

## 滲出型加齢黄斑変性に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果

上野千佳子, 恵美 和幸, 佐藤 達彦, 南 高正, 中谷恵理子  
井石 涼, 田中 智明, 大浦 嘉仁, 澤田 浩作, 相馬 剛至  
森田 真一, 佐藤 茂, 坂東 肇, 池田 俊英

大阪労災病院勤労者感覚器障害研究センター

### 要 約

**目的:** 滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果を後ろ向きに検討した。

**対象と方法:** 対象は, AMD に対してベバシズマブ(1.0 mg/0.04 ml)を硝子体内投与し, 1年以上経過観察し得た 29 例 29 眼〔狭義 AMD: 19 眼, ポリープ状脈絡膜血管症(PCV): 10 眼〕である。AMD を病変タイプ別およびサイズ別に分類し, 投与前, 3 か月後, 6 か月後, 12 か月後の矯正視力および中心窩網膜厚を測定した。

**結果:** 1 年間でのベバシズマブ平均投与回数は 2.1 回であった。病変タイプ別に検討した結果, logarithmic minimum angle of resolution (logMAR) 視力で 0.2 以上改善した症例は, 狭義 AMD で 5 眼(26.3%), PCV で 1 眼(10.0%)で, PCV 症例において投与前に比べて 1 年後の視力が有意に低下していた( $p=0.032$ )。病変サイズ別に検討した結果, logMAR 視力で 0.2 以

上改善した症例は 1 乳頭径未満の症例で 4 眼(50.0%), 1~3 乳頭径の症例で 1 眼(10.0%), 4 乳頭径以上の症例で 1 眼(9.1%)で, 1~3 乳頭径および 4 乳頭径以上の症例において, 投与前に比べて 1 年後の視力が有意に低下していた( $p=0.028, 0.013$ )。病変タイプ別およびサイズ別, いずれの検討結果においても, 中心窩網膜厚は投与前に比較して有意な変化を認めなかった。

**結論:** AMD に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討した結果, 狭義 AMD 症例, および病変サイズが 1 乳頭径未満の症例において, 1 年後に視力維持できる可能性が示唆された。(日眼会誌 114: 983—988, 2010)

**キーワード:** 加齢黄斑変性, ベバシズマブ, ポリープ状脈絡膜血管症

## Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Age-related Macular Degeneration

Chikako Ueno, Kazuyuki Emi, Tatsuhiko Sato, Takamasa Minami, Eriko Nakatani  
Ryo Iseki, Tomoaki Tanaka, Yoshihito Oura, Kosaku Sawada, Takeshi Soma  
Shin-ichi Morita, Shigeru Sato, Hajime Bando and Toshihide Ikeda

Osaka Rosai Hospital Clinical Research Center for Optical Sensory Organ Disability

### Abstract

**Purpose:** To investigate the efficacy of intravitreal bevacizumab (IVB) for neovascular age-related macular degeneration (AMD).

**Methods:** We conducted a retrospective study of 29 eyes of 29 patients with AMD (19 eyes) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV; 10 eyes), who were followed up at least 1 year after the initial IVB (1.0 mg/0.04 ml). The eyes were classified according to the lesion type and size. Best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness were examined before and 3 months, 6 months and 12 months after the IVB.

**Results:** The mean application times of IVB were 2.1 in 1 year. When classifying the eyes according to the lesion type, BCVA improved in 5 (26.3%) eyes with AMD and 1 (10.0%) eye with PCV by over 0.2 logarithmic minimum angle of resolution (logMAR) units. The BCVA decreased significantly 1 year after the IVB in eyes with PCV ( $p=0.032$ ). When classifying the eyes according to the lesion size, BCVA

improved by over 0.2 logMAR units in the 4 (50.0%) eyes with a size of less than 1 disc diameter, 1 (10.0%) eye with the size of 1 to 3 disc diameters, and 1 (9.1%) eye with the size of over 4 disc diameters. The BCVA decreased significantly 1 year after the IVB in the eyes with the size of 1 to 3 disc diameters and with the size of over 4 disc diameters ( $p=0.028, 0.013$ , respectively). The central retinal thickness did not change significantly at any time point compared to that before the IVB.

