

を実現するために安定性の高い PEG-C6-PAsp(DET) ブロック共重合体を設計した。遺伝子導入効率を調べるために C57B16 オス 8 週齢マウスにレーザー誘発性 CNV を作成し Yellow Fluorescent Protein (YFP) 発現プラスミド内包ミセルを 1、3、5 日後に静脈内投与し 7 日後に蛍光眼底造影および組織切片の蛍光顕微鏡観察により、YFP 発現を検討した。次に同様に C57B16 オス 8 週齢マウスに CNV を作成しヒト sflt-1 発現プラスミド内包ミセルを 1、3、5 日後に静脈内投与し 7 日後に脈絡膜伸展標本を作成し CNV 領域を計測した。

(倫理面への配慮)

すべての実験における動物の取り扱い、Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) で決められたガイドラインおよび東京大学の動物実験施設のガイドラインに準じて行った。

C. 研究結果

YFP ミセル静脈内注入群においては 7 日後脈絡膜進展標本において CNV 領域に YFP 蛍光が認められた。更に Western blotting 法を用い YFP タンパクの発現を確認した。又ヒト sflt-1 ミセル静脈内注入群では 7 日後コントロール群に比して、CNV が有意に抑制された((16% vs control, $P < 0.001$) 図 1)。

D. 考察

今回用いた新規全身投与型 PEG-C6-PAsp (DET) ミセルはマウス CNV に対し、高い遺伝子導入効率を有した。又 sflt-1 発現プラスミドを内包する事により CNV を有意に抑制した。全身の副作用については体重減少等

の明らかな副作用は認められなかったもの今後の検討が必要であると考えられる。

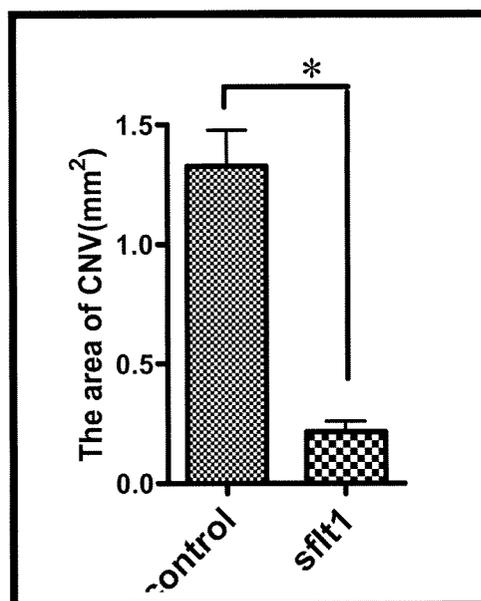


図1 CNV 面積

E. 結論

sflt-1 発現プラスミドを内包したポリプレックスミセルを用いた遺伝子治療はマウス CNV モデルに対して有効であった。今回用いた全身投与型ミセルは CNV に対する遺伝子治療において有用な非ウイルスベクターになりう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

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. Ideta R, Tasaka F, Jang WD, et al: Nanotechnology-based photodynamic therapy for neovascular disease using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett* 5: 2426-2431, 2005.

2. Nishiyama N, Iriyama A, Jang WD, et al: Light-induced gene transfer from packaged DNA enveloped in a dendrimeric photosensitizer. *Nat Mater* 4: 934-941, 2005.

3. Miyata K, Oba M, Nakanishi M, et al: Polyplexes from poly (aspartamide) bearing 1, 2-diaminoethane side chains induce pH-selective, endosomal membrane destabilization with amplified transfection and negligible cytotoxicity. *J Am Chem Soc* 130: 16287-94, 2008.

50. 狭義滲出型加齢黄斑変性に対する

ranibizumab 硝子体注射の治療成績

永井由巳、有澤章子、正健一郎、尾辻 剛、久保木香織

津村晶子、西川真生、長央由里子、高橋寛二

(関西医大)

研究要旨 狭義滲出型加齢黄斑変性 (AMD) に対して ranibizumab の硝子体注射を行い、短期治療成績を検討した。3回投与する導入療法後1か月の視力は、治療前に比してやや改善傾向を示したが有意差は認めなかった。滲出性所見は、どの脈絡膜新生血管 (CNV) のタイプでも改善したが、occult with no classic CNV は predominantly classic CNV に比べて改善が遅い傾向があり、4回目の追加治療を必要とする症例が多かった。

A. 研究目的

近年、滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) の治療として抗 VEGF 療法が主流となってきた。今回、AMD から AMD の特殊型である polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)、retinal angiomatous proliferation (RAP) を除いた、狭義滲出型加齢黄斑変性 (狭義 AMD) に対して抗 VEGF 剤の一つである ranibizumab を投与した症例の短期の成績を retrospective に検討した。

B. 研究方法

対象症例は、平成 21 年 4 月から 9 月までに関西医科大学附属枚方病院、附属滝井病院において狭義 AMD と診断し、ranibizumab 硝子体内注射 (0.5mg/0.05ml) の 1 か月毎に連続 3 回投与 (導入療法とする) し、1 か月後を観察できた 68 例 68 眼とした。平均年齢は 74.5 歳 (62~89 歳)、性比は男性 60

例、女性 8 例であった。また、今回の治療を行うまでに無治療の症例 (初回群) が 38 眼、光線力学的療法 (PDT) や bencicizumab などの抗 VEGF 療法を行った症例 (治療群) が 30 眼であった。

(倫理面への配慮)

今回検討した症例のデータ、画像から個人の特が定できないように配慮した。

C. 研究結果

対象症例群の脈絡膜新生血管 (CNV) をフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) における CNV の subtype である predominantly classic CNV (predominantly 群)、minimally Classic CNV (minimally 群)、occult with no classic CNV (occult 群) に分類すると、初回群では 17 眼、4 眼、17 眼、治療群では 12 眼、3 眼、15 眼であった。

