

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

老年性黃斑部病變與治療趨勢

謝獻霖、藥品諮詢組

前言

黃斑位於眼睛視網膜的中央，是調控人體細微視覺的重要部位；而老年性黃斑部病變(Age-Related Macular Degeneration, AMD)乃隨著年齡的增長，出現視網膜中央部位的逐漸退化，導致視力受損。

目前估計全世界有 2,500-3,000 萬人罹患黃斑部病變，在台灣，AMD 患者約佔 65 歲以上人口的 10% (約 24 萬人)；而在西方國家，AMD 也是導致眼盲的主因。

AMD 可分為乾性(dry，屬於 atrophic)和濕性(wet，為 neovascular 或 exudative)兩種型態。乾性黃斑病變較普遍，約佔 80-90%，而濕性黃斑病變佔 10-20%，是導致老年人視覺喪失的首要原因。當有一眼發生濕性黃斑病變，則容易侵犯到另一眼，於一年、兩年及五年內之發生率分別為 10%、28%及 42%。

乾性病變為脈絡膜上方的視網膜有萎縮的斑點，稱為地圖狀萎縮。濕性病變為視網膜下方有新血管形成，稱為脈絡膜血管增生(Choroidal Neovascularisation, CNV)。CNV 又可分為典型和隱匿型兩種，典型的 CNV 比隱匿型進展更快速，不過這兩種型式可能同時存在相同病灶上。

本期要目

- ▶ 老年性黃斑部病變與治療趨勢……………
……………謝獻霖、藥品諮詢組
- ▶ 抗組織胺藥品對老年人排尿之影響…吳紹瑩
- ▶ 新藥通知……………藥品諮詢組

根據 CNV 距離視網膜中央凹(fovea，即視網膜的中央，與顏色視覺和細微認知有關)的相對位置分為 3 型：(1)中央凹下型(Subfoveal)：即 CNV 正位於黃斑無血管區中央下；(2)中央凹旁(Juxtafoveal)：CNV 距中央凹微血管區 1-199 μ m；(3)中央凹外型(Extrafoveal)：CNV 距離中央凹 200-2500 μ m。

病因

AMD 好發於 50 歲以上的中老年人，真正病因並不清楚，但可能造成的因素包括：營養不良、缺乏維生素(包括 C 和 E、 β -胡蘿蔔素)和鋅、抽菸、高血壓或心血管疾病、白內障手術、長時間曝曬陽光、基因變異等。

AMD 的發生是因視網膜與間膜之間出現不正常的沉澱物，而臨床上可觀察到黃斑部出現隱結(Drusen)。這些沉澱物會阻隔視網膜獲得脈絡膜微血管的營養供給，造成視網膜色素上皮細胞功能衰退及萎縮。嚴重時，這些沉澱物會誘導新生血管從脈絡膜穿過間膜向視網膜增生，由於這種血管極為脆弱，容易滲漏和出血，而血液和滲出物會於黃斑部聚積，破壞區內的感光細胞，最終導致視力受損。

症狀

在新生血管性黃斑部病變的初期，患者可能不會注意到視力上的差異，特別是當只有一隻眼睛受到影響時。症狀可能包括視覺扭曲（例如直線看起來成波浪狀或彎彎曲曲）、中央視力衰退、視覺變得模糊、難以辨別相似顏色及閱讀困難。乾性黃斑部病變的症狀是逐漸地惡化，病程可能長達幾年。

診斷

診斷黃斑部病變的方法有：

- (1) 視力敏感度測量(Visual acuity test): 此種方法是在標準遠距離測量視力的敏感度，也是臨床測試眼睛視覺功能的最普遍方法。
- (2) 散瞳眼睛檢查(Dilated eye examination): 此項檢查包括觀察黃斑部，同時也會測量眼內壓。
- (3) 阿姆斯勒(Amsler Grid)方格表測試：是檢查黃斑部病變的簡單方法，當凝視方格表中心白點時，發現任何直線出現曲線、扭曲或不連續，就可能是黃斑部病變的徵兆。
- (4) 眼底螢光血管攝影 (Fluorescein angiography): 靜脈注射螢光劑，藉著血液循環由心臟經動脈送至眼內，將眼底精細密部的血管顯現出來。

處置與治療

乾性病變通常對視力不會造成很嚴重的影響，目前並無有效的治療方式。處置方式包括使用輔助裝置，如：放大鏡、望遠鏡、特製的擴視機來幫助閱讀及工作。此外，加強照明、採用大字體印刷的書本也是有幫助。

