

主論文の要旨

**Evaluation of Short-Term Outcomes of Intravitreal
Aflibercept Injections for Age-related Macular
Degeneration Using Focal Macular Electroretinography**

加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト3回連続硝子体注射の
黄斑部網膜機能変化

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：寺崎 浩子 教授)

高山 圭

【背景と目的】

加齢黄斑変性(AMD)は黄斑部の網膜色素上皮細胞が加齢・光障害・ニコチン等により障害され、視機能を担う網膜機能が低下する疾患である。滲出型と萎縮型に分類されるが、本邦では滲出型 AMD (wet AMD)が大多数をしめ、中途失明原因の第4位を占める。wet AMD の治療として、vascular endothelin growth factor-A (VEGF-A)を阻害する抗 VEGF 薬の硝子体投与が標準的治療として選択され、導入期治療として1か月間隔で3回連続投与されている。最新の抗 VEGF 薬である aflibercept は VEGF-A・VEGF-B・胎盤由来成長因子を長期間阻害し、wet AMD の視力・網膜形態を改善するが、脈絡膜循環・網膜神経細胞を障害する可能性も報告されている。我々は以前より様々な疾患に対して黄斑部局所網膜電図 (focal macular electroretinogram, FMERG) を用いて網膜機能を評価し報告してきたが、wet AMD に対する aflibercept 投与による網膜機能の変化については報告がない。

そこで本研究では未治療の wet-AMD に、導入期治療として aflibercept 3回連続硝子体投与し、網膜形態と網膜機能の変化を光干渉断層計 (Optical coherence tomography, OCT) と FMERG を用いて検討することを目的とした。

【対象と方法】

本研究では、2012年12月から2014年1月までの間に名古屋大学医学部附属病院に受診し wet AMD と診断された、治療歴のない42例42眼(男性30眼、女性12眼、平均年齢 74.9 ± 6.6 歳)を対象とした。既往に脳梗塞と心筋梗塞があるものは除外した。AMD の分類は、典型 AMD 23例23眼、ポリープ状脈絡膜血管腫症16例16眼、網膜血管腫状増殖3例3眼であった。Aflibercept 2.0mg / 0.05ml を1か月間隔で3回連続硝子体投与し、投与前、1回投与、2回投与、3回投与の1か月後の視力(小数視力を Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter chart に換算して評価)と、中心窩網膜厚(Central foveal thickness, CFT)および中心窩より上・下・耳・鼻側に1mm離れた部位での網膜内層厚 (Inner retinal thickness, IRT ; 内顆粒層～内境界膜上縁) および網膜外層厚 (Outer retinal thickness, ORT ; 網膜色素上皮下縁～外網状層) を OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) を用いて計測した。(図1A, B) また投与前、1回投与、3回投与後の黄斑部15°の FMERG を視覚誘発反応刺激装置 (ER-80; Kowa, Nagoya, Japan, 図1C, D) を用いて計測した。さらに、視力変化、網膜形態変化、FMERG の変化の関係を検討した。

【結果】

ETDRS 文字数は投与前 65.1 ± 15.7 文字が1回投与後 66.3 ± 14.4 文字、2回投与後 69.0 ± 14.2 文字、3回投与後 71.9 ± 14.8 文字と変化し、投与前と比較して3回投与後に有意に改善した ($P = 0.0091$ 、図2A、表1)。CFT は投与前 $373 \pm 152\mu\text{m}$ が1回投与後 $261 \pm 134\mu\text{m}$ 、2回投与後 $212 \pm 78\mu\text{m}$ 、3回投与後 $226 \pm 103\mu\text{m}$ と、投与

前と比較して1回投与後以降有意に減少した。(それぞれ $P < 0.001$ 、図 2B、表 1) IRT は投与前 $170 \pm 20 \mu\text{m}$ が1回投与後、2回投与後 $157 \pm 16 \mu\text{m}$ 、3回投与後 $157 \pm 14 \mu\text{m}$ と変化し、投与前と比較して2回投与後と3回投与後が有意に減少した。($P = 0.0020$ 、 $P = 0.0010$ 、図 2C、表 1) ORT は投与前 $215 \pm 58 \mu\text{m}$ が1回投与後 $166 \pm 47 \mu\text{m}$ 、2回投与後 $153 \pm 34 \mu\text{m}$ 、3回投与後 $150 \pm 41 \mu\text{m}$ と変化し、投与前と比較して1回投与後以後有意に減少した。(それぞれ $P < 0.001$ 、図 2D、表 1)

FMERG 変化の代表症例3例を呈示した(図 3)が、a波振幅は、投与前 $0.83 \pm 0.43 \mu\text{V}$ が1回投与後 $0.91 \pm 0.37 \mu\text{V}$ 、3回投与後 $1.11 \pm 0.44 \mu\text{V}$ と変化し、3回投与後に有意に増加した。($P = 0.00028$ 、図 4A、表 1) b波振幅は投与前 $1.48 \pm 0.87 \mu\text{V}$ が1回投与後 $1.67 \pm 0.72 \mu\text{V}$ 、3回投与後 $2.07 \pm 0.79 \mu\text{V}$ と変化し、3回投与後に有意に増加した。($P = 0.0012$ 、図 4A、表 1) a波潜時は投与前 $26.7 \pm 3.3 \text{ msec}$ が1回投与後 $26.1 \pm 2.4 \text{ msec}$ 、3回投与後に $25.1 \pm 1.7 \text{ msec}$ に変化し、3回投与後に有意に短縮した。($P = 0.0089$ 、図 4b、表 1) b波潜時は投与前 $47.1 \pm 4.3 \text{ msec}$ が1回投与後 $45.6 \pm 3.5 \text{ msec}$ 、3回投与後 $45.5 \pm 3.0 \text{ msec}$ に変化し、それぞれ投与前に比較して有意に短縮した。($P = 0.037$ 、 $P = 0.0071$)

視力変化量と CFT 変化量($P = 0.014$ 、 $r = 0.36$ 、図 5A)、a波振幅変化量と ORT 変化量($P = 0.017$ 、 $r = -0.33$ 、図 5B)、b波振幅変化量と IRT 変化量 ($P = 0.020$ 、 $r = -0.32$ 、図 5C) に相関関係がみられた。

【結論】

CFT と ORT は aflibercept1回投与後に速やかに減少したが、視力と FMERG は3回投与後に改善した。3回連続投与後は全ての項目が改善し、網膜機能の改善と網膜形態の改善に相関関係があった。以上から、AMD の導入期治療として aflibercept の3回連続投与が網膜形態改善のみならず網膜機能改善として有用であること、網膜機能と網膜形態に密接な関係があることが明らかになった。