

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する ベバシズマブ硝子体内投与の中期成績

小野 葵, 福田 恒輝, 山下 彩奈, 白神千恵子, 山地 英孝, 白神 史雄

香川大学医学部眼科学講座

要 約

目的: 網膜中心静脈閉塞症に対するベバシズマブ硝子体内投与 (IVB) の中期成績の検討。

対象と方法: ベバシズマブ 1.25 mg を硝子体内投与し, 最終投与から 6 か月以上経過観察できた黄斑浮腫を伴う網膜中心静脈閉塞症 22 例 22 眼。投与前, 投与後 1 週, 3 か月, 以降 3 か月ごとに視力, 光干渉断層計による中心窩網膜厚を比較した。

結果: 最終 IVB からの平均観察期間は 12.5 か月 (6~30 か月) であった。平均視力 (投与前 0.72 ± 0.46 : 平均値 \pm 標準偏差) は 1 週後 (0.47 ± 0.47 , $p = 0.0002$) で

改善したが, 最終的 (0.73 ± 0.67 , $p = 1.0$) に有意な改善は認めなかった。中心窩網膜厚は, 1 週後, 最終ともに有意な改善を示した。虚血型, 非虚血型によって, 視力, 黄斑浮腫の改善に違いはみられなかった。

結論: IVB は網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の初回治療として考慮すべきである。(日眼会誌 115: 382—385, 2011)

キーワード: ベバシズマブ硝子体内投与, 黄斑浮腫, 網膜中心静脈閉塞症

Medium-term Effects of Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion

Aoi Ono, Koki Fukuda, Ayana Yamashita, Chieko Shiragami
Hidetaka Yamaji and Fumio Shiraga

Department of Ophthalmology, Kagawa University Faculty of Medicine

Abstract

Purpose: To report the medium term effects of intravitreal injection of bevacizumab for central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema.

Patients and Methods: Twenty-two eyes of 22 patients receiving intravitreal injections of 1.25 mg/0.05 ml of bevacizumab (IVB) were included. All patients were followed up for 6 months or longer after the final IVB. The visual acuity and central retinal thickness (CRT) were measured at baseline, one week and every three months after the first IVB.

Results: The mean follow-up after the final IVB was 12.5 months (6-30 months). The mean visual acuity (baseline: 0.63 ± 0.39) temporarily improved at one week (0.38 ± 0.33 ; $p = 0.0002$), but there was no significant visual improvement at the final visit

(0.73 ± 0.67 ; $p = 1.0$). The mean CRT significantly decreased at one week, three months and six months after IVB and at the last visit. There were no differences in either visual or anatomical outcomes between the ischemic type and non-ischemic type.

Conclusion: Intravitreal injections of bevacizumab should be initially considered as a possible treatment in eyes with macular edema associated with central retinal vein occlusion.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 382—385, 2011)

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

I 緒 言

網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion:

CRVO) に伴う黄斑浮腫は視力低下の原因となる合併症である¹⁾。これまでに, 黄斑浮腫に対する治療としてはグリッド光凝固²⁾, トリアムシノロンアセトニド (TA)

別刷請求先: 761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部眼科学講座 小野 葵
(平成 22 年 3 月 1 日受付, 平成 22 年 10 月 14 日改訂受理) E-mail: to3o84@yahoo.co.jp

Reprint requests to: Aoi Ono, M. D. Department of Ophthalmology, Kagawa University Faculty of Medicine, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa-ken 761-0793, Japan

(Received March 1, 2010 and accepted in revised form October 14, 2010)

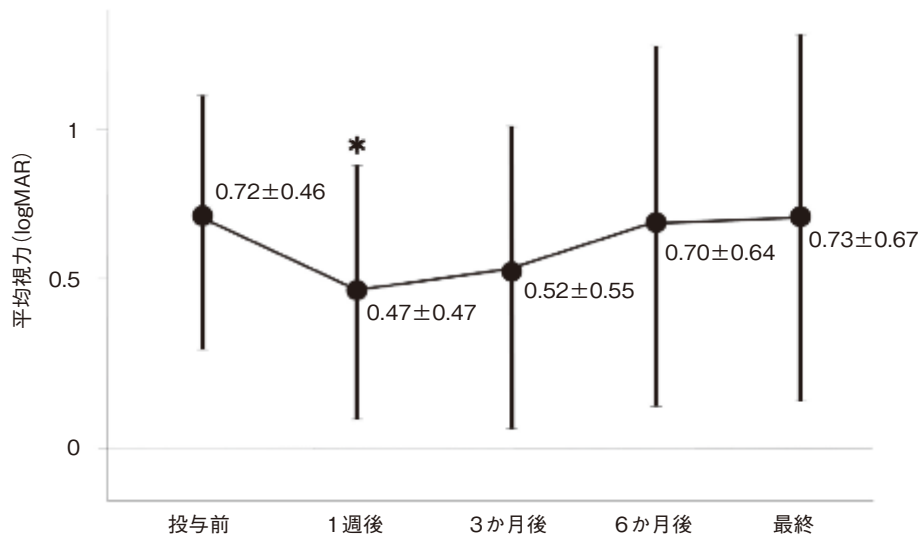


図 1 平均視力の推移.

