

網膜色素線条の脈絡膜新生血管に対する ベバシズマブ硝子体内投与の効果

野田恵理子, 上甲 武志, 田坂 嘉孝, 大橋 裕一

愛媛大学大学院感覚機能医学講座視機能外科学分野

要 約

目的: 網膜色素線条(AS)の脈絡膜新生血管(CNV)に対するベバシズマブ硝子体内投与(IVB)の効果について検討した。

対象と方法: 対象は AS に CNV を認めた 4 例 5 眼, 平均経過観察期間 12 か月, 治療前の平均病変最大径(GLD)は 4,315 μm であった。8 週間隔で IVB(1.0 mg または 1.25 mg)を計 2 回施行し, それ以降は滲出性変化があれば追加投与した。

結果: 視力変化は改善 1 眼(20%), 維持 2 眼(40%), 悪化 2 眼(40%)であり, 再発は 2 眼(40%)に認められた。

治療前 GLD は, 視力を維持した 3 眼は 2,439, 2,844, 3,654 μm であり, 視力が悪化した 2 眼では 5,803, 6,837 μm であった。CNV の再発は視力が悪化した 2 眼で認められた。

結論: IVB により, GLD が約 3,500 μm 以下の症例に対しては, 短期的には CNV の線維化および視力維持が得られた。(日眼会誌 114 : 612—620, 2010)

キーワード: 網膜色素線条, 脈絡膜新生血管, ベバシズマブ, 病変最大径

The Effectiveness of Intravitreal Administration of Bevacizumab for Choroidal Neovascularization in Retinal Angioid Streaks

Eriko Noda, Takeshi Joko, Yoshitaka Tasaka and Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Ehime University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose: To investigate the effectiveness of intravitreal administration of bevacizumab (IVB) for choroidal neovascularization (CNV) in retinal angioid streaks (AS).

Subjects and Methods: Five eyes of four subjects with CNV in AS were observed for an average follow-up period of 12 months. The average greatest linear diameter (GLD) of the AS was 4315 μm before treatment. IVB (1.0 mg or 1.25 mg) was performed a total of two times at eight week intervals, and additional bevacizumab was administered whenever exudative changes occurred.

Results: Visual acuity improved in one eye (20%), was maintained in two eyes (40%), and worsened in two eyes (40%). Recurrence of CNV was observed in

two eyes (40%). Before treatment, the GLD was 2439, 2844, and 3654 μm in the three eyes in which visual acuity was maintained, and 5803 and 6837 μm in the two eyes with worsened visual acuity. Recurrence of CNV was observed in the two eyes with worsened visual acuity.

Conclusion: Short-term CNV fibrosis and maintenance of visual acuity were achieved with IVB in cases in which the GLD was less than 3500 μm .

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 612—620, 2010)

Key words: Angioid streaks, Choroidal neovascularization, Bevacizumab, Greatest linear dimension

I 緒 言

網膜色素線条(angiod streaks, 以下 AS)では, 脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization, 以下 CNV)が

片眼に生じる頻度は 72%~86%^{1)~3)}, 両眼に生じる頻度は 49%³⁾と高率であるため, 自然経過内での視力予後は非常に不良であることが知られている⁴⁾. これまでに AS の CNV に対してはさまざまな治療法が試みられてきた

別刷請求先: 791-0295 東温市志津川 愛媛大学医学部附属病院眼科 上甲 武志 E-mail: takeshi@m.ehime-u.ac.jp (平成 21 年 7 月 15 日受付, 平成 22 年 2 月 2 日改訂受理)

Reprint requests to: Takeshi Joko, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Ehime University Graduate School of Medicine. Shitsukawa, Toon-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received July 15, 2009 and accepted in revised form February 2, 2010)

表 1 網膜色素線条の脈絡膜新生血管に対するベバシズマブ硝子体内投与についての報告

	症例(眼)	年齢	経過観察期間	投与量	投与回数	投与間隔設定	投与間隔	追加投与の条件	視力変化
	Teixeira A (2006)	23	4 M	1.25 mg	1	無	無	無	改善
	Rinaldi M (2007)	53.8	3~9 M	1.25 mg	1~2	無	6 W	自覚症状悪化 FA, IA で leakage 有	維持・改善
	Bhatnagar P (2007)	53.5	4~8 M	1.25 mg	1~3	無	4 W	OCT 滲出性変化有 FA で leakage 有	維持・改善
	Wiegand TW (2008)	70.8	19.3 M	1.25 mg	2~7	無	4~6 W	OCT 滲出性変化有 FA で leakage 有	維持・改善
	Neri P (2008)	46.8	23.8 M	1.25 mg	2~6	無	4~8 W	視力低下有 眼底検査で悪化有 FA で leakage 有	維持・改善

M : months, W : weeks, FA : fluorescein angiography (フルオレセイン蛍光眼底造影), IA : indocyanine green angiography (インドシアニングリーン蛍光眼底造影), OCT : optical coherence tomograph (光干渉断層計).

が、網膜光凝固術⁵⁾⁶⁾や脈絡膜新生血管除去術⁷⁾では視力維持は困難であり、特に網膜光凝固術では再発が多いことが明らかとなっている他、経瞳孔温熱療法によっても CNV は拡大進行するとされる⁸⁾。他方、黄斑移動術施行例で視力が改善、維持できたとの報告はある⁹⁾¹⁰⁾が、多数例での検討はなされておらず、網膜剥離などの術後合併症の問題も残されている。

2000 年以降は光線力学的療法による治療が盛んに行われるようになり、短期的(4 か月~12 か月)には視力維持が可能との報告がなされたが^{11)~13)}、長期的には CNV は進行拡大し、抑制効果の低いことが明らかとなってきた^{14)~17)}。

