

### 30. 強度近視眼における 3D MRI 解析ソフトウェアの作成

森山無価<sup>1)</sup>、大野京子<sup>1)</sup>、所 敬<sup>1)</sup>、森田育男<sup>2)</sup>、近藤純一<sup>3)</sup>、茂出木敏雄<sup>3)</sup>、高橋洋一<sup>3)</sup>  
(<sup>1)</sup>東京医歯大、<sup>1)</sup>東京医歯大・分子細胞機能、<sup>3)</sup>(株)大日本印刷)

**研究要旨** 強度近視では眼軸延長や後部ぶどう腫形成といった眼球形状異常をきたすことが知られている。眼軸延長の診断については高精度の機器が発達し、正確な診断が可能である。しかしながら後部ぶどう腫形成の診断に関しては定量的に診断する方法がない。今回我々は 3D MRI を基に眼球形状を定量的に解析するソフトウェアを作成した。眼球形状のパラメータとして、眼球の水平面での対称性、同じく矢状面での対称性および眼球後部の尖鋭度を用いた。眼球形状異常を有する強度近視患者 117 名 234 眼の 3DMRI を撮影し、その画像を新たに作成したソフトウェアにて解析を行った。その結果、全例で眼球形状を前述のパラメータで数値化することが可能であった。また、算出された数値を基に眼球形状を 18 通りに分類が可能であった。強度近視に合併する網脈絡膜萎縮、視神経障害、近視性牽引黄斑症、脈絡膜新生血管は各分類間で頻度に有意に差があり、特定の眼球形状が疾患の発生に関連する可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

3D MRI を定量的に解析するソフトウェアを開発し、眼球形状を数値化する。また、算出された数値を基に眼球形状を分類する。

#### (倫理面への配慮)

当院の倫理委員会の承認のもとに当研究を行った。

#### B. 研究方法

対象は強度近視(屈折度 $<-8D$ 、または眼軸長 $\geq 26.5$  mm) 117 名 234 眼である。全例に 3D MRI を撮影した。3D MRI 画像から眼球の水平面での対称性、矢状面での対称性(図 1)、眼球後部の尖鋭度(図 2)を自動的に算出するソフトウェアを作成し、全例において眼球形状を数値化した。

次に、算出された数値を基に眼球形状を 18 通りに分類し、各分類間において近視性眼底病変(網脈絡膜萎縮、脈絡膜新生血管、近視性牽引黄斑症、視神経障害)の発生頻度の差を検討した。

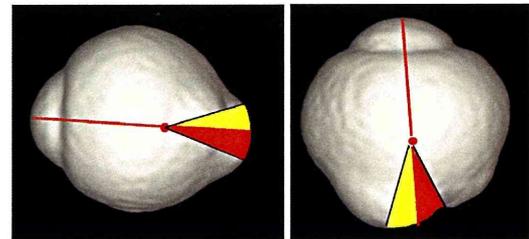


図1 黄色と赤色の面積を計算し、これより矢状面での対称性、水平面での対称性を算出する

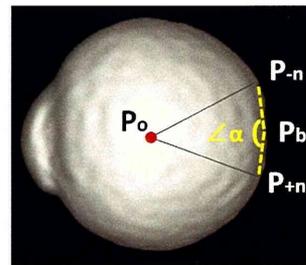


図2  $\Delta\alpha$ を計算し、これを眼球後部の尖鋭度とする。

### C. 研究結果

3D MRI 基に全例で眼球形状を数値化することが可能であった。算出された数値から眼球形状を 18 通りに分類したところ、最も多い形状は水平面で対称、矢状面でも対称、眼球後部の尖鋭度が鈍、というタイプ(図 3)であった。水平面で非対称形を呈し、耳側に偏位しているものは視神経障害の発生頻度が高く、鼻側や耳側に偏位しているものは網脈絡膜萎縮、近視性牽引黄斑症の発生が対称形を呈するものより頻度が高かった。また、眼球後部が鋭なタイプは近視性牽引黄斑症、網脈絡膜萎縮の発生と有意に高かった。

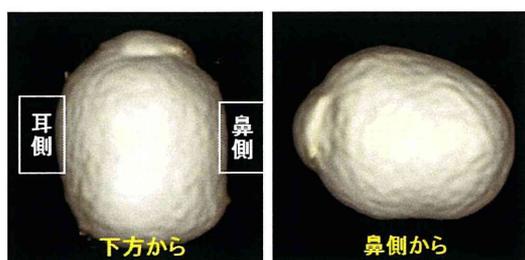


図3

### D. 考察

強度近視眼の眼球形状を数値化することが可能であり、眼球形状の変化は水平面、矢状面で対称形、眼球後部が鈍、という樽型の変形が最も多かった。非対称形や鋭な後部形状を呈する眼球は、対称形や鈍な後部形状を呈する眼球に比して近視性眼底病変の発生頻度が高かった。これらのことから非対称性や鋭な眼球後部の形状といった眼球形状変化はより非生理的な変化であると考えられる。

眼球形状に定量的解析は、今後の強度近視眼の眼球形状変化の研究に有用であると思われる。

### E. 結論

新しく作成したソフトウェアにて 3D MRI 画像を基に眼球形状を定量的に解析することが可能であった。また算出された数値から眼球形状を 18 通りに分類可能であった。分類間で近視性眼底病変の発生頻度に差があり、特定の眼球形状が病変発生に関与している可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

森山無価、大野京子、他：強度近視眼における 3 次元的眼球形状解析ソフトウェアの作成、第 65 回臨床眼科学会、東京、2011.

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

出願中

## 31. 近視性脈絡膜新生血管に対する Pegaptanib sodium と

### Bevacizumab 硝子体内投与 1 年の治療効果の比較

水谷吉宏、北川貴子、湯澤美都子

(日本大)

**研究要旨** 駿河台日本大学病院倫理委員会承認後、2009年9月から2010年2月に中心窩下に活動性の近視性脈絡膜新生血管(m-CNV)を認める矯正視力0.05以上の症例を、エントリー順交互に Pegaptanib 0.3mg(P群)と Bevacizumab 1.25mg(B群)に14眼ずつ割りつけ硝子体内投与した。視力、中心12度以内の網膜感度、病変最大直径(GLD)、上腕血圧を投与前、投与1年後で MAN whitney's U 検定を用い群間比較し、投与前後を Wilcoxon の検定で比較した。また1年後に自発蛍光による網脈絡膜萎縮(chRA)を評価し、眼底所見を比較した。

