

が数多く報告されている²⁾。本邦でもラニブズマブが2009年3月から使用可能となり数多くの施設で用いられ、治療の第1選択となるようになった³⁾。現在、維持期における追加治療は必要時投与(PRN)を用いられることが多いが、導入期に改善した視力を維持することが困難な症例も少なくない。また導入期治療に反応しない症例も認められる。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ラニブズマブ治療開始後1年で改善・維持できたのは42%、改善するも維持不可能であったのは24%、導入期治療で改善が得られなかったのは35%であった。これは欧米でのSUSTAIN試験の報告と同等の頻度である⁴⁾。今回の研究では改善・維持群の背景因子を検討したが、治療前GLDが独立して有意な因子であり、GLDが5400 μ m以上の症例に比して3500 μ m以下の症例は有意に視力維持が可能であることが確認された。これにより、治療前GLDが小さな症例は今まで同様に維持期において必要時投与で治療可能であることを示唆し、より大きな症例に関しては必要時投与では維持期治療が不完全である可能性が示唆される。これらの症例に関しては、必要時投与ではなく、毎月投与などの固定投与や他剤への切り替えなど今後更なる検討が必要である。

E. 結論

治療前GLDが小さな症例はラニブズマブ治療に対する反応が良好である。

F. 研究発表

1. 学会発表

1. Oshima Y: Two-year result of Lucentis monotherapy for wet AMD in the clinical practice of Kyushu University, AMD and Retina Expert Meeting in Tokyo 2012, Tokyo, 2012.

H. 参考文献

1. 田野保雄、他:ラニブズマブ(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, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355, 1419-1431, 2006.
3. Tano Y, et al: 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. Holtz FG, et al: Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN Study. Ophthalmology 118, 663-671, 2011.

30. ポリープ状脈絡膜血管症における脈絡膜血管透過性亢進と

ラニズマブへの反応性

園田祥三、有村 昇、大塚寛樹、吉永就正、喜井裕哉、大久保明子、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)については、病変サイズやpolypoidal CNVの存在の有無などによるサブグループでの検討を行うと有意差を認める。そこでPCVの脈絡膜血管透過性亢進の有無の違いにおける、ラニズマブ硝子体内投与 (IVR) への反応性について検討を行った。PCV患者42例42眼を対象とし、インドシアニングリーン蛍光眼底検査の脈絡膜血管透過性亢進の有無によりhyperpermeability (HP)群 (21眼)とnormal permeability (NP)群 (21眼)の2群に分類、治療前の脈絡膜厚、IVR前と7日後の網膜厚を測定、網膜厚については減少率を算出した。その他、年齢、性別、治療眼、僚眼の加齢黄斑変性に関連する眼所見の有無、視力、水晶体の状態、屈折度数についても2群間で統計学的な解析を行った。その結果、治療前脈絡膜厚はHP群においてNP 群より有意に厚く、網膜厚減少率はHP群において有意にNP群より小さかった(14.0 ± 7.5 % vs 20.4 ± 8.7 %; P=.013)。その他の検討項目では、年齢 (64.5 ± 6.8歳 vs 72.4 ± 9.4歳; P=.008)と僚眼の所見 (38% vs 70%; P=.041) について両群間で有意差を認めた。脈絡膜血管透過性亢進を伴うPCVのIVRに対する反応性はより小さく、PCVにおける脈絡膜血管透過性亢進はVEGFが病態形成に関与が低い可能性が示唆された。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)におけるラニズマブ硝子体内投与 (IVR) への反応性と脈絡膜血管透過性亢進の関連について検討すること。

B. 研究方法

中心窩に明らかな出血やフィブリンのない漿液性変化を伴うPCV患者42例42眼を対象とした。インドシアニングリーン蛍光眼底検査における脈絡膜血管透過性亢進の有無によりhyperpermeability (HP)群 (21眼)とnormal permeability (NP)群 (21眼)の2群に分類した。

Spectralis OCTのEDIモードを用いて治療前の脈絡膜厚、IVR前と7日後の網膜厚を測定、網膜厚については減少率を算出した。その他、年齢、性別、治療眼、僚眼の加齢黄斑変性に関連する眼所見の有無、視力、水晶体の状態、屈折度数について検討した。統計にはMann-Whitney U 検定とカイ2乗検定を用いた。

(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。

C. 研究結果

治療前脈絡膜厚はHP群においてNP群より有意に大きかった ($378.6 \pm 92.5 \mu\text{m}$ vs $192.5 \pm 58.1 \mu\text{m}$; $P < 0.001$)。網膜厚減少率はHP群において有意にNP群より小さかった ($14.0 \pm 7.5\%$ vs $20.4 \pm 8.7\%$; $P = 0.013$)。その他の検討項目では、年齢 (64.5 ± 6.8 歳 vs 72.4 ± 9.4 歳; $P = 0.008$) と僚眼の所見 (38% vs 70% ; $P = 0.041$) について両群間で有意差を認めた。

IVR反応性			
	HP group (n=21)	NP group (n=21)	P値
CCT(mm)	378.6 ± 92.5	192.5 ± 58.1	<0.01
baseline CFT(mm)	424 ± 147	461 ± 174	0.554
post CFT(mm)	363 ± 131	366 ± 140	0.821
減少率(%)	14.0 ± 7.5	20.4 ± 8.7	0.013
baseline VA	0.281 ± 0.269	0.365 ± 0.377	0.725
post VA	0.274 ± 0.250	0.368 ± 0.392	0.715

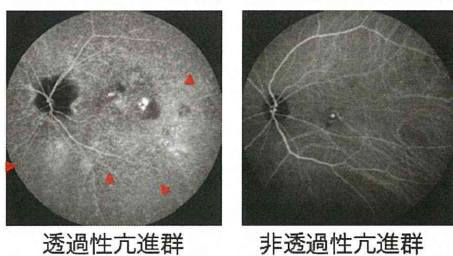


図1: IVR 反応性の結果

D. 考察

PCV に対してのサブグループ解析は、今後その病態解明や治療決定において重要であると考えられる。また、脈絡膜厚と IA の透過性亢進症例とはよく相関を認めていた。

E. 結論

脈絡膜血管透過性亢進を伴うPCVのIVRへの反応性はより小さく、PCVにおける脈絡膜血管透過性亢進を示す症例ではVEGFへの病態形成の関与が低い可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Arimura N, et al: Intravitreal ranibizumab for eyes with polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal hyperpermeability, Retina 2013, in press.

