

## 網膜血管腫状増殖を合併した網膜色素変性の 1 例

長央由里子, 平本 裕盛, 高橋 寛二

関西医科大学眼科学教室

## 要 約

目的：網膜色素変性に網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) を合併した症例を報告する。

症 例：網膜色素変性の 60 歳女性で、右眼の中心窩下に網膜表層出血、網膜浮腫を伴った滲出斑と、インドシアニングリーン蛍光眼底造影にて網膜脈絡膜血管吻合を認めた。これらの所見は RAP と呼ばれる加齢黄斑変性の中でも光線力学的療法や抗血管内皮増殖因子療法に難治性といわれる病型と一致した。この病変は 1 年後に

自然退縮した。

結 論：網膜色素変性と脈絡膜新生血管の合併はまれであり、その中でも RAP を認めた症例の報告は我が国では初めてである。関連性の有無について今後も検討が必要である。(日眼会誌 115 : 147—150, 2011)

キーワード：網膜色素変性、加齢黄斑変性、網膜血管腫状増殖

## A Case of Retinitis Pigmentosa with Retinal Angiomatous Proliferation

Yuriko Nagao, Yusei Hiramoto and Kanji Takahashi

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

## Abstract

*Purpose* : To report a first case of retinitis pigmentosa accompanied with retinal angiomatous proliferation (RAP).

*Case* : A 60-year-old woman was diagnosed with retinitis pigmentosa. Fundus examination revealed intraretinal hemorrhage and exudates with retinal edema in the subfovea region OD. Indocyanine green angiogram revealed the presence of retino-choroidal anastomosis. These findings were compatible with the lesions observed in the form of RAP in age-related macular degeneration (AMD), which is resistant to photodynamic therapy with verteporfin and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy.

*Conclusion* : A first case of retinitis pigmentosa accompanied with RAP presented. Although few clinical cases of retinitis pigmentosa accompanied with choroidal neovascularization have been reported, this is the first report of RAP combined with retinitis pigmentosa. Further research is required to examine the mechanism associating these two conditions.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 147—150, 2011)

Key words : Retinitis pigmentosa, Age-related macular degeneration, Retinal angiomatous proliferation (RAP)

## I 緒 言

網膜色素変性の黄斑部合併症として黄斑円孔、嚢胞様黄斑浮腫はよく知られているが、脈絡膜新生血管はまれである。今回我々は、網膜色素変性に網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) を合併したと考えられる症例を経験したので報告する。

## II 症 例

症例：60 歳、女性。

主訴：右眼視力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母方祖母が網膜色素変性と診断されていた。

現病歴：1997 年頃から夜盲を自覚するも放置、2000 年 1 月 17 日より急な右眼の視力低下と暗点を来したた

別刷請求先：573-1191 枚方市新町 2-3-1 関西医科大学附属枚方病院眼科学教室 長央由里子

(平成 22 年 6 月 16 日受付, 平成 22 年 9 月 14 日改訂受理) E-mail : yuriko-n@cc.osaka-dent.ac.jp

Reprint requests to : Yuriko Nagao, M. D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University Hirakata Hospital, 2-3-1 Shin-machi, Hirakata-shi, Osaka-fu 573-1191, Japan

(Received June 16, 2010 and accepted in revised form September 14, 2010)

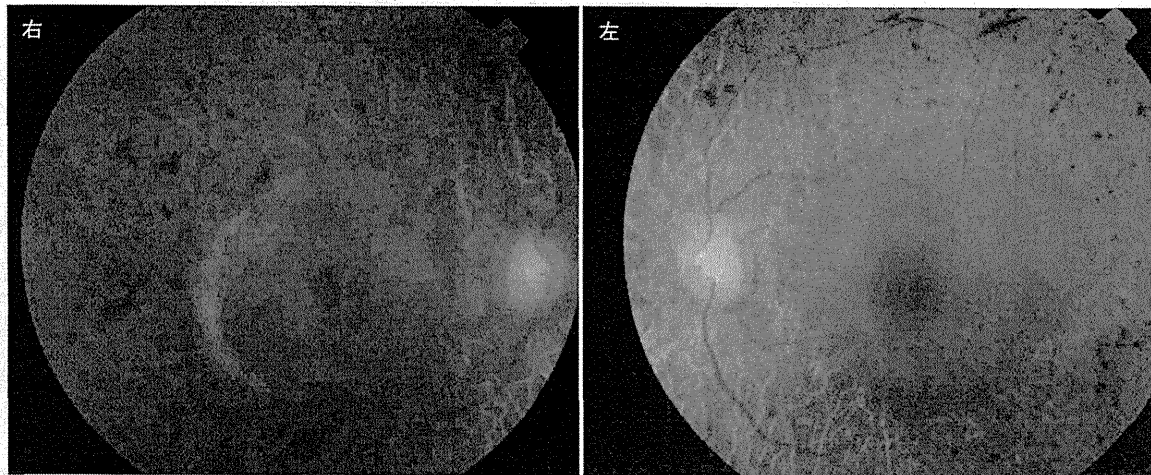


図 1 初診時の眼底。

右眼：黄斑部に1/4乳頭径の網膜表層出血を中心窩に認め、その周囲に網膜下出血、網膜浮腫を伴った滲出斑を認めた。周辺網膜には骨小体様色素沈着を認めた。  
左眼：血管アーケードより周辺部にかけて骨小体様色素沈着を認めた。

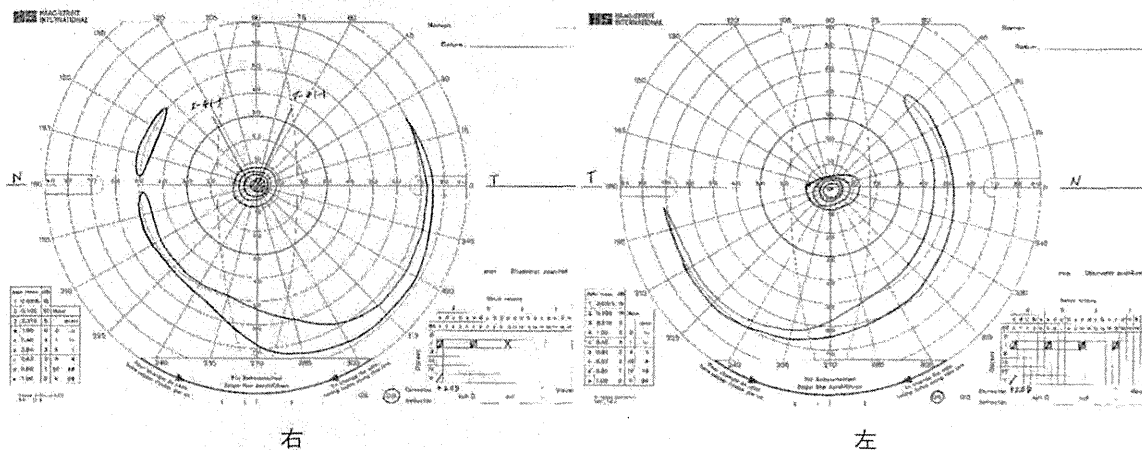


図 2 Goldmann 視野。

両眼ともわずかな周辺視野と中心10度以内の中心視野を残す求心性視野狭窄を呈しており、さらに右眼は中心暗点を認めた。

め近医を受診した。両眼の網膜色素変性と右眼の黄斑出血を疑い2000年2月1日関西医科大学滝井病院眼科を紹介受診となった。初診時視力は右0.04(0.04×cyl-1.50D Ax 65°)、左0.7(0.8×-0.75D×cyl-0.50D Ax 145°)で眼圧は右16mmHg、左15mmHgであった。前眼部には異常なく、水晶体には両眼とも軽度の皮質混濁がみられた。両眼とも眼底には骨小体様色素沈着を伴った典型的な網膜色素変性の所見がみられたが、右眼黄斑部には1/4乳頭径の網膜表層出血を中心窩に認め、その周囲に網膜下出血、網膜浮腫を伴った滲出斑を認めた。また、浮腫の耳側には輪状の硬性白斑沈着を認めた(図1)。両眼とも眼底にドルーゼンは認めなかった。Goldmann 視野検査では両眼ともわずかな周辺視野と中心10度以内の中心視野を残す求心性視野狭窄を呈しており、さらに右眼は中心暗点を認めた(図2)。2月24日

にフルオレセイン蛍光眼底造影(以下、FA)、インドシアニングリーン蛍光眼底造影(以下、IA)、および光干渉断層計(以下、OCT)を行った。FAでは造影早期から黄斑部に表層出血によるブロックと網目状の過蛍光を認めた。また、この過蛍光に向かって侵入している網膜血管との吻合が認められた(図3A)。造影晩期には蛍光漏出により過蛍光は増大していた(図3B)。OCTでは中心窩陥凹がみられるものの神経線維浮腫と網膜深層での高反射領域を認めた(図4)。IAでは中心窩下にdark rimを伴って網膜血管(F：流入血管、D：流出血管)と吻合する脈絡膜新生血管を認めた(図5F、D)。眼底所見、視野所見より網膜色素変性に合併した脈絡膜新生血管と診断した。3月30日には自覚症状は改善し、右眼の脈絡膜新生血管は漿液性網膜剝離を伴ってその周囲には色素沈着を認め、輪状に硬性白斑の沈着を生じてい

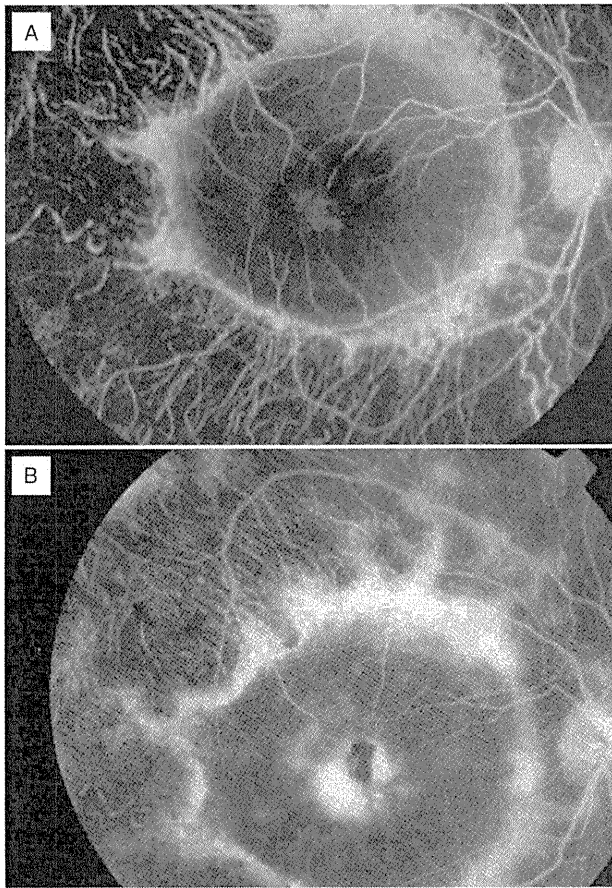


図 3 右眼のフルオレセイン蛍光眼底造影所見.

