

ポリープ状脈絡膜血管症に対する抗 VEGF 薬併用光線力学的療法後 2 年の治療成績

要約 目的：ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬併用光線力学的療法 (PDT) 後 2 年における治療成績の検討。

対象と方法：対象は 2017 年 8 月～2019 年 8 月に九州大学病院眼科で未治療 PCV に初回から PDT と抗 VEGF 薬導入期 3 回投与 (1 クール) を施行し、2 年以上経過観察できた 20 例 20 眼。眼底写真での新たな出血、光干渉断層計で確認された滲出性変化、および蛍光眼底造影でのポリープを認めたものを再発と定義した。治療前患者背景、治療前病巣径 (GLD)、治療前、1、2 年後の視力、中心窩網膜厚 (CRT)、中心窩脈絡膜厚 (CCT)、dry fovea 率、2 年間の治療回数、再発率について、診療録をもとに後ろ向きに検討した。

結果：治療前平均 logMAR 視力 (0.23) は、1 年後 0.12、2 年後 0.14 と改善し、治療前 CRT ($333.3 \pm 21.2 \mu\text{m}$)、CCT ($264.6 \pm 17.8 \mu\text{m}$) は、1 年後 (CRT $231.9 \pm 10.7 \mu\text{m}$ 、CCT $220.3 \pm 17.0 \mu\text{m}$)、2 年後 (CRT $237.7 \pm 9.56 \mu\text{m}$ 、CCT $234.9 \pm 18.4 \mu\text{m}$) に減少していた ($p < 0.05$)。1 年後 80%、2 年後 70% で dry fovea が得られていた。1 年目の抗 VEGF 薬投与回数は導入期の 3 回を含めて平均 $4.65 \text{ 回} \pm 0.47 \text{ 回/年}$ 、2 年目 $1.9 \text{ 回} \pm 0.60 \text{ 回/年}$ であった。2 年後の視力不良との関連因子を検討したところ、治療前視力不良、治療前 GLD が大きいこと、と有意に関連があった。15 例 (75%) が再発し、そのうち 40% が 1 年未満に再発していた。それらの早期再発症例の治療前平均 CCT ($234.9 \mu\text{m}$) は、1 年以上後で再発した症例の平均 CCT ($314.3 \mu\text{m}$) に比べ有意に薄くなっていた。

結論：PCV に対する PDT 併用抗 VEGF 薬治療は 2 年後の視力、網膜形態を改善したが、症例により再発し、追加治療が必要となることが示唆された。治療前 CCT が薄いと再発までの期間が短い傾向があった。

九州大学大学院医学研究院眼科学分野

山本 夏帆

塩瀬 聡美

納富 昭司

福田 洋輔

橋本 左和子

中武 俊二

狩野 久美子

秋山 雅人

石川 桂二郎

園田 康平

別刷請求先：山本 夏帆 〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学病院眼科

Reprint requests to : Kaho Yamamoto Department of Ophthalmology, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi Higashiku Fukuoka, 812-8582, JAPAN

緒言

ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) は、アジア人に多く日本の滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の 54.7% を占める AMD の一型である¹⁾。抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 薬がなかった時代には PCV に対する治療も AMD 同様、主に光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) が行われていた²⁾が、照射野の脈絡膜正常組織への循環障害や一過性の炎症、出血などが問題となったため、ラニビズマブ (ルセンティス[®])、アフリベルセプト (アイリーア[®]) などの抗 VEGF 薬の硝子体内投与へ治療中心が移った。しかし、抗 VEGF 薬単独では効果が不十分で、滲出性変化が遷延し頻回に治療を施行しなければならない症例が存在する³⁾。

2017 年に報告された PCV に対する無作為化比較試験である EVEREST II 試験で、ラニビズマブと PDT の併用群で、ラニビズマブ単独群より有意な最高矯正視力の改善とポリープの完全退縮率が報告された⁴⁾。このように PDT と抗 VEGF 薬の併用療法が治療選択肢の 1 つとして用いられるようになったが、併用療法を行っても依然として再発する症例がみられることも報告されている⁵⁾。今回、未治療 PCV に対して PDT 併用抗 VEGF 療法を初回から行った症例の長期 (2 年間) の治療

