

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ことより、視力低下を防ぎ、視力の維持が期待できると考える。

E. 結論

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。

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, et al: ANCHOR Study Group. 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, et al: Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular

Degeneration. *N Engl J Med.* 355, 1419-1431, 2006.

3. Tano Y, Ohji M: EXTEND-I Study Group. 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.

4. Lalwani GA, 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, 43-58, 2009.

13. 加齢黄斑変性におけるラニビズマブ投与後早期の

滲出不変例の短期予後

藤原篤之、白神千恵子、山下彩奈、白瀧ゆかり、新田恵里、白神史雄
(香川大)

研究要旨 滲出型加齢黄斑変性 (AMD)に対するラニビズマブ硝子体内投与 (IVR)後1週間以内の中心網膜厚 (CRT)の変化と短期経過を検討した。対象はAMD66眼で、治療歴あり群が31眼、なし群が35眼であった。CRTは初回投与直前、翌日、1週目、以後、毎月の投与直前、連続3回投与1か月目に測定した。治療歴あり群のIVR後1週間以内のCRTで、減少が21眼(67.7%)、不変が10眼(32.3%)であった。治療歴なし群は、減少が22眼(62.8%)、不変が12眼(34.3%)で、初回直前より増加が1眼(2.9%)であった。IVR後翌日からCRTが不変および増加であったのは21眼(91.3%)、1週目は2眼(9.5%)であった。初回と比較した連続3回投与1か月目のCRTは、両群で減少例が有意に減少していた。IVR後早期にCRTが不変、増加する症例はラニビズマブのnon-responderである可能性がある。

A. 研究目的

AMD治療として、ラニビズマブ(ルセンティス®)硝子体内投与(IVR)が近年、主流となっている。IVRに関する臨床試験¹⁾²⁾で、投与後1か月以降の平均中心網膜厚(CRT)についての検討がなされ、長期予後が報告されているが、IVR後早期におけるラニビズマブの影響についての詳細な報告はない。

そこで、IVR反復投与を施行した症例を対象に1週間以内のCRTの早期変化と、その後の経過の特徴、短期予後への影響を検討した。

B. 研究方法

対象は、2009年7月から2010年11月までにIVRを施行したAMD66眼(75.5±7.7歳)である。通常のAMDが39眼、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)が19眼、網膜血管腫状増殖(RAP)が8眼であった。

CRTは、Spectralis HRA + OCTのFollow up機能で、初回直前、翌日、1週目、毎月の投与直前、連続3回投与1か月目に測定した。そして、投与直前と比較した1週目以内のCRTの変化を、±50 μmを基準に減少、不変、増加に分類した。

(倫理面への配慮)

IVR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および、検査を行った。

C. 研究結果

初回IVR後1週間以内のCRTは、治療歴あり群で、減少が21眼(67.7%)、不変が10眼(32.3%)であった。治療歴なし群は、減少が22眼(62.8%)、不変が12眼(34.3%)で、増加が1眼(2.9%)であった。(図1)

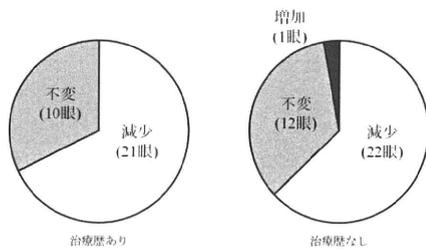


図1 初回投与後早期のCRTの変化

初回投与直前と比較した連続3回投与1か月目のCRTとlog MAR VAを、減少例と不変および増加例に分類して検討した結果、CRTは治療歴あり群、なし群ともにCRT減少例において連続3回投与1か月目のCRTが有意に減少していた ($P < 0.05$, paired t-test) (図2)。log MAR 視力は、両群ともに有意差はなかったが、減少例においてともに改善する傾向にあった (図3)。

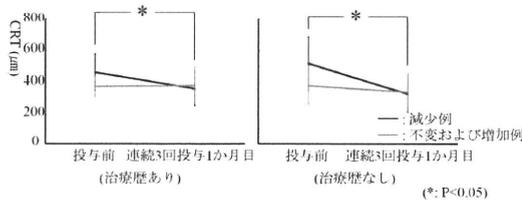


図2 連続3回投与1か月目のCRT

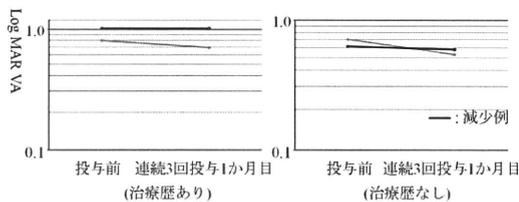


図3 連続3回投与1か月目のlog MAR VA

D. 考察

近年はAMD治療としてラニビズマブ反復投与が主流になっており、長期予後を検討した結果、視力改善の期待できる治療薬剤として報告されている^{1~3)}。

しかし今回、初回IVR後1週間以内の早期にお

けるCRTに注目して詳細に検討したところ、34.8%の症例においてCRTは不変、あるいは増加しており、特に、投与翌日にCRTが減少した症例は39.1%のみで、IVR後早期に滲出が改善しない症例が比較的多いことが明らかとなった。それらの症例のその後の経過について検討した結果、経時的にCRTが減少した症例と比較して、連続3回投与1か月目のCRTの減少が有意に少ないことや、視力の改善が悪い傾向にあることが明らかとなった。つまり、それら34.8%の症例は、IVR治療に抵抗を示すnon-responderである可能性があった。ラニビズマブは全てのVEGF isoformを阻害し、分子量は約50kDaと他の薬剤と比較して小さいため、硝子体内投与後の組織移行性が良好である。そして、眼内半減期が短くなるとされており、全身移行した場合の半減期も短いため安全性が高いとされている。さらにFc部位が欠損していることにより、眼内投与によるぶどう膜炎の合併症が少なくなると考えられている。しかし、薬剤そのものの副作用以外にも、薬剤注入による一時的な眼圧上昇へ影響するとの報告⁴⁾があるように、硝子体内注射の操作自体が炎症を惹起してVEGFが増加し、血管透過性の亢進を伴って結果的にCRTの増加している可能性も考えられる。

