

- 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.
2. 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, 2010.
 3. 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.
 4. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al: Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 92: 70-73, 2008.
 5. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, et al: Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye* 26: 426-433, 2011.
 6. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al: Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 15: 171 - 185, 2012.
 7. Stewart MW, Rosenfeld PJ: Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 92: 667-668, 2008.
 8. Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, Shirakata Y, Fujiwara A: Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 155: 96-102, 2013.

15. 再発性ポリープ状脈絡膜血管症における脈絡膜の変化

飯田知弘¹⁾、丸子一朗¹⁾、小山田紘²⁾、菅野幸紀²⁾、小島 彰²⁾、石龍鉄樹²⁾

(¹⁾女子医大、²⁾福島県医大)

研究要旨 加齢黄斑変性(AMD)の病型の1つであるポリープ状脈絡膜血管症(PCV)は、インドシアニングリーン蛍光眼底造影で脈絡膜血管透過性亢進を示す症例が多く、もう一つの主要な病型である典型AMDと比較して脈絡膜血管の異常が指摘されている。近年、光干渉断層計(OCT)の進歩により非侵襲的に脈絡膜観察が可能となり、PCVについても様々な報告がある。今回我々は、PCV症例27例27眼に対して、ラニビズマブ硝子体注射併用ベルテポルフィン光線力学的療法(PDT)を実施し、その後の脈絡膜の変化をOCTで観察した。全例で滲出の寛解を得られたものの、再発をきたした症例は10例10眼、1年間再発しなかった症例は17例17眼であった。中心窩下脈絡膜厚を測定すると、全例で脈絡膜は一旦3ヶ月の時点で約20%弱薄くなっていた。再発症例における脈絡膜厚は再発時点で治療前とほぼ同程度に戻っていたのに対し、非再発症例では1年後においても薄くなったままであった。この結果は脈絡膜の厚みがPCVの疾患活動性を反映していることを示唆している可能性がある。PCV治療前後の脈絡膜をOCTで観察することは、治療効果を評価する上で有用であると考えられた。

A. 研究目的

以前我々はポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対するベルテポルフィン光線力学的療法(PDT)を実施後、6ヶ月間の経過観察では、治療1ヶ月後以降に脈絡膜は菲薄化し、脈絡膜血管透過性を抑制できたことを報告した。今回我々は経過観察期間を延長し、再発したPCV症例を含めた脈絡膜の変化を評価した。

B. 研究方法

対象はラニビズマブ硝子体注射併用PDT後OCTで脈絡膜を観察可能であった新規PCV症例27例27眼。Enhanced depth imagingの手法を用いて脈絡膜を観察し、再発例では再発時点まで、非再発例では治療後1年までの中心窩下脈絡膜厚(SCT)を治療前から経時

的に測定した。OCTはHeidelberg社のSpectralis OCTを使用した。PCVの確定診断はインドシアニンググリーン蛍光眼底造影(IA)でのポリープ状病巣が証明された症例とし、各症例においてIA中後期像における血管透過性亢進の有無を判定した。

(倫理面への配慮)

全ての患者に対して、十分なインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。また本研究は倫理委員会の承認を受けて実施したレトロスペクティブな研究である。

C. 研究結果

全例3ヶ月の時点でポリープ状病巣は閉塞し、滲出は寛解が得られた。再治療が必要となった再発例は10例(再発群)で、1年間再発が

みられなかった非再発例は 17 例(非再発群)であった。再発群の平均 SCT は治療前の $188 \pm 114 \mu\text{m}$ から、一旦治療 3 ヶ月後に $157 \pm 93 \mu\text{m}$ (ベースライン比:84%)と有意に減少したが ($P < 0.01$)、再発時点では $179 \pm 94 \mu\text{m}$ と治療前とほぼ同等に戻っていた ($P = 0.54$)。非再発群の平均 SCT は治療前の $257 \pm 104 \mu\text{m}$ から治療 3 ヶ月後に $210 \pm 94 \mu\text{m}$ (ベースライン比:82%)と有意に減少し ($P < 0.01$)、1 年後の時点でも $212 \pm 106 \mu\text{m}$ と減少したままであった ($P < 0.01$)。一方、ベースライン時点の脈絡膜厚は非再発例で再発例よりも有意に厚く ($P = 0.03$)、IA における血管透過性亢進所見は非再発例中 13 例(76.5%)でみられたのに対し、再発例では 2 例のみ(20%)であった。

D. 考察

これまでの加齢黄斑変性(AMD)の脈絡膜に関する研究で、PCV の脈絡膜厚は脈絡膜血管透過性亢進を多くの症例で生じているため、典型 AMD よりも肥厚していることがわかってきている。また、現在 AMD 治療の主流となっている抗 VEGF 薬の硝子体注射の効果に関しては PCV では典型 AMD よりも効きにくいことが示されており、これも PCV における脈絡膜血管異常の関与の可能性が指摘されている。今回、新規 PCV 患者に対するラニビズマブ併用 PDT 実施後の脈絡膜の変化をみると、3 か月の時点で脈絡膜の菲薄化が得られたものの、再発例では脈絡膜が治療前と同程度まで戻っていたのに対し、非再発例では脈絡膜が薄いまま維持されていた。これらの結果から、脈絡膜の変化は PCV の疾患活動性を反映している可能性が示唆された。これは PCV の病態を考える上で重要な知見であると考えられる。一方で、ベースラインの脈絡膜厚は非再発例

で厚く、それに加えて脈絡膜血管透過性亢進所見は非再発症例で多かったことから、ラニビズマブ併用 PDT は脈絡膜が肥厚し、脈絡膜血管異常がある症例に対し効果的であることが示された。

E. 結論

PCV において脈絡膜は再発群・非再発群ともに治療後一旦菲薄化し、非再発群では 1 年間保持されていたものの、再発群では再発時点で治療前と同程度の厚みに戻っていた。またラニビズマブ併用 PDT は脈絡膜の肥厚した PCV に対してより有効であった。PCV の脈絡膜厚変化を OCT で観察することは疾患活動性を評価するうえで重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruko I, et al: Choroidal thickness changes after intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy in recurrent polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 156, 548-556, 2013.

2. 学会発表

1. 小山田紘、他:ポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学的療法後再発症例の脈絡膜厚変化. 第 50 回日本網膜硝子体学会、東京、2011.
2. Maruko I, et al: Choroidal thickness changes after therapy in case of recurrent PCV. The 8th APVRS congress / The 52nd Annual meeting of JRVS AMD & PCV - Updates on AMD and PCV, Nagoya, 2013.

