

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

I. 参考文献

1) Murakami T et al: Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 145,687-94,2008.

2) Popović P et al: Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243,1018-27,2005.

3) Robson AG et al: Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol* 90,472-9,2006.

4) 三田村佳典 他:眼底視野計 (MP-1). あたらしい眼科 (臨時増刊)24, 21-27, 2007.

8. 網膜色素変性症患者におけるスペクトラルドメイン OCT 像と眼底

自発蛍光と静的量的視野の検討

入山 彩、小畑 亮、井上裕治、柳 靖雄、玉置泰裕、新家 眞
(東京大)

研究要旨 近年、網膜色素変性症(RP)患者の眼底自発蛍光(FAF)パターンとタイムドメイン光干渉断層計(TDOCT)像における視細胞外節内接合部(IS/OS)残存部との関係があると報告されている。今回我々はスペクトラルドメイン(SD) OCTを用い FAFパターンと IS/OS 残存部との関係、及び静的量的視野との関係を検討した。今回の検討で FAFパターンが輪状過蛍光群ではその内側全域において IS/OS が存在する事が明らかになった。更に輪状過蛍光群において IS/OS 残存部面積と HFA30-2 視野検査によって得られた中心視野面積と MD 値はそれぞれ有意に相関した。FAFにより RP患者の残存視機能の予測が可能であり、病態把握に有効である事が示唆された。

A. 研究目的

網膜色素変性症(RP)患者において特異的な眼底自発蛍光(FAF)を示す事が報告されているおり、又 FAFパターンと残存視機能とが関連すると報告されている^{1,2,3,4}。又近年 FAFパターンとタイムドメイン光干渉断層計(TDOCT)像における視細胞外節内接合部(IS/OS)残存部との関係があると報告されている⁵。今回我々は TDOCT に比べ高速且つ高解像度に網膜の三次元的解析が可能であるスペクトラルドメイン(SD) OCTを用い FAFパターンと IS/OS 残存部との関係、及び静的量的視野との関係を検討した。

B. 研究方法

2007年12月から2008年12月までに当院網膜外来を受診した RP患者のうち固視可能な44名88眼においてレーザー走査型検眼鏡(HRA2)を用いて FAFを計測した。

SDOCT(3D-OCT-1000)により中心窩周囲の6×6mm 3D-スキャンを行い IS/OS 残存領域を決定した。FAFと IS/OS 残存部との関係、又 IS/OS 残存部面積とハンフリー-30-2 視野検査で実測視感度0dBの点を絶対暗点と考え得られた中心視野面積と Mean Deviation(MD)値との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守した。東京大学医学研究科倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

既報通り FAFパターンによってアーケード血管内に過蛍光を認めない群(24眼)、アーケード血管内に輪状の過蛍光を認める輪状過蛍光群(54眼)、中心窩のみに蛍光が残存する中心部過蛍光群(10眼)の3群に分類した。SDOCTによる検討では過蛍光を認めな

い群においては全BスキャンでIS/OSを認め、輪状過蛍光群においてはその内側にほぼ一致してIS/OSが残存、又中心部過蛍光群ではIS/OSは認められなかった。更に輪状過蛍光群においてIS/OS残存部面積とHFA30-2視野検査によって得られた中心視野面積とMD値はそれぞれ有意に相関した($P < 0.001$) (図1、図2)。

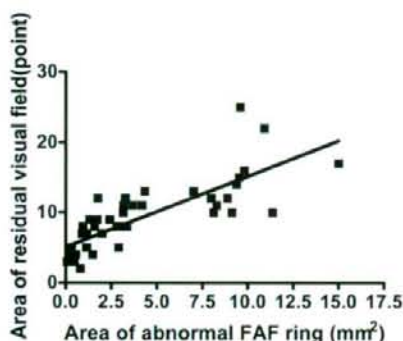


図1 IS/OS残存部面積と残存視野面積

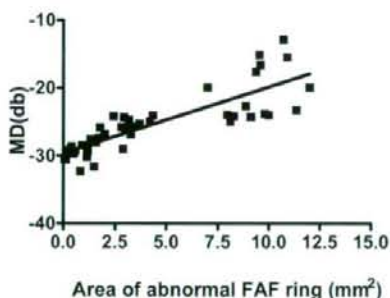


図2 IS/OS残存部面積とMD値

D. 考察

これまでも、RP患者におけるFAFでの輪状過蛍光内では網膜機能が残存しているとの報告がある¹⁴。又RP患者におけるIS/OS残存部縦径と輪状過蛍光縦径とは相

関関係にあるとの報告がある⁵。今回、我々のSDOCTを用いた検討において、輪状過蛍光内全領域でのIS/OSの残存を確認し、残存部面積と残存視野との相関を明らかにした。

E. 結論

今回の検討でFAFパターンによりIS/OS残存領域が異なる事が確認された。又、FAFパターンが輪状過蛍光群ではその内側全域においてIS/OSが存在する事が明らかになった。FAFによりRP患者の残存視機能の予測が可能であり、病態把握に有効である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

入山 彩：網膜色素変性症患者におけるスペクトラルドメインOCT像と眼底自発蛍光と静的量的視野の検討。第62回日本臨床眼科学会（東京）2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, et al. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci

2003;44:3544-50.

2. Popovic P, Jarc-Vidmar M, Hawlina M. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1018-27.

3. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, et al. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol* 2006;90:472-9.