E. 結論

今回、AMDに対する初回IVR後1週間以内のCRTの変化と、その後の経過を検討した結果、初回IVR後1週間以内の早期にCRTが不変もしくは増加する症例は、34.8%も存在することが明らかとなり、さらに、その後のCRTと視力の短期経過が不良となる傾向にあった。IVRの効果は個体差があり、治療後早期のCRTの変化はラニビズマブのnon-responder

を予測するのに参考になる。

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. 藤原篤之、他: 加齢黄斑変性に対するラニブズマブ硝子体内投与後早期の中心網膜厚の変化. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.
2. 藤原篤之、他: 加齢黄斑変性におけるラニブズマブ投与後早期の滲出増加例の短期予後. 第64回日本臨床眼科学会、神戸、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. 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.

3. Sadda SR, et al: Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year anchor study. Retina 30, 1390-1399, 2010.

4. Jager RD, et al: Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. Retina 24, 676-698, 2004.

14. 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6か月の効果

森隆三郎、湯澤美都子、赤座英里子、春山美穂、田中公二
(日本大・駿河台)

研究要旨 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)6か月の効果を治療前視力の良好群(0.6-1.0)と不良群(0.1-0.5)に分けて検討したところ、良好群、不良群ともに平均視力、中心網膜厚は有意に改善したが、ポリープ状病巣の消失率は低かった。IVR単独療法は、光線力学療法(PDT)が推奨されない良好群ではポリープ状病巣の消失率は低いが、平均視力が改善するので推奨される。不良群では、平均視力は改善するが、ポリープ状病巣の消失率は低いので、PDTあるいは両者の併用療法の有用性を考えると第一選択にならないと考えられる。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症(Polypoidal choroidal vasculopathy;PCV)に対する主な治療として本邦で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)が行われている。IVRが認可される以前は、光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)が行われていたが、PDT後に視力低下を生じることがあり、矯正視力が0.6以上の症例には推奨されていないため、PCVの視力良好例への治療方法がなかった。しかし、IVRが認可され、視力良好例に対して治療が行われるようになっていく。そこで、IVRの効果についてPDTが推奨されない治療前視力の良好群(0.6-1.0)とこれまでPDTが行われてきた不良群(0.1-0.5)に分けて検討した。

B. 研究方法

対象は、当施設にて、以下の適応を満たしたPCV良好群42例42眼(男性33例 女性9例 平均年齢68.2歳)、不良群34例35眼(男性26例 女性8例 平均年齢72.7歳)である。適応は、術前視力が良好群0.6-1.0、不良群0.1-0.5、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、中心窩に出血あるいは漿液性網膜剥離(Serous retinal detachment;SRD)や網膜浮腫などの滲出性所見を認める、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。

方法は、導入期は1か月に1回計3回のIVRを施行し、維持期は、1か月毎の診察で再治療の適応所見を認めればIVRを施行した。維持期の再治療の適応は、視力に関わらず、中心窩に出血を認める、あるいは光干渉断層計(optical coherence tomography :OCT)で

SRD などの滲出性所見を認めた場合である。検討項目は、平均視力(Wilcoxon signed-rank test)、中心窩網膜厚(Wilcoxon signed-rank test)、黄斑所見の変化(出血、SRD)、ポリープ状病巣の消失率、治療回数である。

(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

良好群では平均視力は治療前 logMAR 0.12、1か月 0.11(P=0.47)、2か月 0.09(P=0.11)、3か月 0.08(P=0.01)、6か月 0.07(p<0.01)で、3か月から有意に視力が改善した。中心窩網膜厚は治療前 258 μ m、1か月 198 μ m、2か月 176 μ m、3か月 181 μ m、6か月 189 μ m(いずれもp<0.01)で、1か月から有意に中心窩網膜厚は減少した。治療前に SRD を認めたのは 34 眼で、3か月 26 眼(76%)、6か月 20 眼(59%)で消失した。出血の消失は、治療前に出血を認めたものは 17 眼で、3か月 13 眼(76%)、6か月 12 眼(71%)消失した。IA のポリープ状病巣の変化は、3か月(42 眼)で全てのポリープ状病巣の残存は 25 眼(59%)で、6か月(34 眼)全てのポリープ状病巣の残存は 17 眼(50%)、ポリープ状病巣の拡大は 2 眼(6%)であった。維持期に 1 回以上の再治療を行ったものは 19 眼(45%) で平均治療回数は 3.8 回であった。

不良群では平均視力は治療前 logMAR 0.53、1か月 0.53(P=0.98)、2か月 0.51(P=0.62)、3か月 0.48(P=0.18)、6か月 0.40(p=0.035)で、6か月で有意に視力が改善した。中心窩網膜厚は治療前 290 μ m、1か月 208 μ m、2か月 184 μ m、3か月 184 μ m、6か月 192 μ m、(いずれもp<0.01)で、1か月から有意に中心窩

網膜厚は減少した。治療前に SRD を認めたのは 33 眼で、3か月 24 眼(73%)、6か月 15 眼(45%)で消失した。出血の消失は、治療前に出血を認めたものは 20 眼で、3か月 14 眼(70%)、6か月 11 眼(55%)消失した。IA のポリープ状病巣の変化は、3か月(35 眼)で全てのポリープ状病巣の残存 18 眼(51%)で、6か月(29 眼)で全てのポリープ状病巣の残存 16 眼(55%)、ポリープ状病巣の拡大 3 眼(10%)であった。維持期に 1 回以上の再治療を行ったものは 23 眼(66%) で平均治療回数は 4.1 回であった。