H. 参考文献

1. Maruko I, et al: Subfoveal retinal and

choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 151, 594-603, 2011.

2. 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.

3. 小笠原雅、他:加齢黄斑変性に対するラニビズマブ硝子体内注入後の網脈絡膜厚変化. *日本眼科学会雑誌* 116, 643-649, 2012.

16. ポリープ状脈絡膜血管症における高侵達 OCT による en face 画像

佐柳香織¹⁾、五味 文²⁾、沢 美喜¹⁾、原千佳子¹⁾、秋葉正博³⁾、西田幸二¹⁾

(¹⁾大阪大、²⁾住友病院、³⁾株式会社トプコン)

研究要旨 今回、我々はポリープ状脈絡膜血管症(PCV) 17例 19眼において、HP-OCTとインドシアニングリーン蛍光造影(ICGA)撮影を行い、試作ソフトウェアを用いてHP-OCTのen face画像を構築し、病変観察における有用性を検討した。また中心窩脈絡膜厚ならびに脈絡膜血管拡張部位での脈絡膜厚も測定した。

ICGAでは43個のポリープ病変が14眼に認められ、16眼で異常血管網が観察された。HP-OCTではICGAで観察できたポリープ病巣43個中41個(95%)を、網膜色素上皮剥離(PED)を示すリング状高輝度として描出した。さらにICGAではポリープ状過蛍光を示さなかった6個のリング状過蛍光も描出した。異常血管網も13眼で検出した。ポリープ病巣下の脈絡膜血管が拡張はICGAでは43個のポリープ病変中14個(33%)であったのに対し、HP-OCTでは47個中22個(47%)であった。中心窩脈絡膜厚は平均 $250 \pm 81.0 \mu\text{m}$ であった。脈絡膜血管拡張部位での脈絡膜厚は非拡張部位より有意に厚かった。 $(P=0.0067)$ 。

HP-OCTのen face画像はICGAと同様にPCVの病変観察に有用で、ICGAと併用することで病態の解明により貢献できると思われる。またポリープ状病巣下では脈絡膜血管拡張があり、脈絡膜は肥厚していることが分かった。

A. 研究目的

従来ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の診断にはインドシアニングリーン蛍光造影(ICGA)が用いられてきた。しかしICGAは侵襲的な検査であり、2次元の画像であるため定量性に欠ける。高侵達光干渉断層計(HP-OCT)は従来のOCTより長波長の光源を用いることで網膜色素上皮下の病変観察に優れた機器であり、定量性もある。今回、我々は試作ソフトウェアを用いてHP-OCTのen face画像を構築し、PCVの病変観察における有用性を検討した。

B. 研究方法

対象はPCV 17例 19眼。これらの症例に対し

HP-OCT (swept source, 100000 A-scan/second, 1,050-nm wavelength)とICGA (HRA-2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)を同日に撮影した。病変サイズによって 3×3 (256 x 256 Ascan)mmあるいは 6×6 (512 x 128 Ascan)mmの走査を選択した。enface画像、ICGA画像のそれぞれの画像でポリープ病巣、異常血管網、脈絡膜血管拡張を観察した。また中心窩脈絡膜厚、ポリープ病巣部位の脈絡膜厚も測定した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守した。

C. 研究結果

ICGA では 43 個のポリープ病変が 14 眼に認められ、16 眼で異常血管網が観察された。HP-OCT では ICGA で観察できたポリープ病巣 43 個中 41 個(95%)を、網膜色素上皮剥離 (PED)を示すリング状高輝度として描出した。さらに ICGA ではポリープ状過蛍光を示さなかった 6 個のリング状過蛍光も描出した。異常血管網も 13 眼で検出した。ポリープ病巣下の脈絡膜血管が拡張は ICGA では 43 個のポリープ病変中 14 個 (33%)であったのに対し、HP-OCT では 47 個中 22 個(47%)であった。中心窩脈絡膜厚は平均 $250 \pm 81.0 \mu\text{m}$ であった。脈絡膜血管拡張部位での脈絡膜厚は非拡張部位より有意に厚かった。(P=0.0067)

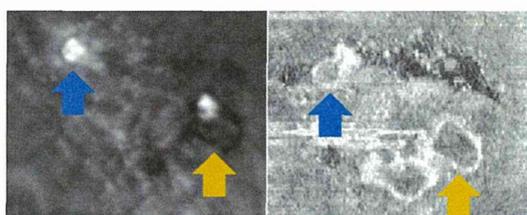


図1 ポリープ状病巣
(左 ICGA、右 enface 画像、
矢印はポリープ病巣を示す)

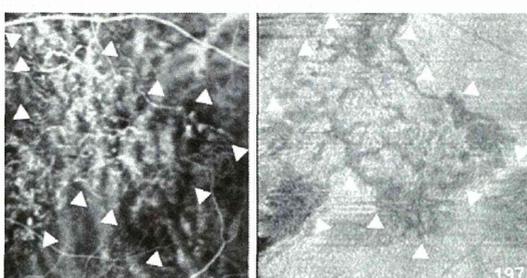


図1 異常血管網
(左 ICGA、右 enface 画像、
矢頭は異常血管網を示す)

D. 考察

HPOCT を用いた PCV の enface 画像は 2 報、報告されている。Yasuno らは PED 内には内部反射が認められ、en-face 画像では ICGA のポ

リープ病巣と一致する高輝度領域が認められることを報告した。Hong らは新規開発の high-penetration Doppler optical coherence angiography (HP-OCA)を用い、栄養血管の描出のみならず、ポリープ病巣とネットワーク血管の 3D 画像が構築も可能であることを報告している。また、Kameda ら、Saito らは OCT-ophthalmoscope による PCV の enface 画像を報告しており、それぞれ PED を示すリング状高輝度が 84.2%と 96%に見られ、異常血管網を示す地図上の反射塊が 52.6%と 68%に見られることを報告した。本報告ではポリープ病変の検出率は 95%、異常血管網の検出率は 87% であり、異常血管網については既報よりも検出率が高く、ポリープ病巣では検出率は同程度であった。しかし HPOCT でのみ検出されたポリープ状病巣も存在した。異常血管網については、その検出率は ICGA と HP-OCT の enface 画像で同じ 79%であった。しかし HP-OCT の Bscan 画像も併用すると PED 内部反射の観察も可能となり、漿液性 PED、ドレーゼンなどと異常血管網の鑑別が容易となると考えられた。HPOCT は ICGA、OCT-ophthalmoscope と比較し PCV の病変観察に同程度あるいはそれ以上に有用であり、それらと併用することで病態解明に寄与できると思われた。