2. 学会発表

1. 園田祥三: ポリプ状脈絡膜血管症における脈絡膜血管透過性亢進とラニビズマブへの反応性. 第29回日本眼循環学会、秋田、2012.

H. 参考文献

1. Sasahara M, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. Am J Ophthalmol 142, 601-607, 2006.
2. Jirattanasopa P, et al: Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 53, 3663-3672, 2012.
3. Koizumi H, et al: Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 249, 1123-1128, 2011.

31. 加齢黄斑変性に対するラニビズマブ治療における

タキフィラキシー例の検討

小池直子、尾辻 剛、正健一郎、津村晶子、津田メイ、西村哲哉、高橋寛二
(関西医大)

研究要旨 滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対するラニビズマブ硝子体内投与(IVR)を行った症例の中に、導入期には一定の効果があるが治療の反復により効果が減弱する症例(いわゆるタキフィラキシー例)がある。これらについて後ろ向きに検討した。AMD に対し 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、その後 1 年以上経過観察できた 141 例 142 眼を対象とした。導入期終了時の視力が改善または光干渉断層計(OCT)で中心窩網膜厚(CRT)の減少率が 10%以上の症例のうち、6 回目以降の IVR 前後で視力が不変または悪化し、かつ OCT で CRT の減少率が 10%未満の症例をタキフィラキシー例と定義した。OCT にて滲出が明らかに減少したと判断した症例は除外した。logMAR 視力で 0.3 以上の変化を改善、悪化と判定した。タキフィラキシー例は全 142 眼中 4.2%にあたる 6 例 6 眼にみられ、平均年齢は 74 歳であった。治療前の病変サイズは平均 4584.8 μm であり他の症例と比較して有意差はなかった。病型は全例典型 AMD で、病変タイプは occult with no classic CNV が 4 眼、predominantly classic CNV が 2 眼であり他の症例と有意差はなかった。追加治療として 6 眼中 2 眼で PDT、1 眼でペガブタニブの投与を行い、PDT を行った 2 眼では滲出は停止した。全例典型 AMD であったことを除き、タキフィラキシー例に共通した特徴はなかった。今後、タキフィラキシーの機序と追加治療の方法については検討を要する。

A. 研究目的

タキフィラキシーとは、薬剤が短期間に頻回投与された際にその効果が減弱する現象のことで、その効果は薬剤を増量することによって得られず、一定期間薬剤投与を休止することにより効果が得られるとされる。

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)を行った症例の中に、導入期には一定の効果があるが、治療の反復により効果が減弱する症例(いわゆるタキフィラキシー例)がある。これらの症例について後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

平成 21 年 4 月から平成 23 年 6 月までに、関西医科大学附属滝井病院において AMD に対し 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、その後 1 年以上経過観察できた 141 例 142 眼を対象とし、これらの症例について検討した。強度近視の症例および導入期治療中に PDT を施行したものは除外した。

(倫理面への配慮)

AMD の治療の第一選択は抗 VEGF 薬であり、その中でもラニビズマブの効果は強く、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

タキフィラキシー例は全 142 眼中 4.2%にあたる 6 例 6 眼にみられた。平均年齢は 74 歳であった。治療前の病変サイズは平均 4584.8 μm であり他の症例と比較して有意差はなかった。病型は全例典型 AMD で、病変タイプは occult with no classic CNV が 4 眼、predominantly classic CNV が 2 眼であり他の症例と有意差はなかった。タキフィラキシー発症までの平均 IVR 回数は 6.5 回であった。

追加治療として 6 眼中 2 眼で PDT、1 眼でペガプタニブの投与を行い、PDT を行った 2 眼では滲出は停止した。ペガプタニブ投与を行った 1 眼では、3 回投与後、再度 IVR を施行したところ滲出は消失した

全例典型 AMD であったことを除き、タキフィラキシー例に共通した特徴はなかった(表 1)。

D. 考察

現在のところフィラキシー発症のメカニズムは明らかにされていない。可能性のあるメカニズムとしては、ラニビズマブに対する中和抗体の産生、VEGF 受容体の up-regulation、マクロファージによる VEGF 産生の亢進、他の経路を介する CNV の再活性化、CNV の成熟化、病変タイプの変化、網膜色素上皮細胞の機能低下喪失などがあげられる。タキフィラキシーに対する対策としては、ステロイドや PDT といった異なった作用機序をもつ薬物との併用療法を行うこと、休薬期間をもうけること、薬剤を変

更することが考えられる。

抗 VEGF 薬に対するタキフィラキシーに関しては現在までに幾つかの報告がある。Keane らはラニビズマブに対するタキフィラキシーの可能性について最初に報告した¹⁾。Schaalらはベバシズマブに対するタキフィラキシーについて検討し、トリアムシノロンとの併用療法により、ベバシズマブ投与によるタキフィラキシー進行を抑制できたと報告した²⁾。その後 Forooghian らはベバシズマブに対するタキフィラキシーを全症例の 10.2%に認め、全例においてベバシズマブの増量によっては治療効果は得られなかったと報告している³⁾。Gasperini らは、タキフィラキシー発症後にベバシズマブあるいはラニビズマブに変更することにより 81%にある程度の効果が得られたと報告している⁴⁾。Eghoj らは 1076 症例を対象にそのうち 2%にタキフィラキシーを認めたと報告している⁵⁾。ラニビズマブに対するタキフィラキシー例は PDT や他の抗 VEGF 薬に対しては反応する可能性があり、今回の検討でも追加治療として PDT を施行することで滲出の停止が得られた症例があった。