投与前の群間比較では、両群間に有意差はなかった( $P>0.05$ )。投与回数はP群で6週おきに3.3回、B群で平均1.8回、B群で有意に投与回数は少なかった( $P=0.00075$ )。投与1年後では平均 LogMAR 視力( $P:0.43, B:0.31$ )、平均 GLD ( $P:933\mu\text{m}, B:999\mu\text{m}$ )、平均収縮期/拡張期血圧 ( $P:124/72\text{mmHg}, B:130/74\text{mmHg}$ )で両群間に有意差はなかった( $P>0.05$ )。投与前後では、平均視力は両群ともに有意な改善はなく、平均血圧においても有意な上昇は認めなかった。平均網膜感度( $P:8.2\text{dB}, B:9.9\text{dB}$ )は、投与後B群でのみ有意に改善しており、両群間においても有意差を認めた。平均GLDにおいては両群で有意に縮小した。( $P<0.05$ )。投与1年後、蛍光漏出は全症例で消失し、CNV周囲の網脈絡膜萎縮の頻度はP群で85%、B群で71%であった。全例、眼局所、全身に有害事象は認めなかった。

m-CNV に対する Bevacizumab 硝子体内投与は、少ない投与回数でより早く滲出を吸収し平均網膜感度を改善させるため、Pegaptanib sodium 硝子体内投与より有効であった。

#### A. 研究目的

m-CNV に対する Pegaptanib sodium と Bevacizumab 硝子体内投与1年の治療効果を比較し有効性の違いを明らかにする。

中心窩下に活動性のCNV、過去に治療歴がないものを全てみたした連続症例28例28眼。

方法は、対象をエントリー順交互に Pegaptanib sodium 0.3mg(P群)と Bevacizumab 1.25mg(B群)に14眼ずつ割りつけ、硝子体内投与した。

#### B. 研究方法

対象は、2009年12月から2010年2月に駿河台日本大学病院眼科を受診し、矯正視力0.05以上、眼軸長26.5mm以上、年齢が20歳以上、

初回投与から6週毎に出血や漿液性網膜剝離などの滲出性所見が認められれば再投与した。

検討項目は投与前、初回投与3か月後、1年

後に平均視力、眼底直視下微小視野計 (MP-1<sup>®</sup>) による平均網膜感度、平均 GLD、上腕血圧を MAN whitney's U 検定を用い群間比較し、投与前後を Wilcoxon の検定で比較した。また、1 年後に自発蛍光による網脈絡膜萎縮を評価し、滲出および眼底所見の推移、治療回数を比較した。

治療前の群間比較は P 群で年齢 59.7 歳、眼軸長 28.59mm、log MAR 視力 0.47、GLD1280  $\mu$  m、網膜感度 7.43dB、血圧 128/72mmHg、B 群で年齢 57.5 歳、眼軸長 29.15mm、log MAR 視力 0.45、GLD1378  $\mu$  m、網膜感度 7.42dB、血圧 128/72mmHg ( $P > 0.05$ ) で、両群間に有意差は認めなかった。

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

平均 LogMAR 視力は P 群で投与前 0.47、投与 3 か月後 0.38 ( $P=0.1$ )、投与 1 年後 0.43 ( $P=0.86$ )、B 群で投与前 0.45、投与 3 か月後 0.24 ( $P=0.02$ )、投与 1 年後 0.31 ( $P=0.18$ ) で、投与 3 か月では B 群で有意に視力が改善したが、投与 1 年後では両群ともに有意な改善を認めなかった。また両群間においても投与 3 か月 ( $P=0.07$ )、投与 1 年後 ( $P=0.15$ ) で有意差は認めなかった。0.3logMAR 以上の変化を改善または悪化としたところ、P 群で 14%で改善、64%で不変、22%悪化であった。B 群で 29%で改善、57%不変、14%で悪化であった (図 1)。

中心 12 度の平均網膜感度は P 群で、投与前 7.4dB 投与後 8.2dB ( $P=0.07$ )、B 群で投与前

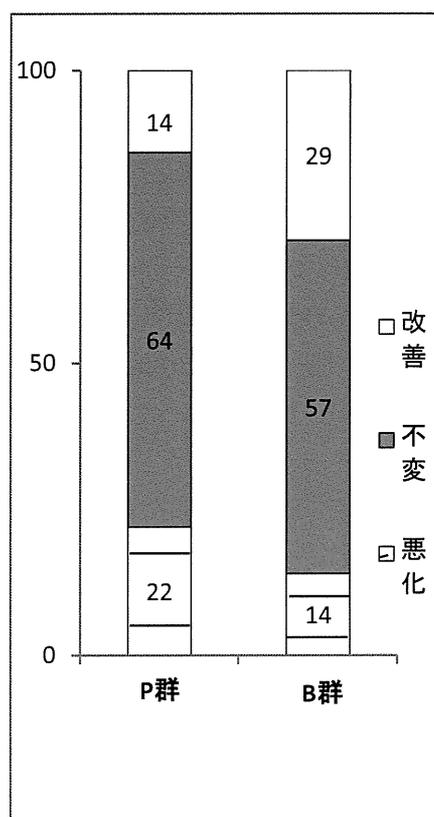


図1 1 年後の矯正視力の推移  
0.3logMAR 以上の変化を改善または悪化とした

7.4dB 投与後 9.9dB ( $P=0.001$ ) で、B 群で有意に改善していた。1 年後両群間においても B 群で有意に改善していた ( $P=0.04$ )。3dB 以上の変化を改善または悪化としたところ P 群で 28%で改善、72%不変であった。B 群で 43%で改善、57%で不変であった (図 2)。

平均 GLD は P 群で投与前 1280  $\mu$  m、投与 3 か月後 1096  $\mu$  m ( $P=0.07$ )、B 群で投与前 1378  $\mu$  m、投与 3 か月後 1042  $\mu$  m ( $P=0.008$ ) で B 群で有意に縮小した。投与 1 年後では P 群で 933  $\mu$  m ( $P=0.001$ )、B 群で 999  $\mu$  m ( $P=0.002$ ) で両群ともに有意な縮小を認めた

収縮期/拡張期血圧は両群ともに有意な上昇を認めなかった。

投与 1 年後、CNV からの蛍光漏出は全症例で消失した。

投与前出血もしくは漿液性網膜剥離は両群ともに全症例で見られ、投与後3か月ではP群で4眼で残存、B群では1眼で残存、投与1年では全て消失していた。

1年後のCNV周囲の網脈絡膜萎縮(CHRA)の頻度はP群では12眼の85%、B群では11眼の71%で認められた。

治療回数はP群で平均3.3回、B群で平均1.8回(P=0.00075)でB群で有意に投与回数は少なかった。

全例、眼局所、全身に重篤な有害事象は認めなかった。

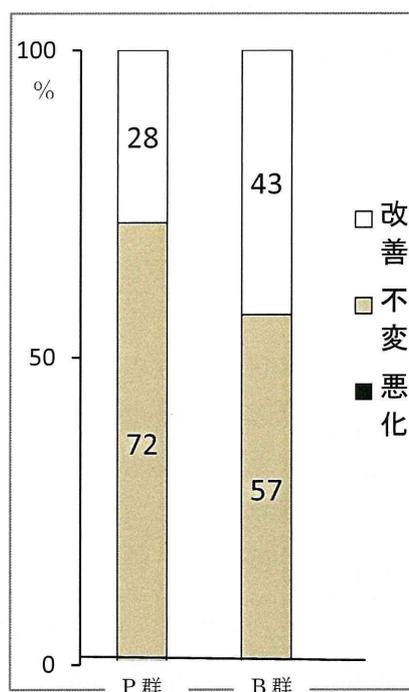


図2 1年後の網膜感度の推移  
3dB以上の変化を改善または悪化

#### D. 考察

m-CNV に対する pegaptanib sodium と Bevasizumab 硝子体内投与との治療効果を比較した報告はない。

林らはm-CNV に対して Bevasizumab 硝子体内投与が光線力学療法(PDT)より視力改善

効果が高いと報告し<sup>1)</sup>、現在近視性CNV に対して我が国では Bevasizumab が多く用いられている。しかし、Bevasizumab は血管内増殖因子(VEGF)のすべてのアイソフォームを阻害するため、眼内の VEGF の生理作用である脈絡膜血管透過性の維持や神経栄養因子としての作用に影響する可能性がある。また、嶋らは Bevacizumab の眼局所投与の合併症の1つに高血圧があると報告している<sup>2)</sup>。

