

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する bevacizumab 硝子体内投与の短期効果

林 篤志, 植田 芳樹, 柚木 達也, 御手洗慶一, 宮腰 晃央
武田 祥子, 藤田 和也, 渡辺 一彦, 柳沢秀一郎, 北川 清隆

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)眼科学講座

要 約

目的: 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する bevacizumab 硝子体内投与の短期効果を検討する。

方法: 富山大学附属病院眼科にて網膜中心静脈閉塞症の診断のもとに黄斑浮腫および視力低下を来した 21 例 21 眼を対象とした。初診時に 1.25 mg の bevacizumab 硝子体内投与を施行し、矯正視力、フルオレセイン蛍光眼底造影検査、光干渉断層計検査を行い 4 か月以上経過観察した。黄斑浮腫の再発時に bevacizumab 硝子体内再投与を施行した。

結果: 対象患者の平均年齢は 68.1 ± 11.8 歳、平均経過観察期間は 6.5 ± 2.6 か月であった。投与前の平均視力 [logMAR (logarithmic Minimum Angle of Resolution) 値] および平均中心窩網膜厚はそれぞれ 0.79 ± 0.45 , $699 \pm 194 \mu\text{m}$ であった。Becavizumab 硝子体内投与により、平均視力 (logMAR 値) は投与後 1 週, 1 か

月, 2 か月, 4 か月でそれぞれ 0.52 ± 0.46 ($p < 0.001$), 0.48 ± 0.46 ($p < 0.001$), 0.56 ± 0.43 ($p < 0.02$), 0.51 ± 0.47 ($p < 0.001$) と、投与前に比べ有意に改善した。また、平均中心窩網膜厚も投与後 1 週, 1 か月, 2 か月, 4 か月でそれぞれ $296 \pm 86 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), $286 \pm 132 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), $464 \pm 249 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$), $362 \pm 198 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) と、投与前に比べ有意に改善した。Becavizumab 投与による中心窩網膜厚の減少は、初回投与後と 2 回目投与後で同等の効果が得られた。

結論: Becavizumab 硝子体内投与は、網膜中心静脈閉塞症に伴う視力低下と黄斑浮腫を有意に改善させた。(日眼会誌 114 : 347—355, 2010)

キーワード: 網膜中心静脈閉塞症, 黄斑浮腫, bevacizumab, 硝子体内投与

Short-term Effects of Intravitreal Injection of Bevacizumab on Macular Edema due to Central Retinal Vein Occlusion

Atsushi Hayashi, Yoshiki Ueta, Tatsuya Yunoki, Keiichi Mitarai
Akio Miyakoshi, Sachiko Takeda, Kazuya Fujita, Kazuhiko Watanabe
Shuichiro Yanagisawa and Kiyotaka Kitagawa

Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

Abstract

Purpose: To examine the short-term effects of intravitreal injections of bevacizumab on macular edema due to central retinal vein occlusion (CRVO).

Methods: Twenty one eyes of 21 consecutive patients with macular edema due to CRVO were included. The patients received intravitreal injections of 1.25 mg bevacizumab at the initial examination. They were followed up with best-corrected visual acuity (BVCA), fluorescein angiography, and central macular thickness (CMT) by optical coherence tomography for more than 4 months. Whenever the macular edema recurred, another intravitreal bevacizumab was given.

Results: The mean age of the patients was 68.1 ± 11.8 and the mean follow up was 6.5 ± 2.6 months. The mean baseline BVCA (logMAR) and CMT were 0.79 ± 0.45 and $699 \pm 194 \mu\text{m}$, respectively. After treatment, the mean BVCA improved significantly at 1

week (0.52 ± 0.46 , $p < 0.001$), 1 month (0.48 ± 0.46 , $p < 0.001$), 2 months (0.56 ± 0.43 , $p < 0.02$), and 4 months (0.51 ± 0.47 , $p < 0.001$). The mean CMT also decreased significantly at 1 week ($296 \pm 86 \mu\text{m}$, $p < 0.001$), 1 month ($286 \pm 132 \mu\text{m}$, $p < 0.001$), 2 months ($464 \pm 249 \mu\text{m}$, $p < 0.05$) and 4 months ($362 \pm 198 \mu\text{m}$, $p < 0.001$). Similar effects on reducing CMT were obtained both after the initial injection and the second injection of bevacizumab.

Conclusion: Intravitreal injection of bevacizumab improved visual acuity and macular edema due to CRVO.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 347—355, 2010)

Key words: Central retinal vein occlusion, Macular edema, Bevacizumab, Intravitreal injection

別刷請求先: 930-0194 富山市杉谷 2630 富山大学医学部眼科 林 篤志 E-mail: ganka@med.u-toyama.ac.jp
(平成 21 年 5 月 29 日受付, 平成 21 年 10 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to: Atsushi Hayashi, M.D. Department of Ophthalmology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

(Received May 29, 2009 and accepted in revised form October 6, 2009)

I 緒 言

網膜中心静脈閉塞症は、強膜篩状板部における網膜中心静脈の閉塞により生じ、著明な視力障害を起す重篤な血管閉塞性疾患の一つである¹⁾。網膜中心静脈閉塞症の視力予後を改善させるため、現在までにさまざまな治療が試みられてきており、抗凝固薬などの内服治療、網膜光凝固、血液希釈、硝子体手術、脈絡膜網膜血管吻合術、放射状視神経切開術などが報告されている¹⁾²⁾。しかし、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して格子状網膜光凝固が視力改善に有効ではなかったことが報告され³⁾、その他の治療については、少数例で有効であったという報告があるものの、網膜中心静脈閉塞症に対して十分なエビデンスのある治療は、いまだ確立されていない²⁾。最近、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する新たな治療として、トリラムシノロンの硝子体内あるいは後部テノン嚢下注射や血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor, 以下 VEGF)に対する抗体の硝子体内投与の有効性が報告されている^{4)~12)}。

今回、我々は、富山大学附属病院眼科(以下当科)において発症後早期に網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の初期治療としてヒト化抗 VEGF 抗体である bevacizumab の硝子体内投与を行い、その短期効果についてレトロスペクティブに検討したので報告する。