**Conclusions:** These results suggest that IVB may be efficacious in preserving visual acuity in AMD eyes and in eyes with the size of less than 1 disc diameter.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114: 983—988, 2010)

**Key words:** Age-related macular degeneration, Bevacizumab, Polypoidal choroidal vasculopathy

別刷請求先: 591-8025 堺市北区長曾根町 1179-3 大阪労災病院眼科 恵美 和幸 E-mail: kazuemi@orh.go.jp  
(平成 21 年 11 月 16 日受付, 平成 22 年 5 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuyuki Emi, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Rosai Hospital, 1179-3 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka-fu 591-8025, Japan

(Received November 16, 2009 and accepted in revised form May 13, 2010)

## I 緒 言

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) は、高齢者の視覚障害の原因として近年最も注目されている疾患の一つである。AMD は萎縮型と滲出型に分類され、滲出型 AMD に対しては、1982 年に macular photocoagulation study によって網膜光凝固の有効性が報告されたが<sup>1)</sup>、網膜光凝固を中心窩下や傍中心窩病変に対して施行すると視力予後が不良であるため、これらの病変に対してはさまざまな治療法が開発されてきた。

新生血管抜去術や黄斑移動術などの手術療法は、その有効性が報告されているものの手術手技が煩雑で、また、網膜剥離などの重篤な術後合併症が発生しうることなどから<sup>2)3)</sup>、本治療を選択する症例は限られていた。本邦では、2004 年に中心窩下脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) を伴う AMD に対して光線力学的療法 (photodynamic therapy : PDT) が開始されて以来、PDT は急速に広まり、既に PDT がより効果的な病態についても報告されている<sup>4)5)</sup>。すなわち、PDT は CNV 病変を伴う狭義 AMD に比較してポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy : PCV) に対してより効果的であり<sup>5)~7)</sup>、狭義 AMD を中心とした PDT に反応しにくい病態に対するさらなる治療法の開発が期待されていた。

ベバシズマブ (アバスタチン<sup>®</sup>) は血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体で、VEGF のすべてのアイソフォームを抑制する。本邦のみならず全世界において、ベバシズマブの使用は転移性結腸癌などの悪性腫瘍に対する静脈投与に限られているが、眼科領域でも広く適応外 (off-label) で使用されており、増殖糖尿病網膜症<sup>8)</sup>、網膜静脈閉塞に伴う黄斑浮腫<sup>9)10)</sup>、および未熟児網膜症<sup>11)</sup> などにおける血管新生抑制、黄斑浮腫抑制の効果が報告されている。滲出型 AMD においても CNV 形成における VEGF の関与が報告されており<sup>12)~14)</sup>、AMD に対するベバシズマブ硝子体内投与の短期的な有効性についても報告されている<sup>15)~17)</sup>。

今回我々は、中心窩および傍中心窩病変をもつ滲出型 AMD に対してベバシズマブ硝子体内投与を施行し、1 年間の経過観察期間におけるその効果を AMD の病変タイプおよびサイズ別に検討したので報告する。

## II 実験方法

本研究は、大阪労災病院 (当院) 院内倫理審査委員会の承認を受け、患者本人に十分な説明を行ったうえで、書面にて同意を得たのち施行した。

対象は、2006 年 8 月から 2007 年 12 月に、当院眼科にて中心窩および傍中心窩病変をもつ滲出型 AMD に

対してベバシズマブの初回硝子体内投与を施行した症例 59 例 59 眼の中で、12 か月以上経過観察可能であった 29 例 (女性 7 例、男性 22 例) 29 眼である。対象の年齢は、 $75.0 \pm 7.0$  歳 (平均値  $\pm$  標準偏差) であった。なお、観察期間中に他の治療へ転換した症例、白内障以外に他の眼内病変を有する症例、内眼手術を施行した症例については本研究対象から除外した。