A : 造影初期. 黄斑部に表層出血によるブロックと過蛍光を認め, その過蛍光に向かって侵入していく流入血管を認めた.  
 B : 造影晩期. 蛍光漏出により過蛍光は増大していた.

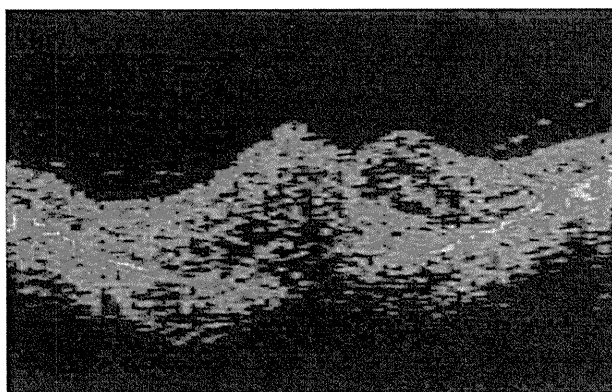


図 4 右眼の光干渉断層計所見.

中心窩陥凹がみられるものの神経線維浮腫と網膜深層の高反射領域を認めた.

た. その後無治療で経過観察していたところ, 1 年後の 2001 年 1 月 29 日は右眼視力 (0.02×cyl-0.75 D Ax 80°), 左眼視力 (1.0× -1.0 D○cyl-0.50 D Ax 145°) であり, 右眼黄斑部の網膜浮腫は消失し, 新生血管は線維性瘢痕となった. Goldmann 視野検査では両眼とも周

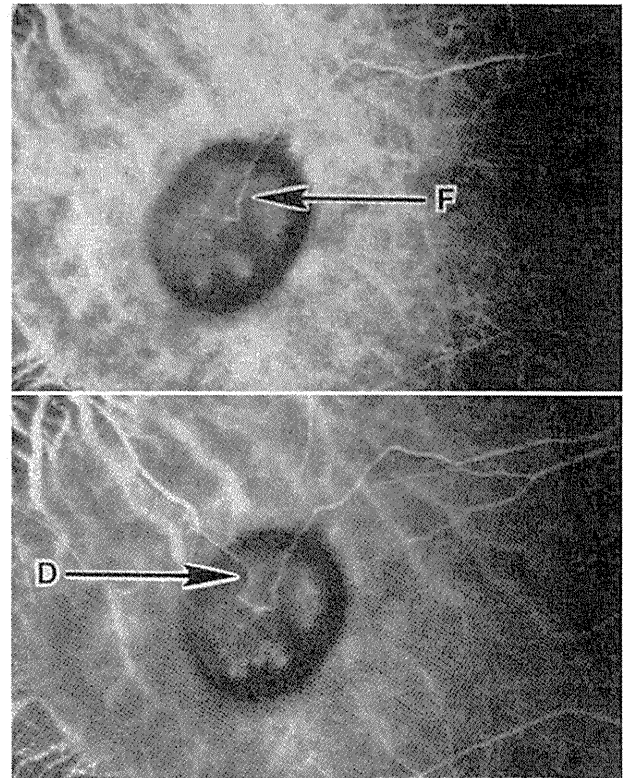


図 5 右眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見.

網膜血管 (F, D) と吻合する脈絡膜新生血管の網目状過蛍光がみられた.  
 F (feeder vessel) : 流入血管, D (drainer vessel) : 流出血管.

辺視野の変化はなく右眼の中心暗点は残存していた.

### III 考 按

本症例では網膜色素変性に RAP stage 3 の所見<sup>1)</sup>である網膜下新生血管と脈絡膜新生血管の吻合が確認された. このような脈絡膜-網膜血管吻合の発生は classic type 脈絡膜新生血管の末期にもみられる所見であるが, 末期に至るまで自覚症状を認めなかったとは考えにくく, 今回の症例は classic type 脈絡膜新生血管とは異なると考えられる. 網膜色素変性に伴う黄斑部病変としては嚢胞様黄斑浮腫, 黄斑円孔, 網膜上膜などがよく知られている. 平本らは網膜色素変性に網膜新生血管を生じた症例を 2 例報告しており<sup>2)</sup>, 網膜および乳頭上新生血管合併の報告<sup>3)4)</sup>も散見される. 網膜色素変性に脈絡膜新生血管を合併した症例の報告は海外の 4 例<sup>5)~8)</sup>他, 我が国では岩切ら<sup>9)</sup>が 2 例を報告している. そのうち 1 例はポリープ状脈絡膜血管症様の病態が合併したと考えられ, もう 1 例は classic type の網膜下脈絡膜新生血管が認められたと報告した. このようにこれまで網膜色素変性に合併した加齢黄斑変性の報告は少なく, 網膜色素変性に RAP を合併した症例の報告は我々の知る限り本症例が初めてである. 網膜色素変性の病態は photorecep-

torの変性, 網膜色素上皮の変性に伴う網膜内層の神経軸索の欠損, そしてそれに引き続く網膜血管の萎縮である。加えて網膜色素変性では血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の硝子体液における発現が低いという報告<sup>10)</sup>や, 網膜色素変性に合併した網膜中心静脈閉塞症や増殖糖尿病網膜症では新生血管の発生を妨げているとする報告がある<sup>11)12)</sup>。これらのことから, RAPを含め網膜色素変性に合併する新生血管は通常のVEGFを介したそれとは発生および進行機序が異なるかもしれない。本症例においてRAPが, 網膜色素変性に偶発的に合併したのか, 両者に関連する共通のメカニズムがあるのかについては今後も検討が必要である。通常, RAPの自然予後は不良なことが多く, これまでの報告では遅くとも1年以内に視力低下を来すとされている<sup>13)</sup>。今回の症例でも初診時に既に著しい視力低下を来しており, 自然経過で病変部の瘢痕化を認めたものの視力の改善はみられなかった。一方, RAPは1年以内に高率に片眼にも発症するとの報告もあるが<sup>14)</sup>, 本症例では1年後の再診時に片眼の加齢黄斑変性の発症は認めず, 網膜色素変性に伴う視野障害は認めるものの良好な視力を保っていた。また, 通常RAPは高齢に発症し, 眼底所見としてドルーゼンを伴うものが多いとされるが, 今回の症例は60歳と比較的若年であり, ドルーゼンも認めず典型的なRAPと異なる様相であった。この症例を経験した当時(2000年)はRAPの概念<sup>1)</sup>は確立されておらず, 当時脈絡膜新生血管に対して行われていた網膜光凝固術や新生血管剥離術などの積極的治療は行わなかった。また, 現在, 加齢黄斑変性に対して光線力学的療法や抗VEGF療法が積極的に行われているが<sup>15)16)</sup>, 網膜色素変性に合併した場合にもそれらを行うかについては, もともと周辺視野が損なわれているうえ, 残された中心視野の消失へとつながるだけに慎重な治療選択が重要である。

#### 文 献

- 1) Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21: 416—434, 2001.
- 2) 平本裕盛, 福島伊知郎, 橋本 雅, 岡田守生, 内田 環: 網膜色素変性に網膜新生血管を生じた2症例. *眼紀* 56: 128—133, 2005.
- 3) 竹澤美貴子, 牧野伸二, 金上千佳, 金上貞夫: 網膜新生血管を伴った網膜色素変性の1例. *眼臨紀* 1: 29—32, 2008.

- 4) 佐藤圭子, 池田雅宏, 三木徳彦, 河野剛也: 乳頭上新生血管を伴った非定型網膜色素変性症. *臨眼* 42: 355—358, 1988.
- 5) McCluskey P, Kearns M, Taylor F, Sarks J, Horvath J, Tiller D: Coat's type retinitis pigmentosa and subretinal neovascularization in a patient with renal failure. *Lancet* 2: 1401, 1989.
- 6) Schatz H, McDonald HR, Johnson RN: Diagnostic and therapeutic challenges. *Retina* 18: 466—469, 1998.
- 7) Marano F, Deutman AF, Leys A, Aandekerck AL: Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 760—774, 2000.
- 8) Malik A, Sood S, Narang S: Successful treatment of choroidal neovascular membrane in retinitis pigmentosa with intravitreal bevacizumab. *Int Ophthalmol* 30: 425—428, 2010.
- 9) 岩切 亮, 沖波 聡, 平田 憲: 脈絡膜新生血管を合併した網膜色素変性の2例. *日眼会誌* 111: 606—611, 2007.
- 10) Salom D, Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Udaondo P, Sancho-Tello M, Romero FJ: Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3499—3502, 2008.
- 11) Paxhia MJ, Ting TD, Fekrat S: Ischemic central retinal vein occlusion and retinitis pigmentosa: Lower risk of neovascularization? *Retina* 21: 179—180, 2001.
- 12) Sternberg P Jr, Landers MB 3rd, Wolbarsht M: The negative coincidence of retinitis pigmentosa and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 97: 788—789, 1984.
- 13) Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G: Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina* 6: 732—739, 2009.
- 14) Nicole EG, Alexander A, Allison B, James MK, Yannuzzi LA: Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina* 25: 713—718, 2005.
- 15) Gupta B, Jyothi S, Sivaprasad S: Current treatment options for retinal angiomatous proliferans (RAP). *Br J Ophthalmol* 94: 672—677, 2010.
- 16) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB: "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 29: 1424—1431, 2009.