治療前の平均小数視力は 0.20 (初回群 0.25、治療群 0.15) で、導入療法 1 か月後の全症

例の平均視力は 0.25 であった。CNV の subtype 別の治療前、導入療法 1 か月後の平均視力は、predominantly 群で 0.14、0.2、minimally 群は 0.13、0.15、occult 群は 0.3、0.35 であった (図 1)。

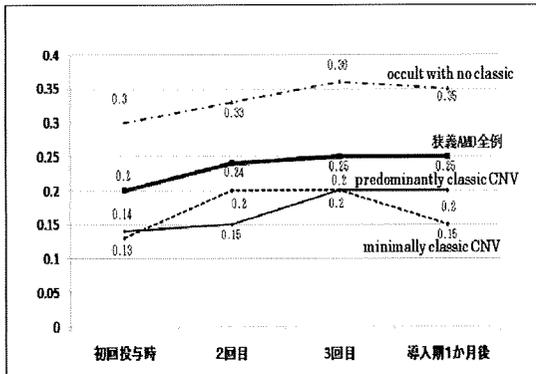


図 1: 導入期の視力変化

視力の改善度は、logMAR 視力で 3 段階以上の変化をもって改善、不変、悪化と評価したところ、全症例では 18%が改善、73%が不変で悪化は 9%であった (図 2)。

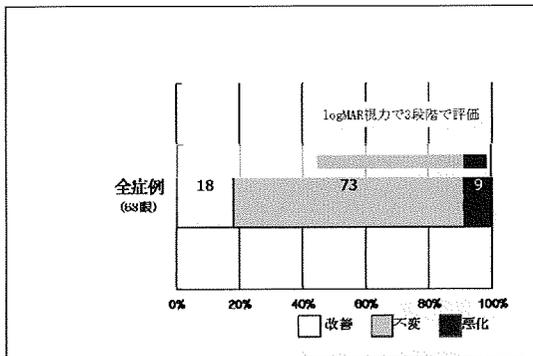


図 2: 全症例の視力改善度

CNV の subtype 別では、predominantly 群では 24%が改善、76%が不変で、minimally classic 群では 100%が不変、occult 群では 16%が改善、66%が不変、19%が悪化であった。また、初回群と治療群でみると、初回群では改善が 21%であったのに対して、知慮群では 7%と少数であった (図 3)。

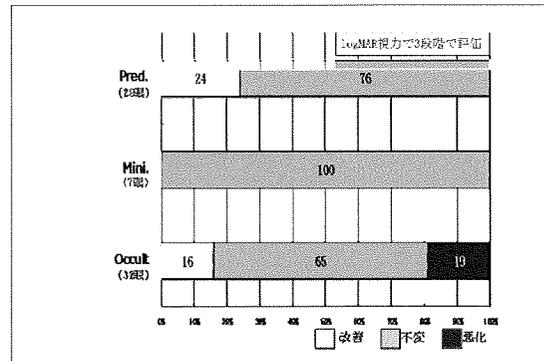


図 3: CNV subtype 別の視力改善度

OCT で滲出性所見の改善度をみると、ranimizumab 初回投与から 2 か月後 (3 回目投与時) で漿液性網膜剥離の消失は、predominantly 群で 90%、occult 群では 62%と occult 群の方が網膜剥離の残存が多かった。導入療法 1 か月後には、全症例の 89%で漿液性網膜剥離の消失をみた (図 4) 導入療法 1 か月後に追加投与 (4 回目投与) を行った症例は 10 眼 (15%) で、predominantly 群は 2 眼 (6.9%)、occult 群では 8 眼 (25%) と occult 群の方が治療回数が多い結果となった。

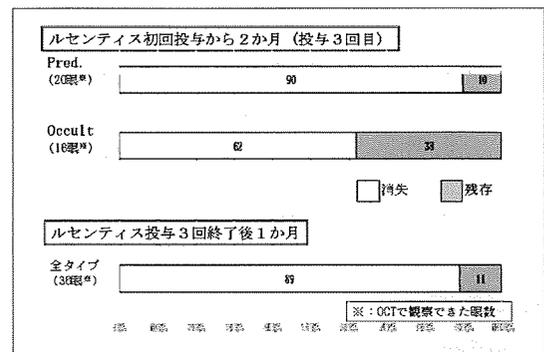


図 4: OCT でみた漿液性網膜剥離の改善度

D. 考察

滲出型 AMD の治療として抗 VEGF 治療が主流となり、海外では多数の study の結果が報告されている^{1,2,3)}。本邦でも 2009 年 3 月か

ら投与可能となり、多くの施設で投与するようになった。今回の報告は、ranimizumab を3回投与（導入療法）した後1か月後の視力、滲出性所見をみた短期の成績であるが、これまでの報告のように CNV のどの subtype でも視力の改善傾向を示した。しかしながら、全症例の経過をみるとこれまでの報告のような著明な改善はみられず、治療前の視力と比較して有意差は認めなかった。日本人における ranimizumab 治療は、海外での実施症例ほどの改善効果を認めない可能性があると思われた。CNV の subtype 別にみると、predominantly 群が minimally 群や occult 群に比して視力の改善効果は大きかった。また、logMAR 視力で3段階の変化で評価した視力の変化についても、改善したものが predominantly 群は 24%であったのに対し、occult 群は 16%と低く、更に occult 群は悪化したものが 19%あり、視力の改善度においても predominantly 群が良好な成績を示した。

滲出性所見の変化についても初回投与から2か月の時点で、漿液性網膜剥離の消失率は predominantly 群では 90%であったが、occult 群では 62%と低く、導入療法1か月後の追加投与（4回目投与）は predominantly 群が 6.9%であったのに対して occult 群が 25%と多い結果となった。