4. Fleckenstein M, Charbel Issa P, Fuchs HA, et al. Discrete arcs of increased fundus autofluorescence in retinal dystrophies and functional correlate on microperimetry. *Eye* 2008.

5. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2008;145:687-94.

9.近視性脈絡膜新生血管に対する Bevacizumab 治療の1年成績

生野恭司、佐柳香織、十河 薫、

沢 美喜、坂口裕和、辻川元一、五味 文、田野保雄

(大阪大)

研究要旨 近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) は近視における視力低下の大きな原因である。我々は mCNV に対する Bevacizumab 硝子体腔注射 (IVB) の長期成績を、1年以上経過観察が可能であった 63 例 63 眼で検討した。手術、光線力学療法や 6 ヶ月以内のトリアムシロン治療の既往を有するもの、陈旧例、光干渉断層計で中心窩に網膜剥離や分離、黄斑前膜を認めるものは除外した。症例の視力成績とフルオレセイン蛍光眼底撮影所見を調査し、視力予後に関連する因子を多変量解析で検討した。CNV の大きさは有意に減少し、視力は 1 年後でも有意に改善した (両者とも $P<0.01$)。1 年後に視力が 2 段階以上に改善したものは 25 眼 (40%)、不変は 35 眼 (56%)、悪化が 3 眼 (5%) であった。Stepwise 回帰分析によると 1 年後視力に有意に相関するとして IVB の回数 ($P<0.01$)、初診時の mCNV 周囲萎縮 ($P<0.05$)、CNV と関連しない近視性萎縮 ($P<0.05$) が検出された。mCNV に対する IVB の予後は良好であるが、萎縮性変化や IVB の回数は長期予後と関連する。

A. 研究目的

強度近視は本邦の大きな失明原因のひとつである。強度近視に伴う失明の中で、近視性脈絡膜新生血管 (以下 mCNV) は続発進行性の萎縮性変化を黄斑部にきたすことから著明な中心視力低下をきたす。従来は光凝固や光線力学的療法がなされていたが、治療効果は芳しくない。Bevacizumab など抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法は新しい治療法として注目されている。

B. 研究方法

阪大附属病院眼科において、硝子体内に Bevacizumab 投与 (IVB) が行われた症例後ろ向きに検討し、1 年以上経過観察が可能であった 63 例 63 眼を対象とした。硝子体手術、光線力学療法や 6 ヶ月以内のトリアム

シロン治療の既往を有するもの、発症期間が 2 年以上、光干渉断層計で中心窩に網膜剥離や分離、黄斑前膜を認めるものは除外した。IVB は眼球表面麻酔の後、消毒を行い、1mg を投与した。また、投与に関しては当院倫理委員会の承認を得た。

(倫理面への配慮)

Bevacizumab の眼内投与は保険適応外の治療である。患者にはその旨と Risk/Benefit、代替治療、自然経過等必要な情報を十分に説明し、承諾を得たうえで投与した。

C. 研究結果

IVB の施行後、CNV の大きさは有意に減少し、視力は 1 年後でも有意に改善した (図

参照、両者とも $P < 0.01$ ）。1年後に視力が2段階以上に改善したものは25眼(40%)、不変は35眼(56%)、悪化が3眼(5%)であった。Stepwise 回帰分析によると1年後視力に有意に相関するとしてIVBの回数($P < 0.01$)、初診時のmCNV周囲萎縮($P < 0.05$)、CNVと関連しない近視性萎縮($P < 0.05$)が検出された。

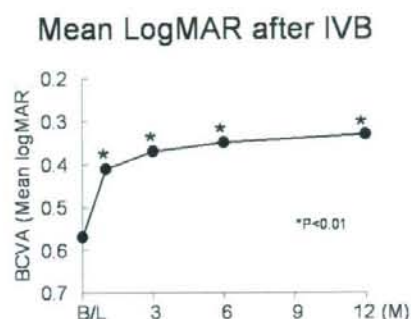


図 近視性脈絡膜新生血管に対する Bevacizumab 硝子体投与後の平均logMAR視力変化

D. 考察

mCNV に対する IVB の予後はおおむね良好であると考えられ、また12か月を経た長期においても視力は改善傾向にあった。このことから、IVB は長期にわたって視力改善効果があると期待される。萎縮性変化の有無とIVBの回数は長期予後と関連するが、特にCNV周囲萎縮は長期にわたって拡大し、視力を低下させることから、今後、その影響を継続して注視する必要があると考えられる。

E. 結論

mCNV に対する IVB の予後はおおむね良

好だが、網脈絡膜萎縮性変化が今後の検討課題であると考えられる。s

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikuno Y, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. Am J Ophthalmol 147, 94-100, 2009.

2. 学会発表

Ikuno Y, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for choroidal neovascularization due to pathological myopia. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, New Orleans, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

Sakaguchi H, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. Br J Ophthalmol 91, 161-5, 2007.

