

黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン

小椋祐一郎¹⁾, 高橋 寛二²⁾, 飯田 知弘³⁾

; 日本網膜硝子体学会硝子体注射ガイドライン作成委員会

¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学, ²⁾関西医科大学眼科学教室, ³⁾東京女子医科大学眼科学教室

要 約

黄斑疾患に対する硝子体内注射のガイドラインを作成した。適応疾患と使用薬剤, 推奨される注射方法と注射前後の管理, 注射による合併症について述べた。本ガイドラインに基づいて安全に硝子体内注射が行われること

が望まれる。(日眼会誌 120 : 87-90, 2016)

キーワード : 黄斑疾患, 硝子体内注射, ガイドライン

Guidelines for Intravitreal Injection for Macular Diseases

Yuichiro Ogura¹⁾, Kanji Takahashi²⁾ and Tomohiro Iida³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

²⁾Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

³⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Abstract

The guidelines for intravitreal injections for macular diseases are listed. Indication and drug information, injection techniques, pre -and peri-injection management, and complications due to injections are stated. Safe intravitreal injections are expected as a result of following these guidelines.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 120 : 87-90, 2016.

Key words : Macular disease, Intravitreal injection, Guidelines

I はじめに

黄斑疾患に対する血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 阻害薬や副腎皮質ステロイド薬が承認されて, 眼科一般臨床における硝子体内注射の件数が飛躍的に増加している。これらの薬剤の効果には劇的なものがあり, 治療による視力予後の向上に大きく貢献している。しかし, 硝子体内注射は手術に準ずる侵襲的な治療手段であり, 合併症の危険があることを認識して, 事前の十分なインフォームドコンセントが重要である。また, 治療にあたっては, 安全な実施手技の習得, 投与前後の注意深いケア, それぞれの薬剤の特性を十分理解したうえでの計画的な投与レジメンの検討な

どが必要である。

このような背景から, 日本網膜硝子体学会では硝子体内注射のより安全な実施を目的として, 本ガイドラインを策定した。

II 適応疾患と薬剤 (表 1)

適応疾患と国内承認薬剤は以下のとおりである (2015 年 6 月末現在)。

1) 加齢黄斑変性

加齢黄斑変性に伴う中心窩下脈絡膜新生血管に対して, 国内で承認されている薬剤は, ①ベガブタニブナトリウム (マクジェン[®]), ②ラニビズマブ (ルセンティス[®]), ③アフリベルセプト (アイリーア[®]) の 3 種類であ

別刷請求先 : 530-0001 大阪市北区梅田 3-3-10 梅田ダイビル 4 階 日本網膜硝子体学会事務局補佐 株式会社 JTB コミュニケーションズ コンベンション事業局内

(平成 27 年 5 月 21 日受付, 平成 27 年 8 月 20 日改訂受理) E-mail : vitreoretina@jtbcom.co.jp

Reprint requests to : Japanese Retina and Vitreous Society Secretariat Assistance, JTB communications, 3-3-10 Umeda, Kita-ku, Osaka 530-0001, Japan

(Received May 21, 2015 and accepted in revised form August 20, 2015)

表 1 各種硝子体内注射薬の特性、用量・用法と適応疾患

商品名	マクジェン®	ルセンチイス®	アイリーア®	マキユエイド®
一般名	ベガブタニブナトリウム	ラニビズマブ	アフリバルセプト	トリアムシノロンアセトニド
成分	核酸製剤(アプタマー)	断片化抗体	可溶性受容体合成蛋白質	副腎皮質ステロイド
分子量	約 50,000	約 48,000	約 115,000	434.5
作用機序	VEGF-A165 と結合	VEGF-A と結合	VEGF-A, B, PlGF と結合	副腎皮質ステロイド(抗炎症)
用量	0.3 mg/0.09 ml	0.5 mg/0.05 ml	2.0 mg/0.05 ml	4.0 mg/0.1 ml
用法	6 週間以上あけて適宜	AMD: 1 か月ごとに連続 3 回(導入期), その後の維持期は 1 か月以上あけて適宜 RVO, mCNV, DME: 1 か月以上あけて適宜	AMD: 1 か月ごとに連続 3 回(導入期), その後の維持期は 2 か月ごとか 1 か月以上あけて適宜 RVO, mCNV: 1 か月以上あけて適宜 DME: 1 か月ごとに連続 5 回, その後は, 通常, 2 か月ごとか 1 か月以上あけて適宜	再投与は 3 か月以上あける
適応疾患	AMD	AMD mCNV RVO DME	AMD mCNV RVO DME	DME

VEGF: 血管内皮増殖因子, PlGF: 胎盤増殖因子, AMD: 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性, DME: 糖尿病黄斑浮腫, mCNV: 病的近視における脈絡膜新生血管, RVO: 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫.