2006 年、Teixeira ら¹⁸⁾が、AS の CNV に対するベバシズマブ硝子体内投与 (intravitreal administration of bevacizumab, 以下 IVB) の有効性を初めて報告し、それ以降、視力の改善・維持、CNV の線維化および拡大抑制に有効であるとの報告が相次いでいる^{19)~22)}。これらの報告におけるベバシズマブ再投与は、滲出性変化の残存もしくは悪化時に施行されており、投与間隔は概ね 4~6 週である(表 1)。しかし現在のところ、CNV の線維化に最も有効なベバシズマブの投与間隔についての一定の見解は得られてない。その一方で、ベバシズマブ硝子体内投与には、細菌性眼内炎(0.16%)や、心筋梗塞(0.4%)、脳血管障害(0.5%)などの重篤な副作用がまれではあるが報告されているため²³⁾、効果を期待するあまり過剰投与にならないよう、有効性と安全性の両面を考慮したうえで投与間隔を設定する必要があると考えられる。

我々は、これまでに虹彩ルベオシスの症例に対してベバシズマブ(1.0 mg)を投与した際、約 8 週間にわたってルベオシスの進展を抑制できた経験から、AS での CNV の線維化に対するベバシズマブ(1.0 mg)の効果も約 8 週間維持できるのではないかと考え、本研究の IVB 間隔を 8 週間に設定し、IVB の効果をプロスペクティブに検討したので報告する。

II 対象と方法

1. 対象

2007 年 1 月から 2008 年 4 月までに、愛媛大学医学部附属病院(以下、当院)で AS に CNV を認めた連続症例の 4 例 5 眼(男性 3 眼、女性 2 眼)である。年齢は 33~85 歳(平均 55.2 歳)、経過観察期間は 7~16 か月(平均 12 か月)、治療前の病変最大径(greatest linear dimension, 以下 GLD)は 2,439~6,837 μm (平均 4,315 μm)であった。AS の診断にあたっては、両眼に、検眼鏡所見にて視神経乳頭周囲萎縮、乳頭周囲から放射状に伸びる色素線条を認め、さらにフルオレセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography, 以下 FA)にて色素線条部に一致した過蛍光所見を認める症例とした。GLD の測定方法は、FA を用い、病変には CNV、出血、網膜色素上皮剥離を含めて決定したが、瘢痕病巣は含めていない(症例 3 の右眼のみ瘢痕病巣を認めた)。

治療開始時、全例で CNV は中心窩下に及んでいた。なお、既に他の治療を受けている症例は対象から除外した。ベバシズマブの使用に際しては当院臨床倫理委員会の承認を受けるとともに、患者にインフォームド・コンセントを行った。

2. 方法

まず 1 回目の IVB(1.0 または 1.25 mg)を行い、その後病状にかかわらず 8 週後に 2 回目の IVB(1.0 または 1.25 mg)を施行した。その後は、1~2 か月ごとに光干渉断層計(optical coherence tomograph, 以下 OCT)で精査し、OCT にて滲出性変化が認められれば、消失するまで追加 IVB を行い、滲出性変化が認められなければ経過観察とした。治療効果を、治療前後の視力変化、FA, OCT 所見、さらに投与回数、再発について検討した。なお、ベバシズマブ投与量の違いは、投与時期による違いであって、症例の病状に応じて投与量を変更したわけではない。

表 2 全症例の背景

症例	年齢	性別	患側	GLD(μm)	治療前視力	最終視力	IVB 回数	再発	経過観察期間(月)
1	68	女	左	5,803	0.2	0.06	4	有	16
2	85	女	左	6,837	0.2	0.05	6	有	16
3	45	男	右	2,844	0.2	0.2	2	無	9
	45	男	左	2,439	0.2	0.15	2	無	14
4	33	男	右	3,654	0.06	0.15	2	無	7

GLD：病変最大径，IVB：ベバシズマブ硝子体内投与

視力は、小数視力表を用いて測定し、その結果を logarithmic Minimum Angle of Resolution(logMAR) 値へ換算し、視力変化は logMAR 値で 0.2 以上の変化を有意とした。小数平均視力は、logMAR 値の相加平均から逆算して算出した。治療前後の少数平均視力の比較には Wilcoxon 符号付順位和検定を用いた。CNV の線維化の判定は、OCT 検査にて網膜内・網膜下の滲出性変化の消失、CNV 内部の輝度亢進をもって判断した。なお、網膜内の嚢胞様変化の残存の有無は、CNV の線維化の判定には含めていない。8 週間隔 IVB 施行から 2 か月後に FA, IA を施行できた症例 1, 症例 3 の両眼では、蛍光漏出が認められないことも線維化の判定に加えた。

FA はトプコン社製 TRC-50 IX MegaPlus 2 および Heidelberg 社製 HRA 2 を用いた。OCT は、トプコン社製 3D OCT-1000 および 3D OCT-1000 MARK II を用いた。また、経過観察中に、検眼鏡検査にて新しい網膜下出血の出現および OCT 検査での新しい滲出性変化の出現あるいは増悪を認めた場合を CNV の再発と定義した。

III 結 果

1. IVB の効果

連続 2 回の IVB のみで CNV の線維化を得られたのは、5 眼中 3 眼であった。残り 2 眼では CNV の十分な線維化が得られず、追加 IVB を要した(表 2)。初回 IVB からいったん線維化を得るまでに要した期間は、症例 1 が 4 か月、症例 2 が 7 か月、症例 3 の右眼が 5 か月、症例 3 の左眼が 5 か月、症例 4 が 4 か月であった。

2. 治療前後の視力変化

最終受診時において、視力が改善した症例が 1 眼、維持が 2 眼、悪化が 2 眼であった。視力が維持できた 3 眼の治療前 GLD はそれぞれ 2,439, 2,844, 3,654 μm 、視力が悪化した 2 眼の治療前 GLD はそれぞれ 5,803, 6,837 μm であった。5 眼の平均視力は治療前が 0.15、治療後が 0.11 であり、治療前後で不変であった ($p = 0.2733$) (表 2, 図 1)。

3. 治療前後の FA 所見

最終受診時の FA では、症例 1, 2, 3 の両眼(3 例 4 眼)では組織染のみで蛍光漏出は認められなかった。症例 4 では、嚢胞様黄斑浮腫残存による過蛍光を認めた