# ラニビズマブ硝子体内注射における 反応不良例の検討

Hypo-responders to intravitreal ranibizumab with neovascular age-related macular degeneration

正 健一郎<sup>1\*</sup>・尾辻 剛<sup>1</sup>・津村晶子<sup>1</sup>・津田メイ<sup>1</sup>・高橋寛二<sup>1</sup>

Kenichiro SHO<sup>1\*</sup>・Tsuyoshi OTSUJI<sup>1</sup>・Akiko TSUMURA<sup>1</sup>・Mei TSUDA<sup>1</sup>・Kanji TAKAHASHI<sup>1</sup>

【要約】 目的：加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) に対する抗血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体ラニビズマブの硝子体内注射 intravitreal ranibizumab (IVR) の解剖学的反応不良例の特徴を調査し、反応不良例に対する治療方針を検討した。

対象および方法：61眼を対象に、導入期治療終了時のOCT像で判定し、滲出が消失したものを消失群、滲出が残存したものを残存群と分類し、眼数、年齢、男女比、治療歴、視力、病変部最大直径、病型分類、フルオレセイン蛍光眼底造影による病変タイプ分類について比較検討した。

結果：消失群42眼(69%)、残存群19眼(31%)であった。いずれの項目においても消失群と残存群に明らかな差はみられなかった。

結論：導入期療法における反応不良症例に特定の因子はなかった。

【キーワード】 ラニビズマブ, IVR, AMD, OCT

## 緒言

加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) に対する抗血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体ラニビズマブ(ルセンチス<sup>®</sup>)の硝子体内注射 intravitreal ranibizumab (IVR) は2009年に臨床使用が開始され、現在AMDの主要な治療法として多くの患者に行われている。IVRでは1ヵ月おき計3回の導入期治療の後(以下;維持期)、毎月の診察時に視力検査とともに光干渉断層計 optical coherence tomograph (OCT) により網膜への滲出性変化を評価し、滲出が残存する症例には追加注射を行うフレキシブル投与が推奨されている<sup>1)</sup>。国内外の臨床試験では平均視力は投与開始

後から急速に改善し、3ヵ月後までにプラトーに達するとの良好な結果であったが<sup>2-4)</sup>、実際の臨床では滲出性変化の消失に伴い視力が向上する症例がみられる一方、導入期を終えても滲出が残存する症例はよく経験される場所である。このように、導入期を終えても滲出が消失しない、解剖学的反応不良例の特徴を事前に把握することができれば、予後の推定や併用治療の選択などを考慮する場合に参考になる。筆者らは導入期における反応不良例の特徴とその後の経過について調査し、反応不良症例に対する治療方針を検討した。

## 対象および方法

対象は関西医科大学附属滝井病院眼科で平成21年4月～平成22年3月の1年間にIVRを開始した、中心窩下に脈絡膜新生血管 choroidal neovascularization (CNV) のある滲出型AMD 61例61眼である。内訳は男性45眼、女性16眼。年齢は56～92歳(平均73.6歳)。経過観察期間は3～18ヵ月、平均10.4ヵ月。術前視力は0.03～1.2、

1 関西医科大学眼科学教室 Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

\*別刷請求先：570-8507 大阪府守口市文園町10-15  
関西医科大学附属滝井病院眼科 正健一郎

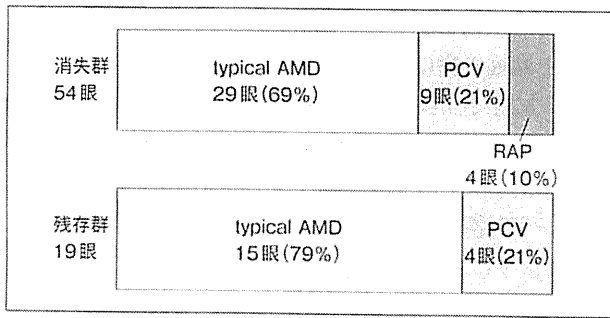


図1 各病型別割合

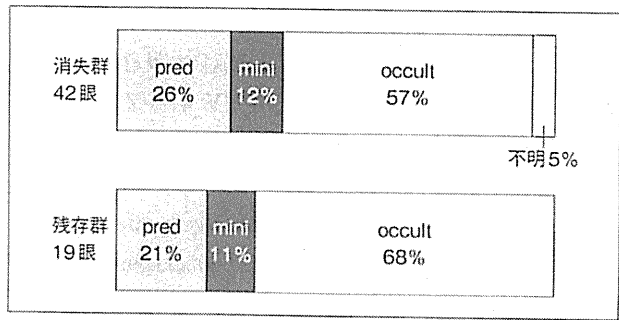


図2 FA分類別割合

pred : predominantly classic CNV, mini : minimally classic CNV, occult : occult with no classic CNV.

表1 両群の治療前の概要

	消失群	残存群	
眼数	42眼 (69%)	19眼 (31%)	
年齢	56~92歳 (平均74.7歳)	61~81歳 (平均71.7歳)	p=0.18*
男女比	男性69% 女性31%	男性84% 女性16%	p>0.05†
治療歴あり	20眼 (48%)	10眼 (53%)	
視力	0.03~1.2 (平均0.27)	0.05~0.9 (平均0.30)	p=0.70*
GLD	1,128~10,579μm (平均4,209μm)	2,155~7,780μm (平均3,780μm)	p=0.58*

\* : t検定 (対応のない2群間). † :  $\chi^2$ 検定.

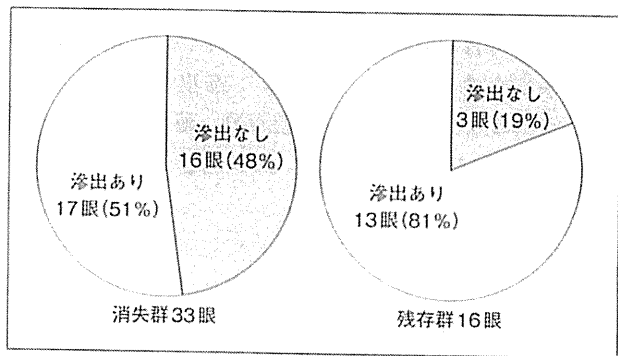


図3 維持期での滲出性変化の有無の割合

平均視力は0.28であった。平均視力は、小数視力をlog-MAR視力に換算し平均値を求めた後、小数視力に変換した値である。病変部最大直径greatest linear dimension (GLD)は1,128~10,579μmであった。IVR導入期に光線力学療法photodynamic therapy (PDT)を併用した症例は本研究から除外した。

1ヵ月おき計3回のIVR導入期治療の後、日本眼科学会の定める再投与ガイドラインに沿って毎月の診察時にOCTにより滲出の有無を評価し、必要に応じて追加治療を行った<sup>1)</sup>。IVR3回目終了後1ヵ月(導入期治療終了時)のOCT像で滲出の有無を判定し、治療開始時と比べ滲出が完全に消失したものを反応良好(以下;消失群)、薬剤を投与しても滲出に全く変化がみられないものと改善傾向はみられるものの滲出が残存したものを反応不良(以下;残存群)に分類し、各群間で眼数、年齢、男女比、治療歴、視力、GLD、病型分類(typical AMD, polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), retinal angiomatous proliferation (RAP)), フルオレセイン蛍光眼底造影fluorescein angiography (FA)による病変タイプ分類(predominantly classic, minimally classic, occult with no classic)について比較し、両群間に差があるか検討した。

なお、ここでいう滲出とは、OCT断層像にて漿液性網膜剝離または網膜浮腫を指す。またIVR開始後6ヵ月~12ヵ月の維持期において、OCT像における滲出の有無を再度判定した。OCTはOpto-Vue社RTVue-100を使用した。統計学的検討にはt検定(対応のない2群間)を用いた(使用ソフトウェア:Microsoft Exel 2003)。なお、本研究では治療前後の視力変化については検討しなかった。

## 結果

全61眼中、消失群は42眼(69%)、残存群は19眼(31%)であった。年齢は消失群:56~92歳(平均74.7歳)、残存群:61~81歳(平均71.7歳)(p=0.18)、男女の割合は消失群:男性69%、女性31%、残存群:男性84%、女性16%(p>0.05,  $\chi^2$ 検定)、AMDに対しての治療歴のあるものは消失群:20眼(48%)、残存群:10眼(53%)であった。術前視力は消失群:0.03~1.2(平均0.27)、残存群:0.05~0.9(平均0.30)(p=0.70)、GLDは消失群:1,128~10,579μm(平均4,209μm)、残存群:2,155~7,780μm(平均3,780μm)(p=0.58)であった(表