II 対象と方法

2007 年 10 月から 2008 年 12 月までに網膜中心静脈閉塞症を発症後、速やかに当科を受診した 21 例 21 眼(男性 12 例 12 眼, 女性 9 例 9 眼)を対象とした。当科にて検眼鏡検査、フルオレセイン蛍光眼底造影検査および光干渉断層計(以下 OCT)検査(EG-SCANNER, マイクロトモグラフィ社, 天童市, RTVue-100, Optovue, Inc., Fremont, CA)を行い、網膜中心静脈閉塞症と診断し、黄斑浮腫を伴っている場合に bevacizumab(1.25 mg)の硝子体内投与を行った。初診時に施行したフルオレセイン蛍光眼底造影検査において既報に従い¹⁾、10 乳頭面積を超える網膜無血管野を認めた場合を虚血型とし、それ以下の場合を非虚血型とした。すべての症例で 4 か月以上経過観察を行った。同時期に当科を受診した症例のうち、受診時に既に血管新生緑内障を発症していた 2 例 2 眼および当科受診以前に硝子体手術を受けていた 1 例 1 眼は対象に含めなかった。Bevacizumab の臨床使用に関しては、富山大学倫理委員会の承認を得て、十分なインフォームド・コンセントのもとに文書にて同意を得た症例に対して実施した。

Bevacizumab 硝子体内投与の方法は、洗眼、皮膚消毒の後、局所麻酔下で毛様体扁平部から 29 ゲージ針付インスリン用注射器を用いて bevacizumab 1.25 mg(50 μ l)を硝子体内に投与した。Bevacizumab 投与後 1 週、

1 か月、2 か月、4 か月で視力、検眼鏡所見、OCT 所見をもとに bevacizumab 投与の効果および黄斑浮腫の再発の有無を判定した。中心窩網膜厚は、OCT にて中心窩を通る断面を撮影し、水平断面および垂直断面の OCT 画像において内境界膜から網膜色素上皮細胞上縁までの網膜厚を測定した。網膜下液が存在する場合は、網膜下液を含めて網膜色素上皮細胞上縁までの厚みを測定した。また、水平断面および垂直断面の測定値が同じであることを確認した。経過観察期間中に OCT 検査にて前回受診時に比べ中心窩網膜厚の 20% 以上の増加あるいは 2 段階以上の視力低下を認めた時点で bevacizumab (1.25 mg)の硝子体内投与を再度施行した。再治療を行う際の中心窩網膜厚の増加および視力低下の判定は、治療開始前の中心窩網膜厚あるいは視力にかかわらず、前回受診時の結果と比較して行った。視力は小数視力を logMAR(logarithmic Minimum Angle of Resolution)値に換算して統計処理を行った。統計処理には、対応のある t 検定, Mann-Whitney U 検定, あるいは χ^2 検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

III 結 果

対象症例 21 例 21 眼において、自覚症状の発症から当科初診までの期間は、3~138 日で平均 32 ± 42 日(平均値 \pm 標準偏差)であった。対象症例の年齢は 46~95 歳、平均年齢は 68.1 ± 11.8 歳であった。経過観察期間は 4~13 か月で、平均経過観察期間は 6.5 ± 2.6 か月であった。また、初診時に施行したフルオレセイン蛍光眼底造影検査所見から虚血型は 3 例 3 眼(14.3%)、非虚血型は 18 例 18 眼(85.7%)であった。虚血型の 3 眼に対しては汎網膜光凝固も併せて施行した。また、経過観察中に非虚血型から虚血型に移行したものは 2 例 2 眼(11.1%)あり、この 2 眼に対しても虚血型と判定した時点から汎網膜光凝固を施行した。すべての対象症例において、OCT 検査にて黄斑浮腫を確認した後、当科初診時に bevacizumab(1.25 mg)の硝子体内投与を施行した。

図 1 にすべての対象症例の投与前視力および bevacizumab 投与後 4 か月の視力の分布を示す。投与前の平均視力は、logMAR 値で 0.79 ± 0.45 であった。Bevacizumab 初回投与後の平均視力(logMAR 値)は、投与後 1 週、1 か月、2 か月、4 か月でそれぞれ 0.52 ± 0.46 ($p < 0.001$), 0.48 ± 0.46 ($p < 0.001$), 0.56 ± 0.43 ($p < 0.02$), 0.51 ± 0.47 ($p < 0.001$)であり(図 2)、投与前と比較して、いずれの時点においても平均視力は有意に改善した。この logMAR 平均値を小数視力に換算すると、投与前は 0.16 であり、投与後 1 週、1 か月、2 か月、4 か月でそれぞれ 0.30, 0.33, 0.28, 0.31 であった。

Bevacizumab 投与前と投与後 4 か月までの視力変化を図 3 に示す。LogMAR 値 0.3 以上の変化で改善あるいは悪化を判定し、0.3 未満の変化を不変とした。投与

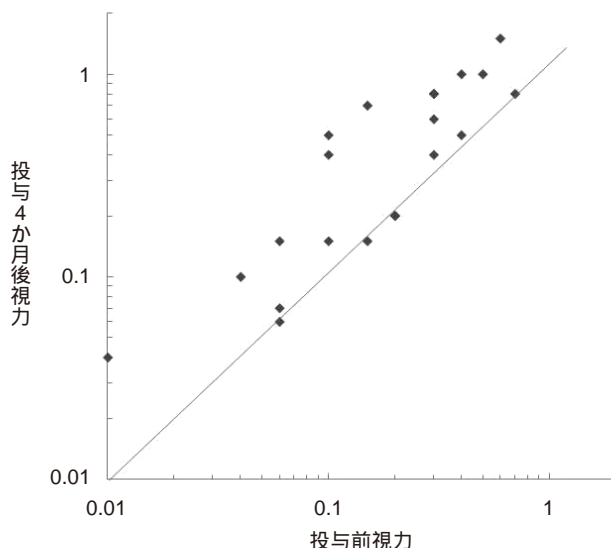


図 1 Bevacizumab 硝子体内投与前および投与 4 か月後の視力分布 (n = 21 眼).