これらの結果から、occult 群の方が ranimizumab の効果がやや弱く、視力の改善度や滲出性所見の改善度が predominantly 群に比して悪いといえる。これは、occult CNV は網膜色素上皮下にあるため、硝子体内に投与した ranimizumab が網膜色素上皮層を通して網膜色素上皮下へ浸透しにくいからと考えられる。

今回は、導入期1か月後の視機能、滲出性所見から ranimizumab の効果を検討したが、今後さらに長期にわたって経過観察を行う必要があり、また CNV の subtype 別の成績から導入期および追加治療の方法について既存の治療を併用することも含めて検討する必要がある。

E. 結論

狭義 AMD に対する ranibizumab 硝子体内注射は、滲出性変化を抑制する効果を認めるが、occult with no classic CNV では導入期の3回投与では十分な効果が得られず4回目以降の追加投与を必要とする症例が多い傾向があった。

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

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. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al: Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic

Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 116: 57-65, 2009.

2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al: Ranimizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419-1431, 2006.

3. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al: A variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age related Macular Degeneration : Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148: 43-55, 2009.

51. 加齢黄斑変性に対する Ranibizumab 硝子体内投与の効果

松本容子、湯澤美都子

(日本大・駿河台)

研究要旨 本研究は、中心窩に脈絡膜新生血管を有する滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブおよび光線力学療法との併用治療とラニビズマブ単独治療との比較である。今回対象とした視力 0.1~0.7、無治療の症例 30 眼の 1 年経過では、ラニビズマブ単独治療が視力予後において併用治療よりもすぐれていた。

A. 研究目的

滲出型加齢黄斑変性に対する光線力学療法 (PDT) とラニビズマブ硝子体内投与の併用療法とラニビズマブ単独治療との効果を比較すること。

B. 研究方法

対象は、無治療の中心窩下滲出型加齢黄斑変性で、視力が 0.1 から 0.7、脈絡膜新生血管の径が 5400 μ m 未満の連続 30 例 30 眼。方法: 対象症例を 15 眼ずつランダムに 2 群に割り付け、I 群にはラニビズマブ単独治療を、II 群には併用療法を行った。I、II 群ともに、ラニビズマブは 4 週間間隔で 3 回、それ以降は毎月診察を行い、造影写真でわかる活動性の脈絡膜新生血管、病巣の拡大、新しい網膜出血、および網膜厚の増大や網膜下液が確認できた場合に追加治療をおこなった。II 群では PDT を初回治療時に併用し、以後 6、9、12 か月時に前述の基準のいずれかを満たす場合にラニビズマブと併用して追加した。経過観察は 12 か月間で、最終の ETDRS 視力、中心窩網膜厚、治療回数を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、駿河台日本大学病院の倫理委員会の承認を得て、患者本人に十分なインフォームドコンセントを行い、書面での同意をもって行った。

C. 研究結果

両群間で治療前の視力、病型、大きさ、網膜厚に統計学的な違いはなかった。平均 ETDRS 視力は I 群で +13.8 文字と治療により有意に改善したが ($P=0.0003$)、II 群では +4.9 文字と改善はしたが有意ではなかった ($P=0.31$)。平均中心窩網膜厚は両群ともに治療前よりも有意に改善した。群間比較では最終平均中心窩網膜厚に差がなかった。II 群の 1 眼で、残存した線維組織のために治療後視力が改善しなかった。II 群の 1 眼で、網膜厚の菲薄化によると考えられる視力低下がみられた。治療回数は I 群で 5.3 回、II 群で 4.3 回と統計学的な差はなかった。

	I 群	II 群
12M 視力(ETDRS)	+13.8*	+4.9
治療前 CMT (μ m)	359	425
12M CMT (μ m)	233*	163*
治療回数 (回/年)	5.3	4.3

*: $p < 0.01$ Wilcoxon signed-rank test

D. 考察

両群ともに造影所見および網膜厚は改善し、治療回数にも差がなかったことから治療は奏功したと考えられる。しかし、視力改善度に差がみられた。この理由は不明である。考えられる理由としては、PDT で脈絡膜循環が減少し、網膜電図から示唆される視細胞への変化が一時的にせよ生じている眼^{1,2} に対してラニビズマブを投与したことにより何らかの視力改善を妨げる変化を生じたことである。もうひとつは Freund らが報告しているように³ 網膜内にもう胞がある症例では PDT の際にビズダインのう胞内に貯留し、これが視細胞のダメージにつながるという考えである。今後、併用群で視力の改善が単独治療より不良であった理由を解明することが、治療の選択にあたって重要であると考えられる。

E. 結論

無治療の中心窩下滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブ単独治療は、1 年後の視力が有意に改善し、PDT との併用療法よりも優れていた。

F. 健康危険情報

すべての症例で有害事象は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

1. 松本容子：滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 単独投与と光線力学療法併用の比較. Nagoya Ophthalmic Week 2009 (第 48 回日本網膜硝子体学会総会、第 26 回日本眼循環学会、第 15 回日本糖尿病眼学会総会 合同学会)、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. Tsuchihashi T, Mori K, Peyman Get AL: Photodynamic effects on retinal oxygen saturation, blood flow, and electrophysiological function in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 29: 1450-1456, 2009.
2. Ishikawa K, Kondo M, Ito Y et al: Correlation between focal macular electroretinograms and angiographic findings after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2254-2259, 2007.
3. Freund KB, Klais CM, Eandi CM et al: Sequenced combined intravitreal triamcinolone and indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 124: 487- 492, 2006.