D. 考察

これまで、PCV に対する IVR は、Reche-Frutos らの 13 眼 3 か月の報告¹⁾と Kokame らの 8 眼 6 か月の報告²⁾、本邦では Hikichi らの 50 眼 3 か月の報告がある³⁾。Reche-Frutos らは視力が有意に改善し、Kokame らも全例で視力の維持ができ、Hikichi らも維持改善が 90%となっている。今回の検討でも、6か月では良好群、不良群ともに平均視力が改善していた。ポリープ状病巣の変化は Reche-Frutos らはポリープ状病巣の消失 69%、Kokame らはポリープ状病巣の減少 33%、Hikichi らは改善が 78%となっている。ポリープ状病巣の縮小、消失の定義が一致していないため数値にばらつきがあるが、IVR 単独では、著者らの結果を含めポリープ状病巣を消失させるのには不十分である。EVEREST 試験は⁴⁾アジア人の PCV を対象とした PDT と IVR 併用群(併用群)、PDT 単独群、IVR 単独群の 3 群に分けた無作為比較試験である、6か月間の結果では、すべての群で視力改善が見られるが、ポリープ状病巣が完全閉塞した患者の割合は、併用群、PDT 単独群では IVR

単独群と比べて有意に高いと発表しており、PDT のポリープ状病巣を消失させる効果は必要である。また、著者らは PDT 初回治療 1 年後により良い視力を得る PDT 前要因について検討したところ、その要因は、治療前視力が良い、ポリープ状病巣と異常血管網の直径が小さい、中心窩下にポリープ状病巣がない、と報告した⁵⁾。このことから、矯正視力 0.5 以下の場合にはすべて併用療法を行わず、より 0.5 に近い視力で、病巣全体の直径が小さく、中心窩にポリープ状病巣が無いもの限り IVR を併用しなくても PDT 単独で治療を開始しても良い可能性がある。

E. 結論

今後、長期成績の結果が必要となるが、IVR 単独療法は、PDT が推奨されない良好群ではポリープ状病巣の消失率は低いが、平均視力が改善するので推奨される。不良群でも、平均視力は改善するが、ポリープ状病巣の消失率は低いので、PDT あるいは両者の併用療法の有用性を考えると第一選択にならないと考えられる。

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. 森隆三郎、湯澤美都子、赤座英里子、春山美穂: 視力良好なポリープ状脈絡膜血管症に対するランビズマブ硝子体内投与 6 か月の効果. 第 49 回日本網膜硝子体学会総会・第 16 回日本糖尿病眼学会総会、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. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al: Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: Eur J Ophthalmol 18, 645-648, 2008.
2. Kokame GT, Yeung L, Lai JC: Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. Br J Ophthalmol 94, 297-301, 2010.
3. Hikichi T, Ohtsuka H, Higuchi M, et al: Improvement of angiographic findings of polypoidal choroidal vasculopathy after intravitreal injection of ranibizumab monthly for 3 months. Am J Ophthalmol 150, 674-682.e1, 2010.
4. Koh A: presented at APVRS, 2009.
5. Mori R, Yuzawa M, Lee Z, et al: Factors influencing visual outcome of polypoidal choroidal vasculopathy one year after photodynamic therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248, 1233-1239, 2010.

15. ポリープ状脈絡膜血管症に対する

bevacizumab と ranibizumab の治療の比較

園田祥三、白澤 誠、有村 昇、上笹貫太郎、大塚寛樹、大久保明子、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 現在米国で、加齢黄斑変性(AMD)に対する bevacizumab と ranibizumab の多施設ランダム化前向き比較試験が行われている(CATT study)。本邦では両治療の比較研究がないだけでなく、bevacizumab は off-label 使用であるために前向き研究は困難である。本研究の目的は、本邦で AMD の過半数を占めるポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)の両治療についての比較検討である。対象は、2008 年 1 月～2010 年 2 月の間、当科で PCV と診断され bevacizumab (IVB 群)あるいは ranibizumab (IVR 群) 治療症例に、後ろ向きに調査した。適合症例は、IVB 群は 19 例、IVR 群は 43 例。平均年齢は IVB 群 67.9 歳、IVR 群 70.2 歳。平均 LogMAR 視力は、IVB 群が治療前 0.76、治療後 0.56、IVR 群は治療前が 0.81、治療後が 0.69 と両群とも改善した。平均中心網膜厚は IVB 群が治療前 289 μ m、治療後 178 μ m、IVR 群が治療前 301 μ m、治療後 177 μ m と両群とも減少した。両治療群とも重篤な合併症はなかった。IVB、IVR 群共に漿液性網膜剥離に対しては有効であり、両治療法間で、効果、合併症に明らかな差はなかった。

A. 研究目的

現在米国で、加齢黄斑変性に対する bevacizumab と ranibizumab の多施設ランダム化前向き比較試験が行われている(CATT study)。本邦では両治療の比較研究がないだけでなく、bevacizumab は off-label 使用であるために前向き研究は困難である。本研究の目的は、ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)の両治療についての比較検討である。

subfovea を含み、治療後6ヶ月以上経過観察可能であった症例で、治療効果については Log MAR 視力、スペクトラルドメインOCTによる平均中心窩網膜厚(CMT)、合併症について評価した。また、過去 3 ヶ月以内の治療歴ある症例に関しては除外した。

(倫理面への配慮)

今回検討した症例のデータ、画像から個人が特的できないように配慮した。

B. 研究方法

2008 年 1 月～2010 年 2 月の間、当科で PCV と診断され bevacizumab (IVB 群)あるいは ranibizumab (IVR 群) 治療症例を、後ろ向きに調査した。対象は 50 歳以上で、病変が

C. 研究結果

適合症例は、IVB 群は 19 例、IVR 群は 43 例。平均年齢は IVB 群 67.9 歳、IVR 群 70.2 歳。患者背景では平均注射回数についてのみ、IVB 群 1.5 回、IVR 群 2.4 回と有意差を認めた。平