E. 結論

タキフィラキシー例は、すべての症例が典型 AMD であったことを除いて、非タキフィラキシー例と比較して共通した特徴はなかった。今後、タキフィラキシー発症のメカニズムと、その治療法について更なる検討が必要であると考える。

F. 研究発表

2. 学会発表

1.Koike N, et al:Tachyphylaxis to ranibizumab in the treatment of AMD. 第 51 回日本網膜硝子体学会、甲府市、2012.

H. 参考文献

1. Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC, et al: Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 3115-20, 2008.
2. Schaal S, Kaplan H, Tezel TH: Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology* 115, 2199-205, 2008.
3. Forooghian F, Cukras, Meyerle CB, et al: Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 29, 723-31, 2009.
4. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al: Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 96, 14-20, 2012.
5. Eghoj MS, Sorensen TL, et al: Tachyphylaxis during treatment of exudate age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 96, 21-23, 2012.

32. ポリープ状脈絡膜血管症の臨床所見と病理所見の関係

中静裕之、湯澤美都子、川村昭之、森 隆三郎

(日本大)

研究要旨 狭義ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の病理所見からPCVの臨床所見を理論づけることを目的とし、PCVの臨床的特徴7項目、1・PCVにおけるpseudo classic CNVの蛍光造影所見、2・ポリープの拡張、3・脈絡膜の肥厚、4・ポリープの破裂、5・PDTの治療成績、6・抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬の治療成績、7・OCTにおけるポリープ、異常血管網は、1・脈絡毛細血管板の消失、拡張血管に接するRPEの消失、網膜色素上皮(RPE)上へのフィブリン析出、2・血管平滑筋細胞の消失、3・血管のヒアリン化、4・血管壁内泡沫マクロファージの存在、5・血流のうっ滞、血管内皮細胞障害、6・血管内皮のVEGF陰性所見、7・ブルッフ膜下にあるポリープ病巣と異常血管網から病理学的に裏付けが可能であった。

A. 研究目的

狭義PCVの病理所見からPCVの臨床所見を理論づける。

B. 研究方法

狭義PCV患者5例(男性4例、女性1例、71歳～79歳:平均75.6±3.1歳)から硝子体手術で摘出した組織とMEDLINEから検索した

PCVに関する過去の報告からPCVの臨床的な特徴を7項目抽出し、それらを裏付ける病理所見を検討した。

(倫理面への配慮)

摘出標本の研究への使用に関しては、十分なインフォームドコンセントを取り、患者の承諾を得た。

C. 研究結果

1) 抽出した臨床所見

1・PCVにおけるpseudo classic CNVの蛍光造影所見¹⁾、2・ポリープの拡張²⁾、3・脈絡膜の肥

厚³⁾、4・ポリープの破裂⁴⁾、5・PDTはポリープの消失に有効である⁵⁾、6・抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬はポリープの消失には効果が少ない⁵⁾、7・OCTにおけるポリープの急峻なRPEの隆起、異常血管網の平坦なRPEの隆起⁶⁾、以上の7項目を抽出した。

2) 臨床所見と関連すると考えられる病理学的所見

1・PCVにおけるpseudo classic CNVの蛍光造影所見

脈絡毛細管板の消失が5眼に、拡張血管に接するRPEの消失が4眼に、RPE上へのフィブリン析出が4眼に認められた(図1-A)。

2・ポリープの拡張

血管平滑筋細胞の消失を5眼に認めた(図1-B)。

3・脈絡膜の肥厚

血管のヒアリン化、ヒアリン化血管周囲への滲出性変化を5眼に認めた(図1-C)。

4・ポリープの破裂

血管壁内に泡沫マクロファージを 5 眼に認めた(図 1-D)。

5・PDT はポリープの消失に有効である

血流のうっ滞が 3 眼に確認された。また、2 眼に CD34 による血管内皮染色において血管内皮の不連続を認めた。

6・抗 VEGF 薬はポリープの消失には効果が少ない

5 眼全例で血管内皮に VEGF 陽性細胞は認めなかった。

7・OCT におけるポリープの急峻な RPE の隆起、異常血管網の平坦な RPE の隆起

ブルッフ膜を 3 眼で同定でき、判定可能であった 3 眼でブルッフ膜下にポリープを認めた。また 2 眼でポリープは RPE レベルの上にあった。判定可能であった 1 眼で異常血管網と考えられる血管をブルッフ膜下に認めた。

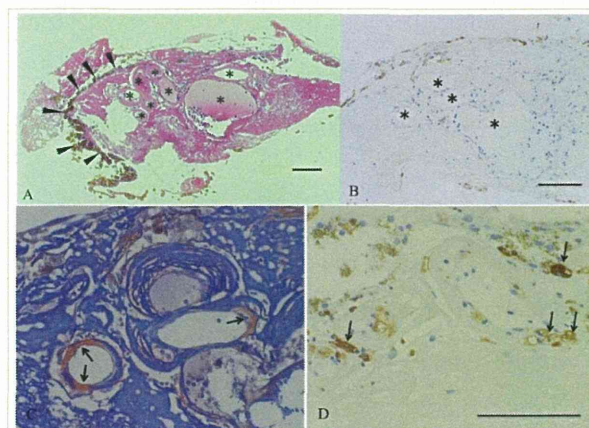


図 1 A:HE 染色 (*;PCV 血管、矢頭;RPE)
B: α -SMA 染色 (*;PCV 血管)
C:PTAH 染色(内壁は線維化(矢印))
D:CD68 染色(血管壁内に泡沫マクロファージを認める(矢印))Bar=100 μ m

