

網膜静脈分枝閉塞症による黄斑浮腫に対する ベバシズマブの複数回投与の成績

原 信哉¹⁾, 櫻庭 知己¹⁾, 片岡 英樹¹⁾, 柳橋さつき¹⁾, 斎藤かほり¹⁾, 野田 康子²⁾

¹⁾青森県立中央病院眼科, ²⁾弘前市立病院眼科

要 約

目的: 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に対するベバシズマブ (Avastin[®]) の複数回投与の成績について検討する。

対象および方法: BRVO による黄斑浮腫に対してベバシズマブの硝子体内投与を行った 91 例 91 眼を対象とした。投与前, 投与後 1, 4, 8, 12 週での視力ならびに中心窩網膜厚 (以下 CRT) を測定して検討した。

結果: 91 眼への初回投与により, 視力は治療前 0.25 から 4 週後 0.47, 12 週後 0.45 となり, CRT も治療前 610.8 μm (91 眼で測定) から 4 週後 238.4 μm (78 眼で測定), 12 週後 368.7 μm (47 眼で測定) へといずれも治療前より有意に改善した。91 眼のうち投与後 12 週の時点で CRT が 10% 以上の再発をみた症例は 47 眼中 26 眼 (55.3%) であった。それに歪みのため治療を強く希望した 1 眼を加えて 27 眼に対して 2 回目の投与を行い, 視力は治療前 0.33 から 4 週後 0.44, 12 週後 0.42 となり,

CRT は治療前 483.7 μm (27 眼で測定) から 4 週後 234.3 μm (24 眼で測定), 12 週後 296.8 μm (13 眼で測定) へといずれも有意に改善した。2 回目投与群では 12 週後の時点で CRT を測定できた 13 眼中 9 眼 (69.2%) に再発を認めた。初回投与群と 2 回目投与群の比較では, 投与後 4 週の時点での視力改善が初回投与群で大きかったが, 再発率に有意差はなかった ($p=0.56$)。

結論: 初回投与, 2 回目投与いずれの投与でも視力, CRT は各時点で有意な改善が得られたが, 改善度は初回が大きかった。2 回目の投与では初回投与と比較して再発を生じやすい可能性がある。(日眼会誌 114 : 1013—1018, 2010)

キーワード: 網膜静脈分枝閉塞症, 黄斑浮腫, ベバシズマブ, 複数回投与

The Effect of Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections for Secondary Macular Edema of Branch Retinal Vein Occlusion

Shinya Hara¹⁾, Tomoki Sakuraba¹⁾, Hideki Kataoka¹⁾, Satsuki Yanagihashi¹⁾
Kaori Saitou¹⁾ and Yasuko Noda²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Aomori Prefectural Central Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Hirosaki City Hospital

Abstract

Purpose: To evaluate the effects of intravitreal bevacizumab (IVB) injections for secondary macular edema of branch retinal vein occlusion (BRVO).

Subjects and methods: We treated 91 patients (91 eyes) with IVB injections (1.25 mg/0.05 ml), including 27 eyes which received two injections. Visual acuity and central retinal thickness (CRT) were measured at 1, 4, 8 and 12 weeks after injection.

Results: The mean visual acuity and CRT improved from 0.25 (610.8 μm) at baseline to 0.47 (238.4 μm) 4 weeks after injection and 0.45 (368.7 μm) after 12 weeks. Twenty seven eyes among the total of 91 eyes had a second injection due to recurrence or worsened metamorphopsia. In these cases, mean visual acuity and CRT improved from

0.33 (483.7 μm) at baseline to 0.44 (234.3 μm) 4 weeks after injection and 0.42 (296.8 μm) after 12 weeks. Comparing the efficacy by the number of treatments, visual acuity and CRT improved more significantly in a first time treatment group.