均 LogMAR 視力は、IVB 群が治療前 0.76、治療後 0.56、IVR 群は治療前が 0.81、治療後が 0.69 と両群とも改善した。CMT は IVB 群が治療前 289 μ m、治療後 178 μ m、IVR 群が治療前 301 μ m、治療後 177 μ m と両群とも減少した。両治療群とも合併症はなかった。しかし、平均治療回数で両群に有意差があったことから、初回治療群のみの検討も行った。IVB 群は 10 例、IVR 群は 16 例。平均 LogMAR 視力は両群とも改善したが、統計学的には IVR のみ有意な改善であった。CMT は両群とも有意に改善した。

視力 Log MAR			
	IVR	IVB	P値
baseline	0.81	0.76	0.80
final	0.69	0.56	0.68
best	0.65	0.50	0.34

中心窩網膜厚 CMT			
	IVR	IVB	P値
baseline	300.79	288.63	0.9
final	177.51	177.94	0.77
minimum	134.59	162.19	0.64
最大効果発現 (月)	4.00	3.69	0.50

*Mann-Whitney's U test
各群の視力改善効果はWilcoxon signed-rank test

図 1; 各治療による視力、CMT の変化

D. 考察

両薬剤とも抗 VEGF 抗体であり、漿液性網膜剥離の改善に関与し、CMT 改善、視力改善に有意な差は認められなかった。初回治療群の平均 LogMAR 視力改善効果の違いについては、対象となる n が少ないことが影響していると考えられる。今後症例数を増やし検討する必要がある。

E. 結論

IVB、IVR 群共に漿液性網膜剥離に対しては有効であった。両治療法間で、効果、合併症に明らかな差はなかった。

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

園田祥三: ポリープ状脈絡膜血管症に対する bevacizumab と ranibizumab の治療の比較。第 27 回日本眼循環学会、神戸、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

- Subramanian ML et al: Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. Eye 24(11), 1708-1715, 2010.
- Kokame G et al: Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. Br J Ophthalmol 94(3), 297-301, 2010.

16. ポリープ状脈絡膜血管症に対する

reduced fluence PDT の二年成績

山下彩奈、白神千恵子、白濁ゆかり、新田恵里、藤原篤之、白神史雄
(香川大)

研究要旨 我々は、すでに PCV に対する reduced fluence PDT の 1 年成績について報告しているが、今回 PCV 症例に対する RFPDT の 2 年成績について検討した。PCV に対する RFPDT は、2 年経過した段階でも視力改善に有効な治療であり、視力良好例でも視力は維持されていた。

A. 研究目的

我々は、すでに PCV に対する reduced fluence PDT の 1 年成績について報告し、平均 logMAR 視力が有意に改善し、logMAR0.2 以上の視力変化で改善・悪化と分けたときの不変・改善が93%であり、治療前0.6以上の視力良好例でも有意に視力が改善し、視力に影響する重篤な治療後出血がなかったと報告した。¹⁾

そこで、今回 PCV に対する RFPDT の二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 10 月までに RFPDT を施行し 24 か月以上経過観察のできた PCV 症例 28 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、24 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、再治療前にはフルオレセイン蛍光造影、インドシ

アニンググリーン蛍光造影も施行し、その結果について検討した。

また、2004 年 6 月～2005 年 11 月までに通常の PDT (SFPDT)にて初回治療を行い、2 年以上経過観察の可能であった PCV 症例 41 例 42 眼とも比較した。²⁾(RF 群、SF 群の間に年齢、GLD ともに有意差なし。)

(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、1 年、2 年ともに有意差を認め (対応のある t 検定)、logMAR0.3 以上の視力変化で改善、悪化と分けると、治療後 2 年の不変・改善は 26 眼(93%)であった。(図1)。

SF 群と比較すると、SF 群では治療後 1 年に有意差を認めたが、2 年では有意差を認めなかった。治療後 2 年の不変・改善は 74%であった。治療前の小数視力 0.6 以上の症例は 10 眼で、相乗平均視力は図 2 のように有意差を認めなかったが、治療前視力よりは改善していた。

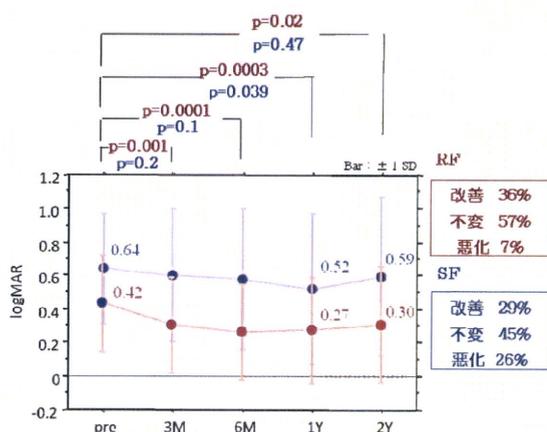


図1 LogMAR 視力の推移

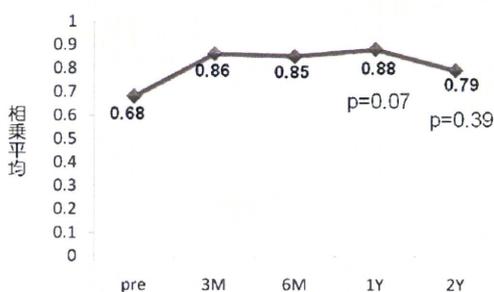


図2. 視力良好例の平均相乗視力推移

治療後2年の治療経過は、1回のPDTで安定しているのが14眼(50%)、再治療1回が7眼(25%)、2回が5眼(18%)、3回が2眼(7%)で、平均治療回数は1.8回であった。

D. 考察

過去のPCVに対する標準PDTの報告では、Akazaら³⁾は24か月後のlogMAR0.3以上の視力不変・改善の割合が47眼中37眼(79%)、平均logMAR視力はベースライン0.64から24か月後0.62で、Kurashigeら⁴⁾は平均logMAR視力はベースライン0.55から24か月後0.65で、41眼中23眼で視力不変・改善(logMAR0.2以上)したと報告している。また24か月間の平均治療回数は、Akazaら³⁾は2.4回で、Kurashigeら⁴⁾は1.65回であったと報告している。今回の

