

糖尿病黄斑浮腫に対する抗血管内皮増殖因子頻回治療により 糖尿病網膜症が改善した 1 例

吉田 茂生, 山名 智志, 井上 瑠美, 久保 夕樹
小林 義行, 中間 崇仁, 園田 康平, 石橋 達朗

九州大学大学院医学研究院眼科学分野

要 約

背景: 近年, 抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬の硝子体内注射が糖尿病黄斑浮腫 (DME) 治療の第一選択となっている。今回, 希望により頻回の抗 VEGF 治療を行った DME 患者の糖尿病網膜症の変化を観察したので報告する。

症 例: 73 歳女性。近医で DME に対し両眼トリアムシノロンアセトニドテノン嚢下注射, 右眼硝子体手術を施行されたが改善せず, 独自判断で九州大学病院眼科を受診した。初診時視力は右 0.1 (0.1), 左 0.1 (0.15), 中心窩網膜厚 (CMT) は右 1,570 μm , 左 578 μm 。両眼黄斑部局所光凝固を行ったが浮腫は消退せず, 希望により両眼とも 2 年間で約 20 回の抗 VEGF 薬硝子体内注射治

療を行い, 視力は右 0.1 (0.3), 左 0.1 (0.6), CMT は右 751 μm , 左 208 μm と改善した。また, ETDRS Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) が両眼とも 2 段階改善した。

結 論: 抗 VEGF 薬による頻回治療により糖尿病網膜症の改善効果があることを確認した。(日眼会誌 121 : 425-430, 2017)

キーワード: 糖尿病網膜症, 糖尿病黄斑浮腫, 抗血管内皮増殖因子薬硝子体内注射, 網膜出血, 硬性白斑

A Case of Diabetic Macular Edema with Improvement in Severity of Diabetic Retinopathy following Frequent Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment

Shigeo Yoshida, Satoshi Yamana, Rumi Inoue, Yuki Kubo, Yoshiyuki Kobayashi
Takahito Nakama, Koh-Hei Sonoda and Tatsuro Ishibashi

Department of Ophthalmology, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

Abstract

Background: Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug injections are the gold standard for the treatment of diabetic macular edema (DME). We report a case of DME in which frequent anti-VEGF treatment resulted in improvement of diabetic retinopathy.

Case: A 73-year old woman with DME who had previously undergone bilateral posterior subtenon injections of triamcinolone acetonide and vitrectomy OD presented at Kyushu University Hospital. Best corrected visual acuity was 0.1 OD and 0.15 OS. The central macular thickness was 1570 μm OD and 578 μm OS. We performed focal macular laser photocoagulation OU but the DME was not resolved. Subsequent intravitreal anti-VEGF drug injections (approx-

imately 20 times/2 years) resulted in an improvement of the best corrected visual acuity (0.3 OD, 0.6 OS) and CMT (1570 μm OD, 578 μm OS). There was an improvement of 2 steps in the Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) score OU.

Conclusion: Frequent anti-VEGF treatment can improve the severity of diabetic retinopathy. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 121 : 425-430, 2017.

Key words: Diabetic retinopathy, Diabetic macular edema, Intravitreal anti-VEGF drug injection, Retinal hemorrhage, Hard exudate

連絡責任者: 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 吉田 茂生

(平成 28 年 11 月 14 日受付, 平成 28 年 11 月 21 日改訂受理) E-mail: yosida@med.kyushu-u.ac.jp

Corresponding author: Shigeo Yoshida, M.D., Ph.D. Department of Ophthalmology, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received November 14, 2016 and accepted in revised form November 21, 2016)

I 緒 言

糖尿病黄斑浮腫(diabetic macular edema : DME)は糖尿病網膜症に伴う視力低下の主因となりうる病態である¹⁾。DME に対しては、レーザー光凝固、硝子体手術、副腎皮質ステロイド薬や抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)薬の硝子体内注射と

その併用療法などが施行されてきた^{2)~5)}。このうち近年抗 VEGF 治療が第一選択になりつつある。

RIDE/RISE(ラニズマブ)や VIVID/VISTA(アフリベルセプト)などの大規模臨床試験では、1~2 か月ごとの抗 VEGF 治療で、DME に加えて糖尿病網膜症自体が改善することが報告されている⁶⁾⁷⁾。すでに米国では DME のある糖尿病網膜症に対して、糖尿病網膜症治療目的で