る(承認された順). 作用機序は, 3 種類とも VEGF を阻害して, 血管新生を抑制するものである.

2) 病的近視における脈絡膜新生血管

病的近視に伴う脈絡膜新生血管に対しては, ラニビズマブとアフリバルセプトが承認されている.

3) 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症, 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対しては, ラニビズマブとアフリバルセプトが承認されている.

4) 糖尿病黄斑浮腫

糖尿病黄斑浮腫に対しては, 持続性副腎皮質ステロイドであるトリアムシノロンアセトニド(マキユエイド®), ラニビズマブとアフリバルセプトが承認されている.

III 方 法

我が国において推奨される硝子体内注射方法は以下のとおりである. なお, この方法については欧米のガイドライン¹⁾²⁾および我が国における研究³⁾を参考にした. なお, 欧米のガイドラインでは, 周術期(術前, 術中, 術後)における広域抗菌薬の常用については十分なエビデンスは存在しないと報告されている²⁾. 以下に述べる方法はあくまでも推奨レベルであり, 個々の対応については施設または施術者が責任を負うものである. 臨床的判断のもと, 個々の患者にとって最適と思われる方法を選択すべきである.

1. 硝子体内注射の全般的注意事項

1) 物品準備から投与に至るまで無菌操作を遵守する.

2) 硝子体内注射に関する十分な経験のある眼科医が投与を行う.

表 2 硝子体内注射における必要物品

1. ヨウ素系消毒液(原液)
2. ヨウ素系消毒用洗浄液(生理食塩水による希釈液)*
3. 散瞳薬
4. 局所麻酔薬
5. 滅菌パッド
6. 滅菌開眼器
7. 30 ゲージ注射針
8. 滅菌カリパー
9. 滅菌鑷子
10. 滅菌綿棒

*: ヨウ素系消毒用洗浄液は 0.25~0.5% に希釈調製されたものが望ましい³⁾.

3) 各薬剤の添付文書を参考にする.

4) 各施設の投与プロトコールに基づいて投与を行う.

2. 硝子体内注射前の注意点

1) 硝子体内注射薬の薬剤添付文書では, 投与 3 日前から広域抗菌点眼薬を点眼することとされている. 患者への抗菌薬の術前点眼の必要性については施設または施術者が個別に判断すべきである.

2) 硝子体内注射に使用する薬剤(消毒液, 局所麻酔薬, 広域抗菌点眼薬および散瞳薬など)への過敏症, 緑内障・高眼圧, 脳梗塞の既往, 妊婦または妊娠の可能性などについて事前に十分な問診を行う. 小児に対する安全性は確立されていない.

3) 注射当日は, 直前のチェックとして, 眼症状の変化(見え方の変化, 眼または眼周囲に感染あるいは感染の疑いがないか), 全身状態の問診などを行う.

表 3 硝子体内注射薬による眼内炎の発現率

製品名	疾患名	wet-AMD	BRVO	CRVO	mCNV	DME
ペガプタニブ ナトリウム	発現率	2.03% (6/295) ⁴⁾	—	—	—	—
	注射回数	8.4±1.5 回/54 W ⁴⁾				
ラニビズマブ	発現率	0.80% (6/751) ⁵⁾	0.38% (1/264) ⁶⁾	0% (0/261) ⁶⁾	0.89 (2/224) ⁶⁾	0.83% (5/602) ⁷⁾
	注射回数	21.3~22.1 回 /24 M ⁵⁾	8.4~8.5 回 /12 M ⁶⁾	8.9~9.6 回/12 M ⁶⁾	3.5~4.6 回 /12 M ⁶⁾	7.0~10.2 回/12 M ⁷⁾
アフリバルセプト	発現率	0.27% (5/1,824) ⁸⁾⁹⁾	0% (0/91 例) ¹⁰⁾	0% (0/104 例) ¹¹⁾¹²⁾ 0.88% (1/114 例) ¹¹⁾¹²⁾	0% (0/91) ¹³⁾¹⁴⁾	0% (0/650 例) ¹⁵⁾
	注射回数	11.2~16.2 回 /96 W ¹⁷⁾	5.7±0.8 回 /24 W ¹⁰⁾	9.2±3.2 回/76 W ⁶⁾	4.2±3.1 回 /48 W ¹⁴⁾	8.7~12.0 回 /52 W ¹⁵⁾¹⁶⁾
トリアムシノロン アセトニド	発現率	—	—	—	—	0% (0/34) ¹⁸⁾
	注射回数	—	—	—	—	1 回/12 W ¹⁸⁾