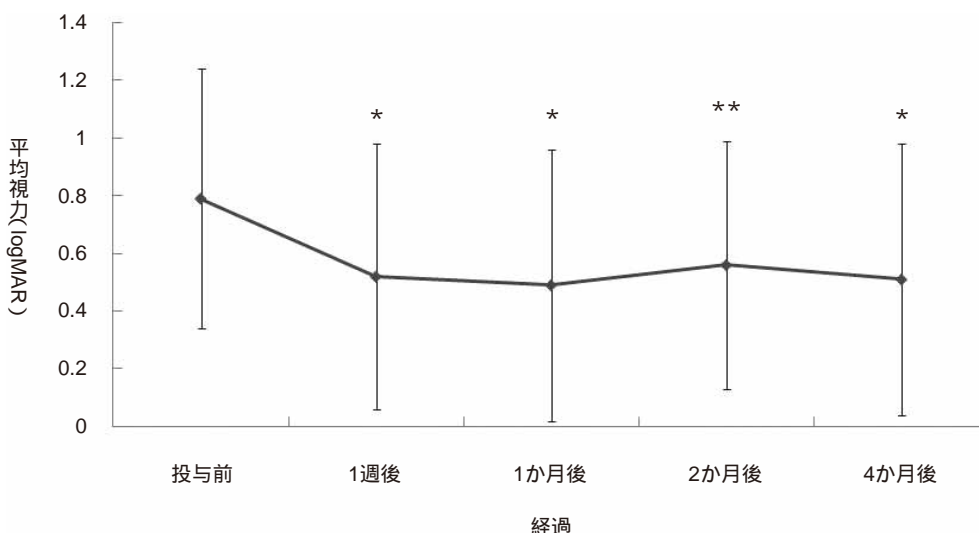


図 2 Bevacizumab 硝子体内投与後 4 か月までの平均視力 (logMAR 値) の変化 (n = 21 眼).
各時点における平均視力 [logMAR (logarithmic Minimum Angle of Resolution) 値] および標準偏差を示した。投与前に比較して、投与後 1 週から 4 か月まで有意に平均視力が改善した。
* : p < 0.001, ** : p < 0.02.

前に比べ投与後 1 週では改善が 10 例 10 眼 (47.6%), 不変が 11 例 11 眼 (52.4%), 投与後 1 か月では改善は 11 例 11 眼 (52.4%), 不変は 10 例 10 眼 (47.6%) であった。投与後 2 か月では改善は 9 例 9 眼 (42.9%), 不変は 12 例 12 眼 (57.1%) であった。投与後 4 か月では改善は 12 例 12 眼 (57.1%), 不変は 9 例 9 眼 (42.9%) であった。視力悪化はいずれの時点においても認めなかった。視力改善が得られた症例においては、黄斑浮腫の低下とともに網膜出血の減少、網膜静脈の拡張、蛇行の改善が検眼鏡所見として認められた。

治療前のフルオレセイン蛍光眼底造影検査では、全例で網膜静脈の拡張、蛇行、および網膜血管からの蛍光漏出を認めた。Bevacizumab 投与を行い、2~3 か月後に

再度フルオレセイン蛍光眼底造影検査を施行した症例においては、虚血型も非虚血型も検眼鏡所見の改善とともに網膜血管からの蛍光漏出も減少していた。また、初診時に認められた網膜無血管野は、経過観察期間において bevacizumab 投与によりその大きさに変化はみられなかった。

投与前視力別の投与後 4 か月の視力分布を表 1 に示す。投与前の小數視力が 0.1 未満であった 5 眼は、4 か月後にすべて 0.4 以下にとどまっており、投与前の小數視力が 0.1 以上 0.4 以下の 13 眼は、4 か月後に 0.5 以上の視力を 8 眼で示し、0.9 以上も 1 眼で認めた。また、投与前の小數視力が 0.5 以上 0.8 以下の 3 眼では、4 か月の時点で 0.9 以上の視力を 2 眼で認めた。

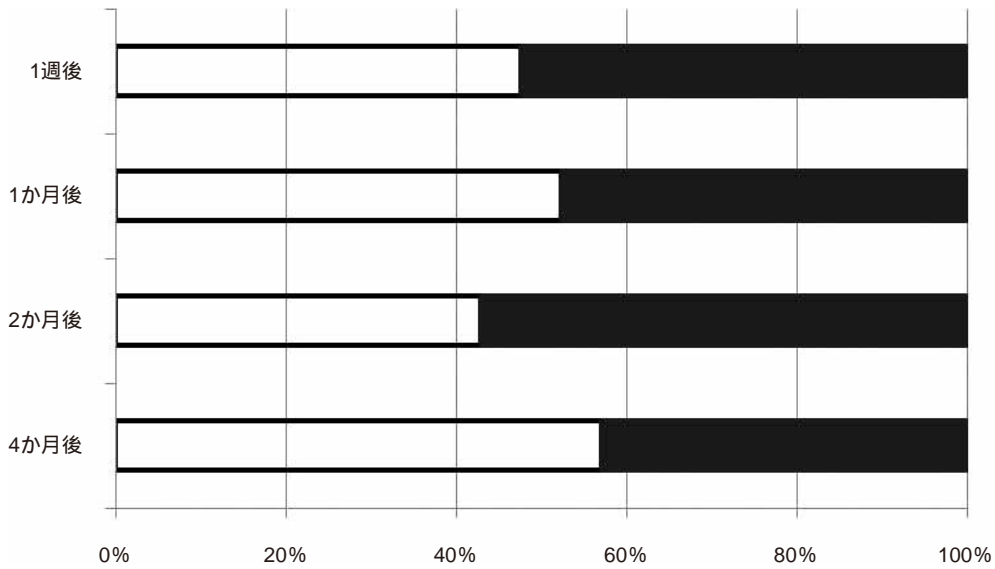


図 3 Bevacizumab 硝子体内投与後 4 か月までの視力変化 (n = 21 眼).

