

び黄斑浮腫を特徴とし、Type2 は蛍光眼底造影で両眼性に淡い蛍光漏出を認めるものの血管拡張は軽度で、網膜表層のクリスタリン様物質や right-angle venules、網膜下への増殖組織進展が見られる。

これまで光干渉断層計(OCT)を用いた研究により、MacTel type2 症例で視細胞内節・外節接合部 (IS/OS)に異常をきたすことや、網膜外層が消失することが報告され、MacTel type2 では視細胞層に障害がもたらされていることが示唆されてきたが、個々の視細胞にどのような異常が生じているのかは不明であった。今回我々は、研究開発した補償光学を適用した走査型レーザー検眼鏡 (AO-SLO)を用いて MacTel type2 症例の視細胞構造について検討を行い、他のイメージング機器で得られた画像所見および視機能との関係を調べた。AO-SLO は SLO に眼球全体の収差を補正する補償光学技術 (adaptive optics: AO)を付加したもので、視細胞や網膜神経繊維・白血球動態を細胞レベルで観察することが可能な診断機器である。

## B. 研究方法

対象は健常眼 10 例 10 眼および京都大学医学部附属病院にて MacTel type2 と診断された 7 例 13 眼。AO-SLO により黄斑部を撮影し、中心窩から 0.5, 1.0mm 離れた部位における視細胞密度を測定した。また MacTel typ2 症例では同日スペクトラルドメイン OCT(SD-OCT)、蛍光眼底造影(FA)、眼底自発蛍光(FAF)、SLO 青色反射画像(CBR)、眼底視野計(MP)による計測を行い、AO-SLO 所見との比較を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、京都大学

「医の倫理委員会」の承認を得て施行した。また全例インフォームドコンセントを取得し、同意書に署名を得た。

## C. 研究結果

AO-SLO により正常眼では全例視細胞モザイク構造を示したが、MacTel type2 症例では全例輪状もしくは斑状の視細胞モザイク消失像を認めた。MacTel type2 症例では正常眼に比べ、中心窩から 0.5mm の全方向で視細胞密度の低下を認めた。AO-SLO における視細胞密度の低下は、SD-OCT における視細胞内節・外節接合部の状態と関連していた。MacTel type2 症例では全例、CBR における反射増強領域が FA における蛍光漏出領域・FAF における過蛍光領域・AO-SLO における視細胞欠損領域・MP における感度低下領域より広範囲であった。AO-SLO での視細胞欠損領域は FA における蛍光漏出領域とほぼ一致していたが、11 眼では FA で蛍光漏出のない領域まで視細胞欠損像を認め、また FA に異常を認めない極早期の症例においても斑状の小欠損像が認められた。中心窩から 1mm 耳側の領域において、早期症例(stage1・2)では進行期症例(stage3・4)に比べ、有意に視細胞密度が低下していた( $P=0.001$ )。更に中心窩から 0.5mm の位置において、視細胞密度は視力および網膜感度と相関していた( $P=0.003$ ,  $P<0.001$ )。

## D. 考察

本研究により、MacTel type2 症例で個々の視細胞に異常が出ることを初めて証明された。正常血管の領域まで視細胞欠損像を認めることから、MacTel type2 における視細胞欠損は血管異常に伴う二次的な障害ではなく、より早期の神経細胞障害が病態に関与していることが

示唆される。また stage3・4 症例では stage1・2 症例に比べて視細胞密度の低下を認めたことから、stage に応じて視細胞密度が低下することが示唆される。

今回の研究では、全症例において CBR の反射増強領域は、AO-SLO による視細胞異常や FA における蛍光漏出部位・FAF におけるブロックの低下範囲より大きい結果となった。CBR の反射増強は黄斑色素の低下やミュラー細胞の異常を示すと考えられており<sup>2</sup>、MacTel type2 は黄斑色素異常・ミュラー細胞異常から視細胞欠損が生じ、二次的に血管異常が発生すると考えられる。

#### E. 結論

AO-SLO により MacTel type2 における視細胞構造異常が明らかとなり、視細胞密度の低下が視機能の低下と関連していた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿中

##### 2. 学会発表

1. 大音壮太郎 : シンポジウム「黄斑部毛細血管拡張症の病態と治療」AO-SLO による視細胞構造異常所見. 第 49 回日本網膜硝子体学会総会、大阪、2010.

#### 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. Yannuzzi LA, et al: Idiopathic macular telangiectasia. Arch Ophthalmol 124, 450-460, 2006.
2. Charbel Issa P, et al: Confocal blue reflectance imaging in type 2 idiopathic macular telangiectasia. Invest Ophthalmol Vis Sci 49, 1172-1177, 2008.

## 7. 1 年間の経過観察期間における強度近視眼の

### 眼軸と後部ぶどう腫の変化

高橋明子、伊藤逸毅、井口優子、石川浩平、寺崎浩子  
(名古屋大)

**研究要旨** 強度近視眼の 1 年間の経過観察期間における眼軸、後部ぶどう腫の変化について検討した。

1 年の経過観察期間で眼軸は非強度近視眼では明らかな有意差はみられなかったが、強度近視眼では有意に眼軸が延長し、後部ぶどう腫形成が進行していた。この時、後部ぶどう腫は後極部でも上下左右対称に進行するのではなく、上側、耳側で進行しやすいことが判明した。

#### A. 研究目的

近視性眼底病変は視覚障害原因の上位あり<sup>1,2</sup>、近視性眼底病変<sup>3,4</sup>は中高年の強度近視眼におけるさらなる眼軸延長・後部ぶどう腫形成により発生しやすくなると推察される。そこで今回我々は強度近視眼の 1 年間の経過観察期間における眼軸、後部ぶどう腫の変化について検討したので報告する。

