

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 佐藤 弥生  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 680 号  
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 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)

論文審査委員 主査 教授 曾根 博仁  
副査 教授 福地 健郎  
副査 教授 河内 裕

### 博士論文の要旨

【背景と目的】 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。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。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、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、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、反応不良例が存在する。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、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 AMD 31 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、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  $0.50 \pm 0.36$ 、切り替え後  $0.47 \pm 0.46$  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  $495.9 \pm 247.3 \mu\text{m}$  から  $305.7 \pm 178.9 \mu\text{m}$  で有意に改善していた。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  $4.7 \pm 1.7$ )回であった。

【考察】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ビ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、切り替えまでの期間が長期であったこと、全例がラニビ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た。過去の報告では、切り替え前に持続する滲出に対して多数回のラニビズマブまたはベバシズマブ投与が行われていたため視力が不変であったと述べられているが、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、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。

【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、更なる多様な治療方法の検討が必要である。

#### 審査結果の要旨

佐藤弥生氏は、我が国における視覚障害の代表的な原因疾患の一つである滲出型加齢黄斑変性患者のうち、ベバシズマブ硝子体内注射 (IVB) に抵抗性、難治性で、アフリベルセプト硝子体内注射 (IVA) に切り替えた症例 31 例 32 眼の術後 1 年成績について検討した。

その結果、平均視力 (logMAR 値) は術前  $0.50 \pm 0.36$ 、術後  $0.47 \pm 0.46$  と、有意な差はみられなかった。logMAR 値 0.3 以上を変化ありとした場合、改善 6 眼(18.8%)、不変 21 眼(65.6%)、悪化 5 眼(15.6%)であった。中心窩黄斑厚は  $495.9 \pm 247.3 \mu\text{m}$  に対して、 $305.7 \pm 178.9 \mu\text{m}$  と有意に減少した。滲出性変化は改善、視力は不変という結果は、海外の既報と同様であった。加齢黄斑変性の病態として、滲出性変化が持続した場合に、次第に視力は低下する。IVA への切り替えによって滲出性病変は改善し、視力に有意な改善はみられなかったものの、少なくとも維持されていた。つまり、IVA への切り替えによる視力維持効果はありと結論することができる。

さらに症例数を増やし、治療効果に関連する因子を検討するなどの課題は残されるが、すでに IVB による長期治療例が対象であり、厳密なコントロールスタディは難しいという側面もある。今のところ報告例は海外からのもののみであり、この報告は本邦における結果、および検討として学術的意味がある。

以上により学位論文として価値があると判断される。