Pegaptanib sodium は VEGF165 以外の生理的 VEGF の作用を温存できるため安全性が高い薬剤である。しかし、加齢黄斑変性患者において、他の非選択性 VEGF 阻害剤に比べ、視力改善効果が低い事が知られている。

今回の結果では投与1年において、両群とも、視力、血圧において有意差はなく、GLD は有意に縮小し、造影所見の改善がみられたが、網膜感度は、Bevacizumab で有意に改善していた。これは、VEGF の阻害範囲の違いによる滲出の吸収にかかる時間の差と考えた。

#### E. 結論

m-CNV に対する Bevacizumab 硝子体内投与は、少ない投与回数でより早く滲出を吸収し平均網膜感度を改善させるため、Pegaptanib sodium 硝子体内投与より有効である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

北川貴子、湯澤美都子:近視性脈絡膜新生血管に対する Pegaptanib sodium と Bevacizumab 硝子体内投与1年の治療効果の比較. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### H. 参考文献

1. Hayashi K, et al: Comparison of visual outcome and regression pattern of myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab or after photodynamic. *Am J Ophthalmol* 148:396-408, 2009.
2. Shima C, et al: Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 86:372-376, 2008.

## 32. treatment naïve AMD 症例に対する

### ラニズマブ硝子体内注射 1 年成績

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>2)</sup>

(<sup>1)</sup>関西医大・滝井、<sup>2)</sup>関西医大・枚方)

**研究要旨** 過去に治療歴の無い(treatment naïve)滲出型加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)症例に対するラニズマブ硝子体内注射(intravitreal Ranibizumab: IVR)の12 か月成績について調査し、IVR の長期的効果を評価した。対象は12 か月以上経過観察できた37 眼とした。ベースライン、3、6、9、12 か月後の平均視力は0.37、0.47、0.44、0.37、0.34 でベースラインからの有意な低下はみられず維持された。3 か月後視力維持率は100%であったが、12 か月後には78.4%に低下した。平均年間治療回数は3.95 回で既報と比較し少なかった。現行のPRN(pro-re-nata)投与でベースライン視力を維持することは可能であったが、既報と比較し年間投与回数、視力改善度が低かったことから、当科での維持期治療が不十分であった可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

滲出型加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)に対するラニズマブ硝子体内注射(intravitreal Ranibizumab: IVR)は視力の上昇と滲出性変化の改善が得られる有効な治療法であるとされるが、本邦において長期的な経過についてはいまだデータが少なく不明の点も多い。

本研究では治療歴の無い(treatment naïve)AMD に症例を限定して、IVR の12 か月成績を調査し、当科における維持期のIVR の長期的効果について評価するとともに、当科でのIVR の現状と改善点について検討した。

#### B. 研究方法

対象は平成21年4月～平成22年8月にIVRを開始し12 か月以上経過観察できた、

treatment naïve AMD 37 例 37 眼であった。対象症例の概要は以下のごとくであった。

男性25 眼、女性12 眼、年齢56～90 歳、平均72.8 歳、視力0.05～1.2、平均0.37、病変最大直径(GLD)913～8916  $\mu\text{m}$ 、平均3775  $\mu\text{m}$ 。除外基準は①導入期の光線力学療法(PDT)併用例、②導入期治療プロトコルからの逸脱例、③硝子体手術の既往、④経過観察中の内眼手術、⑤糖尿病網膜症に対する網膜光凝固症例とした。

IVR は日本眼科学会のガイドラインに沿って、導入期に1 か月毎、計3 回のIVRをおこない、維持期には毎月経過観察の上 PRN(pro-re-nata)投与をおこなった。当科におけるAMD 治療方針を表1に示す。

・典型AMD (typical AMD)	ラニビズマブ
・視力0.6以上のポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)	ラニビズマブ ⇒ 今回の対象
・網膜下滲出の少ないPCV	
・網膜血管腫状増殖 (RAP) stage1	
・視力0.5以下で網膜下液の多いPCV	PDT
・脳梗塞、心筋梗塞のハイリスク者	PDT ペガブタニブ
・RAP stage2以上	ラニビズマブ+PDT (+トリウムシクロン)

表 1 当科における初回治療方針

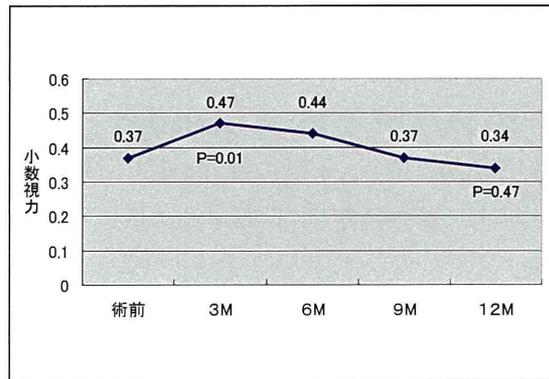


図2 平均視力の変化

調査項目は術前視力、病型、フルオレセイン蛍光眼底造影上の病変タイプ、3、6、9、12 か月の視力、術前、3、12 か月の中心窩網膜厚 (内境界膜～ブルー膜) (central retinal thickness: CRT)、年間治療回数であった。光干渉断層計 (OCT) は Opto-Vue 社 RTVue-100 を使用した。平均視力は小数視力を logMAR 視力に換算し相加平均を求めた。統計学的検討は Microsoft Excel を使用し t-検定を施行、 $p < 0.05$  を有意とした。

(倫理面への配慮)

個人情報の取り扱いには十分留意した。

C.結果

対象症例を病型、病変タイプに分類すると図1のごとくであった。対象症例全体での視力変化を図2に示す。

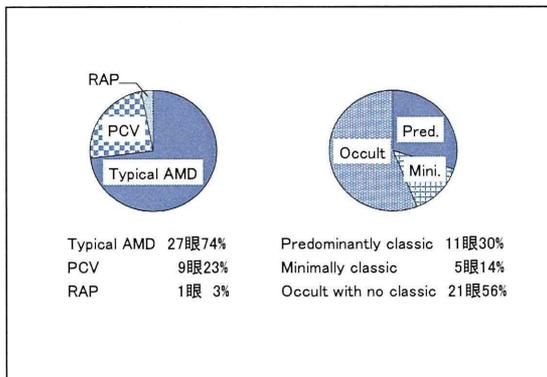


図1 病型、病変タイプの割合

ベースライン、3、6、9、12 か月後の平均視力は 0.37、0.47、0.44、0.37、0.34 で、3 か月で一旦視力の有意改善が見られた ( $p=0.01$ ) がその後低下し、12 か月の時点ではベースラインと有意差なく ( $p=0.47$ )、ベースライン視力を維持するに止まった。

