

1. 網膜静脈分枝閉塞の黄斑浮腫に対する

ベバシズマブ療法後のリバウンド

安田俊介、近藤峰生、照井隆之、上野真治、加地 秀、伊藤逸毅、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 網膜静脈閉塞の黄斑浮腫にベバシズマブ療法を行うと、再発時に治療前より高い浮腫を生じる(リバウンド)症例がみられることが知られている。しかし、このリバウンドの起こる頻度や、その背景因子についてはほとんど知られていない。そこで、今回我々は、網膜静脈分枝閉塞(BRVO)の黄斑浮腫に対してベバシズマブ療法を施行し、6か月以上経過観察できた65例65眼を後ろ向きに調査し、リバウンドについて検討した。初回注射後のリバウンドの頻度を調査するとともに、リバウンドがみられた症例群に関連する背景因子について、多重ロジスティック回帰解析と2群間比較を用いて解析した。65眼のうち、リバウンドがみられたのは8眼(12.3%)であった。多重ロジスティック回帰解析と2群間比較の両者において、発症から治療までの期間が短いこと、術前中心窩網膜厚が低いことが、リバウンドと有意に関連することがわかった。これらの結果から、BRVOのベバシズマブ療法後のリバウンドは、黄斑浮腫の高さが最大に達する前に治療が開始された場合に起こる頻度が高いと考えられた。

A. 研究目的

網膜静脈閉塞の黄斑浮腫にベバシズマブ療法を行うと、再発時に治療前より高い浮腫を生じる(リバウンド)症例がみられることが知られている。今回我々は、網膜静脈分枝閉塞(BRVO)に対するベバシズマブ療法後のリバウンドについて検討した。

B. 研究方法

BRVOの黄斑浮腫に対してベバシズマブ療法を施行し、6か月以上経過観察できた65例65眼を後ろ向きに調査した。黄斑浮腫の再発は、中心窩網膜厚の30%以上の増加と定義し、再発が見られた場合にのみ再注射を

行った。

初回注射後のリバウンドの頻度を調査するとともに、リバウンドがみられた症例群に関連する背景因子(年齢、性別、合併症の有無、術前視力、術前中心窩網膜症)について、多重ロジスティック回帰解析と2群間比較を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

ベバシズマブ療法は、当院の審査委員会の承認を得た上で、十分な説明をした後、文書による同意を得て実施した。

C. 研究結果

65眼のうち、リバウンド現象がみられたの

は 8 眼(12.3%)であった。多重ロジスティック回帰解析においては、リバウンドと関連する術前因子として、術前中心窩網膜厚と発症から治療までの期間が有意であった(それぞれ $P=0.046$ 、 0.044)。

初回注射後の再発例において、リバウンド(+)群とリバウンド(-)群で術前の背景因子について比較すると、術前中心窩網膜厚がリバウンド(+)群では $477 \pm 97 \mu\text{m}$ であり、リバウンド(-)群の $655 \pm 174 \mu\text{m}$ より有意に低かった($P<0.01$)。また、治療までの期間がリバウンド(+)群では 5.0 ± 2.1 週(全例 8 週以内)であり、リバウンド(-)群の 9.6 ± 5.4 週より有意に短かった($P<0.01$)。また、この両群において、治療前に対する再発時の視力変化、6 か月後の中心窩網膜厚、6 か月間の注射回数に有意差はみられなかった。

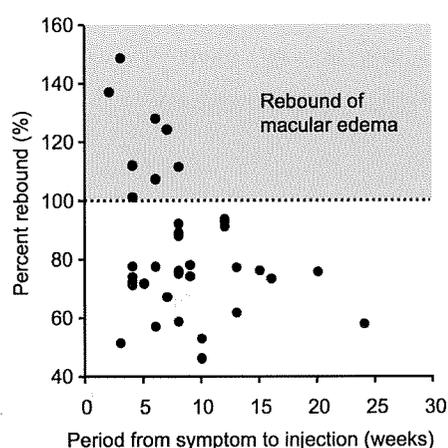


図 1. 我々の症例における、リバウンド率と注射までの期間の関係

D. 考察

ベバシズマブ療法後のリバウンドがおこる機序について、Matsumoto らは、ベバシズマブによる VEGF 経路の阻害により網膜内の VEGF 受容体が増加し、その後の VEGF の再増加に対してより過敏に反応した可能性

があると考えた。今回の我々の結果から、黄斑浮腫の高さが最大に達する前に治療が開始されたために、再発時の浮腫が治療前より高くなった可能性があると考えられた。

E. 結論

BRVO のベバシズマブ療法後のリバウンドは、黄斑浮腫の高さが最大に達する前に治療が開始された場合に起こる頻度が高いと考えられた。

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

安田俊介、近藤峰生、照井隆行、上野真治、加地秀、伊藤逸毅、寺崎浩子：網膜静脈分枝閉塞の黄斑浮腫に対するベバシズマブ療法後のリバウンド現象. 第 48 回日本網膜硝子体学会総会、名古屋、2009.

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. Matsumoto Y et al: Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina*. 27: 426-431, 2007.

2. Bevacizumab 併用光線力学的療法前後の

黄斑部網膜機能、形態と脈絡膜循環の関係

石川浩平、小澤信介、伊藤逸毅、近藤峰生、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 これまでに我々は加齢黄斑変性 (AMD) に対する単独の光線力学的療法 (PDT) は治療後早期に治療部位の網膜機能障害がみられ、それは脈絡膜循環障害が高度だと強かったこと¹⁾、PDT にトリアムシノロンテノン嚢下投与を併用することにより治療後の網膜機能障害が緩和されること²⁾を報告した。本研究では、bevacizumab 硝子体内投与併用 PDT (IVB-PDT) により治療後早期の網膜機能障害を軽減できるか、さらに網膜機能、形態と脈絡膜循環の関係を検討した。

AMD に対する IVB-PDT は、脈絡膜循環障害がみられたにも関わらず、PDT 単独に見られる PDT 後早期の一過性の黄斑部網膜機能障害みられなかった。また、PDT 後 3 か月には黄斑部網膜機能の改善がみられた。