D. 考察

近年、スペクトラルドメイン光干渉断層計(OCT)を始めとする眼科検査機器の進歩や多くの治療成績の報告から PCV の病態が臨床的に明らかにされてきた。

PCV は classic CNV と同様な蛍光造影所見を呈することがあることが報告されている¹⁾。これは RPE 下のポリープ由来の滲出が RPE を通って網膜下に達し、網膜下に滲出したフィブリンとされている。しかし、病理学的には脈絡毛細管板、RPE の消失によりポリープからの蛍光漏出が直接観察されるためと考えられた。

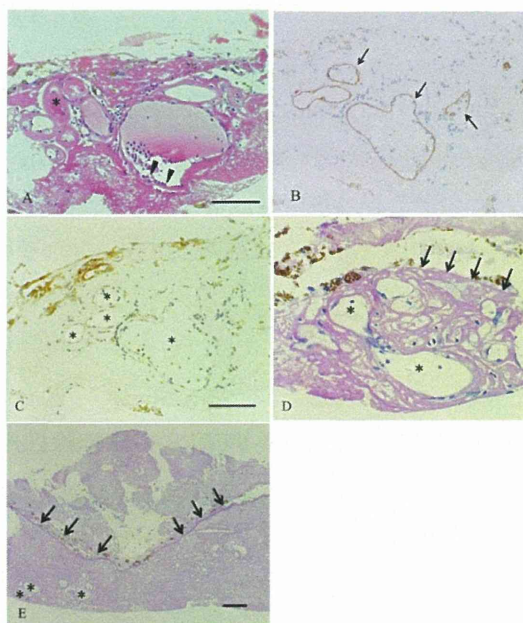


図 2 A:HE 染色 血管閉塞(*),血管壁への炎症細胞の附着(矢頭)
B:CD34 染色 血管内皮細胞が不連続である(矢印)
C:VEGF 染色 PCV 血管(*)は VEGF 陰性
D:PAS 染色 ブルッフ膜(矢印)、ポリープ(*)
E: PAS 染色 ブルッフ膜(矢印)、NET(*)
Bar=100 μ m

ポリープの拡張は既知のことであるが、病態解明はされていない。ポリープでは α -smooth muscle actin 陽性細胞は認めず、既存の平滑筋細胞が消失していた。平滑筋細胞は血管の収縮、拡張に関与する。ポリープ血管は血管内圧上昇により平滑筋細胞が消失した結果、拡張を生じると考えた。

PCV 病変の強い滲出性変化と血管のヒアリン化が確認された。過去にも Terasaki らは血管周囲のフィブリン物質の存在を⁷⁾報告している。

血管のヒアリン化は腎臓や脳などの小血管で認められる動脈硬化の一型とされている。ヒアリン化血管からは滲出性変化が生じ易く、OCT で確認される脈絡膜肥厚に矛盾しないと考えられる。

泡沫マクロファージは蛋白融解酵素を分泌する。血管壁内泡沫マクロファージの存在はポリープの破裂を起こす要因となり得ると考えられた。

Virchow の血栓形成 3 大因子には①血流の停滞, ②血管壁の障害, ③血液凝固能の亢進の 3 つがある。PDT は血栓形成により血管閉塞を目的とする治療法である。PCV の病理所見で①②が認められた。ポリープは血栓がすでに生じやすい環境にあり、PDT が有効である要因と考えられた。

病理所見では血管内皮細胞に VEGF 陽性所見を認めず、房水中 VEGF 濃度も AMD より低いことが報告されている⁸⁾。PCV では VEGF の関与は低い可能性があり、抗 VEGF 薬ではポリープが閉塞しにくいと考えられる。

ポリープ、NET はブルッフ膜下にあり OCT での隆起を形成した。OCT で RPE と考えられる高反射帯は RPE とブルッフ膜の複合ラインと考えられた。また、RPE、ブルッフ膜を破りポリープが RPE の上に出てくる可能性も示唆された。

E. 結論

狭義 PCV の臨床所見を病理所見で裏付けられた。

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 中静裕之:PCVの臨床病理学的所見. 第29回日本眼循環学会. 秋田、2012.

2. Nakashizuka H: Clinical questions which can be resolved by histopathologic studies on PCV, The 8th International Symposium of Ophthalmology. Hong Kong, 2012.

H. 参考文献

1. 尾辻 剛、他: 自然経過観察中に classic 脈絡膜新生血管の所見を示したポリープ状脈絡膜血管症の検討. 日眼会誌 110、454-461、2006.

2. Yannuzzi LA, et al: Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). Retina 10, 1-8, 1990.

3. Koizumi H, et al: Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 249, 1123-1128, 2011.

4. Hwang JU, et al: Recurrent submacular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina 32, 652-657, 2012.

5. Koh A, et al: EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 32, 1453-1464, 2012.

6. Sato T, et al: Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy Retina 27, 589-594, 2007.

7. Terasaki H, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. Br J Ophthalmol 86, 321-327, 2002.

8. Tong JP, et al: Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 141, 456-462, 2006.

33. ポリープ状脈絡膜血管症における治療後の地図状萎縮

山下彩奈、白神千恵子、藤原篤之、白瀧ゆかり、
小野 葵、泉端佐枝子、真鍋紗季、白神史雄
(香川大)