投与前に比べ、ベバシズマブ投与後1週で有意に平均視力の改善を認めたが、3か月、6か月、最終視力においては有意な改善は認めなかった。

* : 有意差あり ($p < 0.05$), 対応のある t 検定 (Bonferroni 法による調整後).

logMAR : logarithmic Minimum Angle of Resolution.

の後部テノン嚢下注射または硝子体内注入³⁾⁴⁾、硝子体手術⁵⁾などが行われてきたが、効果が一時的であったり、眼圧上昇、白内障などの合併症や、施行可能な施設の制限といった問題があった。

CRVO に併発する黄斑浮腫の発症に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) が関与しており、近年抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ (Avas-tin®, 米国 Genentech 社) の硝子体内注入が、黄斑浮腫に有効かつ安全であると報告されている。今までベバシズマブの硝子体内投与に関しての短期的な効果については報告^{6)~9)}があるが、投与後の中期的な成績の報告は少ない。そこで今回我々は CRVO に伴う黄斑浮腫に対し、ベバシズマブ硝子体内投与を行い、その中期成績を検討した。

II 対象と方法

2006年8月~2008年8月に、香川大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会の承認と患者の同意が得られ、ベバシズマブ 1.25 mg/0.05 ml を硝子体内注入 (IVB) した黄斑浮腫を伴う CRVO 22 例 22 眼を対象とした。全例、最終投与から6か月以上経過観察が可能であった、男性 12 例 12 眼、女性 10 例 10 眼、平均年齢は 63.6 歳 (32~86 歳)、IVB までの平均罹病期間は 2.0 か月 (1~10 か月)、初回 IVB からの観察期間は平均 15.8 か月 (6~30 か月)、最終 IVB からの観察期間は平均 12.5 か月 (6~30 か月) であった。IVB 前のフルオレセイン蛍光眼底造影検査において、虚血型 10 眼、非虚血型 12 眼であった。虚血型は既報¹⁰⁾に従いフルオレセイン蛍光眼底造影検査で 10 乳頭面積以上の無灌流域を認めたもの

とした。IVB 前のフルオレセイン蛍光眼底造影検査において、出血が多く判定不能の症例に関しては、経過中に再度フルオレセイン蛍光眼底造影検査を施行し、虚血型・非虚血型に分類し、非虚血型に対しては汎網膜光凝固術を施行した。

IVB 投与前、投与後 1 週、3 か月、以降 3 か月ごとに視力、光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) による中心窩網膜厚 (central retinal thickness : CRT) の測定を行い検討した。視力は最終視力が 0.2 以上か、もしくは logMAR 値 (logarithmic Minimum Angle of Resolution 値) で 0.2 以上の改善を認めた場合を視力改善とし、CRT が 300 μm 以下に改善したものを黄斑浮腫改善とした。CRT に明らかな増悪を認めた場合に原則としてベバシズマブの再投与を行う方針としたが、患者の希望が得られなかった場合は行わなかった。この場合においても、最終投与より 6 か月以上経過観察できなかった症例は除外した。

視力は少数視力を logMAR 値に換算し、CRT は光干渉断層計 (OCT 3000, Carl Zeiss Meditec 社) を用いて測定した。統計的解析はデータの尺度によって対応のある t 検定および Pearson の χ^2 検定を用いた。また、多重性の調整には Bonferroni 法を使用し、有意水準は 5% とした。

III 結 果

図 1 に視力の経過を示す。平均 logMAR 値は投与前 0.72 ± 0.46 (平均値 \pm 標準偏差)、IVB 後 1 週で 0.47 ± 0.47 ($p = 0.0002$) と投与前に比べ有意に改善した。しかし、3 か月で 0.52 ± 0.55 ($p = 0.08$)、6 か月で 0.70 ± 0.64