A. 研究目的

本研究では、bevacizumab 硝子体内投与併用 PDT (IVB-PDT) により治療後早期の網膜機能障害を軽減できるか、さらに網膜機能、形態と脈絡膜循環の関係を検討した。

B. 研究方法

治療方法は bevacizumab 1.25mg を硝子体内投与し、その 1 週間後に PDT を施行した。評価方法は IVB-PDT を行った AMD 38 例 38 眼 (平均年齢 70.2 歳) の治療前、bevacizumab 硝子体内投与 1 週後 (PDT 当日)、PDT 後 1 週、1 か月、3 か月に視力、光干渉断層計 (OCT) による黄斑部網膜厚測定、治療前、PDT 後 1 週、1 か月、3 か月に黄斑部局所網膜電図 15° (FMERG)、PDT 後 3 か月にインドシアニングリーン眼底造影 (IA)

を施行した。黄斑部網膜厚は当院開発手動ソフト³⁾を用いて、OCT3 の Fast Macular Thickness Map 画像から直径 3mm の平均網膜厚を解析した。網膜厚には漿液性網膜剥離も含んだ。脈絡膜循環障害の評価はデンストメトリーにて IA 画像の輝度比 (照射部位/正常部位) を算出した。

(倫理面への配慮)

Bevacizumab は、学内の審査委員会の承諾を得て、他の治療法についても十分に説明した後に投与した。

C. 研究結果

平均視力は IVB-PDT 後 1 週、1 か月、3 か月後で有意に改善した。

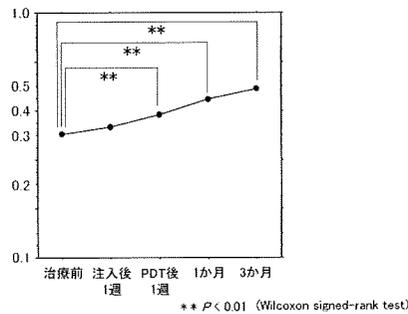


図 1 LogMAR の変化

FMERG の平均 b 波振幅は治療前 $1.99 \pm 0.75 \mu V$ 、IVB-PDT 1 週後 $1.87 \pm 0.67 \mu V$ で有意な変化はなかったが、IVB-PDT 3 か月後 $2.39 \pm 0.83 \mu V$ と有意に改善した ($P < 0.01$)。

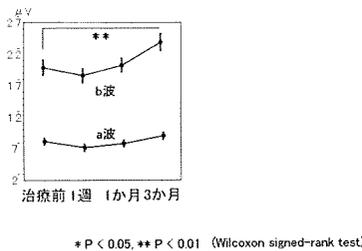


図 2 中心 15° 刺激黄斑部局所 ERG の変化

平均網膜厚は治療前 $336.1 \pm 54.2 \mu m$ 、IVB-PDT 1 週後 $321.2 \pm 63.5 \mu m$ と有意に減少した ($P < 0.01$)。

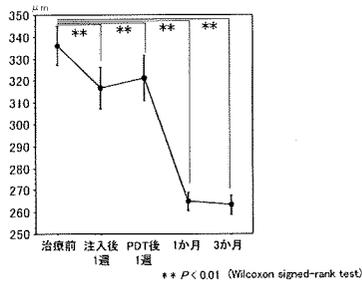


図 3 黄斑部網膜厚の変化

IVB-PDT 3 か月後の IA 画像の輝度比は 0.88 ± 0.1 で低蛍光だった。IVB-PDT 後 1 週、3 か月後の FMERG の変化と黄斑部網膜厚の変化、IA 画像の輝度比の間に関連はみられなかった。

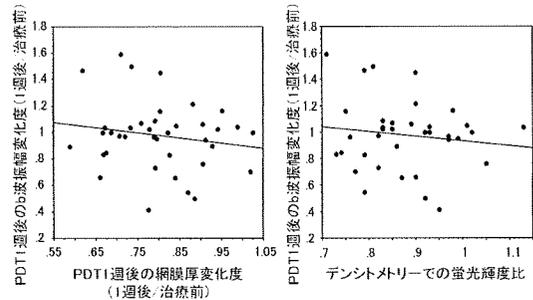


図 4 FMERG b 波振幅の変化と黄斑部網膜厚、IA 画像の輝度比の関係 (IVB-PDT 後 1 週)

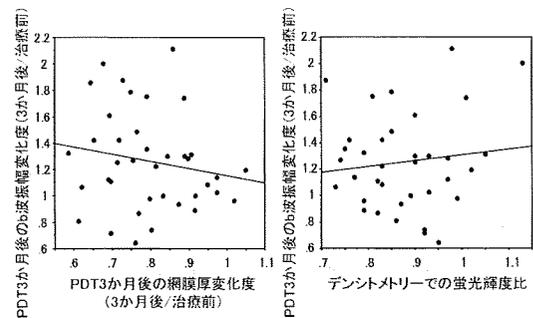


図 4 FMERG b 波振幅の変化と黄斑部網膜厚、IA 画像の輝度比の関係 (IVB-PDT 後 3 か月)

D. 考察

今回の結果では、AMD に対する IVB-PDT は、3 か月後に PDT の照射範囲に一致した脈絡膜循環障害がみられたにも関わらず、PDT 後早期の一過性の黄斑部網膜機能障害はみられず、PDT 3 か月には黄斑部網膜機能の改善がみられた。

IVB-PDT 後 1 週、3 か月後の FMERG と黄斑部

網膜厚の変化、脈絡膜循環障害との間に相関関係はみられなかったが、単独の PDT、トリアムシノロンテノン嚢下投与併用 PDT では PDT 1 週後の網膜厚が減少しなかったのに対し、IVB-PDT では有意に減少しており、PDT 後超早期、すなわち 1 週以内の VEGF の増加、炎症を抑制し、PDT 後の一時的な滲出の増加を抑制したことが、IVB-PDT の 1 週後の網膜機能の維持、3 か月後の改善につながったのではないかと考えられる。

E. 結論

AMD に対する IVB-PDT は、脈絡膜循環障害がみられたにも関わらず、PDT 単独に見られる PDT 後早期の一過性の黄斑部網膜機能障害みられなかった。また、PDT 3 か月には黄斑部網膜機能の改善がみられた。

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

石川浩平 他：Bevacizumab 併用光線力学的療法前後の黄斑部網膜機能、形態と脈絡膜循環の関係。第 113 回日本眼科学会総会、東京都、2009.