またサブタイプ別に視力変化を検討すると (図3)、病型では typical AMD、病変タイプでは occult with no classic CNV に、3 か月の有意な視力改善 (それぞれ  $p=0.04$  と  $p=0.02$ ) がみられたが、その後の低下し 12 か月の時点ではベースラインとくらべて有意差なく、ベースライン視力を維持するに止まった。その他のサブタイプでは視力に有意な変化はみられなかった。

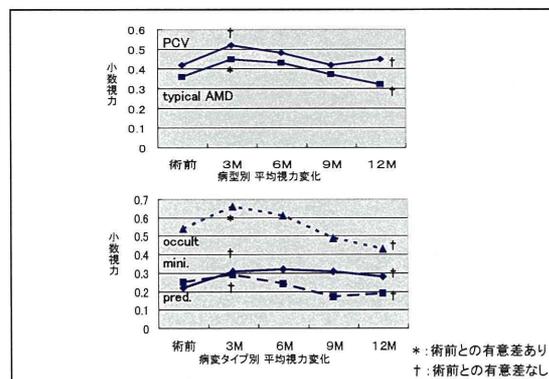


図3 サブタイプ別平均視力変化

logMAR 視力 0.3 以上の変化をもって改善または悪化とした場合、3 か月後では改善 13.5%、不変 86.5%、悪化 0%、視力維持率は 100%であったが、12 か月後には 24.3%、54.1%、21.6%、視力維持率は 78.4%に低下した(図 4)。

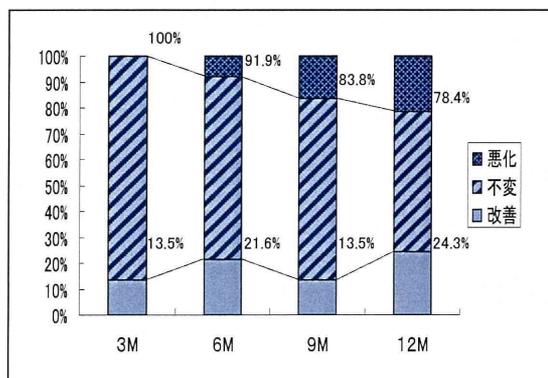


図 4 視力維持率

CRT の変化を図 5 に示す。対象症例全体と typical AMD では 3 か月で有意に CRT が減少するがその後増加に転じ、12 か月では術前と有意差は無くなった。PCV は一貫して CRT は減少傾向であったが、有意差は見られなかった。

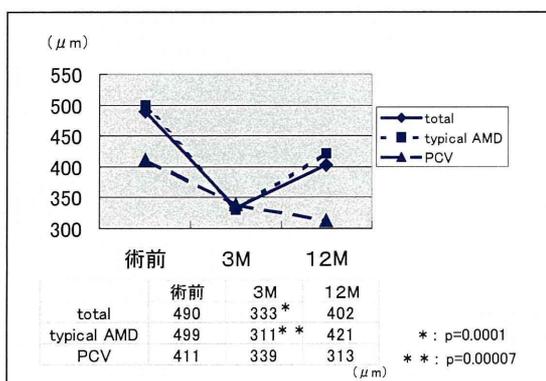


図 5 CRT の変化

対象症例全体での平均年間治療回数は 3.95 回であった。

全体	37眼	3.95回
typical AMD	27眼	3.85回
PCV	9眼	4.00回
RAP	1眼	6回
Pred.	11眼	3.81回
Mini.	5眼	3.80回
Occult	21眼	4.05回

表 2 平均年間治療回数

#### D. 考察

本邦に先行して海外で行われた PrONTO 試験では、治療開始後早期に視力が速やかに改善し、以降維持されるとの結果であった。現在本邦でもほぼ同様のプロトコールにて治療がおこなわれているが、本研究では視力改善度は PrONTO 試験に比較し不良で、一旦改善した視力が再び低下し 12 か月では術前視力を維持するに止まった。単純比較はできないが、年間治療回数は PrONTO 試験の 5.0 回に対して、本研究では 3.95 回と少なかったことから、当科の維持期治療が不十分であった可能性が示唆された。

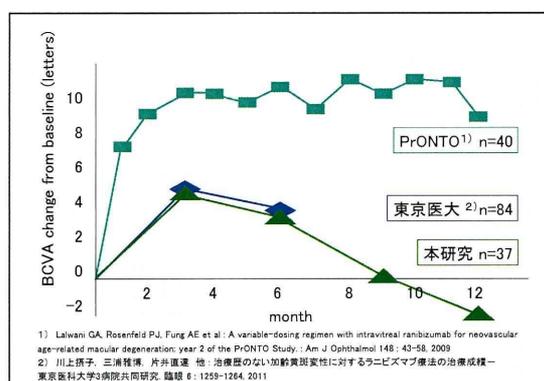


図 6 既報との比較

1) Laiwan 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  
2) 川上真子, 三浦雅博, 片井直達 他 : 治療歴のない加齢黄斑変性に対するラニズマブ療法の治療成績 - 東京医科大学3病院共同研究 臨牀 6 : 1259-1264, 2011

再治療が不十分となった原因として患者数の累積による治療の遅れが挙げられる。判定日当日に再治療をおこなう等、遅滞なく治療が行われるよう診療システムの改良が必要である。また再治療の要否判定におい、視力悪化がみられない場、活動性が少々残存していても再治療を見合わせてしまうことも一因と考えられる。治療する医師は積極的治療に努めるとともに、治療を受ける患者に対して客観的データを示す、治療継続への意欲を維持させることが重要と思われる。

#### E. 結論

現行のPRN投与でベースライン視力を維持することが可能であった。一旦改善した視力を維持するため、明らかになった問題点に対して対策を講じる必要があると思われた。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### H. 参考文献

1. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, 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: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419-1431, 2006.

3. Tano Y, Ohji M, 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.

4. 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.

5. 川上撰、三浦雅、片井直、他：治療歴のない加齢黄斑変性に対するラニビズマブ療法の治療成績－東京医科大学3病院共同研究。 *臨眼* 6:1259-1264, 2011.

6. Tano Y, Ohji M, EXTEND-1 Study Group: Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-1 study. *Acta Ophthalmol* 89:208-217, 2011.

7. 田野保雄、大路正人、石橋達朗、他：ラニビズマブ(遺伝子組換え)の維持期における再投与ガイドライン。 *日眼会誌* 113: 1098-1110, 2009.