10.PCVに合併した黄斑下血腫に対する bevacizumab 硝子体注入

を併用したガス血腫移動療法

北橋正康、三田村佳典、窪田真理子、三浦 玄、山本修一
(千葉大)

研究要旨 ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に合併した黄斑下血腫では初期治療が視力予後を大きく左右するため、早期に血腫を移動させることはもちろん、初期治療の段階で滲出性変化を軽減させることも重要である。PCVに合併した黄斑下血腫に対し、SF6 ガス硝子体注入による血腫移動(PD)を行い、bevacizumab(1.25mg/50 μ l) 硝子体注入(IVB)の併用効果について比較検討した。術後3ヵ月の平均 logMAR 視力はPD+IVB群 0.41 \pm 0.46、PD群 1.08 \pm 0.63でPD+IVB群で有意に改善した($P=0.015$)。再出血はPD+IVB群で1眼、PD群で4眼とPD+IVB群で少ない傾向にあった($P=0.11$)。また、追加治療を要したものはPD+IVB群2眼、PD群8眼でありPD+IVB群で有意に少なかった($P=0.001$)。PCVに合併した黄斑下血腫に対するガス血腫移動と bevacizumab 硝子体注入の併用療法は、ガス血腫移動単独に比べ、短期的ではあるが、より良好な視力改善をもたらす有効な治療である可能性がある。

A. 研究目的

PCVに合併した中心窩を含む黄斑下血腫に対し、SF6 ガス(約0.4ml)硝子体注入による血腫移動(PD) bevacizumab(1.25mg/50 μ l) 硝子体内同時注入(IVB)し、その併用効果について比較検討した。

B. 研究方法

PCVに合併した中心窩を含む黄斑下血腫19例19眼を、PDにIVBを併用した11眼(PD+IVB群)、PDのみを行なった8眼(PD群)に分類し、術後数日間の腹臥位を指示した。両群間で視力、光干渉断層計による中心窩網膜厚(CFT)、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査所見を術前後で後向きに比較した。IVBはIRBの承認を得て行った。

C. 研究結果

両群間で年齢、発症からの期間、病変面積、術前視力および中心窩網膜厚に有意差は認めなかった。術後3ヵ月の平均 logMAR 視力はPD+IVB群 0.41 \pm 0.46、PD群 1.08 \pm 0.63でPD+IVB群で有意に改善した($P=0.015$) (図1)。

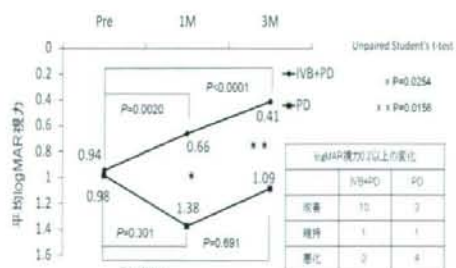


図1 logMAR 視力の経時変化

平均CFTはPD+IVB群 $173.7 \pm 78.8 \mu\text{m}$ 、PD群 $169.8 \pm 82.3 \mu\text{m}$ と有意差は認めなかった ($P=0.93$) (図2)。

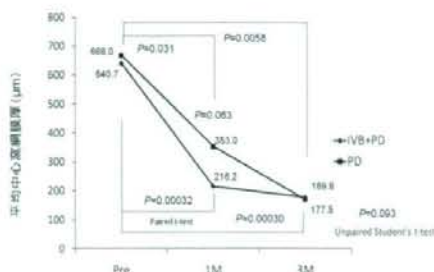


図2 中心窩網膜厚の経時変化

PD+IVB群のうち10眼にlogMAR換算で0.2以上の視力改善がみられ1眼で不変であった。再出血はPD+IVB群で1眼、PD群で4眼とPD+IVB群で少ない傾向にあった

($P=0.11$)。また、追加治療を要したものはPD+IVB群2眼、PD群8眼でありPD+IVB群で有意に少なかった ($P=0.001$)。

E. 結論

PCVに合併した黄斑下血腫に対するガス血腫移動と bevacizumab 硝子体注入の併用療法は、ガス血腫移動単独に比べ、短期的ではあるが、より良好な視力をもたらす有効な治療である可能性がある。

今後、より多くの症例の検討と長期の経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

PD+IVB群の合併症として軽度硝子体出血があったが、数週間で自然消退した。その他の眼および全身の重篤な合併症はなかった

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

1. 北橋正康 他：黄斑下血腫に対するガス血腫移動とアバスタチン™ 硝子体注入の併用療法. 第31回日本眼科学術学会、横浜市、2008

2. Kitahashi M et al: Combined intravitreal gas injection and intravitreal bevacizumab for massive submacular hemorrhage due to Polypoidal choroidal vasculopathy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Stifter E et al: Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. Am J Ophthalmol 144,886-892, 2007.
2. Gomi F et al: Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol 92, 70-73, 2008.
3. Chan WM et al. Extensive submacular haemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy managed by sequential gas displacement and photodynamic therapy: a pilot study of one-year follow up. Clin Experiment Ophthalmol 33:611-618, 2005.
4. 澤田浩作 他：黄斑下血腫に対する硝子体内ガス注入術の検討. 日眼会誌 112(4), 382-388.2008.