#### B. 研究方法

対象は近視性眼底疾患僚眼で近視性合併症を起こしていない強度近視眼 20 例 20 眼(−6 D 以上、眼軸 26.5mm 以上、平均年齢 63.4 ± 7.3 歳、−10.8 ± 2.6D)である。1 年間の経過観察期間前後に IOL マスター<sup>®</sup>を用いた眼軸長の測定、Ikuno ら<sup>5,6</sup>の方法を用い、光干渉断層計(OCT)を用いた中心窩から 3mm の上下耳鼻側の後部ぶどう腫高、網膜色素上皮長の測定を行いそれらの変化を検討した。コントロールとして非強度近視眼 21 例 21 眼(平均年齢 66.6 ± 7.7 歳 0.5 ± 2.2D)についても 1 年の

経過観察前後の眼軸長の変化をみた。

#### (倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

強度近視眼では、眼軸長は前 28.374 ± 1.104 mm、1 年後 28.457 ± 1.116 mm と有意に延長していた( $p < 0.01$ )。1 年間の伸びは 0.085 ± 0.073mm であった。後部ぶどう腫高、網膜色素上皮長は 1 年後ともに耳側、上側( $p < 0.05$ )で有意に延長しており、鼻側、下側では有意な変化はなかった( $p > 0.05$ )。コントロール群の眼軸長は前 23.398 ± 0.844mm、1 年後 23.392 ± 0.848( $p = 0.20$ )で有意な変化はなかった。

#### D. 考案

Ikuno ら<sup>6</sup>によると、近視性新生血管黄斑症(mCNV)の眼とその僚眼を比較すると、mCNV では後部ぶどう腫の鼻側の高さが有意に高いと報告されている。今回の結果では、上側・耳側が有意に延長しており、鼻側は延長しにくい

ことがわかった。よって鼻側が延長した場合、mCNV のリスクが高いかもしれない。また Saka ら<sup>7</sup>によると、強度近視(年齢 18-75 歳、n=184)の眼軸は 1 年間で平均 0.080mm 延長し(A-mode)、年齢と相関があると報告されている。今回の結果(年齢 49-80 歳)では眼軸は 1 年間で平均 0.085mm 延長し(IOL マスター<sup>®</sup>)、年齢と相関はみられなかった。これは背景の違い、対象年齢の違い、また数の違いによるものかと考えられる。更に数を増やして検討したいと考えている。

## E. 結論

近視性眼底疾患僚眼の強度近視眼では 1 年の経過観察期間で有意に眼軸が延長し、後部ぶどう腫形成が進行していた。この時、後部ぶどう腫は後極部でも上下左右対称に進行するのではなく、上側、耳側で進行しやすいことが判明した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

現在 Revise 中

### 2. 学会発表

1 年間の経過観察期間における強度近視眼の眼軸と後部ぶどう腫の変化 第 64 回日本臨床眼科学会

## 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

## 1. 参考文献

1. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK: Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev* 18, 175-187, 1996.
2. Wong TY, Foster PJ, Hee J, et al: Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 2486-2494, 2000.
3. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 91, 177-183, 1981.
4. Takano M, Kishi S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 128, 472-476, 1999.
5. Ikuno Y, Tano Y: Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 3876-3880, 2009.
6. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y: Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathological myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 3721-3725, 2010.
7. Saka N, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al: Long-term changes in axial length in adult eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 150, 562-568, 2010.

## 8. 加齢黄斑変性治療後の網膜所見の可逆性

大石明生<sup>1)</sup>、下園正剛<sup>1)</sup>、畑 匡侑<sup>1)</sup>、万代道子<sup>2)</sup>、西田明弘<sup>1)</sup>、  
高橋政代<sup>2)</sup>、栗本康夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院、<sup>2)</sup> 理化学研究所)

**研究要旨** これまでの研究で加齢黄斑変性(AMD)治療後の OCT 所見と視力との相関が示されている。術前の状態から、治療によって OCT 所見がどの程度改善するかが明らかになれば視力予後の予測につながると考えられる。今回我々は AMD 患者に対する抗 VEGF 治療前後の構造上の変化を OCT で検討し、これと視力との関連を 52 症例で検討した。

術前後で logMAR は  $0.70 \pm 0.44$  から  $0.60 \pm 0.46$  と改善、中心窩網膜厚は  $228.0 \pm 131.3 \mu\text{m}$  から  $143.4 \pm 46.3 \mu\text{m}$  と減少、IS/OS 欠損長も  $1641.1 \pm 507.6 \mu\text{m}$  から  $1417.5 \pm 648.6 \mu\text{m}$  と改善したが、ELM 欠損長は  $743.2 \pm 637.2 \mu\text{m}$  から  $812.1 \pm 691.9 \mu\text{m}$  と有意な変化を認めなかった。

術前の各因子と術後視力との検討では術前網膜厚、ELM、IS/OS 欠損長もそれぞれ弱い相関 ( $R=0.39, 0.38, 0.32$ )を示したが、術前視力( $R=0.61$ )には及ばなかった。

### A. 研究目的

これまでの研究で、加齢黄斑変性(AMD)治療後の光干渉断層計(OCT)での所見、特に外境界膜(ELM)や視細胞内節外節接合(IS/OS)の状態が視力とよく相関することが示されている。これに加えて、治療によって術前の状態がどの程度改善するかが明らかになれば、視力予後の予測につながると考えられる。そこで我々は現在の標準治療である抗 VEGF 療法によって、AMD 患者の OCT 所見がどの程度改善するかを検討した。

### B. 研究方法

神戸市立医療センター中央市民病院にて AMD に対しラニズマブの1ヶ月毎三回連続投与を受け、その後いわゆる PRN 投与(滲出性変化再燃時に再投与)を行いながら経過観察を 6 ヶ月以上続けたもののうち、

