

## ベバシズマブ硝子体内投与後に連続発症した無菌性眼内炎の6例

深見 朋未<sup>1)</sup>, 北橋 正康<sup>1)</sup>, 佐藤 栄寿<sup>1)</sup>, 四倉 次郎<sup>1)</sup>, 三田村佳典<sup>2)</sup>, 山本 修一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>千葉大学大学院医学研究院眼科学

<sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部眼科学分野

### 要 約

**目的:** ベバシズマブ硝子体内投与を施行した連続12例12眼のうち6例6眼に発症した無菌性眼内炎について臨床経過を報告し原因を考察する。

**対象と方法:** 2009年4月13日と14日に、12例12眼に対し無菌的にベバシズマブ硝子体内投与を行った。術後2日以内に6眼で眼痛を伴わない霧視が出現し、細隙灯顕微鏡検査で軽度結膜充血と前房内中等度炎症と硝子体混濁がみられた。前房蓄膿はみられなかった。全症例の前房水と同時期に分注したベバシズマブについて細菌培養検査を行った。

**結果:** 前房水培養ではすべての患者より菌発育を認めず、ベバシズマブ培養からも菌は検出しなかった。治

療は抗菌薬点眼では所見改善しなかったが、副腎皮質ステロイド点眼が奏功し、全症例とも治療開始後数日で症状が軽快した。

**結論:** 全例臨床経過および培養結果から感染性眼内炎は否定的であり、無菌性眼内炎が疑われた。原因の特定には至らなかったが他施設でも同様の事象の発生が報告されており、ベバシズマブ硝子体内投与に関しては十分な注意が必要である。(日眼会誌 115:706—710, 2011)

**キーワード:** ベバシズマブ, 無菌性眼内炎, 連続発生, 硝子体内投与

## Six Cases of Sterile Endophthalmitis Developed Consecutively after Intravitreal Injection of Bevacizumab

Tomomi Fukami<sup>1)</sup>, Masayasu Kitahashi<sup>1)</sup>, Eiju Sato<sup>1)</sup>, Jiro Yotsukura<sup>1)</sup>  
Yoshinori Mitamura<sup>2)</sup> and Shuichi Yamamoto<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology and Visual Science, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology and Visual Neuroscience, Institute of Health Biosciences The University of Tokushima Graduate School

### Abstract

**Purpose:** To report a series of 6 cases of sterile endophthalmitis that developed consecutively after an intravitreal injection of bevacizumab (IVB).

**Patients and Methods:** On April 13 and 14, 2009, we performed IVB for consecutive 12 eyes of 12 patients in a sterile condition. Within two days after injection, blurred vision without ocular pain, anterior chamber inflammation, and vitreous opacity were developed in 6 of the eyes of 6 patients. Hypopyon was not observed in any patient. Anterior chamber fluid from each eye and all syringes of bevacizumab that have been separated from the same bottle of same lot number were sent for bacterial culture examination.

**Results:** No bacterial colony was developed from the anterior chamber fluid of any of the patients nor from any of the syringes. Antibiotic treatment of all 6

patients was unsuccessful. The symptoms improved in all cases following treatment with topical corticosteroid within several days.

**Conclusions:** Both the clinical course and the results of bacterial culture, lead to the possibility that our patients developed sterile endophthalmitis rather than infectious endophthalmitis. The exact causes of the endophthalmitis were not identified in our cases, but similar events are reported by several institutions, endophthalmitis following IVB needs to be considered a possibility.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115:706—710, 2011)

**Key words:** Bevacizumab, Sterile endophthalmitis, Consecutive occurrence, Intravitreal injection

別刷請求先: 286-8523 成田市飯田町90番地1 成田赤十字病院眼科 深見 朋未 E-mail: tomomif24@hotmail.com  
(平成22年6月25日受付, 平成23年2月2日改訂受理)

Reprint requests to: Tomomi Fukami, M. D. Department of Ophthalmology, Japanese Red Cross Narita Hospital. 90-1 Iida-cho, Narita-shi, Chiba-ken 286-8523, Japan

(Received June 25, 2010 and accepted in revised form February 2, 2011)