### 33. 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

平山真理子、森隆三郎、春山美穂、藤田京子、北川貴子、湯澤美都子  
(日本大)

**研究要旨** 当院における滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対する ranibizumab 硝子体内投与の 12 か月後成績を検討し平均視力の改善及び治療回数に関わる因子を検討した。平均視力の改善に関わる因子は、治療前小数視力 0.5 以下、前治療なし、Occult CNV、64 歳以下、CRT150  $\mu$ m 以上だった。治療回数が有意に少ないのは 64 歳以下の症例 だった。

#### A. 研究目的

抗血管内皮増殖因子以下抗 VEGF 薬である、Ranibizumab (ルセンテイス®) はヒト VEGF を標的としたヒトモノクローナル抗体の Fab 断片で、適応は中心窩脈絡膜新生血管(CNV)を伴う滲出型 AMD である。わが国では病型が視力改善や治療回数に関係すると報告されている<sup>1),2)</sup>。12 か月後の治療成績と視力改善及び治療回数に関連する項目について検討した。

#### B. 研究方法

対象は平成 21 年 3 月から 12 月までに駿河台日本大学病院で初回 Ranibizumab 硝子体内投与(IVR)を行い 12 か月間、経過観察できた術前小数視力 0.1 以上の 216 例 217 眼で、治療前フルオレセイン蛍光眼底造影検査(FA)およびインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査(IA)を行い、スペクトラルドメイン光干渉断層計(OCT)で経過観察できた症例をレトロスペクティブに検討した。前治療症例(光線力学療法, Bevacizumab あるいは Pegaptanib 硝子体注射, 中心窩外に対する直接凝固術)を含めた。

経過観察中の白内障手術眼は除外した。

#### C. 研究結果

被検者背景は、男性 155 例 156 眼、女性 61 例 61 眼、平均年齢は 72.5 歳だった。治療前視力の内訳は、0.5 以下が 52%、0.6 以上が 48%だった。前治療があるものは、18%だった。病型分類は、typical AMD と PCV が 104 例で 48%、RAP は 9 例で 4%だった。FA 分類は Predominantly classic CNV が 17%、Minimally classic CNV が 27%、Occult CNV が 56%だった。全体の視力の推移は logMAR0.3 以上の変化を改善、悪化とした場合の、視力の改善は 14.7%、不変は 72.3%、悪化は 12.4%だった。治療前小数視力は全体では、logMAR 視力で 0.34 が 12 か月後 0.318 になり、有意に改善していた。0.5 以下では、0.56 が 12 か月後 0.50 となり有意に改善していた。0.6 以上では 0.107 が 0.124 でこれは有意な改善ではなかった。前治療がないものでは、logMAR 視力で 0.31 が 12 か月後 0.297 になり平均視力変化は有意に改善していた。前治療があるものは、有

意な改善とはならなかった。FA 分類では、Predominantly classic CNVと Minimally classic CNV では有意な改善を認めなかったが、Occult CNV は 0.33 が 12 か月後 0.325 となり平均視力の有意な改善を認めた。PCV は logMAR 視力で 0.276 が 0.280 で有意な改善を認めた。年齢は 64 歳以下で logMAR 視力が 0.289 から 0.180 と平均視力の有意な改善を認めた。中心窩網膜厚は 150  $\mu$  m 以上のもので logMAR 視力が 0.383 から 0.361 と有意に改善していた。平均治療回数は 5.0 回で、導入期のみ IVR を行ったものは全体の 24.4% だった。治療前視力と前治療の治療回数は有意な相関は得られなかった。FA 分類については治療回数に有意な相関は得られなかった。年齢が 64 歳以下の症例で 4.4 回と有意に治療回数が少なかった。

### 結果:平均視力が有意に改善した項目

	視力 (logMAR)		P値
	治療前	12か月後	
全体	0.340	0.318	0.0021
治療前小数視力 0.5以下	0.560	0.500	0.0008
前治療無し	0.310	0.297	0.0119
Occult CNV	0.330	0.325	0.0261
64歳以下	0.289	0.180	0.0017
CRT $\geq$ 150 $\mu$ m	0.383	0.361	0.0082

対応あるWilcoxon検定

### D. 考案

前治療があるものは平均視力の改善がみられなかった。PDT の既往がある場合や、他の抗 VEGF が有効でなかった場合は既に網膜及び脈絡膜に不可逆的な障害が生じていると考える。

FA 病型タイプは、IVR の治療効果に関係しないと報告されている<sup>4)</sup>が、今回の結果では

occult CNV は視力予後が良かったことから① Occult CNV は網膜色素上皮下の病巣で治療前の感覚網膜の障害が少ない事と ② Classic CNV は活動性が低下しても線維瘢痕化した CNV が残存するため、視力の改善が難しいのに対して、occult CNV は感覚網膜直下に CNV がいないため視力予後が良いと考えた。これは、Pegaptanib が Occult CNV で網膜の形態の改善に有効とした報告<sup>5)</sup>と一致しています。今回の結果では 64 歳以下の症例で有意に視力が改善していた。これは、高齢になるほど治療回数が多く予後が悪いと報告した既報<sup>6)</sup>と一致していた。Bevacizumab で CRT と視力の関係が低いと報告されている。今回、150  $\mu$  m 以上の症例で有意に視力が改善しており、異なった結果となった。黄斑浮腫がある症例では、IVR により黄斑浮腫がひき、有意に視力が改善すると考えた。今回 FA 分類にかかわらず Ranibizumab は視力の維持に有効だった。Pegaptanib は全ての FA のタイプで視力の維持に有効と報告されており Ranibizumab でも全ての滲出型 AMD の治療法として有効と考える。

### E. 結論

IVR は 12 か月後も 9 割の症例で視力の維持・改善に有効な治療法であった。

治療回数は FA・IA 所見によって差はみられなかった。視力の改善には前治療なし、64 歳以下、Occult CNV が良い適応で、治療回数が少ないのは 64 歳以下の症例である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

平山真理子、森隆三郎、春山美穂、藤田京子、北川貴子、湯澤美都子：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。第65回日本臨床眼科学会、東京、2011。

Ophthalmology 114:246-252, 2007.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### H. 参考文献

1. 永井由巳、他：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。日本眼科学会雑誌 115(臨時増刊号)、274、2011。
2. 山岸哲哉、他：狭義加齢黄斑変性に対するラニビズマブ治療の1年経過-PrONTO スタディとの比較。日本眼科学会雑誌 115(臨時増刊号)、274、2011。
3. Tano Y: Ophthalmic PDT Study Group: Guidelines for PDT in Japan. Ophthalmology 115:585-585.e6, 2008.
4. Seungbum K, Young JR: One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration and clinical responses of various subgroups. Jpn J Ophthalmol 53:389-395, 2009.
5. Atmani K, Coscas F, Coscas G, Soubrane G: Pegaptanib sodium for occult choroidal neovascularization in neovascular age-related macular degeneration: a prospective case series. Eye 23:1150-1154, 2009.
6. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group: Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.