Spectral-domain OCT (Spectralis®, Heidelberg, Germany)にて詳細な評価が可能な画像の得られた 52 例 52 眼を検討対象とした。なお 50 歳未満、-6D 以上の高度近視、OCT 撮像時に 40 回以上の加算の平均が出来なかった症例、画像上中心窩が特定出来ない症例は除外している。これらの症例において中心窩網膜厚、中心窩より鼻側耳側それぞれ 1mm 以内の ELM, IS/OS 欠損長を計測した。計測は術前及び術後最も滲出性変化が改善している時点の画像で行い、これらを比較した。視力の解析は少数視力を logMAR に変換して行った。

### C. 研究結果

対象は男性 35 眼・女性 17 眼、平均年齢は  $74.8 \pm 10.5$  歳、logMAR 視力は  $0.70 \pm 0.44$  であった。治療により logMAR 視力は  $0.60 \pm 0.46$

に改善。中心窩網膜厚は術前  $228.0 \pm 131.3 \mu\text{m}$  から術後  $143.4 \pm 46.3 \mu\text{m}$  と有意な減少を示した。IS/OS 欠損長も  $1641.1 \pm 507.6 \mu\text{m}$  から  $1417.5 \pm 648.6 \mu\text{m}$  と有意に改善していた。一方 ELM 欠損長は  $743.2 \pm 637.2 \mu\text{m}$  から  $812.1 \pm 691.9 \mu\text{m}$  で有意差を認めなかった。(図)

術前の各因子はそれぞれ術後 logMAR と有意な相関を示したが(網膜厚  $R=0.39$ ,  $P=0.004$ , ELM 欠損長  $R=0.38$ ,  $P=0.006$  IS/OS 欠損長  $R=0.32$ ,  $P=0.021$ )、その程度は術前視力には及ばなかった( $R=0.610$ ,  $P<0.001$ )。

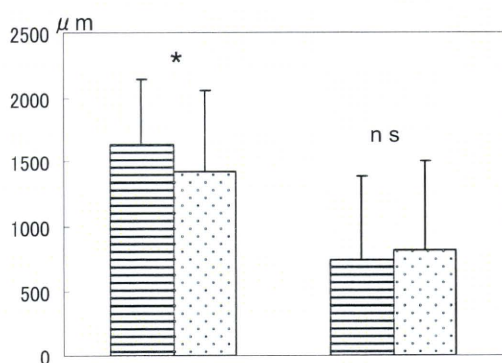


図1 IS/OS ELM  
それぞれの術前後の変化

#### D. 考察

OCT による網膜構造の評価は視機能とよく相関し、客観的であることから広く用いられており、我々もこれまでAMDの治療後において特に ELMの状態が視力とよく相関することを報告している。

今回の検討では治療前後の各所見の変化を見ることで、視力予後の予測につなげることを試みた。結果、網膜浮腫を反映した網膜厚、IS/OS については有意な改善が得られたものの、ELM の変化は明らかではなかった。ELM が OCT 上不鮮明になっている状態では視細胞の障害が強く不可逆的なものになりやすい

ことが示唆された。

術前の各因子と術後視力の相関では網膜厚、ELM、IS/OS、それぞれ有意な相関はあったものの、その相関係数は術前視力には及ばず、予後を予測する上では更に他の因子やその組み合わせの検討、解像度の向上などが必要と考えられた。

#### E. 結論

AMD に対し抗 VEGF 療法を行うことで、網膜浮腫の軽減、IS/OS の連続化が期待出来る。一方 ELM の欠損が改善することは少なく、早期治療の重要性が再認識された。また画像所見から予後を予測することは可能ではあるが、まだ精度は高くない。

#### 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

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

- Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al: Association between foveal photoreceptor

integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 148, 83–89, 2009.

2. Oishi A, Hata M, Shimozono M, et al: The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 150(1), 27–32, 2010.

## 9. 加齢黄斑変性に対する抗 VEGF 薬の硝子体内注射前後の

### VEGF 動態に関する研究

澤田 修、三宅太一郎、柿木雅志、澤田智子、川村 肇、大路正人

(滋賀医大)

**研究要旨** 加齢黄斑変性に対する抗 VEGF 薬の硝子体内注射前後の前房水 VEGF 濃度を調べた。ベバシズマブ、ラニズマブの硝子体内注射後に前房水 VEGF 濃度は減少したが、ペガブタニブでは増加した。

#### A. 研究目的

加齢黄斑変性 (AMD) に対し、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬 (ベバシズマブ、ペガブタニブ、ラニズマブ) の硝子体内注射前後で前房水 VEGF 動態を検討する。

#### B. 研究方法

AMD を有する 18 例 18 眼の前房水を、抗 VEGF 薬 (1.25mg ベバシズマブ:2 例、0.3 mg ペガブタニブ:5 例、0.5mg ラニズマブ:11 例) の硝子体内注射前後で前房水を採取した。ELISA 法を用いて前房水 VEGF 濃度を測定した。一次抗体は VEGF<sub>121</sub>、VEGF<sub>165</sub> を認識する。

#### (倫理面への配慮)

ベバシズマブの使用、前房水サンプルの採取および測定に関して、当院倫理委員会の承認を得ており、対象患者に文書により説明・同意を得ている。

#### C. 研究結果

ベバシズマブ注射前の前房水 VEGF 濃度は 83.7、219.9pg/mL で、注射 4 週後は 2 例とも測定下限 31pg/mL 以下に低下した。ペガブタ

ニブ注射前の前房水 VEGF 濃度は 35.3～142.2pg/mL ( $90.9 \pm 40.0$  pg/mL) で、注射 6 週後は 298.2～475.5 pg/mL (mean  $\pm$  SD,  $381.5 \pm 63.7$  pg/mL) で、有意に増加した ( $P=0.005$ )。ラニズマブ注射前の前房水 VEGF 濃度は 47.2～307.4pg/mL (mean  $\pm$  SD,  $125.9 \pm 77.2$ pg/mL) で、注射 4 週後は全例で測定下限以下に低下した。

