

滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブからアフリベルセプト切り替え治療の1年成績

One-Year Outcomes of Switching Therapy from Ranibizumab to Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学大講座視覚病態学

(Division of Ophthalmology and Visual Science,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University)

佐藤弥生(Yayoi Sato)

(指導教授 福地健郎(Takeo Fukuchi))

【目的】難治性滲出型加齢黄斑変性(age-related macular degeneration:AMD)に対して、ラニビズマブからアフリベルセプトへ切り替え治療を行った1年成績を検討した。【対象と方法】対象症例は過去にラニビズマブ治療歴のある難治性のAMDに対してアフリベルセプト硝子体内注射(intravitreal injection of aflibercept : IVA)に切り替えて治療を開始し1年間経過観察が可能であった滲出型AMD31例32眼(男性23例24眼、女性8例8眼)、年齢は58~92歳(平均75.0±8.3歳)であった。病型は、典型AMD(typical AMD : t-AMD)16眼、ポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy : PCV)14眼、網膜血管腫様増殖(retinal angiomatous proliferation : RAP)1眼であった。IVRへの切り替え理由は、再発例19眼、反応不良例9眼、効果減弱例4眼であった。検討項目は、IVA切り替え直前と切り替え後1年の視力、光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)により計測された中心窩黄斑厚(central macular thickness : CMT)、1年の時点で滲出性変化の消失した割合(%)を計算した。視力変化はlogMAR 視力で0.3以上の変化を有意とした。投与方法別に滲出性変化の消失した割合を比較した。【結果】平均視力は切り替え前0.50±0.36、切り替え後0.47±0.46であり、有意な改善は認められなかった。視力改善6眼(18.8%)、不変21眼(65.6%)、悪化5眼(15.6%)であった。平均CMTは495.9±247.3 μ mから305.7±178.9 μ mで有意に改善していた。滲出性変化の消失

した割合は 65.6%であった。固定投与では 71.4%、必要時投与では 61.1%で滲出性変化が消失した。投与方法別では滲出性変化の消失した割合に有意な差はなかった。切り替え理由別では、再発例 19 眼中 15 眼 (78.9%)、反応不良例 9 眼中 4 眼 (44.4%)、耐性例 4 眼中 2 眼 (50%) で滲出性変化が消失した。病型別では、PCV 1 4 眼中 9 眼 (64.3%)、AMD16 眼中 10 眼 (62.5%)、RAP2 眼中 2 眼 (100%) で滲出性変化が消失した。網膜色素上皮剥離(retinal pigment epithelium detachment : PED)を有した症例 19 眼中では、消失 12 眼 (63.2%)、減少 5 眼 (26.3%)、不変 2 眼 (10.5%) であった。一年間の投与回数は 1~7(平均 4.7±1.7)回であった。【結論】ラニビズマブ難治例に対するアフリベルセプトへの切り替えは、滲出性変化の改善と視力維持に有効であった。切り替えにても滲出性変化が消失しない難治な症例が存在し、投与回数の増加と共にアフリベルセプトの耐性例が増加することが予想され、更なる多様な治療戦略が必要である。

キーワード：加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD)、ラニビズマブ (ranibizumab)、アフリベルセプト(aflibercept)、切り替え治療(switching therapy)、1年成績 (one-year outcomes)