52. ポリープ状脈絡膜血管症に対する

ranibizumab 硝子体注射の治療成績

尾辻 剛、永井由巳、有澤章子、正健一郎、久保木香織、
津村晶子、西川真生、長央由里子、高橋寛二

(関西医大)

研究要旨 ポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy : PCV)に対する ranibizumab 硝子体内投与後の短期成績を検討した。対象は平成 21 年 4 月から 9 月までに 関西医科大学附属枚方病院、および附属滝井病院で PCV と診断し、ranibizumab の硝子体内注射の 1 か月ごと連続 3 回投与を終えた 13 例 13 眼で、ranibizumab 投与時に光線力学的療法(PDT)を併用した症例は除外した。ranibizumab 投与前の平均視力は 0.16 で、3 回投与後 1 か月の平均視力は 0.18 と有意差はみられなかった。PDT と異なり、術前視力や病変の大きさ、出血や網膜色素上皮剥離の有無で、視力変化に有意差はなかった。PCV に対する ranibizumab 硝子体内注射は、滲出性変化の抑制効果を認めるが、3 回投与の導入期終了時には十分な効果が得られず追加治療を必要とする症例が多かった。PDT が困難な症例では、ranibizumab の方がより安全に治療効果が得られると思われる。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy : PCV)に対する治療として、本邦では光線力学的療法(PDT)による治療が視力改善に有効とされ行われてきたが、治療後の大出血などで、急激に視力低下する症例もある。PCV に対する新しい治療法として、抗 VEGF 薬 ranibizumab 硝子体内投与後の短期成績を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象は平成 21 年 4 月から 9 月までに 関西医科大学附属枚方病院、および附属滝井病院で PCV と診断し、ranibizumab の硝子体内

注射(0.5mg/0.05ml)の 1 か月ごと連続 3 回投与を終えた 13 例 13 眼で、ranibizumab 投与時に PDT を併用した症例は除外した。男性 7 眼、女性 6 眼で、年齢は 56 歳～84 歳、平均 73.0 歳であった。ranibizumab 投与以前に治療歴がない初回群が 8 眼、治療歴のある治療群が 5 眼であった。治療群のうち、光線力学的療法(PDT)を行ったものが 4 眼、ポリープ状病巣の光凝固を行ったものが 2 眼であった。

これらの対象症例に対して、投与前後の視力変化を比較し、術前視力や治療歴の有無、病変の大きさ、出血や網膜色素上皮剥離の有無で、視力推移に有意差がないか検定した。

(倫理面への配慮)

PCV に対しては、本邦では PDT による治療が有効と考えられているが、ranibizumab による治療に関しては保険適応の治療であり、倫理的には問題ない。また治療の選択に際しては、PDT および ranibizumab での有効性及び既知の合併症を説明し、治療法は患者自身が選択した。

C. 研究結果

ranibizumab 投与前の小数換算平均視力は 0.16 で、ranibizumab の 3 回投与後 1 か月の小数換算平均視力は 0.18 であり、投与前と最終視力の間には統計学的有意差はみられず、視力は維持されていた。また、logMAR 視力で 0.3 以上の変化を改善、悪化としたところ、改善 1 眼 8%、不変 12 眼 92%で、悪化例はなかった。

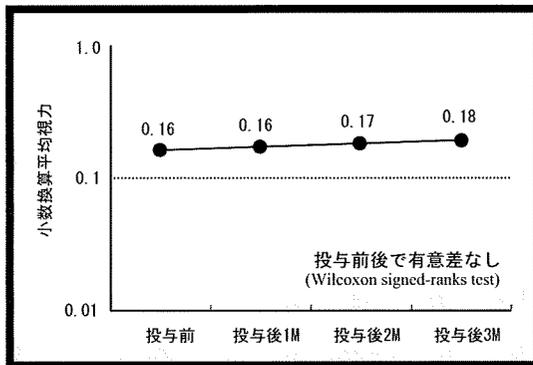


図1 視力経過

PDT では、術前視力が 0.1 から 0.5 のものがよい適応とされているが、図2のごとく、ranibizumab 投与前の視力で、投与後の視力変化に有意差はみられなかった。また治療歴の有無、最大病変直径、出血の有無、網膜色素上皮剥離の有無で視力経過を比較したが、図3のごとく有意差はみられなかった。

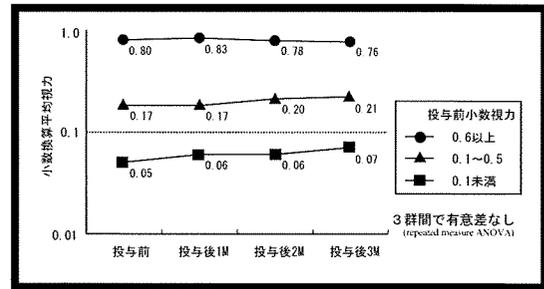


図2 投与前視力で比較した視力経過

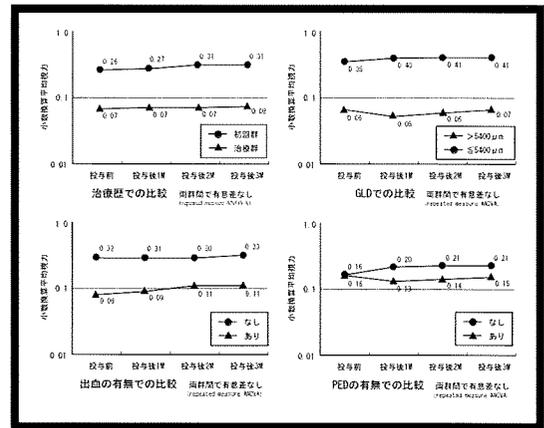


図3 治療歴の有無、最大病変直径(GLD)、出血の有無、網膜色素上皮剥離(PED)の有無で比較した視力経過

滲出性変化については、ranibizumab の 3 回投与後に消退傾向を示したものの、光干渉断層計(OCT)で見ると、病変の残存もみられた。ポリープ状病巣が残存していた症例は 13 眼中 5 眼 (38%)、漿液性網膜剥離の残存は 7 眼中 2 眼 (29%)、嚢胞様黄斑浮腫の残存は 6 眼中 2 眼 (33%) であった。このうち 4 眼 (31%) で ranibizumab の追加投与を行った。

