

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	寺島 浩子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1809 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名	COMBINATION THERAPY OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB AND SUBTHRESHOLD MICROPULSE PHOTOCOAGULATION FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION 6-MONTH RESULT (網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体内注射療法とマイクロパルス閾値下凝固併用療法 : 6 カ月成績)
論文審査委員	主査 教授 曾根 博仁 副査 教授 堀井 新 副査 教授 福地 健郎

博士論文の要旨

背景と目的: 網膜静脈分枝閉塞症(BRVO: Branch retinal vein occlusion)の重篤な合併症である黄斑浮腫に対して 2013 年からラニビズマブ (ルセンチス®) 硝子体内注射 (IVR: intravitreal ranibizumab) が保険承認を得て現在、抗血管内皮増殖因子 (VEGF: Vascular endothelial growth factor) 療法が治療の第一選択となってきた。しかし再発に対する頻回投与による感染症リスクや患者および医療者サイドの双方において医療費の増大が近年問題視されてきている。そこで申請者は、BRVO に伴う黄斑浮腫の再発を減らすべく新たな治療法の確立を目的として、IVR 療法に加えて低侵襲で網膜色素上皮選択性のピュアイエローIQ577 (Iridex 社) を用いたマイクロパルス閾値下レーザー (SMLP: Subthreshold Micropulse Laser Photocoagulation) との併用療法を考案した。本研究では、IVR 単独療法群と IVR+SMLP 併用療法群の 6 カ月での治療成績の比較を行ない、併用療法の有用性、安全性についての検討を目的とする。

方法: 後ろ向き、連続的、症例対照研究。新潟大学医歯学総合病院眼科外来で未治療の BRVO の黄斑浮腫を有する 46 例 46 眼を対象とし、IVR + SMLP 群と IVR 単独群に分けて異なる 2 期に症例登録を行なった。IVR は、初回 1 回投与ののち両群ともに再発基準を満たす場合に必要時投与を行った。IVR + SMLP 群では IVR 後 1 ヶ月で SMLP を実施し、最低 3 ヶ月以上間隔を空けて行い、それ未満の再発の場合は IVR のみを行った。

術前および毎月、最高矯正視力および中心窩網膜厚 (CRT: central retinal thickness) を swept source OCT を用いて評価した。また SMLP の安全性の確認は、レーザーによる組織侵襲の有無の評価を OCT およびカラー眼底写真、蛍光眼底造影検査を用いて行なった。主要評価項目は、6 カ月での視力、CRT および IVR 注射回数である。

結果: IVR + SMLP 群は 2013 年 8 月~2015 年 1 月の期間に 22 例 22 眼登録され、IVR 単独療法群は 2015 年 1 月から 2016 年 1 月の期間に 24 例 24 眼登録された。視力および CRT は、IVR + SMLP 群および IVR 群ともに 6 ヶ月時点で有意な改善 (各 $p < 0.001$) を認めたが、いずれの時点でも 2

群間で有意な差はみられなかった。しかし、6 カ月時点で 0.5 以上良好な視力を有した割合が、IVR 群で 79.2%であったのに対して IVR+SMLP 群は 90.9%であった。一方、最初の 6 ヶ月間の IVR 注射回数は、IVR 単独群で 2.3 ± 0.9 回、IVR + SMLP 群で 1.9 ± 0.8 回と併用群で少なく、2 群間で有意差を認めた ($p=0.034$)。また全例 IVR に伴う局所および全身副作用は認めず、SMLP による組織瘢痕は画像では認められなかった。

考察：今回 46 眼の急性期 BRVO の ME に対して行われた IVR と SMLP の併用療法および IVR 単独療法の両群ともに 6 か月の視力成績は良好で、治療前に比べ視力は有意に改善していた。IVR は即効作用があり治療後 1 カ月の時点で全症例速やかに浮腫は消退し有意に視力は両群とも改善が得られた。両群の 6 ヶ月時点での ETDRS 視力の改善文字数の群間比較においては、統計学的有意差は認めなかったが、併用療法群の方が IVR 単独群に比べ IVR 後 3 ヶ月や 6 ヶ月時点で文字数の改善度が高かった。併用療法群は、初回 IVR から 1 ヶ月後に SMLP を照射しているのでレーザーの治療効果がみられる時期に関しては、申請者は少なくとも初回 IVR から約 3 ヶ月過ぎた頃に効果が発現されるのではと推測した。当施設の過去の BRVO42 例 42 眼に対するベバシズマブ硝子体注射単独療法による自験例では、約 70%の患者に再発を認め、再発期間は平均 2.8 ヶ月であった。この結果を考慮すると本スタディの手法のように前もって SMLP を施行しておき再発しやすい IVR 投与後 2~3 ヶ月の時期に浮腫を抑制することが、再発を減らし視力を維持させる秘訣ではないかと思われる。そのため併用療法群の方が単独療法群より視力の改善度が優ったのではないかと思われる。

また 6 ヶ月間に要した IVR 回数に関しては、併用療法群の方が IVR 単独療法群より有意に少ない結果であった。また、6 ヶ月間に再発せず 1 回だけの治療で浮腫のコントロールが可能であった症例数は、IVR 単独療法群が 20.8%に比べ併用療法群の方が 36.4%と多い傾向であった。6 ヶ月間より更に期間を伸ばして評価を行うと、より併用療法による再発回数の減少(注射回数の減少)が期待出来るかもしれない。

結論：BRVO の黄斑浮腫に対する IVR と SMLP の併用療法は、良好な視力を維持しながら IVR の注射回数を減少させることができ、単独療法より効果的に黄斑浮腫を抑制することができる可能性がある。

審査結果の要旨

本研究は、網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO)の黄斑浮腫に対してラニビズマブ硝子体内注射 (IVR)単独群と IVR+マイクロパルス閾値下凝固 (SMLP)併用群の 6 カ月での治療成績の比較を行ない、併用療法の有用性についての検討を行ったものである。

方法としては、後ろ向き、連続的、症例対照研究で、2013 年 8 月~2016 年 6 月までの間の未治療 BRVO46 例 46 眼が登録された。IVR 単独群 24 例 24 眼、IVR + SMLP 群の 22 例 22 眼を対象とした。初回 IVR 後両群ともに基準を満たす再発時に必要時投与を行った。併用群では IVR1 ヶ月後に SMLP を併施した。主要評価項目は、6 カ月での視力、中心窩網膜厚 (CRT)および総 IVR 注射回数である。結果としては、視力および CRT は、両群とも有意な改善を認め、併用群は IVR 単独群に比べ 6 ヶ月時点で視力が良好な傾向であった。また注射回数は、IVR 単独群(2.3 ± 0.9 回)に比べ併用群 (1.9 ± 0.8 回)は有意に少ない回数に抑えられた。

考察としては、併用療法は、IVR でいったん黄斑浮腫が消退した後に SMLP を行うことで、より効率的であった。また IVR の効果が減弱する時期に合わせて SMLP の効果が発現し、黄斑浮腫の再発抑制に関与したと推察されている。

結論として、IVR に SMLP の併用療法は、良好な視力を維持しながら注射回数を減少させることができ、BRVO の黄斑浮腫を効果的に治療することができるとされている。

本論文は、新規開発された低侵襲レーザー光凝固治療の有用性を示した点で学位論文としての価値を認める