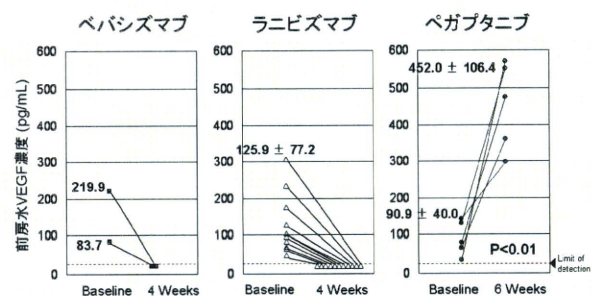


図 1 抗 VEGF 薬の硝子体注射後の前房水 VEGF 動態

	注射前 LogMAR 視力	注射後 LogMAR 視力	注射前 CFT (μm)	注射後 CFT (μm)
ベバシズマブ	0.611	0.611	329	248
ラニズマブ	0.574	0.627	308	237
ペガブタニブ	0.818	0.729	250	183

CFT: central foveal thickness

図 2 抗 VEGF 薬硝子体注射前後の logMAR 視力、中心網膜厚



#### D. 考察

今回、ペガプタニブは VEGF<sub>165</sub> と選択的に結合するので、ペガプタニブの硝子体注射後、代償性に VEGF<sub>121</sub> が増加しているのかもしれない。

#### E. 結論

加齢黄斑変性の前房水 VEGF 濃度は、ベバシズマブまたはラニミズマブの硝子体内注射後に低下したが、ペガプタニブでは増加した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M: Aqueous vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of pegaptanib or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. Retina 30(7), 1034-1038, 2010.

##### 2. 学会発表

1. 澤田修、三宅太一郎、柿木雅志、澤田智子、川村肇、大路正人: 加齢黄斑変性に対する抗 VEGF薬の硝子体内注射前後の VEGF濃度. 第48回日本網膜硝子体学会総会・第26回日本眼循環学会、名古屋、2009.

2. Sawada O, Ohji M: Aqueous humor concentrations of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal bevacizumab in age-related macular degeneration. (First Place Award) American Society of Retina Specialists 28<sup>th</sup> Annual Meeting. Vancouver, BC, Canada, 2010.

#### 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

## 10. 滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内投与の

### 6ヶ月治療成績

大島裕司、安田美穂、吉田綾子、狩野久美子、石川桂二郎、朝隈朋子、

納富昭司、安里 瞳、橋本左和子、吉田茂生、石橋達朗

(九州大)

**研究要旨** 滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内投与を行い、その6ヶ月の治療成績を報告する。平成21年4月から平成22年5月までに九州大学病院で ranibizumab 硝子体投与(0.5mg/0.05mL)を1ヶ月ごと連続3回の投与を行い、初回投与後6ヶ月以上経過観察できた滲出型加齢黄斑変性100例101眼(男性64例、女性36例、平均75.5歳)を対象とした。病型の内訳は、特殊型を除く滲出型加齢黄斑変性(AMD)51眼、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)41眼、網膜内血管腫状増殖(RAP)9眼であった。ベースラインの平均少数視力は0.29で、治療開始6ヶ月後の平均少数視力は0.4と有意に改善した( $P<0.01$ )。LogMAR視力0.2以上の変化を改善、悪化とすると改善35眼(34.7%)、不変55眼(54.5%)、悪化11眼(10.8%)であった。中心窩網膜厚の平均は、治療前394.2 $\mu$ mから6ヶ月後280.6 $\mu$ mに有意に減少した( $P<0.01$ )。治療回数は平均3.72回であった。滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内投与は治療開始後6ヶ月において視力および黄斑部形態の改善が認められ、有効な治療法であると考えられた。

#### A. 研究目的

近年、滲出型加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)に対して抗 VEGF 療法が主流になってきている。今回、滲出型加齢黄斑変性、およびその特殊型(ポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy :PCV、網膜内血管腫状増殖 retinal angiomatous proliferation :RAP)に対し、ranibizumab (0.5mg/0.05mL) 硝子体内投与の6ヶ月の治療成績を検討した。

#### B. 研究方法

平成21年4月から平成22年5月までに九州大学病院で ranibizumab(ルセンティス®)硝子体投与(0.5mg/0.05mL)を1ヶ月ごと連続3回の投与を行い、初回投与後6ヶ月以上経過観察できた滲出型加齢黄斑変性およびその特殊型100例101眼(男性64例、女性36例、平均75.5歳)を対象とした。病型の内訳は、特殊型を除くAMD51眼(AMD群)、PCV41眼(PCV群)、RAP9眼(RAP群)であった。初回投与時をベースラインとして、治療開始6ヶ月後の治療成績を検討、比較した。視力に関してはLogMAR視力0.2以上の変化を改善、悪

化として検討した。初回投与 3 ヶ月後以降(維持期)における追加投与はラニビズマブ治療指針策定委員会の基準に従い施行した<sup>1)</sup>。

(倫理面への配慮)

患者に ranibizumab 硝子体投与による治療を行うことに関して十分なインフォームドコンセントを行い、書面による同意を得た。

C. 研究結果

病型別に治療前背景を比較すると年齢、性別、前治療の有無に関しては AMD、PCV、RAP の 3 群間に有意な差は認められなかったが、治療前平均小数視力は、AMD:0.25、PCV:0.37、RAP:0.19 と PCV 群が一番良好で治療前視力に差が認められた(P=0.0069)(図1)。

		AMD (n=51)	PCV (n=41)	RAP (n=9)	Total (n=101)	P value
性別	男性	34 (66.7%)	26 (63.4%)	5 (55.6%)	64	0.80
	女性	17 (33.3%)	15 (36.6%)	4 (44.4%)	36	
年齢(歳)		76.5	73.7	78.1	75.5	0.103
治療前視力 (logMAR)		0.25 (0.7652)	0.37 (0.5352)	0.19 (0.8624)	0.29 (0.6805)	0.0069*
前治療の有無	PDT	8 (15.7%)	7 (6.9%)	4 (44.4%)	19 (18.8%)	0.0773
	PC	2 (3.9%)	3 (7.3%)	0	5 (4.9%)	
	Radiation	0	0	1 (11.1%)	1 (0.99)	
他の抗 VEGF薬		3 (5.8%)	0	0	3 (2.9%)	