wet-AMD：滲出型加齢黄斑変性，BRVO：網膜静脈分枝閉塞症，CRVO：網膜中心静脈閉塞症。

3. 硝子体内注射手順

硝子体内注射のための必要物品を表 2 に示す。手順は以下のとおりである。

- 1) 治療前点眼：散瞳薬，局所麻酔薬を投与する。
- 2) 術者，介助者はマスクを着用する。
- 3) 術者は手指の消毒を行い，滅菌手袋を着用する。
- 4) 術前の最終チェックとして，投与眼(左右)と投与する薬剤の確認を行う。
- 5) 眼周囲皮膚，眼瞼縁，睫毛にヨウ素系消毒液を塗布する。塗布する順序は，眼瞼縁，睫毛，眼周囲皮膚の順とし，眼瞼縁および睫毛は鼻側から耳側に塗布する。余分な液体は滅菌ガーゼで拭い取り，眼周囲の皮膚を乾燥させる。
- 6) 結膜嚢内に希釈したヨウ素系消毒用洗浄液を投与し，しばらく放置する。
- 7) 滅菌開瞼器で開瞼する。開瞼にあたっては，睫毛が術野から十分に除去されるような方策を考慮する。
- 8) 注射用シリンジを準備し，過量投与を防ぐため投与量の確認を行う。

9) 硝子体内注射には 30 ゲージ注射針を用いる。滅菌鑷子で結膜組織を把持固定後，角膜輪部から 3.5~4.0 mm 後方において注射針の刺入を行う。なお，注射針の刺入にあたっては，注射針が睫毛に接触しないよう注意し，水晶体，水平筋付着部位近傍を避け，硝子体腔中心部に向けて注射針を刺入する。2 回目以降の投与では，同一部位に繰り返し注射しないように，注射部位をずらして注射を行う。

10) 薬液を硝子体内に緩徐に注入する。

11) 注意深く注射針の抜針を行ったあと，薬液および液化硝子体の逆流を防ぐため，数秒間注射部位の結膜を鑷子で把持するか，滅菌綿棒にて圧迫する。

12) 滅菌ガーゼで眼帯を行う。

4. 硝子体内注射後の注意

- 1) 抜針直後，患者の眼前において指数弁の有無を

チェックする。光覚弁がない場合，視神経乳頭血流を確認して完全な血流途絶がみられれば，直ちに眼圧上昇の管理(前房穿刺など)を適切に行う。

2) 硝子体内注射薬の薬剤添付文書では，投与 2~3 日後まで広域抗菌点眼薬を点眼することとされている。患者への術後点眼の必要性については施設または施術者が個別に判断すべきである。

3) 一過性霧視などが現れることがあるため，症状があれば，回復するまで機械類の操作や自動車などの運転に従事しないように指導する。

4) 眼痛，眼の不快感，充血の悪化，羞明，飛蚊または見え方の変化など，眼内炎や感染の徴候が現れたら直ちに連絡するように患者指導を行う。また，万一感染症が発症しても早期治療ができるように，注射後 1 週間程度は上記のような症状に注意するように指導を行う。

5) 注射後は，各施設で決められた規定の観察日に眼内炎のチェックを行う。

Ⅲ 合併症

硝子体内注射の合併症として全身合併症と眼局所合併症がある。

1. 全身合併症

VEGF 阻害薬に関しては，硝子体内に注射した薬剤が一部全身血流に移行して，VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する血管死，心筋梗塞，虚血性脳卒中，出血性脳卒中などが発現する可能性がある。添付文書では，「脳卒中(脳梗塞，脳出血等)又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者」に対しては慎重投与と記載されている。