が、CNV からの蛍光漏出は認められなかった。

4. 治療前後の OCT 所見

最終受診時において全例で CNV の線維化が得られた。滲出性変化については、4 眼で完全に消失した。1 眼(症例 4)のみ嚢胞様黄斑浮腫が残存したが、網膜下の滲出性変化は消失した。

5. 初回 IVB 後 4 週目, 8 週目の OCT 所見

初回 IVB 後 4 週目および 8 週目に OCT 検査が施行できた 4 眼で、初回 IVB 後 4 週目と比べて 8 週目に滲出性変化が改善した症例は 3 眼(症例 1, 3 の右眼, 4)であった。一方、滲出性変化が悪化した症例は 1 眼(症例 3 の左眼)であった。つまり、初回 IVB の効果が 8 週間維持されていたと考えられる症例が 3 眼、効果が維持されていなかったと考えられる症例が 1 眼であった(図 2)。

6. ベバシズマブ投与回数・CNV の再発

投与回数は、2 回が 3 眼、4 回が 1 眼、6 回が 1 眼であり、平均投与回数は 3.2 回であった。CNV の再発は 5 眼中 2 眼(症例 1 と症例 2)に認められた。症例 1 は、連続 2 回の IVB にていったん CNV の線維化を得たが、初回 IVB 後 13 か月目に CNV 瘢痕組織の耳側に約 1.5 乳頭径大の網膜下出血および OCT にて漿液性網膜剝離の新たな出現を認めたため再発と判定した。症例 2 は、計 4 回の IVB にていったん CNV の線維化を得たが、初回 IVB 後 11 か月目に CNV 瘢痕組織の耳下側に約 1.2 乳頭径大の網膜下出血および OCT にて漿液性網膜剝離の新たな出現を認めたため再発と判定した(表 2, 図 1)。

7. 合併症

ベバシズマブの薬剤に伴う全身への合併症は認められなかった。また、網膜剝離、硝子体出血、眼内炎など硝子体注入手技に伴う眼合併症も認められなかった。

8. 代表症例

1) IVB 有効例(再発なし)：症例 3 の左眼

45 歳男性。治療前視力 0.2。CNV の GLD は 2,439 μm 。検眼鏡所見では中心窩下に灰白色病変を認め、周囲に網膜下出血を認めた。OCT で 2 型の CNV を認めた。FA にて CNV に一致した過蛍光所見を認めた(図 3)。連続 2 回の IVB にて CNV の線維化が得られ、その後再発はない。最終視力は 0.15 であり、視力は維持

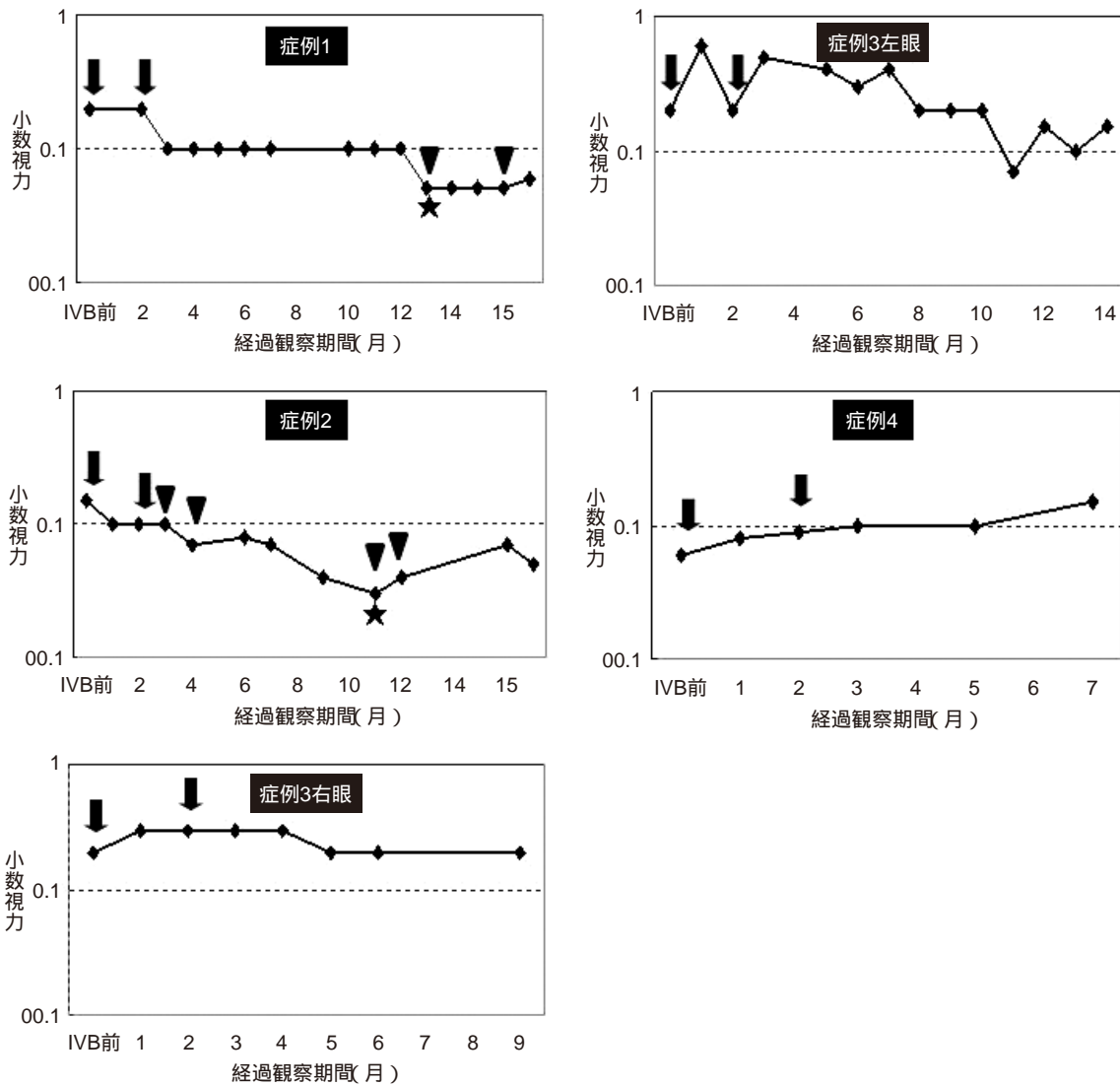


図 1 全症例の視力経過.

