼壓的變化，並視情況給予降眼壓藥水治療。表一為治療病例的結果，表二則為眼壓的變化追蹤及給藥情形，以下二個治療案例：

#### 一. 案例一

56歲男性，新診斷PCV。治療前視力為0.4 logMAR。圖二中，治療前FA可見一色素上皮剝離，其下有非典型脈絡膜新生血管滲漏，而ICGA早期可見在色素上皮剝離的邊緣有明顯分支血管叢且晚期在色素上皮剝離下出現明顯息肉狀血管擴張。經兩次治療後，ICGA可見色素上皮剝離已明顯變小，且血管擴張亦明顯改善，唯分支血管叢仍無顯著變化。在25個月的療程當中，共接受9次治療，平均每2.78個月治療一次。同時，在第15個月時接受了白內障手術。圖三為其OCT結果，可清楚看見視網膜下積液在治療後已消失，但色素上皮剝離仍存在。25個月時視力為0.18 logMAR，較治療前進步超過2行。

#### 二. 案例二

70歲男性，新診斷PCV。治療前視力為1.0 logMAR。圖四的OCT中可清楚看見治療前有明顯的色素上皮剝離且伴隨視網膜下積液，治療後僅存少量視網膜下積液，但色素上皮剝離仍存在。在

# airiti

Treatment of Age-related Maculopathy

表一：病例治療的結果

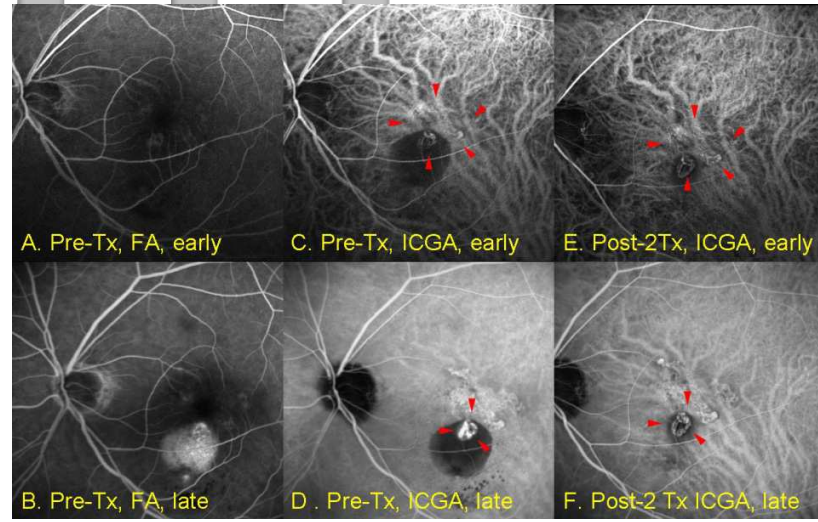
病例編號	性別	年齡(歲)	眼別(右/左)	水晶體(水晶體/人工水晶體)	既往治療史	最佳矯正視力(logMAR) 起始	最佳矯正視力(logMAR) 最終前六個月	玻璃體內類固醇注射次數 六個月後(次/月)	追蹤時間(月)	備註	
1	男	98	右	人工水晶體	無	1.00	1.00	3	9 / 21	27	
2	男	65	右	人工水晶體	無	2.00	1.30	4	9 / 18	24	
3	男	76	左	人工水晶體	無	1.30	1.30	5	3 / 10	16	
4	男	84	右	人工水晶體	玻璃體內	3.00	2.00	4	3 / 6	12	
Bevacizumab 注射一次											
5	男	70	左	人工水晶體	無	1.00	0.70	4	3 / 7	13	
6	男	56	左	水晶體	無	0.40	0.18	5	4 / 19	25	第15個月 時接受白內障手術
7	男	82	左	水晶體	無	1.00	2.00	4	13 / 18	24	第13個月 時接受白內障手術