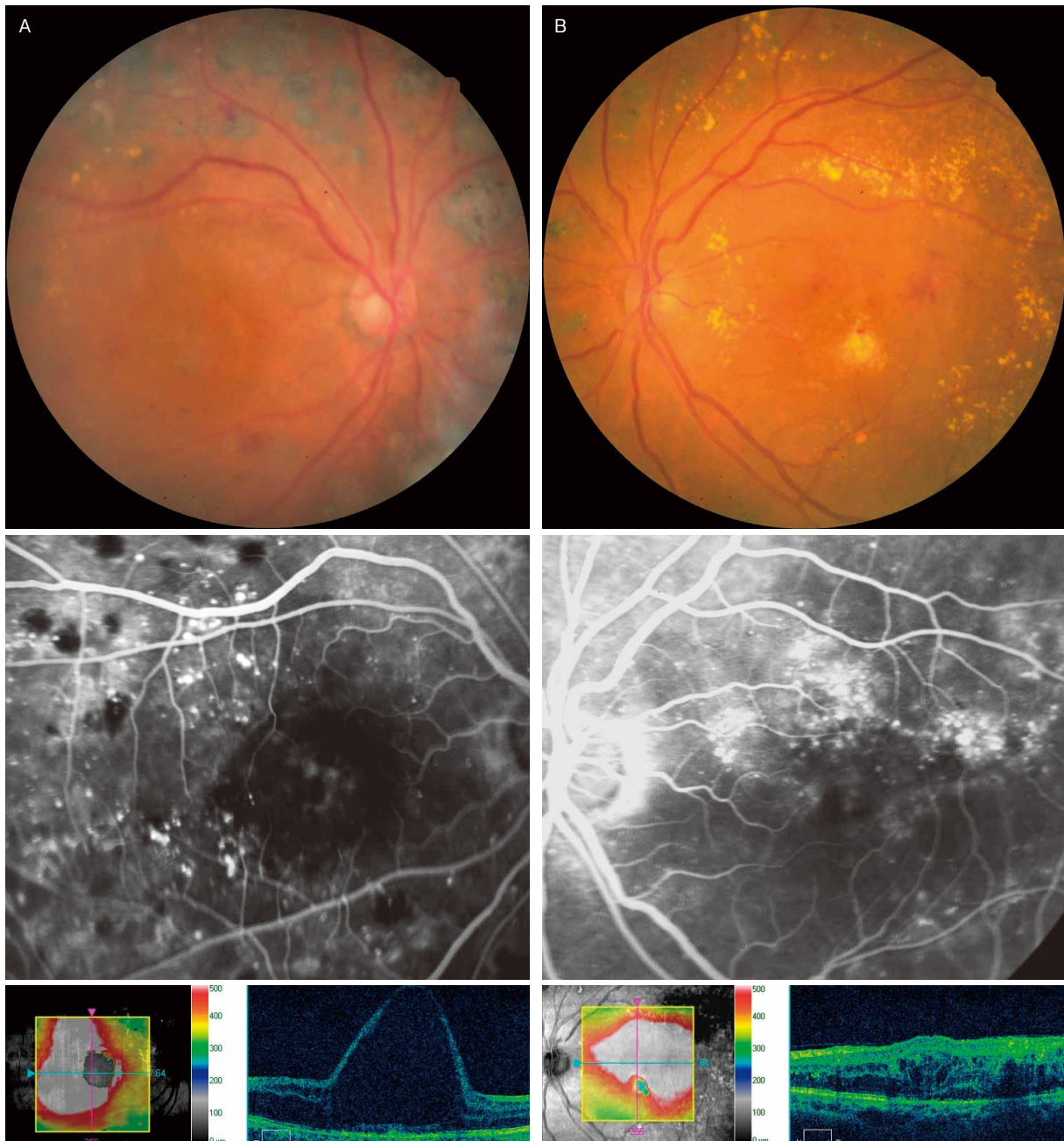


図 1 初診時(2013 年 4 月)のカラー眼底写真, フルオレセイン蛍光眼底造影写真(造影中期), 光干渉断層計写真.

A : 右眼, B : 左眼.

上段 : カラー眼底写真では, 左眼優位の出血, 硬性白斑, 毛細血管瘤を認める.