11. Bevacizumab 投与前後の血中 VEGF と PEDF

松山加耶子¹⁾、緒方奈保子¹⁾、和田光正¹⁾、松岡雅人¹⁾、
西村哲哉¹⁾、高橋寛二²⁾

(¹⁾ 関西医大・滝井、²⁾ 関西医大・枚方)

研究要旨 糖尿病網膜症に対して bevacizumab 硝子体内投与をうけた症例で投与前後の血中血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF)、色素上皮由来因子 (pigment epithelium growth factor: PEDF) 濃度を検討した。bevacizumab (1.25mg/0.05ml) 投与前後に採血できた症例 11 例 11 眼において、投与前、投与後 1 日、1 週間および 1 か月に採血を行い、血中 VEGF 濃度を ELISA 法で測定した。投与後 1 日、1 週、1 か月の血中 VEGF 濃度は投与前に比較し有意に低下していた。PEDF は投与後 1 日後、1 週後で有意に低下していた。硝子体内に投与した bevacizumab は全身の血液中にも移行している可能性があり、繰り返しての投与には注意を要すると思われた。

A. 研究目的

加齢黄斑変性や糖尿病網膜症における眼内血管新生には VEGF および血管新生抑制因子の PEDF が重要な働きをするといわれており、近年、VEGF の中和抗体である bevacizumab が眼内新生血管の治療に試みられている。我々は過去に Bevacizumab 硝子体内投与後、前房水中の VEGF が投与後早期に著明に低下することを報告した¹⁾。しかし、Bevacizumab 硝子体内投与による全身への影響は明らかではない。そこで、今回、糖尿病網膜症の眼内血管新生の治療に bevacizumab 硝子体内投与を施行した症例において、投与前後の血中 VEGF および PEDF 濃度を検討した。

B. 研究方法

対象症例は糖尿病網膜症に対して bevacizumab (1.25mg/0.05ml) 硝子体内投与前後に採血できた症例 11 例 11 眼 (年齢 41-79 歳、平均 59.4 歳) で、bevacizumab 投与前、投与後 1 日、1 週間お

よび 1 ヶ月に採血を行い、血中 VEGF 濃度及び PEDF 濃度を ELISA 法で測定した。

(倫理面への配慮)

bevacizumab の投与は本学倫理委員会の承認を得、また患者には全例に本研究への同意を得た。

C. 研究結果

Bevacizumab 投与前後の血中 VEGF 濃度は、投与前は 109.2 ± 20.1 (平均 \pm SEM, $n=11$) pg/ml で 1 日後、1 週後、1 ヶ月後の VEGF 濃度はそれぞれ平均 9.74 ± 3.67 pg/ml ($n=11$, $P < 0.001$)、 11.7 ± 2.36 pg/ml ($n=11$, $P < 0.05$)、 25.9 ± 7.93 pg/ml ($n=11$, $P < 0.05$) と投与前に比べ有意に低下していた。(図 1) Bevacizumab 投与前後の血中 PEDF 濃度は、投与前は 7.23 ± 0.33 (平均 \pm SEM, $n=11$) μ g/ml で 1 日後、1 週後の PEDF 濃度はそれぞれ 5.83 ± 0.38 μ g/ml ($n=11$, $P < 0.001$)、 5.85 ± 0.46 μ g/ml ($n=11$, $P < 0.01$)、と有意に低下していたが、1 か月後には平均 6.26 ± 0.64 μ g/ml ($n=11$, $P = 0.085$) とや

や上昇し投与前に比べ低いものの有意差はなかった。(図2)

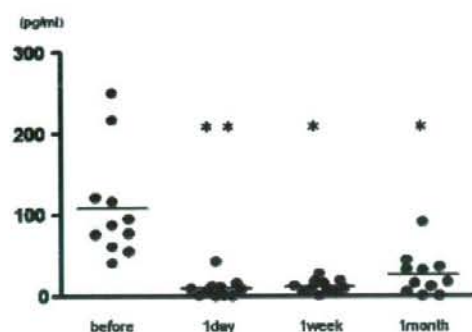


図1 Bevacizumab 投与前後の血中 VEGF 濃度 (*= $P < 0.05$ **= $P < 0.001$)

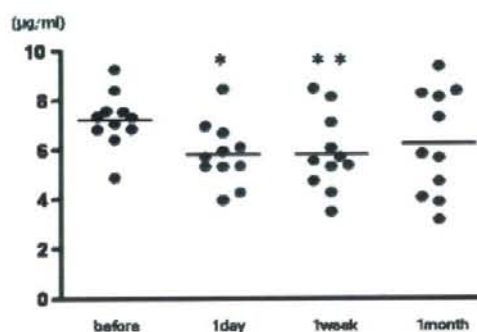


図2 Bevacizumab 投与前後の血中 PEDF 濃度 (*= $P < 0.001$ **= $P < 0.01$)

D. 考察

我々は Bevacizumab 硝子体内投与後前房水中 VEGF は有意に低下していたことを過去に報告した。¹⁾ また、猿で bevacizumab 硝子体内投与後、網膜、網膜血管、脈絡膜血管に bevacizumab が見られたという報告があり^{2) 3)}、房水静脈や網膜血管などの血流を介して、bevacizumab は全身の血管に移行していると考えられた。また家兎において bevacizumab 硝子体内投与後 bevacizumab が血中移行しており、ごく微量の bevacizumab が傍眼に見られたとい

う報告⁴⁾ や患眼 bevacizumab を注入すると傍眼の新生血管の退縮が見られたという報告⁵⁾ があり、人においても血中を介して傍眼にも bevacizumab が移行しているのではないかと考えられた。また PEDF に関しては、VEGF は網膜血管内皮細胞の PEDF の発現を抑制するという報告⁶⁾、また VEGF は VEGF receptor1 を介して PEDF の発現を亢進するといった報告⁷⁾ がある。VEGF と PEDF の互いの作用機序についてはまだ明らかではないが bevacizumab により、急激に VEGF が低下したことから PEDF の産生が変化した可能性があると思われた。