効果と、どのような症例が再発するのかについての検討を行った。

対象と方法

診療録をもとに、治療前から 2 年後までの視力、中心窩網膜厚 (central retinal thickness: CRT)、中心窩脈絡膜厚 (central choroidal thickness: CCT)、dry fovea 率、2 年間の抗 VEGF 薬注射回数、再発率を検討した。また治療前因子 (患者既往歴、喫煙歴、ポリープの種類、視力、CRT、CCT、病巣最大径 (greatest linear dimension: GLD) の再発への関連についても後ろ向きに検討した。

再発は眼底写真、OCT および蛍光眼底造影で、出血、滲出性変化またはポリープを認めたものと定義した。小数視力は logMAR 値に換算した。CRT はシラス HD-OCTplus (Carl Zeiss Meditec 社) で、CCT、GLD は SPECTRALIS[®] (Heidelberg engineering 社) で撮影した画像を用いて計測した。視力、CRT、CCT の比較には対応のある t 検定を用いた。単変量解析ではウィルコクソンの順位和検定を用い、多変量解析では多重ロジスティック回帰分析を用いた。p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

結果

対象は男性 14 例 14 眼、女性 6 例 6 眼で、年齢は 59~87 歳 (平均 70.8 ± 6.5)、糖尿病が 6 例 (30%)、高血圧症が 15 例 (75%)、脂質異常症が 3 例 (15%)、喫煙歴のあるものは 12 例 (60%) であった (表 1)。治療前の平均 logMAR 視力は、 0.23 ± 0.08 で、1 年後 0.12、2 年後 0.14 と有意に改善していた ($p < 0.05$) (図 1)。

1 年目の抗 VEGF 薬投与回数は導入期の 3 回を含めて平均 $4.65 \text{ 回} \pm 0.47 \text{ 回/年}$ 、2 年目 $1.9 \text{ 回} \pm 0.60 \text{ 回/年}$ であった。導入期薬剤としてアフリベルセプトおよびラニビズマブがそれぞれ 10 例に投与されていた。

CRT は治療前平均 $333.3 \pm 21.2 \mu\text{m}$ であったが、1 年後は平均 $231.9 \pm 10.7 \mu\text{m}$ 、2 年後も平均 $237.7 \pm 9.56 \mu\text{m}$ と減少していた ($p < 0.05$) (図 2)。CCT

表 1 治療前背景因子

性別	(男性/女性) 14/6
年齢	70.8 ± 6.7
糖尿病	6 (30.0%)
高血圧症	15 (75.0%)
脂質異常症	3 (15.0%)
喫煙歴	12 (60.0%)
LogMAR 視力	0.23 ± 0.08
CRT (μm)	264.6 ± 17.8
CCT (μm)	333.3 ± 21.2
GLD (μm)	4035 ± 1418

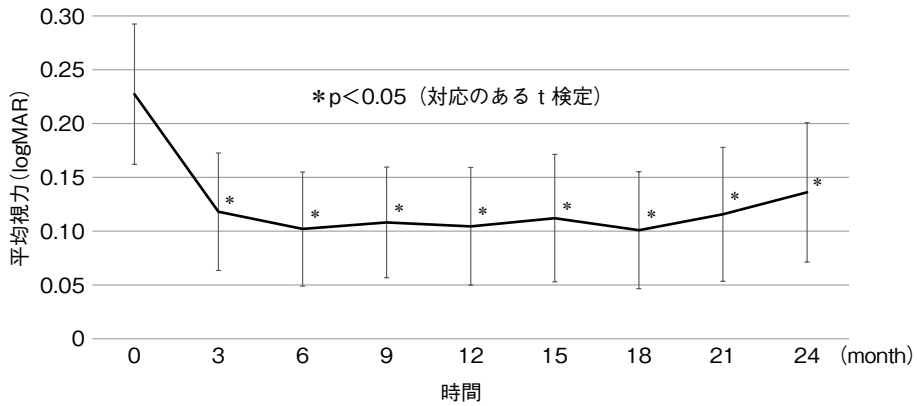


図 1 治療前後の視力変化

治療前から 2 年後までの平均最高矯正視力 (logMAR)