中段 : フルオレセイン蛍光眼底造影写真では, 毛細血管瘤が多数散在しており, 蛍光色素の漏出を認める. 増殖性変化は認めない.

下段 : 光干渉断層計写真では, 嚢胞様(右眼), スポンジ様網膜膨化(左眼)を認める.

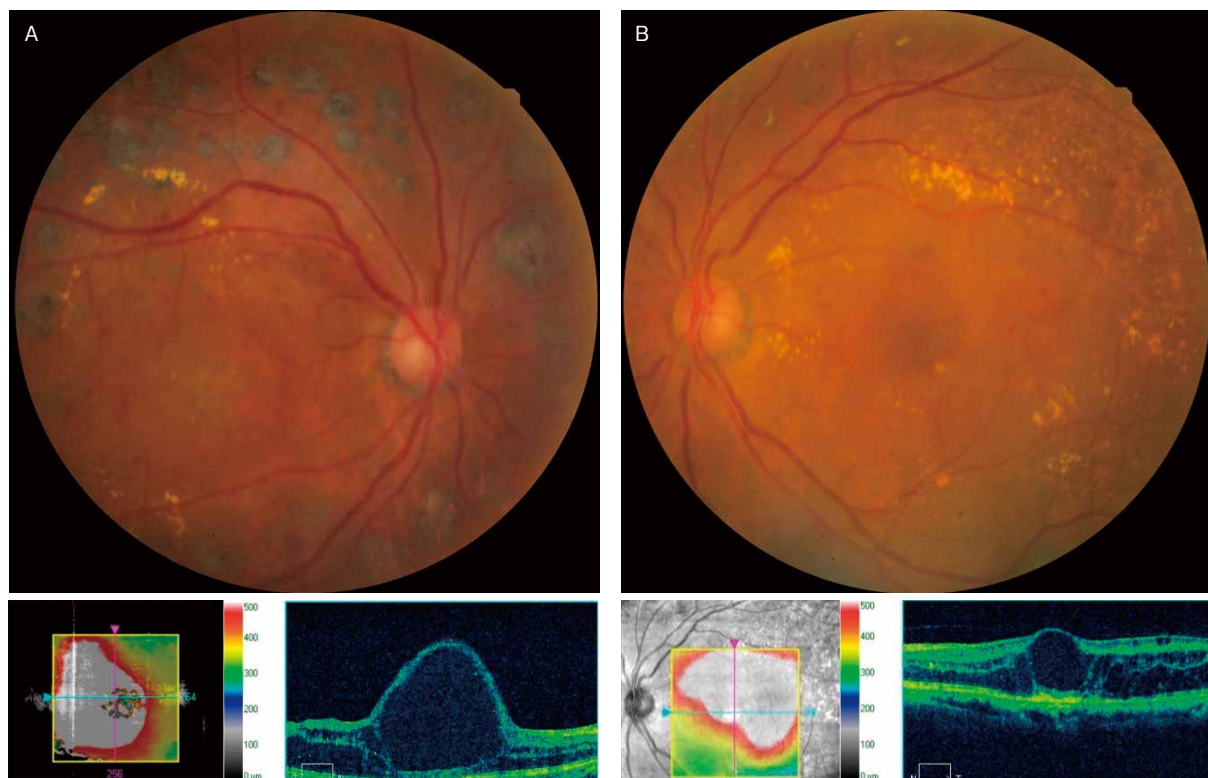


図 2 局所光凝固約半年後(2013 年 11 月)のカラー眼底写真と光干渉断層計写真.

A : 右眼, B : 左眼.

上段 : カラー眼底写真では, 網膜出血, 硬性白斑が残存している.

下段 : 光干渉断層計写真では, 浮腫の減少はみられない.

のラニズマブ, アフリベルセプトの使用が承認されている. しかしこれらの大規模臨床試験では, 抗 VEGF 治療が少なくとも年間 8~10 回の頻度で行われており, 実臨床で頻回治療を行うことは一般的には難しい. そのうえ, 本邦では糖尿病網膜症治療目的での使用は認められておらず, これまで抗 VEGF 薬による糖尿病網膜症に対する改善効果は報告されていない.

今回, 本人希望により頻回の抗 VEGF 治療を行った DME 患者の糖尿病網膜症の変化を観察したので報告する.