中心窩脈絡膜厚は既報では koizumi らが $293 \mu\text{m}$ 、Chung らが $372.9 \pm 112.0 \mu\text{m}$ 、Yang らは $338 \pm 107 \mu\text{m}$ と報告している。本報告では $250 \pm 81.0 \mu\text{m}$ と既報よりも薄い、その原因としては対象に治療歴のあるものが多く(68%)含まれていることが考えられる。ポリープ病巣下の脈絡膜厚はこれまで報告がないが、Yang らは PCV 症例で中心窩の拡張した脈絡膜血管の最大径を測定、 $236 \pm 63 \mu\text{m}$ と報告している。

また脈絡膜血管径は脈絡膜厚に有意に相関しているとも報告している。本報告ではポリープ病巣下の脈絡膜厚を測定し、脈絡膜血管の拡張部位では非拡張部位より有意に脈絡膜厚が薄いことを報告した。脈絡膜肥厚と脈絡膜血管拡張の正確な関連は未だ解明されていないが、PCV で見られる脈絡膜厚増加は脈絡膜血管の拡張による可能性が考えられる。

E. 結論

HP-OCT ではポリープ病巣、異常血管網、ポリープ病巣下の脈絡膜血管拡張のいずれも明瞭に描出可能であった。HP-OCT と ICGA を併用することで病態の解明により貢献できると思われる。またポリープ状病巣下では脈絡膜血管拡張があり、脈絡膜は肥厚していることが分かった。

F. 研究発表

1. Sayanagi K, et al: En-face high penetration optical coherence tomography imaging in polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol. In submission.
2. 佐柳香織、他:ポリープ状脈絡膜血管症における高侵達 OCT による en face 画像.第 67 回 日本臨床眼科学会、横浜、2013.

17. ポリープ状脈絡膜血管症による黄斑部網膜下出血に対する

組織プラスミノゲンアクチベータの網膜下注射による

血腫移動術の成績

白瀧ゆかり¹⁾、福田恒輝¹⁾、藤田智純¹⁾、白神千恵子¹⁾、山下彩奈¹⁾、小野 葵¹⁾
小林 守¹⁾、木村修平²⁾、森實祐基²⁾、白神史雄²⁾
(¹⁾香川大、²⁾岡山大)

研究要旨 黄斑部網膜下出血(subretinal hemorrhage: SRH)は、発症直後より網膜が障害され、重篤な視機能障害をおこすため、可及的速やかな血腫除去または血腫移動が必要とされる。PCVによる黄斑部SRHの症例に対し、t-PA網膜下注入とガスタンポナーデによる血腫移動術を行い、効果と安全性を検討したが、全例で中心窩下のSRHは移動し、有意に視力が改善した。

A. 研究目的

黄斑部SRHは、発症直後より網膜が障害され、重篤な視機能障害をおこすため、可及的速やかな血腫除去または血腫移動が必要とされる。網膜障害の機序として、フィブリンを介した網膜外層障害¹⁾や、血中の鉄イオンの毒性、感覚網膜と網膜色素上皮間の物質輸送の物理的な障害など²⁾が報告されている。

黄斑部網膜下血腫に対し、硝子体腔内へのガス注入による血腫移動や、硝子体手術によるt-PAの網膜下注入や血腫除去術が行われてきたが、確立された治療法はない。ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)による黄斑部SRHに対し、t-PAを網膜下に注入し、ガスタンポナーデを行って血腫を移動させる治療方法の効果と安全性について検討した。

B. 研究方法

2012年3月～2013年9月に香川大、岡山を

受診した中心窩SRHを伴うPCVの連続症例15例15眼(男性14眼、女性1眼)を対象とした。

25GMIVSにて硝子体切除を行い、25G/38Gカニューラ(MEDONE)を使用して網膜下の血腫内に4000IU/0.1mlのt-PAを注入した。10%SF6ガスタンポナーデを行い、術後3日間のうつむき姿勢を指示した。術後は必要に応じて抗VEGF抗体の硝子体内注射を行った。術前と最終受診時の視力、術後1か月、最終受診時の中心窩下の血腫の有無について検討した。

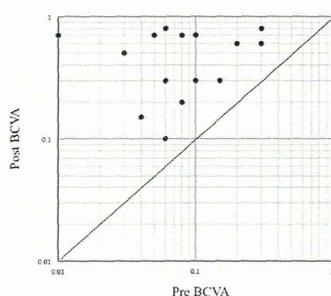
C. 研究結果

平均年齢は73.0(62～88)歳で、平均罹病期間は10.0(2～39)日であった。

初診時の視力は0.01～0.3(相乗平均0.078)、血腫の平均最大直径は5(1.5～20)乳頭径であった。

全例で術後 1 か月以内に中心窩下の血腫は完全に移動した。最終観察時の視力は 0.1～0.8 (相乗平均 0.42) で、有意に改善した (paired t-test; $P=0.0002$)。log MAR 視力 0.3 以上を変化とすると、改善した症例が 14 眼 93.3%、不変だった症例が 1 眼 6.7%で、悪化した症例なかった。視力の変化を図 1 に示した。

図 1: 視力の変化



術後、滲出性変化がみとめられたときに必要に応じて追加治療を行ったが、低照射エネルギーPDT (RFPDT)を要した症例が 2 眼、抗 VEGF 抗体の投与を要した症例が 14 眼で、平均投与回数 2.7 回であった。術後合併症は 1 眼で硝子体出血 (VH)を生じ、再手術を施行した。

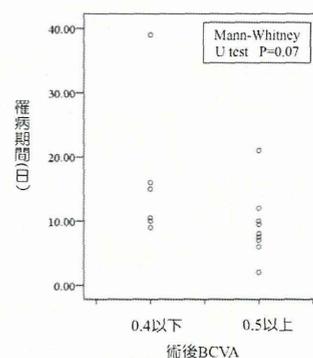
良好な視力に関与する因子を解析した。術後視力 0.5 以上を従属変数とし、年齢、罹病期間、血腫のサイズを説明変数としてロジスティック解析を行うと、表 1 のような結果となり、罹病期間で関連のある可能性が示唆された。そこでさらに罹病期間と術後視力について解析したところ、罹病期間が短いほど術後視力が良好である傾向があった (Mann-Whitney U test: $P=0.07$) (図 2)。

表 1: 良好な視力に関与する因子

	オッズ比	95%信頼区間		有意確率
		下限	上限	
年齢	1.01	0.870	1.173	0.895
罹病期間	0.858	0.676	1.088	0.207
血腫サイズ	0.995	0.814	1.216	0.960