検討方法は、ベバシズマブ投与前にフルオレセイン蛍光眼底造影検査 (fluorescein angiography : FA) およびインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査 (indocyanine green angiography : IA) で AMD の病変タイプおよびサイズを評価し、ベバシズマブ投与前、3 か月後、6 か月後、12 か月後の矯正視力および中心窩網膜厚について後ろ向きに検討した。矯正視力は、ランドルト環を用いて小数視力を測定し、logarithmic minimum angle of resolution (logMAR) 視力に変換して統計処理を行った。中心窩網膜厚は光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) (OCT 3000, Zeiss-Humphrey, Dublin, CA) を用いて測定した後、内蔵のソフトで計測した。病変サイズは FA を基準に測定し、過蛍光を示す部分、および網膜色素上皮剥離、網膜下出血を認めるものはその範囲も含め、さらに、PCV については異常血管網も含めた。

ベバシズマブの硝子体内投与は、外来処置室にて 4% キシロカイン (塩酸リドカイン) 点眼と 0.025% PA ヨード (ポリビニルアルコールヨウ素) 点眼で投与眼を麻酔、消毒したのち、29 ゲージ針にて角膜輪部から 3.5 mm の位置より 0.1 mg (0.04 ml) を投与して行った。投与後、1 週間、1 か月、2 か月、3 か月に再診し、中心窩網膜厚の増加を認めた症例については再投与を施行した。再投与を施行した症例に関しては、初回投与後と同様の間隔で再診し、再投与しなかった症例は約 3 か月ごとの経過観察を行った。

有意差検定は SPSS ソフト (SigmaStat : Systat Software, Inc.) を用いて行った。対応のある 3 群間以上での比較は One way repeated measures analysis of variance (正規分布している場合)、もしくは Friedman repeated measures analysis of variance on ranks (正規分布していない場合) を用いて検定した。対応のない 3 群間以上での比較は、One way analysis of variance (正規分布している場合)、Kruskal-Wallis one way analysis of variance on ranks (正規分布していない場合) を用いて検定した。また、対応のない 2 群間での比較は、t-test (正規分布している場合) もしくは Mann-Whitney rank sum test (正規分布していない場合) を用いて検定した。p < 0.05 で有意差ありと判定した。

## III 結 果

中心窩および傍中心窩病変をもつ滲出型 AMD 症例 29 例 29 眼に対して、ベバシズマブ硝子体内投与を施行

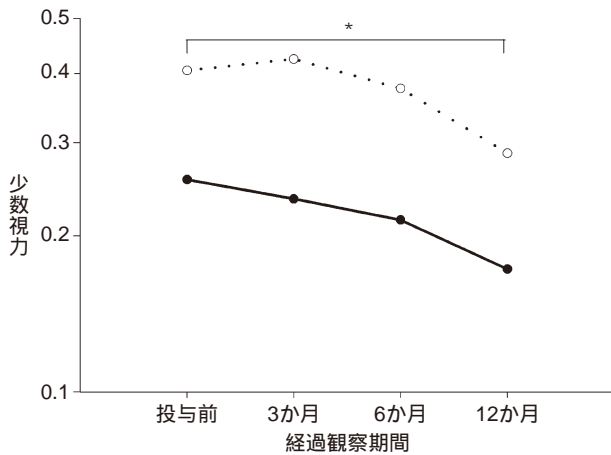


図 1 病変タイプ別に検討したベバシズマブ投与前後の視力変化。  
横軸は経過観察期間，縦軸は小数換算矯正視力。●：狭義 AMD (n=19)，○：polypoidal choroidal vasculopathy (n=10)。\*：p<0.05。  
AMD：age-related macular degeneration.

