

主論文

One-year outcomes of a treat-and-extend regimen of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy

(ポリープ状脈絡膜血管症に対するアフリベルセプト硝子体注射 treat and extend 法の1年成績)

[緒言]

ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) は滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の一病型であり、アジア人の AMD の 10-54% を占める疾患である。PCV に対する治療には光線力学療法 (PDT)、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬硝子体注射、PDT+抗 VEGF 薬硝子体注射の併用療法がある。PDT と抗 VEGF 薬の一種であるラニビズマブ硝子体注射を比較した過去の報告では、PDT はラニビズマブ硝子体注射と比べてポリープ病巣の退縮には優れているが、視力改善についてはラニビズマブ硝子体注射のほうが優れていたことが報告されている。PDT 後には網膜下出血や網膜色素上皮の萎縮などが報告されており、視力向上の限界につながっていると考えられる。そのため安全性と治療効果を考慮すると、抗 VEGF 薬硝子体注射が PCV に対しての重要な治療選択肢であると考えられる。抗 VEGF 薬の中でもアフリベルセプトは VEGF に対する強い結合力や硝子体内滞留時間の長さが報告されており、我々は以前に PCV に対してアフリベルセプト硝子体注射 (IVA) を行い、ポリープ病巣の退縮と視力向上の両面で効果が得られたことを報告した。

AMD に対する抗 VEGF 薬の長期投与方法としては、計画的 (proactive) 投与である treat and extend 法が広く用いられるようになった。treat and extend 法は、患者毎に最適な投与間隔を決定し、視力を維持しながら通院回数と注射回数を減らすことを目的とした投与方法である。毎月の硝子体注射を行い滲出性病変が消失した後、徐々に硝子体注射の投与間隔を延長し、再燃を認めた場合は投与間隔を短縮する。AMD に対してはこの treat and extend 法が、固定投与や事後対応的 (reactive) 投与である必要時 (PRN) 投与に比べて少ない通院、注射回数で良好な視力改善効果が得られることが報告されている。しかし、PCV に対する treat and extend 法の効果はまだ報告がなく不明である。そこで今回私達は、PCV に対して IVA を用いた treat and extend 法を行い、1年の治療成績を検討した。また、IVA に対する反応不良および再発により投与間隔を延長できない症例に関連する予測因子についても検討した。

[対象と方法]

対象は 2013 年 6 月から 2014 年 8 月に岡山大学病院にて未治療の PCV と診断され IVA を用いた treat and extend 法を 1 年間継続した連続症例 37 眼 37 例。Treat and extend 法では、2mg の IVA をひと月毎に 3 回投与し滲出消失後は投与間隔を 2 週毎に延長し投与を継続した (最大 12 週間隔まで)。再発を認めた場合は 2 週毎に間隔を短縮した (最小 4 週間隔まで)。1 年間の視力、中心網膜厚、ポリープ病巣の変化、注射回数、通院回数を後ろ向きに調査した。また、37 眼を非再発

群、反応不良および再発群の2群に分類し、視力と中心網膜厚の変化を Mann-Whitney 法を用いて比較し、2群に関連する因子を多重ロジスティック回帰分析にて検討した。(説明変数:治療前の年齢、視力、CRT、フルオレセイン造影検査(FA)による病変最大直径(GLD)、インドシアニンググリーン造影検査(ICGA)によるGLD、ポリープ病巣の数、最大ポリープ病巣の大きさ、IVA開始後3ヵ月でのポリープ退縮の有無)反応不良は1年間毎月のIVA投与を行ったにも関わらず滲出性病変が残存した症例とした。

[結果]

平均 logMAR 視力は治療前 0.37 ± 0.37 、1年 0.21 ± 0.29 であり1年で有意な改善を認めた ($P < 0.001$) (図 1a)。1年間で視力が改善した症例は11眼(29.7%)、維持が25眼(67.6%)、悪化が1眼(2.7%)であった。平均中心網膜厚は治療前 $342.3 \pm 111.6 \mu\text{m}$ 、1年 $196.6 \pm 55.4 \mu\text{m}$ であり1年で有意な減少を認めた ($P < 0.001$) (図 2a)。1年時に滲出を認めなかった症例は27眼(73.0%)であり、滲出の残存を認めた症例は10眼(27.0%)であった。ICGAでポリープ病巣の退縮が確認できた症例は治療開始から3ヵ月で17眼(45.9%)、1年で19眼(51.4%)であった。3ヵ月時点でポリープ病巣が退縮していた症例のうち、1年時にポリープ病巣が再発していた症例は1眼であった。1年間の注射回数は7-12回(平均8.2回)であり、通院回数は注射回数と同様であった。1年時の注射投与間隔は4週が11眼(29.7%)、6週が1眼(2.7%)、8週が2眼(5.4%)、10週が1眼(2.7%)、12週が22眼(59.5%)であり、平均9.7週であった(図 2)。再発を認めなかった症例(非再発群)は22眼(59.5%)であり、反応不良もしくは再発を認めた症例(反応不良および再発群)は15眼(40.5%)であった(反応不良3眼、再発12眼)。視力は治療開始から6ヵ月までは両群ともに改善を認めたが、1年時には非再発群ではさらに改善を認めたのに対し、反応不良および再発群では、有意に低下を認めた ($P < 0.05$) (図 3a)。再発を認めた12眼のうち、1年時に5眼で滲出性病変が消失していたが、それらの症例では1年時に有意な視力改善を認めなかった ($P = 0.940$)。中心網膜厚は非再発群では反応不良および再発群と比べて1年で有意に減少していた ($P = 0.001$) (図 3b)。反応不良および再発群の予測因子を多重ロジスティック回帰分析にて検討したところ、治療前のポリープ数が関連する因子であった ($OR, 2.237; 95\%CI, 1.034-4.843; P = 0.041$) (Table 1)。この結果は、治療前のPCVのポリープ数が多いことはIVAによる treat and extend 法において投与間隔の延長が困難であることを示唆している。非再発群、再発群の代表症例を図 4、5に示す。