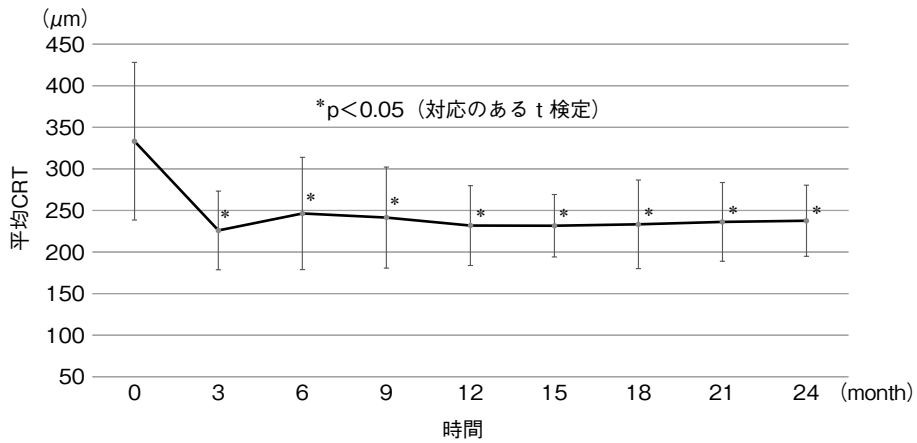


図 2 治療前後の平均 CRT の変化

治療前から 2 年後までの平均 CRT 変化 (平均±標準偏差)

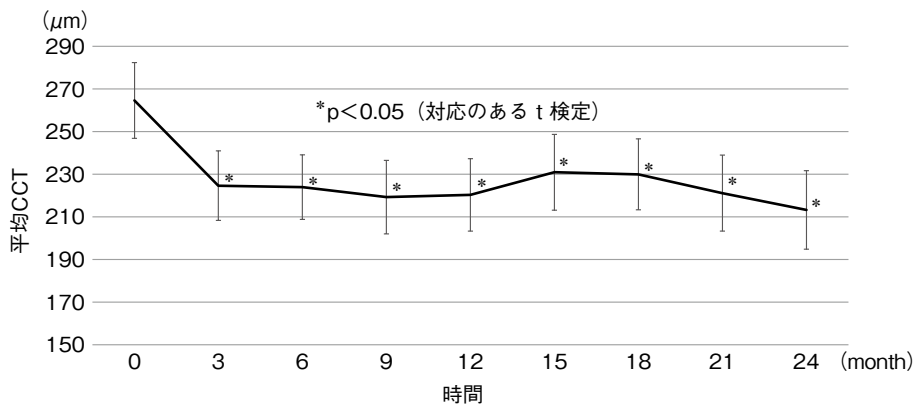


図 3 治療前後の平均 CCT の変化

治療前から 2 年後までの平均 CCT 変化 (平均±標準偏差)

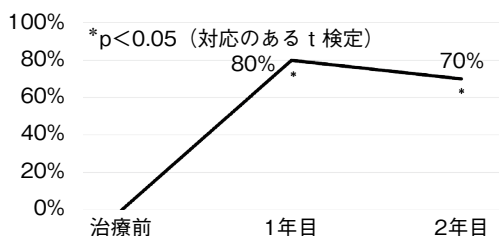


図 4 Dry fovea 率

治療後 1 年目、2 年目の dry fovea 率

も治療前平均 $264.6 \pm 17.8 \mu\text{m}$ から 1 年後平均 $220.3 \pm 17.0 \mu\text{m}$ 、2 年後平均 $234.9 \pm 18.4 \mu\text{m}$ に減少していた ($p < 0.05$) (図 3)。1 年後 80%、2 年後 70% で dry fovea を認めた (図 4)。1 クール (PDT + 3 回抗 VEGF 薬投与) の治療終了後、15 例 (75%) は再発し抗 VEGF 薬投与を、そのうち 6 例 (30%) は PDT も追加で行っていた。再発までの期間は平均 9.6 か月であった。5 眼 (25%) は、2 年間再発を認めず、追加投与を行わずに経過した。