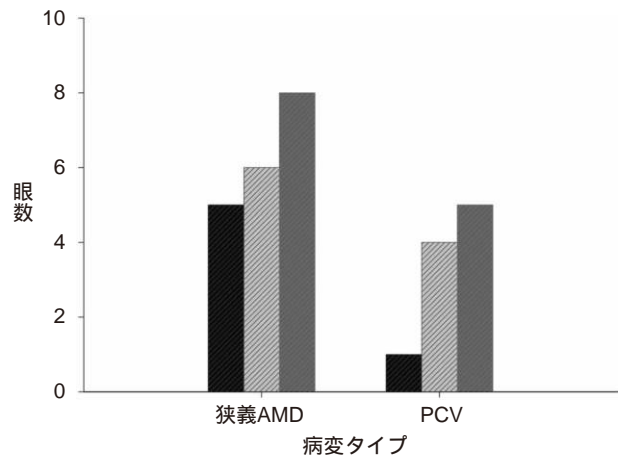


図 3 病変タイプ別に検討した視力予後。  
横軸は病変タイプ，縦軸は眼数。■：logarithmic minimum angle of resolution 視力 0.2 以上改善，▨：変化なし，■：悪化。AMD：age-related macular degeneration，PCV：polypoidal choroidal vasculopathy.

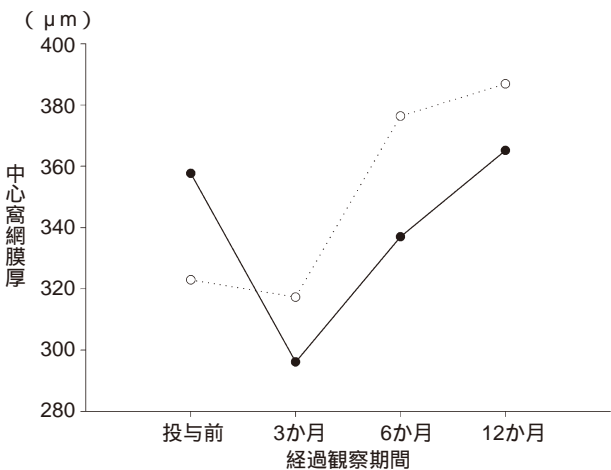


図 2 病変タイプ別に検討したベバシズマブ投与前後の中心窩網膜厚変化。  
横軸は経過観察期間，縦軸は中心窩網膜厚。●：狭義 AMD (n=19)，○：polypoidal choroidal vasculopathy (n=10)。  
AMD：age-related macular degeneration.

した。1 年の経過観察期間中，全症例におけるベバシズマブの平均投与前回数は 2.1 回 (1~5 回) で，複数回投与前症例における前回投与前からの投与前間隔は平均 5.0 か月であった。なお，今回の検討では，経過観察中にすべての症例において局所および全身合併症を認めなかった。

AMD を病変タイプ別に分類すると，狭義 AMD が 19 眼，PCV が 10 眼であった。病変タイプ別にベバシズマブの投与前効果を検討した結果 (図 1~3)，狭義 AMD の小数換算平均視力は，投与前 0.25，12 か月後 0.17，平均中心窩網膜厚は，投与前 358 μm，12 か月後 365 μm であった。logMAR 視力で 0.2 以上改善した症例は 5

眼，不変であった症例は 6 眼，悪化した症例は 8 眼であった。PCV の小数換算平均視力は，投与前 0.40，12 か月後は 0.28，平均中心窩網膜厚は，投与前 323 μm，12 か月後 387 μm であった。視力改善した症例は 1 眼，不変であった症例は 4 眼，悪化した症例は 5 眼であった。

ベバシズマブ投与前の視力および中心窩網膜厚は，狭義 AMD 症例と PCV 症例の間で有意差を認めなかった。ベバシズマブ投与前後の視力変化および中心窩網膜厚変化を統計学的に検討した結果，視力変化は PCV で有意差を認め (p=0.032)，投与前に比べて 1 年後の視力が有意に低下していた (Holm-Sidak method；p<0.05)。一方，中心窩網膜厚変化は，狭義 AMD において 4 群間 (ベバシズマブ投与前，投与前 3，6，12 か月後) で有意差を認めたが (p=0.012)，投与前に比較して，いずれの時点 (投与前 3，6，12 か月後) においても有意な改善もしくは悪化を認めなかった。