投与前視力に比べて logMAR 値 0.3 以上の変化で改善を判定し、0.3 未満の変化を不変とし、改善を□で、不変を■で示した。投与 1 週間後では改善が 47.6%、不変が 52.4%。1 か月後では改善が 52.4%、不変は 47.6%。2 か月後では改善は 42.9%、不変は 57.1%。4 か月後では改善は 57.1%、不変は 42.9% であった。

表 1 投与前視力別の投与後 4 か月の視力分布

投与前視力	投与 4 か月後 視力			
	0.1 未満	0.1 以上 0.4 以下	0.5 以上 0.8 以下	0.9 以上
0.1 未満	3 眼	2 眼		
0.1 以上 0.4 以下		5 眼	7 眼	1 眼
0.5 以上 0.8 以下			1 眼	2 眼
0.9 以上				

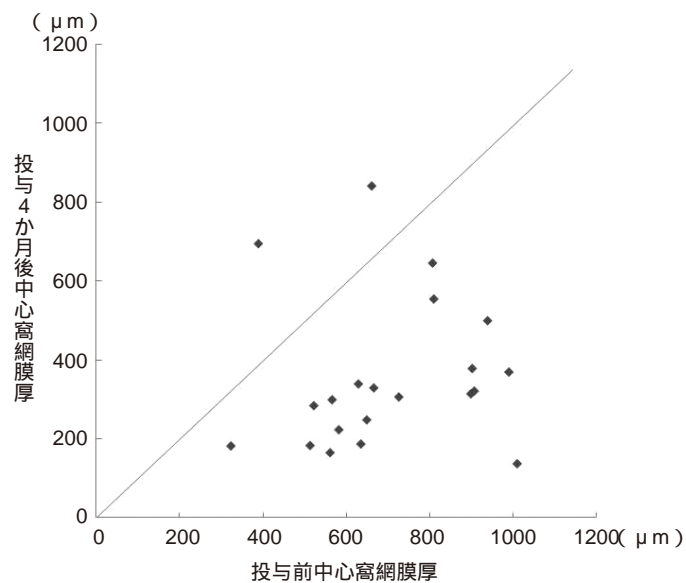


図 4 Bevacizumab 硝子体内投与前および投与 4 か月後の中心窩網膜厚分布 (n = 21 眼).

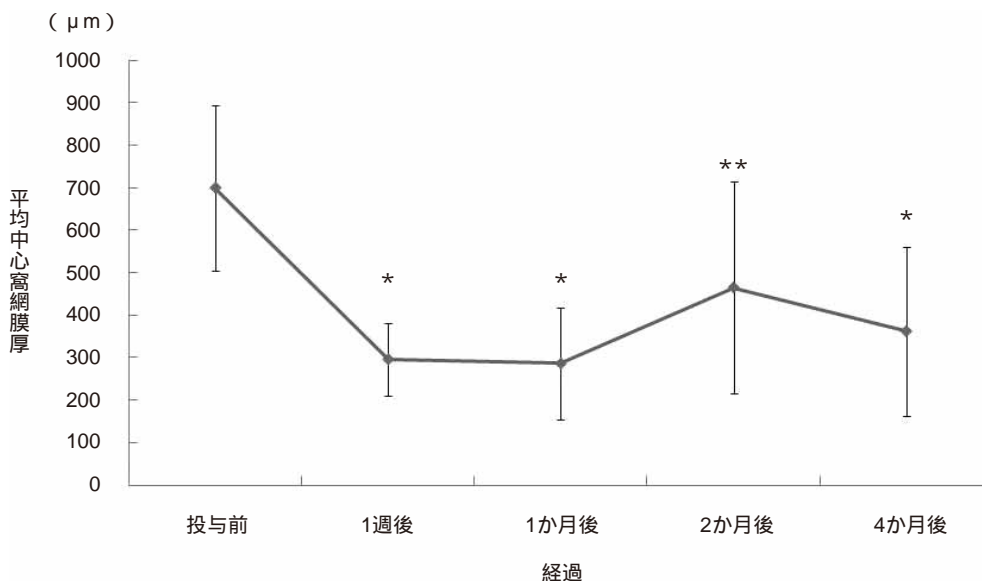


図 5 Bevacizumab 硝子体内投与後 4 か月までの平均中心窩網膜厚の変化 (n = 21 眼). 各時点における平均中心窩網膜厚および標準偏差を示した. 投与前に比較して, 投与後 1 週から 4 か月まで有意に平均中心窩網膜厚は減少した. * : p < 0.001, ** : p < 0.05.

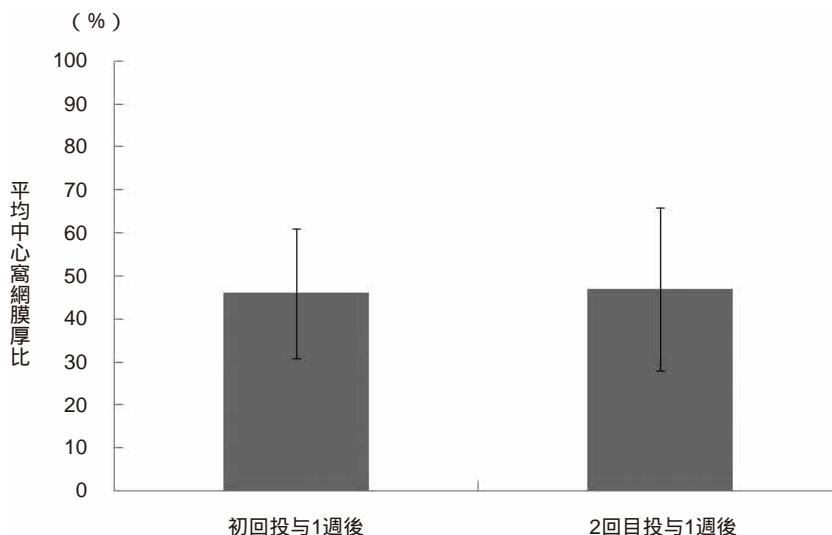


図 6 Bevacizumab 硝子体内投与前に対する投与 1 週後の中心窩網膜厚比. Bevacizumab 硝子体内投与前に対する投与 1 週後の中心窩網膜厚は, 初回で 46.0 ± 15.0% (平均値 ± 標準偏差, n = 21 眼). 2 回目は 47.0 ± 18.9% (n = 11 眼) であり, 同等であった.