別刷請求先 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757 新潟大学医学部眼科 佐藤弥生

【緒言】

滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) は中心窩を中心に脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization: CNV)が発生し出血や滲出性病変を生じる疾患で、先進国において社会的失明の原因として問題となっており、我が国でも視覚障害の第4位に位置する疾患である 1)。CNV の発生に血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)が重要な役割を果たしていることが報告されている 2)。治療は 2003 年に光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT)が認可され行われていたが、2000 年代後半から VEGF を標的とした治療薬が相次いで適応認可を受け、現在では AMD の標準治療として多数の症例に行われている 3)。我が国では 2008 年にペガプタニブ、2009 年にラニビズマブが認可された。効果の面ではラニビズマブが高く、PDT と比較し視力向上が得られることが報告され 4)、現在第一選択とされる薬剤となった。しかし、ラニビズマブ硝子体内注射(intravitreal injection of ranibizumab : IVR)での長期に渡る治療経過の中で再発を繰り返す症例や、複数回投与後に耐性を示し効果が減弱する症例、Gass 分類 1 型 CNV やポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy : PCV)の網膜色素上皮病巣や、漿液性色素上皮剥離(pigment epithelial detachment : PED)を伴う AMD などの反応不良例が存在する 5)-8)。2013 年に新しい抗 VEGF 薬としてアフリベルセプトが承認され、従来行われていた抗 VEGF 薬で効果が出づらかった色素上皮病巣への効果や、滲出を繰り返す又は滲出が持続する症例に対してアフリベルセプトへ切り替えた短期間での良好な効果が報告され 8)-11)、切り替え治療が次の治療手段として考慮される。この度、ラニビズマブ治療に対して再発、反応不良、薬剤耐性を示す難治性の AMD に対するアフリベルセプト切り替えの 1 年後の治療効果について後ろ向きに検討した。

【対象と方法】

対象は、新潟大学医歯学総合病院眼科にて、2013年7月から2014年9月までに過去にラニズマブ治療歴のあるAMDに対してアフリベルセプト硝子体内注射(intravitreal injection of aflibercept : IVA)に切り替えて治療を開始し、1年間経過観察が可能であった滲出型AMD31例32眼で、男性23例24眼、女性8例8眼、年齢は58~92歳(平均75.1±8.2歳)であった。新潟大学医学部倫理委員会の承認を得、全例にインフォームド・コンセントを得た。AMDの診断と病型分類は、加齢黄斑変性症の分類と診断基準¹²⁾および日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会による診断基準¹³⁾に基づき行った。

投与方法は、アフリベルセプト2mgを硝子体腔内に無菌条件下で投与し、初回投与後1ヶ月~2ヶ月毎に経過観察を行った。投与間隔は、導入は1ヶ月毎に連続3回、維持投与は、固定投与の症例は2ヶ月毎、必要時投与(pro re nata : PRN)の症例は光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)にて網膜下液(subretinal fluid : SRF)、網膜内液(intraretinal fluid)、漿液性成分を含む網膜色素上皮剥離(retinal pigment epithelium detachment : PED)のいずれかの滲出性変化が認められた際に投与した。検査は、投与前と1年後にLandolt視力表による矯正視力、OCT検査を行った。

病型は、典型AMD(typical AMD : t-AMD)16眼、ポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy : PCV)14眼、網膜血管腫様増殖(retinal angiomatous proliferation : RAP)2眼であった。

IVAへの切り替え理由および例数は、IVRが有効であったが滲出性変化が再発した再発例19眼、IVRを行ったが滲出性変化が不変又は残存した反応不良例9眼、IVR開始当初は有効であったが後に効果が認められなくなった効果減弱例4眼であった。

切り替え前の単独 IVR 回数は 1~12 回 (平均 4.7 ± 2.2 回) であった。過去治療として PDT を行っていた例 7 眼、IVR 併用 PDT を行っていた例 2 眼、両方行っていた例が 1 眼あった。IVR3 回以上行った後に IVA に切り替えた例 29 眼、過去に PDT が施行されていた症例では IVR1~2 回のみで IVA に切り替えた例が 3 眼であった。

初回治療から切り替えまでの期間は 5.4~95.9 ヶ月 (平均 26.6 ± 23.1 ヶ月)、IVR 最終治療から切り替えまでの期間は 1~51.6 ヶ月 (平均 6.5 ± 9.1 ヶ月) であった (表 1)。