Conclusions: IVB injection is generally effective, but recurrence occurred in 26/47 eyes based on CRT. The second injection is effective, however, its effect is weak when compared with the first injection. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 1013—1018, 2010)

Key words: Branch retinal vein occlusion, Macular edema, Bevacizumab, Repeated injection

別刷請求先 : 030-8553 青森市東造道 2-1-1 青森県立中央病院眼科 原 信哉

(平成 21 年 5 月 8 日受付, 平成 21 年 11 月 25 日改訂受理) E-mail : shinya_hara@med.pref.aomori.jp

Reprint requests to : Shinya Hara, M.D. Department of Ophthalmology, Aomori Prefectural Central Hospital, 2-1-1 Higashi-Tsukurimichi, Aomori-shi 030-8553, Japan

(Received May 8, 2009 and accepted in revised form November 25, 2009)

I 緒 言

網膜静脈分枝閉塞症(以下 BRVO)に対しては、光凝固¹⁾、硝子体手術²⁾、副腎皮質ステロイド薬の硝子体内投与³⁾などの治療がなされているが、出血や浮腫が黄斑部に及んだ場合には高度の視力障害を残す場合も多い。近年、抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体であるベバシズマブ(Avastin[®])による治療が行われ、有効性が報告されている^{4)~6)}。青森県立中央病院眼科でも 2006 年よりベバシズマブの使用が可能となり、短期ではあるが比較的良好な結果を報告している⁷⁾。しかし多くの症例で再発を来し、再投与ならびに後に手術となる症例も多い。多くの施設で再投与が行われ治療成績が報告されてきているが⁸⁾⁹⁾、投与量や投与間隔も施設により異なり、未だ不明な点も多い。今回はベバシズマブの反復投与の成績について検討を行い、複数回にわたる投与でその効果が異なるかを検討したので報告する。

II 対象および方法

当科で 2006 年 11 月から 2008 年 8 月までに BRVO による黄斑浮腫のために視力低下を生じ、ベバシズマブ投与を行った 91 例 91 眼を対象とした。年齢は 42~87 歳(平均 66.8 歳)、発症から治療までの期間は 1~96 か月(平均 6.3 か月)であった。そのうち 27 眼で 2 回目の投与を行ったため、のべ 118 回の投与を対象とした。投与にあたっては青森県立中央病院倫理委員会の承認を得て、患者には適応外の使用であることを十分に説明し、同意の上で治療を行った。投与は内眼手術に準じて行い、洗眼による消毒の後、ベバシズマブ 0.05 ml(1.25 mg)を硝子体内に投与した。眼圧上昇を防ぐために投与に先行して前房穿刺を併用した。初回治療前にフルオレセイン蛍光眼底造影撮影(以下 FA)が確認できた症例では、FA の漏出程度を、0:なし、1:中心窩の 1/2 以内の漏出、2:中心窩 1/2 以上への漏出、3:嚢胞様黄斑浮腫、4:びまん性黄斑浮腫として分類した。以下の解析では、初回投与 91 眼の投与後の経過を“初回投与群”、2 回目の投与を行った 27 眼の 2 回目の投与後の経過を“2 回目投与群”として検討した。したがって、2 回目投与群 27 眼の初回投与時における経過は、初回投与群にすべて含まれている。投与前、投与後 1, 4, 8, 12 週の各時点での視力をすべての対象眼に、ならびに光干渉断

層計(以下 OCT. Cirrus OCT; Carl Zeiss Meditec 社, Germany)による中心窩網膜厚(以下 CRT)を測定した。すなわち各治療時点から 12 週後までの経過をみており、2 回目の投与を行った症例では初回から 24 週後までの経過を検討した。投与後 12 週の時点で、改善した CRT に 10% 以上の戻りがあった場合を“再発あり”と定義し、その時点で再治療(ベバシズマブ投与)を行った。CRT の戻りが 10% 以内の場合でも、歪みなど自覚症状が強く追加治療を希望する症例には、再投与または硝子体手術を行った。硝子体手術については、CRT の戻りが 10% 以内であっても、変視などのために加療を希望する症例に対して行った。再発または手術の判断はすべて投与後 12 週の時点でを行い、それ以前に追加治療は行わなかった。以上の経過を、年齢、治療までの期間、投与回数による違い、FA での黄斑部への漏出の程度により違いがあるか検討を行った。視力については logarithmic minimum angle of resolution(logMAR)値を用いて統計処理を行った。統計処理にあたっては Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis の検定を用い、危険率 5% 未満で有意とした。