IVB(ベバシズマブ硝子体内投与)の時期, 再発時期を示す. 矢印: 8 週間隔 IVB, 矢頭: 追加 IVB, ★: 脈絡膜新生血管の再発. グラフの縦軸は対数目盛表示.

されている.

2) IVB 抵抗例(再発あり): 症例 2

85 歳女性. 治療前視力 0.2. CNV の GLD は 6,837 μm . 検眼鏡所見では中心窩下に及ぶ CNV を認め, 周囲に網膜下出血を認めた. OCT で黄斑部網膜に浮腫を認め, 2 型の CNV を認めた. FA にて CNV に一致した過蛍光所見を認めた(図 4). 連続 2 回の IVB では十分な CNV の線維化が得られなかったため, さらに 2 回の追加投与を行っていったん CNV の線維化を得た. しかし, 初回 IVB 後 11 か月目に CNV の再発を認め, さらに 2 回の追加 IVB を行った. 最終視力は 0.05 であり, 視力は低下した.

IV 考 按

今回の検討において, IVB により, GLD が約 3,500 μm 以下の小さい症例に対しては, 短期的には CNV の

線維化および視力維持が期待できると考えられた.

最終視力についてみると, 視力改善が得られた症例が 1 眼, 維持できた症例が 2 眼, 悪化した症例が 2 眼であった. 過去の報告では, 経過観察期間が 3~9 か月の短期成績^{9)~11)}では, ほとんどの症例で視力は改善維持されている. 長期成績では, Wiegand ら²¹⁾は, 対象が 9 例 9 眼, 平均経過観察期間 19.3 か月の検討で, 視力改善が 44%, 維持が 44%, さらに Neri ら²²⁾は, 対象が 11 例 11 眼, 平均経過観察期間 23.8 か月の検討で, 視力改善が 90.9%, 維持が 9.1% と, いずれの報告も長期経過にもかかわらず非常に良好な視力成績を得ている. これらの報告と比較すると, 今回得られた視力維持効果は短期経過であるにもかかわらず 60% と低い. その理由は, 治療前視力とベバシズマブの投与間隔の違いにあるように思う. 治療前視力は, Wiegand らの症例は 0.2~0.8, Neri らの症例では 0.05~0.63(術前平均視力 0.28)

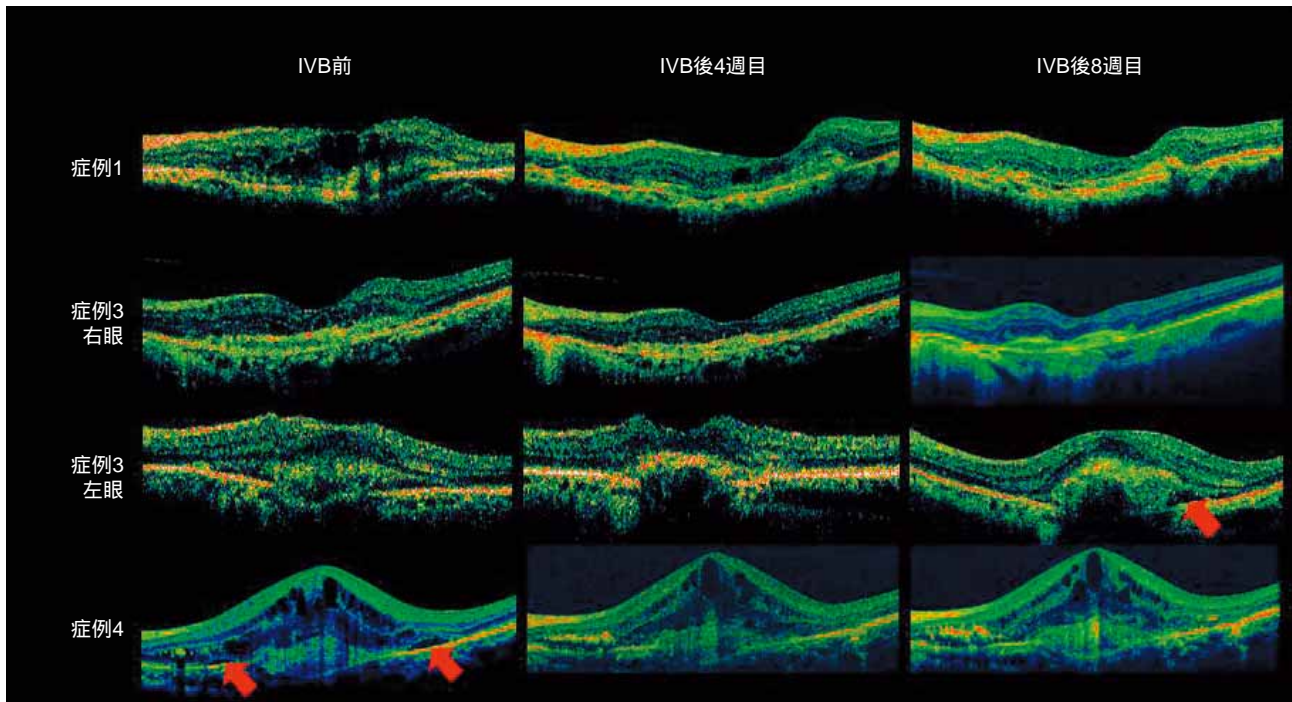


図 2 各症例の滲出性病変の経時的変化.