2 年後視力との関連因子について単変量解析を行ったところ、既往歴、喫煙歴、投与回数、導入期併用薬剤の種類、治療前 CCT とは関連がなかったが、治療前 logMAR 視力、治療前 CRT と GLD は最終視力と関連があった。これら単変量解析で有意差があった項目に対して多変量解析を行ったところ、治療前 CRT ($p = 0.01$)、GLD ($p = 0.002$) は、他の因子と独立して 2 年後視力に関与することがわかった (表 2)。

次に治療前 CCT と再発時期に注目すると、1 年未満で再発した症例 ($n = 9$) の治療前 CCT は平均 $234.9 \pm 30.2 \mu\text{m}$ で、1 年以上経過してから再発した症例 ($n = 6$) の治療前 CCT に比べ、有意に薄かった ($p = 0.04$) (表 2)。また、CCT が $250 \mu\text{m}$ 未満と $250 \mu\text{m}$ 以上の 2 群に分けた場合、 $250 \mu\text{m}$ 未満群では平均 6.13 ± 2.25 か月、 $250 \mu\text{m}$ 以上群では平均 14.1 ± 2.74 か月で再発し、有意差はないものの脈絡膜が $250 \mu\text{m}$ 以下の症例では早期に再発する傾向があった ($p = 0.06$) (図 5)。

考按

今回、未治療 PCV に対して初回から PDT 併用の抗 VEGF 薬治療を行うことで、2 年間で CCT、CRT の減少とともに視力を改善維持していた。また、抗 VEGF 薬と PDT を併用することによって、PDT 単独療法での合併症である一過性の炎症や出血などの発生を伴わず、治療を行うことができたと考えられた。抗 VEGF 薬の投与回数は 1 年目平均 4.65 回/年、2 年目は平均 1.90 回/年で、通常の PCV に対するアフリベルセプト単独 treat and extend 法での平均 7.0 回/年⁶⁾ より少なくなっており、PDT を併用することによって、年間での平均抗 VEGF 薬投与回数を低減できたと推測され、これは患者負担の軽減、ひいては負担による治療中断の減少につながると考えられる。

治療前視力と比較し、治療 1 年後の視力は有意に改善し、2 年後まで維持できていた。また、2 年後の視力に関連する因子として、治療前視力がよいほど、GLD が小さいほど良好な視力を保つことができていた。AMD の抗 VEGF 薬における単独治療においても、より治療前視力のよい、そして、治療前 GLD の小さい、早期に治療を開始することが重要であるが、PCV の PDT 併用抗 VEGF 薬治療においても、疾患活動性の高くなる前の早期の治療介入がよい視力予後につながると考えられた。

PDT 併用療法後 2 年の間に、再発は 15 例 (75%) にみられた。わが国での PDT 併用抗 VEGF 薬治療後 2 年間以上の観察を行った既報^{7~11)} と本報告を比較しても、ほとんどの報告で再発率は 50% 以上であった。今回筆者らは 2 年間の観察であったが、2 年目以降にも全体の 3 割で再発がみられた。PDT 併用抗 VEGF 薬治療中において、2 年目以降は効果が減弱した¹²⁾ という報告があり、長期経過中も慎重な観察が必要ということが改めて確認された。

近年、PCV を含む疾患での脈絡膜肥厚や脈絡膜中大血管拡張などの臨床的特徴が pachychoroid という概念で捉えられるようになってから、脈絡膜

表 2 治療前背景因子と、①2 年後視力との関連、②再発までの期間との関連

①治療前背景因子と 2 年後視力との関連 (多変量解析)

	性年齢調整後 β 値 (95%信頼区間)	p 値
年齢	0.01 (−0.01~0.03)	0.33
性別 (男性/女性)	0.02 (−0.23~0.38)	0.90
治療前 logMAR 視力	0.32 (0.07~0.56)	0.01
治療前 CRT (per 10 μm)	−0.01 (−0.03~0.002)	0.05
治療前 CCT (per 10 μm)	−0.02 (−0.03~0.002)	0.07
治療前 GLD (per 10 μm)	0.001 (0.0005~0.002)	0.002

②治療前背景因子と再発までの期間との関連 (単変量解析)