我々の結果では、24か月後のlogMAR0.3以上の視力不変・改善の割合は28眼中26眼(93%)で、24か月間の平均治療回数は1.8回であった。

また、24ヶ月後では小数視力0.6以上の視力良好例の視力は有意差を認めなかったものの、治療前視力よりは改善しており、視力は維持されていた。

E. 結論

PCVに対するRFPDTは視力改善に有効な治療であり、視力良好例でも視力は維持され、適用できると考える。今後、更なる長期成績の検討、ルセンティスなど抗VEGF薬単独療法や併用療法との比較検討が必要であると考え

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

山下彩奈、他：ポリープ状脈絡膜血管症に対するreduced fluence PDTの二年成績. 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

1. 参考文献

1. Yamashita A, et al: One-Year Results of Reduced-Fluence Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 148, 2010.
2. 山下彩奈、白神千恵子、新田恵里、増田高央、白神史雄. ポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学的療法の中期成績. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 網膜・視神経萎縮に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書、78-80、2008.
3. Akaza E, et al: Role of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 51, 270-277, 2007.
4. Kurashige Y, et al: Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 146, 513-519, 2008.

17. 加齢黄斑変性に対する ranibizumab 併用

光線力学的療法の 12 か月経過

岩田英嗣、石川浩平、高橋明子、牛田宏昭、植谷留佳、
林真理子、大岩和博、伊藤逸毅、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 目的:加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内注射(IVR)併用光線力学的療法(PDT)の12か月経過を検討した。

対象と方法:2009年6月から2009年12月までに初回治療としてIVR併用PDTを行った79例79眼のうち12か月以上経過観察できた36例36眼について、12か月の視力経過、治療回数を検討した。

結果:治療1か月後から12か月後まで有意に視力が改善した。治療12か月後の視力変化は改善7眼(19%)で、不変27眼(75%)、悪化2眼(6%)であった。導入治療後(治療3か月後)も滲出性変化が残存したのは36眼中2眼(6%)のみであった。12か月での追加治療回数は、平均0.86回で、再治療までの平均期間は7.4か月だった。

結論:加齢黄斑変性に対するIVR併用PDTは、少ない治療回数で12か月間視力を改善、維持することができた。

A. 研究目的

本邦において抗血管内皮増殖因子抗体である ranibizumab が承認され、加齢黄斑変性治療の選択肢が広がり、これまでより良好な治療成績が得られるようになってきている。一方、頻回の硝子体注射が必要であるという問題があり、治療回数を減らす策として光線力学的療法(PDT)との併用が期待される。Ranibizumab 承認後、名古屋大学眼科での加齢黄斑変性治療の中心である ranibizumab 硝子体注射(IVR)併用PDTの治療後12か月までの治療成績について検討した。

2009年6月から2009年12月までに初回治療としてIVR併用PDTを行った加齢黄斑変性79例79眼のうち12か月以上経過観察できた36例36眼(平均年齢71.9±7.8歳、男性22眼、女性14眼)である。狭義加齢黄斑変性(AMD)20眼、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)15眼、網膜内血管腫状増殖(RAP)1眼を対象とし、12か月の視力経過、治療回数を検討した。導入期治療として ranibizumab 0.5 mg を1か月毎に計3回硝子体注射し、初回IVR1週間後にPDTを施行した(IVR併用PDT)。追加治療は滲出性変化のある時、主治医の判断でIVR単独、もしくはIVR1回併用PDTを行った。

B. 研究方法

C. 研究結果

平均視力は全体、AMD、PCV それぞれ治療前 0.24、0.16、0.43、治療後 1 か月 0.30、0.22、0.44、3 か月 0.35、0.23、0.60、6 か月 0.33、0.22、0.55、9 か月 0.31、0.21、0.51、12 か月 0.33、0.24、0.49 で、全体は治療後 1 か月から 12 か月まで(図 1)、AMD は治療後 1、3、6、12 か月、PCV は治療後 3 か月で有意に改善した ($P < 0.05$)。治療後 12 か月で LogMAR0.3 以上の変化を改善または悪化とし、0.3 未満の変化を不変とすると、改善 7 眼(19%)、不変 27 眼(75%)、悪化 2 眼(6%)であった。全体では治療前視力不良なほど視力改善が大きかった ($P < 0.05$)。疾患別では AMD で改善 6 眼(30%)、不変 13 眼(65%)、悪化 1 眼(5%)で、治療後視力は改善した症例が多かった(図 2)。PCV では改善 1 眼(7%)、不変 13 眼(86%)、悪化 1 眼(7%)で、視力不変の症例が多かった(図 2)。

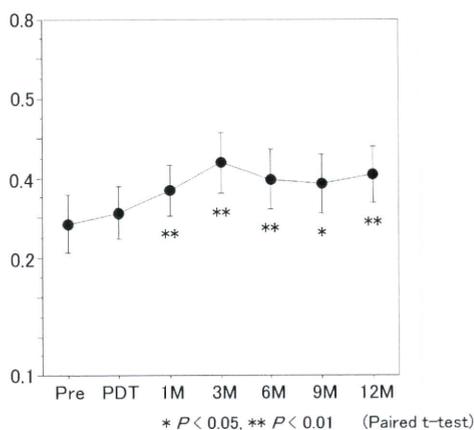


図1 平均視力の推移

導入治療後(治療 3 か月後)も滲出性変化が残存したのは 2 眼/36 眼(6%)で、治療後早期にほとんどの症例で滲出性変化がなくなった。再治療率は全体 16 眼/36 眼(44%)、AMD8 眼/20 眼(40%)、PCV7 眼/15 眼(47%)、

RAP1 眼/1 眼(100%)であった。再治療回数は全体 0.86 回、AMD0.75 回、PCV0.66 回、RAP6 回であった。再治療までの期間は全体 7.4 か月、AMD6.3 か月、PCV9.3 か月、RAP3 か月であり、PCV は AMD とくらべて再治療までの期間が有意に長かった ($P < 0.05$) (表 1)。