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. Ishikawa K et al: Correlation between focal macular electroretinograms and angiographic findings after photodynamic therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 5: 2254-2259, 2007.
2. Ishikawa K et al: Focal macular electroretinograms after photodynamic therapy combined with posterior juxtascleral triamcinolone acetonide. Retina 29: 803-810, 2009.
3. Ishikawa K et al: New Computer Program to Analyze OCT Images of Fovea Quantitatively Before and After Photodynamic Therapy. Jpn J Ophthalmol 52: 182-189, 2008.

3. ポリープ状脈絡膜血管症に対する bevacizumab、 triamcinolone acetonide 硝子体注入併用光線力学療法

辻川明孝、大音壮太郎、山城健児、田村 寛、大谷篤史、仲田勇夫、
中西秀雄、林 寿子、尾島優美子、吉村長久
(京都大)

研究要旨 bevacizumab、triamcinolone acetonide 硝子体注入併用光線力学療法を施行した中心窩下ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)症例 37 例 37 眼(男性 25 例、女性 12 例、平均年齢;75.1±5.2 歳)の経過を後ろ向きに解析した。倫理委員会の承認を得た上で、bevacizumab (1.25mg)、triamcinolone acetonide (2mg)硝子体注入施行後、3-4 日後に光線力学療法を施行した。31 眼(84%)の症例では 1 回の治療で新生血管は退縮し、1 年間の平均治療回数は 1.2 ±0.5 回であった。平均視力(logMAR)も治療前 0.50±0.33 から 3 ヶ月、6 ヶ月後には 0.42 ±0.27 (P=0.050)、0.42±0.30 (P=0.040)に改善していた。12 ヶ月後に視力(logMAR)が 0.2 以上改善していた症例は 15 眼(41%)、0.2 以上低下していた症例は 6 眼(16%)であった。治療開始 1 年以上経過してから 5 眼(14%)で再発が見られ、経過観察期間の平均治療回数は 1.3 ±0.6 回であった。最終受診時には平均視力は 0.47±0.39 (P=0.607)と治療前レベルに戻っていた。しかし、7 眼(19%)では 0.2 以上視力(logMAR)は低下していたが、14 眼(38%)では 0.2 以上改善していた。本治療法は初期の治療効果は高いが、1 年以上経過すると再発を示し、視力が悪化する症例も見られる。

A. 研究目的

光線力学療法はポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対して短期的は有効であるが、中長期的には再発により視力が悪化する症例があると報告されている。今回、bevacizumab、triamcinolone acetonide 硝子体注入を併用した光線力学療法の有効性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は bevacizumab、triamcinolone acetonide 硝子体注入併用光線力学療法を

施行した中心窩下 PCV 症例 37 例 37 眼(男性 25 例、女性 12 例、平均年齢;75.1±5.2 歳)であった。倫理委員会の承認を得た上で、bevacizumab (1.25mg)、triamcinolone acetonide (2mg)硝子体注入施行後、3-4 日後に光線力学療法を施行した。治療前視力は 0.02 から 0.8(中央値;0.4)、経過観察期間 12-20 ヶ月(平均;16.0±2.8 ヶ月)であった。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、匿名化しているため倫理的な問題はない。

C. 研究結果

31眼(84%)の症例では1回の治療で新生血管は退縮し、1年間の平均治療回数は1.2±0.5回であった。平均視力(logMAR)も治療前0.50±0.33から3ヶ月、6ヶ月後には0.42±0.27(P=0.050)、0.42±0.30(P=0.040)に改善していた。12ヶ月後に視力(logMAR)が0.2以上改善していた症例は15眼(41%)、0.2以上低下していた症例は6眼(16%)であった。治療開始1年以上経過してから5眼(14%)で再発が見られ、経過観察期間の平均治療回数は1.3±0.6回であった。最終受診時には平均視力は0.47±0.39(P=0.607)と治療前レベルに戻っていた。しかし、7眼(19%)では0.2以上視力(logMAR)は低下していたが、14眼(38%)では0.2以上改善していた。

D. 考察

短期的には一回の治療により新生血管の消失、滲出液の吸収をえ、視力改善効果は高い。しかし、光線力学療法単独治療の同様に、再発を示す症例は治療開始から一年以上を経過すると見られるため、経過観察を要すると考えられる。

E. 結論

本治療法は初期の治療効果は高いが、1年以上経過すると再発を示し、視力が悪化する症例も見られる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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. Spaide RF et al: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 110: 1517-1525, 2003.
2. Iwama D et al: Photodynamic therapy combined with low-dose intravitreal triamcinolone acetonide for age-related macular degeneration refractory to photodynamic therapy alone. *Br J Ophthalmol* 92: 1352-1356, 2008.
3. Augustin AJ et al: Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 27: 133-140, 2007.

4. 加齢黄斑変性に対する bvacizumab 硝子体内投与の

治療効果と VEGF 遺伝子多型との相関

仲田勇夫、山城健児、中西秀雄、林 寿子、辻川明孝、
大谷篤史、大音壮太郎、田村 寛、吉村長久
(京都大)

研究要旨 近年、加齢黄斑変性(AMD)の治療効果と遺伝子多型との関係が注目されている。今回、AMD に対する bvacizumab 硝子体内投与(IVB)の治療効果と VEGF 遺伝子多型との相関について検討した。検討した4つの SNP のうち、プロモーター領域に存在する rs699946 と治療後視力との間に相関を認めた。治療回数、再発の有無および再発までの期間に関しては、いずれの SNP にも相関を認めなかった。今回の検討により、抗 VEGF 薬に対する治療反応性と、VEGF 遺伝子多型との間に何らかの相関が存在する可能性が示され、今後さらに検討する必要があると思われた。