1). AMDの病型別に検討したところ、消失群：typical AMD 29眼(69%)、PCV 9眼(21%)、RAP 4眼(10%)、残存群：typical AMD 15眼(79%)、PCV 4眼(21%)、RAP 0眼(0%)であった(図1)。FAによる病変タイプ分類では消失群：predominantly classic CNV 26%、minimally classic CNV 12%、occult with no classic CNV 57%、不明5%、残存群：predominantly classic CNV 21%、minimally classic CNV 11%、occult with no classic CNV 68%であった(図2)。いずれの因子においても消失群と残存群に明らかな差はみられなかった。また年間治療回数は消失群4.1回、残存群4.3回であった。治療開始後6~12ヵ月の維持期のOCT像について滲出の有無を再度検討したところ、消失群：滲出なし16眼(48%)、滲出あり17眼(52%)、残存群：滲出なし3眼(19%)、滲出あり13眼(81%)であった(図3)。

## 考按

IVRの有効性を評価した臨床試験では、視力変化を主要評価項目としたものが多い。本邦の再投与ガイドラインではEarly Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表の5文字相当の視力低下と並んで、網膜病態(網膜出血あるいは滲出性変化)の存在が判断基準に挙げられている。また網膜病態は視力変化に先んじて生じると考えられることから、視力低下がみられなくても網膜病態がある場合には投与を行うよう推奨されており、本邦では網膜病態の有無は再投与の判断基準として重要であると考えられている。これらのことから本研究では網膜病態の変化に着目し、滲出性変化を主要評価項目とした。

治療開始から3ヵ月(導入期治療終了時)での滲出性変化の有無により、反応良好例と反応不良例に分けて検討を行ったが、結果として両者の背景因子に明らかな差はみられず、反応不良症例の特徴を明らかにすることはできなかった。このことは、今回検討した年齢、性別、治療歴、治療前視力、GLD、病型、病変タイプのどのような因子においても治療前に反応不良例を予測しにくいということである。特に、病型、病変タイプにかかわらず一定の割合で反応不良例が存在することは非常に重要な事実であると思われた。

導入期治療終了時に滲出性変化が残存していた症例のうち81%では維持期にも滲出性変化がみられた。このことから、導入期にIVRに対して反応が不良の症例は、維持期でも良好な反応は期待できないと思われた。また導入期治療終了時に滲出性変化が消失していた症例のうち52%に再び滲出性変化がみられたことから、導入期治療が奏効したようにみえる場合でも、再増悪を警戒して維持期の経過観察を慎重に行うことが重要と思われた。年間治療回数は消失群4.1回、残存群4.3回で、本邦に先立ち米国で類似のプロトコールで行われたPrONTO試験<sup>5)</sup>の年間5回に比べ少なかった。実際の臨床の現場においては、治療の選択には患者の意向が大きく影響する。ラニビズマブ硝子体注射はフレキシブル投与であっても患者にとって身体的、精神的、金銭的負担が大きいためどうしても控えめになりがちであり、これも投与回数少なさに影響していると考えられた。このことから、積極的に治療を受けるよう患者に促すことも重要と思われる。

今回の検討では消失群、残存群に差はみられず、導入期療法における反応不良症例の特徴とそれに対する治療方針を示すことはできなかった。しかし、病型、病変タイプにかかわらず一定の割合で反応不良例が存在することは重要であり、今後は滲出性変化の定量的評価も検討項目に入れ、方法を再検討した上で研究を継続する予定である。

## 文献

- 1) 田野保雄, 大路正人, 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) Kaiser PK, Brown DM, et al: Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. Am J Ophthalmol 144: 850-857, 2007.
- 3) Boyer DS, Antoszyk AN, et al: Subgroup analysis of the MARINA Study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 114: 246-252, 2007.
- 4) Tano Y, Ohji M, et al: EXTEND-1: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica 88: 309-316, 2010.
- 5) Lalwani GA, Rosenfeld PJ, 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.

特集 加齢黄斑変性の診断治療の最近の進歩

総説

# 3. 加齢黄斑変性 (AMD) の治療指針

高橋 寛二

KEY WORD

- 加齢黄斑変性
- 光線力学的療法 (PDT)
- 抗 VEGF 療法
- 薬物-PDT 併用療法
- 治療指針

SUMMARY

現在、滲出型加齢黄斑変性に対する治療は、光線力学的療法(PDT)、抗血管内皮増殖因子療法(抗 VEGF 療法)が主流となっている。その治療効果にはそれぞれ特色があり、日本人に多い特殊病型であるポリープ状脈絡膜血管症への治療効果がキーとなる。わが国では既に PDT の治療推奨ガイドライン、抗 VEGF 薬ラニビズマブの再投与ガイドラインが定められている。今後は、前駆病変、萎縮型加齢黄斑変性を含めた加齢黄斑変性全体としての治療指針策定が待ち望まれている。

## はじめに

加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) は高齢者の視機能を脅かす重要な疾患で、わが国でも急増し、視覚身体障害の原因疾患の第 4 位に位置づけられている。AMD のうち、滲出型 AMD は脈絡膜新生血管 chorioidal neovascularization (CNV) の発生を原因とし、いったん発症すると視力を改善することが難しい難治性疾患である。従来からレーザー治療(レーザー光凝固、経瞳孔温熱療法)や低線量放射線照射、外科的治療(新生血管拔去術、黄斑移動術)、内科的治療(インターフェロン療法)など、様々な治療法が試みられてきたが、多数症例において視力を確実に改善させる治療法はなく、中心窩外病変に対するレーザー光凝固以外、長きにわたり定着した治療法はなかった。しかし、2004 年 4 月から光線力学的療法 photodynamic therapy (PDT)、2008 年 10 月から抗血管内皮増殖因子療法 anti-vascular endothelial growth factor therapy (抗 VEGF 療法) が本邦でも開始され、視力改善を狙える疾患に変化し

てきた(表 1)。本稿では、最近進歩の著しいこの 2 つの治療法を用いた治療指針について述べる。

## 光線力学的療法(PDT)

光感受性物質ベルテポルフィン(ビズグイン®: 投与量 6 mg/m<sup>2</sup> 体表面積)の静脈内投与と病巣への 689 nm 非熱半導体レーザー照射(出力 600 mW/cm<sup>2</sup>, 83 秒間)を組み合わせることで、光化学反応の原理によって CNV 内に選択的に血栓を作り血管閉塞を行う治療法である。通常のレーザー光凝固のような感覚網膜の凝固効果はなく、感覚網膜障害は少ないのが特徴である。本邦での PDT による治療効果は欧米よりもよいことが判明しており、CNV からの漏出がみられた場合、3 か月ごとに持続的に反復治療を行うことによって、網膜下に存在する CNV、網膜色素上皮下に存在する CNV など、すべての病変タイプにおいて治療後平均視力が 2 年にわたって維持されることがわかった<sup>1)</sup>。このようなわが国での PDT の好成績は、

◎たかはし かんじ(関西医科大学眼科学講座主任教授)

表1 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法(PDT)と抗 VEGF 療法の概略

	光線力学的療法(PDT)	抗 VEGF 療法	
作用機序	光化学反応による 新生血管閉塞	新生血管の血管内皮細胞増殖抑制 新生血管からの透過性抑制	
適応	中心窩下新生血管	中心窩下新生血管	
薬剤名	ベルテポルフィン (ビズダイン®)	ベガブタニブ (マクジェン®)	ラニビズマブ (ルセンティス®)
投与方法	静脈内投与 +非熱レーザー照射	硝子体内投与 1.5 か月に1回 (導入期2回)	硝子体内投与 1 か月に1回 (導入期3回)
視力への効果*	平均視力維持	平均視力維持	平均視力改善 (2段階)
視力改善率*	20~30%	10%以下	30~40%
視力維持率*	80~85%	約80%	100%近い
副反応	網膜下出血 (大量のことあり) 光線過敏反応(まれ)	眼内炎(まれ) 網膜剥離, 白内障など 脳卒中(ラニビズマブ)	

\*視力への効果, 視力改善率, 視力維持率は1年の成績

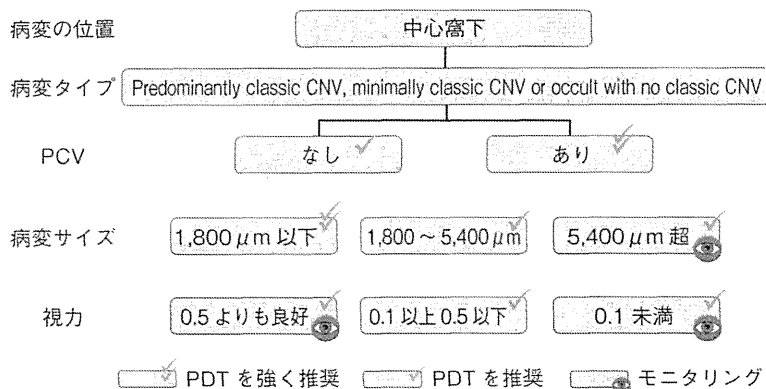


図1 日本人のPDTガイドライン(文献2より改変引用)

滲出型AMDのうち、網膜色素上皮下に塊状の異常血管が発育するポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy という特殊病型の頻度がわが国において高く(全滲出型AMDの40~50%)、この病型に対してPDTが奏効しやすいことが主因であることが判明した<sup>2)</sup>。治療開始後1年での治療成績は、平均治療回数は約2回で、視力改善率20~30%、視力不変を含めた視力維持率は80~85%である。眼科PDT研究会によって、わが国でのPDTに

よる治療指針を示したガイドラインが2008年に報告され、PCVをはじめ、どのような状態にPDTがより推奨されるかが示された(図1)<sup>2)</sup>。しかし最近、PCVにおいても2年を超える長期経過では、いったん改善・維持した視力が低下しやすいとの報告がある<sup>3)</sup>。また、本治療の欠点として、約5%に治療後の網膜下出血が副作用としてみられ、脈絡膜循環障害も本治療の欠点とされている。予想される全身副作用としての光線過敏反応は0.07%と極めて低頻度であ



