

抗VEGF療法抵抗性の糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術が奏功した症例

眼科 渡邊 高志、塚本 真啓、清水 敏成

Key Words：糖尿病黄斑浮腫、抗VEGF療法抵抗性、硝子体手術

【論文要旨】

抗血管内皮増殖因子薬（抗VEGF薬）に抵抗性の糖尿病黄斑浮腫（DME）に対して硝子体手術を施行し改善を認めた症例を経験したので報告する。症例：61歳、女性。右眼糖尿病黄斑浮腫に対して4回のラニビズマブ硝子体内注射（IVR）を施行した。施行後、嚢胞様黄斑浮腫（CME）は軽度改善したが、漿液性網膜剥離（SRD）の残存を認めた。光干渉断層計（OCT）、超音波検査にて後部硝子体膜剥離（PVD）がないことを確認し、右眼硝子体手術を施行した。手術では、トリアムシノロンを使用しPVDを作成、硝子体切除、内境界膜剥離を施行した。術後OCTにて、CME、SRDの改善を認めた。結論：抗VEGF薬硝子体注射に抵抗性のDMEに対して、黄斑部網膜牽引の原因となる黄斑前膜を認める症例や、PVDが起こっていない症例では、硝子体手術がDMEの改善の選択肢の一つとなることが示唆された。

本文

I. 諸言

糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema: DME）は糖尿病網膜症の全ての病期に生じる可能性があり、DMEがもたらす視力低下は大きな社会問題となっている。DMEに対する治療として、ステロイド局所療法、網膜光凝固術、硝子体手術が行われてきたが、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth

factor: VEGF）阻害薬がDMEの適応となっ
てから、抗VEGF薬硝子体注射が主流となり
つつある。しかし、抗VEGF薬硝子体注射に
抵抗性を示す症例も報告されており、そのよ
うな症例に対しての治療方針は未だ確立されて
おらず、施設毎に治療方針が異なるのが現
状である。今回抗VEGF薬硝子体注射に抵抗
性のDMEに対して、硝子体手術が奏功した
症例を経験したので報告する。

II. 症例

患者：61歳、女性

既往歴：2型糖尿病

現病歴・所見：

無治療2型糖尿病があり、2013年7月近
医より姫路赤十字病院眼科紹介受診し、
2013年8月両眼水晶体再建術施行した。
フルオレセイン蛍光眼底造影検査にて
両眼網膜周辺部の無灌流領域を認め
（図1）、2013年8月両眼
汎網膜光凝固術施行した。しかし、
その後受診を自己中断し、2014年3
月に視力低下を主訴に再診となつた。

再診時、視力は右0.1（n.c.）、左1.0
（n.c.）、眼圧は右17mmHg、左16mmHg
であった。光干渉断層計（optical coherence
tomography: OCT）にて、右眼網膜の
スポンジ状膨化、嚢胞様黄斑浮腫（cystoid
macular edema: CME）、漿液性網膜剥離
（serous retinal detachment: SRD）を
認め、中心窩網膜厚（central retinal
thickness: CRT）は530 μ m（図2a）、
左眼は229 μ mであった（図2b）。