経過中に白内障手術を含む内眼部手術を施行した例は除外した。

検討項目は、IVA 切り替え直前と切り替え 1 年後の視力、中心窩黄斑厚 (central macular thickness : CMT) と、滲出性変化の消失した割合 (%) である。視力は少数視力を logarithm of minimum-angle of resolution (logMAR) 値に換算して統計的検討を行い、視力変化は logMAR 視力で 0.3 以上の変化を有意とした。OCT は DRI OCT-1、3D OCT-2000 (トプコン社、東京都) を用い、CMT は中心窩を通る水平断面を撮影し、ブルッフ膜のラインから中心窩までの長さを垂直に計測した。滲出性所見は中心窩を中心に放射状に、DRI OCT-1 では $12\text{mm} \times 12\text{mm}$ で 12 方向、3D OCT-2000 では $6 \times 6\text{mm}$ で 6 方向撮影し、網膜下液、網膜内液、漿液性成分を含む網膜色素上皮剥離を確認し、それらが切り替え後に消失した割合を計算した。投与方法別に滲出性変化の消失した割合を比較した。統計処理には、CMT は Wilcoxon signed-rank test、視力変化は paired t-test を用い切り替え前後の比較を行った。滲出性変化の消失した割合は Mann-Whitney's U test を用い投与方法別に比較を行った。

【結果】

平均 logMAR 視力は切り替え前 0.50 ± 0.36 、切り替え後 0.47 ± 0.46 であり、有意な改善は認められなかった ($p=0.465$, paired t-test) (図 1)。LogMAR 0.3 以上の視力改善をした症例は、改善

6眼(18.8%)、不変21眼(65.6%)、悪化5眼(15.6%)であった(図2)。OCTで計測した平均CMTは $495.9 \pm 247.3 \mu\text{m}$ から $305.7 \pm 178.9 \mu\text{m}$ で有意に改善していた($p < 0.001$, Wilcoxon signed-rank test) (図3)。滲出性変化の消失した割合は65.6%であった。PEDを有した症例19眼中では、消失12眼(63.2%)、減少5眼(26.3%)、不変2眼(10.5%)であった。

2ヶ月毎の固定投与14眼(内導入3回施行5眼)、必要時投与(pro re nata: PRN)18眼(内導入3回施行4眼)であった。固定投与では71.4%、必要時投与では61.1%で滲出性変化が消失した。投与方法別では有意な差はなかった($p = 0.820$, Mann-Whitney's U test)。

切り替え理由別では、再発例19眼中15眼(78.9%)、反応不良例9眼中4眼(44.4%)、耐性例4眼中2眼(50%)で滲出性変化が消失した。病型別では、PCV14眼中9眼(64.3%)、t-AMD16眼中10眼(62.5%)、RAP2眼中2眼(100%)で滲出性変化の消失が得られた。1年間の投与回数は1~7(平均 4.7 ± 1.7)回であった。経過観察中に治療に伴う重篤な合併症は認められなかった。

【考按】

今回の1年成績に関する検討では、アフリベルセプトへの切り替え前と1年後でCMTは有意に改善し、84.4%で視力改善または維持が得られた。内訳は改善18.8%、不変65.6%と視力維持が多数であり前後の平均視力に有意差はなかった。アフリベルセプトへの切り替え治療の1年後の長期成績をみた報告は少ないが、Grewalらはベバシズマブ又はラニビズマブ投与にても滲出が持続する21眼でアフリベルセプトに切り替え3回導入後、滲出がなくなるまで2ヶ月毎の固定投与を行った結果、OCTでの形態は有意に改善したが視力は不変であったと報告14)、またArcinueらは1ヶ月毎のベバシズマブ又はラニビズマブ投与にても再発又は滲出が持続する63眼でアフリベルセプトに切り替え、導入なしに2ヶ月毎の固定投与を行い、

