

学位論文の要旨

| | | | |
|-------|----|----|-----|
| 学位の種類 | 博士 | 氏名 | 南喜郎 |
|-------|----|----|-----|

学位論文題目

Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema
(黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射の前向き研究—特に短期効果に注目して—)

【原著引用構成論文】

1. Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A. Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2016, Sep;36:1726-1732. doi: 10.1097/IAE.0000000000000991 (平成 28 年 9 月掲載)
2. Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A. Correlation between short- and long-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. *BMC Ophthalmology*, 2017, Jun 13;17(1):90. doi: 10.1186/s12886-017-0485-4. (平成 29 年月 6 掲載)
- 3 Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A. Short-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology*. 2017, Mar 14;17(1):28. doi: 10.1186/s12886-017-0420-8. (平成 29 年 3 月掲載)

研究目的

網膜静脈閉塞症や糖尿病網膜症に伴う黄斑浮腫は、網膜疾患における視力低下の主因として重要である。網膜静脈閉塞症には網膜静脈分枝閉塞症 (Branch Retinal Vein Occlusion : BRVO) と網膜中心静脈閉塞症が含まれるが、その大部分を占める BRVO に伴う黄斑浮腫に対する治療法として、格子状網膜光凝固術が 30 年以上前から行われていたが、その視力改善効果は乏しかった。一方、本邦では格子状光凝固術以外にステロイド薬や硝子体手術などが治療として行われてきた。しかし、その効果や適応は未だ議論が分かれるところである。

近年、BRVO や糖尿病網膜症患者では血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) が眼内で増加しており、黄斑浮腫の発症に関与していることが明らかとなった。その後、抗 VEGF 抗体が黄斑浮腫の治療薬として開発された。ラニビズマブは抗 VEGF 抗体で、BRVO に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫 (Diabetic Macular Edema : DME) に対して本邦で初めて承認された硝子体注射用治療薬である。ラニビズマブの黄斑浮腫に対する効果は長期に渡り非常に良好であり、そのことは過去の大規模研究で証明されている。しかし、短期間 (投与後 1 日以内) での網膜厚や視力に対する効果は大規模研究でも明確にされていない。

またラニズマブの投与方法として当初の大規模研究では毎月投与が基本であったが、頻回の投与や高額な薬剤費などが問題となり、少ない投与回数で効果を得る治療法が求められた。そこで、ラニズマブ投与後1~2か月程度で定期的に浮腫の状態を観察し、残存や再発が見られた時点で再投与するという方法（Pro re nata法：PRN法）が広く用いられるようになった。PRN法は毎月投与に近い効果を少ない投与回数で得られることから有効な投与方法と考えられるが、それでも頻回の通院や複数回の投与が患者負担となることが問題点である。そのため早期に追加治療の必要性や予後予測をすることが重要であると考えられた。本研究では、ラニズマブ硝子体注射の短期効果の解明と、そこからの予後予測が可能かを検討するため、下記の目的で研究を行った。

1. これまで未解明であったBRVOに伴う黄斑浮腫に対するラニズマブ硝子体注射の短期効果（2時間後から1日後）を明らかにし、短期効果から1か月後の網膜厚を予測し追加投与の必要性など予後予測が可能かを検討する。
2. BRVOに伴う黄斑浮腫に対するラニズマブ硝子体注射の短期効果（1日後）と長期効果（6か月後）の関連について解析する。
3. DMEについても今まで解明されていないラニズマブ硝子体注射の短期効果を明らかにし、短期効果から1か月後の予後予測が可能かを検討する。

対象、方法

1. 初めてラニズマブ硝子体注射を受ける、BRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者23名23眼を対象とした。ラニズマブ硝子体注射投与前、1日後、3日後、1週間後、1か月後に中心窩平均網膜厚と視力を測定、投与2時間後には中心窩平均網膜厚のみを測定し効果を検討した。
2. 初回注射後6か月間PRN投与で治療をおこなったBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者21名21眼を対象とした。ラニズマブ硝子体注射投与前、1日後、1か月後、3か月後、6か月後に視力と中心窩平均網膜厚を測定し、1日後の視力と6か月後の視力の関連について検討した。期間中は黄斑浮腫の再発が認められた場合にはラニズマブ硝子体注射が追加された。
3. 初めてラニズマブ硝子体注射を受けるDME患者14名18眼を対象とした。ラニズマブ硝子体注射投与前、1日後、1週間後、1か月後に中心窩平均網膜厚と視力を測定、投与2時間後には中心窩平均網膜厚のみを測定し効果を検討した。