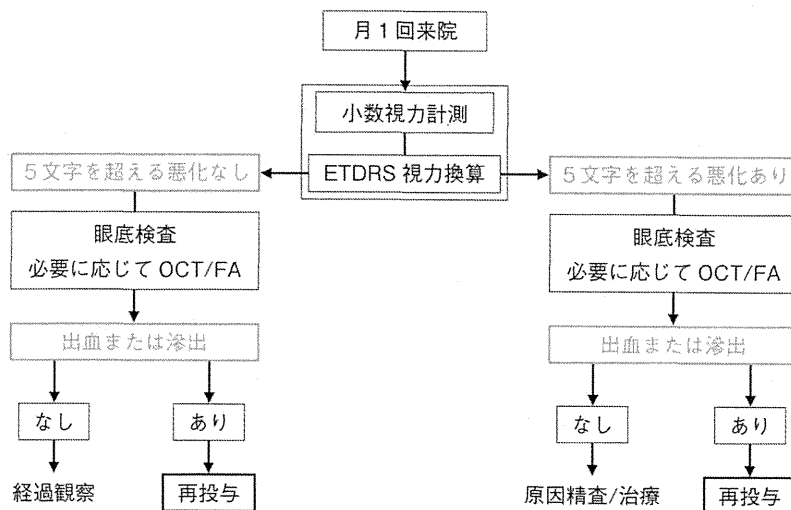


図2 ラニビズマブ(ルセンティス®)維持期の再投与基準(日本人)(文献6 図1を簡略化)

り、全身的には安全性が高いといえる。

### 抗 VEGF 療法

CNV 発育に重要な活性物質である血管内皮増殖因子(VEGF)をブロックして、CNV の発育を抑制または退縮させる治療法である。硝子体内に投与する薬剤として、わが国では 2008 年 10 月に VEGF アプタマーであるベガブタニブ(マクジェン®)、2009 年 1 月にヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体の Fab フラグメントであるラニビズマブ(ルセンティス®)が認可され、後者はその効果の高さから滲出型 AMD 治療薬のうち、現在最も広く使用されている。12 か月にわたって継続的に投与(前者は 1.5 か月、後者は 1 か月ごと)する臨床試験の段階では、すべての病変タイプにおいて、前者は平均視力の維持、後者は 2 段階程度の平均視力の上昇が得られた<sup>4,5)</sup>。現在までこのように治療後確実に平均視力を改善させる薬剤はなく、その点で画期的な薬剤であるといえる。臨床試験(1 年)での視力改善率は前者では 9%、後者は 32%、視力維持率はそれぞれ 79%、100%であった<sup>4,5)</sup>。認可後の実際の投与方法は、ベガブタニブでは 0.3 mg を 1.5 か月間隔で 2 回、ラニビ

ズマブでは 0.5 mg を 1 か月間隔で 3 回までを導入期として連続投与し、その後の維持期では、視力あるいは眼底所見の悪化がみられた場合に投与を行うフレキシブル投与を行う。ラニビズマブでは、維持期において視力と眼底所見を指標とした治療指針である再投与ガイドラインが定められている(図2)<sup>6)</sup>。本治療の大きな利点は、PDT が不可能な視力良好例においても治療が行えることにある。本治療の欠点は、薬剤効果の持続時間が短いため、頻回に薬剤投与が必要なことであり、また薬剤投与後の眼内炎のリスクが低頻度ながら存在することである。またラニビズマブは、VEGF のすべてのアイソフォームをブロックする汎 VEGF ブロッカーであるため効果も高いが、全身副作用として脳心血管障害、特に脳卒中のリスク上昇が指摘されている。一方、血管新生の病的 VEGF(VEGF<sub>165</sub>)のみをブロックする選択的 VEGF ブロッカーであるベガブタニブは、視力改善効果は劣るが安全性が高いとされている。

現在、VEGF 受容体組換え蛋白である Afibercept(VEGF trap)が国際共同治験中であり、今後もさらに VEGF を標的とした新しい分子標的薬や抗血管新生薬の選択肢が広がるものと思われる。

## 薬物-PDT 併用療法

PDT, 抗 VEGF 薬, ステロイド薬のそれぞれの利点を組み合わせることによって, 単独療法よりも高い治療効果を狙う薬物-PDT 併用療法がわが国でも行われている。これらの薬物併用の目的は, PDT 後の炎症, 脈絡膜循環障害による VEGF 発現亢進などを緩和することによって, より高い視力改善効果, 難治例への治療効果の向上, 治療回数の減少, 副作用の軽減を狙うものである。PDT に併用する薬物としては, ステロイド薬と前述した抗 VEGF 薬が用いられ, ステロイド薬は, 血管静止作用, 抗炎症作用, 血管透過性抑制作用を目的として, トリアムシノロン・アセトニド(ケナコルト<sup>®</sup>: 眼科用薬としては未認可)のテノン嚢下注射(20 mg)が用いられることが多い。併用療法の適応は施設によって異なり, まだ一定の指針はないが, 筆者らは, CNV がより深部に存在する網膜色素上皮下の病変や, PDT または抗 VEGF 薬の単独療法に抵抗する難治例に対して, 抗 VEGF 薬あるいはステロイド薬と PDT を併用するダブルセラピーを用いている<sup>7)</sup>。滲出型 AMD のうち, 最も難治な特殊病型である網膜血管腫状増殖 retinal angiomatous proliferation(RAP)に対しては, ステロイド薬, 抗 VEGF 薬, PDT の3者を併用するトリプルセラピーを行っている<sup>7)</sup>。これらの併用療法の効果として, PCV 症例において実際に少ない治療回数で効率的に視力改善が得られ, しかも PDT 後の出血の頻度が低下するという結果が報告されている<sup>8)</sup>。

## AMD 全体に対する治療指針

現時点ではまだ確定していないので詳しい発表の段階にはないが, 現在, 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班(班長: 小椋祐一郎 名古屋市立大学教授)内の加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループによって, AMD 全体に対する治療指針を作成中である。この治療指針の中では, AMD の前駆病変や萎縮型

AMD に対して定期的経過観察, ライフスタイルの改善, AREDS(大規模スタディ)に基づく抗酸化サプリメント摂取などの予防的治療を行うほか, 滲出型 AMD の中心窩を含まない CNV にはレーザー光凝固を行い, 中心窩を含む CNV では典型的 AMD, PCV, RAP の病型別に初回治療を定める治療指針が検討されている。

## 今後の動向

滲出型 AMD の治療は本稿で述べた新しい2種の治療によって, 真に視力改善を迫ることができる新時代に入った。しかし, 現実問題として抗 VEGF 薬の頻回投与は患者, 医師の時間的, 経済的負担が大きく, またこれらの治療でも反応が不良な難治例がまだ存在することも確かである。今後, より少ない治療回数でより良好な視力を得るために, わが国における治療指針の確立が待たれるところである。

## 文 献

- 1) The Japanese age-related macular degeneration trial(JAT) study group: Japanese age-related macular degeneration trial: one-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 136:1049-1084, 2008.
- 2) Tano Y: Ophthalmic PDT Study Group: Guidelines for PDT in Japan. *Ophthalmology* 115: 585-585.e6, 2008.
- 3) Akaza E et al: Three-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 55: 39-44, 2011.
- 4) ベガブタニブナトリウム共同試験グループ: 脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象としたベガブタニブナトリウム1年間投与試験. *日眼会誌* 112: 590-600, 2008.
- 5) Tano Y and Ohji M: EXTEND-1 Study Group: EXTEND-1: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 88: 309-316, 2010.
- 6) 田野保雄ほか: 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.

- 7) 高橋寛二：加齢黄斑変性の治療戦略. 日本の眼科 81 : 608-613, 2010.  
8) Gomi F et al : Efficacy of intravitreal bevac-

zumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 150 : 48-54.e1, 2010.

---

(執筆者連絡先) 高橋寛二 〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1 関西医科大学附属枚方病院

## 網膜血管腫状増殖

高橋 寛二

### ここが変わった！

#### 以前の常識

- 網膜血管腫状増殖 (RAP) は網膜新生血管が主病態であり、難治性が極めて高い。

#### 現在の常識

- 網膜血管腫状増殖 (RAP) の概念に脈絡膜新生血管 (CNV) から生ずる病態が加わった。Type 3 neovascularization とも呼ばれるようになった。
- 抗血管内皮増殖因子薬 (抗 VEGF 薬) の登場によって、視力改善を狙うことができ、比較的長期間視力保持が可能な治療を行うことができるようになった。

### 網膜血管腫状増殖 (RAP) はなぜ重要か

網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) は、わが国では滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の特殊型に分類され、臨床的には滲出型 AMD のうち 5% 程度と比較的頻度は低いが、いったん発症すると非常に速く進行し、黄斑部に大きい円板状瘢痕を形成して低視力に陥りやすい疾患である。しかも RAP は 80 歳以上の高齢者に多く、発症後 3 年以内に 100% 両眼性に発症するとされている。

RAP の治療としては、これまでさまざまな治療法が試みられたが、いずれの治療法でも再発率が非常に高く、RAP は治療抵抗性が高い難治性疾患といえる<sup>1)</sup>。

### 疾患概念と病期分類はどのように変化したか

2001 年に Yannuzzi らが RAP の疾患概念を報告<sup>2)</sup>した。当初は網膜内に生じた新生血管が網膜血管との吻合を生じ、さらに脈絡膜新生血管との吻合を生ずることによって、最終的に網膜全層に新生血管が発育する疾患として記載された。Yannuzzi らはこの疾患を 3 期に分け、stage I は網膜内新生血管 (intraretinal neovascularization: IRN)、stage II は網膜下新生血管 (subretinal neovascularization: SRN)、stage III は脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) が主病態であった。そして、stage II には網膜色素上皮剥離 (pigment epithelial detachment: PED) を伴わない時期と PED を伴う時期があったとした。