III 結 果

各群の背景を表 1 に示す。治療前視力、年齢には有意差はなかったが、初回投与群での治療前 CRT が 2 回目投与群と比較して有意に大きく、また 2 回目投与群では治療開始までの期間が有意に長かった(Mann-Whitney の U 検定)。初回治療群 91 眼のうち、12 週後において再発を認めた症例 26 眼に加えて、CRT の戻りは 10% 以内であったが変視が強く追加治療を希望した 1 眼に対して 2 回目の投与を行った。2 回目の投与では、投与後 12 週の時点で CRT を測定できた 13 眼中 9 眼(69.2%)で再発を認めた。各群の視力と CRT の経過を示す(図 1, 2)。視力は初回投与群、2 回目投与群ともすべて測定されているが、CRT については未測定の場合も含まれるので、図 2 では測定数も併せて示す。初回投与群では、視力は投与前 0.25 に対し、投与後 1 週 0.38($p < 0.01$)、4 週 0.47($p < 0.01$)、8 週 0.48($p < 0.01$)、12 週 0.45($p < 0.01$)と、すべての時点で投与前に比較し有意な改善が得られた(paired t-test)。CRT も治療前 610.8 μm に対して、1 週 377.2 μm ($p < 0.01$)、4 週 238.4 μm ($p < 0.01$)、8 週 270.5 μm ($p < 0.01$)、12 週 368.7 μm ($p < 0.01$)と、す

表 1 初回投与群、2 回目投与群の背景

	初回投与群	2 回目投与群	Mann-Whitney の U 検定
例数(眼)	91	27	
年齢	65.8	66.7	0.63
治療前視力	0.25 \pm 0.45	0.33 \pm 0.49	0.11
治療前中心窩網膜厚(μm)	610.7 \pm 181.3	483.7 \pm 199.2	<0.01
治療開始までの期間(月)	6.3	9.1	<0.01

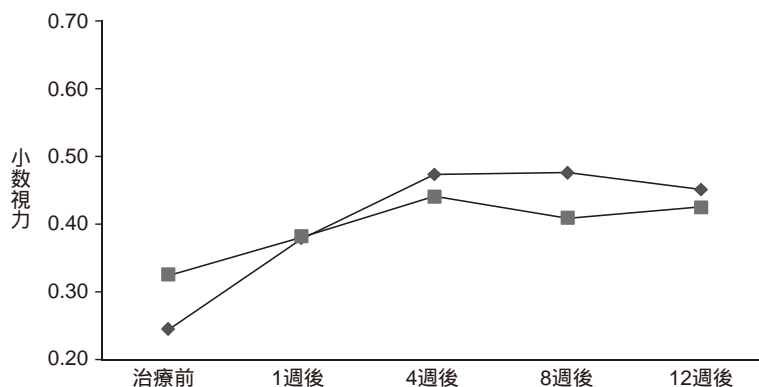


図 1 視力の経過.

初回投与, 2 回目投与群では, 治療後 1, 4, 8, 12 週すべての時点で有意 ($p < 0.05$) に改善していた.

—◆—: 初回投与群, —■—: 2 回目投与群.

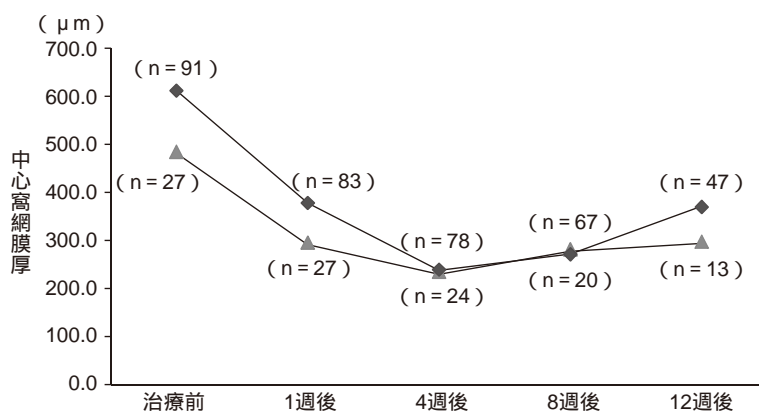


図 2 中心窩網膜厚 (CRT) の経過.

初回投与, 2 回目投与群では治療後 1, 4, 8, 12 週すべての時点で有意 ($p < 0.05$) に改善していた. CRT を測定できた症例数も併せて示す. —◆—: 初回投与群, —▲—: 2 回目投与群.