E. 結論

bevacizumab 投与後翌日、1 週、1 か月で血中 VEGF 濃度は有意に低下していた。また bevacizumab の投与後翌日、1 週で血中 PEDF 濃度は有意に低下していた。以上より、硝子体内に投与した bevacizumab が血中移行している可能性があると思われた。繰り返しの投与には注意を要すると思われる。

F. 健康危険情報

bevacizumab 投与後の血中 VEGF 濃度が有意に低下していたため、全身の血管病変を惹起する可能性が示唆される。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 松山加耶子ほか: Bevacizumab 投与前後の血中 VEGF 濃度. 第 47 回日本網膜硝子体学会・第 25 回日本眼循環学会合同学会、2008 年、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

1. 参考文献

1. Matsuyama K, et al: Levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium derived factor in eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol*. 2008 in press.
2. Julien S, et al: Immunohisto- chemical localisation of intra- vitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 92:1424-1428, 2008
3. Heiduschka P, et al: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48:2814-2823, 2007
4. Bakri J, et al: Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 114:855-859, 2007
5. Avery L, et al: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113:1695-1705, 2006
6. Zhang X, et al : Pigment epithelium-derived factor downregulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and inhibits VEGF-VEGF receptor 2 binding in diabetic retinopathy. *J Mol Endocrinol* 37:1-12, 2006
7. Ohno-Matsui K, et al. : Vascular endothelial growth factor up- regulates pigment epithelium- derived factor

expression via VEGFR-1 in human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 303:962-967, 2003

12. ベバシズマブ点眼、結膜下、硝子体内投与後の

眼局所における薬物動態

福田恒輝、廣岡一行、馬場哲也、白神史雄
(香川大)

1. **研究要旨** 【目的】3種類の方法にて投与したベバシズマブの投与眼、僚眼および血中における薬物濃度を調べる。【方法】72匹の有色家兔を24匹ずつ3群に分け、片眼に対してベバシズマブを点眼(1.25mg/0.05mlを1日6回、7日間)、結膜下(1.25mgを1回)、硝子体内(1.25mgを1回)投与を行った。1、2、4、12週後に採血後、両眼球を摘出し、血漿、房水、虹彩毛様体、硝子体、網脈絡膜中のベバシズマブの濃度を、サンドイッチELISA法を用いて測定した。測定期間中の最高濃度を投与眼、僚眼で比較し、どの程度の割合で僚眼に移行しているかを3群で比較した。【結果】硝子体内投与で、1週間後の投与眼の前房水、虹彩毛様体、硝子体、網脈絡膜におけるベバシズマブ平均濃度は、それぞれ373.6ng/ml, 109192.6ng/g, 59730.8ng/ml, 93990.0ng/gで全ての投与方法で最も高かった。点眼、結膜下投与の投与眼では主に虹彩毛様体(結膜下1418.7ng/g, 点眼16.1ng/g;ともに投与後1週)、網脈絡膜(結膜下295.8ng/g, 点眼18.2ng/g;ともに投与後1週)で、硝子体投与に比較して低い濃度のベバシズマブが検出された。全ての投与方法で僚眼および血漿中でも低い濃度のベバシズマブが検出され、血漿中濃度は結膜下投与(3733.1ng/ml, 投与後1週)で最も高く、硝子体内投与を上回っていた。硝子体内投与では僚眼への移行の割合は3群の中で最も低く、投与したベバシズマブの99.8%が投与眼で吸収されていた。【結論】点眼、結膜下、硝子体内投与の全てにおいて投与眼、僚眼、血中にベバシズマブが検出され、結膜下投与で血中濃度が最も高かった。また、僚眼への移行の割合も結膜下投与群で最も高かった。

A. 研究目的

現在、ベバシズマブは多くの眼科疾患に対して投与され、一定の効果を挙げている。ほとんどの場合で硝子体内中に投与されているが、当教室では新生血管緑内障に対して、結膜下投与を試み、虹彩新生血管の退縮、それに伴う眼圧下降症例を経験し、結

膜下投与にても眼内組織への効果があることが分かった。また、硝子体内投与されたベバシズマブは、投与眼のみならず、僚眼での新生血管抑制効果がある可能性があるとの報告もあり、その薬物動態に対する関心が寄せられている。投与に伴う合併症として、脳や心筋梗塞の悪化、生理不順など

が知られているが、実際に投与された際の血中濃度についても、動物実験では硝子体内投与後のものについては報告があるが、点眼、結膜下投与後の濃度については知られていない。そこで今回3種類の異なる投与方法後の投与眼及び傍眼の眼内組織、血中におけるベバシズマブ濃度を測定し、その投与方法による違いを検討した。

B. 研究方法

研究方法及び倫理面への配慮：72匹のウサギを投与方法によって点眼、結膜下、硝子体内の3群に分け、片眼にベバシズマブを投与した。投与方法としては、点眼群では1.25mg/0.05mlを1日に6回、7日間、結膜下群及び硝子体内群では同量を1日目に1回のみ投与した。1, 2, 4, 12週間後に採血し、両眼を摘出した後に、前房水、虹彩・毛様体、硝子体、網膜・脈絡膜におけるベバシズマブ濃度をサンドイッチELISA法にて測定した。(倫理面への配慮)本研究はARVOのガイドラインに沿って行われたものである。

