

# 主論文

## Results of a Treat-and-Extend Regimen of Intravitreal Ranibizumab Injection for due to Branch Retinal Vein Occlusion

(網膜静脈分枝閉塞症による黄斑浮腫に対するラニビズマブ硝子体注射 Treat-and-Extend法の検討)

### [緒言]

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) による黄斑浮腫 (ME) の治療の第一選択は、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 硝子体注射である。投与方法として、fixed dosing、pro re nata (PRN法)、treat-and-extend (TAE法) などが報告されているが、適切な投与方法はまだ確立されていない。抗VEGF硝子体注射の必要頻度が個々のBRVO症例によって大きく異なることから、fixed dosingは、頻回に注射を必要としない患者に対しては過剰処置を行うこととなり、一方、PRN法は、より頻回に注射を必要とする患者に対しては治療不足をもたらすという問題点がある。また、fixed dosingは医療費負担が大きくなる傾向があり、頻回の抗VEGF注射は、網膜地図状萎縮の進行させる危険性もある。したがって、統一された投与方法ではなく投与方法を個別化することで、抗VEGF注射回数および受診回数を必要最小限に抑え、患者負担および合併症を最小限にすることが可能となる。TAE法は、患者毎に最適な治療間隔を決定することによって、受診回数を減らすことを目的とした個別療法である。TAE法は、主に加齢黄斑変性のための抗VEGF療法に使用される投与方法であるが、BRVOによるMEに対する抗VEGF療法にも有効であると考えられている。しかし、BRVOによるMEに対する抗VEGF療法にTAE法を使用した報告は1例しかない。そこで、我々は、このTAE法の有効性について検討した。

### [対象と方法]

#### 対象

2013年10月から2014年11月に岡山大学病院で、ラニビズマブ硝子体注射 (TAE法) を開始し、1年間以上経過を観察した、未治療の連続したBRVO患者35例35眼。

#### 眼科検査

すべての患者に、最高矯正視力 (BCVA) 測定、細隙灯検査、蛍光眼底検査、光干渉断層撮影 (OCT) を含む検査を施行した。MEは、OCTにて300  $\mu$  m以上の中心網膜厚 (CRT) があるものと定義した。

#### Treat-and-extend regimen (TAE法)

今回使用したTAE法は、Rushらの報告したTAE法を元に以下のように変更した。黄斑浮腫が改善するまで、4週間ごとラニビズマブを硝子体注射した。黄斑浮腫が改善した場合、治療間隔は4週間ずつ延長し、最大12週間まで延長した。浮腫の再発がみられた場合、その間隔は2週間短縮した。治療間隔が12週間に延長できた患者は、その後、TAE法からPRN法に切り替えられ、「PRN移行群」と分類した。一方、治療期間が12週間未満の患者ではTAE法が継続し、これらの患者を「TAE継続群」と分類した。

#### 検討項目

主な検討項目は、BCVAおよびCRTの変化と、ラニビズマブ硝子体注射回数、1年間の受診回数とした。また、PRN移行群、すなわち治療間隔が延長できた群に含まれる予測因子を検討した。これらの変数は、年齢、性別、BRVOの発症から初回注入までの期間、治療前BCVA、治療前CRT、網膜静脈閉塞部位 (Major BRVOあるいは黄斑BRVO)、視神経乳頭面積の10倍を超える非灌流領域の存在の有無、漿液性網膜剥離の存在の有無、高血圧の病歴の有無とした。

## 統計

治療前および1年目のBCVAを、対応のある *t* 検定を用いて比較した。Bonferroni法を用いて、BCVAとCRTの両方を治療前、1ヶ月、6ヶ月、および1年で比較した。PRN移行群に含まれるための予測変数は、多重ロジスティック回帰分析によって分析した。

## 【結果】

1年間の全患者の治療過程の内訳を図1に示す。TAE継続群は19例（54.3%）であり、PRN移行群は16眼（45.7%）であった。PRN移行群の16眼のうち12眼（75.0%）はPRN期間中にMEの再発を示さず、さらなる治療は不要であった。残りの4眼（25.0%）は、PRN期間中に再発したMEを示し、追加治療が必要であった。

平均BCVAは、治療前と比較し、1ヵ月、6ヵ月および12ヵ月で有意に改善した（すべて  $p < 0.001$ 、図2）。1年目のBCVAは、PRN移行群はTAE継続群と比較して有意に良好であった。（ $p = 0.047$ 、表2）。平均CRTは、治療前と比較して、1ヵ月、6ヵ月および12ヵ月で有意に減少した（すべて  $p < 0.001$ 、図3）。CRTでは、PRN移行群とTAE継続群の間に有意差は認められなかった。（ $p = 0.833$ 、表2）。

すべての患者の1年間の平均注射回数および受診回数は、それぞれ  $6.0 \pm 2.1$  回および  $6.8 \pm 1.6$  回であった。PRN移行群では、それぞれ  $4.2 \pm 0.4$  回および  $6.1 \pm 0.8$  回で、TAE継続群はそれぞれ  $7.5 \pm 1.8$  回および  $7.5 \pm 1.8$  回であり、PRN移行群で有意に少なかった。（それぞれ  $p < 0.001$  および  $p = 0.006$ 、表2）。

PRN移行群のPRN期間中にME再発を示した4眼について、PRN期間中の平均注射回数および平均訪問回数は、それぞれ1.0回および3.5回であった。これらの4人の患者の1年間の平均注射回数および平均訪問回数はそれぞれ5.0回および7.5回であった。