## I 緒 言

ベバシズマブ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あり、本邦では結腸直腸癌などでは厚生労働大臣より製造販売承認を得ているが、眼病変に対する投与は承認を受けておらず適応外使用となっている。しかし加齢黄斑変性をはじめ網膜静脈閉塞、糖尿病黄斑浮腫など多くの疾患における有用性が報告され、ベバシズマブ硝子体内注射(intravitreal injection of bevacizumab: IVB)は全世界で広く臨床応用されている。しかし、その一方で IVB 後の細菌性および非感染性眼内炎などの合併症に関する報告も多数あり<sup>1)~6)</sup>、安全性については不明確な点も少なくない。今回我々は IVB 後に無菌性眼内炎の連続発生を経験したため、その臨床経過を報告し背景因子について考察する。

## II 対象と方法

2009 年 4 月 13 日と 14 日の 2 日間に、千葉大学病院眼科において、12 例 12 眼(男性 7 名女性 5 名、年齢は 51 歳~88 歳)に対し IVB を施行した。12 眼の基礎疾患は加齢黄斑変性 4 眼、近視性新生血管黄斑症 2 眼、網膜静脈閉塞症 5 眼、血管新生緑内障 1 眼であった。全例、千葉大学病院治験審査委員会の承認を受けた自主臨床試験プロトコルに従い、治療前に説明し同意を得ている。

ベバシズマブは米国 Roche 社より 100 mg/4 ml のバイアルを輸入し、当院薬剤部冷蔵庫で保管、薬剤師によりクリーンベンチ内で 1 バイアルごと開栓し、インスリン皮下投与用針付注射筒(マイジェクター<sup>®</sup>、テルモ)に 0.1 ml ずつ用手的に吸引し分注された。4 月 13 日、14 日に使用したベバシズマブは全例同一ロット(B3003B01)より分注されており、このロットからは 2009 年 1 月 19 日より計 4 バイアルから 170 本の注射筒に分注され、患者に IVB として使用した。また 2 日間で使用したベバシズマブの同一バイアルからは、2009 年 4 月 6 日に 39 本分注され、4 月 13 日以前に IVB として使用を開始していた。しかし同一ロットあるいは同一バイアルでの IVB による眼内炎などの合併症は、4 月 13 日以前には 1 例も認めていなかった。

分注後はプラスチックの袋に 1 本ずつ密封し冷蔵庫に保管した。吸引時の針はそのまま眼内注射時に使用した。注射針の部分はキャップを被せることにより清潔なままであるが、それ以外の注射筒の部分は不潔となっている。当院における分注から眼内投与までの保存期間は 3 か月以内と定めている。製剤元の長期保存試験により 2~8℃ 以内の暗所保存であれば、24 か月間は品質に変化がないことが証明されているが、分注後の冷蔵庫保管に関しては実証されたデータはない〔医薬品インタビューフォーム 抗悪性腫瘍剤/抗 VEGF ヒト化モノクローナ

ル抗体 アバスチン<sup>®</sup>点滴静注用 100 mg/4 ml アバスチン<sup>®</sup>点滴静注用 400 mg/16 ml ベバシズマブ(遺伝子組換え)注 2009 年 11 月(改訂第 6 版)〕。

IVB は通院にて複数の医師により、手術室で内眼手術と同様の清潔操作で行われた。まずポピオンヨード液(ポピヨドン液<sup>®</sup>)に浸した綿球で眼周囲皮膚を擦り、0.02% グルコン酸クロルヘキシジン液(ステリクロン W 液 0.02<sup>®</sup>)にて眼球表面を洗浄、その後、同上のポピオンヨード液に浸した綿球による眼周囲消毒を再度施行した。滅菌ドレープにて眼周囲を覆い、開眼器を装着、顕微鏡下に角膜輪部より 3.5 mm の部位でベバシズマブ 0.05 ml(1.25 mg)を注入、その後数秒鑷子にて圧迫した。注射後に眼圧上昇、硝子体脱出、レンズ損傷などの合併症がないこと、患者に自覚的な明るさに変化のないこと確認し、0.3% オフロキサシン眼軟膏(タリビット眼軟膏 0.3%<sup>®</sup>)を点入し眼帯を行った。なお前述のように、注射筒は注射針の部分以外は不潔であるため、術者は清潔な注射筒先端以外は眼球に触れぬように十分注意した。手術 3 日前から術後 3 日間 0.3% ガチフロキサシン点眼を、また手術日より 3 日間セフジニル 100 mg を 1 日 3 回内服した。