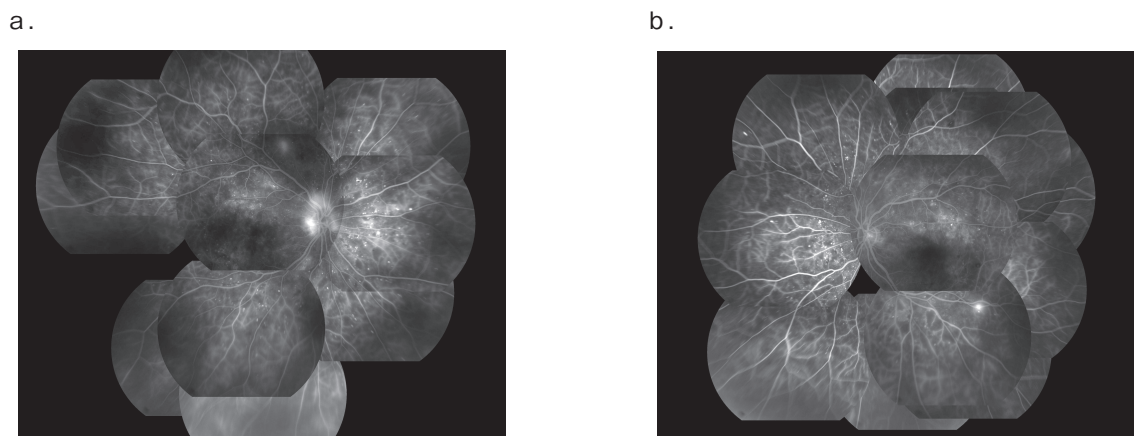


図1 2013年4月 初診時 蛍光造影眼底写真
a: 右眼 b: 左眼
両眼網膜周辺部の無灌流領域、網膜細動脈瘤、右眼の乳頭新生血管を認めた。

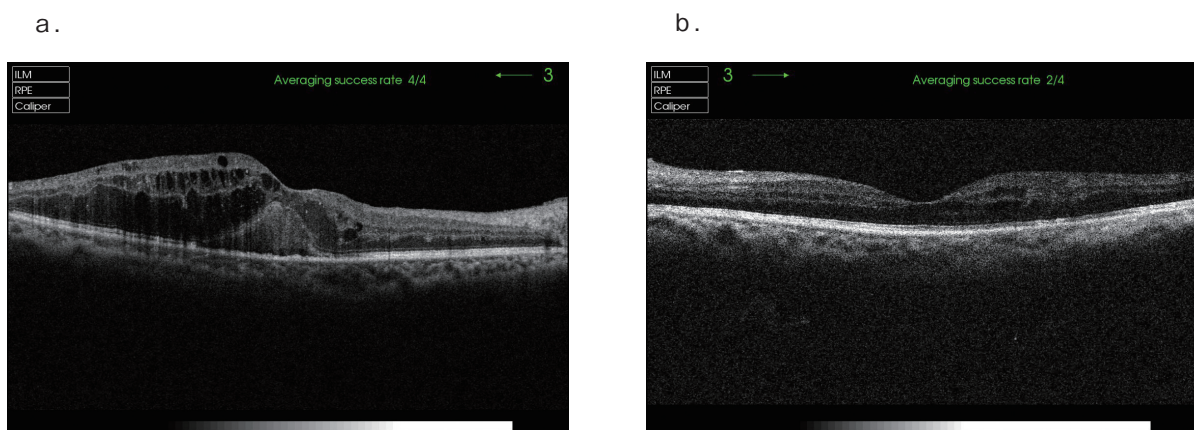


図2 2014年3月 再初診時 OCT画像
a: 右眼 b: 左眼
右眼網膜のスポンジ状膨化、漿液性網膜剥離、嚢胞様黄斑浮腫を認め、CRT530 μ mであった。

経過：2014年4月右眼DMEに対して、ラニズマブ0.5mg硝子体内注射（intravitreal injection of ranibizumab:IVR）を施行した。黄斑部のスポンジ状膨化、CMEは改善したが、SRDの残存を認めた（図3a）。2014年6月、8月、9月とIVR施行したが、SRDの改善は認めなかった（図3b）。OCT、超音波検査にて後部硝子体膜剥離（posterior vitreous detachment:PVD）がないことを確認し、2014年11月右眼硝子体手術を施行した。手術では、トリウムシノロンを使用しPVDを作成、硝子体切除、内境界膜剥離を施行した。術後OCTにて、CME、SRDの改善を認め、CRT

は170 μ mと改善した（図4）。術後視力は右0.3（n.c.）であった。

Ⅲ. 考按

DMEは網膜血管の循環障害、炎症等で網膜血管の透過性が亢進し、網膜内の細胞外組織液が貯留した状態である。DMEの病態として、内血液網膜関門の破綻が主に関与しており、それは網膜血管内皮細胞の透過性亢進や細胞死、周皮細胞の脱落、グリア細胞の機能障害などによって生じることが知られている¹⁾。血管の透過性を亢進させる因子としてVEGFが主要な因子であり、IL-6、IL-8、TNF- α などの炎症性