研究要旨 治療後 1 年以上経過観察でき、滲出が消失したポリープ状脈絡膜血管症(PCV)における治療後の地図状萎縮(GA)を眼底所見とHeidelberg Retina Angiograph (HRA)2の自発蛍光所見から検出し、HRA2 画像解析ソフト RegionFinder を用いてその面積を測定し、発生率と特徴を検討した。

A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)において、GA の進行は、視力の長期予後を悪化させる¹⁾。PCV において異常血管網・ポリープ状病巣は、網膜色素上皮に影響を及ぼし、眼底自発蛍光所見で特有の低蛍光所見を示し、典型 AMD と比べ広範囲であったという報告がある²⁾。また、HRA2 の RegionFinder により比較的容易に GA の面積測定が可能で、正確性、再現性ともにすぐれていたと報告されている³⁾。

そこで、PCV における治療後の GA の発生率・拡大率と特徴につき検討した。

B. 研究方法

対象は、PCV 治療後、滲出が消失し、1 年以上経過観察できた 37 例 40 眼である。網膜光凝固術、硝子体切除術の既往のあるものは除外した。

対象の内訳は、男性:37眼、女性:3眼、年齢:56~89(平均 75.4±7.3)歳、IA 所見による病変最大径:817~7198(平均 3857.2±1339.1)μm、治療前最高矯正小数視力:0.06~1.0(相乗平均:0.35)、経過観察期間:12~53(平均 24.8±

10.7)か月で、治療内容は、半量照射エネルギー光線力学的療法(RFPDT)の単独療法が 10 眼、ルセンテイス硝子体注射(IVR)単独が 10 眼、RFPDT と IVR の併用療法を行ったものが 26 眼であった。

眼底所見と HRA2 の眼底自発蛍光所見から GA を検出し、RegionFinder を用いて GA 面積を測定した。

(倫理面への配慮)

RFPDT は香川大学医学部 IRB の承認を得ており、IVR、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

治療開始 1 年での GA 発生率は 23 眼(57.5%)で、最終観察時点では 26 眼(65.0%)であった。GA の発生部位は異常血管網・ポリープ状病巣に一致しており、特に造影で漏出が強い部分より出現する傾向が見られた。平均 GA 面積は治療後 1 年で 3.79mm²、最終観察時で 5.31mm²であった。

最終観察時点で中心窩に GA を認めたものが

17 眼、なかったものが 9 眼で、それぞれ相乗平均視力が 0.24、0.39 と中心窩に GA がない方が平均視力はやや良い結果であったが、中心窩の GA の有無と最終視力の間に有意差を認めず、最終観察時の GA 面積とも相関を認めなかった(表 1)。GA の拡大率は 1 年あたり平均 1.16 mm²であった。

中心窩の GA (最終観察時)		平均矯正視力 (相乗平均)
+	17 眼 (65%)	0.06~1.2 (0.24)
-	9 眼 (35%)	0.04~1.2 (0.39)

表 1. 中心窩下の GA の有無と視力の関係

PDT 施行が GA 発生に関与しているか検討したところ、PDT 施行例に発生率が高い傾向はあるものの、1 年目、最終観察時ともに有意差を認めなかった。PDT 施行例は最終観察時には GA ありとなった症例があるが、PDT 非施行例 (IVR のみ) は最終観察時でも GA 発生数に変化はなかった(表 2)。

	PDT			p
		+	-	
GA (治療後 1 年)	+	18	5	0.717
	-	12	5	
GA (最終観察時)	+	21	5	0.278
	-	9	5	

表 2. PDT 施行が GA 発生に関与するか？

また、治療後 1 年の GA 発生に関与する因子を検討するため、治療後 1 年の GA の有無を従属変数、年齢、RFPDT 施行回数、IVR 施行回数、IA 所見による GLD を独立変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、GLD

が有意に関連している結果となった(表 3)。

	有意確立	オッズ比	95%信頼区間
年齢	0.369	0.949	0.845 - 1.064
RFPDT 施行回数	0.477	1.289	0.641 - 2.591
IVR 施行回数	0.805	1.034	0.795 - 1.343
GLD	0.006	1.001	1.000 - 1.002

表 3. 治療後 1 年の GA 発生に関する因子

D. 考察

既報との比較を表 4 に示す。1 年目の GA 発生率は RAP に比べると少ないが、GA 面積は RAP より大きく、これは RAP では新生血管の hotspot 部位に一致して GA が発生していたのに対し、PCV では異常血管網・ポリープ状病巣に一致して発生していたため、大きくなったのではないかと考える。拡大率は既報と比べ、やや緩やかな結果となったが、治療後 1 年までに異常血管網・ポリープ状病巣に一致して出現した後は、急激に拡大する症例は少ない印象であった。

E. 結論

PCV 治療後の GA の発生率は高く、異常血管網・ポリープ状病巣の部位に一致していた。PDT 施行例の GA 発生に関しては今後長期の観察が必要と考える。

F. 研究発表

2. 学会発表

山下彩奈、他：ポリープ状脈絡膜血管症における治療後の地図状萎縮。第 51 回日本網膜硝子体学会総会、甲府市、2012。

	Sunness ¹⁾ (2007)	Holz ⁴⁾ (2007)	Schmitz ³⁾ (2011)	白濁 (第 66 回臨眼)	今回
病型	AMD	AMD	AMD	RAP	PCV
方法	眼底カメラ	HRA2	HRA2 RegionFinder	HRA2 RegionFinder	HRA2 RegionFinder
観察期間	4.3 年 (1~8 年)	1.8 年 (1.3~3.3 年)	1 年	15.0 (6~37) か月	24.8 (12~53) か月
GA 発生率	—	—	—	76% (治療後 1 年) 89% (治療後 2 年)	57.5% (治療後 1 年)
GA 面積 (mm ²)	10.9	7.0	5.96	2.44 (治療後 1 年) 4.33 (治療後 2 年)	3.79 (治療後 1 年)
GA 拡大率 (mm ² / year)	2.6	1.5	1.25	1.51	1.16

表 4. 既報との比較

H. 参考文献

1. Sunness JS, et al.: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106, 1768-1779, 1999.
2. Yamagishi T, et al: Fundus autofluorescence in polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 119, 1650-1657, 2012.
3. Schmitz-Valckenberg S, et al: Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 7640-7646, 2011.
4. Holz FG, et al: Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 143, 463-472, 2007.