その後、スペクトラルドメイン光干渉断層計 (spectral domain optical coherence tomograph: SD-OCT) によって本症が脈絡膜新生血管を母体として発症し、それが網膜内に進展して網膜血管

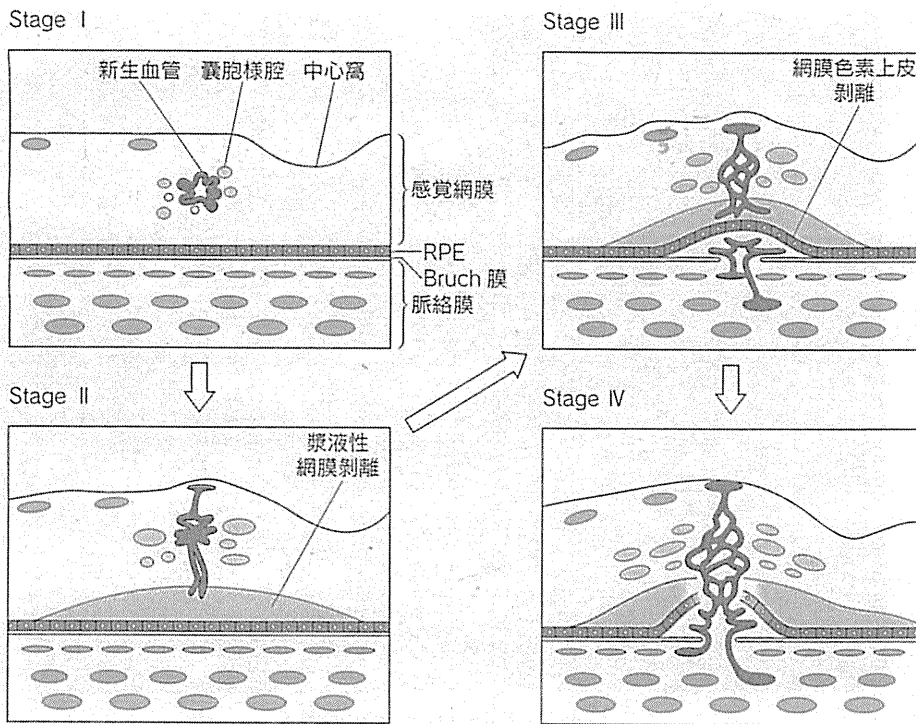


図1 RAPの病期修正分類

Yannuzziの修正分類<sup>4)</sup>をもとに作成した模式図。従来の3期に分けたstage分類から4期に修正された。

との吻合を生ずる発症形式があることが判明した。このように修正したRAPの概念に対して、Yannuzziらは“type 3 neovascularization”と命名した<sup>3)</sup>。さらに2010年、Yannuzziはその著書において、RAPの病期を見直し、stage I～IV期に分けて記載している(図1)<sup>4)</sup>。さらに最近、Freundらは、網膜循環、脈絡膜循環のどちらから生じて、網膜-脈絡膜血管吻合を生ずる新生血管をtype 3 neovascularizationと呼ぶことを提唱し、病期分類は不要であると述べている<sup>5)</sup>。

## RAPの診断のポイント

眼底所見でのRAP診断のポイントは、①多発性軟性ドルーゼンあるいはそれが癒合したドルーゼン様PED、②少量の網膜表層または網膜内出血、③嚢胞様黄斑浮腫(cystoid macular edema: CME)の併存である。通常、RAPでは患者は急激な視力低下を訴えるので、この症状と眼底所見の

組み合わせが80歳以上の高齢者(多数の女性を含む)にみられれば診断は比較的容易である。また、片眼に進行した古い線維性瘢痕があり、上記のような所見があればさらに確実である。

フルオレセイン蛍光造影(fluorescein angiography: FA)でのポイントは傍中心窩毛細血管網における網膜血管の途絶と付近の緩慢な蛍光漏出で、インドシアニングリーン蛍光造影(indocyanine green angiography: IA)では網膜血管と連続した網膜内新生血管が検出され、RAPの診断が確定する。OCT診断には3つの重要なポイントがある。それは、①通常、網膜内新生血管から発症するので、非常に早期からCMEが出現する、②軟性ドルーゼンあるいはドルーゼン様PEDによる網膜色素上皮のドーム状隆起、③PEDの中央部に瘤状サインとしてみられるRAP病巣である。Yannuzziの修正分類にみられる各病期の典型的症例を図2～5に示す。



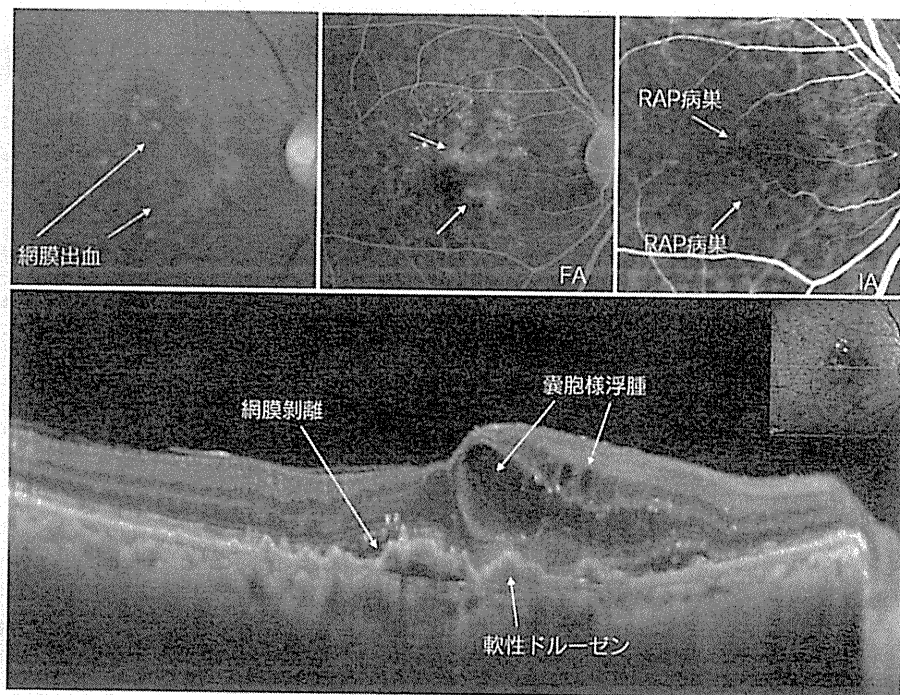


図2 RAP stage IIの症例

軟性ドレーゼンが多発する眼底に少量の網膜出血を伴っている。FAでは緩慢な蛍光漏出、IAでは網膜血管と連続するRAP病巣が2か所にみられた。OCTでは感覚網膜の嚢胞様浮腫と網膜剥離を伴っていることから、修正分類でstage IIと判定できる。

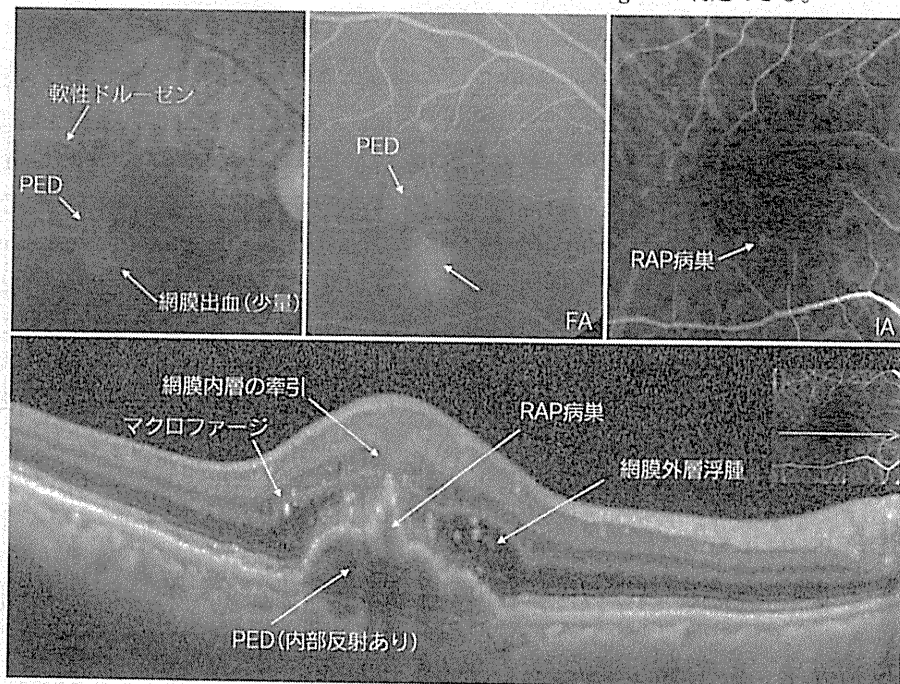


図3 RAP stage IIIの症例

ドレーゼン様 PEDのある眼底に少量の網膜出血を生じている。FAで緩慢な蛍光漏出を示す部位にIAで網膜血管と連続するRAP病巣が検出された。OCTでは内部反射のみられるPEDの中央部に瘤状サインを示すRAP病巣がみられ、網膜内層を牽引している。