至目前為止，一旦發生老年性黃斑部病變即無法痊癒，任何治療都只能延緩黃斑部病變的擴散。濕性黃斑部病變的治療選擇包括雷射光凝固治療(Photocoagulation therapy)、黃斑部轉位(Macular translocation)、經瞳孔雷射熱療

法(Transpupillary thermotherapy, TTT)及光動力療法(Photodynamic therapy, PDT)。前兩項治療會傷及正常視覺細胞，所以術後視力的恢復並不好。傳統的光凝固治療在視網膜正中心燒灼，可能導致病人視野中心出現永久性暗影，因此只能治療非中央凹下新生血管增生。

經瞳孔熱療法(Transpupillary thermotherapy, TTT)

經瞳孔熱療法是一種遠紅外光雷射，波長較長、治療深入，可達脈絡膜；雷射本身光點大，可覆蓋整個病灶，由於此為低能量的不可見光，以光生熱的熱療方式來進行，使得病灶新生血管萎縮，並不會傷害黃斑部正常組織。

光動力療法(Photodynamic therapy, PDT)

光動力療法只需傳統熱凝固雷射1/1000的能量，同時必須靜脈注射光感物質，在15分鐘完成治療。這種雷射治療廣泛用在老年性與國人特有的高度近視黃斑部病變。此療法針對新生血管組織作選擇性的破壞，仍然保留正常感光細胞、色素上皮細胞或脈絡膜組織，由於雷射溫度相當低，且集中於染料標定的部位，可在視網膜感覺層傷害最少的情況下，達到保存中心視力的效果。因此，對於中央凹下的新生血管膜具有高度選擇性的治療效果。

目前臨床用於光動力療法的藥物有Verteporfin (Visudyne[®])。此為一種對人體無害的苯基紫質單酸衍生物 (Benzoporphyrin Derivative Monoacid[BPD-MA])，具有高度的光敏感特性。Verteporfin 的作用機轉分成四個階段：(1)與血中低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)結合；(2)由於新生血管膜含有LDL受體，因此，verteporfin可選擇性聚集在新生血管內；(3)當使用689 nm 紅光照射時，會導致verteporfin 的化學反應，產生高破壞性的單氧自由基，引發新生血管膜組織的破

壞；(4)由於此化學反應只發生在新生血管膜內，因此可選擇性的閉合新生血管膜而不至於傷害到其他正常組織。

血管內皮生長因子抑制劑 (Vascular Endothelial Growth Factor, [VEGF] Inhibitors)

近年來，在治療新增血管的黃斑部病變有很大的突破，主要是發現這些新增血管是VEGF所造成，可藉由增生因子抑制劑來抑制其發生。目前臨床上使用的藥物有pegaptanib、bevacizumab及ranibizumab，使用劑量及副作用如表一。

Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib 是 VEGF₁₆₅ 的選擇性抑制劑，2004 年底 FDA 核准上市，用於治療老年性黃斑部退化的新生血管，也是最早用於眼科的 VEGF 抑制劑。在兩個前瞻性 phase II/III 隨機、對照試驗中，共 1,186 位受試者接受不同劑量，每 6 週一次，為期 48 週(共 9 個療程)的治療。結果顯示，接受 pegaptanib (0.3 mg, N=294)治療的病患，在第 54 週維持視力(視力不退化超過視力檢驗圖表上 3 行或喪失少於 15 個字母的程度)的比例顯著地比接受安慰劑者高(70% vs 55%; $P<0.001$)。但延伸試驗至 102 週，則顯示第二年的療效比第一年差。

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab 是人類重組單株 IgG1 抗體，可結合並抑制 VEGF-A 的活性。2004 年由 FDA 核准用於治療轉移性結腸直腸癌，而 2005 年開始以「非適應症用法(off-label use)」，用於治療老年性黃斑部病變。因是完整(full-sized)的抗體，停留在眼睛時間較久，可減少注射頻次和注射引起的不良反應，但由於半衰期較長，若滲漏可能增加全身性毒性。

針對 bevacizumab 所進行的臨床試驗，多數為小型回顧性試驗或個案報告，製造廠並未

研究此藥用於老年性黃斑部病變的安全性及有效性，同時在 2006 年 FDA 已核准 ranibizumab 用於治療老年黃斑部病變，因此仍不鼓勵這種「非適應症用法」。