従属変数: BCVA0.5 以上
説明変数: 年齢、罹病期間、血腫のサイズ

図 2: 罹病期間と術後視力



D. 考察

2010 年、Sandhu らは加齢黄斑変性 (AMD) による SRH の症例 12 眼に対し、t-PA の網膜下注入による血腫移動を行い、69%の症例で中心窩下の血腫は完全に移動し、83%の症例で 2 段階以上の視力改善を得たと報告している。合併症は 2 例で再出血し、中心窩下の SRH が生じたとある³。2012 年の Treumer らの報告では、AMD による SRH の症例 26 眼に対し、同様の方法で血腫移動を行い、85%の症例で中心窩下の血腫が完全に移動し、85%の症例で 2 段階以上の視力改善を得た。術後合併症は、術中 MH が生じた症例が 1 例、色素上皮の断裂がみとめられた症例が 1 例、裂孔原性網膜剥離が 1 例、再出血し中心窩下に SRH を生じた症例が 8 例と報告されている⁴。

PCV による中心窩下 SRH の症例に対し、香川大では以前は t-PA の硝子体内注射を併用したガス硝子体内注射による血腫移動を行って

おり、2012年の第51回網膜硝子体学会で報告した。この報告では、12眼において、平均年齢68.5(52~87)歳、血腫の平均最大直径は5.7(1.5~10)乳頭径、平均罹病期間は7.7(2~20)日、平均経過観察期間は22(6~60)か月であった。中心窩の血腫が完全に移動した症例は83%、平均視力は術前0.01~0.6(相乗平均0.068)、最終観察時の平均視力0.01~1.5(相乗平均0.15)と有意に改善し(paired t-test; $P=0.009$)、logMAR視力0.3を変化とすると、視力が改善した症例は58%であった。合併症は1眼で裂孔原性網膜剥離(RRD)、1眼でRRDとVH、8眼でVHがみとめられた。RRDが生じた症例で強膜バックリング手術、VHが生じた9眼で硝子体手術を要した。

t-PA硝子体内注射を併用したガス硝子体内注射による血腫移動と比較し、今回行ったt-PAを網膜下に注入する方法は、血腫の移動率がより良好であった。t-PAの網膜透過は一定の見解を得られておらず、不確実といわれている。⁵ t-PAを直接網膜下に注入する方法では、より確実に血腫を移動させることが治療成績良好であった理由として考えられる。また、t-PA併用ガス硝子体内注射による血腫移動では、術後RRDやVHがしばしば発生し、結局硝子体手術を要することも少なくなかったことに対し、t-PAの網膜下注入では、術後合併症も少ないという結果であった。

E. 結論

PCVに発生したSRHに対する、t-PA網膜下注入とガスタンポナーデによる血腫移動術は、血腫は移動と視力の改善に有効であった。

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 小林 守:ポリープ状脈絡膜血管症による黄斑部網膜下出血に対する組織プラスミノゲンアクチベータの網膜下注射による血腫移動術の成績、第67回日本臨床眼科学会、神奈川県、2013.

H. 参考文献

1. Glatt H, Machemer R: Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 94, 762-773, 1982.
2. Toth CA, Morse LS, Hjelmelnd LM, Landers MB 3d: Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 109, 723-729, 1991.
3. Sandhu SS, Manvikar S, Steel DH: Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 21, 637-642, 2010.
4. Treumer F, Roider J, Hillenkamp J: Long-term outcome of subretinal coapplication of rtPA and bevacizumab followed by repeated intravitreal anti-VEGF injections for neovascular AMD with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 96, 708-713, 2012.
5. Kamei M, Misono K, Lewis H: A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol* 128, 739-746, 1999.

18. ラニズマブ治療に抵抗する滲出型加齢黄斑変性への

アフリベルセプト硝子体内注射

加藤亜紀、安川 力、鈴木克也、藤野晋平、吉田宗徳、小椋祐一郎
(名古屋市大)

研究要旨 本研究ではラニズマブ硝子体内注射(IVR)に抵抗する滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対して、アフリベルセプト硝子体内注射(IVA)に切り替えの効果を検討した。IVR 治療に抵抗性のため IVR から IVA への切り替えを行った滲出型 AMD の症例 28 例 28 眼に対して PRN 投与で、IVA を行ったところ、滲出性変化は改善し、視力は維持された。IVR から IVA への切り替えは IVR に抵抗する症例において、視力改善は困難な場合も多いが滲出性変化の改善を期待できる可能性がある。しかし症例によっては IVR と同様、頻回投与を要し今後長期的な検討が必要である。

A. 研究目的

ラニズマブ硝子体内注射(IVR)は滲出型加齢黄斑変性(AMD)の治療において、中心的な役割を担っているが、中には治療に抵抗する症例が見られる。今回 IVR に抵抗する滲出型 AMD に対して、アフリベルセプト硝子体内注射(IVA)への切り替えの効果を検討する。

B. 研究方法

名古屋市立大学病院眼科において2102年12月から2013年2月までの期間に、IVR治療に抵抗性のためIVRからIVAへの切り替えを行った滲出型AMDの症例28例28眼(典型AMD7例7眼、ポリープ状脈絡膜血管症《PCV》18例18眼、網膜血管腫状増殖《RAP》3例3眼)、平均年齢76 ± 1.5歳、IVRに反応するが頻回の投与が必要(易再発性)であった症例16眼、2回以上連続してIVRを施行しても滲出性変化の改善が得られない(難治性)症例12眼に対して、滲出性変化の残存、

新たな網膜・網膜下出血、網膜色素上皮剥離(PED)の増悪が認められたときに(PRN投与)(図1)でIVAを施行し矯正視力および滲出性変化について検討した。

(倫理面への配慮)

個人の識別が不可能な状態で行われており、個人情報保護法に定める定義の個人情報に該当しない。

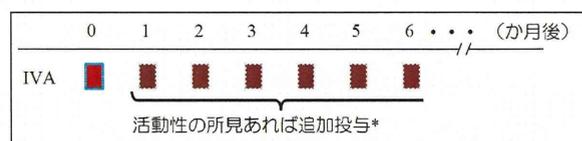


図1. 投与方法

C. 研究結果

IVA 開始前の IVR による治療期間は平均 29 か月、IVR 平均投与回数は 8.1 (2-29)回、IVA に切り替え後の平均観察期間は 10.8 (9-12)か月、9 か月の時点での平均投与回数は 3.1 ± 0.20(2-5)回(図 2)で矯正視力は

logMARで0.44 ± 0.09から0.37 ± 0.08に変化した(図 3)が有意差はなかった。LogMARで0.3以上の改善を認めた症例は3眼(11%)であった。中心窩網膜厚(CRT)は280 ± 13 μmから210 ± 8 μmに改善し(P<0.01)(図 4)50%の症例で20%以上のCRTの改善が得られた。IVAにより網膜浮腫・漿液性網膜剥離は全例で一度は消失した。網膜色素上皮剥離(PED)は、17例中8例が改善し9例は変化なかった。