成績

1. BRVO に伴う黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射後に中心窩平均網膜厚は投与前と比較して投与2時間後から有意に減少し、1か月後まで有意に減少していた。視力は投与前と比較して投与1日後から有意に改善し、1か月後まで有意に改善していた。投与前から2時間後までの中心窩平均網膜厚の差は投与前から1か月後までの中心窩平均網膜厚の差と有意に相関していた。投与前と1日後の視力の差は投与前と1か月後の視力の差と有意に相関していた。
2. BRVO に伴う黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射後に中心窩平均網膜厚と視力は投与前と比べて投与1日後から6か月後まで有意に改善していた。投与前と注射1日後の視力の差は投与前と注射6か月後の視力の差と有意に相関していた。
3. DME に対するラニビズマブ硝子体注射後に中心窩平均網膜厚は投与後2時間から有意に減少し、1か月後まで有意に減少していた。視力は投与後1か月で有意に改善していた。投与前から2時間後までの中心窩平均網膜厚の差は投与前から1か月後までの中心窩平均網膜厚の差と有意に相関していた。投与前と1日後の視力の差は投与前と1か月後の視力の差と有意に相関していた。

考案

1. BRVO に伴う黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射後2時間で中心窩平均網膜厚が有意に改善し、1日で視力が有意に改善していることを明らかにした。投与後1日以内の短期間の効果から1か月後の治療効果を予測できると考えられた。
2. BRVO に伴う黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射において、投与1日後に視力を測定することにより治療を継続した場合の6か月後の視力を予測できる可能性が示された。
3. DME に対するラニビズマブ硝子体注射においても、投与後2時間で中心窩平均網膜厚が改善していることを明らかにした。投与後1日以内の短期間の効果から1か月後の治療効果を予測できると考えられた。

研究1では今まで明らかにされていなかった、BRVO に伴う黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射後短期間での効果について明らかにした。また1日以内の改善効果が高ければ1か月後の改善効果も高かったことから、投与後早期に網膜厚や視力を検査することが追加投与等を検討する上で有用と考えられた。

研究2ではBRVOに対するラニズマブ硝子体注射1日後の視力改善効果が高ければ6か月後の視力改善効果も高いこと示され、1日後という短期効果から6か月後の長期効果が予測できると考えられた。研究3ではDMEでもラニズマブ硝子体注射後短期間の効果を明らかにした。DMEにおいても1日以内の改善効果が高ければ1か月後の改善効果が高く、1日以内の効果から1か月後の効果を予測できる可能性が示唆された。一方、BRVOとDMEでは短期効果に違いがあり、その差が黄斑浮腫の発症機序の違いを検討するうえで重要な知見と考えられた。

結論

1. BRVOに伴う黄斑浮腫に対しラニズマブ硝子体注射施行2時間後に中心窩平均網膜厚が改善し、1日後には視力も有意に改善していることが明らかになった。短期の治療効果から1か月後の治療効果を予測できる可能性が示された。
2. BRVOに伴う黄斑浮腫に対するラニズマブ硝子体注射後1日の視力から6か月後の視力も予測できると考えられた。
3. DMEにおいてもラニズマブ硝子体注射施行2時間後に中心窩平均網膜厚が改善していた。投与後短期の効果から1か月後の効果を予測できる可能性が示唆された。

ラニズマブ硝子体注射の短期効果を明らかにし、その結果から予後予測できる可能性を示した本研究の成果は、BRVOに伴う黄斑浮腫やDMEを実臨床で管理する上で有益であると考えられた。

引用文献

1. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010, 117: 1102-1112 e1101.
2. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994, 331: 1480-1487.
3. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012, 119: 789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.