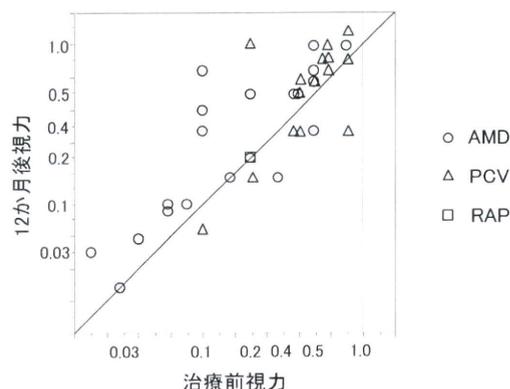


図2 12か月の視力の変化(PCV)

	再治療率	再治療回数	再治療までの期間
全体	16眼/36眼 (44%)	0.86回	7.4か月
AMD	8眼/20眼 (40%)	0.75回	6.3か月
PCV	7眼/15眼 (46%)	0.66回	9.3か月
RAP	1眼/1眼 (100%)	6回	3か月

表1 12か月の追加治療回数

D. 考察

Ranibizumab 単独治療の MARINA 試験¹⁾、PrONTO 試験²⁾の視力成績と、今回の AMD に対する IVR 併用 PDT の結果はほぼ同様な視力の改善であった。平均治療回数も PDT を併用することによって IVR の回数を減らすことができた。IVR 併用 PDT の過去の報告^{3), 4)}と比

較してみると AMD に関しては既報とほぼ同様な成績が得られたが、PCV については既報と比べ当院では視力の改善が少なかった(表 2)。今回の PCV 症例では治療前視力良好例が多いことが原因として考えられた。

E. 結論

加齢黄斑変性に対するIVR併用PDTは、少ない治療回数で 12 か月間視力を改善、維持することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355, 1419-1431, 2006.
2. 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, 43-58, 2009.
3. Mataix J, Palacios E, Carmen DM, Garcia-Pous M, Navea A: Combined ranibizumab and photodynamic therapy to treat exudative age-related macular degeneration: an option for improving treatment efficiency. Retina 30, 1190-1196, 2010.
4. Ruamviboonsuk P, Tadarati M, Vanichvaranont S, Hanutsaha P, Pokawattana N: Photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: results of a 1-year preliminary study. Br J Ophthalmol 94, 1045-1051, 2010.

	MARINA	Pronto	当院		Mataix Jら	Ruamviboonsuk Pら
導入治療	ranibizumab	ranibizumab	ranibizumab3回併用PDT	併用PDT	ranibizumab1回併用PDT	ranibizumab3回併用PDT
対象	AMD	AMD	AMD	PCV	AMD	PCV
視力改善	6.6文字	11.1文字	9.2文字相当	2.7文字相当	7.2文字改善	12.3文字改善
治療回数						
ranibizumab	12回	5.6回	3.8回	3.7回	2.4回	4.2回
PDT			1.5回	1.4回	1.2回	1.9回

表2 既報との比較

18. 加齢黄斑変性の治療指針

加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループ

高橋寛二¹⁾、小椋祐一郎²⁾、石橋達朗³⁾、白神史雄⁴⁾、湯澤美都子⁵⁾

(¹⁾関西医大、²⁾名古屋市大、³⁾九州大、⁴⁾香川大、⁵⁾日本大・駿河台)

研究要旨 平成 18 年に本研究班で策定した加齢黄斑変性 (AMD) の分類・診断基準の一連の診療指針として、わが国で広く通用する標準的な治療指針を作成した。前駆病変、萎縮型加齢黄斑変性に対して予防的治療を、滲出型加齢黄斑変性の中心窩下病変に対しては病型別に標準的治療 (抗血管内皮増殖因子薬、光線力学的療法、両者の併用療法) を組み込み、治療後の経過観察と再治療についても記載した。今後、わが国において本指針が一般化することが望まれる。

A. 研究目的

近年、加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) に対して種々の治療が行われるようになり、良好な治療効果を得るために適切な治療選択が重要となっている。わが国における治療の現状を踏まえて、広く通用する加齢黄斑変性の標準的な治療指針を作成した。

B. 研究方法

加齢黄斑変性の専門家 5 名からなる加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループで協議を行い、2008 年に当研究班内の加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループが策定した「加齢黄斑変性の分類と診断基準」に基づいて治療アルゴリズムを作成した。

C. 研究結果

作成した治療指針のアルゴリズムを図に示す。この治療指針の概略は以下のようである：①加齢黄斑変性の前駆病変、萎縮型加齢黄斑変性に対する経過観察と予防的治療 (ライフスタイルと生活の改善、AREDS に基づくサプリメント

摂取) を標準的治療として組み込んだ。②滲出型加齢黄斑変性 (AMD) では、まずフルオレセイン蛍光眼底造影所見による脈絡膜新生血管 choroidal neovascularization (CNV) の位置、すなわち CNV が中心窩を含むかどうかによって治療方法を分け、中心窩を含む CNV では病型 (典型的 AMD、ポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)、網膜血管腫状増殖 retinal angiomatous proliferation (RAP)) によって治療方針を分けた。③典型的 AMD では、すべての病変タイプにおいて初回治療の第一選択は抗血管内皮増殖因子薬 (抗 VEGF 薬) とした。④PCV では、視力 0.5 以下の症例では光線力学的療法 (PDT) を含む治療 (PDT 単独または PDT-抗 VEGF 薬併用療法) を第一選択とし、視力良好例では抗 VEGF 薬単独も考慮することとした。⑤RAP に対しては PDT-抗 VEGF 薬併用療法を第一選択とした。⑥初回治療後は規定の間隔で最高矯正視力、眼底検査、光干渉断層計所見をもとに経過観察を行い、維持期には適切な追加治療を行うこととした。