図 4 にすべての対象症例の投与前および bevacizumab 投与後 4 か月の中心窩網膜厚の分布を示す. また, bevacizumab 投与前後の平均中心窩網膜厚の経過を図 5 に示す. Bevacizumab 投与前の平均中心窩網膜厚は 699 ± 194 μm であり, 投与後 1 週, 1 か月, 2 か月, 4 か月では, それぞれ 296 ± 86 μm (p < 0.001), 286 ± 132 μm (p < 0.001), 464 ± 249 μm (p < 0.05), 362 ± 198 μm (p < 0.001) と, いずれの時点においても投与前に比べて有意に減少した (図 5).

Bevacizumab 硝子体内投与の中心窩網膜厚の減少効果を比較するため, 投与前の中心窩網膜厚に対する初回

投与 1 週後の中心窩網膜厚の割合を算出すると, 平均 46.0 ± 15.0% であった (図 6). そして, 初回 bevacizumab 硝子体内投与後に黄斑浮腫が再発し, 2 回目の bevacizumab 硝子体内投与を行った際の 2 回目投与前に対する投与 1 週後の中心窩網膜厚の割合は, 平均 47.0 ± 18.9% であり, 初回投与後とほぼ同等の中心窩網膜厚の減少効果を認めた (図 6).

今回の症例では, 初診時に虚血型であったものが 3 眼, 経過観察中に虚血型へ移行したものが 2 眼あり, 虚血型は計 5 眼, 非虚血型は 16 眼であった. 症例数が少ないが, 虚血型 5 眼と非虚血型 16 眼に分けて視力と中

心窩網膜厚の変化を比較すると、投与前の平均視力 (logMAR 値) は虚血型で 1.15 ± 0.67 , 非虚血型で 0.68 ± 0.31 であり, 平均中心窩網膜厚は虚血型で $696 \pm 278 \mu\text{m}$, 非虚血型で $700 \pm 172 \mu\text{m}$ であり, いずれも有意差を認めなかった. Bevacizumab 硝子体内投与後の平均視力は投与 1 か月後および 4 か月後では, 虚血型ではそれぞれ 0.65 ± 0.54 , 0.74 ± 0.51 であり, 非虚血型ではそれぞれ 0.42 ± 0.44 , 0.40 ± 0.40 であった. 投与前の平均視力に比較すると, 虚血型も非虚血型も投与後 1 か月, 4 か月で有意に視力が改善していた (いずれも $p < 0.01$). しかし, 虚血型と非虚血型の比較では, 平均視力の改善に有意差を認めなかった. 平均中心窩網膜厚では, 投与 1 か月後および 4 か月後では, 虚血型でそれぞれ $268 \pm 73 \mu\text{m}$, $246 \pm 80 \mu\text{m}$ であり, 非虚血型でそれぞれ $294 \pm 152 \mu\text{m}$, $404 \pm 212 \mu\text{m}$ であった. 投与前の平均中心窩網膜厚に比較すると, 虚血型も非虚血型も投与後は有意に減少していた (いずれも $p < 0.01$). 虚血型と非虚血型で比較すると, 投与 4 か月後の平均中心窩網膜厚のみ虚血型で有意に減少していた ($p < 0.05$). 次に, bevacizumab 投与による中心窩網膜厚の減少率について検討した結果, 虚血型と非虚血型では, それぞれ $48.9 \pm 15.4\%$, $44.8 \pm 15.4\%$ といずれも同等に bevacizumab に反応していた.

また, 今回の症例を単回の bevacizumab 硝子体内投与のみで黄斑浮腫の軽減あるいは消失を維持できた症例 (単回投与群) 6 例 6 眼と複数回 bevacizumab 硝子体内投与を行った複数回投与群 15 例 15 眼に分けて検討すると, 平均年齢および発症から初診までの平均日数では, 単回投与群で, それぞれ 64.9 歳および 34.9 日であり, 複数回投与群では 76.2 歳および 23.5 日であり, 両群間で有意差を認めなかった. 単回投与群のうち, 虚血型は 1 例 1 眼 (16.7%), 非虚血型は 5 例 5 眼 (83.3%) であり, 複数回投与群では, 虚血型 4 例 4 眼 (26.7%), 非虚血は 11 例 11 眼 (73.3%) であり, 単回投与群で有意に非虚血型が多かった ($p < 0.02$). 単回投与群で logMAR 値 0.3 以上の視力改善が得られたのは 4 例 4 眼 (66.7%), 視力が不変であったのは 2 例 2 眼 (33.3%) であり, 複数回投与群では視力改善が 8 例 8 眼 (53.3%), 不変が 7 例 7 眼 (46.7%) と, 単回投与群で有意に視力改善例が多かった ($p < 0.02$). 平均視力では, 単回投与群の投与前および投与後 4 か月はそれぞれ 0.80 ± 0.39 , 0.16 ± 0.27 であり, 複数回投与群の投与前および投与後 4 か月の平均視力はそれぞれ 0.76 ± 0.63 , 0.20 ± 0.35 であり, 両群とも投与前に比べて投与後 4 か月で平均視力が有意に改善したが, 単回投与群と複数回投与群の間では有意差はなかった. 投与前の平均中心窩網膜厚では両群間で有意差はなかったが, 投与後 4 か月の平均中心窩網膜厚は, 単回投与群で $217 \pm 89 \mu\text{m}$, 複数回投与群で $401 \pm 202 \mu\text{m}$ であり, 単回投与群で有意に平均中心窩網膜厚

が減少していた ($p = 0.02$).

今回の症例のうち 6 か月以上経過観察できたものは 11 例 11 眼 (52.4%) あり, この 11 眼において 4 か月後と 6 か月後の視力を比較すると, 4 か月後の平均視力は logMAR 値で 0.32 ± 0.37 , 6 か月後の平均視力は logMAR 値で 0.25 ± 0.30 であり, 6 か月後において有意な視力改善はみられなかった.