## 34. 典型加齢黄斑変性に対する

### Ranibizumab 単独療法の 24 か月成績

永井由巳、有澤章子、西川真生、平本裕盛、三木克朗、  
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) のうち、典型加齢黄斑変性 (typical AMD) に対して ranibizumab の硝子体注射を行い、注射 24 か月後の治療成績を検討した。対象全症例において 3 回投与する導入療法を開始してから 24 か月後、治療開始時の視力を維持していた。典型脈絡膜新生血管 (Classic CNV) の有無でみた結果では、Classic CNV がある群では視力維持、Classic CNV がない群では有意な視力低下を示した。24 か月間における治療回数は 6.1 回であった。

#### 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 VEGF (vascular endothelial growth factor) に対する抗 VEGF 剤の投与療法が主流となっている。国内で AMD に対する抗 VEGF 療法では ranibizumab が最も多く使用されているが、AMD の中に治療への反応性が異なる病型があることも分かってきた。今回、AMD の診断基準において特殊型とされるポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) と、網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) を除いた、典型加齢黄斑変性 (typical AMD) に対する ranibizumab を投与 24 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 10 月までに関西医科大学附属枚方病院において typical

AMD と診断し、ranibizumab 硝子体内注射 (0.5mg/0.05ml) を 1 か月毎に連続 3 回投与 (導入療法とする) し、24 か月後を観察できた 48 例 48 眼である。全症例の平均年齢は 74.1 歳 (57~83 歳)、性比は男性 42 例、女性 6 例であった。また、今回の治療を行うまでに無治療の症例 (初回治療群) が 30 眼、光線力学的療法 (PDT) や bencicizumab などの抗 VEGF 療法を行った症例 (既治療群) が 18 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 でみられる脈絡膜新生血管 (CNV) を、フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) をもとに Classic CNV がある群とない群に分類すると Classic CNV がある群は 30 眼、ない群は 18 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

0.2 で、3 回投与 1 か月後は 0.26 と徐々に改善し、その後維持期に入って低下するも 24 か月後は 0.19 と維持していた(図 1)。

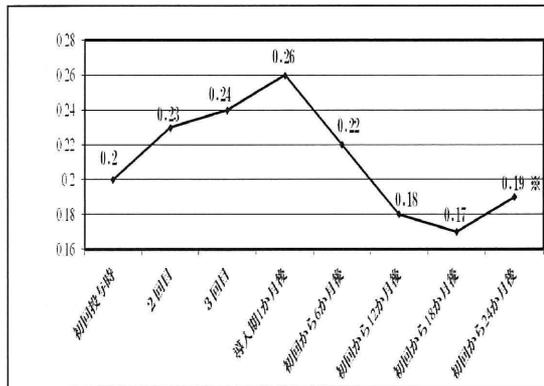


図 1: 全例の視力変化

Classic CNV がある群も治療前は 0.2 で導入期は徐々に改善して 3 回投与 1 か月後は 0.26 と改善するも、24 か月後は 0.21 と治療開始時の視力を維持する結果であった。Classic CNV が無い群は治療前が 0.28 で、導入期は視力を維持していたが、24 か月後には 0.18 と有意に低下していた(図 2)。

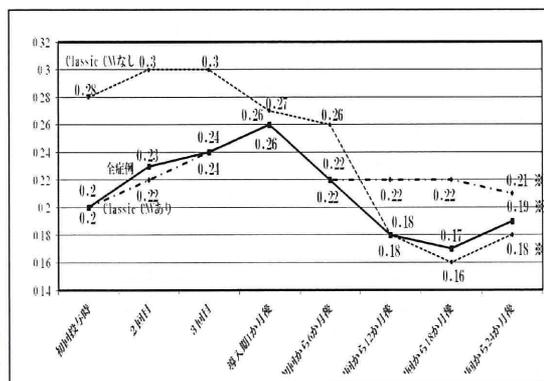


図 2: CNV の有無による視力変化

ranimizubab 投与 24 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 17%が改善、60%が不変、悪化は 23%で、Classic CNV がある群は、改善が 20%、不変が

63%、悪化が 17%、Classic CNV が無い群では、改善は 11%、不変は 56%、悪化は 33%であった。(図 3)。

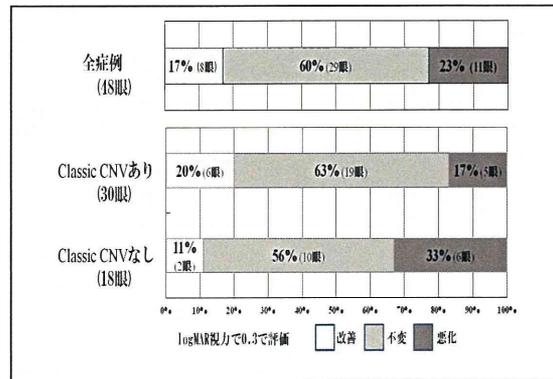


図 3: 対象症例の 24 か月後の視力変化

対象症例のうち、今回の ranibizumab 投与前の治療の有無をみると、前治療のない症例(初回治療群)は 30 眼、投与前に光線力学的療法(PDT)や他の抗 VEGF 剤の投与歴がある症例(既治療群)は 18 眼であった。初回治療群と既治療群の視力経過をみると、初回治療群は導入期には視力の改善を認め、維持期に入るとやや低下するものの 24 か月後は維持していた。既治療群は、今回の ranibizumab 投与に至るまでに病変が進行したものが多く、初回投与前の平均視力が 0.12 と低かったが、導入期から 24 か月後に至るまで有意差は認めなかったもののやや視力は改善傾向を認めた(図 4)。

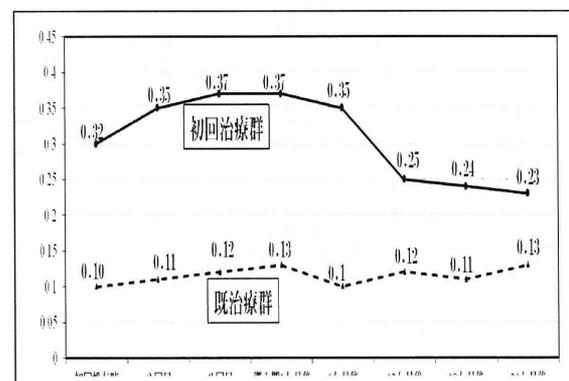


図 4: 前治療の有無による視力変化

初回治療群、既治療群における CNV の有無別で視力の変化をみると、初回治療群では CNV がある群(16 眼)は維持期にやや低下するものの 24 か月後は維持、CNV がない群(14 眼)は有意な低下を示した (図 5)。