## III 結 果

自主臨床試験プロトコルに従い、4 月 13 日、14 日に IVB を行った全患者を IVB 翌日に診察した。1 名を除いた 11 名は自覚的、他覚的所見に異常を認めなかったが、4 月 13 日に IVB を行った 1 名で、翌日に中等度の前房内細胞微塵と軽度硝子体混濁がみられた。このため術後眼内炎を疑い抗菌薬 2 種(0.5% セフメノキシム塩酸塩および 0.3% ガチフロキサシン水和物)の頻回点眼を開始した。また 4 月 13 日に IVB を行った患者のうち、4 月 17 日に光線力学的療法併用のため来院した 1 名に同様の中等度の前眼部炎症がみられたため、眼内炎の集団発生を疑うに至った。そこで同日、4 月 13 日、14 日に IVB 施行した全患者に来院を指示したところ、12 名中計 6 名 6 眼で前眼部および硝子体の炎症所見がみられた(表 1, 2)。

問診にて 6 名中 5 名が術 2 日後より霧視や結膜充血を自覚していたが、1 名は自覚症状を認めなかった。細隙灯顕微鏡検査では結膜充血と前房内の中等度炎症と硝子体混濁がみられたが、前房蓄膿は全例でみられなかった(図 1)。また、他に角膜浮腫や微細な角膜後面沈着物を認めた症例もあった(表 2)。全例で前房水培養を施行し、フロモキシセフナトリウム 1 g を 1 日 2 回静脈内投与し 0.5% セフメノキシム塩酸塩および 0.5% モキシフロキサシン塩酸塩の頻回点眼を開始した。また、この 2 日間に使用したのと同じロットより分注され、同一条件下にて未使用で保管されていたベバシズマブをすべて回収し細菌培養を行った。

表 1 眼内炎を生じた症例の背景

症例	年齢/性	左右	基礎疾患	IVB 既往	視力 (IVB 前/眼内炎発症時)
1	50/男	右	AMD	4	0.2/0.06
2	85/女	右	mCNV	2	0.15/0.03
3	66/女	左	BRVO	0	0.7/0.6
4	69/男	右	AMD	0	0.2/0.2
5	60/男	右	CRVO	2	0.3/0.06
6	88/女	左	mCNV	0	0.2/0.2

IVB：ペバシズマブ硝子体内投与，AMD：加齢黄斑変性，mCNV：近視性新生血管黄斑症，BRVO：網膜静脈分枝閉塞症，CRVO：網膜中心静脈閉塞症。

表 2 眼内炎を生じた症例の臨床所見

症例	発症前日数	自覚症状	前房内細胞	前房蓄膿	硝子体混濁	その他
1	2	充血	3+	なし	1+	KP, 高眼圧
2	1	充血	2+	なし	1+	なし
3	2	充血	2+	なし	1+	角膜浮腫
4	2	充血, 霧視	2+	なし	1+	KP, 角膜浮腫
5	2	充血, 霧視	3+	なし	2+	KP, 角膜浮腫
6	2~4	なし	1+	なし	なし	なし