滲出が引かない21眼では1ヶ月毎に変更し、60.3%で滲出性変化が消失したが視力は不変であったと報告しており15)、いずれも当科と同様の結果であった。

MARINA study 16) では、Minimally classic CNV または occult with no classic CNV を伴うAMD に対するラニズマブ投与において初回導入時に視力が改善し、その後24ヶ月後までは視力維持という結果が出ている。今回の切り替えの症例では、初回に PDT が行われた3眼を除いて29眼で初回導入はすでにラニズマブで施行されており、視力維持に留まったと考えられた。視力がほぼ不変であった理由として他の報告17)では、切り替えまでの期間が長期であったこと、全例がラニズマブに難治傾向の症例でありすでに視細胞に不可逆的な変化を生じていたことが考えられ視力が不変であったと述べている。既出の報告14)15)では、切り替え前に持続する滲出に対して多数回(それぞれ平均29.8回、13回)のラニズマブまたはベバシズマブ投与が行われていたためと述べている。当科の症例で考えると、切り替え前の単独IVRの回数は平均4.7回と既出報告より少なかったものの、初回IVRから切り替えまでの期間が平均26.6ヶ月と長期に渡る症例であったため視細胞に不可逆的な変化を生じており視力改善が得られにくかったことが考えられた。しかしAMDにおいて中心窩を含む滲出性変化が持続することは視力低下を引き起こすため18)、滲出を放置することでさらに視力が低下するところを切り替え投与で滲出が消失することによって視力が維持されたと考えられる。

切り替え理由別では、再発例19眼中15眼(78.9%)、反応不良例9眼中4眼(44.4%)、耐性例4眼中2眼(50%)で滲出性変化が消失した。反応不良例と耐性例では滲出性変化の消失が得られにくい傾向があったが症例数が少なく今後の症例数の蓄積が必要である。

過去の少数例での報告では他の抗VEGF治療に反応不良または耐性を示すPEDを有する

症例で PED が速やかに消失したという報告 8)9)があり、アフリベルセプトの色素上皮病変への効果が特に期待されている。今回 PED を有した症例で検討すると、消失が 63.1%、減少が 26.3% (合計 89.4%) で PED に対する効果が認められており、ラニズマブで消失しない PED を有する症例に有効と考えられた。

ラニズマブの難治例に対する滲出改善に対する効果として、アフリベルセプトは VEGF-A に加え VEGF-B や胎盤成長因子(placental growth factor : PlGF)とも結合することや、VEGF との結合親和性が高い 19)といったラニズマブとの特性の違いがあると考えられる。

切り替え治療時の投与法は現在のところ国内外で統一された見解はない。投与法別でみた滲出性変化の消失した割合は、2 ヶ月毎の固定投与が 71.4%、PRN では 61.1%であった。2 ヶ月毎の固定投与を行った既出の報告では 60.3%と報告されている 15)。今回、統計学的には投与法の違いで有意な差は認められなかった。一年間の投与回数は 1~7(平均 4.7 ± 1.7)回であり、少ない回数で滲出性変化の消失が得られた症例も存在した。病型別では、PCV14 眼中 9 眼 (64.3%)、t-AMD16 眼中 10 眼 (62.5%) で滲出性変化の消失が得られ、いずれの病型にも効果があることが示された。

今回の検討では、切り替え治療において 65.6%で滲出性変化が消失していたが、一方で滲出性変化の消失が得られない難治症例が 30%以上存在することが明らかになった。2 ヶ月毎の固定投与を行っても滲出が改善しない場合に 1 ヶ月毎への切り替え 15) や滲出が出現する前に予防的に投与する Treat and Extend 法 20) の導入や PDT 併用療法などの治療方法の検討が必要である。

また、今後、治療が長期に渡る場合、投与回数の増加、回数が増えることに伴うアフリベルセプト耐性例の増加、アフリベルセプト投与後の脈絡膜菲薄化 21)、医療経済的問題、患

者の負担など、いくつかの問題点が挙げられる。硝子体内注射の回数を減らせる可能性として PDT 併用療法を見直す報告がある。日本人に多い PCV での報告であるが、初回治療から PDT とラニビズマブを併用した場合、追加のラニビズマブ注射の回数が少なかったと報告されている (22)。切り替えの際の選択肢の可能性として、ペガプタニブは他の二剤に比較して効果が弱いため近年主流となることはなかったがラニビズマブでの難治例からペガプタニブに変更し良好だったという報告もある (23)。また、ラニビズマブが初回有効であった症例に対してはラニビズマブへスイッチバックするという考えがあるがまだ議論の最中である。更なる多様な治療戦略を検討する必要がある。