図1 治療前背景

6 ヶ月後の視力変化は全症例で改善 35 眼 (34.7%)、不変 55 眼(54.5%)、悪化 11 眼 (10.8%)であり、約 9 割の症例で視力を維持することができた。病型別に比較すると AMD、PCV、RAP 群の間で有意な差は認められず、Ranibizumab 硝子体注射による視力改善効果は3群間で同等であった(P=0.7111)(図2)。

	視力変化 [n (%)]			P
	>0.2 logMAR VA 改善	+/- 0.2 logMAR VA 不変	>0.2 logMAR VA 悪化	
AMD	20 (39.2%)	27 (52.9%)	4 (7.9%)	0.7111
PCV	12 (29.3%)	23 (56.1%)	6 (14.6%)	
RAP	3 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)	
Total	35 (34.7%)	55 (54.5%)	11 (10.8%)	

図2 治療6ヶ月後の視力変化

光干渉断層計(OCT)による治療開始後6ヶ月後の中心窩網膜厚は全体で有意に改善が認められ(P<0.0001)、病型別では AMD 群(P<0.0001)、PCV 群(P<0.0001)と有意に改善していたが、RAP 群では明らかな改善は認められなかった(P=0.3531)(図3)。

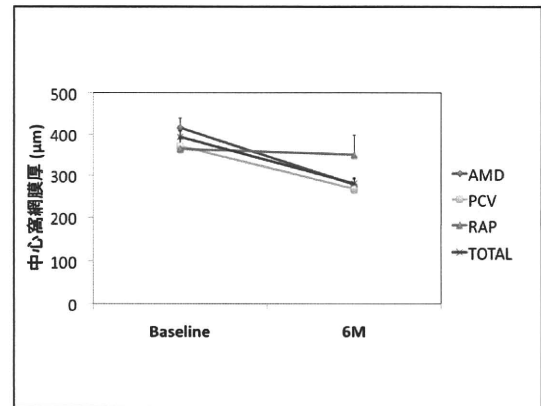


図3 中心窩網膜厚の変化

6ヶ月間におけるranibizumab 硝子体内投与回数は、導入期の3回を含んで、全症例で平均3.72回であった。AMD 群は平均3.73回、PCV3.65回、RAP 群4.0回で、RAP 群の治療回数が最も多かったが、他の2群と比して差は認められなかった(P=0.5367 ANOVA)(図4)。

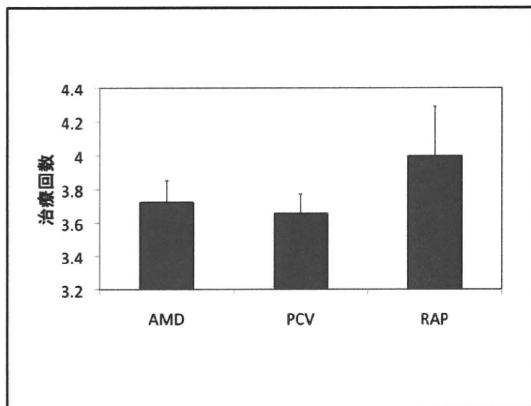


図4 6ヶ月間における治療回数

#### D. 考察

滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab をはじめとする抗 VEGF 療法は近年治療の主流となっており、海外においてもその有用性が数多く報告されている<sup>2)</sup>。本邦でも ranibizumab が 2009 年 3 月から使用可能となり数多くの施設で用いられるようになった<sup>3)</sup>。今回の報告は、滲出型加齢黄斑変性およびその特殊型に対して ranibizumab 治療開始後 6 ヶ月での短期治療成績であるが、これまでの海外の報告同様に、全病型において約 90% の症例で視力維持が可能であり、約 35% の症例では視力改善が認められている。当初、日本人に多い PCV に対しての治療効果は不安視されていたが、特殊型を除く AMD と同様に視力、および黄斑形態の改善が認められ、その有用性が確認された。しかし、滲出性病変の改善が認められるものの、ポリープ状病巣や異常血管網が残存している症例が多く、今後の長期経過を注意深く検討していく必要があると考えられる。

#### E. 結論

滲出型加齢黄斑変性およびその特殊型に対する ranibizumab 硝子体内投与は、視力維持、黄斑形態の改善が得られ、短期的には有効な治療法である。

#### 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

1. 大島裕司、他：滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内投与の 6 ヶ月治療成績. 第 64 回日本臨床眼科学会、神戸市、2010.

#### 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. 田野保雄、大路正人、石橋達朗、他：ラニビズマブ（遺伝子組み換え）の維持期における再投与ガイドライン. 日眼会誌 113、1098-1103、2009.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al: Ranibizumab for neovascular

age-related macular degeneration. N Engl J Med 355(14), 1419-1431, 2006.

3. Tano Y, Ohji M: EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol 88, 309-316, 2010.

## 11. 滲出型加齢黄斑変性に対する

### ranibizumab 硝子体内投与の 12 か月後成績

永井由巳、尾辻 剛、有澤章子、正健一郎、西川真生、平本裕盛、  
津村晶子、津田メイ、長央由里子、久保木香織、高橋寛二  
(関西医大)

**研究要旨** 滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対して ranibizumab の硝子体注射を行い、注射 12 か月後の治療成績を検討した。対象全症例における3回投与する導入療法 12 か月後の視力は治療前に比して有意に低下した。病型別では Typical AMD は有意な視力低下、PCV は維持という結果であった。CNV の subtype 別に検討すると、occult with no classic CNV は predominantly classic CNV に比べて改善が遅い傾向があり、12 か月における治療回数は 5.3 回と多かった。