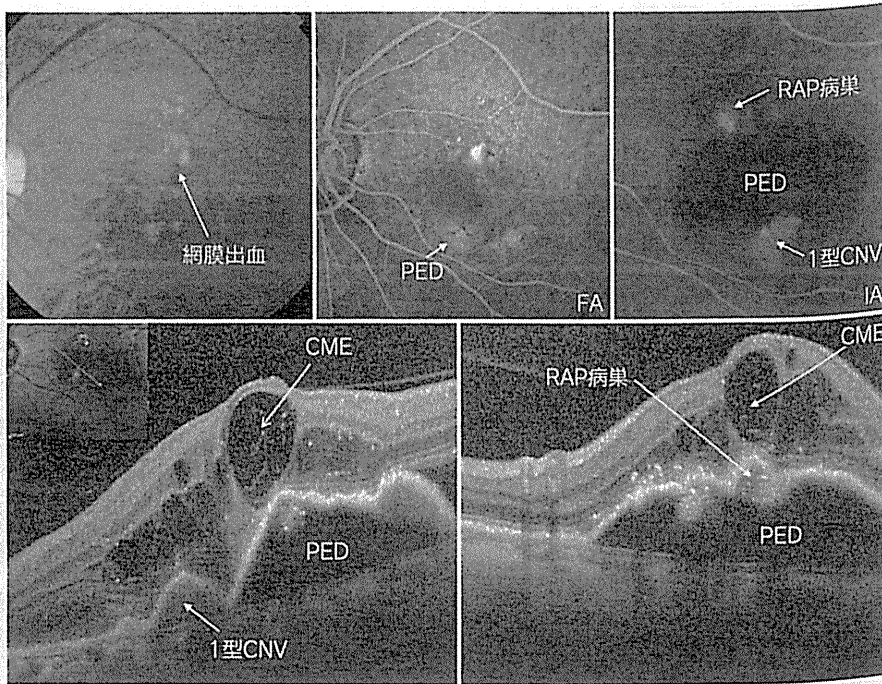


図4 1型CNVが別部位に共存するRAP stage IIIの症例  
 ドルーゼン様PEDのある眼底に少量の網膜出血を生じている。FAではPEDの過蛍光がみられ、IAではPEDの上方にRAP病巣、下方に1型新生血管の過蛍光(plaque)がみられた。OCTではPEDの中央に瘤状サインを示すRAP病巣がみられ、1型CNVの反射もみられた。この例でも著しいCMEがみられた。

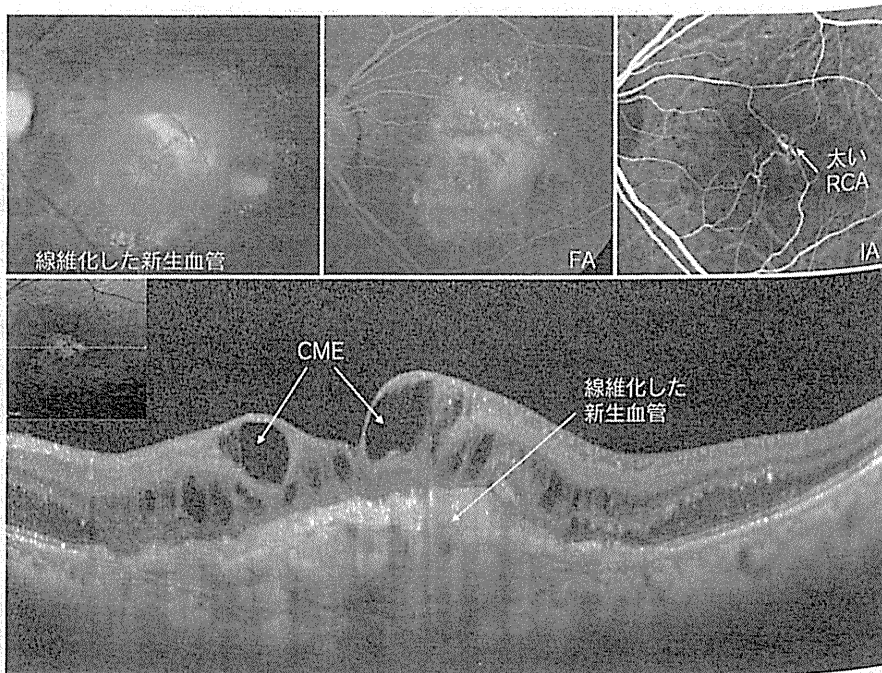


図5 RAP stage IVの進行例  
 黄斑部に線維化した新生血管がみられ、IAでは新生血管内に太い網脈絡膜血管吻合(RCA)がみられる。強いCMEが持続している。



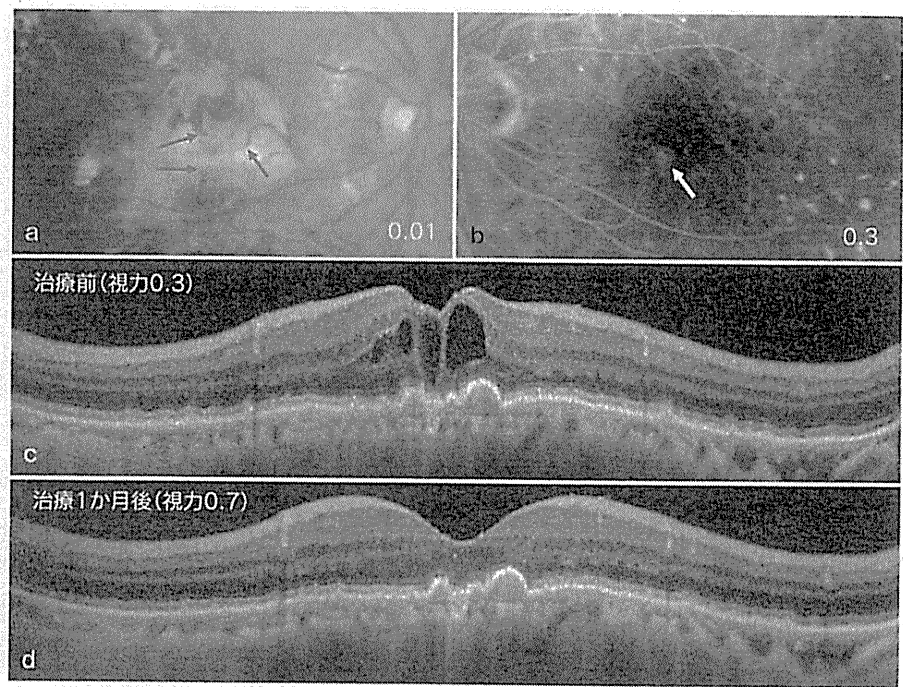


図6 RAP stage I 再発例に対するラニズマブ硝子体内注射の効果

- a : 右眼は古い RAP stage IV で強い線維性瘢痕の中に RCA (青矢印) がみられた (視力 0.01)。  
 b : 左眼は RAP stage I ですすでに 1 年間で 10 回ラニズマブ硝子体内注射を受けており, FA の白矢印部に RAP 病巣を認めた。再発の為, 視力は 0.7 から 0.3 に低下していた。  
 c : CME が再発した状態でラニズマブ硝子体内注射を行った。  
 d : 治療後速やかに反応し, CME が消失, 視力が回復した。RAP での視力維持には, このように多数回の注射を要する。

## RAP の治療は急速に進化しているが, まだ EBM が確立された治療法はない

RAP の新生血管は, 炎症のもととなる軟性ドルーゼンが多くみられる眼に発生し, 新生血管の活動性が高く, 増大速度が非常に速いという特徴を持つ。これは新生血管が網膜血流に養われ, 進行すると網膜, 脈絡膜の両者から血流を受けるためでもある。RAP の治療法として, 単独療法として現在までレーザー光凝固, 栄養血管切断術, 新生血管摘出術, 光線力学的療法 (PDT), 抗 VEGF 薬, 併用療法としては PDT+ステロイド, PDT+抗 VEGF 薬, PDT+ステロイド+抗 VEGF 薬などさまざまな治療法が試みられてきた。ただ, RAP 自体の症例数が少ないだけに RAP 治療の大

規模スタディはなく, 現状では EBM (evidence-based medicine) によって証明された有効性の高い治療法は証明されていない。また, stage 別の治療指針も確立されていない。しかし, 抗 VEGF 薬が出現してから, RAP の視力予後は明らかに改善されてきているようである。

## 有効性が低かった過去の治療

レーザー光凝固は RAP の早期症例, 特に stage I には有効であるとの報告があったが, 実際には stage I で発見される症例は非常に稀であり, それ以降の病期の症例にレーザー光凝固を行っても新生血管が急速に増大し, 結果的に大きい線維性瘢痕となる頻度が高く, ほとんどの症例で無効であった。栄養血管切断術は, 硝子体手術で RAP

に流入する網膜血管を切断する方法として一時脚光を浴びたが、一時的には滲出の改善が得られても、切断した血管の再疎通と新生血管の再発が高率にみられることが報告され、治療として行われなくなった。

PDT 単独療法は 2004 年頃から報告が出始め、視力維持率は 30~60%とさまざまであったが、やはり新生血管はいったん閉塞しても早期に再灌流が起こって再発するため、長期の視力維持率は低かった。PDT による新生血管の閉塞率について、Boscia ら<sup>6)</sup>は 14%という数字を挙げているが、これは非常に低い閉塞率である。筆者らの経験でも、RAP に対する PDT 単独療法の 12 か月の視力改善率は 15%程度、視力維持率は 55%程度と決してよい成績とはいえなかった。また、PDT 単独療法では色素上皮裂孔、出血などの合併症の頻度が高いという報告が多かった。

## ステロイド+PDT 併用療法の効果は

上述のように、RAP に対しては単独療法では十分な治療効果が得られないことが判明したため、トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide : TA) の硝子体内あるいはテノン嚢下注射と PDT の併用療法が多く試みられた。欧米では TA 硝子体内注射 (intravitreal triamcinolone acetonide : IVTA)、わが国ではテノン嚢下投与 (sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide : STTA) を好んで用いる傾向があった。結果的にこの併用療法は PDT 単独療法と比べて視力維持率が高く (70~80%)、合併症が少なく、また治療回数も減少可能であるとの報告が多くなされた。