本研究は後ろ向き研究であることから、切り替え投与を行うべき時期、再来スケジュール、投与開始時に導入 3 回投与を行うか否か、固定投与か必要時投与かの選択は各々の症例毎に検討されており統一されていなかった。また、システム上の問題点として、投与は外来手術室で行うため手術枠の予約が必要であり診察日と同日に投与は行われていない。そのため PRN 投与が必要と診断されてから投与までの期間が統一されていなかった。今後は、切り替えのタイミング、導入期を設けるか否か、固定投与か PRN 投与か、PRN 投与の場合は決定から投与までの時期を統一し、前向きに検討してゆくことが必要である。検討項目においては、視力改善、滲出性変化の消失に關与する因子の検討が重要であると考えられる。以上をふまえ、症例数を増やし長期に経過を観察していく予定である。

【結論】

ラニビズマブ難治例に対するアフリベルセプトへの切り替えは、滲出性変化の改善と視力維持に有効であった。しかし、切り替えにても難治な症例が存在することや、投与回数の増加と共にアフリベルセプトに耐性を示す例が増加することが予想され、更なる多様な治療法

の検討が必要とされる。

利益相反：該当なし

【文献】

1)石橋達朗、田野保雄、新家眞、吉村長久、小椋祐一郎、寺崎浩子、中澤満、白神史雄、中江公裕、湯沢美都子、坂本泰二:網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究：厚生労働科学研究成果データベース.2008.

2)Lopez PF,Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR : Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. Invest Ophthalmol Vis Sci 37 : 855-868. 1996.

3)高橋寛二、小椋祐一郎、石橋達朗、白神史雄、湯沢美都子：厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性治療指針ワーキンググループ：加齢黄斑変性の治療指針：日眼会誌 116:1150-1155.2012.

4) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study . Ophthalmology 116: 57-65, 2009.

5)Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan, Lam L, Chong LP, Elliott D, Walsh AC, Hwang J, Sadda SR : Bevacuzumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularization. Br J Ophthalmol 96: 14-12, 2012.

6) Eghoej MS, Soerensen L: Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. Br J Ophthalmol 96: 21-23, 2012.

7) Otsuji T, Nagai Y, Sho K, Tsumura A, Koike N, Tsuda M, Nishimura T, Takahashi K : Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). Clinical Ophthalmology 7:1487-1490, 2013.

8) 大中誠之、永井由巳、有澤章子、平本裕盛、三木克朗、木村元貴、尾崎絢子、高橋寛二：滲出型加齢黄斑変性の網膜色素上皮病巣に対するアフリベルセプト単回投与の効果。臨眼 68:631-636,2014.

9) Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JJ, Ulanski II, Leiderman YI, Arun V, Chau FY: Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacuzumab and ranibizumab: Eye : 1-6, 2013.

10) Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, Mahajan VB : Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevasizumab and ranibizumab. Am J Ophthalmol 156: 15-22, 2013.

11) Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, Hubbard III GB: Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. Am J Ophthalmol 156:23-28, 2013.

12)高橋寛二、石橋達朗、小椋祐一郎、湯澤美都子：厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ：加齢黄斑変性の分類と診断基準。日眼会誌 112: 1076-1084, 2008.

13)日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会：ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準。日眼会誌 109: 417-427,2005.

14) Grewal DS, Gill MK, Saretsky D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. Eye 28: 895-899, 2014

15) Arcinue CA, Feiyan MA, Barteselli G, Shapsten L, Gomez ML, Freeman WR: One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 159:426-436, 2015.

16) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355:1419-31, 2006.

17) 川上摂子、若林美宏、木村圭介、上田俊一郎、馬詰和比古、八木浩倫、後藤浩：ラニビズマブからアフリベルセプトへ変更した加齢黄斑変性症の検討。臨眼 68:1477-1482,2014.

18) Brown DM, Regillo CD: Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. Am J Ophthalmol 144: 627-637, 2007.

19) Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ: Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab, and bevacizumab. Angiogenesis 15:171-185, 2012.

20) Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology 117:2134-40, 2010.

21)Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Kawasaki R, Sekiryu T, Okada AA, Iida T : Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 159 : 627-633, 2015.

22)Gomi F, Oshima Y, Mori R, Kano M, Saito M, Yamashita A, Iwata E, Maruko R: Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. The Fujisan Study. Retina 35:1569-1576,2015.

23) Shirakami C, Ono A, Kobayashi M, Manabe S, Yamashita A, Shiraga F: Effect of switching therapy to pegaptanib in eyes with the persistent cases of exudative age-related macular degeneration. *Medicine* 93:e116, 2014.

表 1 症例の臨床的背景

症例	31 例 32 眼
性別	男性 24 眼 女性 8 眼
年齢	58~92(平均 75.1±8.2)歳
病型	
典型 AMD	16 眼
ポリープ状脈絡膜血管症	14 眼
網膜血管腫様増殖	2 眼
平均視力(LogMAR)	0.50±0.36
平均中心窩黄斑厚	495.9±247.3 μm
切り替え理由	
再発	19 眼
反応不良	9 眼
効果減弱	4 眼
切り替え前治療	
IVR 単独	22 眼
IVR 単独、PDT 単独	7 眼
IVR 単独、IVR 併用 PDT	2 眼
IVR 単独、PDT 単独、IVR 併用 PDT	1 眼
切り替え前単独 IVR 回数	1~12(平均 4.7±2.2)回
初回治療から切り替えまでの期間	5.4~95.9(平均 26.6±23.1)ヶ月
IVR 最終投与から切り替えまでの期間	1~51.6(平均 6.5±9.1)ヶ月

AMD,age-related macular degeneration; LogMAR,logarithm of minimal angle of resolution;
 IVR,intravitreal injection of ranibizumab; PDT,photodynamic therapy;

(LogMAR)

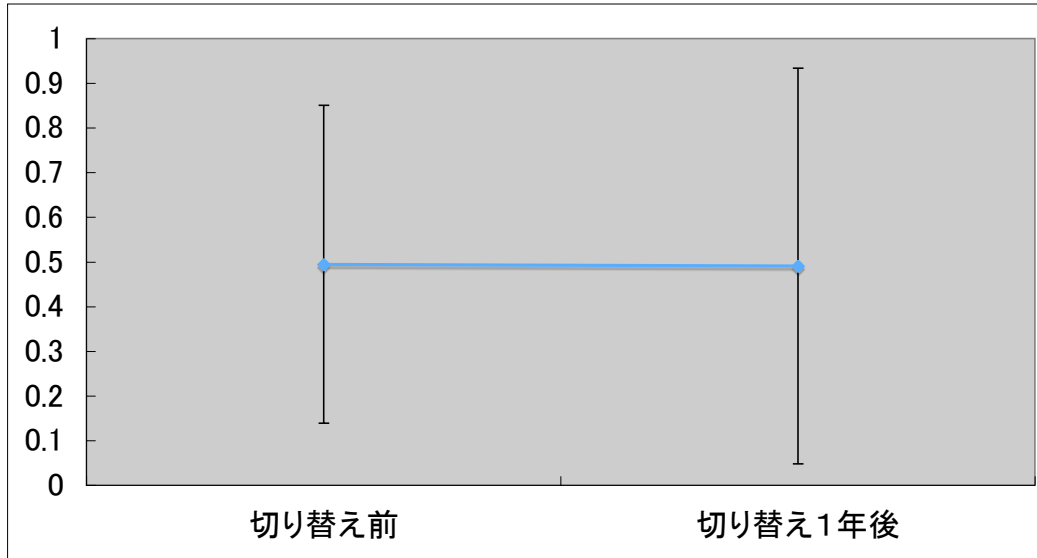


図1 平均視力の変化

切り替え前と切り替え1年後で有意差はなかった。(p=0.465 paired t-test)

