

主論文の要旨

**Correlation between macular vessel density and  
number of intravitreal anti-VEGF agents for  
macular edema associated with branch retinal  
vein occlusion**

網膜静脈分枝閉塞症による黄斑浮腫に対する  
抗 VEGF 抗体硝子体内注射回数と  
黄斑血管密度との関連

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)

富田 遼

## 【緒言】

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) による視力低下の最も多い原因は黄斑浮腫である。抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体の硝子体内注射により BRVO に続発する黄斑浮腫の治療成績は向上した。一方、黄斑浮腫の再発により頻回の注射を要する症例があるが、事前に再発を予測するのは困難であり、しばしば問題となる。BRVO によって生じる黄斑の血管障害の度合いが、黄斑浮腫再発の有無と関連がみられるという報告がなされているが未だに議論が分かれている。そこで、今回 Optical coherence tomography (OCT) angiography を用いて、BRVO による黄斑浮腫の再発と黄斑の血管密度との関連を検討した。

## 【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院で BRVO による黄斑浮腫に対し抗 VEGF 抗体硝子体内注射を行った 29 例 29 眼を対象とし、後ろ向きに解析した。加齢黄斑変性、黄斑上膜、糖尿病網膜症や網膜剥離など、その他の網膜疾患を有する症例や硝子体手術歴を有する症例は除外した。抗 VEGF 抗体はアフリベルセプト、もしくはラニビズマブを用い、黄斑浮腫の再発時には抗 VEGF 抗体の再注射を行った。

初回注射の 1 か月後に黄斑浮腫が消退した状態で OCT angiography を用いて黄斑部 3×3mm の範囲を撮影できた症例に対し、OCT angiography 内蔵のソフトウェアを用いて網膜表層血管の OCT en face 画像における BRVO 罹患部の血管密度減少を 2 通りの手法を用いて算出し、それぞれの方法で得られた血管密度の減少率を黄斑血管密度減少率、局所の黄斑血管密度減少率と定義した。さらに OCT を用いて、初回注射から 6 か月後における患側と健側の網膜内層厚から網膜内層の萎縮率を算出した。

初回注射以降の黄斑浮腫再発の有無により再発群と非再発群の 2 群に分け、血管密度減少率やその他の因子を 2 群間で比較した。さらに、初回注射から 6 か月後までに要した注射回数と血管密度減少率やその他の因子との関連を検討した。また、局所の黄斑血管密度減少率と網膜内層の萎縮率との関連を検討した。

## 【結果】

患者の平均年齢は  $66.7 \pm 11.5$  歳、注射前の視力は  $0.30 \pm 0.27$  で、中心窩網膜厚は  $445.1 \pm 112.0 \mu\text{m}$  だった (表 1)。6 眼はラニビズマブ、23 眼はアフリベルセプトで治療された。初回注射から 6 か月後までの硝子体内注射の回数は平均  $1.9 \pm 1.1$  回で、再発群は 16 人であり、非再発群は 13 人だった。

代表症例における初診時の眼底写真、網膜の OCT 画像、フルオレセイン蛍光眼底造影検査、網膜表層血管の OCT angiography を示す (図 1、図 2)。

非再発群の年齢は再発群より有意に若く、局所の黄斑血管密度減少率は再発群で  $17.5 \pm 18.4\%$ 、非再発群で  $37.4 \pm 27.5\%$  と非再発群で有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。2 群間で黄斑血管密度減少率に有意な差異はみられなかった (表 2、図 3)。

初回注射から 6 か月後までの硝子体内注射の回数は、局所の黄斑血管密度減少率

( $r = -0.421$ 、 $P = 0.023$ ) (図 4) および高血圧症既往の有無 ( $r = 0.377$ 、 $P = 0.044$ ) と有意な相関を示した。黄斑血管密度減少率や注射前、初回注射 1 か月後の視力や中心窩網膜厚に注射回数との有意な相関はみられなかった (表 3、表 4)。局所の黄斑血管密度減少率は、網膜内層の萎縮率と有意な相関を示した ( $r = -0.496$ 、 $P = 0.006$ ) (図 5)。

### 【考察】

本研究では、局所の黄斑血管密度減少率は非再発群において有意に高く、抗 VEGF 抗体硝子体内注射の回数と有意な負の相関がみられた。

一方で、黄斑血管密度減少率には 2 群間で有意な差異がみられなかった。これは黄斑血管密度減少率を求めた手法では血管密度を計測する範囲が一定で比較的広いことから、BRVO による影響を受けていない部分を含んでしまい、血管障害の程度を過小評価していたことに起因する可能性がある。局所の黄斑血管密度減少率は血管が最も障害をうけた場所に限局して計測されたため、血管障害の程度が反映されやすくなった結果、注射回数と有意な関連を示した可能性がある。

本研究において、局所的な血管障害の程度が高度である場合に黄斑浮腫の再発が少なくなった理由として、障害の程度が高度の眼では黄斑浮腫の漏出源となる血管自体が消失している可能性が考えられる。既報では、BRVO による血管障害が毛細血管だけでなく、毛細血管の前後の血管にも及んだ場合に、黄斑浮腫の漏出源自体が消失することが示唆されている。また、初回注射から 6 か月後の網膜内層の萎縮率は局所の黄斑血管密度減少率と有意な負の相関を示した。この結果から、BRVO による網膜虚血が高度の場合に網膜内層の萎縮が高度となり、VEGF の産生が減少し黄斑浮腫の再発が少なくなった可能性がある。

本研究の結果より、BRVO による血管障害の程度が黄斑浮腫の再発と関連しており、局所の黄斑血管密度減少率が黄斑浮腫再発を予測する因子として有用である可能性が示唆される。

### 【結論】

局所の黄斑血管密度減少率は初回の抗 VEGF 抗体硝子体内注射後に黄斑浮腫が再発しなかった症例において高く、初回注射から 6 か月後までの注射回数と有意な負の相関を示した。これらの結果より、局所の黄斑血管密度減少率が BRVO による黄斑浮腫に対する抗 VEGF 抗体硝子体内投与後の黄斑浮腫の再発を予測するための有用な因子であることが示唆される。