A. 研究目的

AMD に対する bvacizumab 硝子体内投与(IVB)の治療効果と VEGF 遺伝子多型との相関について検討する。

B. 研究方法

当院にて2006年5月から2008年12月までの間に、AMD に対して初回 IVB を施行し、必要に応じ抗 VEGF 薬単独投与を追加された、投与前視力が0.1以上の94例94眼を対象とした(男性64例、女性30例。平均年齢74.9歳、平均経過観察期間13.1ヶ月)。VEGF 遺伝子多型のうち、比較的日本人に於いて頻度の高い4つの一塩基多型(SNP)を tag SNP として選択し、検討の対象とした(rs699946、rs699947、rs3025033、

rs3025035)。これら4つの SNP により、VEGF 遺伝子と、その上流 10Kb 内の全ての HapMapSNP を網羅できた(MAF >0.2, $r^2 > 0.8$)。それぞれの遺伝子型は TaqMan 法により決定し、投与前視力、投与後1年間の視力変化、治療回数、再発の有無と再発までの期間につき、遺伝子多型との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会承認と患者の書面による同意の下に採血を行った。

C. 研究結果

4つの SNP のうち、プロモーター領域に存在する rs699946 と治療後視力との間に相関を認めた(図1)。

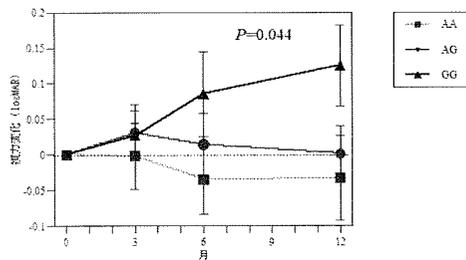


図1 rs699946 と治療後の視力変化

対象の rs699946 遺伝子型は AA 型 22 例、AG 型 47 例、GG 型 22 例であった。各群の投与前視力に有意差を認めず ($P=0.101$)、投与後 3 ヶ月の時点でも各群間の視力に有意差を認めなかったが ($P=0.104$)、AA 群・AG 群はそれ以降視力悪化傾向を示したのに対し、GG 群では継続的な視力改善傾向を認め、1 年後の視力は GG 群が AA 群・AG 群に対して有意に高かった ($P=0.025$)。また、視力改善効果は GG 群、AG 群、AA 群の順で高く、傾向性を認めた ($P=0.044$)。しかし、治療回数、再発の有無および再発までの期間に関しては各群間で有意差を認めなかった。

他の 3 つの SNP についても同様の検討を行ったが、投与前視力、投与後 1 年間の視力変化、治療回数、再発の有無と再発までの期間につき、いずれも有意な相関を認めなかった。

D. 考察

今回の検討において、VEGF 遺伝子のプロモーター領域に存在する SNP のうち一つ (rs699946) が IVB 投与後の視力変化と強く相関した。つまり、rs699946 における G アレルは bavituzumab 硝子体内投与後の視力予後が良いアレルということが可能であり、その数が多い患者ほど投与後の視力予後は良好であった。VEGF 遺伝子のプロモ-

ーター領域における一塩基多型の中で VEGF の発現量に影響を与えるものがあるという報告 1) 2) や、VEGF には複数のアイソタイプが存在し、生体内において異なった作用を示すという報告 3) があり、rs699946 がこれらに参与している可能性がある。

E. 結論

IVB 施行患者の視力予後と VEGF 遺伝子多型との間に相関を認めた。抗 VEGF 薬に対する治療反応性と、VEGF 遺伝子多型との間に何らかの相関が存在する可能性がある。

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

なし。

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. Kim DH et al: Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene (VEGFA) polymorphism can predict the prognosis in acute myeloid leukaemia patients. Br J Haematol 140: 71-79, 2008.

2. Del Bo R et al: VEGF genetic variability is associated with increased risk of developing Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 283: 66-68, 2009.

3. Ishida S et al: VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 198: 483-489, 2003.

5. ポリープ状脈絡膜血管症による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の中長期成績

北橋正康、三田村佳典、大岡恵美、山本修一

(千葉大)

研究要旨 PCV に合併した黄斑下血腫に対し、6 フッ化硫黄(SF6) (約 0.4ml) 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その中長期成績を報告する。治療後の平均経過観察期間は 11.5 \pm 6.5 カ月(6~25 カ月)であった。平均 logMAR 視力は術前 0.85 \pm 0.37、最終観察時 0.42 \pm 0.45 で有意な視力改善がみられた(P 0.01)。logMAR 視力で 0.2 以上の改善は 16 眼(80%)、不変 3 眼(15%)、悪化 1 眼(5%)であった。平均中心窩網膜厚(CFT)は術前 608.6 \pm 203.1 μ m、最終受診時 204.2 \pm 29.9 μ m と有意に減少した(P 0.001)。術後インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査(IA)所見でポリープ状病巣の消失は 8 眼(40%)、減少 10 眼(50%)、変化なし 2 眼(10%)であった。滲出性変化が残存または再燃し追加治療を要したものは 7 眼(35%)、滲出性変化は無いが残存するポリープ状病巣に予防的光凝固を行ったものが 1 眼(5%)あった。術後再出血は 2 眼(10%)にみられたが 3 カ月以内の再出血はなかった。12 眼(60%)は追加治療を要することなく経過観察出来た。中心窩下に最終受診時に滲出性変化が残存したものは 5 眼(25.0%)であった。滲出性変化の無い 15 眼で外顆粒層厚と logMAR 視力は、負の相関関係を示した。PCV に合併した SMH に対する PD と IVB 併用療法は、視力および黄斑形態の改善をもたらし、60%の症例で追加治療が不要であり有効性が示された。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に合併した黄斑下血腫(SMH)に対し、6 フッ化硫黄(SF6) (約 0.4ml) 硝子体注入による血腫移動(PD)と bevacizumab(1.25mg/50 μ l) 硝子体注入(IVB)併用療法の中長期成績を検討した。

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 CFT、外顆粒層厚(ONL)、IA 所見を術前後で後向きに検討した。IVB は IRB の承認を得て行った。