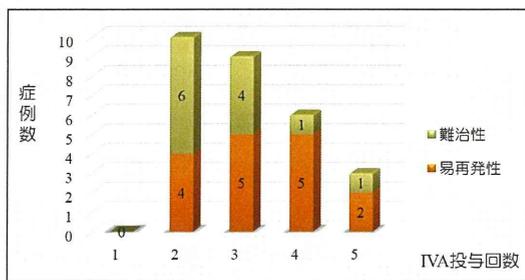


図 2. 9 か月までの投与回数

D. 考察

IVR 治療に抵抗する滲出型 AMD において、IVA は1回あるいは2回の連続投与によって、全症例で一度は dry macular が得られた。また IVR に反応の悪かった萎縮を伴う黄斑浮腫や PCV における漿液性剥離も消失した。さらに PED にも有効例が多く見られ、IVR 治療に抵抗する症例に対して IVA は一定の効果が得られた。しかし CRT は治療開始前と比較して有意に改善したものの、視力については多くの症例で維持にとどまった。

投与回数については、本研究では IVR からの切り替えにおいて、導入期 3 回連続投与を施行しなかったため、投与回数が既報と比較して少ない傾向にあった。¹⁻⁴(表1)、しかし易再発例では、次第に投与回数が増えていく傾向がみられた。

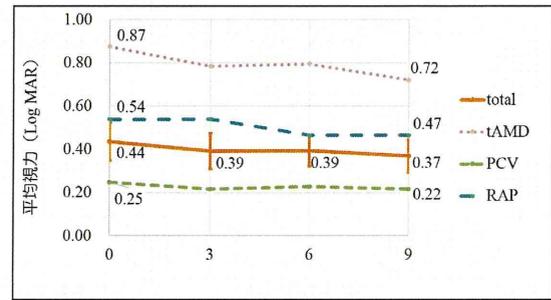


図 3. 平均視力推移(Log MAR)

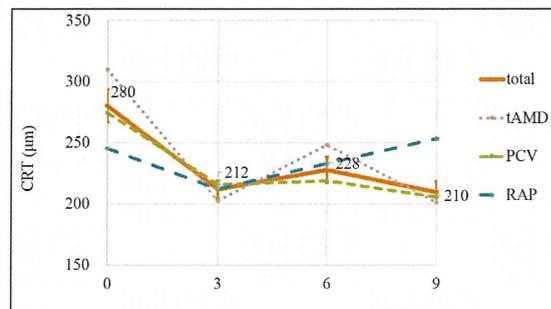


図 4. 平均 CRT の推移

	Bakall et al ¹⁾	Ho et al ²⁾	Yonekawa et al ³⁾	Cho et al ⁴⁾	本研究
症例数	36	96	102	28	28
経過観察期間(か月)	6	4	4.5	6	9
以前の治療薬	IVR/IVB*	IVR/IVB	IVR/IVB	IVR/IVB	IVR
視力変化(logMAR)	0.45→0.43	0.40→0.38	0.42→0.38	0.52→0.57	0.44→0.37
CRT変化(μm)	295→220**	276→258	305→276**	295→274*	280→210**
導入期	あり	あり	なし	なし	なし
IVA投与回数	5.2	2.6	3.8	4.4	3.1

※IVB: ベバシズマブ硝子体内注射

*p<0.05 **p<0.001

表 1. IVR から IVA への切り替えの報告

E. 結論

滲出型 AMD の治療において IVR から IVA への切り替えは IVR に抵抗する症例において、視力改善は困難な場合も多いが滲出性変化の改善を期待できる可能性がある。しかし症例によっては IVR と同様、頻回投与を要し今後長期的な検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 鈴木克也他:滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト硝子体内注射の短期成績 (投稿中)

2. 学会発表

1. 鈴木克也、他:滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト硝子体内注射の短期成績第 67 回日本臨床眼科学会、横浜、2013.

H. 参考文献

1. Bakall B, et al: Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. Am J Ophthalmol 156, 15-22 e1, 2013.

2. Cho H, et al: Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. Br J Ophthalmol 97, 1032-1035, 2013.

3. Ho VY, et al: Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. Am J Ophthalmol 156, 23-28 e2, 2013.

4. Yonekawa Y, et al: Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 156, 29-35 e2, 2013.

19. OCT 所見から見た加齢黄斑変性の ranibizumab 無効・耐性例の

aflibercept への切り替え成績

田中公二、森 隆三郎、湯澤美都子
(日本大)

研究要旨 ranibizumab 硝子体内投与 (IVR) 無効例、耐性例の滲出型加齢黄斑変性 (AMD) に対して aflibercept 硝子体内投与 (IVA) に切り替え、6 か月の治療成績を典型 AMD (tAMD) とポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に分類して検討した。tAMD68 眼 (IVR 無効 36、耐性 32)、PCV85 眼 (無効 27、耐性 58) に対して IVA を一か月毎に一回、三か月間行い、その後は毎月診察し必要に応じて行った。IVA 前の光干渉断層計 (OCT) 所見により CNVRD、PED、浮腫に分類、OCT で完全に滲出が消失したものを dry と定義した。IVA3 回後の dry 率は tAMD の CNVRD で無効 61%、耐性 95% で有意差が見られた。(p=0.01)6 か月の再発率は tAMD 無効群 55%、耐性群 66%、PCV 無効群 45%、耐性群 60% だった。平均視力は 6 か月では維持ができたが改善はなかった。中心窩網膜厚 (CFT) は 6 か月で PCV 無効群で有意な改善がなかったが、その他の群では改善していた。IVR 無効、耐性例に対して IVA への切り替えは有効である。しかし 6 か月の再発率を見ると必要に応じての投与では不十分な可能性がある。OCT 分類ではタイプによって治療成績に差はみられなかったため、どのタイプにも IVA は有効である。

A. 研究目的

IVR 無効例、耐性例の AMD に対して、IVA に切り替えた治療成績を tAMD、PCV、さらに OCT 所見によって分類して明らかにする。

B. 研究方法

対象は AMD153 例 153 眼で、IVR を導入期 3 回あるいはそれ以上行っても滲出が残存した場合を無効例、IVR で過去に滲出性変化が消失したが、最近 2 回以上の IVR で滲出性変化が消失しない場合を耐性例と定義した。典型 AMD 群 68 眼 (IVR 無効例 36 眼、IVR 耐性例 32 眼)、PCV 群 85 眼 (IVR 無効 27 眼、IVR 耐性 58 眼) であった。IVA は 1 か月毎に 1 回 3