C. 研究結果

点眼群においては、投与眼の虹彩・毛様体、網膜脈絡膜での観察期間中ベバシズマブ最高濃度(Cmax)はそれぞれ16.1±2.8ng/g、18.2±4.2ng/gであり、傍眼では、11.7±2.1ng/g、10.2±1.2ng/gであった。前房水、硝子体内では極めて低い濃度が検出された。結膜群においては、投与眼の虹彩・毛様体、網膜脈絡膜でのCmaxはそれぞれ1418.7±359.2ng/g、295.8±48.1ng/gであり、傍眼では、1192.9±80.8ng/g、187.0±26.7ng/gであった。結膜下群でも前房水、

硝子体内での濃度は極めて低かった。硝子体内投与群では、投与眼の前房水、虹彩・毛様体、硝子体、網膜脈絡膜でのCmaxはそれぞれ373.6±150.6ng/ml、109192.6±13273.1ng/g、59730.8±10552.7ng/ml、93990.0±38271.6ng/gであり、傍眼では、5.4±5.4ng/ml、753.6±221.9ng/g、6.7±6.7ng/ml、224.2±34.3ng/gであった。血中のCmaxは結膜下群、硝子体内群でそれぞれ、3733.1ng/ml、2087.2ng/mlであった。

D. 考察

点眼群では眼内組織(虹彩・毛様体、網脈絡膜)でのCmaxは有効濃度(in vitroで血管内皮成長因子の活性を半分を抑える濃度:22ng/g)に達しておらず、点眼投与では眼内組織には無効であると考えられた。結膜下、硝子体内投与では眼内組織において十分に有効濃度に達していた。このことは臨床上、結膜下投与でも虹彩新生血管を消退させるに足る濃度が得られることを示唆していると考えられた。血中への移行は硝子体内投与よりも結膜下投与でより多く移行していたが、およそ1.8倍程度であり、必ずしも結膜下投与で全身合併症が増加するとは言えないと考えられる。また、それぞれの投与方法で実際に投与したベバシズマブが、薬剤の浸潤によるものか、血中から再移行してきたものか、その割合を調べてみると、硝子体内投与ではそのほとんどが浸潤によるものであり、点眼、結膜下では逆に半分以上が血中を経由していることが分かった。

E. 結論

ベバシズマブは全ての投与方法で血中、傍

眼へ移行し、結膜下投与においてその傾向が顕著であった。硝子体内投与で最も投与眼の眼内組織に移行していた。点眼、結膜下投与後の眼内組織への移行はその半分以上が血中を経由していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

ベバシズマブ点眼、結膜下、硝子体内投与後の眼局所における薬物動態（第47回日本網膜硝子体学会）

Pharmacokinetics of Bevacizumab After Topical, Subconjunctival and Intravitreal Administration in Rabbits (ARVO 2008 annual meeting)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab(Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-705.
2. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al.

Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):372-6.

3. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab(Avastin). *Ophthalmology.* 2007;114:855-859.

13. 加齢黄斑変性における ranibizumab 硝子体内投与後の脳血管障害のリスク

上田高志¹⁾、柳 靖雄¹⁾、玉置泰裕¹⁾、山口拓洋²⁾、新家 眞¹⁾

(¹⁾ 東京大、²⁾ 東京大臨床試験データ管理学)

研究要旨

加齢黄斑変性(AMD)において ranibizumab の硝子体内投与は主要な治療法となりつつあるが、全身的な血栓症のリスクについては未だ明らかではない。血栓症は発生頻度が低いため、メタアナリシスを行いリスクの評価を行った。欧米の主要な臨床試験のメタアナリシスの結果、眼内 ranibizumab 投与後、脳血管障害の発症は非投与群と比べ有意に高頻度であった($p=0.045$)。一方、心筋梗塞については有意差を認めなかった($p=0.193$)。

AMD 患者において、ranibizumab は硝子体内投与という比較的微量の局所投与ではあるが、脳血管障害のリスクを高める可能性が示唆された。

A. 研究目的

Ranibizumab を含む抗 VEGF 抗体薬には副作用として血栓症リスクが考えられるが、眼内局所投与によって全身的血栓症を誘発するか否かについては未だ結論が出されていない。当研究の目的はメタアナリシスの手法によって結論を導こうとするものである。

B. 研究方法

PubMed, Cochrane Controlled Trials Register, ClinicalTrials.gov のデータベースで "ranibizumab", "age related macular degeneration" のキーワード検索を行い、その中から ranibizumab を毎月投与し、2年間の経過観察した Randomized controlled

trial (RCT) を抽出した。血栓症イベントとして、心筋梗塞(MI)と脳血管障害(CVA)を調査し、ranibizumab 投与群と非投与群とでそれぞれ発生頻度について統計学的評価を行った。統計学的手法としては、Mantel-Haenzel type odds ratio と Breslow-Day test による homogeneity の評価を行った。

C. 研究結果

計 859 人が 2 年間毎月 ranibizumab を投与され、434 人の対照群はシャムあるいは PDT 療法が施された。ranibizumab 投与群で 19 人 (2.2%) が CVA、16 人 (1.9%) が MI を発症し、非投与群で 3 人 (0.7%) が CVA、13 人 (3.0%) が MI を発症した。条件に合致した RCT は MARINA、

ANCHOR, FOCUS trialであった(1-3)。表1に示すように、MIについてはranibizumab投与群、非投与群に有意差はなかったが、CVAについては投与群で有意に高頻度であった(P=0.045, OR3.24, 95%CI: 0.96-10.95)。