B. 研究方法

PCV に合併した中心窩を含む黄斑下血腫 20 例 20 眼に IVB 併用 PD を施行し術後数日

C. 研究結果

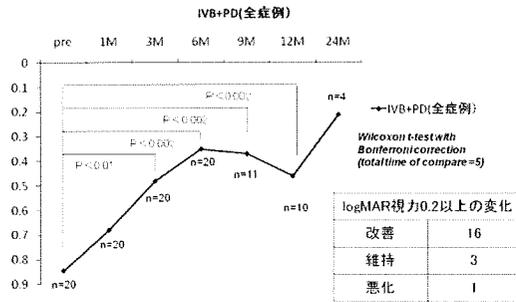


図1 logMAR 視力の経時変化

平均 logMAR 視力は、術後3ヶ月から12ヶ月まで有意な改善を認めた(図1)。術後小数視力が0.1未満は7眼(35%)、0.1-0.4は11眼(55%)、0.5以上は2眼に止まったのに対し、術後は9眼(45%)で0.5以上の良好な視力を獲得することができた。(図2)

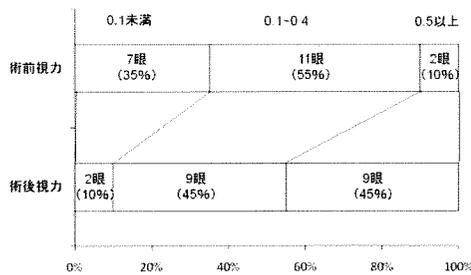


図2 視力の内訳の変化

中心窩網膜厚は術後1ヶ月から12ヶ月まで有意な減少を認めた。(図3)

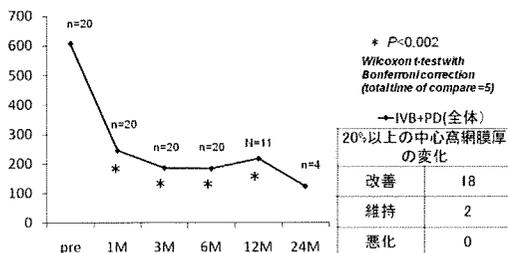
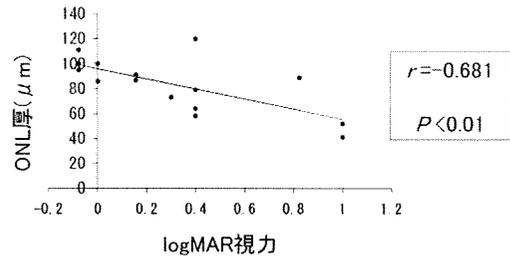


図3 中心窩網膜厚の変化

滲出性変化の無い15眼でONL厚とlogMAR視力は、負の相関関係を示した。(r=-0.681、P<0.01)(図4)

術後IA所見でポリープ状病巣の消失は8眼(40%)、減少10眼(50%)、変化なし2眼(10%)であった。滲出性変化が残存または再燃し追加治療を要したものは7眼(35%)、滲出性変化は無いが残存するポリープ状病巣に予防的光凝固を行ったものが1眼(5%)あった。術後再出血は2眼(10%)にみられたが3ヵ月以内の再出血はなかった。12眼(60%)は追加治療を要することなく経過観察出来た。最終受診時、中心窩に滲出性変化が残存したものは5眼(25.0%)であった。



*滲出性変化のない15例で検討した

図4 視力とONL厚の相関関係

D. 考察

これまで我々は、PCVに合併したSMHに対してIVB併用PDは、PD単独に比べ、再出血が少なく、短期的にはより良好な視力と黄斑形態の改善をもたらす可能性について報告してきた。SMHに対する治療としては、PDによる血腫移動後に光線力学的療法や直接光凝固を行うことが多いが、その問題点としては、出血により病変の計測が難しく、追加のタイミングが難しく、中には硝子体出血を起こし追加のタイミングを逸する症

例もあることがあげられる。しかし、IVB 併用 PD では、PD と同時に治療できタイムロスがないという利点がある。また術後早期から網膜厚を改善する点や、再出血が少ないことも PD 単独治療に比べ優れている。さらに今回の検討では、中長期的に見ても 60%の症例で追加治療を要することなく経過観察をみることができ、患者の負担も少なく有効であると思われる。

今回の検討の中で、滲出性変化のない症例においては、ONL 厚と logMAR 視力は負の相関が明らかとなり、これは、ONL の菲薄化つまり ONL の障害が強いほど視力は不良であること示す。これまで、SMH の術後評価としては、単純に中心窩網膜厚で行ってきたが、今後は ONL の形態評価を同時に行っていくことが必要であると考えられる。

E. 結論

PCV に合併した SMH に対する PD と IVB 併用療法は、中長期的にみても、視力および黄斑形態の改善をもたらすことが明らかとなった。さらに 60%の症例で追加治療が不要でありその有効性が示された。

F. 健康危険情報

PD+IVB による合併症として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 32 回日本眼科手術学会、神戸、2009

2. 北橋正康 他：黄斑下血腫に対する bevacizumab 併用ガス血腫移動術後の網膜外層形態の評価. 第 48 回日本網膜硝子体学会、名古屋市、2009

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.

6. 加齢黄斑変性に対する Pegaptanib sodium

硝子体内投与後6か月の治療成績

北川貴子、藤田京子、湯澤美都子

(日本大・駿河台)

研究要旨 矯正視力 0.5 以上の狭義加齢黄斑変性 (AMD) 14 眼およびポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) 20 眼に対して Pegaptanib sodium 0.3mg を 6 週おきに 4 回硝子体投与し、平均矯正視力、光干渉断層計 (OCT) による平均中心窩網膜厚、眼底直視下微小視野計 (MP-1) による中心 12 度以内の平均網膜感度、MNREAD-J による読書成績、フルオレセイン蛍光造影 (FA)、インドシアニングリーン蛍光造影 (IA) による病変最大径 (GLD) を投与前と投与開始 6 か月で比較検討した。また投与前後の造影所見を比較した。

6 か月経過観察できたのは 29 眼 (狭義 AMD 12 眼、PCV 17 眼) で、平均 LogMAR 視力は狭義 AMD 投与前後で (P=0.33)、PCV 投与前後で (P=0.37)。平均中心窩網膜厚は狭義 AMD 投与前後で (P=0.84)、PCV 投与前後で (P=0.65)。平均網膜感度は狭義 AMD 投与前後で (P=0.77)、PCV 投与前後で (P=0.74)。平均 GLD は狭義 AMD 投与前後で (P=0.93)、PCV 投与前後で (P=0.89) であり、いずれも有意差は認めなかった。また、投与後、狭義 AMD では蛍光造影で完全に色素漏出がとまった CNV はなく、PCV ではポリープ状病巣は 3 眼で消失、異常血管網が消失した眼はなかった。