か月間、その後は毎月診察し必要に応じて行い、6 か月間経過観察した。光干渉断層計で完全に滲出が消失したものを dry と定義した。

(倫理面への配慮)

IVA についてインフォームドコンセントを行い、書面で全例同意を得た。使用データは匿名連結化を行った。

C. 研究結果

IVA3 回後の dry 率は tAMD の CNVRD で無効 61%、耐性 95% で有意差が見られた。(p=0.01) IVA3 回後の tAMD の dry 率は 72%、PCV の dry 率は 79% であった。6 か月の再発率は tAMD 無効群 55%、耐性群

66%、PCV 無効群 45%、耐性群 60%だった。平均視力は6か月では維持ができたが改善はなかった。中心窩網膜厚(CFT)は6か月でPCV無効群で有意な改善がなかったが、その他の群では改善していた。

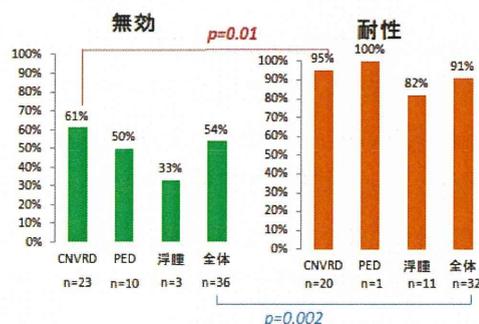


図1 3回投与後dry率
tAMDの無効、耐性別

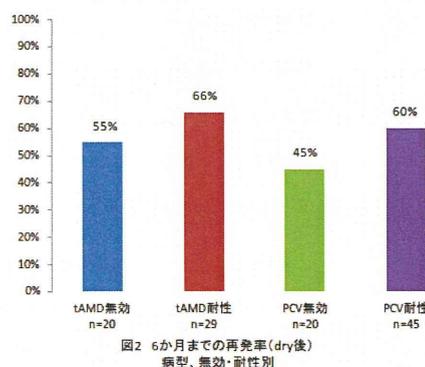


図2 6か月までの再発率(dry後)
病型、無効・耐性別

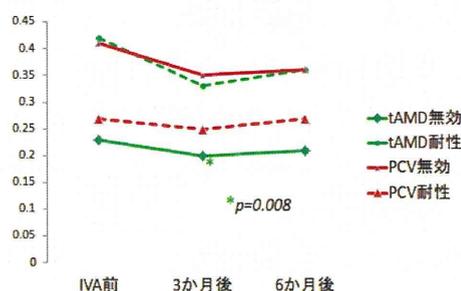


図3 平均視力の推移
病型、無効・耐性別

D. 考察

IVR 無効、耐性例に対してIVA3回後のdry率は70%程度であることから、IVAへの切り替えは有効である。しかし6か月の再発率を見ると

必要に応じての投与では不十分の可能性はある。IVR 無効例に対してIVAに切り替えた6か月の報告は、6か月間毎月投与することで視力・CFTとも有意に改善したとしている¹⁾。今後どの程度投与が必要か検討を要する。OCT分類ではタイプによって治療成績に差はみられなかったため、どのタイプにもIVAは有効といえる。

E. 結論

IVR 無効、耐性のAMDに対するIVAへの切り替えは有効であるが、再発も多い。

H. 参考文献

1. Kumar N, et al. Retina 2013.

20. 加齢黄斑変性に対する aflibercept 硝子体内投与の 6 か月成績

尾辻 剛、小池直子、正健一郎、津村晶子、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 aflibercept 硝子体内投与(IVA)後 6 か月の治療成績を検討した。対象は平成 24 年 1 月から 4 月までに関西医科大学附属滝井病院で AMD と診断し、IVA の導入期治療を終え、初回投与から 6 か月間経過を追えた 66 例 66 眼(男性 49 眼、女性 17 眼、平均年齢 77 歳)である。期間中に他の治療を併用した症例は除外した。典型 AMD は 36 眼、ポリープ状脈絡膜血管症が 28 眼、網膜血管腫状増殖が 2 眼であった。投与前に治療歴がないもの 31 眼、あるものは 35 眼であった。維持期に 2 から 3 か月おきの計画的投与を行った症例は 40 眼、必要時投与で治療した症例は 26 眼であった。これらの症例の投与前後の視力変化と OCT での中心窩網膜厚(CRT)を、後ろ向きに検討した。治療前平均視力は、0.21 で、治療開始後 6 か月の平均小数視力は 0.28 と有意に改善しており($p < 0.01$)、それぞれの群間での差はなかった。投与後 6 か月での logMAR 視力で 0.3 以上の視力改善は 16 眼 24%、不変は 48 眼 73%、悪化は 2 眼 3%であった。治療前の平均 CRT は、429.9 μ m で、治療開始後 6 か月の平均 CRT は 265.7 μ m と有意に減少しており($p < 0.01$)それぞれの群間での差はなかった。AMD に対する IVA の 6 か月の短期成績では、従来の治療に比べ遜色はなく、半年の時点では維持期の計画的投与と必要時投与では差はなかった。

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 薬の硝子体内投与であるが、最も新しい抗 VEGF 薬であるアフリベルセプトは従来の抗 VEGF 薬とは異なり、VEGF-Aのみなく、VEGF-B、PIGFをも阻害する薬剤である。今回我々は、滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対するアフリベルセプト硝子体内投与(IVA)後 6 か月の治療成績を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は平成 24 年 1 月から 4 月までに関西医科大学附属滝井病院で AMD と診断し、IVA

(2mg/0.05ml)の 1 か月ごと連続 3 回投与(導入期治療)を終え、初回投与から 6 か月間経過を追えた 66 例 66 眼(男性 49 眼、女性 17)で平均年齢 77 歳である。調査期間中に光線力学的療法や他の抗 VEGF 薬などの他の治療を併用した症例は除外した。

病型の内訳は典型 AMD(tAMD)が 36 眼、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)が 28 眼、網膜血管腫状増殖(RAP)が 2 眼であった。tAMD の病変タイプは、occult CNV が 24 眼、classic CNV 成分をもつものは 12 眼であった。治療歴がないもの(31 眼)を初回群、治療歴のあるもの(35 眼)を治療群とした。既治療の内訳は抗 VEGF 薬が 31 眼(3~15 回)、光線力学的療法は 10