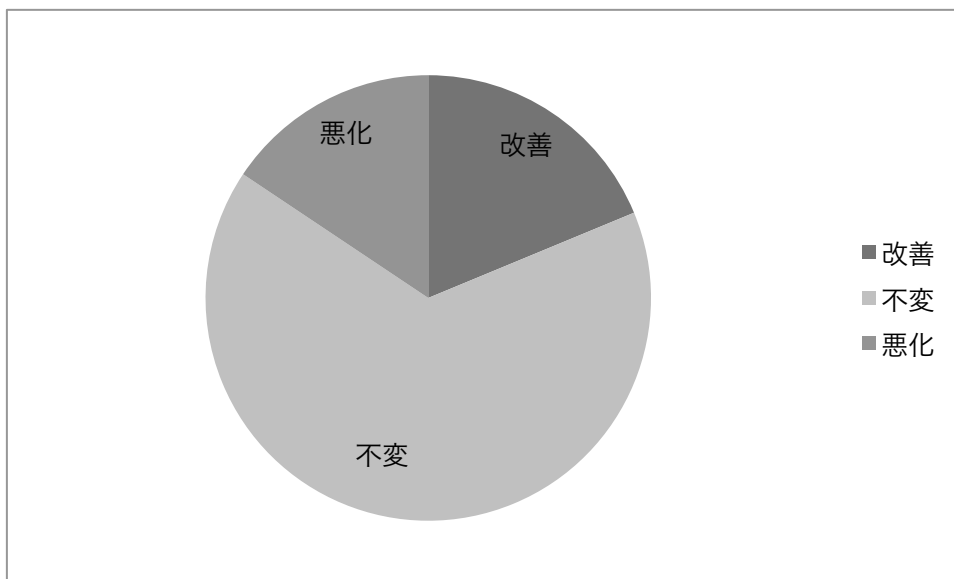


図2 視力変化

LogMAR 0.3 以上の視力変化は改善 18.8%不変 65.6%悪化 15.6%であった。

(μm)

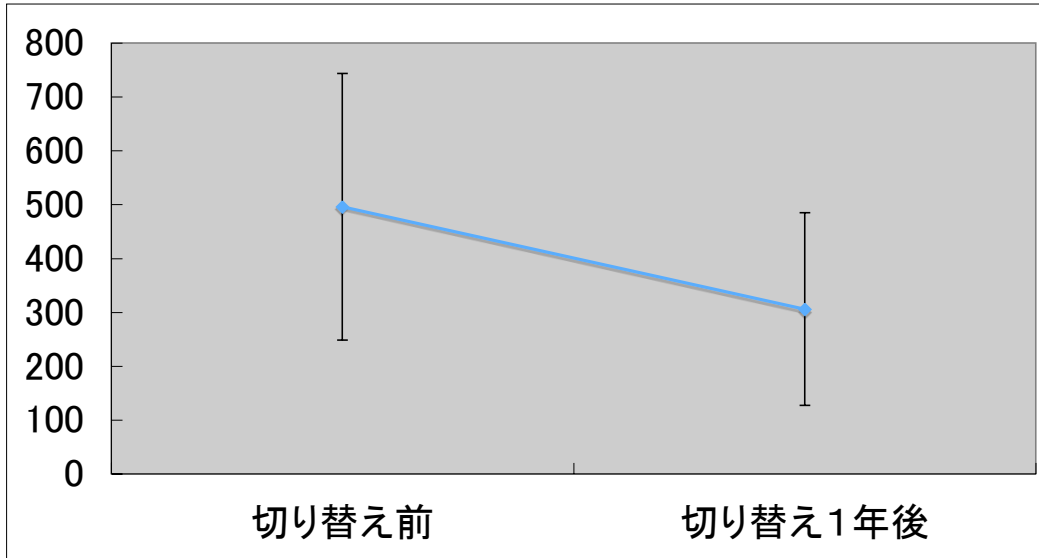


図3 平均中心窩黄斑厚の変化

切り替え前と切り替え1年後で有意に改善した。

($p < 0.001$ Wilcoxon signed-rank test)