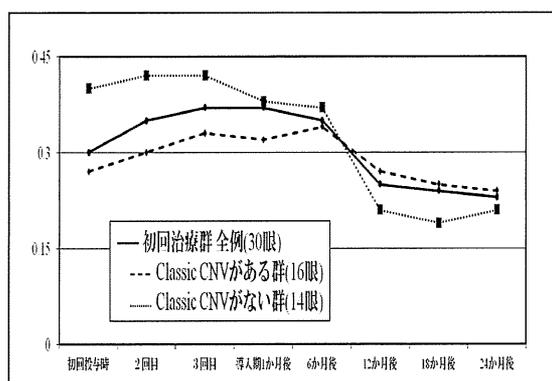


図 5: 初回治療群; CNV の有無別の視力変化

既治療群では CNV がある群(14 眼)は、治療開始時に 0.14 で、24 か月後は 0.13 と視力は維持し、CNV がない群(4 眼)は治療開始時には 0.06 だった視力が、24 か月後には有意差はなかったものの 0.09 とやや改善傾向を示した。(図 6)

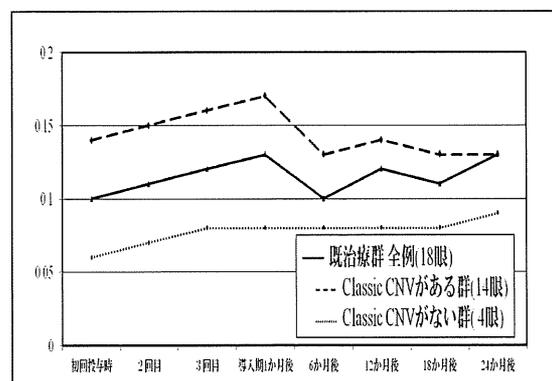


図 6: 既治療群; CNV の有無別の視力変化

Ranibizumab 3 回投与(導入期)後の滲出性所見の改善度を OCT で評価すると、Classic CNV がある群では 97%の症例で網膜剥離は消失、3%の症例で残存しており、Classic CNV の

ない群では網膜剥離が消失した症例は 73%で残存していた症例は 27%と、網膜剥離の残存症例が多かった。

また、導入期 3 回投与期間において滲出性所見に改善傾向を認めず、初回投与時と変わらなかった症例(ノンレスポンドー)は全例 48 眼中 4 眼(8.3%)あり、1 眼は Classic CNV がある群(1/30 眼 3.3%)で、3 眼は Classic CNV がない群(3/16 眼 16.7%)であった。

今回の観察期間(24 か月)における ranibizumab 投与回数は導入期の 3 回を含めて、全症例で 6.1 回、Classic CNV がある群で 5.1 回、Classic CNV がない群で 7.4 回と Classic CNV がない網膜色素上皮病変への投与回数が多い結果であった。

病変の大きさで視力の経過をみると、GLD (great liner dimension; 病変最大直径)が 1800  $\mu\text{m}$  未満の症例は 7 眼で、導入期に著明に視力が改善を示し、維持期に低下するものの初回投与時の視力を維持していた。GLD が 1800 ~ 5400  $\mu\text{m}$  の症例は 32 眼あり、導入期、維持期を通して視力は維持されていた。GLD が 5400  $\mu\text{m}$  以上の病巣が大きな症例は 9 眼で、この群も導入期、維持期を通して視力は維持していた(図 7)。

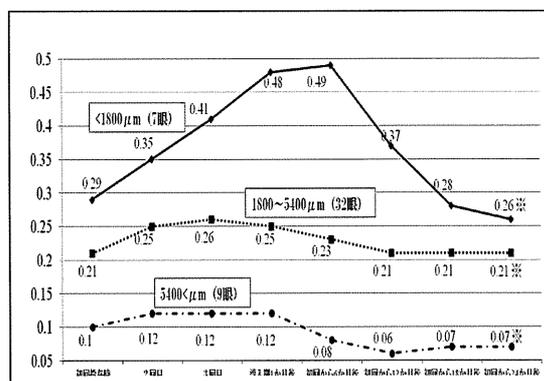


図 7: GLD の大きさ別の 24 か月後視力変化

#### D. 考察

滲出型 AMD の治療として抗 VEGF 治療が主流となり、その中でも最も多く投与されている ranibizumab は、2009 年 3 月に国内での承認されてから 3 年になろうとしている。海外、国内ともに投与から中、長期にわたって経過観察した成績が報告されている。<sup>1,2,3</sup> 今回の報告は、ranimizumab を 3 回投与(導入療法)した後 24 か月後の視力、滲出性所見の変化、投与回数などをみた成績であるが、これまでの海外の study の結果のような有意な改善はみられなかったが、投与開始時の視力を維持する結果となった。

今回対象とした全症例の視力の推移は維持であったが、これを classic CNV の有無で検討したところ、classic CNV がある群ではない群に比べて良好な成績を示した。平均視力は classic CNV がない群で低下したのに対して維持しており、logMAR 視力 0.3 の変化で視力を評価した結果で、classic CNV のある群は 20% の改善、17% の悪化と改善、不変を合わせた維持した割合が 80% と、classic CNV が無い群が悪化 33% で維持した割合が 67% という結果に比べて良好であった。また、24 か月間における投与回数も classic CNV がある群が 5.1 回であったのに対して、ない群は 7.4 回と多く、導入期の ranibizumab を 3 回投与して 1 か月後の滲出抑制率は classic CNV がある群は 97% と良好であったのに対して、ない群は 83% と低い成績で、ノンレスポンドーも classic CNV がある群が 3.3% であったのに対して、ない群は 16.7% と多くみられた。この結果から感覚網膜下に発育した classic CNV の方が ranibizumab の反応がよく、網膜色素上皮にみられる CNV (classic CNV がない群、occult CNV) にはやや滲出抑制効果が弱いと考えられた。平均視力の推移

については、海外 study における ANCHOR study<sup>1)</sup>(classic CNV を対象)における視力の改善幅の方が、MARINA study<sup>2)</sup>(主に classic CNV がない、occult CNV が対象)の視力改善の程度に比して良好であった。

今回の 24 か月の経過観察中の投与回数は 6.1 回で、PrONTO study<sup>3)</sup>で 9.9 回だったことに比べて約 4 回少ない結果であった。この投与回数が少なかったことが、24 か月後の平均視力が初回時から大きく改善なく維持となった理由の一つと考えられた。

初回投与から 3 回目まで投与して(導入期)1 か月後までに漿液性網膜剥離や網膜下出血の改善傾向を見ず、4 回目以降の継続治療の適応となった症例(ノンレスポンドー)は全症例の 8.3% にみられたが、海外でもノンレスポンドーの報告はみられ、Keane<sup>4)</sup>らは 16%、Barbara<sup>5)</sup>らは 20% であったと報告している。また、彼らはこれらノンレスポンドーの症例と genotype との関連を指摘しており、今後の個別化医療を進めて行く上で参考となる可能性がある。

病変サイズ別で視力の経過をみた結果からは 1800  $\mu$ m 未満、1800~5400  $\mu$ m、5400  $\mu$ m より大きいものの全ての群で初回投与時の視力を維持できており、ranibizumab は病巣の大きさに関わらず、一定の滲出性所見の抑制効果があると思われた。

今回は、初回投与から 24 か月後の視機能、滲出性所見から ranimizumab の効果を検討した。24 か月後まで ranibizumab 投与により AMD の滲出性所見を抑制し視力を維持する効果を確認でき、有効な治療と考えられた。CNV の subtype によって視力の経過に差を認めることから、今後は CNV の subtype 別に治療方法について更に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、24 か月後の視力は維持されていた。特に occult CNV のような網膜色素上皮病変では視力は低下し、今後の治療方法の検討を要すると思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

永井由巳、他：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。第 115 回日本眼科学会総会、東京、2011。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 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: Ranibizumab 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. Keane PA, Chang KT, Liakopoulos S, et al: Effect of ranibizumab retreatment frequency on

neurosensory retinal volume in neovascular amd. *Retina* 29:592-600, 2009.