表 2 初回投与群, 2 回目投与群の視力変化量と CRT 変化率

	初回投与群	2 回目投与群	Mann-Whitney の U 検定
例数(眼)	91	27	
視力変化量(4 週後)	-0.27	-0.13	<0.01
視力変化量(12 週後)	-0.25	-0.11	0.09
CRT 変化率(4 週後)	-55.40(n=78)	-44.20(n=24)	<0.01
CRT 変化率(12 週後)	-29.70(n=47)	-31.00(n=13)	0.50

すべての時点で投与前より有意に改善していた (paired t-test). 2 回目投与群 27 眼では視力は投与前 0.33, 投与後 1 週 0.38 ($p < 0.01$), 4 週 0.44 ($p < 0.01$), 8 週 0.41 ($p < 0.01$), 12 週 0.42 ($p < 0.01$) であり, すべての時点で投与前に比較し有意な改善が得られた (paired t-test). CRT は投与前 483.7 μm , 投与後 1 週 294.7 μm ($p < 0.01$), 4 週 234.3 μm ($p < 0.01$), 8 週 281.0 μm ($p < 0.01$), 12 週 296.8 μm ($p < 0.01$) であり, こちらもすべての時点で投与前より有意に改善していた (paired t-test). ステップワイズ法を用いて重回帰分析を行ったところ, 12 週後の視力については年齢, 治療前視力, 治療前 CRT が

相関を有し, 投与までの期間は影響がなかった ($p < 0.001$). 12 週後の CRT については年齢のみが影響し, 治療までの期間, 治療前視力, 治療前 CRT は影響しなかった ($p = 0.04$).

今回の研究では, 投与回数による経過の違いについて検討を行った. 初回投与群と 2 回目投与群の投与後 4 週, 12 週の時点での視力 (logMAR 値) の変化量と CRT 変化率を比較したところ, 投与後 4 週の時点で視力, CRT とも初回投与群において 2 回目投与群よりも有意な改善が得られていた (表 2: Mann-Whitney の U 検定).

経過より, 視力, CRT は投与後 4 週で多くの症例に

表 3 再発の有無による比較

	再発あり	再発なし	Mann-Whitney の U 検定
例数(眼)	26	21	
年齢(歳)	68.1	63.5	0.16
治療までの期間(月)	9.0	6.2	0.45
治療前視力	0.22	0.29	0.31
治療前 CRT(μm)	635.5	513.2	0.06

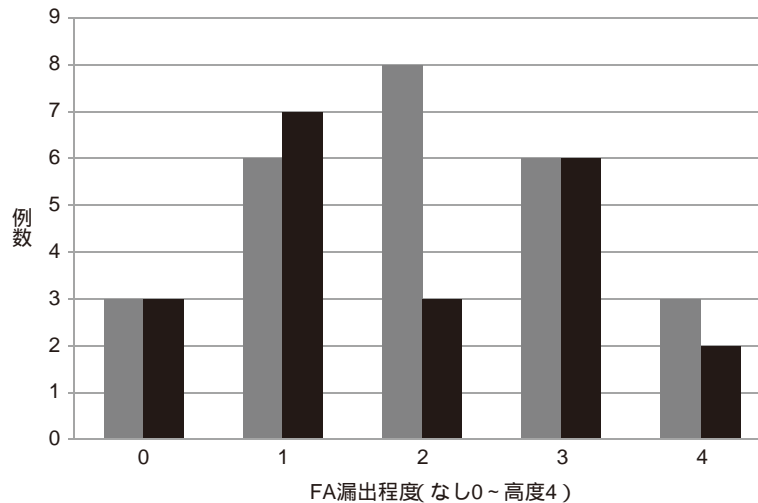


図 3 フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) 漏出程度による分布。

再発の有無により 2 群に分けた場合の FA の漏出程度の分布を示す。2 群間で分布に有意差はなかった。左 (■) は再発あり群, 右 (■) は再発なし群を示す。

表 4 追加手術の有無による比較

	手術あり	手術なし	Mann-Whitney の U 検定
例数(眼)	29	62	
年齢(歳)	66.1	65.7	0.90
治療までの期間(月)	7.1	6.0	0.50
治療前視力	0.18	0.27	0.04
治療前 CRT(μm)	639.9	601.4	0.22