II 症 例

症例は 73 歳の女性. 1990 年に糖尿病を指摘された. 1995 年から近医で糖尿病網膜症の診断で経過観察されていた. 2007 年に両眼重症非増殖網膜症に対して汎網膜光凝固術後, 両眼 DME が悪化した. 両眼トリアムシノロンアセトニドテノン嚢下注射(subtenon injection of triamcinolone acetonide : STTA)を施行されたが, 改善しなかった. 2009 年に右眼 DME に対して硝子体手術を施行された. DME は一時軽快したが, その後再燃した. より良い治療を求めて独自の判断で 2013 年 4 月 10 日, 九州大学病院眼科を受診した.

初診時視力は右 0.1 (0.1× -1.0 D ⊂ cyl -0.5 D Ax 80°), 左 0.1 (0.15× -1.0 D ⊂ cyl -1.0 D Ax 95°), 眼

圧は右 16 mmHg, 左 15 mmHg. HbA1c (NGSP 値) は 8.5% であった. 右眼底(硝子体手術後眼)は網膜出血, 硬性白斑が散在し, 周辺汎網膜光凝固斑は萎縮瘢痕化していた(図 1). フルオレセイン蛍光眼底造影検査(fluorescein angiography : FA)では毛細血管瘤が散在していた. 光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)では嚢胞様黄斑浮腫を認め, 中心窩網膜厚(central macular thickness : CMT)は 1,570 μm であった. 左眼底(有硝子体眼)は右眼より多数の網膜出血と中心窩近傍に硬性白斑を認めた. OCT ではスポンジ様黄斑浮腫を認め, CMT は 578 μm であった. FA では蛍光色素の漏出を伴う毛細血管瘤が多数散在していた. 両眼ともに増殖性変化を認めなかった.

治療選択として, レーザー光凝固, 硝子体手術, 副腎皮質ステロイド薬および抗 VEGF 薬治療の利点・欠点を説明した. 右眼の経過から硝子体手術には懐疑的であり, 副腎皮質ステロイド薬は前医で治療効果不十分であるうえ緑内障合併を危惧し拒否された. そこで, まず両眼の FA で蛍光漏出を伴う毛細血管瘤に対する直接局所光凝固を行い(50 μm, 80 mW で右眼 6 発, 左眼 7 発), 約半年間経過観察したが, DME はほとんど改善しなかった(2013 年 11 月 : 視力は右 (0.2), 左 (0.4). CMT は右 1,483 μm, 左 583 μm. 図 2). この時点で倫理委員会の承認を得て, 抗 VEGF 薬硝子体内注射治療を開始した.