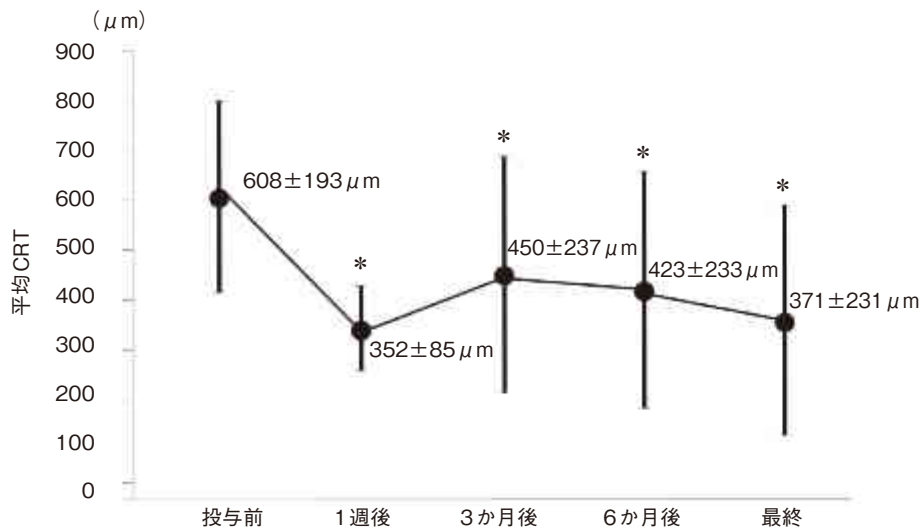


図 2 平均 CRT の推移.

ベバシズマブ投与前に比べ、投与後1週、3か月、6か月、最終で有意に中心窩網膜厚の改善を認めた。

* : 有意差あり ($p < 0.05$), 対応のある t 検定 (Bonferroni 法による調整後).

CRT : central retinal thickness (中心窩網膜厚).

表 1 視力改善, 黄斑浮腫改善における虚血型と非虚血型との比較

	虚血型	非虚血型	計
視力改善	4/10(40%)	5/12(42%)	9/22(41%)
黄斑浮腫改善	6/10(60%)	7/12(58%)	13/22(59%)

表 2 投与回数別の視力改善と黄斑浮腫改善

投与回数	眼数	視力改善	黄斑浮腫改善
1回	12	5/12(42%)	8/12(67%)
2回	6	2/6(33%)	3/6(50%)
3回以上	4	2/4(50%)	2/4(50%)

($p = 1.0$), 最終視力は 0.73 ± 0.67 ($p = 1.0$) であり, 投与前と比較して有意差を認めなかった (対応のある t 検定: Bonferroni 法による調整後).

図 2 に平均 CRT の経過を示す. 平均 CRT は投与前 $608 \pm 193 \mu\text{m}$ (平均値 \pm 標準偏差), IVB 後 1 週 $352 \pm 85 \mu\text{m}$ ($p < 0.0001$), 3 か月 $450 \pm 237 \mu\text{m}$ ($p = 0.02$), 6 か月 $423 \pm 233 \mu\text{m}$ ($p = 0.005$), 最終 $371 \pm 231 \mu\text{m}$ ($p = 0.003$) と, いずれの時点においても投与前に比べて有意に CRT の減少を認めた (対応のある t 検定: Bonferroni 法による調整後).

虚血型と非虚血型の間には, 視力改善, 黄斑浮腫改善のいずれにおいても有意差を認めなかった (χ^2 検定) (表 1). 全体としては, 視力改善は 41%, 黄斑浮腫改善は 59% であった.

なお, 投与回数は, 1 回 12 眼, 2 回 6 眼, 3 回以上 4 眼で, 平均 1.8 回であった. これら投与回数別に視力改善, 黄斑浮腫改善を検討したが, 投与回数間でこれらに大きな違いはみられなかった (表 2).

IV 考 按

CRVO は予後不良な疾患とされているが, 発症時の視力により自然経過での視力予後が異なるという The Central Retinal Vein Occlusion Study の報告¹⁾がある.

この報告では発症時視力が 0.5 以上と良好群において, 視力が維持できたものは 65% であり, 35% は視力低下したと報告している. 発症時視力が 0.1~0.5 と中間群においては視力向上したものが 19%, 維持したものが 44%, 発症時視力が 0.1 未満と不良群では 80% が視力不良のままであったと報告している. 今回のデータを同様に分類し検討してみると, 視力良好群では 80% (5 眼中 4 眼) が視力を維持しており, 中間群では 33% (12 眼中 4 眼) が 0.5 以上へ視力改善した. また, 視力不良群においては 60% (5 眼中 3 眼) が 0.2 まで視力改善が得られた. CRVO に伴う黄斑浮腫に対し発症早期に IVB を施行することにより, 自然経過に比べ視力予後を改善できる可能性がある.