KP：角膜後面沈着物。

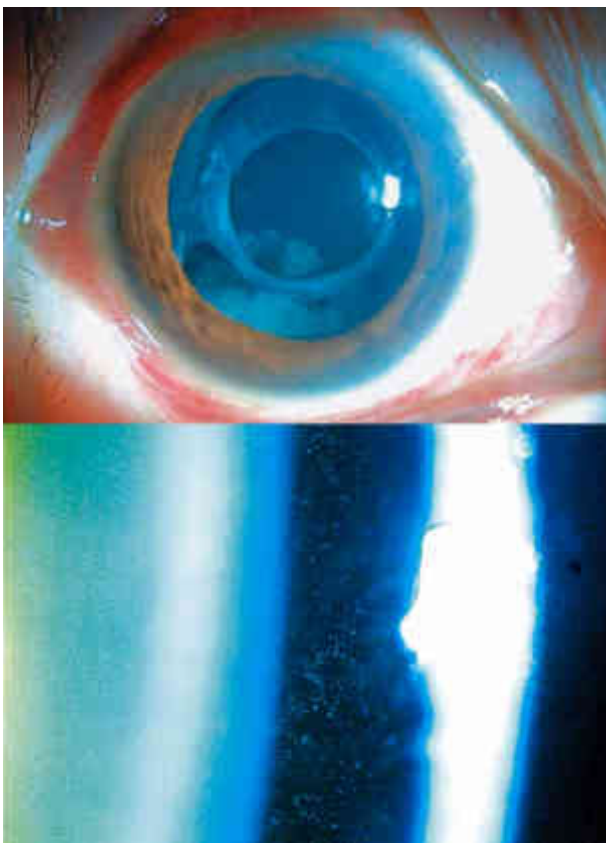


図 1 症例 2 の前眼部写真と細線灯顕微鏡写真。  
軽度の結膜充血と前房内細胞微塵がみられる。

すべての症例で抗菌薬投与による改善がみられず，また炎症の増悪傾向も認めないため，0.1% リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼を開始したところ翌日より炎症所見は軽快に転じ，発症後平均 1 か月で完全に消失した。患者から採取した前房水，同一ロットから分注したペバシズマブのいずれからも菌の発育は認めなかった。

#### IV 考 按

今回，2 日間にわたり IVB を施行した連続症例 12 眼のうち 6 眼に眼内炎が発症した。抗菌薬投与に反応しなかったが，副腎皮質ステロイド点眼により直ちに改善し，また前房水培養で菌の発育を認めなかったことから無菌性眼内炎と診断した。2009 年に Schwartz らは眼内注射後に生じた感染性眼内炎と非感染性眼内炎での臨床像の違いを報告しているが，これを参照しても今回の症例は非感染性眼内炎に一致する点が多い<sup>7)</sup>。ただし，この診断は主として臨床像，臨床経過に由来しており，血液検査，前房水やペバシズマブのポリメラーゼ連鎖反応法によるウイルス検査，サイトカイン検査など行っていない。また，発症後の臨床経過も短いことから無菌性ぶどう膜炎や交感性眼内炎，ウイルス性眼内炎の可能性を完全に排除することはできない。

IVB 後の無菌性眼内炎については，2009 年に Georgopoulos らが IVB を施行した 2,500 例中 8 例に発症したことを報告している<sup>6)</sup>。いずれも術後 2 日以内に疼痛のない霧視を自覚し，前房内炎症と硝子体混濁がみられたが，前房蓄膿は認めなかった。治療は抗菌薬や副腎皮質ステロイドの点眼と内服を組み合わせるなど症例によ

り異なっているが、3例では抗菌薬点眼に反応せず、副腎皮質ステロイド点眼後速やかに症状が消退している。また8例中4例で前房水培養を行っているが、いずれも菌検出を認めなかった。この8例について眼内炎発症原因の特定には至らなかったが、FabフラグメントにFc部分が付加され蛋白質積荷が大きいことなどベバシズマブが炎症を引き起こすさまざまな可能性を著者は指摘している。

主として前眼部手術後に生じる特発性無菌性眼内炎は toxic anterior segment syndrome (TASS) として知られている<sup>8)9)</sup>。TASSは、手術に使用した薬剤のpH、防腐剤、洗浄剤、酸化、細菌の毒素、眼内レンズなどに対する免疫反応とされており、無菌性であり、手術後12時間～48時間で発症し前房蓄膿を伴うなど強い前眼部炎症を起こし副腎皮質ステロイド投与が奏功するという特徴を持つ<sup>8)</sup>。2008年12月にカナダにおいて集団発生したIVB後眼内炎の中からも、TASSとして報告された症例もある<sup>10)</sup>。今回経験した症例は、発症までの期間、無菌性、副腎皮質ステロイドが奏功した点でTASSに類似するが、前房蓄膿や眼痛は伴っていない。