TAE継続群の19眼については、1年時の治療間隔は4週間から11週間の範囲であり、平均治療間隔は  $8.1 \pm 2.0$  週間であった。治療間隔が8週間以上となった症例は、12眼（63.2%）であった。

PRN移行群とTAE継続群の間で、年齢、治療前BCVA、および網膜静脈閉塞部位（Major BRVOあるいは黄斑BRVO）において有意差を示し（表3）、多変量ロジスティック回帰分析により、治療前視力がよいこと、および黄斑BRVOであることが、PRN移行群に含まれる有意な予測因子であることが明らかになった（ $p < 0.026$  および  $p < 0.025$ 、表4）。

## 【考察】

本研究は、BRVOによるMEを治療するためのラニビズマブ硝子体注射のTAE法が視力を効果的に改善し、CRTを減少させることを実証している。BRVOによるMEに対し、ベバシズマブ硝子体注射TAE法を用いた、Rushらの報告では、視力の平均変化が  $-0.30 \pm 0.20$  であり、視力の改善が0.3以上である患者の割合が59.6%と報告されている。BRAVO大規模試験では、BRVOによるMEに対し、ラニビズマブ硝子体注射を毎月6ヵ月投与しその後PRNを施行している。BRAVO試験では、視力の平均変化は  $-0.37 \pm 0.29$  であり、視力の改善が0.3以上の患者の割合は60.3%であった。本研究では、視力の平均変化が  $-0.31 \pm 0.20$ 、視力の改善が0.3以上である患者の割合が56.9%であり、Rushらの報告とBRAVO試験と同様の視力改善を認めた。

fixed dosingまたはPRN法と比較したTAE法の主な利点は、抗VEGF療法による視力改善への有効性を維持しながら、注射回数および診療所受診回数を減らすことができることである。Rushらの報告では、1年間に必要な平均注射回数は8.2回であり、これはBRAVO試験で示された8.4回の注射の平均値に非常に類似している。しかし、Rushらによって報告された診療所への平均受診回数は、8.2回であり、これはBRAVO大規模研究によって報告された12回の訪問よりもはるかに少ない。本研究では、1年間の平均注射回数は  $6.0 \pm 2.1$  回、診療所受診回数は  $6.8 \pm 1.6$  回であった。これらの両方の結果は、Rushらによって報告された結果よりも少ない。これらの相違は、本研究では治療間隔の延期は4週間ごとであるのに対し、Rushらの研究では2週間ごとに設定していることから説明できる。

PRN移行群の最終BCVAは、TAE継続群よりも有意に良好であった（ $p = 0.047$ 、表2）が、1年間の注射回数は、PRN移行群がTAE継続群よりも有意に低かった（ $p < 0.001$ 、表2）。実際、PRN移行群の16人の患者について、ラニビズマブの導入期投与のみで浮腫が改善し、PRN法を開始する前に浮腫の再発はなかった。さらに、PRNに切り替えた後、16眼中12眼（75%）に再発は認められなかった。

PRN法に切り替えた後に再発が認められた4眼（25%）では、PRN期間中の平均注射回数はわずか1回であった。これらの結果は、BRVOによるME患者の約半数（45.7%）が抗VEGF療法に良く反応し、頻繁な抗VEGF治療を必要としないことを示している。これらの患者にとっては、fixed dosingまたは継続的なTAE療法は、過剰処置をもたらす可能性がある。

興味深いことに、TAE群の1年時の治療間隔は、4週間から11週間の範囲で、様々な治療間隔を示した（図4）。BRAVO試験およびSHORE試験では、BRVOによるMEに対し、すべての患者がラニビズマブ硝子体注射6ヶ月間毎月fixed dosingをうけ、その後PRN法に移行している。本研究で観察された治療間隔の多様性は、それらを必要としない患者にとっては、抗VEGF薬の毎月の注射が過剰治療をもたらし得ることを示している。例えば、引地らは、2年間で1回の注射で症例の26%が改善を示したと報告している。そのような場合、毎月の固定投与は過剰処置を招く。他方、抗VEGF薬のより頻回に必要とする患者にとっては、PRN法は、過小治療になり得る。例えば、Farinhaらは、PRN法は短期間で視力を改善するが、長期的には、改善された視力を維持することができなかつたと報告している。したがって、治療期間が12週間未満の患者では、TAE法の継続が最も効果的である可能性がある。

PRN移行群とTAE継続群の間で、治療前の視力がよく、黄斑BRVOであることがPRN移行群に含まれる、すなわち再発間隔が延長しやすい予測因子である可能性が示唆された。この因子のなかで、閉塞部位については、黄斑BRVOの自然経過はMajor BRVOとは異なり、黄斑BRVOのほうが、Major BRVOよりもMEの改善が早期に達成されると報告されている。さらに、PRN法によって、Major BRVOと比較して黄斑BRVOは抗VEGF注射の数が少ないことが示されている。このような違いの原因の一つとしては、Major BRVOは、黄斑BRVOと比較して、より広範囲の網膜損傷及び、永続的な網膜細胞の損傷を有するため、炎症を引き起こし、VEGF、およびMCP-1、IL-6などの炎症性サイトカインのレベルが上昇するからと考えられる。

#### **【結論】**

BRVOによるMEに対するTAE法は、BCVAおよびCRTの改善に有効であった。