34. 網膜血管腫状増殖における治療後の地図状萎縮

白瀉ゆかり、白神千恵子、山下彩奈、小野 葵、藤原篤之、白神史雄
(香川大)

研究要旨 萎縮型加齢黄斑変性において、地図状萎縮(GA)の進行は、視力の長期予後を悪化させる。網膜血管腫状増殖(RAP)においては、早期から多くの症例でGAがみられると言われており¹、HRA2のregion finderを用いてRAPにおけるGAの発生率とGAの面積の変化を調査した。

A. 研究目的

滲出のない加齢黄斑変性において、GAの進行は、視力の長期予後を悪化させることが分かっている。RAPの症例では、早期から多くの症例でGAがみられるという報告があり¹、RAPにおいてGAを解析することは病態の解明や予後に関する重要な情報となる可能性がある。HRA2のregion finderを用いると、比較的容易にGAの面積を測ることができ、正確性、再現性ともに優れていたと報告された²。そこで、HRA2を用い、治療後のRAPの症例のGAの発生率とGAの拡大率を検討した。

B. 研究方法

2009年4月から2012年3月の間に当科を初診したRAPの連続症例34例41眼を対象とした。

SLO system (HRA2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)のハイスピードモードFAF (excitation 488 nm, emission 500-700nm)にて得られる自発蛍光画像 (FAF)と、Topcon TRC-50DX fundus camera (Topcon, Tokyo, Japan)で撮影した眼底カラー写真をもとにGAを検出した。

FAFは、中心窩を中心とした画角30度にて撮

影した。GAの発生率は初回治療より1年経過した時点と、2年経過した時点において検討した。

GAの面積はRegion-Finder, version 2.4.3.0 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)を用い、滲出性変化が完全に消失している状態で計測した。

GAの拡大率は初回治療後滲出が完全に消失した状態をベースラインとし、ベースラインから6か月以上GAの面積の経過をフォローできた症例でのみ算出した。

C. 研究結果

平均年齢は79.5(±8.1)歳、stage1の症例が2眼、stage2の症例が28眼、stage3の症例が11眼であった。

初診時の視力は0.01~0.7(相乗平均0.22)、初回治療は抗VEGF抗体硝子体内注射単独が6眼、抗VEGF抗体硝子体内注射と低照射エネルギー光線力学的療法(RFPDT)の併用療法を行った症例が32眼、抗VEGF抗体硝子体内注射、トリアムシノロンテノン嚢下注射、RFPDTの併用療法を行った症例が3眼であった。初回治療から1年、2年時点での平均矯正視力、平均治療回数、GA発生率、

GA が中心窩を含んでいた症例の割合は、それぞれ表 1 に示した。

表 1

	初回治療から1年 (n=41)	初回治療から2年 (n=28)
平均矯正視力 (相乗平均)	0.01~0.9 (0.22)	0.01~0.8 (0.20)
平均治療回数	RFPDT 1.1回 IVx 2.9回	RFPDT 1.3回 IVx 5.5回
GA発生率	31/41眼 76%	25/28眼 89%
GAが中心窩を含む	29/31眼 94%	25/25眼 100%

IVx : 抗VEGF抗体硝子体内注射

初回治療から1年目までにGAの発生を確認したのは31眼76%、2年目までにGAの発生を確認したのは89%であった。

GAの面積の経過を観察できたのは34眼(男性17眼、女性10眼)であり、平均年齢は79.0(±7.6歳)であった。平均経過観察期間は15.0(6~37)か月で、ベースラインの矯正視力は0.01~0.7(相乗平均0.22)、最終観察時の矯正視力は0.01~0.9(相乗平均0.25)であった。期間中の平均治療回数はRFPDTが1.1回、抗VEGF薬硝子体内注射が6.0回であった。

D. 考察

滲出のない加齢黄斑変性において、GAの進行は、視力の長期予後を悪化させる。RAPの症例では、早期から多くの症例でGAがみられるという報告があり¹、RAPにおいてGAを解析することは病態の解明や予後に関する重要な情報となる可能性がある。本調査におけるGAの発生率は2年で89%であり、早期から中心窩を含んでいた。

2011年、Schmitzらは、HRA2のregion finderを用いると、比較的容易にGAの面積を測るこ

とができ、正確性、再現性ともに優れていたと報告した²。本調査でもHRA2のregion finderを用いてGAの面積を算出した。GAの面積に関する既報と、本調査の結果を表2にまとめたが、RAPにおいては高率にGAが発生することが分かる。RAPのGAの拡大率の報告はないが、AMDではGAの拡大率は1.25mm²/年から2.5mm²/年との報告があり、本調査では1.51mm²/年という結果であった。

表 2

	Sunness (2007)	Boltz (2007)	Schmitz (2011)	McBain (2011)	今回
病型	AMD	AMD	AMD	RAP	RAP
方法	眼底カメラ	HRA2	HRA2+region finder	HRA2	HRA2+region finder
観察期間	4.3年 (1~8年)	1.8年 (1.3~ 3.3年)	1年	17 (3~53) か月	15.0 (6~37) か月
GA発生率	-	-	-	86%	76% (治療後1年) 89% (治療後2年)
GA面積 (mm ²)	10.9	7.0	5.96	-	2.44 (治療後1年) 4.33 (治療後2年)
GA拡大率 (mm ² / year)	2.5	1.5	1.25	-	1.51

E. 結論

HRA2のregion finderを用いると、比較的容易にGAの面積を測ることができ、RAPにおけるGAの解析にも有用である。

F. 研究発表

2. 学会発表

白濁ゆかり:網膜血管腫状増殖における治療後の地図状萎縮. 第66回日本臨床眼科学会、京都府、2012.