参考文献

1. 南喜郎, 野田実香, 長岡泰司. 地方の一般眼科医が早期治療を行った両先天無眼球症の1例. 眼科, 2015, 57(11) (1471-1476).
2. 南喜郎, 石子智士, 木ノ内玲子, 花田一臣, 亀山大希, 林弘樹, 三上大季, 守屋潔, 吉田晃敏. 手術室への遠隔医療システム導入が患者心理に与える影響. 眼科, 2014, 56(8) (995-999).
3. 南喜郎, 長岡泰司, 伊藤はる奈, 吉田晃敏. 眼圧測定結果に影響を与える因子の検討. 眼科, 2013, 55(5) (617-620).
4. 南喜郎, 木ノ内玲子, 伊藤はる奈, 吉田晃敏. 重篤な結膜下血腫を起こしたワルファリンカリウム内服患者の1例. 眼科, 2010, 52(8) (1101-1105).
5. Minami Y, Ishiko S, Takai Y, Kato Y, Kagokawa H, Takamiya A, Nagaoka T, Kinouchi R, Yoshida A. Retinal changes in juvenile X linked retinoschisis using three dimensional optical coherence tomography. Br J Ophthalmol.2005, 89(12): 1663-4.

平成 29 年 11 月 24 日

大学院博士課程委員会委員長 殿

審査委員長 廣川 博之 (印)

学位論文審査結果の報告について

南 喜郎 氏提出の学位論文審査及び学力の確認を終了しましたので、
下記により提出します。

記




1. 学位論文の要旨 (3, 000字以内)
2. 学位論文の審査結果の要旨 (800字以内) 1部
3. 学力確認の結果

審査委員長 廣川 博之 (適)・否 (印)

審査委員 西川 祐司 (適)・否 (印)

審査委員 新谷 洋 (適)・否 (印)

学位論文の審査結果の要旨

| | | | |
|--|--------|-----|------|
| 報告番号 | 第 号 | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | 氏 名 | 南 喜郎 |
| 審査委員長 廣川 博之  審査委員 西川 祐司  審査委員 船越 洋  | | | |
| 学 位 論 文 題 目 Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema (黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射の前向き研究—特に短期効果に注目して) 【原著引用構成論文】 | | | |
| 1. Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A: Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion. <i>Retina</i> 36: 1726-1732, 2016 2. Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A: Correlation between short- and long-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observation study. <i>BMC Ophthalmology</i> 17: 90, 2017 3. Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A: Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema. <i>BMC Ophthalmology</i> 17: 28, 2017 | | | |
| <p>網膜静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion: BRVO) や糖尿病網膜症では、視力低下に直結する黄斑浮腫をしばしば合併する。黄斑浮腫発症には眼内の血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の増加が関与している。</p> <p>学位論文提出者はこれまで不明であった BRVO と糖尿病黄斑浮腫に対する抗 VEGF 抗体 (ラニビズマブ) 硝子体注射の短期効果に関し、臨床的解析を行った。</p> <p>BRVO 黄斑浮腫ではラニビズマブ注射により中心窩平均網膜厚 (網膜厚) が投与 2 時間後から、視力が 1 日後から有意に改善し、1 ヶ月後まで維持していた。投与前後の網膜厚や視力の変化量は投与 1 日以内と 1 ヶ月</p> | | | |

後との間に有意な相関があった。この結果は投与1日以内の短期効果から1ヶ月後の治療効果を予測できることを示す。

網膜厚と視力は投与1日後から6ヶ月後まで有意に改善し、投与前後での視力の差は1日後と6ヶ月後との間に有意な相関があった。この結果は視力を指標とした投与6ヶ月後の視機能が、投与1日後の結果によって予測可能であることを示す。

糖尿病黄斑浮腫ではラニビズマブ注射により網膜厚が投与2時間後から有意に改善し、1ヶ月後まで維持していた。視力は投与1ヶ月後で有意に改善していた。投与1日以内の網膜厚、視力の改善効果は1ヶ月後のそれと有意な相関があり、投与1日以内の結果から1ヶ月後の効果を予測出来ることが示された。また、糖尿病黄斑浮腫ではBRVOの浮腫に比べ短期治療効果量が少ないことが判明した。このことは糖尿病黄斑浮腫では硝子体収縮や網膜色素上皮機能障害などVEGFとは直接無関係な因子が発症に関与することを示唆する重要な知見である。

本論文の研究成果はBRVOや糖尿病黄斑浮腫の患者管理改善に直結するものであり、臨床的意義が極めて大であると言える。

論文内容と関連領域についての各審査委員による諮問に対しても適切な解答が得られ、提出者はこの領域において十分な知識を有することが示された。

以上から、本審査委員会は本論文が博士(医学)の学位に値するものであると判定した。