経過観察中に bevacizumab 硝子体内投与を 1~4 回施行し, 平均投与回数は 2.2 ± 1.1 回であった. Bevacizumab 硝子体内投与の回数が, 1 回, 2 回, 3 回であったのはそれぞれ 6 眼 (28.6%) あり, 4 回であったのは 3 眼 (14.2%) であった. 初回投与から 2 回目投与までの平均日数は 85.5 ± 28.5 日であり, 2 回目投与から 3 回目投与までの平均日数および 3 回目投与から 4 回目投与までの平均日数はそれぞれ 68.6 ± 20.0 日, 65.3 ± 16.2 日であった. 各投与までの平均日数に有意差を認めなかった. 今回の経過観察中に bevacizumab 硝子体内投与に伴う重篤な眼合併症および全身合併症は認めなかった.

以下に代表症例の治療経過を示す.

症例は 71 歳の女性. 1 か月前から右眼の視力低下を自覚して当科を 2008 年 2 月 20 日に紹介受診した. 右眼の視力は $(0.1 \times +2.5 \text{ D} \ominus \text{cyl} -0.75 \text{ D Ax } 80^\circ)$ であった. 右眼には網膜静脈の拡張, 蛇行を認め, 網膜全体に及ぶ多数の網膜出血を認め, 軽度の乳頭浮腫も伴っていた (図 7 a). OCT では中心窩下に網膜下液, 網膜膨化および嚢胞様変化の黄斑浮腫所見を認め, 中心窩網膜厚は $939 \mu\text{m}$ であった (図 7 b). 眼底所見から網膜中心静脈閉塞症と診断し, フルオレセイン蛍光眼底造影検査を施行した. 網膜静脈の変化に加えて, 乳頭および網膜血管からの強い蛍光漏出を認め, 黄斑部に嚢胞様黄斑浮腫を認めた (図 7 c). 網膜無血管野をほとんど認めず, 非虚血型と診断した. インフォームド・コンセントを得たのち, 右眼に bevacizumab (1.25 mg) を硝子体内投与した. 投与後 1 週の OCT では, 黄斑浮腫および嚢胞様変化は著明に減少し, 中心窩下の網膜下液も減少しており, 中心窩網膜厚は $414 \mu\text{m}$ であった (図 7 d). 右眼の視力は $(0.4 \times +2.5 \text{ D} \ominus \text{cyl} -0.75 \text{ D Ax } 80^\circ)$ に改善していた. 投与後 1 か月には, 右眼の視力は $(0.6 \times +2.5 \text{ D} \ominus \text{cyl} -0.75 \text{ D Ax } 80^\circ)$ に改善し, OCT では黄斑浮腫および中心窩下の網膜下液のさらなる減少を認め, 中心窩網膜厚は $242 \mu\text{m}$ であった (図 7 e). フルオレセイン蛍光眼底造影検査においては, 網膜静脈の改善に加え, 乳頭および網膜血管からの蛍光漏出の減少を認め, 嚢胞様黄斑浮腫も著明に減少していた (図 7 f). その後, 視力低下を認めず, OCT にて中心窩網膜厚の悪化を認めなかったため, bevacizumab 投与をせずに経過観察していたが, 初回投与後 4 か月の 6 月 20 日の受診時に右眼の視力が $(0.5 \times +3.0 \text{ D} \ominus \text{cyl} -0.75 \text{ D Ax } 70^\circ)$ とやや低下し, OCT で嚢胞様変化および中心窩網膜厚の増加 ($500 \mu\text{m}$) を認めた