	1 年未満 n=9	1 年以上 n=6	p 値
治療前 CCT (μm)	234.9 $\pm$ 30.2	314.3 $\pm$ 24.4	0.04

多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を、単変量解析にはウィルコクソンの順位和検定を用いた。

厚変化とその機能の関連性が注目されている¹³⁾。脈絡膜は PDT 後に薄くなることが報告されており、PDT は脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) だけでなく脈絡膜自体にも影響を及ぼすため、脈絡膜血管透過性亢進 (choroidal vascular hyperpermeability : CVH) や脈絡膜厚の減少とともに網膜の滲出性変化が改善すると考えられている¹⁴⁾。筆者らの症例でも、治療とともに CCT 減少がみられた。治療前 CCT について、再発群と非再発群に差はなかったが ($p=0.81$)、治療前 CCT が薄いとは再発までの期間が短い傾向があった。

既報では脈絡膜厚と再発との関連の有無について、脈絡膜が厚いと再発しやすい¹⁵⁾、脈絡膜厚と再発に関連はない⁹⁾など、さまざまな説が存在し、明確なコンセンサスは得られていない。また、再発期間と脈絡膜厚との関係についても明らかではない。しかし、脈絡膜が薄い症例ではともと豊富脈絡膜血流がないところに PDT を照射することで、網膜色素上皮萎縮をきたしやすくなり、滲出を阻止する機能が破綻し、早期に滲出性変化が再発してしまった可能性がある。したがって、治療前 CCT が薄い症例は再発までの期間が短い傾向があることを念頭に置き、治療後のフォロー

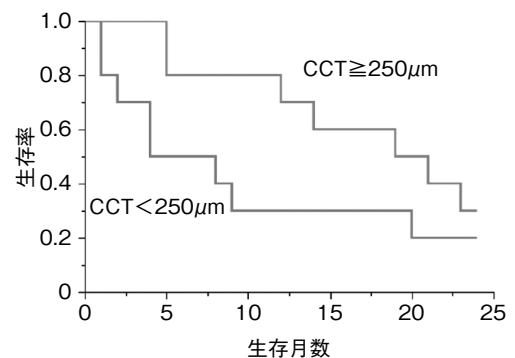


図 5 再発を死亡とした生存曲線

治療前 CCT < 250 μm と CCT $\geq$ 250 μm の 2 群に分け、横軸を再発までの期間 (月) とし再発を死亡とした。

をより綿密に行う必要があるかもしれない。

一方、PDT 併用療法での PCV において、CVH の存在が、良好な視力予後および少ない注射回数と関連し、PDT 併用抗 VEGF 薬治療の選択について脈絡膜厚よりも CVH の評価を重視すべきであるという報告¹⁶⁾も存在する。既報では PCV の 10~50% に CVH を認めた¹⁷⁾とされているが、今回、治療前に CVH を認めた症例は 20 例中 18 例と 90% を占めていたので、CVH を認めなかった症例との比較は困難であった。

今回筆者らはPCVに対するPDT併用抗VEGF薬治療は2年後の成績を報告した。今後、症例数を増やすことで、さらなる再発因子の検討が可能となれば、個々の症例に応じたPDT併用療法を