D. 考察

近年、AMD の治療は多様化しており、治療方針は施設によってまちまちであり、わが国における標準的な治療指針が待ち望まれている。そのため、2008 年に当研究班(石橋班)で策定された「加齢黄斑変性の分類と診断基準」¹⁾に続く一連の診療指針として、わが国における標準的な治療指針を作成した。この治療指針の作成にあたっては、わが国および諸外国のガイドラインや、過去に報告されたエビデンスの高いデータ^{2~7)}を参考にして、アルゴリズム中心の形で作成した。

まず、前駆病変、萎縮型加齢黄斑変性に対する予防的治療、特に抗酸化サプリメントについては、高いエビデンスから諸外国では標準的治療となっており^{2~4)}、わが国においてもこれを組み込んだ。

滲出型加齢黄斑変性については、まず視力成績に最も影響を及ぼす CNV の位置による治療選択を行うこととした。さらに中心窩下病変については、治療に対する反応性が最も異なるとされる病型によって初回治療の治療方針を分けた。典型的 AMD では、諸外国の mass study⁵⁾およびわが国の臨床試験のデータにおいて、すべての病変タイプにおいて抗 VEGF 薬の有効性が認められるとの結果が報告されていることから、初回治療については一律に抗 VEGF 薬単独療法の適応とした。次にわが国に頻度が高い特殊病型 PCV については、日本の PDT ガイドラインにおいて、有意の視力改善が認められるとの結果が報告されていること⁶⁾、また最近の諸外国の前向き研究から、ポリープ状病巣の退縮率が最も高いとされている PDT を含む治療を第一選択とした。ただし、PDT の適応外である視力 0.5 以上の視力良好例については、抗 VEGF 薬

ranibizumab による視力維持・改善の報告が相次いでいることから、抗 VEGF 薬の単独療法も適応があるとした。さらに最近 PCV に対して抗 VEGF 薬と PDT の併用療法による良好な視力成績の報告が相次いでいることから併用療法も適応になるとした。最も難治で頻度が少ない病型 RAP については、mass study や前向き研究は少なく、高いエビデンスは証明されていないが、PDT あるいは抗 VEGF 薬の単独療法よりも少ない治療回数で高い視力維持率が得られるとされている PDT-抗 VEGF 薬併用療法を推奨治療とした。

初回治療後の経過観察については、ranibizumab、pegaptanib sodium、PDT によって 1 か月毎、1.5 か月毎、3 か月毎と、経過観察と追加治療の間隔が異なるため「規定の間隔」とした。なお抗 VEGF 薬の維持期の投与方法については、わが国で作成された ranibizumab 再投与ガイドラインを参考とすることとした。

E. 結論

この治療指針が一般化することにより、わが国において加齢黄斑変性に対する適切な治療が行われることが期待される。

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. 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ:加齢黄斑変性の分類と診断基準. 日眼会誌 112, 1076 - 1084, 2008.

2. American Academy of Ophthalmology : Preferred Practice Pattern, Age-related Macular Degeneration, 2008.

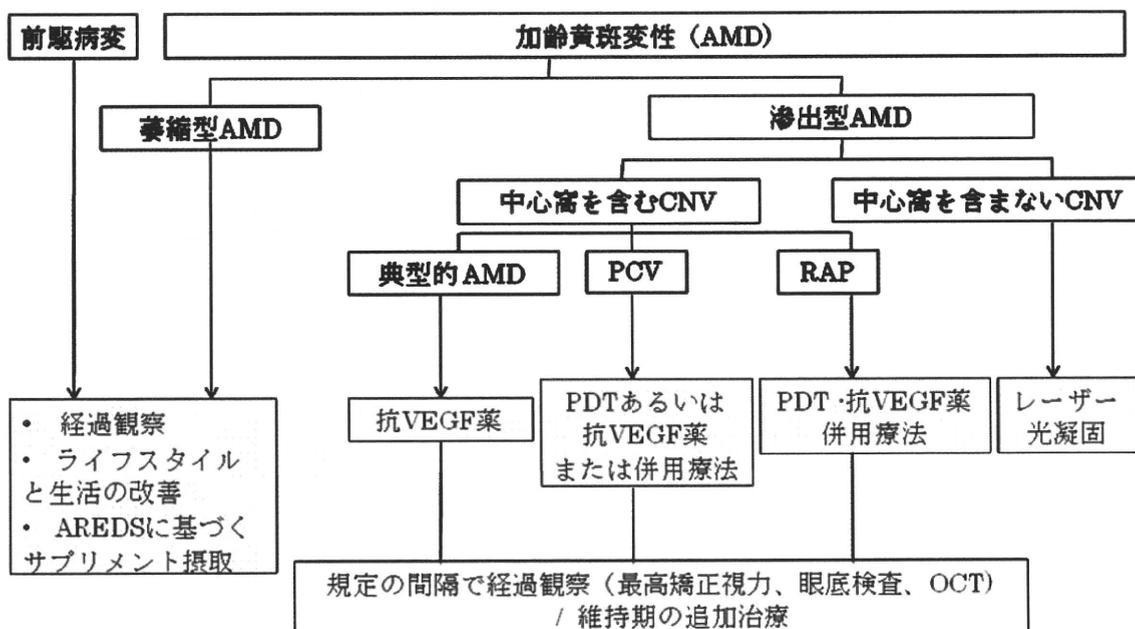
3. Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration guidelines for management, February2009. www.rcophth.ac.uk/docs/publications/AMD_GUIDELINES_FINAL_VERSION_Feb_09.pdf.

4. Jager RD, et al: Age-related macular degeneration, N Engl J Med 358, 2606-2617, 2008.

5. Mitchell P, et al: Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmol 94, 2-13, 2010.

6. Tano Y: Ophthalmic PDT study group: Guidelines for PDT in Japan, Ophthalmology 115, 585-585.e6, 2008.

7. 田野保雄、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.