D. 考察

PCV に対する ranibizumab 硝子体内注射は、滲出性変化の抑制効果を認めるが、3 回投与の導入期終了時には十分な効果が得られず追加治療を必要とする症例が約 3 割あり多かった。しかしながら ranibizumab 投与

によって視力は維持され、治療前視力、GLD、出血の有無、PEDの有無で視力の改善度に有意差はみられなかったことから、PDTが困難な0.5を超える視力良好例やGLDの大きすぎる症例、出血や大きなPEDの存在する症例では、ranibizumabの方がより安全に治療効果が得られる可能性があると思われる。

E. 結論

ranibizumab硝子体内注射は、PCVに対する治療としてはPDTより優れるとは言いがたい印象であったが、短期的には視力維持と滲出性変化の改善がみられ、PDTによる合併症が懸念される症例やPDT無効例には良い適応であると思われた。

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

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. Kokame GT, Yeung L, Lai JC: Continuous

anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: an Interim 6-month report. Br J Ophthalmol, Published online, 2009.

2. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB: Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 148: 70-78, 2009.

3. 齊藤昌晃, 永山大, 飯田知弘. ポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学療法の長期成績. 日眼会誌 113: 792-799, 2009.

53. ポリープ状脈絡膜血管症に対するラニビズマブ硝子体内投与

3か月の効果

森隆三郎、湯澤美都子、赤座英里子、春山美穂、李 才源

(日本大・駿河台)

研究要旨 目的は、ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対するラニビズマブ硝子体内投与 (IVR) 3か月の効果を検討することである。対象は、PCV58例 59眼。検討項目は、平均視力、視力の推移 (良好群 (視力 0.6-1.0) と不良群 (視力 0.1-0.5) に分けて検討)、黄斑所見の変化、IA 所見の変化。結果は、平均視力は良好群 29眼では治療前 logMAR 0.11、3か月 0.04 ($p=0.001$)、不良群 30眼では治療前 0.57、3か月 0.54 ($p=0.46$) で、良好群で有意に改善した。視力の推移は、良好群では全例不変、不良群では改善 6眼 (20%)、不変 21眼 (70%)、悪化 3眼 (10%) であった。黄斑部の出血は 19/26眼 (73%)、漿液性網膜剥離は 37/53眼 (63%) で消失した。中心窩網膜厚は、治療前 $274.5\mu\text{m}$ 、3か月 $185.8\mu\text{m}$ ($p<0.001$) で有意に減少した。ポリープ状病巣は 21眼 (45%) で全部あるいは一部消失、縮小し、治療前にフィブリンを伴うポリープ状病巣と出血の大きさがポリープ状病巣の変化に関係した。これらから、導入期の3回の IVR は光線力学的療法 (PDT) が推奨されない良好群では平均視力が有意に改善するので有効であると考えられた。不良群では、PDT あるいは両者の併用療法と効果を比較する必要がある。IVR はフィブリンと出血を伴うポリープ状病巣の閉塞に効果的である。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症 (Polypoidal choroidal vasculopathy; PCV) に対する治療として光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) が行われてきた。「日本版眼科 PDT ガイドライン」¹⁾では PCV は PDT 前に比較して 1年後視力が有意に改善し、PCV なし (通常の滲出型加齢黄斑変性) の群に比べ、平均視力は PDT 後 3か月の時点で有意に良く、12か月後まで持続していたため PCV は PDT の良い適応にされている。しかし、PDT 後 2年以上経過観察した教室

の Akaza らの報告では 79% で視力は維持できていたがインドシアニングリーン蛍光造影 (Indocyanine green angiography: IA) の所見では異常血管網は全例で残存、うち 62% で拡大し、ポリープ状病巣の再発も 64% にみられた²⁾。Lee らも同様に異常血管網は多くが残存しそこから新たなポリープ病巣が生じると報告している³⁾。また、PDT 後に視力低下を生じることがあり、矯正視力が 0.6 以上には推奨されていない。そこで、新しい治療法として本邦で 2009 年 3月に認可された血管内皮増殖因子阻害薬

(anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)) である ranibizumab の硝子体注射 (Intravitreal injection of ranibizumab ; IVR) を行ったのでその3か月の短期的な効果を明らかにする。

B. 研究方法

対象：導入期に1か月に1回計3回のIVRを施行したPCV58例59眼。男性44例、女性15例、年齢54-83歳(平均年齢71歳)。適応は、IAで特徴的なポリープ状病巣(PCVの診断基準の確診例)、中心窩下に異常血管網あるいはポリープ状病巣を認める、術前視力が0.1から1.0、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が認められる、過去にPCVの治療を行っていない、脳梗塞の既往がない、の全てを満たす症例である。

検討項目：平均視力(対応のあるt検定)と視力の推移(log MAR0.3以上の変化を改善あるいは悪化)を良好群(視力0.6-1.0)と不良群(視力0.1-0.5)に分けて検討、黄斑所見の変化(出血、漿液性網膜剥離、中心窩網膜厚(対応のあるt検定))、IA所見の変化(ポリープ状病巣の変化、変化と関係する治療前要因(ロジスティック回帰分析)、異常血管網の変化)について検討する。

(倫理面への配慮)

患者にIVR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。

C. 研究結果

治療前視力は、良好群29眼(49%)、不良群30眼(51%)。平均視力は良好群では治療前logMAR0.11±0.08、3か月0.04±0.13(p=0.001)、不良群では治療前0.57±