IVB 前に認められた網膜浮腫は、IVB 後 4 週目に軽減し、IVB 後 8 週目にはほぼ消失している(症例 1, 症例 3 の右眼). IVB 前に認められた網膜浮腫は、IVB 後 4 週目に軽減したが、IVB 後 8 週目には再び増悪しており、新たに漿液性網膜剥離も認める(症例 3 の左眼). IVB 前に認められた CNV 周囲の漿液性網膜剥離は、IVB 後 4 週目に軽減し、IVB 後 8 週目にはほぼ消失している. 嚢胞様黄斑浮腫は IVB 前後で変化なく、残存している(症例 4). 矢印: 漿液性網膜剥離. ベバシズマブ投与量は症例 1(1.0 mg), 症例 3 の右眼(1.25 mg), 3 の左眼(1.0 mg), 症例 4(1.25 mg).

である. それに対し、我々の 5 眼の治療前視力は 0.06~0.2(術前平均視力 0.15)であり、Wiegand や Neri らの症例と比較すると、治療前視力は不良である. また、初期治療におけるベバシズマブの投与間隔は、Neri や Wiegand らは 4~8 週間であるのに対して、我々は全症例 8 週間とした. このように、各々の報告において、症例の背景や投与プロトコールが異なるため、今後症例数や経過観察を重ねさらなる検討が必要であると思われる.

今回の検討で視力が低下した 2 眼は、いずれも治療前 GLD が大きい症例であり、なおかつ CNV が再発した症例であった. 一方、視力が維持できた 3 眼は、治療前 GLD が比較的小さい症例であり、計 2 回の IVB のみで CNV の線維化が得られ、その後再発を認めていない症例であった. したがって、GLD が約 6,000 μm 以上の大きい症例に対しては連続 2 回の IVB のみでは CNV の線維化を得ることは難しく、1 年以上にわたって視力を維持することも難しいと考えられる. 今回の症例において、視力が維持できた 3 眼と悪化した 2 眼の治療前 GLD について検討したところ、視力維持例の GLD はそれぞれ 2,844, 2,439, 3,654 μm , 悪化例の GLD はそれぞれ 5,803, 6,837 μm であり、GLD が比較的小さかった症例で視力が維持されていることが分かる. 過去の報告で

も、1 乳頭径よりも小さい早期 CNV の症例では、IVB 施行により、32 か月間の長期にわたって良好な視力を維持できている²⁴⁾. 長期経過で視力成績が良好であった Wiegand ら、Neri らの症例の病変サイズがどうであったのか興味はあるが、病変サイズについての記載はないため関連は不明である. これらの結果から、現状での IVB の最もよい適応は、比較的良好な視力が維持されていて、治療前 GLD の小さい症例であると考えられる.

再発した 2 眼は、治療前 GLD がそれぞれ 5,803, 6,837 μm であり、ともに CNV の大きい症例であった. 再発の時期は初回 IVB 後 13 か月目、11 か月目で、ともに治療開始後約 1 年であった. 過去の報告でも、経過観察期間が 1 年未満の 3~9 か月の短期経過では再発例の報告はほとんどない^{18)~20)}. しかし、長期経過での再発の時期や頻度については現在のところ分かっていない. 今回の検討では症例数も 5 眼と少なく、経過観察期間も短いためさらなる検討を要するが、治療前 GLD が大きい症例ほど、再発の危険性は高いのではないかと考えられる. また、再発の時期は、IVB 後 1 年以上経過すると危険性が高くなるのではないかと推察された.