19 ポリープ状脈絡膜血管症の

インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見による分類

川村昭之、森隆三郎、春山美穂、田中公二、湯澤美都子

(日本大)

研究要旨 我々は、以前、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)を polypoidal choroidal neovascularization (polypoidal CNV)と狭義PCVの2群に分類した。今回は、それぞれの群のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影(IA)所見の違いを明確にすることを目的とした。2009年12月に駿河台日本大学病院でIAを行い、鮮明なIA初期像を得たPCV症例39眼を対象にした。IAの撮影には、Spectralis HRA+OCT(Heidelberg社製)を用い、流入血管と流出血管の両方が検出されるか否かで2群に分類し、それぞれの群のIA所見の特徴を調べた。流入血管と流出血管の両方が造影された症例は20眼あった(1群)。流入血管は、早期より造影され、放射状に広がっていた。造影がすすむと流入血管の蛍光は急速に減少し、不明瞭になった。流出血管は流入血管に近接して造影された。また、造影された血管の数は非常に多かった。一方、流入血管と流出血管の両方が造影されなかった症例は19眼あった(2群)。19眼中5眼ではポリープ状病巣のみがみられた。19眼中14眼では、異常血管網も造影されたが、造影された血管の数は少なかった。また、血管の拡張と蛇行がみられた。PCVの異常血管網は、異なった2種類の造影パターンを示すことが再確認された。1群はCNVの1型(polypoidal CNV)で、2群は脈絡膜血管異常(狭義PCV)であると考えた。

A. 研究目的

我々は、以前、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)には、脈絡膜新生血管(CNV)、脈絡膜血管異常、radiationによるものがあることを示した¹⁾。一方、現在行われているPCVの治療方法には、光線力学療法、抗VEGF薬の硝子体注射がある。また、両者の併用療法も行われている。どのタイプのPCVに対して、どのような治療方法が有効であるか検討するには、まずPCVを分類する必要があると考え、PCVのIA所見を詳細に調べた。

B. 研究方法

2009年12月に駿河台日本大学病院で、IAを行い、鮮明なIA初期像を得たPCV症例39眼を対象にした。IAの撮影には、Spectralis HRA+OCT(Heidelberg社製)を用い、流入血管と流出血管の両方が検出されるか否かで2群に分類し、それぞれの群のIA所見の特徴を調べた。

(倫理面への配慮)

IAの撮影に際しては、目的、方法、副作用を説明して同意を得た。

C. 研究結果

流入血管と流出血管の両方が造影された症

例は20眼あった(1群)。流入血管は、早期より造影され、放射状に広がっていた。造影がすすむと流入血管の蛍光は急速に減少し、不明瞭になった。流出血管は流入血管に近接して造影された。また、造影された血管の数は非常に多かった(図1)。一方、流入血管と流出血管の両方が造影されなかった症例は19眼あった(2群)。19眼中5眼ではポリープ状病巣のみがみられた。19眼中14眼では、異常血管網も造影されたが、造影された血管の数は少なかった。また、血管の拡張と蛇行がみられた(図2)。

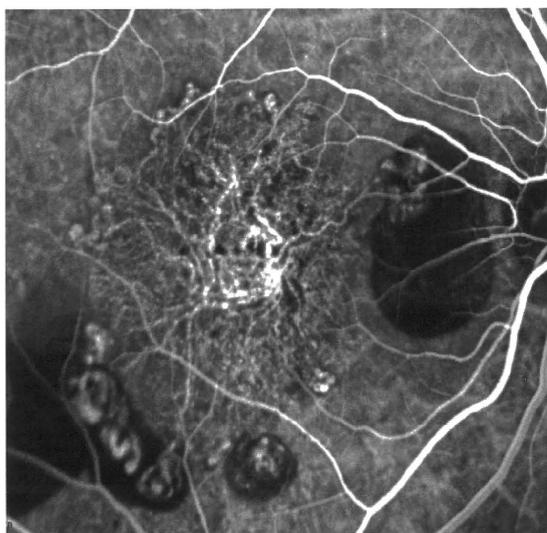


図1 Polypoidal CNV

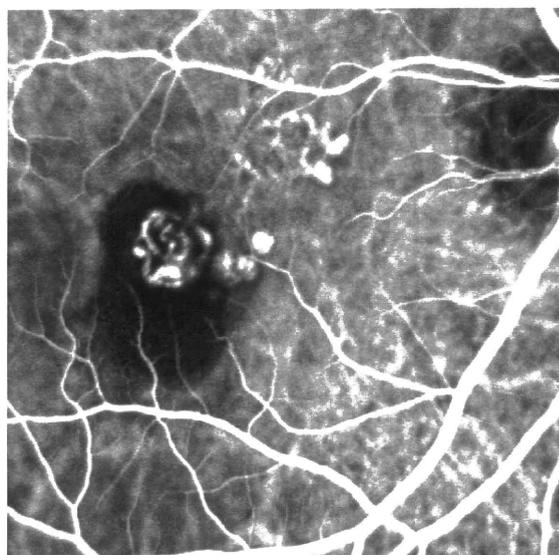


図2 狭義 PCV

D. 考察

PCV が脈絡膜新生血管(CNV)であるか²⁾、脈絡膜血管異常であるか³⁾は、結論が出ていない。我々は、以前、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)には、CNV、脈絡膜血管異常、radiation によるものがあることを示した¹⁾。その後、後部ぶどう腫、中心性漿液性脈絡網膜症、傾斜乳頭症候群、網膜色素線条症に合併したPCVを経験し、PCVは、いろいろな疾患に合併することがあり、単一疾患ではないと考えている。

現在、PCV に対して、光線力学療法や抗VEGF薬の硝子体注射が行われている。また、両者の併用療法も行われている。どのような治療方法が有効であるかは、まずPCVを分類してから、検討する必要がある。そこで、PCVのIA所見を詳細に調べることにした。

Gass は、網膜色素上皮にとどまるCNV(type I CNV)では、放射状に広がる流入、流出血管があり、その辺縁の毛細血管網が拡張する血管像を示すと述べている⁴⁾。そこで、流入血管と流出血管の両方が検出されるか否か