また, The Central Retinal Vein Occlusion Study では, CRVO に伴う黄斑浮腫に対するグリッド光凝固の効果を報告している²⁾. 無作為前向き試験で 3 年間の経過の結果, グリッド光凝固は無治療群に比べ黄斑浮腫の改善に効果があったが, 最終視力は無治療群と差がなかったと報告している. 一方トリウムシノロンの硝子体内注入は, 黄斑浮腫に対する効果の持続は 2 か月であり, 治療開始から 1 年後では有意な視力改善は得られなかったという報告がある³⁾. また, トリウムシノロン硝子体内注入では, 白内障や, 眼圧上昇といった合併症の

問題があった⁴⁾。今回 IVB 後の最終視力において(初回投与からの平均観察期間:15.8 か月)有意な視力改善は得られず, IVB の効果持続は 2 か月程度であり, 視力, 効果の持続期間に関してはトリアムシロン硝子体内注入と同様の結果となった。しかし, 眼圧上昇したものは 22 眼中 1 眼のみであった。この症例の眼圧上昇は投与後 5 か月で認め, IVB との因果関係は不明であり, IVB は眼圧上昇のリスクは低いと考えられる。

CRVO に伴う黄斑浮腫において IVB は浮腫の改善効果はあるが, 最終視力が 0.2 以上か logMAR 値で 0.2 以上の改善が得られたのは約 40% であった。すなわち, IVB は浮腫の改善効果が期待できるものの視力改善には必ずしも結びつかなかった。その理由については明らかではないが, CRVO においては浮腫のみならず循環障害も視力低下に関与しており, そのことが関係しているのかもしれない。さて, 今回の検討では, IVB 後 1 週で平均視力は投与前に比べ改善を認めたが, 投与後 3 か月では有意な改善がなかった。IVB の効果は 2 か月程度持続し, その後効果は減弱していくという報告⁶⁾があり, 我々の検討でも視力に関しては同様の結果であった。しかし, 黄斑浮腫に関しては, 視力と異なり, 投与前に比べどの時点でも有意に改善していた。このことは CRVO の視力低下には, 黄斑浮腫だけではなくそれ以外の因子も関与していることを示唆する。また, 浮腫が再発するも患者の希望が得られず, 最終投与から当院で 6 か月経過観察することができなかった症例は除外されており, 視力改善, 黄斑浮腫改善率は, 実際には今回の結果よりも低い可能性がある。

予後の異なることが知られている虚血型と非虚血型において, 視力改善・黄斑浮腫改善を検討したが, 両者間に有意差はなく, タイプによって IVB の効果が異なることはなかった。

加齢黄斑変性では抗 VEGF 薬(ラニズマブまたはベガブタニブ)の硝子体内注入は 4 週~6 週ごとに治療を続けるというのが基本であり, CRVO においてもこれと同様の方法で行えば, 最終的に視力改善が得られる可能性がある。実際に 3 回以上投与を繰り返した症例でも, 視力, 黄斑浮腫いずれにおいても 50% は改善しており, 今後, 投与間隔, 投与回数に関する検討が必要である。いずれにしても予後不良な CRVO において, IVB は初回治療として試みる価値のある治療法である。

文 献

- 1) Chen JC, Klein ML, Watzke RC, Handelman IL,

- Robertson JE : Natural course of perfused central retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 30 : 21—24, 1995.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) SCORE Study Research Group : A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion : The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 127 : 1101—1114, 2009.
- 5) Nomoto H, Shiraga F, Yamaji H, Kageyama M, Takenaka H, Baba T, et al : Evaluation of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion by indocyanine green videoangiography and image analysis. *Am J Ophthalmol* 138 : 612—619, 2004.
- 6) Hus J, Kaiser RS, Sivalingam A, Sivalingam A, Abraham P, Fineman MS, et al : Intravitreal bevacizumab(Avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina* 27 : 1013—1019, 2007.
- 7) Costa RA, Jorge R, Calucci D, Calucci DA, Luiz A, Melo JR, et al : Intravitreal bevacizumab(Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusion/IBeVO study. *Retina* 27 : 141—149, 2007.
- 8) 梅基光良, 山口泰孝, 木村忠貴, 植田良樹 : 網膜静脈閉塞による遷延性類嚢胞状黄斑浮腫に対する硝子体ベバシズマブ投与の短期効果. *臨眼* 62 : 537—541, 2008.
- 9) 新垣孝一郎, 森 文彦, 昌原英隆, 外山 琢, 田邊智子, 森 洋斎, 他 : 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対するベバシズマブ硝子体内投与の中期成績. *あたらしい眼科* 26 : 565—568, 2009.
- 10) The Central Vein Occlusion Study Group : Baseline and early natural history report/The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* 111 : 1087—1095, 1993.
- 11) The Central Vein Occlusion Study Group : Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 115 : 486—491, 1997.