在一項非隨機分派之回顧性(N=266)研究顯示，玻璃體內注射 1.25 mg bevacizumab，第一個月有 67 位視力有改善，13 位視力惡化，在第三個月有 54 位視力改善，而 10 位視力惡化。

根據另一項小型非對照開放性研究顯示(N=79)，每月注射 1.25 mg bevacizumab 連續治療三個月的耐受性良好，視力可獲得改善，且血管滲出液減少。在 SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD)試驗亦顯示，治療 12 及 24 週後效果顯著，有近半數的患者視力都可獲得改善，九成以上患者視力維持穩定。

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab 為 bevacizumab 的結晶型片段(fragments)，可與 VEGF-A 結合並使之去活化，其分子較 bevacizumab 小，組織穿透力較好，藥效較快，為眼科專用藥品。根據 ANCHOR (ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classical CHORoidal neovascularization in AMD)兩年隨機對照試驗，比較使用不同劑量 ranibizumab (0.3 mg 和 0.5 mg，每個月注射一次)和 PDT 療法(三個月一次)，結果顯示，在 0.3 mg、0.5 mg 及 PDT 治療組分別有 94%、96%及 64%患者視力喪失少於 15 個字母(與基礎視力相比較， $P<0.0001$)。進行一年的結果也顯示，使用 ranibizumab 0.3 mg 的患者平均獲得 8.5 個字母的視力改善；使用 0.5 mg 患者獲得 11 個字母的改善；而使用 PDT 療法則平均視力喪失 9.5 個字母。

在 MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the

treatment of Neovascular AMD)為期兩年隨機對照試驗中，評估使用 ranibizumab 的安全性和有效性，顯示患者在第 24 個月，獲得平均 6 個字母的視力改善，而對照組則平均喪失 15 個字母。以上試驗證實，在濕性黃斑部病變，PDT 只能減緩視力衰退的程度，但 ranibizumab 卻能改善視力。

營養及維他命補充

抗氧化的藥物被認為具有預防視網膜受光照時自由基對視神經的傷害作用，2001年 AREDS (Age-Related Eye Disease Study) 顯示，給予 Zn(80 mg/day)及抗氧化劑(vit C 500

mg/day、vit E 400 IU/day 或 β -carotene 15 mg/day)，可降低發生AMD的風險(OR=0.73，99% CI：0.54-0.99)。

結語

相較於光凝固治療，使用光動力療法，對於中心凹下的新生血管膜具有較高選擇性，可減緩病情惡化，但視力改善效果有限，而新生血管抑制劑雖可有效改善視力，但還需要更多臨床試驗來評估其療程及長期使用之安全性。目前臨床試驗正在嘗試併用不同方式來治療AMD，希望能有加成效果，嘉惠更多患者。

表一、治療老年性黃斑部病變之藥物、劑量及副作用

藥物	劑量療程	副作用
Verteporfin (Visudyne [®])	靜脈注射 6 mg/m ² ，每三個月一次，每年持續治療四次。	光敏感、注射時藥物外漏引發局部發炎、暫時性視力模糊及背痛等。
Pegaptanib (Macugen [®])	玻璃體內注射 0.3 mg，每六週一次，若視力有改善可持續治療。	眼內炎(眼內細菌感染)、視力模糊、白內障、眼內出血、感染、眼睛分泌物增加及刺痛感。併用其它藥物注射後有產生全身性過敏反應/類全身性過敏反應的少數案例報告。
Bevacizumab (Avastin [®])	在多數臨床試驗中，使用劑量為每月一次玻璃體內注射 1 mg 或 1.25 mg，可持續治療至聚積於黃斑部之滲出液或色素上皮細胞剝離情況緩解。目前難以評估所需療程。	角膜受損、眼內炎、視網膜剝離、視力模糊、眼內出血、高血壓。
Ranibizumab (Lucentis [®])	玻璃體內注射 0.5 mg，每月一次，連續三個月，再追蹤是否需要後續治療。	眼內出血、眼睛疼痛、眼壓升高、眼內炎(眼內細菌感染)。臨床試驗顯示發生血栓栓塞的比率增加。

參考文獻

1. Kashif H. Macular degeneration-symptoms and diagnosis. Hospital Pharmacist 2007; 14:151-4.
2. Selwa EB, Rachael E. Macular degeneration- advances in treatment. Hospital Pharmacist 2007;13:155-9.
3. Mary AC and Kevin M. Drug Therapy of Age Related Macular Degeneration. World of Drug Information 2006;17:1-10.