Ranibizumab	MARINA		ANCHOR		FOCUS	
	+	-	+	-	+	-
Sample Size	477	235	277	143	105	56
CVA	11 (2.3%)	2 (0.9%)	2 (0.7%)	1 (0.7%)	6 (5.7%)	0 (0%)
	OR* 3.24 (95%CI: 0.96-10.95, p=0.045), Breslow-Day test** p=0.359					
MI	11 (2.3%)	6 (2.6%)	4 (1.4%)	4 (2.8%)	1 (1.0%)	3 (5.4%)
	OR 0.61 (0.29-1.29, p=0.193), p=0.367					
CVA+MI	21 (4.4%)	8 (3.4%)	6 (2.2%)	5 (3.5%)	7 (6.7%)	3 (5.4%)
	OR 1.08 (0.59-1.98, p=0.888), p=0.568					

表1 抽出されたRCTにおける脳血管障害(CVA)、心筋梗塞(MI)イベント

(*Mantel-Haenszel type; †Test for homogeneity of odds ratios among studies)

D. 考察

これまでの欧米で行われてきた主要なRCTでは、ranibizumabの眼内投与とその後発生する全身的血栓症イベントには有意な関連は示されてこなかった。しかし、その原因としては元々全身的血栓症のイベント自体が低頻度であることが考えられるため、当研究ではこれまでの欧米の主要なRCTのメタアナリシスを行った。結果、サンプル数を増やすことによって脳血管障害のリスクが有意に高いことが示された。一方、心筋梗塞については両群に有意差はなかった。当研究で情報源とした欧米の主要なRCTにおいては、リスク評価に関していくつかの問題も認められた。一つは血栓症イベントの報告基準が明確に示されてい

ないこと、二つめには selection bias の問題が取り上げられていることである(4)。

E. 結論

Ranibizumabは加齢黄斑変性における第一選択の治療薬として重要であるが、投与に際しては眼局所の副作用とともに全身的な、特に脳血管障害のリスクへの配慮が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

Ranibizumabは今後多く使用されていくことが考えられるが、一方では脳血管障害リスクを伴うことを周知する必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueta T, et al. Cerebrovascular accidents in ranibizumab. *Ophthalmology*, in press.

2. 学会発表

現在のところなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

I. 参考文献

1. Antoszyk A, Tuomi L, Chung C, Singh A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008;145:862-74.

2. Brown D, Kaiser P, Michels M, et al.
Ranibizumab versus verteporfin for
neovascular age-related macular degeneration.
N Engl J Med 2006;355:1432–44.
3. Rosenfeld P, Brown D, Heier J, et al.
Ranibizumab for neovascular age-related
macular degeneration. N Engl J Med
2006;355:1419–31.
4. Liew G, Mitchell P. Ranibizumab for
neovascular age-related macular degeneration.
N Engl J Med 2007;356:747-8

14. 加齢黄斑変性症等における脈絡膜血管新生に対する

ビスフォスフォネートの抑制効果

本田 茂、長井隆行、近藤直士、福田昌秀、塚原康友、根木 昭

(神戸大)

研究要旨 骨粗鬆症の第一選択薬として広く使用されているビスフォスフォネート剤(BP)は、抗血管新生作用や抗腫瘍作用があることが知られるようになった。我々は同薬のヒト加齢黄斑変性症(AMD)等の脈絡膜血管新生(CNV)に対する治療効果を検討した。CNVを持つ患者で本治療法に対する同意を得た26例26眼に対し、アレンドロネート35mg/週を3ヵ月内服し、投与前と1ヵ月後、3ヵ月後の矯正視力、光干渉断層計における中心網膜厚、Retinal mapによるTotal volumeを定量的に比較検討した。平均矯正視力はlogMAR換算で投与前0.91、3ヵ月後0.95(*t*-testにて $p=0.32$)、平均中心網膜厚は投与前 $336.1\mu\text{m}$ 、3ヵ月後 $295.8\mu\text{m}$ ($p=0.050$)、平均Total volumeは投与前 8.25mm^3 、3ヵ月後 7.60mm^3 ($p=0.048$)であった。中でも狭義AMDはPCVに比べてBPに良く反応した。今回の検討ではBPによる3ヵ月までの視力の維持と共に病巣の縮小効果が見られた。今後、より長期の検討を要する。

A. 研究目的

ビスフォスフォネート剤(BP)は骨粗鬆症の第一選択薬として広く使用されている薬であるが、最近はその抗血管新生作用が注目されている。我々は先立ってBPがマウス実験的脈絡膜血管新生(CNV)を抑制することを発表した(論文発表1)。また、BPを内服している骨粗鬆症患者に加齢黄斑変性症

(AMD)の有病率が有意に少ないことにも注目した(図1)。今回はAMDを主とするCNVに対するBPの効果につき検討を行った。

B. 研究方法

今回の対象はDEXA法による骨塩定量で骨粗鬆症の診断を受けた上で、本治療法に対する同意を得た26例26眼である(光線力学療法後の再発13例13眼を含む)。男性15例、女性11例で平均年齢 75.4 ± 8.8 歳であった。疾患別では滲出型AMD(狭義AMD)10例、PCV8例、近視性CNV6例、網膜色素線条症CNV1例であった。アレンドロネート35mg/週を3ヵ月内服し、投与前と1ヵ月後、3ヵ月後の矯正視力、光干渉断層計(OCT)における中心網膜厚、Retinal map(6mm)によ