視力を維持するためには、滲出性変化の改善と CNV の再発予防が重要であるが、再発予防のために一定間隔

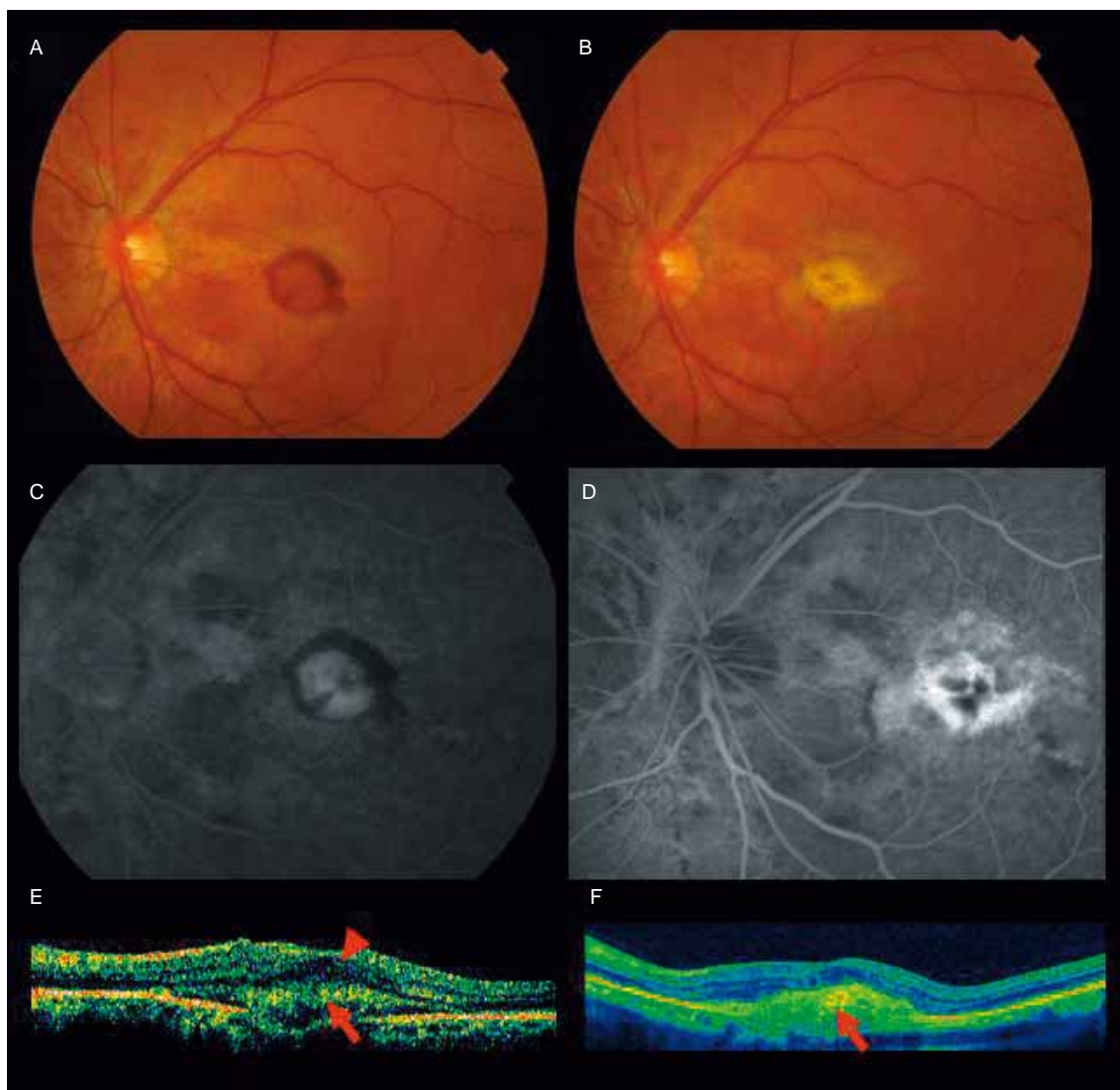


図 3 IVB 有効例(再発なし)；症例 3 の左眼。

- A：初診時眼底写真。中心窩下に灰白色病変，周囲に網膜下出血を認める。
 B：IVB 後最終受診時眼底写真。灰白色病変は癒痕化している。周囲に網膜色素上皮萎縮を認める。
 C：初診時フルオレセイン蛍光眼底造影写真(7分8秒)。中心窩下に境界明瞭な蛍光漏出を認める。
 D：IVB 後最終受診時フルオレセイン蛍光眼底造影写真(5分35秒)。蛍光漏出はなく，組織染による過蛍光と周囲に window defect を認める。
 E：初診時光干渉断層計像。網膜色素上皮の上方に高輝度反射塊(矢印)，網膜浮腫を示す網膜内の低反射領域(矢頭)を認める。
 F：IVB 後最終受診時光干渉断層計像。網膜色素上皮の上方に高輝度反射塊(矢印)を認める。滲出性変化はない。

で IVB を漫然と施行し続けることは副作用などを考えると望ましいとはいえない。対策としては，再発の前兆を察知することができれば早期にベバシズマブの投与が可能となり，より良好な視力を維持できると考えられる。そこで，再発を認めた 2 例の OCT 変化を経時的に追ってみた(図 5)。2 例ともに，再発時に滲出性変化の出現，特に漿液性網膜剝離の出現を認め，さらに再発例ではないが症例 3 の左眼でも，初回 IVB 後 8 週目に滲出性変化の悪化を認め，再発例と同様に新たな漿液性網膜剝離を認めた(図 2)。これらのことから，最低 4 週間

に 1 回の眼底精査，OCT 検査を行い，新たな漿液性網膜剝離の出現を確認することで，subclinical な段階で再発を察知できる可能性があるのではないかと推測される。ただし，CNV が網膜色素上皮下に伸展した症例などでは，OCT だけでは再発を検出できないこともあるため，可能であれば同時に FA，IA 検査を施行して総合的に判断する必要があると考えられる。

また，今回我々が設定した 8 週間という IVB の投与間隔が果たして妥当であったかについては議論のあるところである。今回，OCT 検査にて，初回 IVB 後 4 週目