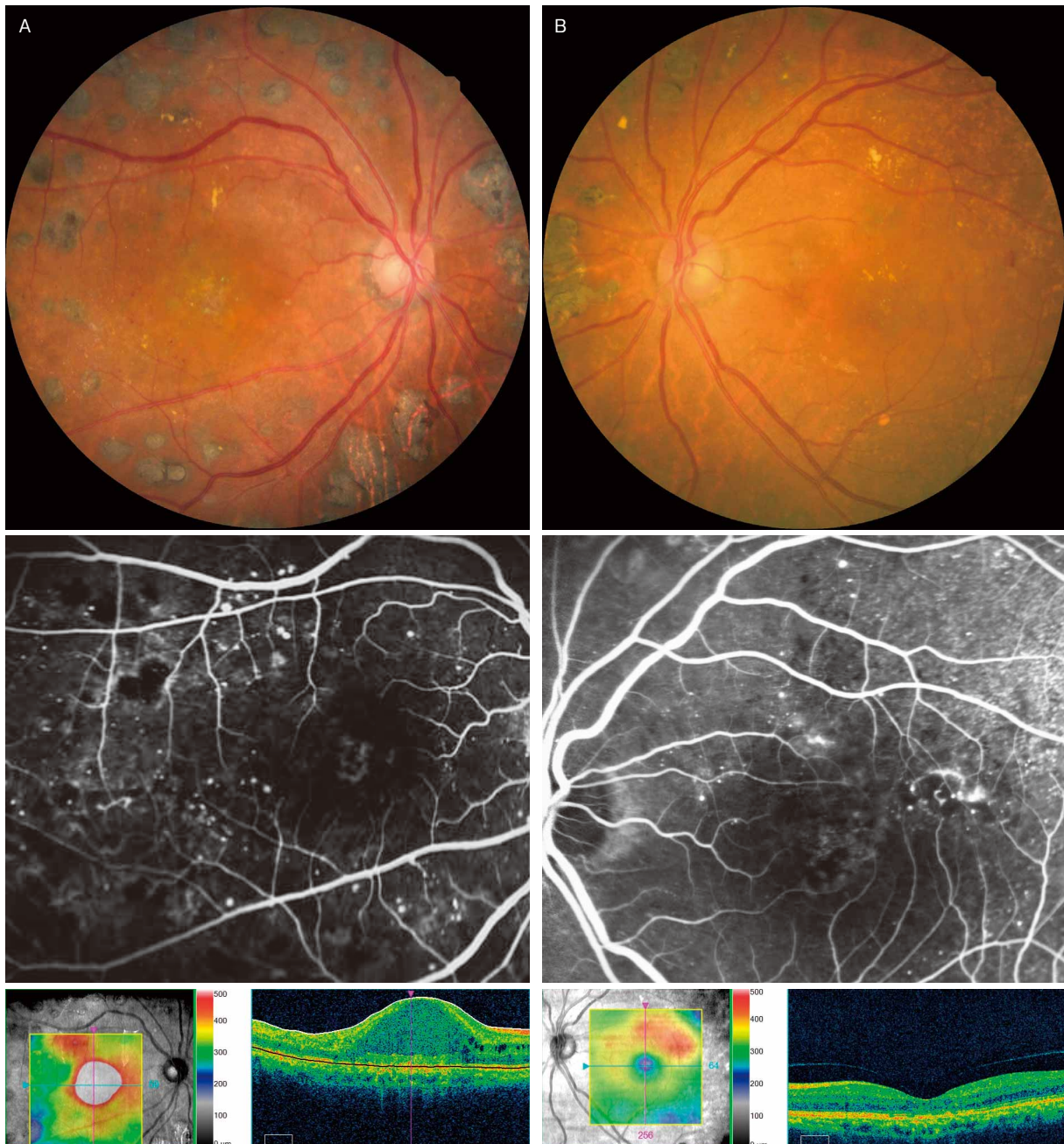


図 3 抗血管内皮増殖因子薬硝子体内注射治療 2 年後(2015 年 12 月)のカラー眼底写真, フルオレセイン蛍光眼底造影写真(造影中期), 光干渉断層計写真.

A: 右眼, B: 左眼.

上段: カラー眼底写真では, 網膜出血, 硬性白斑が減少している.

中段: フルオレセイン蛍光眼底造影写真では, 毛細血管瘤数は減少し, 蛍光色素の漏出も減弱している.

下段: 光干渉断層計写真では, 黄斑浮腫は減少している. 右眼には嚢胞様浮腫が残存している.

患者希望により, 2 年間で右眼 20 回 [ベバシズマブ硝子体内注射 (intravitreal bevacizumab: IVB) 1 回, ラニズマブ硝子体内注射 (intravitreal ranibizumab: IVR) 7 回 およびアフリベルセプト硝子体内注射 (intravitreal aflibercept: IVA) 12 回], 左眼 19 回 (IVB 2 回, IVR 8 回 および IVA 9 回) の適宜投与を行った. 抗 VEGF 治療 2 年後(2015 年 12 月)の視力は, 右 0.1 (0.3 × +0.75 D), 左 0.1 (0.6 × +1.75 D ⊖ cyl -3.0 D Ax 90°), 眼圧は右

16 mmHg, 左 15 mmHg. 両眼底とも網膜出血, 硬性白斑は減少した(図 3). 国際的な糖尿病網膜症の重症度分類である ETDRS Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS)⁸⁾ は 2 年間の抗 VEGF 治療により両眼ともに 53 (重症非増殖網膜症) から 43 (中等度非増殖網膜症) へと 2 段階改善した. FA 上も毛細血管瘤数は減少し, 蛍光色素の漏出も減弱した. OCT では CMT が右 751 μm, 左 208 μm と改善した. 硝子体手術後眼である右眼には嚢