において改善が得られ, その後 12 週までに再発する症例が多いことから, 再発の有無により 2 群に分けて検討を行った(表 3: Mann-Whitney の U 検定)。初回投与群 91 眼のうち, 他施設での経過観察となった症例では CRT が測定されていない症例もあったため, 投与 12 週後の時点で CRT が測定できた 47 眼で検討を行った。再発を 26 眼で認め, 21 眼では再発はなかった。年齢($p=0.16$), 治療開始までの期間($p=0.45$), 治療前視力($p=0.31$), 治療前 CRT($p=0.06$)のいずれも 2 群間で有意差はなかったが, OCT 上で治療前の浮腫が軽度の症例で再発が少ない傾向であった。再発に関与する因子を明らかにするために, 再発を従属変数としてロジスティック回帰分析を行った。影響を与える因子として, 年齢, 治療までの期間, 投与回数を検討したが, 術前因子では有意差のある因子はなかった。初回投与群では

47 眼中 26 眼で再発があり, 2 回目投与群では 13 眼中 9 眼で再発を認めたが, 有意差はなかった(χ^2 検定, $p=0.56$)。

初回治療前の FA での黄斑部への漏出程度による違いをみたところ(図 3), 有意差はなく, FA の漏出の程度による再発の違いはなかった(Kruskal-Wallis の検定, $p=0.53$)。

初回投与群 91 眼のうち, 視力の悪化または浮腫のために後に硝子体手術を行った症例は全部で 29 眼であった。初回投与後 12 週の時点で, 10% 以内ではあるが CRT の増加を生じたために視力低下や変視が悪化し手術を希望した症例が 22 眼, CRT の悪化はないが変視など自覚症状が強く手術を希望した症例が 7 眼あった。硝子体手術の追加の有無により 2 群に分類し検討を行った(表 4: Mann-Whitney の U 検定)。年齢($p=0.90$), 治

療前視力 ($p=0.04$), 治療前 CRT ($p=0.22$), 治療までの期間 ($p=0.50$) と, 手術となった群では治療前視力が有意に悪かった. 今回の症例の中には, 眼内炎, 出血, 網膜剥離など薬剤や手技に起因する合併症はみられなかった.

IV 考 按

今回, 再発を生じた場合の対応についても考えるうえで, 初回投与群と 2 回目投与群の経過を検討し, 以下の結果を得た. すなわち, 初回投与群と 2 回目投与群の比較では, 初回投与群の治療後 4 週において視力改善が有意に大きかった. しかしながら 2 回目投与群でも視力, CRT とともに 1, 4, 8, 12 週いずれの時点でも治療前よりは有意に改善していた.

ベバシズマブは適応外ながら BRVO による黄斑浮腫に対して多くの施設で用いられ, 短期的には良好な成績が報告されている. 2007 年に我々は BRVO に対するベバシズマブ初回投与について 48 眼での検討を行っているが⁷⁾, その際にも多くの例で再発がみられた. 今回の検討では, 症例数を増やし, 再投与の効果について明らかにするために検討を行った. BRVO による黄斑浮腫は自然経過により軽快する症例も多い¹⁰⁾ものの, 多くの症例で高度な視力低下を生じる. 光凝固¹⁾, 硝子体手術²⁾などの有効性が報告されているが, より低侵襲な治療が求められ, ベバシズマブは適応外ながら多くの施設で用いられているのが現状である. 投与にあたっては, どのような症例を対象とするのが重要である. 既報ならびに今回の結果から, 年齢, 治療開始までの期間, 治療前の視力ならびに CRT にかかわらず効果が得られると考えられ, 大部分の症例で適応があると考えられる. しかし, 硝子体手術の既往がある症例では, ベバシズマブの滞留時間が短縮すると考えられ, その効果が限られることが報告されており¹¹⁾, このような症例では効果が出にくいことを十分に説明する必要がある. また, ステップワイズ法による検討では, 治療後 12 週での視力には, 年齢, 治療前視力, 治療前の CRT が影響していることから, 比較的若年で治療前の視力が良好で, CRT の小さい症例で, 効果が高いと考えられる. 再発の問題が残るものの, 初回投与群 91 眼のうち浮腫の再発により 2 回目の投与を必要とした症例は 26 眼 (28.6%) であり, また視力の悪化, 変視の進行, 浮腫の悪化のために硝子体手術を要した症例は 29 眼 (31.9%) と比較的少ない. これは副腎皮質ステロイド薬 (トリアムシノロンアセトニド) の硝子体内投与³⁾, テノン嚢下投与の結果¹²⁾と比較しても決して劣るものではなく, BRVO による黄斑浮腫に対する治療の選択肢の一つとなり得ると考えられる. 一方で BRVO では自然軽快する症例があることも知られており, その判定には 12 週間後必要とされる¹⁰⁾. 以上により, 発症後 12 週程度は経過観察を行い, 自然

軽快しない場合に本治療を行うべきと考えられる.