次に，AMD を病変サイズ別に分類すると，1 乳頭径未満の症例は 8 眼，1 乳頭径以上 4 乳頭径未満 (3 乳頭径) の症例は 10 眼，4 乳頭径以上の症例は 11 眼であった。病変サイズ別にベバシズマブの投与前効果を検討した結果 (図 4~6)，病変サイズが 1 乳頭径未満の症例の小数換算平均視力は，投与前 0.30，12 か月後 0.35，平均中心窩網膜厚は，投与前 314 μm，12 か月後 323 μm であった。視力改善した症例は 4 眼，不変であった症例は 2 眼，悪化した症例は 2 眼であった。1~3 乳頭径の症例の小数換算平均視力は，投与前 0.23，12 か月後 0.15，平均中心窩網膜厚は，投与前 378 μm，12 か月後 433 μm であった。視力改善した症例は 1 眼，不変であった症例は 4 眼，悪化した症例は 5 眼であった。4 乳頭径以上の症例の小数換算平均視力は，投与前 0.36，12 か月後 0.19，平均中心窩網膜厚は，投与前 339 μm，12 か月

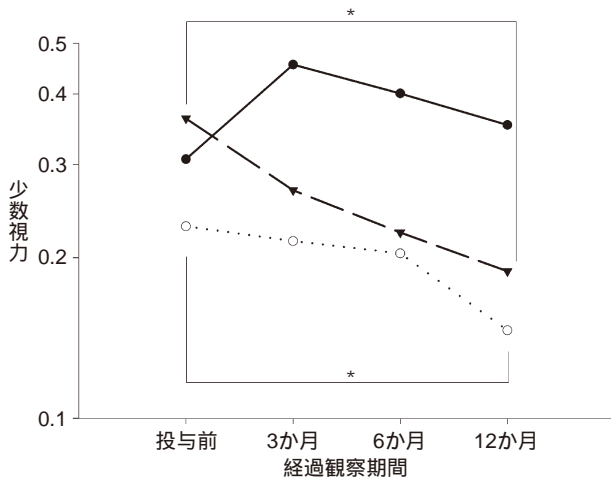


図 4 病変サイズ別に検討したベバシズマブ投与前後の視力変化。  
横軸は経過観察期間、縦軸は小数換算矯正視力。●：1乳頭径未満 (n=8), ○：1~3乳頭径 (n=10), ▼：4乳頭径以上 (n=11)。\*：p<0.05。

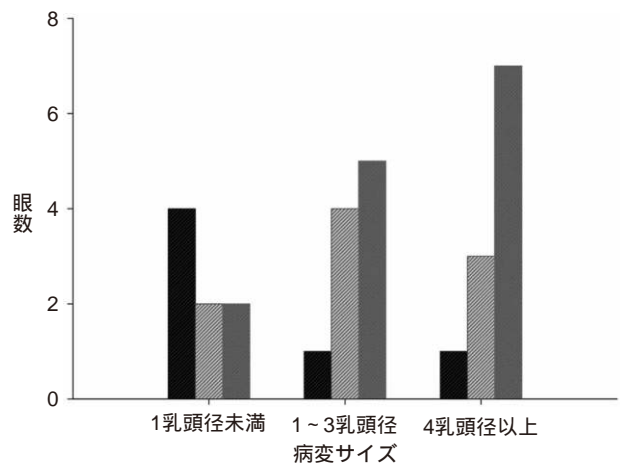


図 6 病変サイズ別に検討した視力予後。  
横軸は病変サイズ、縦軸は眼数。■：logarithmic minimum angle of resolution 視力 0.2 以上改善, ▨：変化なし, ■：悪化。