眼(1~7回)であった。

導入期終了後の維持期における治療で、2 から 3 か月おきの計画的投与を行った症例(40眼)を pro 群、必要時投与で治療した症例(26眼)を PRN 群とした。PRN 群の再投与基準は視力低下、自覚症状の悪化、眼底所見の悪化、光干渉断層計(OCT)での滲出所見のうちひとつ以上みとめた場合とした。ただし患者が再投与を希望しない場合は行わなかった。

これらの症例の、投与前後の視力変化と OCT での中心窩網膜厚(CRT)を、後ろ向きに検討し、病型、病変タイプ、治療歴の有無、維持期の治療について差がないか検討した。RAP は 2 眼のみであったので病型の検討からは除外した。

(倫理面への配慮)

抗 VEGF 薬は AMD の標準的な治療であり、その中でもアフリベルセプトは最新の薬剤であり、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他の治療を行っており、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

治療前平均視力は、0.21(tAMD 0.19:PCV 0.29, occult CNV 0.23:classic CNV 0.14、初回群 0.23:治療群 0.20、Pro 群 0.20:PRN 群 0.24)で、治療開始後 3 か月の平均小数視力は 0.27、治療開の平均小数視力は 0.28(tAMD 0.23:PCV 0.41、occult CNV 0.26:classic CNV 0.19、初回群 0.36:治療群 0.22、Pro 群 0.27:PRN 群 0.29) と有意に改善しており ($p<0.01$:paired t test) (図 1)、それぞれの群間での差はなかった(repeated measure ANOVA)。

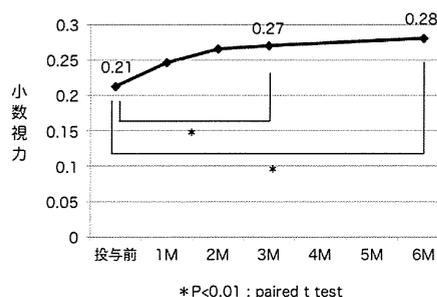


図 1 視力経過

投与後 6 か月での logMAR 視力で 0.3 以上の視力改善は 16 眼 24% (tAMD 9 眼 25%:PCV 7 眼 25%、occult CNV 5 眼 21%:classic CNV 4 眼 31%、初回群 9 眼 29%:治療群 7 眼 20%、Pro 群 10 眼 25%:PRN 群 6 眼 23%)、不変は 48 眼 73% (tAMD 25 眼 69%:PCV 21 眼 75%、occult CNV 17 眼 71%:classic CNV 8 眼 67%、初回群 22 眼 71%:治療群 26 眼 74%、Pro 群 29 眼 73%:PRN 群 19 眼 73%)、悪化は 2 眼 3%(tAMD 2 眼 6%:PCV 0 眼 0%、occult CNV 2 眼 8%:classic CNV 0 眼 0%、初回群 0 眼 0%:治療群 2 眼 6%、Pro 群 1 眼 3%:PRN 群 1 眼 4%)であった(図 2)。

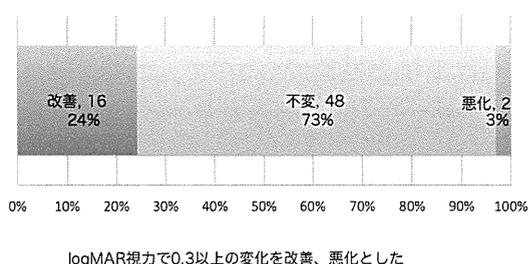


図2 投与後 6 か月での視力変化

治療前の平均 CRT は、429.9 μ m(tAMD 415.0:PCV 439.5, occult CNV 395.8:classic CNV 484.7、初回群 435.3:治療群 425.1、Pro 群 454.9:PRN 群 391.3)で、治療開始後 3 か月の平均 CRT は 245.0 μ m、治療開始後 6 か月の

平均 CRT は 265.7 μm (tAMD 240.9:PCV 289.6、occult CNV 268.9:classic CNV 240.2、初回群 233.5:治療群 295.0、Pro 群 243.2:PRN 群 299.4)と有意に減少しており($p < 0.01$: paired t test) (図 3)、それぞれの群間での差はなかった(repeated measure ANOVA)。

1. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. View 1 and View 2 study groups: Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119, 2537-2548, 2012.

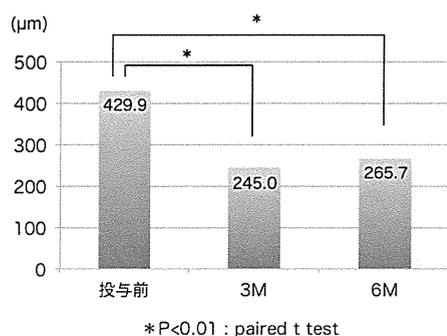


図3 中心窩網膜厚の変化

D. 考察

View study¹⁾と同様に、IVA 後 6 か月の視力、CRT は有意に改善していた。また従来の抗 VEGF 薬では十分な効果が得られにくかった PCV や occult CNV といった網膜色素上皮下の病変に対しても、アフリベルセプトは良好な効果を示した。

今回は半年の検討であるので、計画的投与を行った群でも 5 回目の投与までであり、必要時投与と差がでなかったと考えられる。

E. 結論

滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプトの 6 か月の短期成績では、従来の治療に比べ遜色はなく、6 か月の時点では、病型や病変タイプ、維持期の計画的投与と必要時投与では差はなかった。

H. 参考文献

21. 滲出型加齢黄斑変性の網膜色素上皮病巣に対する

アフリベルセプトの効果

大中誠之、永井由巳、有澤章子、平本裕盛、三木克朗、木村元貴、尾崎絢子、高橋寛二
(関西医大)