0.26、3か月0.54±0.31(p=0.46)で、良好群で有意に改善した。視力の推移は、良好群では全例不変、不良群では改善6眼(20%)、不変21眼(70%)、悪化3眼(10%)であった。黄斑部の出血は、治療前の出血の大きさが1乳頭径(Disk Diameter:DD)未満の16眼中11眼、1DD以上の10眼中8眼、計26眼19眼(73%)で消失した。漿液性網膜剥離は治療前に認めた53眼中37眼(63%)で消失した。中心窩網膜厚は、治療前274.5μm、3か月185.8μm(p<0.001)で有意に減少した。IAのポリープ状病巣の変化は、ポリープ状病巣の全て消失は13眼(22%)、一部消失は6眼(10%)、一部縮小は2眼(3%)、全て残存は38眼(65%)であった。IAのポリープ状病巣の変化と治療前の要因で関係のあった要因はポリープ状病巣のフィブリン(p=0.001)、出血の大きさ(p=0.014)、関係のなかった要因は硬性白斑であった。異常血管網の変化はなかった。

D. 考察

PCVに対する抗VEGF薬のひとつであるBevacizumabの硝子体注射の効果についてGomiらとLaiらは、滲出性の変化を減少させるが、ポリープ状病巣は遺残することから、単独投与の効果は低いと報告している(4)(5)。RanibizumabはBevacizumabに比較しVEGFへの親和性が増強されており分子量は約1/3である。PCVに対するIVRは、Reche-Frutosらの13眼3か月の報告(6)とKokameらの8眼の6か月の報告(7)があり、前者は視力が有意に改善し後者も全例で視力の維持ができています。今回の59例の多数例の検討では、視力が良好なためPDTが推

奨されない視力 0.6-1.0 では、平均視力が有意に改善することから積極的な適応になると考えられた。PDT の適応である視力 0.1-0.5 は、平均視力が有意に改善しないことから PDT あるいは両者の併用療法と効果を比較する必要があると考えた。ポリープ状病巣の変化は前者ではポリープ状病巣の消失 69%⁶⁾、後者ではポリープ状病巣の減少 33%⁷⁾ と差があるが、今回の多数例の検討では 65%は不変であった。そのなかでフィブリンと出血を伴うポリープ状病巣は、消失、縮小しやすい傾向にあった。これは教室の中静の PCV の病理所見の報告では拡張したヒアリン化脈絡膜血管からのフィブリンと血漿成分の漏出が脈絡膜組織圧を上昇させ、網膜色素上皮やブルッフ膜の崩壊・脆弱化をきたすとしており⁸⁾、フィブリンや出血を伴う病変は Ranibizumab が到達しやすい可能性があると考えた。

E. 結論

今後は、長期成績の結果が必要となるが、3 か月では PCV の IVR は視力 0.6-1.0 では視力が改善するので積極的な適応となる。視力 0.1-0.5 でも視力は改善するが、有効性については、PDT や PDT との併用療法との比較をする必要がある。フィブリンや出血を伴うポリープ状病巣は閉塞しやすい。

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. 森 隆三郎：シンポジウム「加齢黄斑変性診療の current trend」ポリープ状脈絡膜血管症に対するラニビズマブ硝子体投与、第 26 回日本眼循環学会 名古屋 2009, 12. 6

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. Tano Y: Ophthalmic PDT Study Group.

Guidelines for PDT in Japan. Ophthalmology 115: 585-585, 2008.

2. Akaza E, et al: Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 28: 717-722, 2008.

3. Lee WK, et al: Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: vaso-occlusive effect on the branching vascular network and origin of recurrence. Jpn J Ophthalmol 52: 108-115, 2008.

4. Gomi F, et al: Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol 92: 70-73, 2008.

5. Lai TY, et al: Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol 92: 661-666, 2008.

6. Reche-Frutos, et al: Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal

vasculopathy. Eur J Ophthalmol 18: 645-648, 2008.

7. Kokame GT, et al: Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: an Interim 6-month report. Br J Ophthalmol, 2009 Sep 1.

8. Nakashizuka H et al: Clinicopathological findings of polypoidal choroidal vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 49: 4729-4737, 2008.

54. 加齢黄斑変性に対する Ranibizumab 硝子体内投与後早期の

中心網膜厚の変化

白神千恵子、藤原篤之、山下彩奈、白瀉ゆかり、小林 守、白神史雄
(香川大)

研究要旨 滲出型加齢黄斑変性 (AMD) に対する Ranibizumab 硝子体内投与 (IVR) 後早期における中心網膜厚 (CRT) の変化についての報告はない。そこで、IVR 翌日から光干渉断層計 (OCT) にて CRT の測定を行い、効果出現の時期を検討した。対象は AMD 34 眼 (平均年齢 76.0 歳) で、光線力学的療法など治療歴があるものは 25 眼、初回治療は 9 眼であった。投与直前、翌日、1 週目、1 か月目に Spectralis HRA+OCT の follow up 機能を用いて、同一部位の CRT を計測した。投与直前の平均 CRT は $436.3 \mu\text{m}$ で、投与後 1 週、1 か月で統計学的に有意に減少していた (paired t-test, $P < 0.05$ を有意差とした。)。症例別にみると、投与翌日～1 週目の早期に CRT が増加したものが 9 眼 27%あり、そのうち 2 眼は 1 か月目に治療前より増悪していた。他の 25 眼の CRT は投与 1 か月後には治療前より減少した。また、IVR 後早期に CRT が増加した症例は、治療前の CRT が薄いことが有意の関連を示した (多変量ロジスティック回帰分析、 $P = 0.017$)。AMD に対する IVR は、治療後早期に CRT が増加する症例があり、今後さらに長期的に経過をみる必要がある。特に、治療前 CRT が薄い症例では逆に厚くなる可能性がある。