Rouvas ら<sup>7)</sup>は RAP 眼に対してラニビズマブ硝子体内注射 (intravitreal ranibizumab : IVR)、IVR+PDT、IVTA+PDT の前向き比較試験 (6 か月) を行い、IVTA+PDT が視力維持率、網膜厚の減少率が最も高く、また薬剤注入回数も最少であったという結果を報告している。また、2010 年、Gupta ら<sup>8)</sup>は過去の文献の review から、レーザー光凝固、PDT、抗 VEGF 薬、抗 VEGF 薬+PDT、IVTA+

PDT の比較を行い、6 か月までは IVTA+PDT の効果が最良であったが、その後、ステロイドの副作用としての白内障の発生によって視力低下が起こったと述べている。このように、なぜか欧米では IVTA+PDT の良好な成績が報告されている。

## 抗 VEGF 薬出現以後はどう変わったか

### ■抗 VEGF 薬単独療法

RAP は主として網膜内に発生する新生血管を基盤としているため、硝子体内に投与した抗 VEGF 薬が通常の CNV よりもダイレクトに作用するとの考えから、近年は抗 VEGF 薬の単独療法を推奨する報告が多く現れている。抗 VEGF 薬としてはベバシズマブ、ペガブタニブ、ラニビズマブの 3 種の報告があるが、最近では IVR を用いた報告が多い。これらの報告では視力維持率は 80~90%と比較的高い。

IVR 単独療法では、2007 年の Lai らの報告<sup>9)</sup>をはじめとして 6 編以上の報告が出ているが、いずれも単独療法で平均視力の改善と網膜厚の減少が得られたとの報告である。これらの報告では、視力改善率は 30~80%と幅が広く、視力を維持するためにはかなりの多数回投与が必要であるという結果が出ている。実際、treat and extend の投与方法を用いて RAP 11 眼の 3 年経過を追った Engelbert らの報告<sup>10)</sup>では、IVR の回数は 1 年目 7 回、2 年目 6 回、3 年目 7 回と非常に多くの投与を要している。つまり、RAP に対する抗 VEGF 薬単独療法は、視力の改善・維持は良好であるが、長期間の視力維持には多数回の投与が必要であるという結果であった。実際、筆者らも RAP の早期例 (Stage I の視力良好例) には IVR 単独療法を行っているが、治療反応は非常に迅速で、非常に短期間のうちに網膜浮腫、視力ともに改善をみることが多い (図 6)。治療に対する医師の考え方にもよると思われるが、このような多数回投与を厭わず、また許される状況では非常によい治療法であるといえる。

しかし、その反面、効率性には欠け、患者・医



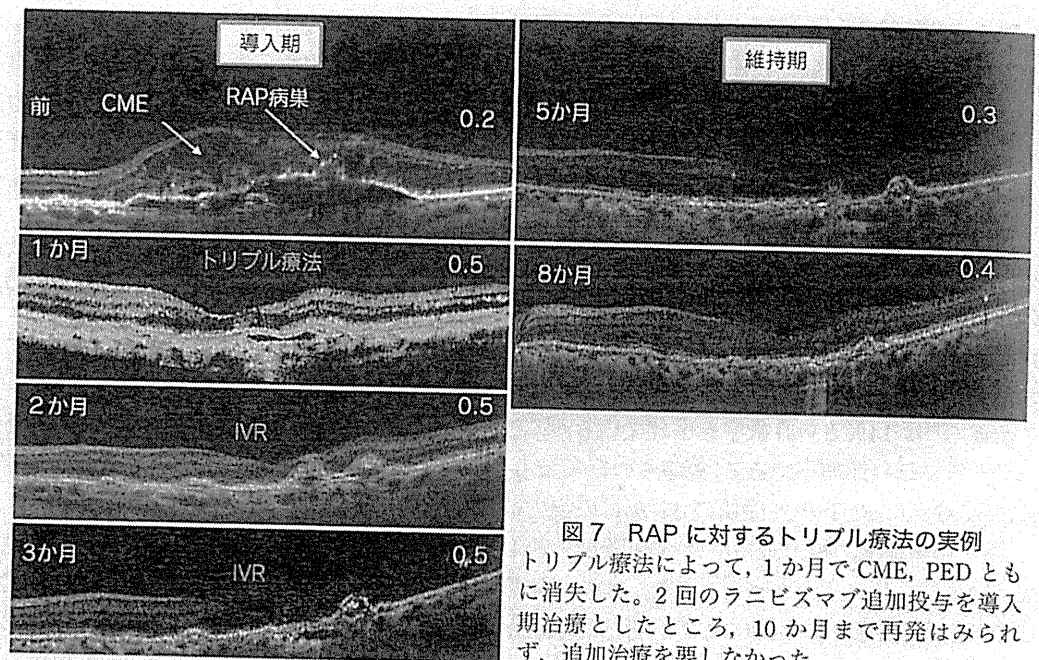


図7 RAPに対するトリプル療法の実例  
トリプル療法によって、1か月でCME、PEDともに消失した。2回のランビズマブ追加投与を導入期治療としたところ、10か月まで再発はみられず、追加治療を要しなかった。

師ともに再発への心理的負担、そして経済的な問題が大きいことが難点と思われる。なお、抗VEGF薬単独療法の合併症として、RAP病巣の急速な収縮による色素上皮裂孔が5%未満に発症すると報告されている。

#### ■抗VEGF薬+PDT併用療法

RAPに対して、抗VEGF薬（ベバシズマブまたはランビズマブ）とPDTの併用療法が多く報告され始めている。この併用療法の意義は、なるべく少ない治療回数で視力の改善を得、効率的に長期間良好な視力を維持しようとするものである。

Saitoら<sup>11)</sup>はIVB+PDT併用療法の報告を行い、11眼の6か月の視力改善率54.5%、視力維持率100%という結果を報告し、その続編で25眼においてIVTA+PDTとIVB(intravitreal bevacizumab)+PDTの12か月の治療成績の比較を報告<sup>12)</sup>している。そして治療後視力はIVB+PDTのほうが良好で、平均治療回数もIVB+PDTのほうが1.6回で少なかったと述べている。また、Violaらは同じIVB+PDTを用いた21眼の9か月の成績において、視力改善19%、維持71%という結果を報告<sup>13)</sup>

している。さらにLeeら<sup>14)</sup>はIVR+IA-guided PDTを用いた10眼、12か月の報告で、平均視力の改善は3.86 lineであり、併用療法1回で56%において病状安定が得られたとしている。なお、併用療法の実施に当たっては、抗VEGF薬投与とPDTの時間的間隔が問題になるが、わが国では最近ではPDT1週間前よりもPDT2~3日前の抗VEGF薬前投与が多く用いられているようである。

#### ■筆者らの考え方

筆者ら<sup>15)</sup>はRAP眼には多数の軟性ドレーゼンが存在するため、理論的に炎症の関与も大きいと考えていることから、視力が0.5以下に低下したRAP症例には、IVR+STTA+PDTのトリプル療法の方針で治療を行い、長期成績を検討中である。これは初回治療として同日内にPDT→IVR(無灯火顕微鏡下)→STTA(同)の順に治療を行い、その後1か月ごとにIVRを2回追加する治療を導入期としている。その結果、初回治療ののち速やかな病状の改善がみられ、6か月までは再発がみられなかった例を複数例経験している(図7)。

以上述べたように、RAPの診断と治療について



は常識がめまぐるしく変化している。病態解明とともに、RAP が真に克服できる時が来ることを期待したい。

#### 文献

- 1) 高橋寛二：網膜血管腫状増殖の概念と治療. 臨眼 52 (増刊号) : 250-261, 2008
- 2) Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T et al : Retinal angiomatic proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21 : 416-434, 2001
- 3) Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS et al : Review of retinal angiomatic proliferation or type 3 neovascularization. *Retina* 28 : 375-384, 2008
- 4) Yannuzzi LA : Retinal angiomatic proliferation, type 3 neovascularization. *The Retinal Atlas*. pp592-602, Elsevier, Philadelphia, 2010
- 5) Freund KB, Zweifel SA, Engelbelt M : Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 30 : 1333-1349, 2010
- 6) Boscia F, Furio C, Sborgia L et al : Photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 138 : 1077-1079, 2004
- 7) Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D et al : Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatic proliferation ; a prospective study. *Retina* 29 : 536-544, 2009
- 8) Gupta B, Jyothi S, Sivaprasad S : Current treatment options for retinal angiomatic proliferation (RAP). *Br J Ophthalmol* 94 : 672-677, 2010
- 9) Lai TYY, Chan W-M, Liu DT et al : Ranibizumab for retinal angiomatic proliferation on neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 : 1877-1880, 2007
- 10) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB : "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatic proliferation. *Retina* 29 : 1424-1431, 2009
- 11) Saito M, Shiragami C, Shiraga F et al : Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation. *Am J Ophthalmol* 146 : 935-941, 2008
- 12) Saito M, Shiragami C, Shiraga F et al : Comparison of intravitreal triamcinolone acetate with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation. *Am J Ophthalmol* 149 : 472-481, 2010
- 13) Viola F, Mapelli C, Villani E et al : Sequential combined treatment with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation. *Eye* 24 : 1344-1351, 2010
- 14) Lee MY, Lee WK : Combination therapy of ranibizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatic proliferation with serous pigment epithelial detachment in Korean patients ; twelve-month results. *Retina* 31 : 65-73, 2011
- 15) 高橋寛二：加齢黄斑変性の治療戦略. *日本の眼科* 81 : 608-613, 2010