比較的視力良好な狭義 AMD、PCV では 6 か月後、視力、網膜感度、読書成績で維持が得られたが、造影所見、光干渉断層計では改善が得られなかった。

A. 研究目的

矯正視力 0.5 以上の狭義の加齢黄斑変性 (AMD) およびポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する Pegaptanib sodium 硝子体内投与 6 か月後の成績を明らかにする。

B. 研究方法

対象は 2008 年 12 月から 2009 年 2 月に駿河台日本大学病院で Pegaptanib sodium 硝子体内投与をおこなった矯正視力 0.5 以上の AMD 34 例 34 眼。うちわけは狭義 AMD 14 眼 (男

性 12 眼、女性 2 眼。平均年齢 71 歳。罹病期間は平均 7 か月)、PCV 20 眼 (男性 13 眼、女性 7 眼。平均年齢 75 歳。罹病期間は平均 8 か月)。視力は狭義 AMD では平均 log MAR -0.1、PCV では平均 log MAR 視力 -0.15。病変の最大直径 (GLD) は狭義 AMD で 2664 μ m、PCV で 1999 μ m であった。

適応は病巣の位置が狭義 AMD では中心窩に CNV を認め、PCV は中心窩にポリープ状病巣あるいは異常血管網を認めるもので、中心窩に出血あるいは漿液性網膜剥離や網膜浮

腫などの滲出性所見を認め、過去に治療歴がないものとした。

方法は Pegaptanib sodium 0.3mg を 6 週おきに 4 回硝子体投与した。再治療の適応は視力に関わらず行い、中心窩に出血や漿液性網膜剥離などの滲出性所見が認められるものとした。検査項目は、投与前と初回投与後 6 か月に矯正視力、フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA)、インドシアニン蛍光眼底造影 (IA)、光干渉断層計 (OCT)、MNREAD-J による読書検査、眼底直視下微小視野計 (MP-1) による網膜感度を測定した。

検討項目は Wilcoxon の検定を用い、投与前後の平均視力、FA、IA による GLD、OCT による平均中心窩網膜厚、MNREAD-J による臨界文字サイズおよび最大読書速度、MP-1 による平均網膜感度を統計学的に検討した。また投与前後の造影所見を比較した。

(倫理面への配慮)

患者に造影検査、Pegaptanib sodium 硝子体内投与を行うことに関して書面によるインフォームドコンセントを得た。個人のデータを漏らさない。

C. 研究結果

6 か月経過観察できたのは 29 眼 (狭義 AMD 12 眼、PCV 17 眼) で、平均 LogMAR 視力は狭義 AMD で投与前 -0.1、投与後 -0.14 (P=0.33)、PCV で投与前 -0.15、投与後 -0.14 (P=0.37)。0.3 logMAR 以上の変化を改善または悪化としたところ、狭義 AMD では 92% で不変、8% 悪化であった。PCV では 100% 不変であった (図 1)。平均中心窩網膜厚は狭義 AMD で投与前 286 μ m、投与後 281 μ m (P=0.84)、PCV で投与前 328 μ m、投与後 295 μ m (P=0.65)。平均網膜感度は狭義 AMD 投与前後で (P=0.77)、

PCV 投与前後で (P=0.74)。3dB 以上の変化を改善または悪化としたところ狭義 AMD で 92% 不変、8% 悪化であった。PCV では 18% で改善、70% で不変、12% で悪化であった (図 2)。臨界文字サイズ、最大読書速度は狭義 AMD 投与前後で (P=0.54、P=0.25)、PCV 投与前後で (P=0.99、P=0.93)。平均 GLD は狭義 AMD 投与前後で (P=0.93)、PCV 投与前後で (P=0.89) でいずれも差がなかった。投与後、狭義 AMD では蛍光造影で完全に色素漏出がとまった CNV はなく、PCV ではポリリープ状病巣は 3 眼で消失、異常血管網が消失した眼はなかった。全例、眼局所、全身に重篤な有害事象は認めなかった。

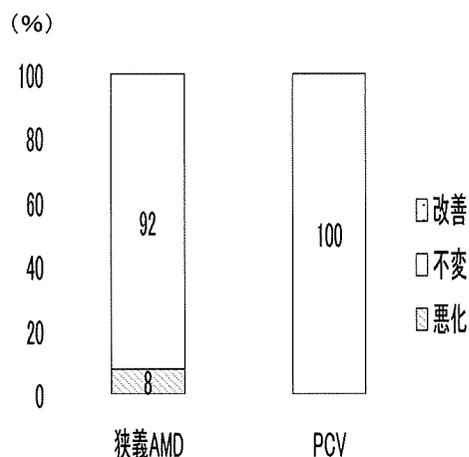


図 1 6 か月後の矯正視力の推移

0.3 logMAR 以上の変化を改善または悪化とした (%)

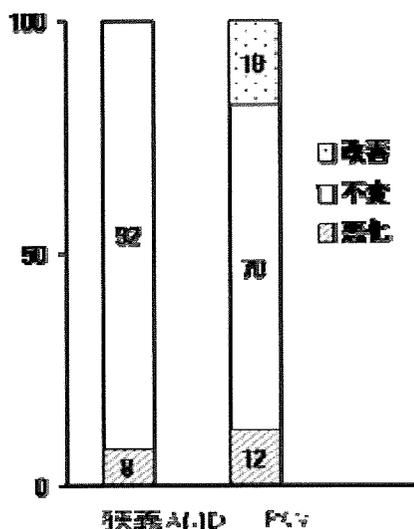


図2 6か月後の網膜感度の推移
3dB以上の変化を改善または悪化とした

D. 考察

Pegaptanib sodium 共同試験グループは、Pegaptanib sodium の6週間ごとの硝子体注射により、加齢黄斑変性患者の70%以上で1年間で臨床的に有意な視力低下が抑制されたと報告した¹⁾。今回の結果においても初回投与6か月後では平均視力は狭義AMDで92%で不変、PCVで100%で不変であり、視力の維持は確認できた。また読書成績、網膜感度においても、維持が確認できた。しかし造影所見、光干渉断層計では改善が得られず、Pegaptanib sodium 単独投与では狭義AMD、PCVともに効果は不十分であった。今後は他の抗VEGF薬や光線力学療法との併用による加療により、効果が得られるか否かを明らかにする必要がある。