研究要旨 【目的】ラニビズマブ硝子体内投与(IVR)で再発や耐性を示す滲出型加齢黄斑変性(AMD)の症例にアフリベルセプト硝子体内投与(IVA)を行い網膜色素上皮病巣に対する効果を検討した。【対象と方法】対象は IVR から IVA にスイッチした 72 例 73 眼で、男性 54 例、女性 18 例、平均年齢は 73.1 歳であった。IVA 直前と 1 か月後の I 型脈絡膜新生血管(CNV)、ポリープ状脈絡膜血管症における CNV 厚、ポリープ状病巣厚、漿液性網膜色素上皮剥離(PED)の高さ(PED 高)、中心窩網膜厚(CRT)を光干渉断層計で測定した。CRT は 3 か月後、6 か月後も測定した。また、6 か月後までの黄斑部の漿液性網膜剥離(SRD)と網膜浮腫の完全消失率(ドライ化率)と視力の変化を後ろ向きに検討した。【結果】I 型 CNV 厚は $79 \mu\text{m}$ から $51 \mu\text{m}$ 、ポリープ状病巣厚は $254 \mu\text{m}$ から $150 \mu\text{m}$ 、漿液性 PED 高は $248 \mu\text{m}$ から $156 \mu\text{m}$ と有意に減少した($P < 0.01$)。CRT は IVA 直前($287 \mu\text{m}$)と比較して 6 か月後($191 \mu\text{m}$)まで有意な減少を認めた($P < 0.01$)。黄斑のドライ化率は 1 か月後 75.3%、3 か月後 50.7%、6 か月後 40.0%であった。6 か月後の視力変化は改善 2 眼(4.1%)、不変 45 眼(91.8%)、悪化 2 眼(4.1%)で、平均 logMAR 視力は初回 IVA 前 0.351、6 か月後 0.320 であった($P = 0.06$)。【結論】IVR で再発や耐性を示す AMD に対して、単回 IVA は SRD などの滲出抑制に加え、網膜色素上皮病巣の平坦化をきたしやすく、IVA へスイッチすることで視機能の改善効果も期待できる。

A. 研究目的

現在、滲出型加齢黄斑変性(AMD)の治療法として血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬の硝子体内投与が第一選択となっている。2009 年にラニビズマブが認可され、多くの AMD 患者において視力の改善が得られるようになったが、複数回投与後に効果が減弱する症例が存在する。特に Gass 分類 I 型の脈絡膜新生血管(CNV)およびポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の異常血管網を含む網膜色素上皮病巣や漿液性網膜色素上皮剥離(PED)を伴う AMD

においてラニビズマブ反応不良例が多い傾向にある。2012 年末にアフリベルセプトが認可され、ラニビズマブ反応不良例に対するアフリベルセプトへの薬剤スイッチによる良好な結果がいくつか報告されていることから、今回、ラニビズマブ硝子体内投与(IVR)後に再発あるいは耐性を認めた AMD 症例に対してアフリベルセプト硝子体内投与(IVA)を行い、網膜色素上皮病巣に対する効果を検討した。

B. 研究方法

対象は 2013 年 1 月 7 日～2013 年 12 月 25 日に関西医科大学附属枚方病院にて IVR の治療後に再発あるいは薬剤効果が減弱し耐性を示したために IVA にスイッチした AMD 症例 72 例 73 眼で、男性は 54 例 55 眼、女性は 18 例 18 眼、全症例の平均年齢は 73.1(57-88) 歳であった。過去に行われた治療は IVR のみで平均 5.9 (1-17)回であった。再発例は、IVR で一度は PED を除く AMD の活動性を示す所見が完全消失(鎮静化)した後、12 週以上経過してから滲出が再燃し、IVA を行った症例(64 眼、87.7%)とし、耐性例は IVR で鎮静化した後、その効果が減弱して初回 IVA 前の 4 週から 10 週以内に最終の IVR を行い、さらにその前の IVR が 8 週以内に行われていた症例(9 眼、12.3%)と定義した。病型は I 型 CNV を伴う典型 AMD が再発例 34 眼、耐性例 4 眼の計 38 眼、PCV が再発例 30 眼、耐性例 5 眼の計 35 眼であった。

初回 IVA 直前と 1 か月後における中心窩網膜厚(CRT)、I 型 CNV および異常血管網を含む網膜色素上皮病巣厚、PCV におけるポリープ状病巣厚、漿液性 PED 高を光干渉断層計(OCT)を用いて測定した。病巣厚は病巣部において最も厚い部位の網膜色素上皮ラインからブルッフ膜ライン間を測定し、同一部位で IVA 前後の比較を行った。

また、初回 IVA 後はラニビズマブ再投与基準に準じてアフリベルセプトの必要時(PRN)投与を行い、初回 IVA から 6 か月後までの CRT、黄斑部の滲出性所見、視力の変化を検討した。滲出性所見として、OCT を用いて黄斑部の漿液性網膜剥離(SRD)または網膜浮腫の有無を確認し、SRD および網膜浮腫が完全に消失した割合をドライ化率と定義しその変化を検討した。小数視力は logMAR 視力に換算して統計

学的検討を行い、視力の変化は logMAR 視力で 0.3 以上の変化を有意とした。統計学的検討には t 検定を用い、 $P<0.05$ を有意水準とした。

C. 研究結果

①網膜色素上皮病巣厚、②ポリープ状病巣厚、③漿液性 PED 高の平均は、初回 IVA 直前と投与 1 か月後を比較すると、それぞれ $79 \pm 39 \mu\text{m}$ から $51 \pm 36 \mu\text{m}$ 、 $254 \pm 104 \mu\text{m}$ から $150 \pm 105 \mu\text{m}$ 、 $248 \pm 148 \mu\text{m}$ から $156 \pm 115 \mu\text{m}$ と有意に減少した($P<0.01$)(図 1)。

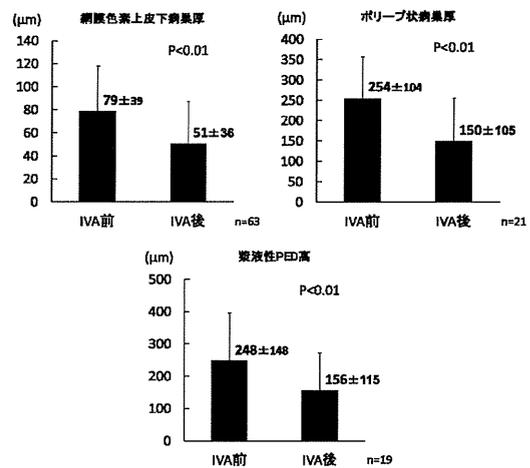


図 1 IVA 前後の病巣変化

CRT の平均は初回 IVA 直前 $287 \pm 187 \mu\text{m}$ と比較して、1 か月後 $138 \pm 52 \mu\text{m}$ 、3 か月後 $192 \pm 124 \mu\text{m}$ 、6 か月後 $191 \pm 140 \mu\text{m}$ と有意な減少を認めた($P<0.01$)(図 2)。

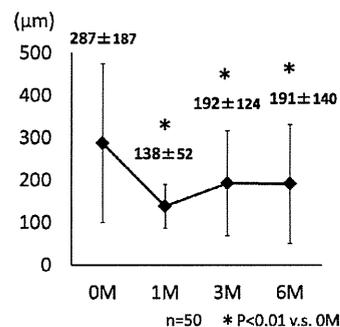


図 2 IVA 後の CRT の推移