

主論文の要旨

**BETTER PROGNOSIS FOR EYES WITH PRESERVED
FOVEAL DEPRESSION AFTER INTRAVITREAL
RANIBIZUMAB INJECTION FOR MACULAR EDEMA
SECONDARY TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION**

（ 中心窩陥凹の残存する網膜中心静脈閉塞眼は
ラニビズマブ硝子体内注射療法後の予後が良い ）

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）

北川 周太

【背景と目的】

網膜中心静脈閉塞（CRVO）では黄斑浮腫が視力低下の主な原因である。CRVOにおいて、血管内皮増殖因子（VEGF）が病態に深く関与することが報告され、抗 VEGF 製剤の硝子体内注射療法が、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する治療として広く用いられるようになった。

CRVO に対する抗 VEGF 治療においては、様々な予後予測因子がこれまでに報告されている。光干渉断層計（OCT）を用いた黄斑形態の解析においても、治療前の ellipsoid zone や外境界膜などの網膜外層構造の状態が、治療後の視力予後と相関することが報告されているが、治療前には網膜出血や網膜浮腫により網膜外層構造の評価が困難な症例も多い。

一方で、OCT を用いて評価すると、黄斑浮腫を呈する症例の一部に中心窩陥凹が残存しているものがあり、中心窩陥凹の残存する頻度は黄斑浮腫の原因となる病態によって異なることが報告されている。

しかしながら、中心窩陥凹の残存を伴う CRVO 眼の抗 VEGF 治療後の予後についてはほとんど知られていない。

そこで本研究は、治療前に中心窩陥凹の残存を伴う CRVO 眼のラニビズマブ硝子体内注射（IRI）療法後の予後を検討することを目的とした。

【対象と方法】

本研究では、2013 年 8 月から 2015 年 3 月の間に名古屋大学病院にて発症から初回治療までの期間が 3 か月未満の CRVO の黄斑浮腫に対し初回治療として IRI を施行し、12 か月以上経過が観察できた 23 例 23 眼を後ろ向きに検討した。投与前及び投与後は 1 か月ごとに視力と OCT 検査を施行した。初期投与は 1 回とし、その後は 1 か月ごとに診察し、中心領域網膜厚（中心窩の中心から直径 1 mm の円形部分の平均網膜厚 = central subfield foveal thickness: CSFT）が 300 μm 以上の際に再投与を行った。

中心窩陥凹の残存は、治療前の OCT において中心窩網膜厚が、中心窩より 200 μm 耳側及び鼻側の平均網膜厚よりも 50 μm 以上小さい場合と定義した。（図 1）また最終投与後 6 か月以上再投与を要しない症例を浮腫消失例と定義した。

治療前の OCT において、中心窩陥凹の残存の有無により 23 眼を陥凹+群または陥凹-群の 2 群に分類し、IRI 後の治療予後について検討した。

【結果】

23 例の背景を表 1 に示す。性別は男性 15 例、女性 8 例、平均年齢は 63.9 ± 2.7 歳、発症から治療までの平均期間は 6.4 ± 5.8 週、治療前平均 logMAR 視力 0.84 ± 0.09 、治療前 CSFT は $720 \pm 61 \mu\text{m}$ であった（表 1）。陥凹+群は 23 眼中 7 眼であった。治療開始 12 か月までの平均治療回数は、陥凹+群では $1.6 \pm 0.51.6$ 回（範囲は 1~2 回）であり、これは陥凹-群の $4.3 \pm 1.34.4$ 回（範囲は 3~6 回）より有意に少なかった（ $P=0.0001$ ）。治療開始 12 か月後の平均 logMAR 視力は、陥凹+群で 0.10 ± 0.170 であり、陥凹-群

の 0.77 ± 0.540 に比べて有意に良好であった($P=0.003$) (表 2)。

凹+群と陥凹-群の治療前因子を二群間比較すると、陥凹+群では有意に年齢が若く ($P=0.02$)、治療前の中心領域網膜厚が薄かった ($P=0.001$) (表 3)。

また、二群間比較で有意差のあったこれらの因子を独立変数として多重ロジスティック回帰解析分析を行った。多重ロジスティック回帰解析においても、中心窩陥凹残存に関連する因子として、年齢 (オッズ比、0.84; 95%CI、0.71-1.00、 $P=0.048$) および治療前 CSFT (オッズ比、0.99; 95%CI、0.98-1.00; $P=0.049$) が有意であった (表 4)。陥凹+群の全 7 眼の眼底写真、治療前および治療開始 12 か月後の OCT 画像を図 2 に示す。また、陥凹-群の代表症例 3 眼の眼底写真、治療前の OCT 画像を図 3 に示す。浮腫消失例は 23 眼中 7 眼みられ、全例が陥凹+群であった。

【考按】

我々の結果は、治療前に中心窩陥凹の残存する CRVO 眼において、IRI 治療後の予後が良好であることを示唆した。中心窩陥凹の残存率は 30.4% (23 眼中 7 眼) であり、これは既報での 8% よりも高かった。既報では発症から初回治療までが 3.3 ヶ月であり、今回の研究での約 1.5 ヶ月よりも長く、この差が中心窩陥凹残存率の差の原因である可能性がある。

CRVO に伴う黄斑浮腫は、虚血網膜から放出された VEGF による血管透過性の亢進により網膜血液関門が破壊されるために生じると報告されているが、黄斑浮腫の発生過程については完全には証明されていない。

CRVO の急性期における中心窩陥凹の残存は網膜中心静脈のうっ滞自体が軽度で血管透過性の亢進があまりなく、網膜血液関門の破壊が少ないため本研究において陥凹+群が予後良好であったと考えられる。

また、中心窩陥凹の残存が黄斑浮腫の自然治癒の過程に現れたという可能性もある。CRVO の黄斑浮腫は約 30% で自然治癒するとの報告もあるが、自然治癒する症例も長期間を要することが多く、不可逆的な視力障害をきたす可能性がある。

これまでに報告されている予後予測因子としては、治療前の年齢が若いこと、治療前の中心窩網膜厚が薄いことが予後良好であると報告されている。これは中心窩網膜厚が大きいほど重度の黄斑浮腫を示唆し、視細胞の不可逆的な損傷を引き起こすためと考えられる。

一方で、治療前の黄斑浮腫の程度が軽度でも、黄斑浮腫の再発を繰り返す症例も多く経験する。本研究の結果から、治療前に中心窩陥凹の残存を伴い、黄斑浮腫の程度が軽度である症例が、少ない治療回数で予後良好である可能性が考えられる。

海外における CRVO に対する大規模臨床試験では、初期治療として 6 回連続投与が行われているものが多くあるが、一方で、今回の我々の治療プロトコールのように、初期治療を 1 回とする報告もある。初期治療が 1 回でも、その後頻回の追加投与を要せずに浮腫の消失が得られる症例もあるが、少ない治療回数のために治療効果を十分に得られない症例もある。

実臨床では、注射による眼局所および全身合併症の増加の可能性に加え、医療経済の面からも最小限の治療回数が望ましいが、今回の結果から、治療前に中心窩陥凹の残存を伴う症例では、初期治療 1 回の後必要時投与としても良好な予後を得られる可能性がある。

【結論】

治療前に中心窩陥凹が残存していた CRVO 症例におけるラニズマブ療法後の治療予後について検討した。治療前に中心窩陥凹の残存する症例で予後良好である可能性が示唆された。