再発についても検討を要する. 既報⁷⁾より, 投与後 4 週で最大の効果が得られ, その後 12 週にかけて再発を生じる症例が多い. 治療により減少した CRT が, 投与後 12 週の時点で 10% 以上の戻りがある場合を “再発” と定義して検討したところ, 年齢, 治療までの期間, 治療前視力ならびに CRT について有意差はなく, 今回の検討では治療前の因子からどのような症例が再発しやすいかを明らかにすることはできなかった.

Matsumoto ら¹³⁾は, 一度再発した後に自然軽快する例があることなどから, 病期により VEGF のレベルが異なるために, 治療に対する反応も異なることを推察しており, 我々も同様に考えている. 再投与の成績に関する報告は少なく, 本治療のエンドポイントは現在も明らかではないが, 今回の検討から, 我々は 2 回を目処に硝子体手術など他の治療を検討するのが望ましいと考えている. Jaissle ら⁸⁾は投与後 6 週ごとに評価し, その時点で再発があった場合に再投与を行っており, 黄斑部への格子状光凝固よりも良好であるとしている. また Prager ら⁹⁾は 4 週間ごとに 3 回の反復投与を行った成績を報告し, 13.8% は初期の 3 回の投与のみで改善が得られたと報告している. 以上の報告は投与間隔や再発の判定も今回の検討とは異なるため直接の比較はできず, また, 今回の検討では, 経過観察に伴い CRT の測定数が減少していること, また再投与の時期についても検討がなされていないなど問題点があるため, 投与間隔や投回数についてはさらなる検討が必要である.

文 献

- 1) 杉田 隆, 小嶋嘉生: 網膜中心静脈分枝閉塞症に対する光凝固の効果について. 日眼会誌 84: 836—844, 1980.
- 2) 熊谷和之, 荻野誠周, 古川真理子, 出水誠二, 渥美一成, 栗原秀行, 他: 網膜静脈分枝閉塞症に併発する黄斑浮腫に対する硝子体手術. 日眼会誌 106: 701—707, 2003.
- 3) Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF: Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. Eye 19: 65—71, 2005.
- 4) Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions IBeVO Study. Retina 27: 141—149, 2007.
- 5) Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al: Intravitreal Avastin for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. Br J Ophthalmol 92: 518—522, 2008.
- 6) Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to

- branch retinal vein occlusion. *Retina* 27 : 419—425, 2007.
- 7) 原 信哉, 櫻庭知己, 片岡英樹, 柳橋さつき, 上山恵巳, 斎藤かほり, 他 : 網膜静脈分枝閉塞症による黄斑浮腫に対するベバシズマブの治療成績. *眼臨紀* 1 : 796—801, 2008.
 - 8) **Jaisle GB, Leitritz M, Gelisken F, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Szurman P** : One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247 : 27—33, 2009.
 - 9) **Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al** : Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion : 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 93 : 452—456, 2009.
 - 10) 綾木雅彦, 桂 弘 : 網膜静脈分枝閉塞症の自然経過と視力予後. *臨眼* 39 : 1347—1351, 1985.
 - 11) **Kondo M, Ito Y, Terasaki H** : Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent macular edema in vitrectomized eyes : limited effect and early recurrence. *Retinal Cases & Brief Reports* 1 : 195—197, 2007.
 - 12) **Kawaji T, Hirata A, Awai N, Takano A, Inomata Y, Fukushima M, et al** : Trans-tenon retrobulbar triamcinolone injection for macular edema associated with branch retinal vein occlusion remaining after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 140 : 540—542, 2005.
 - 13) **Matsumoto Y, Freund K, Periretti E, Cooney M, Ferrara D, Yannuzzi L** : Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 27 : 426—431, 2007.
-