#### 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 の分類における Typical AMD と、その特殊型である polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) に対して抗 VEGF 剤の一つである ranimizubab を投与した症例の 12 か月後の成績を retrospective に検討した。

#### B. 研究方法

対象症例は、平成 21 年 4 月から 11 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 AMD と診断し、ranimizubab 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、12 か月後を観察できた 80 例 81 眼である。そのうち、Typical AMD は 65 例 65 眼、PCV は 15 例 15 眼であった。全症例の平均年齢は 74.1 歳(56~92 歳)、性比は男性 66 例、女性 14 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 bencimizumab などの抗 VEGF 療法を行った症例(治療群)が 43 眼であった。

#### (倫理面への配慮)

今回検討した症例のデータから個人の特定ができないように配慮した。

#### C. 研究結果

Typical AMD 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、15 眼、1 眼、15 眼、治療群では 16 眼、4 眼、15 眼であった。

全症例の平均小数視力の推移は治療前が 0.21、12 か月後は 0.17 と低下していた。Typical AMD 群も治療前は 0.22、12 か月後は 0.17 と低下、PCV 群は治療前が 0.18 で 12 か月後 0.18 と維持していた(図 1)。

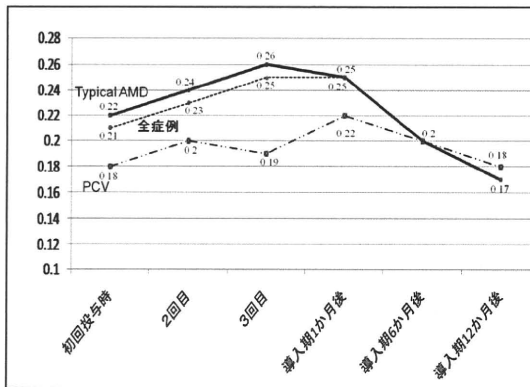


図 1: 全症例の視力変化

Typical AMD 群における CNV subtype 別に治療前と 12 か月後の視力をみると、predominantly 群は 0.22、0.17、minimally 群は 0.14、0.12、occult 群は 0.32、0.19 で、occult 群が有意な低下を示した(図 2)。

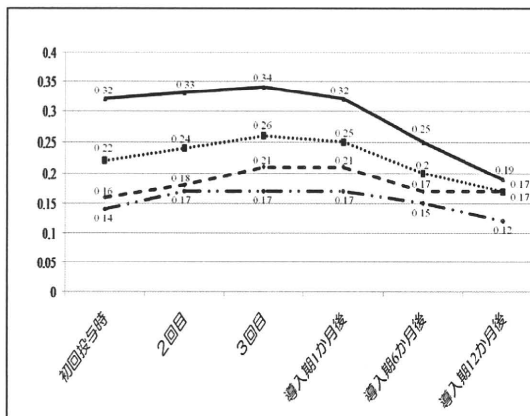


図 2: CNV subtype 別の視力変化

視力 12 か月後の視力の変化は、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 13%が改善、61%が不変、悪化は 26%で、Typical AMD では、改善が 12%、不変が 59%、悪化が 29%、PCV では改善は 7%、不変は 67%、悪化は 26%であった。(図 3)。

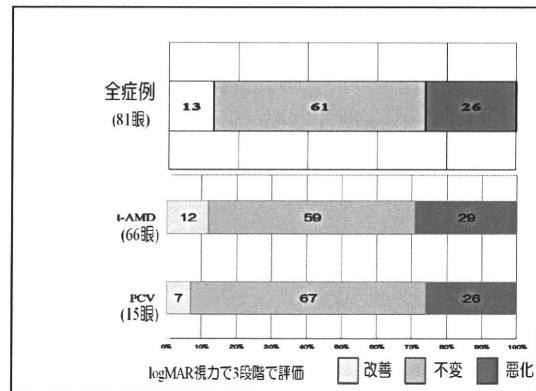


図 3: AMD 全例の 12 か月後の視力変化

Typical AMD における CNV の subtype 別では、predominantly 群では 19%が改善、65%が不変、16%が悪化で、minimally 群では 20%が改善、40%が不変、40%が悪化、occult 群では 7%が改善、57%が不変、36%が悪化と occult 群では視力が改善した症例は少なかった(図 4)。

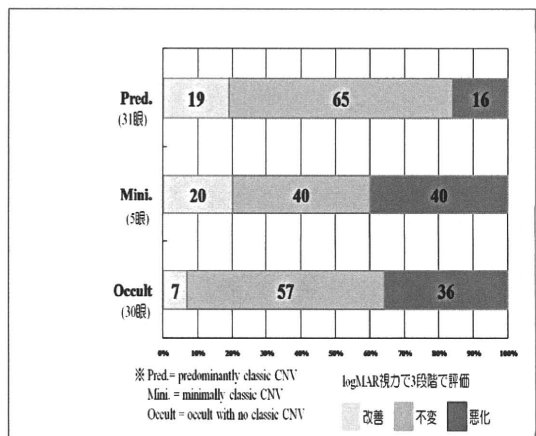


図 4: CNV subtype 別の視力改善度

また、初回治療群と既治療群とでみると、Typical AMD では初回治療群と既治療群とでは改善した症例の割合に差はなかったが、PCV では初回治療群では改善 14%認めたものの悪化が 43%と多く、既治療群では改善した症例を認めず約 9 割が不変という結果であった(図 5)。

