主論文の要約

Changes in retinal microcirculation after intravitreal ranibizumab injection in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

（網膜静脈分枝閉塞の黄斑浮腫に対する
ラニビズマブ硝子体注射前後の網膜血流変化）

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：寺﨑 浩子　教授）
深見 麻里絵

【緒言】

網膜静脈分枝閉塞(BRVO)は比較的高齢者に多い疾患である。黄斑浮腫(ME)がBRVOによるは視力低下の主要な原因となる。MEに対する治療として、レーザー光凝固術、テノン嚢下ステロイド注射、ステロイド硝子体内注射や硝子体手術が行われてきたが、最近では、血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬の硝子体内注射が中心的に行われるようになってきた。抗VEGF薬であるラニビズマブ硝子体注射(IVR)は、血管透過性を減少させ、MEの減少をきたすとの多くの報告がある。抗VEGF薬であるベバシズマブ投与後の眼血流動態としては様々な報告があるが、IVR後、特に早期の血流動態は未だよく分かっていない。レーザースペックルフローグラフィ(LSFG)は非侵襲的で短時間に眼血流を計測することができる検査である。IVR前後の経時的な網膜血流の変化についてLSFGを用いて評価し、視機能などの因子との関連を検討することを目的とした。

【対象及び方法】

未治療のBRVOによるMEにより視力が低下した症例に対してIVR(0.5 mg / 0.05 mL)を1回施行した26人26眼を対象とし、その僚眼を対照とした。硝子体出血、角膜混濁、白内障などの中間透光体混濁がみられる症例、緑内障症例、糖尿病症例や未治療の高血圧症例は除外した。IVR施行時に前房水を採取し、VEGF濃度を測定した。IVR前、IVR後1週、1、2か月にLSFG-NAVI®を用いて血流流速の指標であるmean blur rate(MBR)を血管成分と組織成分に分けて計測した。さらに、網膜血流量を反映するrelative flow volume(RFV)を視神経乳頭周囲の血管で測定し、乳頭周囲を4領域に分け、閉塞血管を含む閉塞領域とそれ以外の非閉塞領域に分けてRFVを解析した。視力、眼圧、血圧および光干渉断層計(Spectralis®)による中心窩網膜厚の計測を同時期に行った。視力、中心窩網膜厚、MBR、RFVの変化について混合線形モデルを用いて検討した。また、重回帰分析を用い、前房水VEGF濃度と他の因子との関連を調べた。

【結果】

BRVO眼ではIVR後のいずれの時点においても視力は有意に改善し中心窩網膜厚は有意に薄くなった(いずれも $p<0.001$; Figure2)。BRVO眼におけるMBRの血管成分、組織成分ともにIVR後1週および1か月で有意に低下した（いずれも $p<0.001$; Figure3)。全RFV、閉塞領域RFV、非閉塞領域ともにIVR後1週および1か月で有意に低下した(いずれも $p<0.001$; Figure4)。LSFGによって計測された血管径もIVR後1週および1か月で有意に低下した（$p<0.001$; Figure4)。一方で、僚眼では全てのパラメータに有意な変化はみられなかった。前房水VEGF濃度は355.1±122.3 pg/mlであった。重回帰分析では、前房水VEGF濃度は術前閉塞領域静脈RFVと負の相関がみられた（$\beta=-0.794$, $p=0.042$; Table4)。

【考察】

IVR 後の網膜血流は閉塞領域、非閉塞領域ともに一過性に低下しており、また網膜の血管径においても同様の結果であった。これらの結果より、IVR は網膜血管を収縮させ、網膜血流量や流速を一時的に減少させると考えられた。IVR による網膜血管収縮作用の報告がいくつかみられるが、これらの先行研究では、網膜血流量や流速を測定はしておらず、IVR における網膜血流への影響を包括的には評価することができない。本研究は IVR が一過性に網膜血流量と流速を減少させたことを示す初めての研究である。一方で抗 VEGF 薬であるベバシズマブを用いた先行研究では、MBR は変化しなかったというものや網膜静脈の血管径、流速、血流は変化しなかったといものや非閉塞領域の静脈 RFV は増加したという報告がある。今回の我々の結果との違いの原因としては、抗 VEGF 薬の種類、測定の時期、および検査方法の違いなどが考えられる。本研究では IVR 後有意に視力は向上し、中心窩網膜厚は薄くなったが、IVR 後 1 か月がピークであり、2 か月には効果が低下した。IVR の硝子体中の半減期はサルでは 2.6 日、ウサギでは 2.88 日であり、また硝子体中の IVR 濃度 0.1μg/ml 以上を維持できたのは 29 日間であったという報告がある。これらの期間は本研究の結果と似ており、IVR は網膜循環に一過性の効果を及ぼし、中心窩網膜厚の減少と視力の向上に寄与したと考えられる。前房水 VEGF 濃度と術前閉塞静脈 RFV は負の相関を認めた。網膜静脈閉塞症における VEGF 濃度と網膜血流の関係を評価した論文は少ないが、網膜中心静脈閉塞症では、MBR と加療前 VEGF 濃度が負の相関があるという報告があり、今回我々の結果と一致する。また、前房水 VEGF 濃度と無灌流領域の大きさが相関しており、前房水 VEGF 濃度と ME の重症度が関連しているという報告もある。無灌流領域が大きければ VEGF 濃度は高くなり、非閉塞領域静脈 RFV は低くなるのではないかと考えられる。それ故、前房水 VEGF 濃度は術前閉塞静脈 RFV と負の相関を認めたのではないかと考えられた。しかしながら、これらのメカニズムはまだ十分に理解されておらず、さらなる研究が必要とされる。本研究では僚眼では全てのパラメータに有意な変化はみられなかった。一方で、加齢黄斑変性症では、ベバシズマブ硝子体内注射後、患眼だけでなく僚眼の球後眼血流にも影響を与えたという報告がある。また体循環の薬物動態において、ラニビズマブは早く消失するが、ベバシズマブやアフリベルセプトは長く残存したという報告がある。これらの特性により今回の IVR により僚眼に影響を与えなかったのではないかと考えられた。本研究では、14 人の高血圧患者が含まれているが、高血圧の内服が網膜循環にどのような影響を及ぼすのかわかっていない。また、脈絡膜血流が抗 VEGF 薬投与後減少するとの報告があるが、本研究脈絡膜血流を測定していなかった。

【結論】

BRVO による ME に対する IVR 後早期の網膜血流は IVR 後 1 週、1 ヶ月で有意に低下した。IVR は網膜血管を収縮させ、網膜血流量や流速を一時的に減少されるのではないかと考えられた。