	BP投与あり	BP投与なし
AMD併発患者数/ 骨粗鬆症患者数 (AMD有病率)	1/1338名 (0.074%)	10/1430名 (0.70%)
X ² 検定にて $p=0.0091$		

図1 当院骨粗鬆症患者内のAMD患者数(病名検索データベースによる)

る Total volume を定量的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は神戸大学倫理委員会の承認済みである。各患者には最初に現在一般的に行われている光線力学的療法(PDT)や抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法などの治療法を紹介し、更なる選択肢の一つとして同療法の提示をして自由意志の元で治療法の選択を行ってもらおう。途中で治療法の変更が自由にできることも最初に伝える。

C. 研究結果

平均矯正視力は logMAR 換算で投与前 0.91 ± 0.51、1 カ月後 0.93 ± 0.48 (投与前に対して *t*-test で *p*=0.72)、3 カ月後 0.95 ± 0.51 (同 *p*=0.32) であった。

平均中心網膜厚は投与前 336.1 ± 131.2 μm、1 カ月後 307.6 ± 126.6 (投与前に対して *t*-test で *p*=0.043)、3 カ月後 295.8 ± 129.3 (同 *p*=0.050) と経時的に有意な減少が見られた。

平均 Total volume は投与前 8.25 ± 1.71 ml、1 カ月後 7.86 ± 1.66 ml (投与前に対して *t*-test で *p*=0.0092)、3 カ月後 7.60 ± 1.69 (同 *p*=0.048) であった。

病型別に検討すると狭義 AMD は最も良く BP に反応し、近視性 CNV も比較的反応するが、PCV への効果は低かった(図 2)。

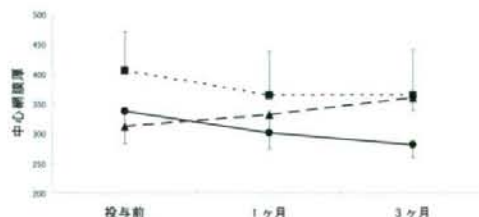


図 2 病型別中心網膜厚 (実線: 狭義 AMD, 破線: 近視性 CNV, 点線: PCV)

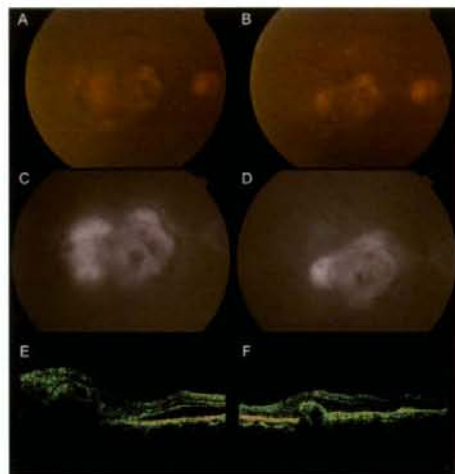


図 3 代表症例 79 歳男性 (A, C, E; BP 投与前, B, D, F; BP 投与後 3 ヶ月)

代表症例(図 3)は PDT 後に CNV が再発したものであるが、3 ヶ月の BP 内服によって病巣の著明な退縮が認められた。

D. 考察

現在、BP は骨粗鬆症の代表的治療薬としてのみ認可され使用されているが、最近の研究により同薬の抗血管新生作用、特に抗 VEGF 作用や抗インテグリン作用が注目されるようになった(参考文献 1-3)。一方で眼科領域における BP は稀な副作用の一つとして強膜炎やぶどう膜炎を生じる薬剤として今まで負のイメージばかりが強調されてきた(参考文献 4)。ただ、上記の事は見方を変えると BP の良好な眼内移行性を示唆するものとも言える。今回の検討症例では BP の副作用と思われる事象は確認されおらず、逆に平均して有意な CNV の退縮を認めた。これは前述の抗血管新生作用が発揮された可能性を示唆する。また、狭義 AMD や近視性 CNV に対する効果が PCV に勝るのも最近の抗 VEGF 療法の結果と矛盾しない。

現在の抗 VEGF 療法は効果を持続させるために硝子体内注射を繰り返す必要があり、患者や医療機関、および高騰する治療費による医療財政への負担が大きい。内服薬による CNV の治療はこの問題に一石を投じるものである。また、高齢者の中には骨粗鬆症と AMD を併せ持つ患者も多数いると考えられ、BP 内服は両者を同時に治療できる可能性がある。さらには内服薬の利点である病初期における予防的投与が可能になれば、その社会的恩恵は非常に大きいと考える。

E. 結論

AMD をはじめとする CNV に対して BP 内服は短期的な視力の維持と共に病巣を縮小する効果が見られた。今後、より多くの症例における長期の検討を要する。

F. 健康危険情報

ビスフォスフォネート剤の副作用として報告されている事象については注意が必要であるが、今回の被験者中には特に問題となる症状は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagai T et al: Antiangiogenic effects of bisphosphonates on laser-induced choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48, 5716-5721, 2007.

2. 学会発表

1. 本田茂 他: 加齢黄斑変性症における脈絡膜血管新生に対するビスフォスフォネートの抑制効果. 第 62 回日本臨床眼科学会, 東京, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

1. 参考文献

1. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist.* 2004;9 :3-13.
2. Hamma-Kourbali Y et al: A novel non-containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 310, 16-23, 2003.
3. Santini D et al: Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 13, 4482-4486, 2007.
4. Fraunfelder FW et al: Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology.* 111, 1275-1279, 2004.