胞様黄斑浮腫が残存していた。2016 年 11 月現在、両眼に抗 VEGF 薬の pro re nata 投与を続行中である。

Ⅲ 考 按

抗 VEGF 治療の大規模試験によると、抗 VEGF 治療を毎月 2 年間行くと重症度 2 段階以上の改善を認めた割合がラニビズマブで約 36.5%⁶⁾、アフリベルセプトで約 34%⁷⁾と報告されている。これらの大規模試験同様、本症例では約 20 回/2 年間の抗 VEGF 治療で両眼とも網膜出血、硬性白斑や局所光凝固を行わなかった毛細血管瘤が減少し、抗 VEGF 頻回治療により網膜症改善効果があることを確認した。

今回、患者希望により抗 VEGF 頻回治療を行った。患者が頻回投与を希望した理由の一つとして、抗 VEGF 薬の即効性が挙げられる。患者は前医も含めると、レーザー光凝固、硝子体手術、副腎皮質ステロイド薬投与がすでに行われていた。これらの治療はいずれも効果発現までに数か月の時間を要する。本症例では両眼とも視力低下が進行しており、抗 VEGF 薬の即効性に起因する改善効果を敏感に自覚した可能性がある。

抗 VEGF 薬の承認以前は DME の治療として、本邦では硝子体手術が比較的多く行われてきた³⁾。本症例では有硝子体眼の左眼は 19 回/2 年の抗 VEGF 治療により DME はほぼ消失したが、硝子体手術後眼である右眼では DME 減少により時間を要し、浮腫が残存した。サル眼を用いた検討では、硝子体手術後眼では硝子体内のベバズマブ半減期が短縮すると報告されている⁹⁾。本患者右眼においても硝子体手術後、抗 VEGF 薬のクリアランスが加速し、浮腫減少効果が減弱したと考えられる¹⁰⁾。また我々は以前、患者硝子体手術後眼では VEGF が低下する一方、手術成功例においても monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 が増加することを観察している¹¹⁾。有硝子体眼に比べて、硝子体手術後遷延する DME の病態形成過程に MCP-1 など VEGF 以外のサイトカインがより関与していた可能性がある。

今回、患者希望により DME に対する抗 VEGF 頻回治療を行い、偶発的に糖尿病網膜症の改善を確認した。一般に網膜症改善自体を目的として抗 VEGF 頻回治療を行うことは、通院や高額な薬剤費など患者の身体的、経済的負担を強いることにつながるため、選択的あるいは汎網膜光凝固術を行うのが現実的であると思われる。また、高額な抗 VEGF 薬の無秩序な使用は我が国の医療財政の破綻も招きかねない。一方、特に中心窩へ沈着しつつある硬性白斑を認める場合は著明な視力低下に直結しうするため、抗 VEGF 頻回治療で硬性白斑の消退を図ることは有効である可能性がある¹²⁾。今後、糖尿病網膜症改善の観点から抗 VEGF 治療症例を蓄積し、治療適応、抗 VEGF 薬と光凝固など他の治療法との適切な組み合わせや治療時期などを最適化する必要がある。

利益相反：園田康平(カテゴリー P)、石橋達朗(カテゴリー F：参天製薬)

文 献

- 1) Ciulla TA, Amador AG, Zinman B : Diabetic retinopathy and diabetic macular edema : pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26 : 2653-2664, 2003.
- 2) 高村佳弘 : 糖尿病黄斑浮腫に対する抗 VEGF 治療. *日眼会誌* 118 : 747-749, 2014.
- 3) Tachi N, Ogino N : Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 122 : 258-260, 1996.
- 4) Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al : The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118 : 615-625, 2011.
- 5) Bressler SB, Glassman AR, Almkhater T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM Jr, et al : Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 164 : 57-68, 2016.
- 6) Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS ; RIDE and RISE Research Group : Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy : long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 122 : 2504-2513, 2015.
- 7) Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al : Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema : 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 123 : 2376-2385, 2016.
- 8) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 98 (5 Suppl) : 823-833, 1991.
- 9) Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M : Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 5877-5880, 2012.
- 10) Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, Kubo Y, Yamaguchi M, Nakama T, et al : Comparison of the effectiveness of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Ophthalmologica* 236 : 67-73, 2016.
- 11) Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, Zhou Y, Nakama T, Yamaguchi M, et al : Increased

vitreal concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy : possible association with postoperative macular oedema. *Br J Ophthalmol* 99 : 960-966, 2015.

- 12) **Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS** : Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema : findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology* 122 : 779-786, 2015.
-