[考察]

今回我々はPCV症例に対してIVAによる treat and extend 法を行い、視力、中心網膜厚の改善を認めた。Yamamotoらは、PCVに対してIVAを2ヵ月(8週)毎に固定投与し、1年で logMAR 視力が 0.31 ± 0.31 から 0.17 ± 0.28 に改善、中心網膜厚が $315 \pm 146 \mu\text{m}$ から $204 \pm 115 \mu\text{m}$ に減少し、71%の患者で滲出が消失していたこと、1年間の平均通院回数および注射回数はそれぞれ12回、7.1回であったことを報告している。今回の treat and extend 法による結果からは、視力、中心

網膜厚の改善、滲出性変化、注射回数については2ヵ月毎固定投与の場合と同程度だが、通院回数については、2ヵ月毎固定投与より少ないことが示された。今回の研究では投与（通院）間隔が10週以上であった症例は62.2%、12週以上であった症例は59.5%に至っていた。一方、HikichiらはPCV症例に対して1年間ラニビズマブによるPRN投与を行い、28%の症例で3回の導入期以降は追加加療が必要ではなかったことを報告している。Treat and extend法では疾患活動性に関わらず注射を行うため、今回の研究の中にも投与が過剰であった症例が存在する可能性はある。Treat and extend法が治療効果を維持しつつ患者および医療者の負担を軽減する投与方法となり得るのかについてはより長期的な検討が必要である。

今回の研究で1年時に投与間隔を12週まで延長できた症例は59.5%であり、今までのtreat and extend法の報告による結果より高い。LUCAS試験では、投与間隔を12週まで延長できた症例は、ベバシズマブを使用した場合25.1%、ラニビズマブを使用した場合37.1%であり、ラニビズマブを使用したTRES-AMD試験では26%であった。これらの試験と今回の結果の違いには2つの違いが影響していると考えられる。1つ目は使用した抗VEGF薬の違いである。ベバシズマブとラニビズマブはVEGF-Aのみを阻害するが、アフリベルセプトはVEGF-AとBおよびPlGFを阻害する。またアフリベルセプトではVEGFへの結合力が高いこと、半減期が長いことが報告されている。実際にVIEW試験では、アフリベルセプトではラニビズマブと比べて少ない注射回数で同等の視力改善効果が得られたことが報告されている。2つ目は病型の違いである。LUCAS試験、TRES-AMD試験では病型は問わずAMD症例すべてが組み込まれているが、今回の試験ではAMDの中のPCV症例のみが対象となっている。AMDの病型毎の抗VEGF薬の治療効果の違いについては議論のわかれるところであり、PCVに対して抗VEGF薬は効果が低いとする論文もあるが、逆の報告もある。Treat and extend法を用いた抗VEGF療法のAMD病型毎の治療効果を明確にするにはさらなる研究が必要となるであろう。

今回の研究では視力の改善の程度は反応不良および再発群では非再発群より小さかった。今回は12眼で最低1回の再発を認めており、このうち最終受診時に滲出性変化が消失していた症例は5眼あったが、滲出が消失しているにも関わらずそれらの症例では視力が改善していなかった。この結果は、ラニビズマブによるPRN投与で経過中に再発を認めた症例ではその後滲出が消失しても視力が改善しなかったという過去の報告と一致している。これらの結果は長期視力予後のためには再発を防ぐことが重要であることを示しており、今後はPRN投与のような事後対応的（reactive）投与ではなくtreat and extendのような計画的（proactive）投与の必要性が高まると考えられる。

解析の結果、反応不良および再発群に関連する因子はポリープ病巣の個数が多いことであった。最近ではポリープ病巣の直径が滲出の消失や再発の有無に関連しているという報告や、ポリープ病巣の退縮が滲出の消失に関連しているという報告など、ポリープ病巣の形態や経過が治療予後の予測因子となるという報告がある。今回の結果では、反応不良および再発群では非再発群と比べて視力向上の程度が低かったことから、ポリープ病巣の数が多い症例ではtreat and extend法において投与間隔の延長の程度を短くするというような特別な対策が必要であるかもしれない。

【結論】

IVA を用いた treat and extend 法は PCV 症例の視力、中心網膜厚の改善に対して有効であった。
反応不良および再発には治療前ポリープ数が影響する。