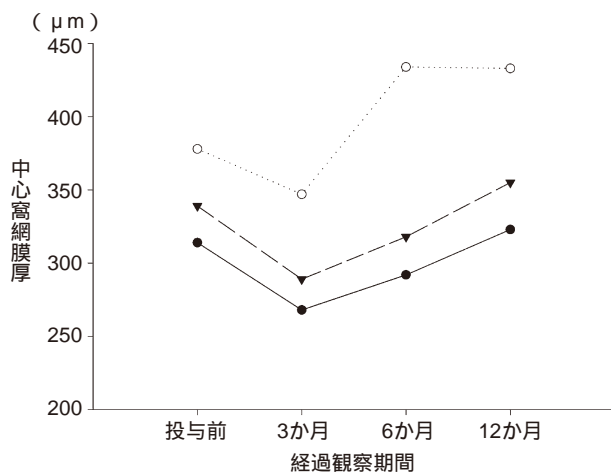


図 5 病変サイズ別に検討したベバシズマブ投与前後の中心窩網膜厚変化。  
横軸は経過観察期間、縦軸は中心窩網膜厚。●：1乳頭径未満 (n=8), ○：1~3乳頭径 (n=10), ▼：4乳頭径以上 (n=11)。

後 355 μm であった。視力改善した症例は 1 眼、不変であった症例は 3 眼、悪化した症例は 7 眼であった。

ベバシズマブ投与前の視力および中心窩網膜厚は、異なる病変サイズ間で有意差を認めなかった。ベバシズマブ投与前後の視力変化および中心窩網膜厚変化を統計学的に検討した結果、視力変化は病変サイズが 1~3 乳頭径および 4 乳頭径以上の群で有意に低下し (1~3 乳頭径：p=0.028, 4 乳頭径以上：p=0.013), 投与前に比べて 1 年後の視力が有意に低下していた (1~3 乳頭径：Holm-Sidak method；p<0.05, 4 乳頭径以上：Dunn's method；p<0.05)。中心窩網膜厚変化はいずれの群においても有意差を認めなかった。

#### IV 考 按

本研究では、AMD を病変タイプおよびサイズ別に分類して、1 年の経過観察期間で、ベバシズマブ硝子体内投与による治療効果を検討した。得られた代表的な結果は、① 病変タイプ別に検討した結果、PCV 症例で有意な視力低下が認められた、② 病変サイズ別に検討した結果、1 乳頭径以上の病変サイズを有する症例で有意な視力低下が認められた、③ 病変タイプおよびサイズ別、いずれの検討結果においても、中心窩網膜厚は投与前に比較して有意な変化を認めなかった。

CNV を有する狭義 AMD 患者の視力は、自然経過とともに低下する<sup>18)</sup>。また、PCV 患者の視力は、半数の患者の視力予後は比較的良好であるが、残り半数の患者の視力予後は不良であると報告されている<sup>19)</sup>。本研究において、AMD を病変タイプ別に分類してベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討したところ、PCV 症例で有意な視力低下を認めたが、狭義 AMD 症例では有意差は認められなかった。これらの結果から、ベバシズマブは狭義 AMD に対して、長期的に視力低下を抑制するのに効果的である可能性が示唆された。

Bashshur ら<sup>20)</sup>は、狭義 AMD に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討し、1 年後の視力改善が得られたとしている。一方で、Gomi ら<sup>21)</sup>は、PCV に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討し、3 か月後に有意な視力改善は得られなかったと報告している。本研究では、狭義 AMD および PCV いずれにおいても有意な視力改善は得られなかったが、logMAR 視力で 0.2 以上改善した 6 眼中 5 眼が狭義 AMD 症例であり、また、PCV 症例で有意な視力低下が認められたことから、これら既報に準じる結果となった。

ベバシズマブの病変タイプ別の効果の違いに関する機序について、ベバシズマブの組織透過性が報告されている。ベバシズマブはヒト化モノクローナル抗体で比較的大きな分子量(149 kDa)であるため、内境界膜を越えて網膜内に浸透しないのではないかと報告されている<sup>22)</sup>。

