

学位論文（要約）

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－）

Yoshiro Minami

網膜静脈分枝閉塞症（Branch Retinal Vein Occlusion : BRVO）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。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。またラニビ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、ラニビズマブ投与後 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、ラニビ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 3 つの前向き臨床研究を行った。

研究 1 : Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion.（網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する短期効果）

（Retina : 2016 年掲載）

目的 : 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ビ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。

方法 : 初めてラニビ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。ラニビ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。

結果 : 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。

考案、結論：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。

研究 1 では 1 か月後までの予後予測であったがさらに長期の予後予測が可能かを検討するため研究 2 を行った。

研究 2 : Correlation between short- and long-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. (網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射の短期効果と長期効果の関連：前向き観察研究) (BMC ophthalmology : 2017 年掲載)

目的 BRVO に伴う黄斑浮腫に対するラニビ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。

方法：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。ラニビ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。

結果：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。

考案、結論：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。

研究 1、2 では BRVO に伴う黄斑浮腫を対象としたが、他の疾患に伴う黄斑浮腫を検討するため研究 3 を行った。

研究 3 : Short-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema. (糖尿病黄斑浮腫に対するラニビズマブ治療の短期効果) (BMC ophthalmology : 2017 掲載)

目的：DME についても今まで解明されていないラニビ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検討する。

方法：初めてラニビ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。ラニビ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。

結果：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、結論：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。

また、研究 1 と 3 を通して BRVO と DME を比較すると特に 1 日以内の短期効果に大きな差があることがわかった。今回の研究で明らかとなったラニビズマブ硝子体注射投与後ごく早期の反応は VEGF 抑制による直接的な作用を示していると考えられる。その反応性の違いを検討することは黄斑浮腫発生の機序を理解したり、今後の治療を検討するうえで重要な知見と考えられた。

ラニビ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、視力低下の主因となる網膜疾患である 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。