また、視機能の維持は今回確認できたため、血管内皮増殖因子(VEGF)の中でも、165アイソフォームを選択的に抑制するPegaptanib sodiumは脳梗塞や心筋梗塞などの血栓塞栓性疾患の既往のある症例に対

しても、使用可能である。そのような症例に対して第一選択として使用するのがよいと考える。

E. 結論

比較的視力良好な狭義AMD、PCVでは6か月後、視力、網膜感度、読書成績で維持が得られたが、造影所見、光干渉断層計では改善が得られなかった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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. ペガプタニブナトリウム共同試験グループ: 日眼会誌 112: 590-600, 2008.

7. 光線力学的療法が関与するポリープ状脈絡膜血管症の治療成績

大久保明子、有村 昇、楠松徳子、大塚寛樹、園田祥三、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 【目的】光線力学的療法 (PDT) が介入したポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する治療成績を検討した。【対象と方法】対象は、鹿児島大学病院で PCV の診断で PDT を施行し、1年後の視力記録がある 68 症例 70 眼。レトロスペクティブに 1) 視力 2) 滲出性変化 (網膜剥離・嚢胞様黄斑浮腫) の転帰を検討した。【結果】1) 平均 logMAR 視力は、PDT 前・1年後・最終観察時でそれぞれ 0.59、0.51、0.56。2) 網膜剥離・嚢胞様黄斑浮腫は 1年後にそれぞれ 14%と 7%、最終観察時に 18%と 21%の症例にみられた。また、logMAR 視力で 0.2 以上の変化を改善または悪化とすると、1年後に改善した症例では、その後も視力は改善のままで推移する率が高い一方で、1年後に視力が悪化した症例では、その後に視力が改善する症例は少なかった。【考按】PDT が関与する PCV の治療では、最初の 1 年間に視力を改善させることがその後の視力予後を左右するかもしれない。

A. 研究目的

光線力学的療法 (PDT) はポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に有効であるとされている。研究の目的は、PDT を施行した PCV 症例で、治療後の視力と滲出性変化をレトロスペクティブに調査することである。

B. 研究方法

対象は平成 17 年 5 月～平成 20 年 10 月に PCV の診断 (日本 PCV 研究会の診断基準の確実例) で鹿児島大学病院眼科に於いて PDT を施行し、1年後の診療記録がある 68 人 70 眼 (男性 51 人; 女性 17 人)。初回 PDT 後の観察期間は平均 25 ヶ月 (12-51 ヶ月)。検討項目は 1. 視力: a) logMAR 視力 (PDT 前・1年後・最終時) b) PDT 前-1年後、および PDT 前-最終時の視力変化を logMAR 視力で 0.2 以上の変化を改善または悪化、

それ以外を不変と分類し、PDT 前-1年後の変化と PDT 前-最終時の変化の関係を調べた。2. 滲出性変化: 光干渉断層計の記録で網膜剥離 (RD), 嚢胞様黄斑浮腫 (CME) の有無 (PDT 前・1年後・最終時)。なお、最終時の視力と滲出性変化は、2 年以上経過観察した 38 眼のみで検討した。

C. 研究結果

視力と滲出性変化の結果を表 1 に示す。PCV に対する PDT は、視力は 1 年後に有意に改善するが、2 年目以降では治療前と有意差がなかった。RD は、大半の症例で治療により消失した。CME については、元々みられなかった症例にも経過と共に出現し、最終時には治療前よりも CME を有する症例の割合が多くなった。

		εSε«ó· (n=70)
logMAR éâóÖ	PDT εO	* 0.59
	l îNâ,,	0.51
	ç-èléú	0.56
RD εŽç,ó¶¶	PDT εO	79%
	ÇPiNâ,,	14%
	ç-èléú	18%
CME εŽç,ó¶¶	PDT εO	7%
	l îNâ,,	7%
	ç-èléú	21%
εçPDT é{çsâÖêî		1.96

表1 視力・滲出性変化

* 有意差あり (paired t-test)

PDT 前—1年後の視力変化と PDT 前—最終時の視力変化の関係を図1に示す。1年後に視力が改善した症例では、2年目以降も改善のままで推移する率が高かった。一方、1年後に視力が悪化した症例では、その後、改善した症例はなかった。

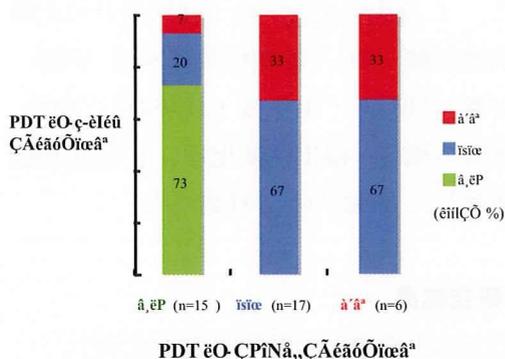


図1 PDT 前—1年後の視力変化と PDT 前—最終時の視力変化の関係

D. 考察

PCV に対する PDT では、治療後1年で視力が改善した症例ではその後の視力も改善で推移することが多い。一方、改善しなかった症例では、その後改善に転じる割合は少

なく、さらに悪化することもあるため、注意して観察が必要である。治療後1年の視力経過により、その後の視力予後がある程度予測可能であるといえるかもしれない。滲出性変化については、長期的には CME は増加する傾向にあり、PCV の治療の問題点のひとつである。

E. 結論

PCV に対する PDT は、少なくとも短期的には有効な治療法であるが、長期的には視力は治療前と有意差がなくなる。治療後1年の視力経過がその後の視力予後を左右するかもしれない。

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

1. 大久保明子 他：光線力学的療法が介入するポリープ状脈絡膜血管症の治療効果。NOW2009, 名古屋市, 2009.