H. 参考文献

1. McBain VA, et al: Geographic atrophy in retinal angiomatous proliferation. Retina 31, 1043-1052, 2011.
2. Schmitz-Valckenberg S, et al: Semiautomated image processing method for

identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. IOVS 52, 7640-7646, 2011.

35. 加齢黄斑変性および正常対象眼における

後部硝子体剥離と各種サイトカイン濃度の関連

高橋秀徳¹⁾、譚 雪²⁾、野村陽子²⁾、藤村茂人²⁾、湯田健太郎²⁾、入山 彩²⁾
藤野雄次郎³⁾、大久保裕子¹⁾、佐藤 彩¹⁾、竹澤美貴子¹⁾、川島秀俊¹⁾、柳 靖雄²⁾

(¹⁾自治医大、²⁾東京大、³⁾東京厚生年金病院)

研究要旨 目的：加齢黄斑変性(AMD)において後部硝子体剥離(PVD)の割合が低いこと、AMD 及び正常対照眼において PVD を有する眼は前房中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度が低いことを我々は報告している。今回我々は AMD 及び正常対照眼において PVD の有無による各種サイトカイン前房中濃度の変動を検討した。

対象と方法：東京厚生年金病院においてラニズマブで初回治療を受けた典型 AMD22 眼・ポリープ状脈絡膜血管症 31 眼及び眼底病変のない白内障手術 79 眼(対照眼)に対し、倫理委員会許可のもと前房水を採取し multiplex cytokine assay にて IP-10、MCP-1、MMP-9、CXCL12、IL-6、IL-10、CXCL1、CXCL13、CCL11 濃度を測定した。年齢・性別・病型(典型 AMD・PCV・対照眼)・greatest linear diameter(μ m)・罹病期間(月)・眼軸長(mm)・PVD・vitreomacular adhesion を説明変数とし、各サイトカイン濃度を応答変数として一般化線型モデルにて赤池情報量基準(AICc)を利用してモデル選択を行った。

結果：各サイトカイン濃度は対数正規分布に近かった。CXCL13とIP-10とMMP-9の間の相関係数が互いに0.9程度と非常に高く、他に0.5を超える相関係数値はなかった。IP-10 ($p < 0.0001^*$)、MCP-1 ($p = 0.0009^*$)、MMP-9 ($p = 0.0051^*$)、CXCL12 ($p = 0.0182$)、IL-6 ($p < 0.0001^*$)、IL-10 ($p = 0.0082$)、CXCL13 ($p < 0.0001^*$)、CCL11 ($p = 0.1734$)においてPVDは当てはまりの良いモデルの説明変数として残り、PVDにより減少していた(*: 有意)。CXCL1においてはPVDはモデル選択に残らなかった。

結論：PVDによりVEGFのみならず多くのサイトカインの前房中濃度が減少する。PVDにより眼内の物質拡散が上がること、注入したVEGF等の物質が抜けやすくなることが報告されており、多くのサイトカインはPVDによる物質拡散上昇で眼内濃度が下がると考えられた。

A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)において後部硝子体剥離(PVD)の割合が低いこと¹⁾、AMD 及び正常対照眼において PVD を有する眼は前房中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度が低いこと(図1)

を我々は報告している。

今回我々は AMD 及び正常対照眼において PVD の有無による VEGF 以外の各種サイトカイン前房中濃度の変動を検討した。

B. 研究方法

東京厚生年金病院においてラニビズマブで初回治療を受けた典型 AMD22 眼・ポリープ状脈絡膜血管症 31 眼及び眼底病変のない白内障手術 79 眼(対照眼)に対し、前房水を採取し multiplex cytokine assay にて IP-10、MCP-1、MMP-9、CXCL12、IL-6、IL-10、CXCL1、CXCL13、CCL11 濃度を測定した。サイトカインは、既報で AMD との関連を指摘されており multiplex cytokine assay にて測定可能な濃度であると報告されているものを選んだ。年齢・性別・病型(典型 AMD・PCV・対照眼)・greatest linear diameter(μ m)・罹病期間(月)・眼軸長(mm)・PVD・vitreomacular adhesion を説明変数とし、各サイトカイン濃度を応答変数として一般化線型モデルにて赤池情報量基準(AICc)を利用してモデル選択を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東京厚生年金病院倫理委員会の承認を得て、各症例からインフォームドコンセントを取得し行った。

C. 研究結果

各サイトカイン濃度は対数正規分布に近かった。CXCL13とIP-10とMMP-9の間の相関係数が互いに0.9程度と非常に高く、他に0.5を超える相関係数値はなかった。IP-10 ($p < 0.0001^*$)、MCP-1 ($p = 0.0009^*$)、MMP-9 ($p = 0.0051^*$)、CXCL12 ($p = 0.0182$)、IL-6 ($p < 0.0001^*$)、IL-10 ($p = 0.0082$)、CXCL13 ($p < 0.0001^*$)、CCL11 ($p = 0.1734$)においてPVDは当てはまりの良いモデルの説明変数として残り、PVDにより減少していた(*: 有意)。CXCL1においてはPVDはモデル選択に残らなかった。