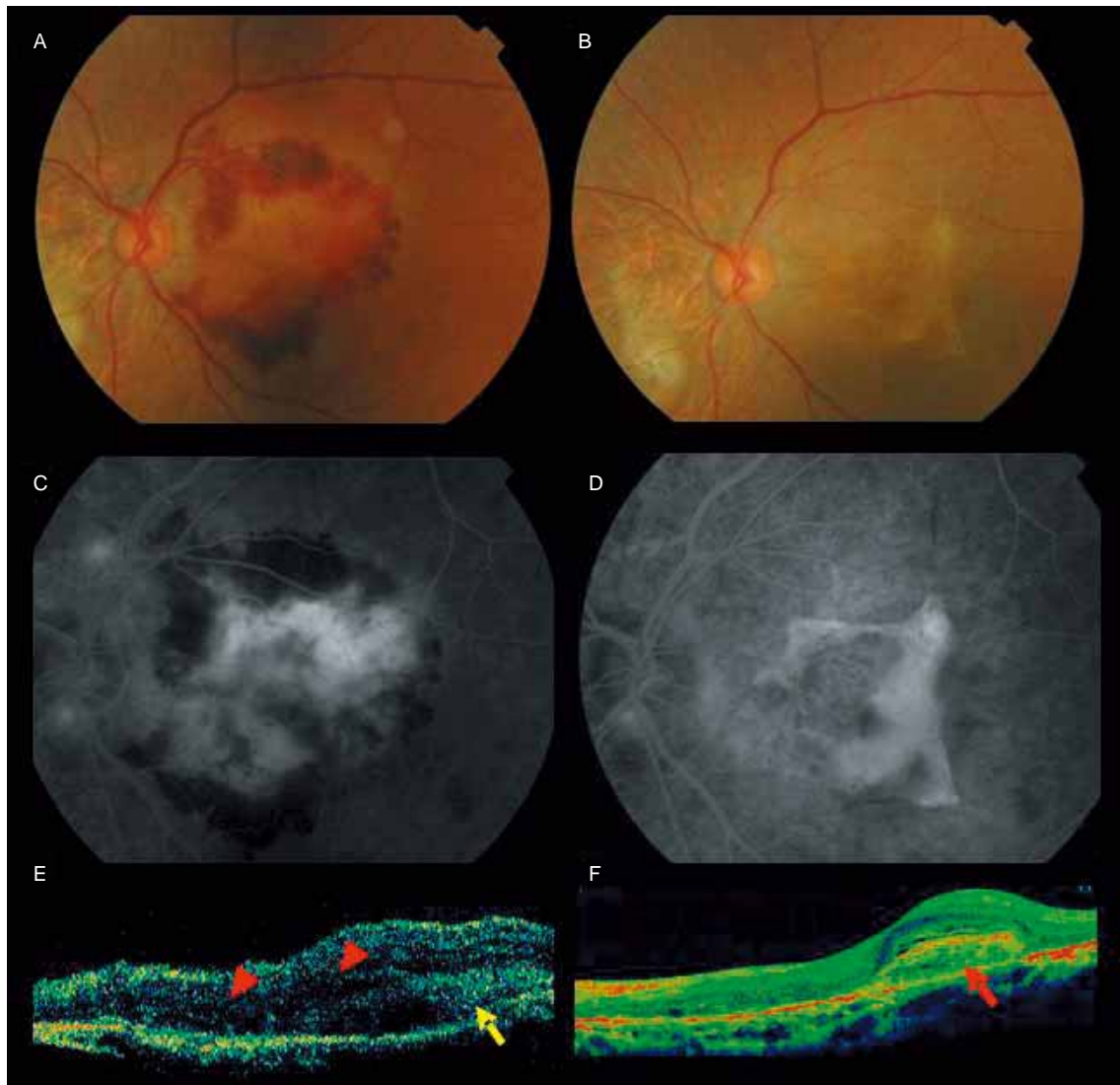


図 4 IVB 抵抗例(再発あり); 症例 2.

- A: 初診時眼底写真, 中心窩下を含んで広範囲に灰白色病変, 周囲に網膜下出血を認める.
 B: IVB 後最終受診時眼底写真, 灰白色病変は癒痕化している.
 C: 初診時フルオレセイン蛍光眼底造影写真(6分40秒), 中心窩下を含んで広範囲に旺盛な蛍光漏出を認める.
 D: IVB 後最終受診時フルオレセイン蛍光眼底造影写真(10分10秒), 蛍光漏出はなく, 組織染による過蛍光と周囲に window defect を認める.
 E: 初診時光干渉断層計像, 網膜色素上皮の上方に中輝度反射塊(黄矢印), 網膜浮腫を示す網膜内の低反射領域(矢頭)を認める.
 F: IVB 後最終受診時光干渉断層計像, 網膜色素上皮の上方に高輝度反射塊(赤矢印)を認める. 網膜浮腫は消失している.

と比べて8週目に滲出性変化が悪化した症例が1眼(症例3の左眼)みられたが, それ以外の3眼では滲出性変化は改善しており, OCT所見上では4眼中3眼でIVBの効果は8週間持続していると考えられた. ただし今回の検討では, IVB後4週目および8週目にFA, IAによる検討を行っていないため, CNVの活動性を評価するには不十分であった可能性は否定できない. ZhuらはCNVに対してベバシズマブ(1.25mg)単回投与後, 硝子体手術に至った11眼で, 硝子体中のベバシズマブ濃

度を定量しているが, その結果, 500ng/mlの濃度が維持されている期間は, bevacizumab投与後48日間であったとしている²⁵⁾. 一方で, ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用いた *in vitro* の研究で, 培養ヒト血管内皮細胞の増殖を100%抑制し得るベバシズマブの最小濃度は500ng/mlとの報告²⁶⁾があり, この値を仮に外挿するならば, IVB後, 約7週間は血管内皮細胞の増殖を十分に抑制し得るベバシズマブ濃度が硝子体中に維持されることになる. しかし, 実際の臨床においてはベバシズ

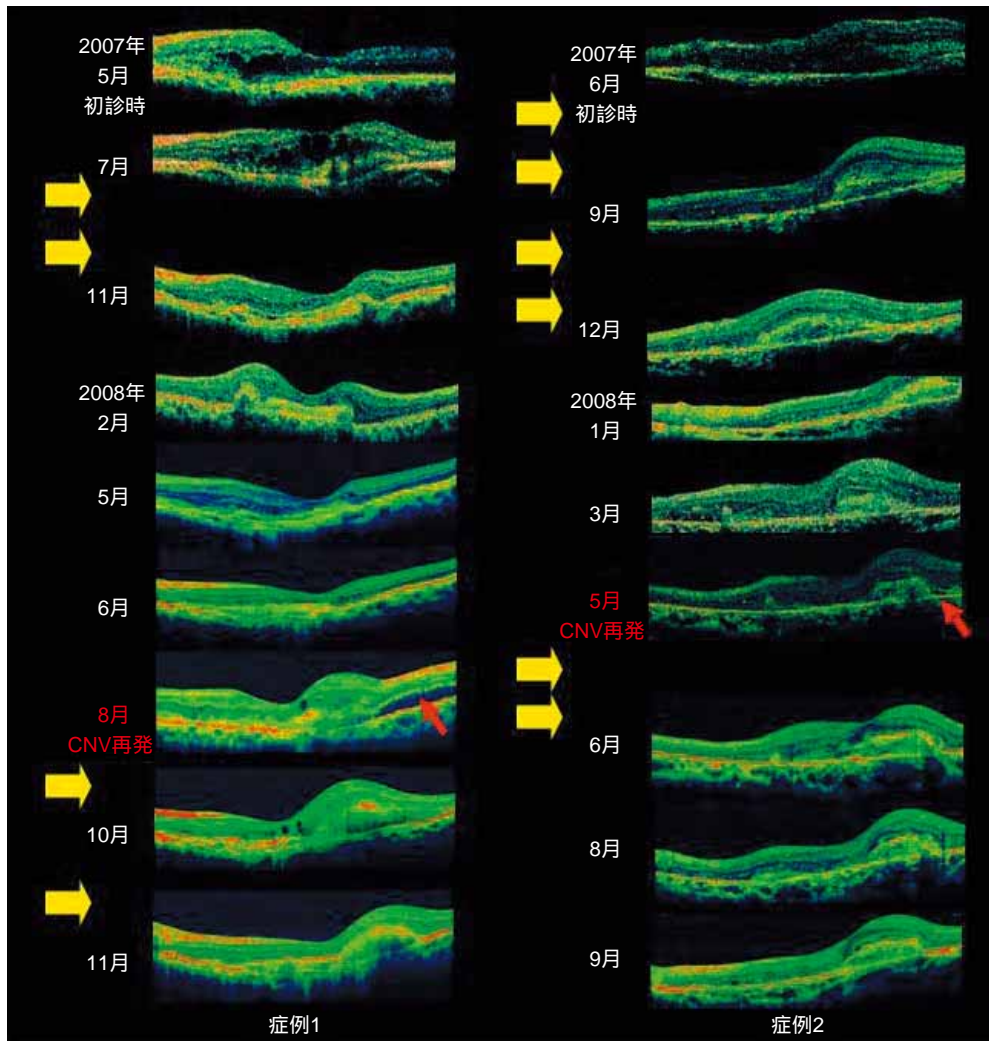


図 5 再発例における光干渉断層計(OCT)の全経過.