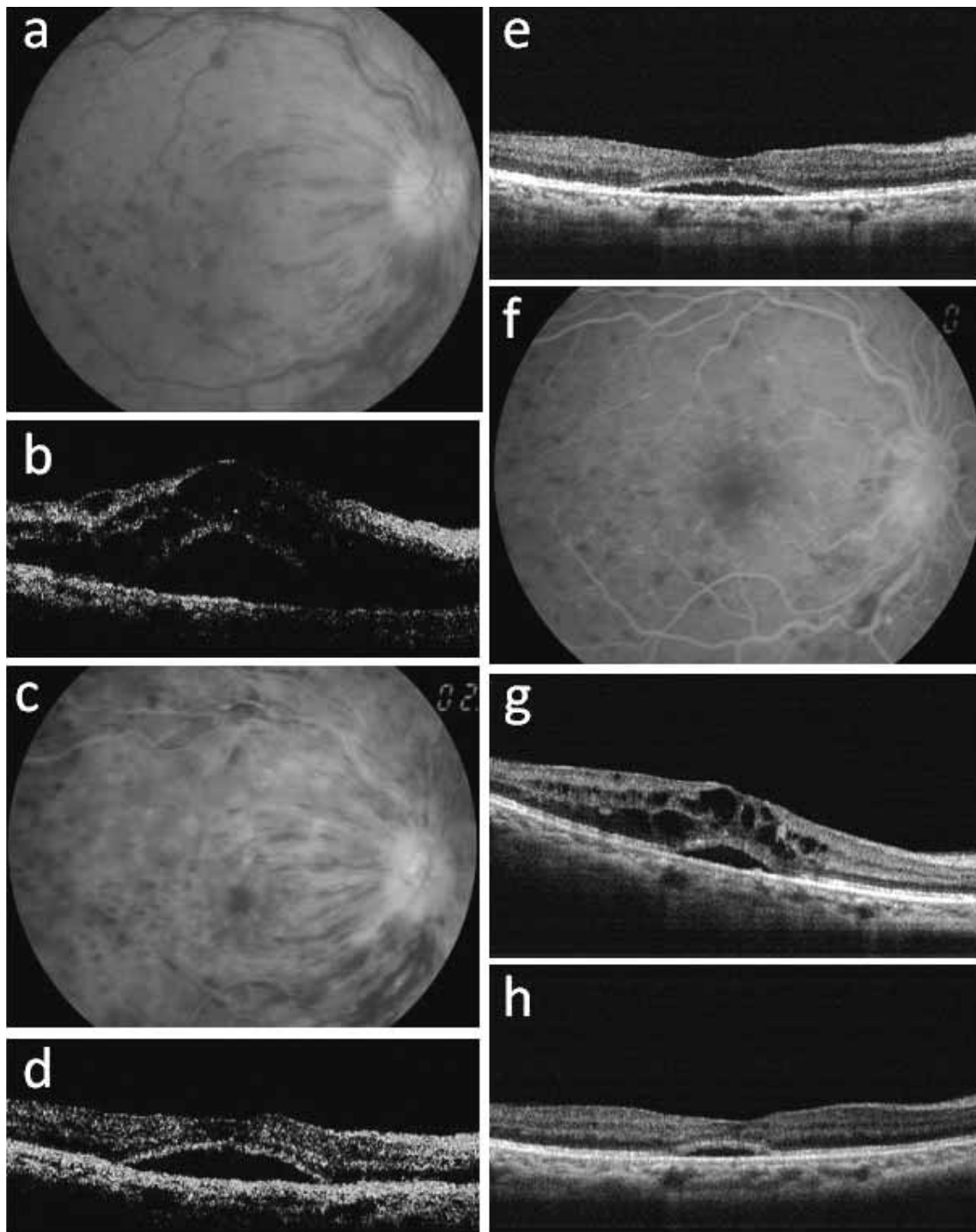


図 7 網膜中心静脈閉塞症の 1 症例の眼底写真，フルオレセイン蛍光眼底造影写真および光干渉断層計 (OCT) 画像。

- a : 初診時の右眼の眼底写真。網膜静脈の拡張，蛇行および網膜出血を認める。右眼視力(0.1)。
- b : 初診時の右眼 OCT 水平画像。中心窩下に網膜下液の貯留，網膜膨化および嚢胞様変化を認める。中心窩網膜厚は $939 \mu\text{m}$ 。
- c : 初診時の右眼蛍光眼底造影写真。網膜血管および乳頭からの蛍光漏出および嚢胞様黄斑浮腫を認める。
- d : Bevacizumab 硝子体内投与 1 週後の右眼 OCT 水平画像。中心窩下の網膜下液，網膜浮腫および嚢胞様変化の著明な減少を認める。中心窩網膜厚は $414 \mu\text{m}$ 。右眼視力(0.4)。
- e : Bevacizumab 硝子体内投与 1 か月後の右眼 OCT 水平画像。中心窩下の網膜下液および網膜浮腫のさらなる減少を認める。中心窩網膜厚は $242 \mu\text{m}$ 。右眼視力(0.6)。
- f : Bevacizumab 硝子体内投与 1 か月後の右眼蛍光眼底造影写真。網膜静脈の拡張，蛇行および網膜血管からの蛍光漏出，嚢胞様黄斑浮腫の著明な減少を認める。右眼視力(0.4)。
- g : Bevacizumab 硝子体内投与 4 か月後(再投与前)の右眼 OCT 水平画像。中心窩の網膜膨化および嚢胞様変化の再発を認める。中心窩網膜厚は $500 \mu\text{m}$ 。右眼視力(0.5)。
- h : Bevacizumab 硝子体内再投与後 1 週の右眼 OCT 水平画像。中心窩下の網膜下液および網膜浮腫の著明な改善を認める。中心窩網膜厚は $234 \mu\text{m}$ 。右眼視力(0.7)。

ため(図7g), bevacizumab(1.25 mg)の2回目投与を施行した. その1週後には, 右眼の視力は(0.7×+2.5 D○cyl-0.75 D Ax 70°)に改善し, OCTでも黄斑浮腫および中心窩下の網膜下液の減少を認め, 中心窩網膜厚は234 μmであった(図7h). 初回および2回目の bevacizumab 投与による中心窩網膜厚の減少効果はそれぞれ44.1% および46.8% とほぼ同等であった.

IV 考 按

網膜中心静脈閉塞症は治療困難で視力予後の不良な疾患であり, その視力低下を来す主な原因として, ① 持続する黄斑浮腫, ② 黄斑部虚血, ③ 血管新生緑内障が挙げられる¹⁾. また, 発症時の視力によりその視力予後が異なると報告されているが¹⁾, 持続する黄斑浮腫を発症早期から治療していくことで, 網膜中心静脈閉塞症の最終視力予後を改善できる可能性がある.

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する治療として, 格子状網膜光凝固, トリアムシノロンの硝子体内注射あるいは後部テノン嚢下注射, および抗 VEGF 抗体の硝子体内注射の効果が検討されてきた^{3)~12)}. The Central Vein Occlusion Study では, 黄斑浮腫に対して格子状網膜光凝固の効果を前向き無作為試験により3年間の経過で検討した結果, 格子状網膜光凝固は黄斑浮腫を減少させる効果はあるものの, 視力改善効果は無治療群と差がなかったと報告した³⁾. このため, 視力改善を目的として, 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して格子状網膜光凝固は行われていない. 最近まで網膜中心静脈閉塞症に伴う持続する黄斑浮腫の治療は困難であったが, 黄斑浮腫に対するトリアムシノロン治療の有効性が報告され⁴⁾, Ip ら⁵⁾はトリアムシノロン(4 mg)の硝子体内注射後6か月で平均中心窩網膜厚の有意な改善を認め, 非虚血症のみに有意な視力改善が得られたと報告した. また Williamson ら⁶⁾は, トリアムシノロン(2 mg)硝子体内注射の黄斑浮腫に対する平均効果持続期間は2か月であり, 治療開始後1年では有意な視力改善が認められなかったと報告した. トリアムシノロンは, 硝子体内投与でも後部テノン嚢下注射⁷⁾でも眼圧上昇, 白内障などの合併症を伴うことが難点であった.

抗 VEGF 抗体である bevacizumab の硝子体内投与が網膜中心静脈閉塞症の黄斑浮腫に著効したことが報告され⁸⁾, その後も網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の治療に bevacizumab 硝子体内投与が行われ, 4~6か月の短期経過で中心窩網膜厚および視力の有意な改善が報告されている⁹⁾¹⁰⁾. しかし, bevacizumab 硝子体内投与後1年では有意な視力改善が得られなかったという報告もある¹¹⁾. また, より親和性の高い抗 VEGF 抗体である ranibizumab の硝子体内投与でも網膜中心静脈閉塞症に対する視力改善効果が報告されているが¹²⁾, 投与回数が1年で平均8.5回と多く, 効果の持続が短いことが難点

である. 過去の報告^{9)~11)}と同様に我々の結果においても, bevacizumab 硝子体内投与後4か月の経過観察で, 網膜中心静脈閉塞症に対して平均視力および平均中心窩網膜厚の有意な改善を認めた.