2. 眼合併症

眼内炎の発生には注意が必要である。眼内炎には感染性と無菌性とがある。VEGF 阻害薬とトリアムシノロンアセトニドの大規模臨床試験に基づき医薬品医療機器総合機構ホームページ(申請資料概要，ならびに審査報

表 4 硝子体内注射薬による眼圧上昇の発現率

製品名	疾患名	wet-AMD	BRVO	CRVO	mCNV	DME
ベガブタニブ ナトリウム	発現率	14.24% (42/295) ⁴⁾	—	—	—	—
	注射回数	8.4±1.5 回/54 W ⁴⁾				
ラニズマブ	発現率	23.87% (180/754) ⁵⁾	10.61% (28/264) ⁶⁾	12.64% (33/261) ⁶⁾	4.91% (11/224) ⁶⁾	3.49% (21/602) ⁷⁾
	注射回数	21.3~22.1 回/24 M ⁵⁾	8.4~8.5 回 /12 M ⁶⁾	8.9~9.6 回/12 M ⁶⁾	3.5~4.6 回 /12 M ⁶⁾	7.0~10.2 回 /12 M ⁷⁾
アフリベルセプト	発現率	4.28% (78/1,824) ⁸⁾⁹⁾	6.59% (6/91 例) ¹⁹⁾	18.27% (19/104 例) ¹¹⁾ 14.04% (16/114 例) ¹¹⁾	0% (0/91) ¹³⁾¹⁴⁾	5.69% (37/650 例) ¹⁶⁾
	注射回数	11.2~16.2 回/96 W ¹⁷⁾	9.0±1.8 回 /52 W ¹⁹⁾	9.2±3.2 回/76 W ¹²⁾ 11.5±3.7 回/100 W ¹²⁾	4.2±3.1 回 /48 W ¹⁴⁾	8.7~12.0 回 /52 W ¹⁵⁾¹⁶⁾
トリアムシノロン アセトニド	発現率	—	—	—	—	29.41% (10/34) ¹⁸⁾
	注射回数	—	—	—	—	1 回/12 W ¹⁸⁾

告書)に掲載されている発現率を表3に示す^{3)~18)}。それによると0~2.0%である。

また、眼圧上昇の発現率(表4)は0~29.4%である^{3)~9)11)~19)}。特にトリアムシノロンアセトニドでは高率であり、ステロイド緑内障を発症することもある。VEGF 阻害薬とトリアムシノロンアセトニドともに、添付文書では「緑内障・高眼圧症の患者」に対しては慎重投与と記載されている。

その他、注射手技に伴う水晶体損傷、網膜裂孔・剝離、白内障などの合併症には注意が必要である。特にトリアムシノロンアセトニドは、添付文書に「白内障の患者」に対しては慎重投与と記載されている。また、結膜下出血、結膜浮腫などもあるが、これらは一過性であり特に治療は要さない。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al : Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 24 (5 Suppl) : S3-19, 2004.
- 2) Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, et al : Intravitreal injection technique and monitoring : updated guidelines of an expert panel. *Retina* 34 (Suppl 12) : S1-18, 2014.
- 3) Shimada H, Hattori T, Mori R, Nakashizuka H, Fujita K, Yuzawa M : Minimizing the endophthalmitis rate following intravitreal injections using 0.25% povidone-iodine irrigation and surgical mask. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251 : 1885-1890, 2013.
- 4) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200800028/index.html>

- 5) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P200900007/index.html>
- 6) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201300107/index.html>
- 7) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201400011/index.html>
- 8) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201200133/index.html>
- 9) http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201200133/630004000_22400AMX01389_A100_2.pdf
- 10) Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vittit R, et al : Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion : the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 122 : 538-544, 2015.
- 11) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201300144/index.html>
- 12) http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201300144/630004000_22400AMX01389_A100_1.pdf
- 13) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201400131/index.html>
- 14) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201400150/index.html>
- 15) http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201400150/630004000_22400AMX01389_A100_1.pdf
- 16) http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201400131/630004000_22400AMX01389_A100_1.pdf
- 17) Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al : Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration : ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 121 : 193-201, 2014.
- 18) <http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201200151/index.html>
- 19) http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150618005/630004000_22400AMX01389_A100_1.pdf