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

なし

8. ポリープ状脈絡膜血管症に対する

reduced fluence PDT の一年成績

山下彩奈、白神千恵子、白潟ゆかり、白神史雄
(香川大)

研究要旨 ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に光線力学的療法(Photodynamic Therapy, PDT)は有効であるとされているが、治療後出血などの問題もあり、また日本版 PDT ガイドラインでは視力良好例では PDT 後視力低下するとされている。照射エネルギーを半減させた低照射エネルギーPDT (reduced fluence PDT, RFPDT)は、標準 PDT と比較して脈絡膜循環に対する影響が少なく、PCV の治療として効果的であり、視力良好例に対しても適用できると考えられる。

A. 研究目的

日本版 PDT ガイドラインでは、PCV ありの群は PCV なしの群に比べ、有意に平均視力の改善がみられ、また、ベースラインと比較し 12 カ月の時点で平均視力は有意に改善しており、PCV には PDT が有効であるとされている¹⁾が、PCV に対する PDT では治療後出血の問題もある。^{2), 3), 4)}

また、日本版 PDT ガイドラインでは、0.5 より良好な症例では、視力が低下するとされている。¹⁾

そこで、PCV に対し、RFPDT を行い、その一年成績について検討した。

B. 研究方法

対象は香川大学眼科で IRB の承認を得た後、2007 年 7 月から 2008 年 12 月までに RFPDT を施行し 12 か月以上経過観察のできた PCV 症例 39 眼である。

体表面積当たり 6 mg/m² のベルテポルフィ

ンを 10 分間かけて投与した後、投与開始後 15 分後に、25 J/cm² のレーザーフルエンスで RFPDT を行い、治療前、治療後 1 週、3、6、9、12 か月に視力、光干渉断層計にて経過観察を行った。治療前、治療後 1 週、3 か月にはフルオレセイン蛍光造影、インドシアニングリーン蛍光造影も施行し、その結果について検討した。

(倫理面への配慮)

香川大学医学部 IRB の承認のもと、PDT の有効性、合併症の可能性を含めて十分な説明を行い同意を得た上で治療を行った。

C. 研究結果

平均 logMAR 視力の推移は、3 か月、6 か月、12 か月ともに有意に視力は改善していた(対応のある t 検定、p<0.001) (図 1)。

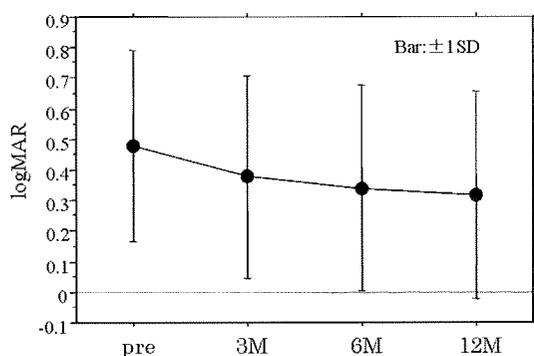


図1 LogMAR 視力の推移

logMAR0.2 以上の視力変化で改善、悪化と分けると、治療後 12 カ月の改善 54%、不変 41%であった。治療前小数視力が 0.6 以上の症例は 12 眼で、相乗平均視力は図 2 のように有意に改善していた。

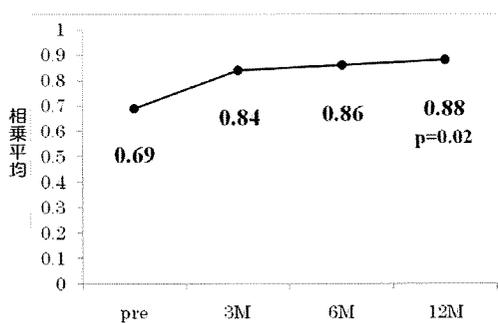


図 2. 視力良好例の平均相乗視力推移

治療後出血は 7 眼、18%に見られたが、ほとんどが 1DA 以下の小出血で、3 か月以内に吸収され、視力予後には影響しなかった。

平均治療回数は 1.3 回で、1 回の PDT で安定しているのが 28 眼 (72%)、再治療ありが 11 眼 (28%)であった。

D. 考察

過去の PCV に対する標準 PDT の報告では、Akaza ら³⁾は 12 か月後の logMAR0.2 以上の視力不変・改善の割合が 35 眼中 28 眼 (80%)、

平均 logMAR 視力はベースライン 0.67 から 12 か月後 0.69 で、Chan ら²⁾は 22 眼中 21 眼 (95%)の視力不変・改善、Kurashige ら⁴⁾は 41 眼中 35 眼で視力不変・改善したと報告している。また 12 か月間の平均治療回数は、Akaza ら³⁾が 2.2 回、Chan ら²⁾が 1.6 回であった。今回の我々の結果では、12 か月後の logMAR0.2 以上の視力不変・改善の割合は 39 眼中 37 眼 (95%)で、12 か月間の平均治療回数は 1.3 回であった。

また、日本版 PDT ガイドライン¹⁾では、ベースラインで 0.5 より良好な視力であった症例は平均視力が低下したとされているが、今回の結果では、小数視力 0.6 以上の症例でも 12 ヶ月後の視力は有意に改善していた。

また、治療後の出血について、Akaza ら³⁾は 3 眼 (9%)、Chan ら²⁾が 1 眼 (4.5%)に広範囲の網膜下出血を認めたと報告しており、加えて Kurashige ら⁴⁾は 2 眼 (5%)で硝子体出血のため、硝子体手術を行ったと報告している。それに対して、今回の結果では、治療後出血は 7 眼 (18%)に見られたものの、重篤な出血はなく、ほとんどが 1DA 以下の小出血で、3 か月以内に吸収され、視力予後には影響しなかった。

E. 結論

PCV に対する RFPDT は視力改善に有効な治療であり、視力良好例にも適用できると考えた。今後、更に症例数を増やし、長期成績の検討、ルセンティスなどの抗 VEGF 薬との比較検討が必要であると考え。

F. 健康危険情報

なし