今回の症例では, 初診時に虚血症であったものが3眼, 経過観察中に虚血症へ移行したものが2眼あり, 非虚血症は16眼であった. 虚血症では, 視力予後が不良であることが報告されているが¹⁾, 我々の症例では, 虚血症と非虚血症で経過観察中の平均視力に有意差を認めなかった. また, bevacizumab 投与後4か月で logMAR 値0.3以上の視力改善を虚血症で4眼(80%), 非虚血症で8眼(50%)に認めたことから, bevacizumab 硝子体内投与が虚血症においても非虚血症においても同様に効果を示していると考えられる. 虚血症で視力改善が得られた理由として, 発症早期から黄斑浮腫を改善させることが, 虚血症においても視力改善効果をもつ可能性が考えられる. しかし, 過去の報告と同様に¹⁾, 発症時の視力がその視力予後に関与していることが示唆されたので, さらに長期の経過で bevacizumab 硝子体内投与により視力改善が維持できるかどうかの検討が必要である.

Bevacizumab の単回投与群は6例6眼であり, 複数回投与群は15例15眼であったが, 両群間で投与前および投与4か月後の平均視力には有意差を認めなかった. しかし, 単回投与群では, 投与4か月後の視力改善例が多く, 平均中心窩網膜厚が有意に減少していたことから, 単回投与群は, 非虚血症の割合が高かったために, 複数回投与群に比して視力予後も良好で中心窩網膜厚の減少が得られやすかったと考えられた.

平均中心窩網膜厚は, 虚血症でも非虚血症でも同様に投与前に比べ bevacizumab 投与後に有意に減少した(いずれも $p < 0.01$). さらに, 投与後4か月の平均中心窩網膜厚では, 虚血症の方が非虚血症に比べ有意に減少していた($p < 0.05$). Priglinger らの報告¹³⁾では, bevacizumab 硝子体内投与後6か月の平均中心窩網膜厚が, 虚血症において非虚血症に比べ有意差を認めなかったものの, 減少していた. 今回, 我々の検討は少数例であるため, 症例数が増加すれば結果が異なる可能性も考えられる. しかし, bevacizumab(1.25 mg)の硝子体内投与により, 対象のすべての症例で中心窩網膜厚の減少を認めたことは, 本病態に対する bevacizumab の有効性を強く示唆するものである.

我々は bevacizumab 投与による重篤な合併症を認めなかったが, 初診時非虚血症であった18眼のうち2眼(11.1%)が経過中に虚血症へ移行した. これは自然経過における虚血症への移行率(9~11%)¹⁴⁾と同等であり, bevacizumab 投与による合併症の可能性は低いと考えられる.

4か月の経過観察期間中に bevacizumab(1.25 mg)の硝子体内投与の投与回数は平均2.2回であり, Hsu ら

の報告⁹⁾と同様に, bevacizumab の硝子体内投与後, 2 か月程度の効果持続期間があったと考えられた. 今回の症例のうち, 経過観察中に初回の bevacizumab 硝子体内投与のみで黄斑浮腫が軽減あるいは消失を維持できた症例は 6 例 6 眼 (28.6%) あり, そのうち視力改善を 4 例 4 眼 (19.0%) に得た. 症例数も経過観察期間も異なるため, 単純に比較はできないが, 網膜中心静脈閉塞症の自然経過の報告では¹⁴⁾, 3 段階以上の視力改善が 15~28% で認められており, これらの症例は, 無治療でも黄斑浮腫が自然寛解し, 視力が改善した可能性もある. しかしながら今回, bevacizumab 硝子体内投与後 4 か月で log-MAR 値 0.3 以上の視力改善を 12 例 12 眼 (57.1%) に認めたことは, この治療が網膜中心静脈閉塞症の視力予後を改善する可能性を示唆している.

Bevacizumab 硝子体内投与 1 週後の平均中心窩網膜厚は, 初回で投与前の 46%, 2 回目は投与前の 47% であり, 少なくとも最初の 2 回の硝子体内投与では, bevacizumab の黄斑浮腫に対する効果は同等と考えられた.

今後, 前向き無作為試験などによるさらに多数例の長期にわたる研究が必要であり, より有効な bevacizumab 投与方法および網膜中心静脈閉塞症に対する bevacizumab 治療の有効性と限界が明らかにされることが期待される.

文 献

- 1) **Mruthyunjaya P, Fekrat S** : Central retinal vein occlusion. In : Ryan SJ, et al (Eds) : Retina 4th edition. Elsevier Mosby, Philadelphia, 1339—1348, 2006.
- 2) **Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY** : Interventions for central retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 114 : 507—517, 2007.
- 3) **The Central Vein Occlusion Study Group** : Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion The central vein occlusion study group M report. *Ophthalmology* 102 : 1425—1433, 1995.
- 4) **Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E** : Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 86 : 247—248, 2002.
- 5) **Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, et al** : Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 122 : 1131—1136, 2004.
- 6) **Williamson TH, O'Donnell A** : Intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 139 : 860—866, 2005.
- 7) **Lin JM, Chiu YT, Hung PT, Tsai YY** : Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior sub-tenon triamcinolone acetonide. *Retina* 27 : 180—189, 2007.
- 8) **Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA** : Optic coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36 : 336—339, 2005.
- 9) **Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, Abraham P, Fineman MS, Samuel MA, et al** : Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina* 27 : 1013—1019, 2007.
- 10) 野瀬明日香, 北 善幸, 富田剛司 : 網膜中心静脈閉塞症に対するベバシズマブの硝子体内注射の短期成績. *臨眼* 62 : 1649—1653, 2008.
- 11) **Beutel J, Ziemseen F, Luke M, Partsch M, Bartschmidt KU ; The Bevacizumab Study Group, Gelissen F** : Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion : one-year results. *Int Ophthalmol* 30 : 15—22, 2010.
- 12) **Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, et al** : Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147 : 298—306, 2009.
- 13) **Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strass RW, et al** : Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion : six-month results of a prospective trial. *Retina* 27 : 1004—1012, 2007.
- 14) **Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C** : The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 110 : 118—123, 1990.