一方で、電気生理学的検討に基づき、ベバシズマブは網膜内に浸透するという報告もある<sup>23)</sup>が、PCV に関しては網膜色素上皮下に病変をもつため、ベバシズマブが病変部までより透過しにくい可能性が考えられ、Gomi らや本研究の結果につながった可能性が示唆される。

次に、AMD を病変サイズ別に分類してベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討したところ、病変サイズが 1~3 乳頭径および 4 乳頭径以上の症例で有意な視力低下を示した。一方で、1 乳頭径未満の症例では 1 年後の平均視力が投与前視力を維持していた。さらに、log-MAR 0.2 以上視力改善した 6 眼中 4 眼は 1 乳頭径未満の症例であった。病変サイズ別の検討に関して、Bashshur ら<sup>24)</sup>は、中心窩 AMD に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討し、24 か月の経過観察期間で、最大病変直径が 3,500  $\mu\text{m}$  未満の症例では有意な視力改善が得られたが、3,500  $\mu\text{m}$  以上の症例では有意差はなかったと報告している。本研究結果もこの検討結果と同様の傾向を示し、ベバシズマブは病変サイズが小さい症例に対して、長期的に視力低下を抑制するのに効果的である可能性が示唆された。

本研究においては、視力および中心窩網膜厚ともに、いずれの病変タイプおよびサイズにおいても有意な改善を認めなかったが、既報では短期的(3 か月)<sup>15)~17)</sup>および長期的(1 年)<sup>20)</sup>にも改善を認めた報告がなされている。既報と本研究結果の相違の原因について明確な根拠はないが、本研究では既報に比較してベバシズマブの投与回数が少ないことが可能性として考えられる。Avery ら<sup>15)</sup>は初回投与後に黄斑浮腫、網膜下液、色素上皮剝離が消失していなければ、1 か月後に追加投与しているし、Spaide ら<sup>16)</sup>や Bashshur ら<sup>17)</sup>は初回投与から毎月合計 3 回投与している。また、Bashshur ら<sup>17)</sup>の 1 回投与量は 2.5 mg と本研究の 2.5 倍である。一方、本研究では、初回投与後 1 か月ごとに再診し、OCT 上中心窩網膜厚の増加を認めた症例については再投与を施行しているが、黄斑浮腫や網膜下液が残存していても改善を認める症例については再投与を行っておらず、結果、1 年間での平均投与回数が 2.1 回と他の報告に比較して少なく、どの病変タイプおよびサイズにおいても有意な改善が得られない結果となった可能性が考えられる。

一方で、ベバシズマブの投与回数に関して Nomoto ら<sup>25)</sup>は、家兎を用いた実験において、1 回のベバシズマブ硝子体内投与で、有効濃度のベバシズマブが約 3 か月間網膜内で維持されると報告している。つまり、短期成績に関する既報<sup>15)~17)</sup>のように、ベバシズマブを毎月投与す

る必要はないのかもしれない。実際、Bashshur ら<sup>20)</sup>は、1 年間で平均 3.4 回の硝子体内投与で有意な視力改善が得られたと報告している。ただし、Bashshur ら<sup>20)</sup>の 1 回投与量は 2.5 mg で、また、投与初期は Avery ら<sup>15)</sup>と類似した基準で再投与している。これらの結果から、適切な投与回数や投与量、再投与基準などについて、今後も検討が必要であると考えられる。

今回の研究では、ベバシズマブ硝子体内投与に伴う局所および全身合併症は認めなかったが、これまでの報告では、血圧上昇、脳梗塞などの報告があり<sup>26)</sup>、基礎疾患を有していることの少なくない高齢者の割合が多い、AMD 患者に対するベバシズマブの使用に関しては、十分な注意が必要である。また、ベバシズマブの硝子体内投与はそもそも適応外使用であり、ベバシズマブ自体に起因する可能性が考えられる重度眼内炎症についても報告されている<sup>27)</sup>。本邦では、中心窩下 CNV を伴う AMD に対して、2008 年にベガプタニブ(マクジェン<sup>®</sup>)、2009 年にラニズマブ(ルセンチス<sup>®</sup>)の眼内投与が認可されており、これらの薬剤の有効性がベバシズマブと同等以上ならば、AMD に対してはこれらの薬剤を使用すべきかもしれない。今後、これらの薬剤の治療効果との比較検討も必要である。