無菌性眼内炎の連続発生を受けて、当院における薬剤の保存管理状況、硝子体内投与の手技、術後管理などについて治験審査委員会において詳細な調査、検討を行ったが、積極的に原因と考える要因は認めなかった。実際に投与した薬剤の残余分は既に破棄されており、直接これを調べることはできなかったが、同一ロット (lot No. B3003B01) により本邦でもIVB後の眼内炎が生じている<sup>4)</sup>。このことから、無菌性眼内炎の原因として、このロット自体が外的要因により変性を来しやすかった可能性も考えられる。しかし前述したように当院では2009年1月以降、同一ロットの5バイアルから200本以上分注し使用してきたが、同一バイアルからのベバシズマブも含め今回の事例までに眼内炎の発症はなかった。また同一日にIVBを行った残りの6名には眼内炎を発症していない。したがって、ロット自体が外的要因により変性を来しやすく、抗原性を獲得しやすかった可能性に加え、何らかの因子が引き金となりベバシズマブが抗原性を獲得、炎症を引き起こしたと推測する。また同一期間の硝子体内注射における発症の有無については免疫反応の個人差が関係すると推測する。

ベバシズマブはマウス抗VEGFモノクローナル抗体 muMAb A4.6.1をもとにヒト化した抗VEGFヒト化モノクローナル抗体である [医薬品インタビューフォーム 抗悪性腫瘍剤/抗VEGFヒト化モノクローナル抗体 アバスチン<sup>®</sup>点滴静注用 100 mg/4 ml アバスチン<sup>®</sup>点滴静注用 400 mg/16 ml ベバシズマブ (遺伝子組換え) 注 2009年11月 (改訂第6版)]。ベバシズマブはヒトIgG由来ではあるが、マウスの卵巣細胞によって精製されたFab部分を有しており、精製過程においてもグリコシル

化された蛋白質などが免疫に認識されやすいと考える<sup>6)11)</sup>。またヒト化はされていても、IgG自体がHLA抗原と認識される可能性がある。一方、添加物としてトレハロース、リン酸二水素ナトリウム-水和物、無水リン酸-水素ナトリウム、ポリソルベート20などが混入されている。特にポリソルベート20はヒスタミン遊離作用を有しており、こちらもアレルギー症状、炎症反応を引き起こす可能性がある<sup>12)</sup>。さらにベバシズマブは静脈注射用に精製されており、硝子体内投与に対応して精製されていない点も、眼内炎の原因となりうると考えられる<sup>6)</sup>。

これまでにIVB後の眼内炎は多数報告されているが、今回のように無菌性で、かつ連続発生した報告は少ない。発症原因の特定には至らなかったが、ロット自体の外的要因による変性、抗原性の獲得が原因に疑われた。本邦において厚生労働省が認めたベバシズマブ使用の適応症に眼疾患は入っておらず、IVBは適応外使用である。ベバシズマブ自体の構造を考えても今後也十分起こりうる合併症と考えられる。IVB施行に際しては、患者への事前の十分な説明と入念な術後管理が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, Guymer RH, Harper CA, Wong TY, et al : Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 115 : 1911—1915, 2008.
- 2) Yamashiro K, Tsujikawa A, Miyamoto K, Oh H, Otani A, Tamura H, et al : Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch. *Retina* 3 : 485—490, 2010.
- 3) Mason JO 3rd, White MF, Feist RM, Thomley ML, Albert MA, Persaud TO, et al : Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 28 : 564—567, 2008.
- 4) 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.
- 5) Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO : Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246 : 779—781, 2008.
- 6) Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prunte C, Schmidt-Erfurth U : Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 93 : 457—462, 2009.
- 7) Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU : Endophthalmitis after intravitreal injections. *Expert Opin*

- Pharmacother 10 : 2119—2126, 2009.
- 8) **Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L** : Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 32 : 324—333, 2006.
  - 9) **Kutty PK, Forster TS, Wood-Koob C, Thayer N, Nelson RB, Berke SJ, et al** : Multistate outbreak of toxic anterior segment syndrome, 2005. *J Cataract Refract Surg* 34 : 585—590, 2008.
  - 10) **Santhan Gopal KS** : Off with the label and on the Avastin bandwagon : Why now and how far? *Indian J Ophthalmol* 57 : 253—256, 2009.
  - 11) **鈴間 潔** : 抗 VEGF 抗体の原理と現状, 合併症. *眼科* 50 : 1685—1691, 2008.
  - 12) **Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP** : Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 *in vitro* and *in vivo* : correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents Actions* 16 : 470—477, 1985.
-