A. 研究目的

抗 VEGF 薬 Ranibizumab の硝子体内投与は本邦でも滲出型加齢黄斑変性 (AMD) 治療の主流となりつつあり、国内外の臨床試験にて、投与後の長期経過では平均中心網膜厚 (CRT) が有意に減少し、有効であるとされている。^{1,2} しかし、投与後 1 か月以内の早期における CRT の変化に関する報告はない。そこで、AMD に対する IVR 後 1 か月以内の早期 CRT を詳細に測定し、効果出現の時期と CRT の変化に影響する因子を検討した。

B. 研究方法

対象は、当科にて IVR を施行した AMD 34 例 34 眼で、男性 24 例、女性 10 例、平均年齢 76.0 歳である。Spectralis HRA+OCT (Heidelberg 社) の follow up 機能を用いて、IVR 直前、翌日、1 週目、1 か月目に光干渉断層検査 (OCT) を行い、ETDRS Circle 1mm 以内の平均を CRT とした。次に、IVR 後 1 週以内の早期に CRT が増加した症例に関連する因子を年齢、治療歴の有無、フルオレセイン蛍光造影における classic CNV の有無、治療前 CRT を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析にて解析した。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントをとり、IVR の合併症の可能性、有効性について同意を得た上で治療を行い、侵襲のない OCT 検査を行った。

C. 研究結果

まず、平均 CRT の推移をみると、治療前 $436.3 \mu\text{m}$ 、投与後翌日 $413.0 \mu\text{m}$ 、1 週目 $359.6 \mu\text{m}$ 、1 か月目 $336.9 \mu\text{m}$ で、1 週目、1 か月目には有意な減少をみとめた (paired t-test, $P < 0.05$ を有意差とした。)

症例別に CRT の変化を検討すると、IVR 後 1 週以内の早期に CRT が増加した症例が 9 眼 27%あり、そのうち 2 眼は 1 か月後に治療前よりも CRT が増悪していた。IVR 後 CRT が経時的に減少したのは 18 眼 53%、早期には CRT が軽減するも 1 か月後には増加したものが 7 眼 20%あったが、これら 25 眼全て 1 か月後には治療前より CRT が軽減していた。また、IVR 後早期に CRT が増加した症例は、治療前の CRT が薄いことが、有意の関連を示した。 ($P = 0.017$)

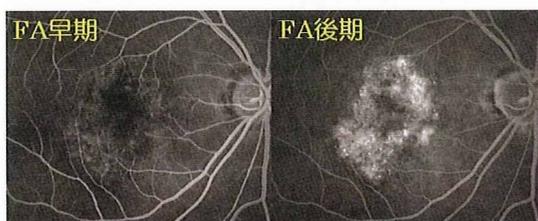


図1 IVR 後早期に CRT が増加した症例の投与前フルオレセイン蛍光造影

IVR 前の造影検査にて occult CNV の所見を示している。

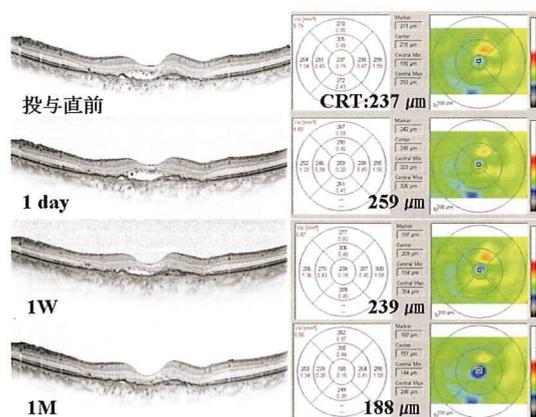


図2 図1症例の OCT の変化

IVR 翌日に CRT が $22 \mu\text{m}$ 増加し、1 か月目には減少した。

D. 考察

国内外の臨床試験では、IVR 後主に 1 か月以降の平均 CRT のみ検討されており、各症例における詳細な検討はされていない。今回、IVR 後 1 週以内に CRT が増加した症例が 27%もあり、さらにそのうち 2 眼は 1 か月目にさらに増加していたことより、今後、原因の解明や IVR 適応症例の検討が必要と考えた。

E. 結論

IVR 後早期から CRT が増加する症例は少なくなく、治療に抵抗を示す可能性もあるため、今後長期的に経過をみる必要がある。特に、治療前に CRT が薄い症例には症例では逆に厚くなる可能性があり、そのメカニズムを含めて今後の検討が必要である。

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

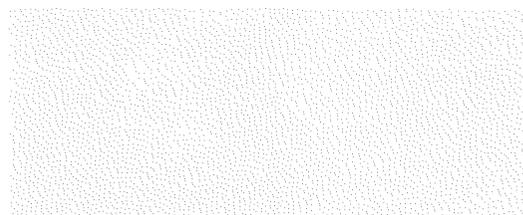
3. その他

なし

I. 参考文献

1. Kaiser PK, et al: Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 114: 1868-1875, 2007.

2. Regillo CD, et al: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. Am J Ophthalmol 145: 239-248, 2008.



2010年10月10日現在
2010年10月10日現在

55. 網膜血管腫状増殖に対するラニビズマブと

低照射エネルギー光線力学的療法の併用

白瀧ゆかり、白神千恵子、山下彩奈、藤原篤之、白神史雄
(香川大)

研究要旨 網膜血管腫状増殖 (RAP) は難治性で光線力学的療法 (PDT) 単独治療には抵抗を示す。そこで、RAP の症例 9 眼 (男性 7 例、女性 2 例、年齢 64 歳～87 歳、平均 78.9 歳) に対し、ラニビズマブ硝子体内注射 (IVR) と低照射エネルギー量 PDT (RFPDT) の併用を行い、短期治療成績を検討した。治療後 3 か月目の視力は改善 4 眼、不変 5 眼で、悪化した症例はなく、平均の中心網膜厚 (CRT) も有意に減少した ($P=0.003$: 対応のある t 検定)。細菌感染やぶどう膜炎などの合併症を生じた症例はなく、RAP に対するラニビズマブ併用 RFPDT は短期的には安全で有効であった。