以上、本研究では AMD に対するベバシズマブ硝子体内投与の効果を検討した。今回の検討は、少数例での 1 年間の検討であるが、狭義 AMD 症例、病変サイズが 1 乳頭径未満の症例については、ベバシズマブの硝子体内投与が視力維持に効果的である可能性が示唆された。しかし、それ以外の症例に関しては今回の治療プロトコルでは十分な効果が得られず、また、観察期間中に他の治療へ転換した症例などは対象外となるなど、検討方法に少なからず偏りがあり、適切な投与回数や投与量、再投与基準などについて、今後もさらなる検討が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) **Macular photocoagulation study group** : Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy : Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 109 : 1109—1114, 1991.
- 2) **Ninomiya Y, Lewis JM, Hasegawa T, Tano Y** : Retinotomy and foveal translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes. Am J Ophthalmol 122 : 613—621, 1996.
- 3) **Ohji M, Fujikado T, Kusaka S, Hayashi A, Hosohata J, Ikuno Y, et al** : Comparison of three techniques of foveal translocation in patient with subfoveal choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 132 : 888—896, 2001.
- 4) **Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group** : Japanese age-related

- macular degeneration trial : 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 136 : 1049—1061, 2003.
- 5) **Ogino T, Takeda M, Imaizumi H, Okushiba U** : Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in Japanese patients : results after one year. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 210—215, 2007.
  - 6) **Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y, et al** : One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 115 : 141—146, 2008.
  - 7) 齋藤昌晃, 永山 大, 飯田知弘 : ポリプ状脈絡膜血管症に対する光線力学的療法の長期成績. *日眼会誌* 113 : 792—799, 2009.
  - 8) **Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al** : Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113 : 1695—1705, 2006.
  - 9) **Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW Jr, et al** : Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 29 : 913—925, 2009.
  - 10) **Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW Jr, et al** : Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 28 : 1325—1337, 2008.
  - 11) **Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojyo H, Sato T, et al** : Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity : a pilot study. *Br J Ophthalmol* 90 : 1450—1455, 2008.
  - 12) **Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S** : Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 1929—1934, 1996.
  - 13) **Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT** : Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 81 : 154—162, 1997.
  - 14) **Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY** : Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 108 : 705—710, 2001.
  - 15) **Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ** : Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113 : 363—372. e5, 2006.
  - 16) **Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al** : Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 26 : 383—390, 2006.
  - 17) **Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Noureddin BN** : Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 142 : 1—9, 2006.
  - 18) **Shah AR, Del Priore LV** : Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116 : 1901—1907, 2009.
  - 19) **Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al** : Polypoidal choroidal vasculopathy : natural history. *Am J Ophthalmol* 133 : 639—648, 2002.
  - 20) **Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Noureddin BN** : Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration : a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 145 : 249—256, 2008.
  - 21) **Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Oshima Y, Kamei M, et al** : Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 92 : 70—73, 2008.
  - 22) **Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V, et al** : Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125 I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 27 : 536—544, 1999.
  - 23) **Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemle E, Lewis GP, et al** : Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26 : 262—269, 2006.
  - 24) **Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Noureddin BN** : Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration : the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol* 148 : 59—65. e1, 2009.
  - 25) **Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, Kimura E, Fujii S, Shinomiya K, et al** : Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 4807—4813, 2009.
  - 26) **Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, Ikuno Y, Oshima Y, et al** : Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 86 : 372—376, 2008.
  - 27) **Sato T, Emi K, Ikeda T, Bando H, Sato S, Morita S, et al** : Severe intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmology* 117 : 512—516, 2010.