5. Barbara KG, Daniel B, Stephan L, et al: Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:4694-4702, 2011.

## 35. 加齢黄斑変性に対する

### ラニビズマブ無反応例の検討

尾辻 剛、永井由巳、正健一郎、津村晶子、有澤章子、津田メイ、高橋寛二  
(関西医大)

**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)における導入期無反応例(いわゆる non-responder)について後ろ向きに検討した。AMD に対して、IVR 単独治療の導入期治療を終え 12 か月経過観察できた 218 眼のうち導入期終了時の視力が不変または悪化し、かつ OCT で中心窩網膜厚の減少率が 10%未満の症例を導入期無反応例とした。導入期無反応例は 22 眼で全症例の 10.1%にみられた。このうち治療歴のある症例は 10 眼(45%)であった。病型は、典型 AMD16 眼、ポリープ状脈絡膜血管症 6 眼であり、病変タイプは predominantly classic CNV の 1 眼以外はすべて occult with no classic CNV であった。治療前の平均病変サイズは 4121  $\mu\text{m}$  であり、全例(4190  $\mu\text{m}$ )と差はなかった。治療前的小数換算平均視力は、0.41 で、導入期終了時の平均視力は 0.43 と有意差はなかったが、治療開始 12 か月後の平均視力は 0.28 と有意に低下していた( $p=0.021$ )。12 か月までの平均 IVR 回数は 5.2 回で全症例(4.4 回)より多かったが有意差はなかった。維持期に PDT を追加治療として行った症例は 9 眼あったが、このうち 4 眼では最終観察時にも滲出性変化が持続していた。導入期無反応例の病態には血管内皮増殖因子以外の何らかの因子が関与している可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

現在、滲出性加齢黄斑変性(AMD)の治療の第一選択は、抗 VEGF 薬である ranibizumab の硝子体内投与(IVR)になりつつあるが、ranibizumab 無反応例、あるいは反応不良例と呼ばれる症例が存在する。これらの症例には、導入期には一定の効果があるが維持期に効果が減弱する症例(いわゆる tachyphylaxis 例)と導入期から無反応の症例(導入期無反応例:いわゆる non-responder)があるが、本研究では導入期無反応例について後ろ向きに検討した。

#### B. 研究方法

対象は平成 21 年 4 月から平成 22 年 10 月までに関西医科大学附属滝井病院および枚方病院において AMD に対して、IVR 単独治療の 1 か月ごと連続 3 回投与(導入期治療)を終え 12 か月経過観察できた 218 眼である。このうち導入期終了時の視力が不変または悪化(logMAR 視力で 0.3 以上)し、かつ OCT で中心窩網膜厚の減少率が 10%未満の症例を無反応例とした。投与前の治療歴の有無は問わないが、導入期に光線力学的療法(PDT)との併用療法を行ったものは除外した。

#### (倫理面への配慮)

AMD の治療の第一選択は抗 VEGF 薬であり、その中でも ranibizumab の効果が最も強く、患

者に対する不利益はない。また効果がない場合は速やかに再治療、あるいはPDTなどの他の治療をおこなっており、標準的な治療であり倫理上の問題はない。

### C. 研究結果

導入期無反応例は22眼で全症例(218眼)の10.1%にみられた。男性21眼、女性1眼で、年齢は56歳～80歳(平均69歳)であった。IVR前の治療歴のある症例は10眼(45%)あり、内訳はPDTが8眼、pegaptanibが4眼、bevacizumabが1眼(重複症例あり)であった。病型別にみると、典型AMDは16眼で全症例162眼の9.9%、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)は6眼で全症例56眼の10.7%が導入期無反応例であった。典型AMDとPCVで有意差はなかった( $\chi^2$  test)。

典型AMDにおけるフルオレセイン蛍光眼底造影上の分類で導入期無反応例をみると、occult with no classic CNVは15眼で全症例76眼の19.7%、predominantly classic CNVは1眼で全症例17眼の1.8%で、minimally classic CNVの症例はなかった。occult with no classic CNVは統計学的に有意に多かった( $p=0.002$ ;  $\chi^2$  test)。

導入期無反応例のIVR前の平均病変サイズ(GLD)は $4121 \mu\text{m}$ であり、全例( $4190 \mu\text{m}$ )と有意差はなかった(Student's t test)。

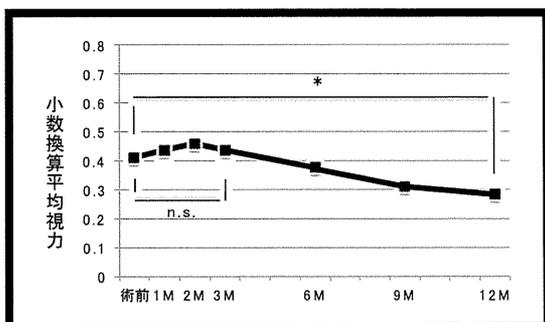


図1 視力経過

また図1に示すように導入期無反応例のIVR前の小数換算平均視力は、0.41で、導入期終了時の平均視力は0.43と有意差はなかった(paired t test)が、IVR開始12か月後の平均視力は0.28と有意に低下していた(\* $p=0.021$ ; paired t test)。

### D. 考察

これまで genotype の違いでIVRの効果が異なるとの報告はある<sup>1-2)</sup>。また直近の学会報告で全治療期間の無反応例(導入期無反応例ではなく)を検討した報告が2報あった。鈴木ら<sup>3)</sup>は全体の32%にみられ、fibrovascular PEDを伴う症例に相関があったとし、石川ら<sup>4)</sup>は全体の14%にみられ、occult with no classic CNVとPCVで有意な関連があったと報告している。今回の検討では、導入期無反応例は全体の約10%にみられ、その臨床的特徴として、occult with no classic CNVが有意に多かった。

維持期に効果が減弱する症例、いわゆるtachyphylaxis例は、他の生物学的製剤と同様に、ranibizumabに対する自己抗体が産生され、反応不良の原因となっている可能性がある。今回検討した導入期無反応例は投与開始から抗VEGF薬の効果がみられないということであり、tachyphylaxis例とは、その機序を異にすると思われる。導入期無反応例では病態そのものに対するVEGFの関与が少ないのかもしれない。

### E. 結論

IVR導入期無反応例はoccult CNVに多く、PDTにも反応不良の例があった。導入期無反応例の病態には血管内皮増殖因子以外の何らかの因子が関与している可能性が示唆