最適に選択できるようになる可能性がある。

利益相反：園田康平（経済的支援：参天製薬，HOYA），秋山雅人（経済的支援：NIDEK）

文献

- 1) Maruko I, Iida T, Saito M et al : Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 144 : 15-22, 2007
- 2) Gomi F, Ohji M, Sayanagi K et al : One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 115 : 141-146, 2008
- 3) Wada I, Oshima Y, Shiose S et al : Five-year treatment outcomes following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257 : 1411-1418, 2019
- 4) Koh A, Lai TYY, Takahashi K et al : EVEREST II study group. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy : a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 135 : 1206-1213, 2017
- 5) Hata M, Tagawa M, Oishi A et al : Efficacy of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy associated with and without pachychoroid phenotypes. *Ophthalmol Retina* 3 : 1016-1025, 2019
- 6) Pak KY, Park SW, Byon IS et al : Treat-and-extend regimen using ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy : one-year results. *Retina* 37 : 561-567, 2017
- 7) Saito M, Iida T, Kano M et al : Two-year results of combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251 : 2099-2110, 2013
- 8) Sakai T, Okano K, Kohno H et al : Three-year visual outcomes of intravitreal ranibizumab with or without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Acta Ophthalmol* 94 : e765-e771, 2016
- 9) Kikushima W, Sakurada Y, Sugiyama A et al : Scientific Reports : Comparison of two-year outcomes after photodynamic therapy with ranibizumab or aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep* 7 : 16461, 2017
- 10) Nakai S, Matsumiya W, Otsuka K et al : The 24-month outcomes of intravitreal aflibercept combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 63 : 100-108, 2019
- 11) Nemoto R, Miura M, Iwasaki T et al : Two-year follow-up of ranibizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Ophthalmol* 6 : 1633-1638, 2012
- 12) Pang CE, Freund KB : Pachychoroid neovascularopathy. *Retina* 35 : 1-9, 2015
- 13) Maruko I, Iida T, Sugano Y et al : Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 151 : 594-603, 2011
- 14) Maruko I, Iida T, Oyamada H et al : Choroidal thickness changes after intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy in recurrent polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 156 : 548-556, 2013
- 15) Yanagi Y, Ting DSW, Ng WY et al : Choroidal vascular hyperpermeability as a predictor of treatment response for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 38 : 1509-1517, 2018
- 16) Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T et al : Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 155 : 305-313, 2013
- 17) Miyake M, Tsujikawa A, Yamashiro K et al : Choroidal neovascularization in eyes with choroidal vascular hyperpermeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 3223-3230, 2014

Title Two-year outcomes of PCV after PDT combined with anti-VEGF drug injections**Authors** : Kaho Yamamoto, Satomi Shiose, Shoji Notomi, Yosuke Fukuda, Sawako Hashimoto, Shunji Nakatake, Kumiko Kanou, Masato Akiyama, Keijiro Ishikawa, Koh-Hei Sonoda**Affiliation** : Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University**Abstract Purpose** : The purpose of this study is to investigate the two-year outcomes of initial photodynamic therapy (PDT) with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections for polypoidal choroidal vasculopathy (PCV).**Cases and methods** : This retrospective study included 20 patients (20 eyes with PCV) who were treated with a combination of PDT and intravitreal anti-VEGF drug injection therapy between August 1st, 2017 and August 1st, 2019. The patients received PDT and anti-VEGF therapy over 3 times and were observed for 24 months after PDT. The recurrence was assessed based on new bleeding in the fundus photograph, exudative changes observed in spectral-domain optical coherent tomography, and the polyps in fluorescein fundus angiography. We evaluated the efficacy of this combination therapy by visual acuity, central retinal thickness (CRT), and central choroidal thickness (CCT) at 12 months and 24 months after PDT. In addition, the recurrence rate and the number of intravitreal anti-VEGF drug injections were also examined.**Results** : The mean logMAR visual acuity was improved (0.25 at baseline, 0.12 at 1 year after, and 0.14 at 2 years after ; $P < 0.05$) with decrease in the mean CRT (333.3 μm at baseline, 231.9 μm at 1 year after, and 237.7 μm at 2 years after ; $P < 0.05$) and mean CCT (264.6 μm at baseline, 220.3 μm at 1 year after, and 234.9 μm at 2 years after ; $P < 0.05$). Fifteen eyes (75%) showed recurrence during the observation period. The patients' characteristics, polyp type, and baseline CCT and CRT had no correlation with the visual acuity at 24 months. Forty percent eyes in the recurrent group showed recurrence more than 12 months after PDT. Moreover, the eyes which showed recurrence in a year after PDT tended to have thinner CCT (234.9 μm) than those which showed recurrence one year after PDT (314.3 μm).**Conclusion** : The combination of PDT and anti-VEGF drug therapy was effective in maintaining the visual acuity with subfoveal exudative improvement in PCV patients two years after the therapy. However, some patients showed long-term recurrence after PDT ; they needed additional treatments and careful follow-up. The thinner CCT at baseline could be a risk factor for earlier recurrence after the PDT-combined anti-VEGF drug therapy for PCV.