再発を認めた 2 例の OCT の全経過および IVB(黄矢印)の時期を経時的に示す.

再発を認めた 2 例ともに、再発時に滲出性変化の出現、特に漿液性網膜剥離の出現(赤矢印)を認めた.

➡ : IVB, ➡ : 再発.

マブの効果持続期間には個人差があると考えられ、*in vitro* のデータがそのまま適用できるとはいえない。事実、CNV を有するさまざまな疾患の患者に対してベバシズマブ(1.0 mg)硝子体内投与を施行し、その後 2 か月間の効果を OCT で検討した報告によると、1 か月後に滲出性変化の改善が認められた症例でも、2 か月後には多くの症例で滲出性変化の悪化が認められている²⁷⁾。一方で、加齢黄斑変性に関しては、GLD 5,400 μm 以下の predominantly classic CNV に対しては、4 週間ごとにラニズマブを投与することが視力維持・改善に有効であることが報告されている²⁸⁾。さらに、治療開始時からラニズマブを 4 週間隔で連続 3 回投与することにより、視力改善に対するブースター効果があることも指摘されている。本研究は AS の CNV であり、加齢黄斑変性とは異なるものの、網膜色素上皮上の Gass type 2 の CNV の形態が多い点において predominantly classic CNV と類似していることから考えると、視力の維持・

改善効果を最大限に得るためには、投与間隔および投与回数について参考にすべき報告であると考えられる。

症例により病変サイズや、CNV の活動性に差異があるため、CNV の完全な線維化を得るためには同一のプロトコルで行うことは難しいと考えられる。AS の CNV の線維化に有効な IVB の投与間隔および投与回数については、今後さらに経過観察期間、症例数を増やして検討していきたいと考えている。

文 献

- 1) Shields JA, Federman JL, Tomer TL, Annesley WH Jr : Angioid streaks. I. Ophthalmoscopic variations and diagnostic problems. Br J Ophthalmol 59 : 257—266, 1975.
- 2) Connor PH, Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE : Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks : a review of 106 cases. Am J Med 30 : 537—543, 1961.

- 3) **Piro PA, Scheraga D, Fine SL** : Angioid streaks : Natural history and visual prognosis. In : Fine SL, et al (Eds) : Management of Retinal Vascular and Macular Disorders. Williams & Wilkins, Baltimore, 136—139, 1983.
- 4) **Clarkson JG, Altman RD** : Angioid streaks. *Surv Ophthalmol* 26 : 235—246, 1982.
- 5) **Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ** : Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 116 : 414—423, 1993.
- 6) **Pece A, Avanza P, Galli L, Brancato R** : Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina* 17 : 12—16, 1997.
- 7) **Thomas MA, Dickson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS** : Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 101 : 1384—1396, 1994.
- 8) **Ozdek S, Bozan E, Gurelik G, Hasanreisoglu B** : Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol* 42 : 95—100, 2007.
- 9) **Roth DB, Estafanous M, Lewis H** : Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 131 : 390—392, 2001.
- 10) **Fujii GY, Humayun MS, Pieramici DJ, Schachat AP, Au Eong KG, de Juan E Jr** : Initial experience of inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 131 : 90—100, 2001.
- 11) **Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B, et al** : A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic cause. *Arch Ophthalmol* 117 : 327—336, 2000.
- 12) **Greenberg PB, Rogers A, Martidis A, Duker JS, Puliafito CA** : Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization due to angioid streaks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : S 440, 2001.
- 13) **Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, Mat C** : Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 134 : 360—366, 2002.
- 14) **Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA** : Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 135 : 1—6, 2003.
- 15) **Heimann H, Gelisken F, Wachtlin J, Wehner A, Volker M, Foerster MH, et al** : Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243 : 1115—1123, 2005.
- 16) **Jurklics B, Bornfeld N, Schilling H** : Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks—long-term effects. *Ophthalmic Res* 38 : 209—217, 2006.
- 17) **Arias L, Pujol O, Rubio M, Caminal J** : Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 753—757, 2006.
- 18) **Teixeira A, Moraes N, Farah ME, Bonomo PP** : Choroidal neovascularization treated with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand* 84 : 835—836, 2006.
- 19) **Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Ho I, et al** : Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 27 : 897—902, 2007.
- 20) **Rinaldi M, Dell’Omo R, Romano MR, Chiosi F, Cipollone U, Costagliola C** : Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Arch Ophthalmol* 125 : 1422—1423, 2007.
- 21) **Wiegand TW, Rogers AH, McCabe F, Reichel E, Duker JS** : Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularisation in patients with angioid streaks. *Br J Ophthalmol* 93 : 47—51, 2009.
- 22) **Neri P, Salvolini S, Mariotti C, Mercanti L, Celani S, Giovannini A** : Long-term control of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks treated with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 93 : 155—158, 2009.
- 23) **Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al** : Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin) : results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246 : 81—87, 2008.
- 24) **Kovach JL, Schwartz SG, Hickey M, Puliafito CA** : Thirty-two month follow-up of successful treatment of choroidal neovascularization from angioid streaks with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40 : 77—79, 2009.
- 25) **Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S** : Vitreous level of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 115 : 1750—1755, 2008.
- 26) **Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A** : Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody *in vitro*. *Angiogenesis* 7 : 335—345, 2004.
- 27) **Pedersen R, Soliman W, Lund-Andersen H, Larsen M** : Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand* 85 : 526—533, 2007.
- 28) **Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al** : Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration : Subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 144 : 850—857, 2007.