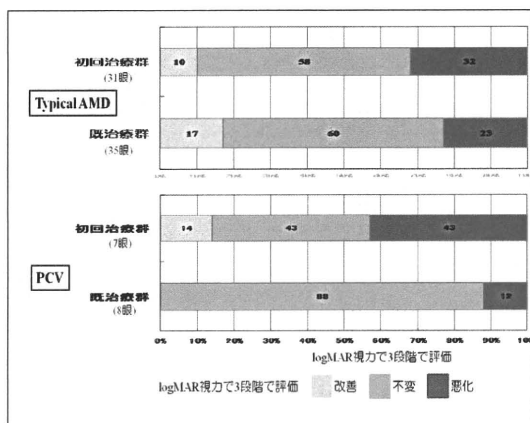


図 5: 前治療の有無による成績

滲出性所見の変化について OCT で漿液性網膜剥離の残存についてみると、導入期1か月後において Typical AMD における predominantly 群と minimally 群は網膜剥離は消失していたのに対して、occult 群と PCV 群とは 20%、27%の多く症例に網膜剥離の残存を認めた。これらの残存する滲出性所見を認めた症例に対して、追加治療を行った(図 6)。

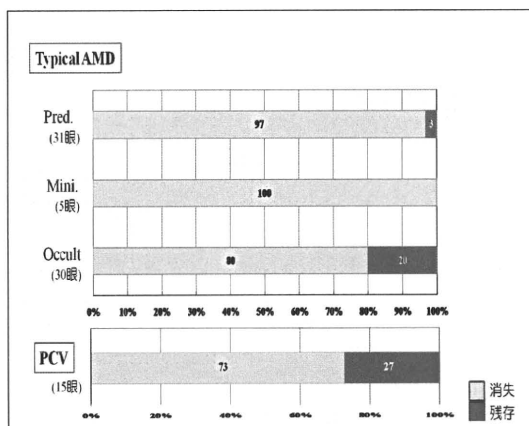


図 6: 初回投与 3 か月後における滲出性所見の改善度 (OCT でみた網膜剥離の消失度)

12 か月間における治療回数については、Typical AMD は 4.3 回、PCV では 4.8 回で PCV が多い傾向があった。Typical AMD における CNV の subtype 別でみると、predominantly 群 4.0 回、minimally 群は 4.2 回と差がなかったの

に対して occult 群では 5.3 回と多かった。

#### D. 考察

滲出性 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<sup>1,2,3,4)</sup>。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 12 か月後の視力、滲出性所見をみた成績であるが、これまでの報告のような視力の有意な改善はみられず、CNV の subtype 別でみても occult CNV は有意差を持って低下していた。

今回の視力の経過が良くなかった原因については以下のようないくつかの理由が考えられる。

まず、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考えられる。これは昨年報告した導入期 1 か月後の短期の治療成績を検討した際にも、predominantly CNV 群のみが有意に改善した以外は治療開始前と比べて視力維持という結果であったことから考えられる理由と思われる。

二番目には、維持期に入ってから追加投与回数が少なく、12 か月における投与回数がかつたことが視力の改善が芳しくなかった原因になったと思われる。これまでの海外の報告では維持期に入っても毎月投与しているものも多く、それらのスタディは視力の改善効果が高い結果となっている。今回の成績では、Typical AMD 全体で 4.3 回の投与と維持期に 1.3 回しか投与していないことになり、維持期に 3 か月毎に投与として 12 か月後に視力の低下を示した PIER study<sup>4)</sup>よりも少ないことから、視力が低下する



結果となったのではないかとと思われる。

三番目の理由として、維持期における外来再診時に滲出の再燃を認めて追加投与を行う必要があった際にでも、昨今の硝子体注射を行う患者の増加による予約がかなり先まで詰まっていたり、事前に抗生剤の点眼をしていないといけなかったりで診断から投与まで数週間空いてしまうことが多く治療を行う時期が遅れがちになったことも挙げられる。この点は予約の取り方や、事前の抗生剤点眼の必要性も含めて検討する必要があると思われる。

滲出性所見の変化についても導入期1か月後に網膜剥離の消失率は、Typical AMD における predominantly 群が 100%であったのに対して occult 群は 80%と低く、また FA で occult type を示すことが多い PCV も網膜剥離の消失率は 73%と低い結果であった。このことと、治療回数が occult CNV では 5.3 回、PCV 群は 4.8 回と多い傾向があったことを合わせて考えると、網膜色素上皮下の病変には、硝子体内に投与した ranimizumab が網膜色素上皮層を通して浸透しにくいのではないかと考えられる。

今回は、導入期 12 か月後の視機能、滲出性所見から ranimizumab の効果を検討した。今回の結果から今後さらに長期にわたって経過観察を行う必要があること、また CNV の subtype 別の成績から維持期における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

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、12 か月後の視力はやや低下する傾向を示し、特に occult CNV や PCV などの網膜色素上皮病変では視力は低下し、治療回数も多くなる傾

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

永井由巳、他：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. 第 114 回日本眼科学会総会、名古屋、2010.

## 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.

4. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, 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.

## 12. 加齢黄斑変性における視力良好例に対する

### ラニズマブ硝子体内投与

新田恵里、山下彩奈、白瀧ゆかり、白神千恵子、白神史雄  
(香川大)

**研究要旨** 加齢黄斑変性(AMD)に対するラニズマブ硝子体内投与(IVR)に関する従来の多施設臨床試験では、矯正視力 0.6 未満(73 文字以下)の症例に限られていた。そこで、今回矯正視力 0.6 以上の症例に対する IVR の 6 か月成績を後ろ向きに検討した。対象は PrONTO Study に準じて IVR を施行した、治療前矯正小数視力が 0.6 以上の 25 例 25 眼で、治療前、治療後 1 か月、2 か月、3 か月、6 か月の矯正視力、光干渉断層検査(OCT)による中心窩網膜厚(CRT)を後ろ向きに検討した。平均 logMAR 視力は、治療前、1 か月、2 か月、3 か月、6 か月で、それぞれ、0.13、0.10、0.09、0.09、0.09 であり、いずれの間にも有意差はなかった(対応のある t 検定)が、ETDRS 換算で 3 文字の改善を認めた。視力変化は、logMAR0.3 以上を有意の変化とすると、1 眼で改善、残りの 24 眼では不変で、悪化した症例は無かった。AMD に対する IVR は、0.6 以上の視力良好例にも適用可能である。今後長期の成績を検討する必要があるが、良好な視力を維持できる可能性がある。