A. 研究目的

網膜血管腫状増殖 (RAP) は網膜内に新生血管が存在し、嚢胞様黄斑浮腫 (CME) を認める症例が多いため、光線力学的療法 (PDT) によって感覚網膜にもダメージが加わる可能性がある。また、通常の PDT では治療後血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現が増加し、新生血管の再発を誘発するといわれており¹、通常の PDT 単独治療には抵抗を示す。感覚網膜へのダメージを少なくするために、PDT に抗 VEGF 薬やステロイド薬が併用されている²。また、PDT による VEGF の発現を抑制する目的で低照射エネルギー量 PDT (RFPDT) が行われている³。そこで、ラニビズマブ硝子体内注射 (IVR) と RFPDT の併用を行い、短期治療成績を検討した。

B. 研究方法

対象は 64 歳～87 歳、平均 78.9 歳の RAP の症例 9 例 9 眼で、男性 7 例、女性 2 例で、全例初回治療である。ラニビズマブ 0.5mg/0.05ml を硝子体内注射後、新生血管の活動性が低下し CME が軽減してくると考えられる 7～10 日後に照射エネルギーを通常の半分の 25mJ/cm² にした RFPDT を施行した。治療前にインドシアニングリーン蛍光眼底造影 (IA)、フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) を施行し、治療前と術後 1、3 か月目に視力、眼底検査、光干渉断層検査 (OCT) を行い治療効果を検討した。
(倫理面への配慮)
RFPDT は香川大学附属病院 IRB にて承認を得ており、全例において十分なインフォームドコンセントの上患者の理解と承認を得た上で施行した。

C. 研究結果

術前視力は 0.03~0.3 (相乗平均 0.08)、OCTにて中心窩網膜厚 (CRT) は 305 μm ~878 μm (平均 634.3 μm) で、病変部の最大直径は 2243 μm ~4719 μm (平均 3683.2 μm) だった。stage II の網膜色素上皮剥離 (PED) を伴わないものが 7 眼、stage II で PED を伴うものが 1 眼、stage III が 1 眼であった。log MAR 視力で 0.2 以上を変化とすると、治療後 3 か月目の視力は改善 4 眼、不変 5 眼で、悪化した症例はなく、相乗平均視力は 3 か月後に 0.13 となり、有意に視力が改善した ($P=0.007$: 対応のある t 検定) (図 1)。CRT は治療後 1 か月目から有意に減少し、3 か月目にも 190 μm ~621 μm (平均 296.3 μm) と有意に減少していた ($P<0.05$: 対応のある t 検定) (図 2)。滲出性病変の変化は、治療後 3 か月目には CME は 8 眼中 6 眼 75% で消失、SRD は 7 眼中 6 眼 86% で消失、PED は 2 眼中 1 眼では消失し、全体では滲出性病変の消失率は 78% であった。1 眼において 3 か月目に滲出性病変の再発をみとめた。また、網膜流出入血管は 8 眼 89% で閉塞した (図 3)。細菌感染やぶどう膜炎などの合併症を生じた症例はなかった。

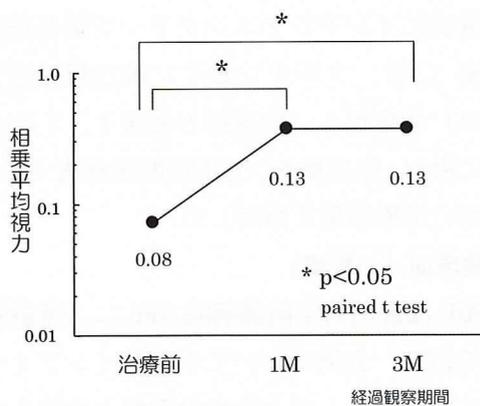


図1 視力の推移

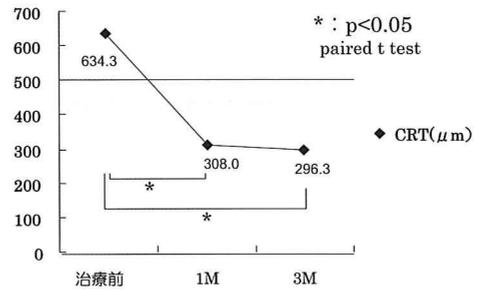


図2 CRTの推移

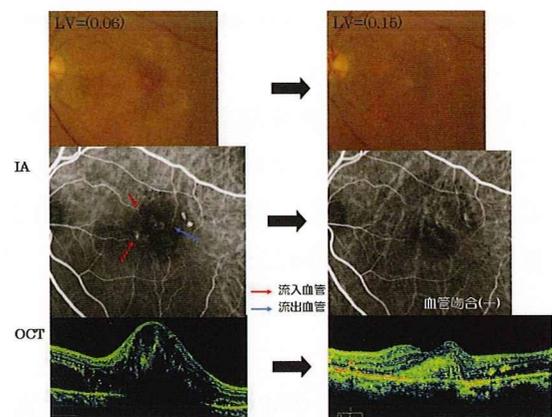


図3 stage II の症例

術前 IA にて網膜血管吻合、OCT にて著明な CME みとめていたが、治療後 3 か月で網膜血管吻合は閉塞し、滲出はほとんど消失した。

D. 考察

全例で視力維持改善し、悪化した症例はなく、平均視力は有意に改善し、CRT は有意に減少しており、以上の結果から、RAP に対する IVR 併用 RFPDT は短期経過において有効であった。また IVR に伴う合併症も認めなかった。

E. 結論

RAP に対するラニビズマブ併用 RFPDT は短期的には安全で有効である。