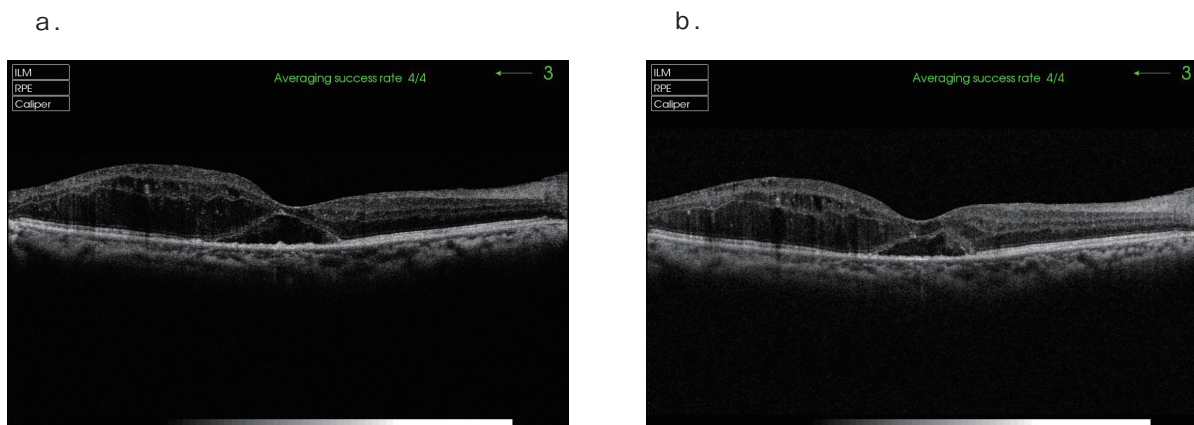


図3 右眼 OCT画像

- a : 2014年5月、初回IVR施行後、CMEは改善したがSRDは残存した。
b : 2014年9月、IVR4回施行後、SRDは改善しなかった。

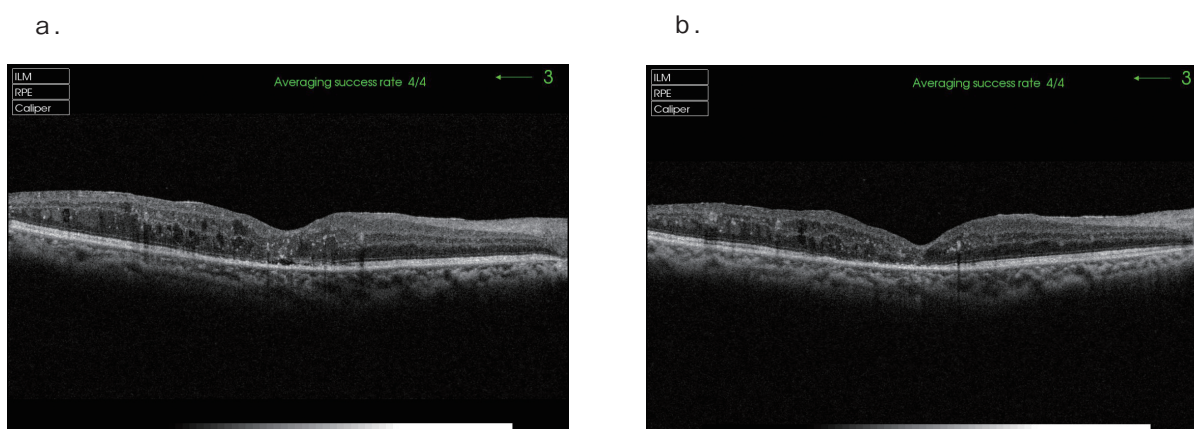


図4 右眼 術後OCT画像

- a : 2014年12月、術直後、SRDの改善を認めた。
b : 2015年1月、CME,SRDともに改善し、CRT170μmであった。

サイトカインもDMEに深く関与している^{2) 3)}。また、DMEの原因として硝子体、黄斑上膜による物理的な黄斑部の牽引も関わっていることは広く知られている。抗VEGF薬の出現から数年経ち、抗VEGFの頻回投与で良好な成績が得られることが大規模臨床試験で明らかになり^{4) 5)}、抗VEGF薬が治療の中心となりつつある。しかし、抗VEGF薬の頻回の再投与は患者の経済的負担が大きく、また治療抵抗性を示す症例に対しての治療プロトコルは未だ確立されておらず、他の治療への移行に時間がかかり視力予後を悪化させてしまうケースも存在する。

後部硝子体膜剥離が起こってない症例、黄

斑上膜を認める症例では、DMEに対して抗VEGF薬が効きにくい印象がある。

筆者らの施設では抗VEGF薬に抵抗性を示す症例に対して、超音波検査、OCTを施行し、後部硝子体膜剥離が起こってない症例、黄斑上膜を認める症例では早めに硝子体手術を選択している。特に超音波検査では、部分的なPVDや牽引の位置を確認でき、OCTや眼底検査ではわかりにくい牽引を確認するのに重宝している。DMEに対する硝子体手術によって、硝子体黄斑牽引の解除、硝子体内サイトカイン蓄積の減少、眼内酸素分圧の上昇が期待できる⁶⁾。抗VEGF薬の出現により、硝子体手術に踏み出すタイミングが遅れる症例も存在し、抗VEGF

薬に抵抗性のDMEに対して、不可逆的な視細胞障害に進行する前に硝子体手術を行う必要がある。本症例では、4回のラニビズマブ硝子体内注射（IVR）後に、硝子体手術を施行したが、現在筆者らの施設では2回の抗VEGF薬投与に対して抵抗性を示す症例に対しては硝子体手術を検討するようにしている。硝子体手術へのタイミングについては今後さらなる検討が必要である。

IV. 結語

抗VEGF薬硝子体注射に抵抗性のDMEに対しては、硝子体手術も選択肢の一つである。

V. 参考文献

- 1) 安藤 亮, 野田 航介: 糖尿病網膜症・黄斑浮腫の病態 あたらしい眼科32 (3) :327-330, 2015
- 2) Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M et al: Cytokine concentration in aqueous humor of eyes. Retina 32:2150-2157, 2012
- 3) Funatsu H, Noma H, Mimura T et al: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macula edema. Ophthalmology 116:73-79, 2009
- 4) Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al: Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macula edema: the RESTORE extension study. Ophthalmology 119:1658-1665, 2012
- 5) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al: Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology 121:2247-2254, 2014
- 6) 森實 祐基: びまん性糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術の現状 あたらしい眼科 32 (3) : 361-367, 2015