#### A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)に対するラニズマブ硝子体内投与(IVR)は、視力低下を防ぎ、最高矯正視力を改善させるとされている<sup>1-3</sup>。しかし、視力良好例に対する IVR の効果の報告はない。そこで、矯正少数視力 0.6 以上の症例に対する IVR の 6 か月成績を後ろ向きに検討した。

治療前、治療後 1 か月、2 か月、3 か月、6 か月の矯正視力、光干渉断層検査(OCT)(Cirrus OCT:Carl Zeiss)による中心窩網膜厚(CRT)を後ろ向きに検討した。

#### (倫理面への配慮)

全例で十分なインフォームドコンセントをとり、患者の理解と書面による承認を得たうえで施行した。

#### B. 研究

対象は PrONTO Study<sup>4</sup> に準じて IVR を施行した症例のうち、治療歴がなく、治療前矯正少数視力が 0.6 以上の 25 例 25 眼、男性 15 例、女性 10 例である。年齢は中央値 77 歳(57~90 歳)。

#### C. 研究結果

治療前の矯正小数視力は中央値 0.7 (0.6~1.2)、通常の AMD が 14 眼、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)が 11 眼であった。フルオレセイン蛍光眼底造影所見での内訳は、フルオアレギーの 2 眼をのぞいた病変の最大直径

(GLD)が平均  $3936.7 \pm 1740.5 \mu\text{m}$  ( $1304 \sim 7806 \mu\text{m}$ ) で、predominantly classic が 2 眼、minimally classic が 5 眼(PCV:2 眼)、occult with no classic が 16 眼(PCV:8 眼)であった。治療成績は、平均 logMAR 視力は、治療前、1 か月、2 か月、3 か月、6 か月で、それぞれ、0.13、0.10、0.09、0.09、0.09 であり、いずれの間にも有意差はなかった(対応のある t 検定)が、ETDRS 換算で 3 文字の改善を認めた(図 1)。また通常の AMD と PCV を分けると、どちらも有意差はないものの通常の AMD で視力が改善する傾向があった(図 2,3)。治療前後の視力変化は、logMAR0.3 以上を有意の変化とすると、1 眼で改善、残りの 24 眼では不変で、悪化した症例はなかった。

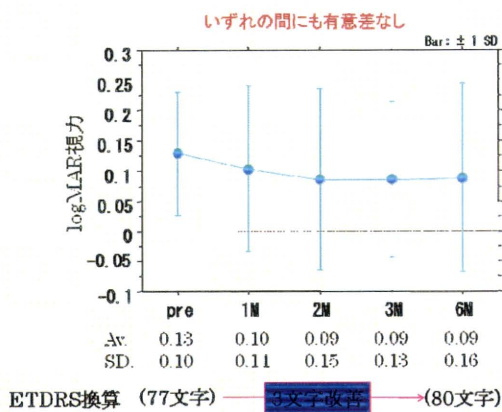


図 1 平均 logMAR 視力の推移

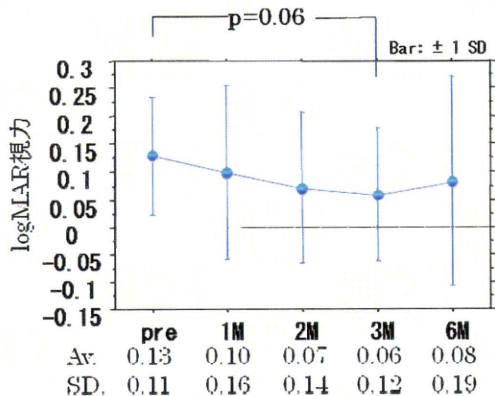


図 2 通常の AMD の平均 logMAR 視力の推移

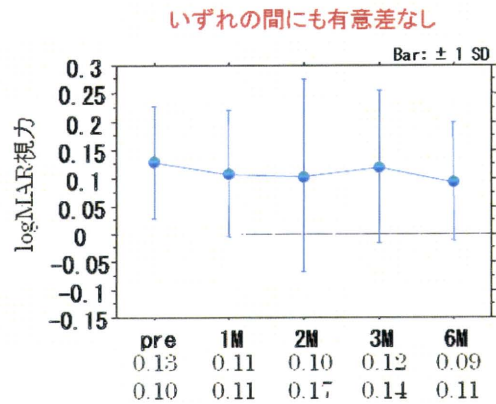


図 3 PCV の平均 logMAR 視力の推移

平均 CRT は治療前、1 か月、2 か月、3 か月、6 か月で、それぞれ、321.5、248.7、232.5、232.2、266.0  $\mu\text{m}$  で、治療後 1,2,3,6 ヶ月、いずれの時点でも有意に改善していた。(3 か月:p=0.004、6 か月:p=0.02;対応のある t 検定)(図 4)。治療回数は、3 回 16 眼、4 回 7 眼、5 回 2 眼で平均 3.44 回であった。

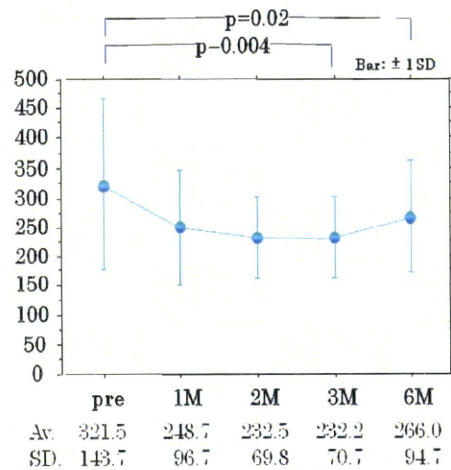


図 4 平均 CRT の推移

#### D. 考察

これまで視力良好な AMD 症例に対する IVR の効果の詳細な検討はなされていなかったが、今回の 25 例の検討で、治療前と治療後の視力変化は、logMAR0.3 以上を有意の変化とす