表二：眼壓的變化追蹤及給藥情形

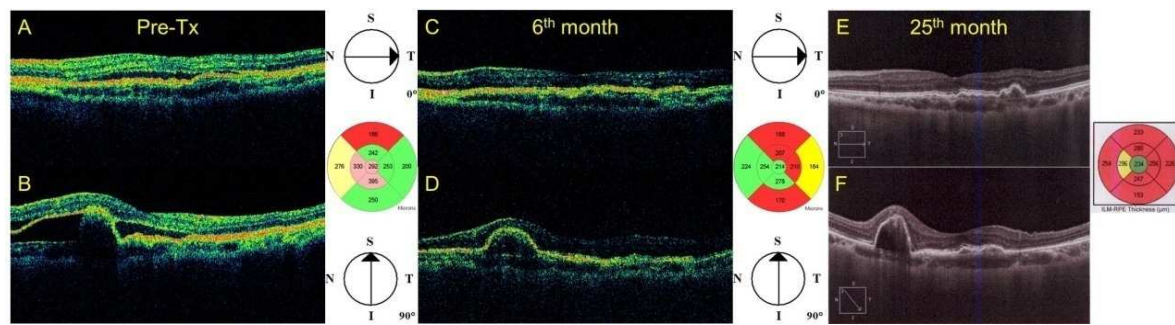
病例編號	眼壓(毫米汞柱) 起始	眼壓(毫米汞柱) 最終	眼壓(毫米汞柱) 平均	眼壓(毫米汞柱) 最高	眼壓大於30毫米汞柱紀錄(次)	備註
1	7	9	10.64	16	無	持續以 0.15% unoprostone 及 1% brinzolamide 控制原有之青光眼
2	17	19	20.30	47	2(分別為 33及47)	升高之眼壓以 0.15% brimonidine 及 1% brinzolamide 暫時性使用可獲得良好控制
3	11	16	17.17	30	無	升高之眼壓以 0.15% brimonidine 及 1% brinzolamide 暫時性使用可獲得良好控制
4	12	15	17.56	22	無	升高之眼壓以 0.15% brimonidine 暫時性使用可獲得良好控制
5	15	15	16.86	22	無	無降眼壓藥物使用
6	11	9	15.17	21	無	無降眼壓藥物使用
7	16	12	14.97	28	無	升高之眼壓以 0.15% brimonidine 及 1% brinzolamide 暫時性使用可獲得良好控制

13個月的療程當中，共接受7次治療，平均每1.86

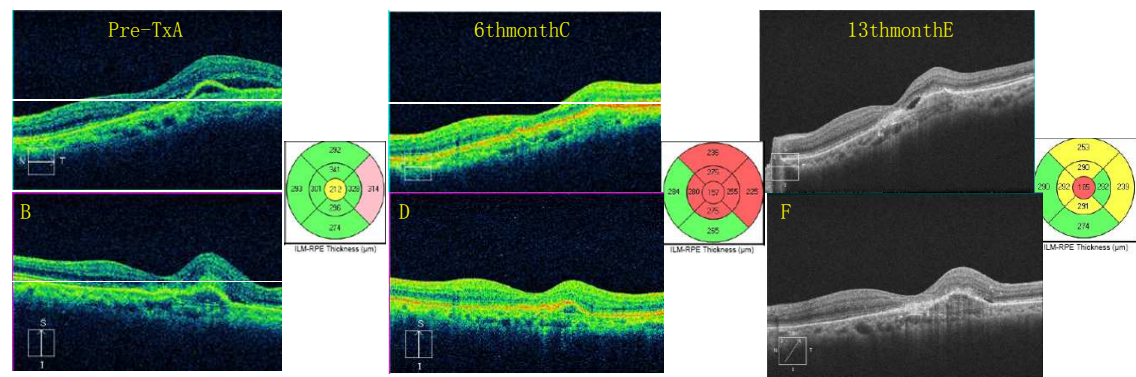




圖二



圖三



圖四

個月治療一次。此患者在治療前即已接受過白內障手術。13個月時視力為0.7 logMAR，較治療前進步3行。雖治療的病例數不多，但接受治療者大多有相當好的視力進步。未接受白內障手術的患者約在治療超過一年後皆需進行白內障手術。故已接受白內障手術的PCV患者為低劑量玻璃體內類固醇注射很適合的對象。治療過程中眼壓會有小幅度的上升，但鮮少超過30毫米汞柱。同時，升高的眼壓僅需經由暫時性地給予降壓藥水即可獲得良好的改善。

## 聲明

本研究，利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。