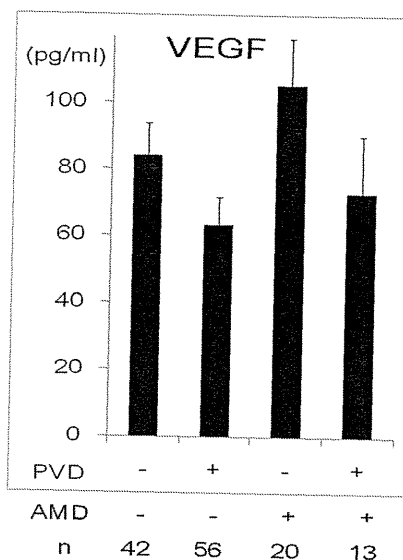


図1: 前房中 VEGF 濃度

D. 考察

PVDにより眼内の物質拡散が上がること、注入した VEGF 等の物質が抜けやすくなることが報告されている²⁻⁴。

従って、多くのサイトカインは PVD による物質拡散上昇で眼内濃度が下がると考えられた。

PVD を作成すると過剰な VEGF 濃度を下げられるが、神経保護に有用なサイトカインや抗 VEGF 薬の濃度も下がる可能性もある。

E. 結論

PVD により VEGF のみならず多くのサイトカインの前房中濃度が減少する。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. 高橋秀徳、柳靖雄、小畑亮、藤野雄次郎、稲用和也、野田康雄、玉置泰裕: 後部硝子体剥離と前房中 VEGF 濃度の関連. 第 115 回日本眼科学会総会、東京都、2011.
2. Takahashi H, Yanagi Y, Obata R, Fujino Y, Inamochi K, Noda Y, Tamaki Y: Relationship

between posterior vitreous detachment and concentration of VEGF in fluid of the anterior chamber. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 2011.

3. 高橋秀徳、柳靖雄、小畑亮、藤野雄次郎、入山彩、玉置泰裕:加齢黄斑変性における後部硝子体剥離と前房水中 VEGF 濃度の関連. 第 65 回日本臨床眼科学会、東京都、2011.

4. 高橋秀徳、藤野雄次郎、柳靖雄:抗 VEGF 抗体存在下の ELISA による VEGF 濃度測定誤差. 第 116 回日本眼科学会総会. 東京都、2012.

5. Takahashi H, Fujino Y, Yanagi Y: Errors in measuring VEGF concentrations in the presence of anti-VEGF antibodies by using ELISA. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 2012.

H. 参考文献

1. Nomura Y, Ueta T, Iriyama A, Inoue Y, Obata R, Tamaki Y, Yamaguchi T, Yanagi Y. Vitreomacular interface in typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 118, 853-859, 2011.

2. 西村葉子、林英之、大島健司、岩田修造:硝子体液化に伴なう Fluorescein-Na の拡散速度の変化. *日本眼科学会雑誌* 90、1313-1316、1986.

3. Sebag J, Ansari RR, Suh KI: Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245, 576-580, 2007.

4. Wu WC, Chen CC, Liu CH, Wang NK,

Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Li LM, Lai CC: Plasmin treatment accelerates vascular endothelial growth factor clearance from rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 6162-6167, 2011.

36. 前房水における VEGF_{165b} 濃度の測定

馬場隆之、Guzel Bikbova、北橋正康、横内裕敬、櫻井まどか、窪田真理子、山本修一
(千葉大)

研究要旨 Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)の splicing variant である VEGF_{165b} は、血管新生に対して抑制的に働く isoform であることが報告されている。今回、抗 VEGF 薬硝子体投与をおこなった加齢黄斑変性(AMD)、網膜静脈閉塞症(RVO)、増殖糖尿病網膜症(PDR)の前房水中の VEGF_{165b} 濃度を測定した。各症例から採取した前房水を ELISA にて測定し、各疾患群で比較した。コントロールとしては白内障手術時に採取した前房水を使用した。検出限界値(15pg/ml)以上であったものは、AMD 群 57%、RVO 群 35%、PDR 群 40%であり、コントロール群 63%に比べて、AMD 群は有意差なし、RVO(P=0.06)、PDR(P=0.18)で前房水中 VEGF_{165b} 濃度は低い傾向にあった。AMD 群では、サブタイプ別、中心窩網膜厚、中心窩網膜下液と前房水 VEGF_{165b} 濃度との間に有意な関係は見られなかった。血管新生抑制的 isoform である VEGF_{165b} は RVO や PDR では相対的低値をとっている可能性がある。

A. 研究目的

Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)は、眼内血管新生に促進的な役割を果たしていることは既知の事実であり、抗 VEGF 抗体の硝子体投与の有効性は確かなものとなっている。抗 VEGF 抗体は、加齢黄斑変性(AMD)、網膜静脈閉塞症(RVO)、増殖糖尿病網膜症(PDR)などの血管新生、血管漏出を抑制することにより疾患の活動性を抑える。

抗 VEGF 抗体は眼底疾患の治療に欠かせないものとなっているが、VEGF 自体のもつ生理的な作用(脈絡膜 fenestration の維持、神経保護作用など)をもブロックしてしまうことから、必ずしもベストな治療法であるとは言えない。近年、VEGF には血管新生に抑制的に働く

isoform が存在し、平常時では血管新生促進の VEGF と抑制的な VEGF がバランスを取っていることが報告されている。また、この isoform の一つである VEGF_{165b} のリコンビナントタンパクの投与により、網膜・脈絡膜血管新生が抑制される事が報告されている。

今回、眼内新生血管を伴う疾患における眼内液(前房水)における VEGF_{165b} の濃度を測定した。

B. 研究方法

千葉大学附属病院にて、初回の硝子体内抗 VEGF 薬投与を行った 126 症例 127 眼(AMD77 眼、RVO35 眼、PDR15 眼)を対象とした。コントロールとして、白内障手術の際に前