

Bevacizumab 硝子体内注射による血管新生緑内障の新生血管への影響

石橋 真吾*, 近藤 寛之

産業医科大学 医学部 眼科学教室

要 旨 血管新生緑内障は、網膜の虚血性変化により血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) が産生され、虹彩や前房隅角に新生血管が形成されると考えられている。血管新生緑内障に、抗 VEGF 抗体である bevacizumab を硝子体内注射すると、細隙灯顕微鏡検査で虹彩や前房隅角の新生血管が消退すると報告されている。しかし、蛍光前眼部造影検査を用いて観察すると、bevacizumab は、新生血管そのものを消退させるのではなく、新生血管の透過性を減少させることが分かった。本総説では、血管新生緑内障の病態と診断、bevacizumab 硝子体内注射による虹彩と前房隅角の新生血管に及ぼす影響について詳述する。

キーワード : 血管新生緑内障, bevacizumab, 硝子体内注射, 血管透過性.

(2015年10月5日 受付, 2015年11月5日 受理)

はじめに

血管新生緑内障は、虹彩および前房隅角の血管新生に続発する難治性の緑内障である。網膜の虚血性変化により血管内皮増殖因子 (VEGF) が産生され、硝子体中や房水中の VEGF の濃度が増加し、虹彩や前房隅角に新生血管が形成される。

最近、血管新生緑内障に対して、抗 VEGF 抗体である bevacizumab 硝子体内注射が行われ、bevacizumab 硝子体内注射後早期に、細隙灯顕微鏡で虹彩や前房隅角の新生血管の退縮が観察されるとともに、眼圧が下降すると報告されている [1]。

本総説では、血管新生緑内障の病態と診断、bevacizumab 硝子体内注射による虹彩と前房隅角の新生血管に及ぼす影響について詳述する。

血管新生緑内障の病態

血管新生緑内障は、糖尿病網膜症、網膜中心静脈閉塞症などの網膜を含む眼球の虚血性変化が原因で、網膜グリア細胞や網膜色素上皮細胞などから、さまざまな

血管新生増殖因子が分泌され、虹彩および前房隅角に新生血管が生じると考えられている [2, 3]。血管新生増殖因子には、血管内皮増殖因子 (VEGF)、インスリン様増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子などの細胞増殖因子やインターロイキンなどがあり、そのなかでもっとも重要なのは、VEGF である [4]。増殖糖尿病網膜症による虹彩新生血管を有する眼の前房水の VEGF 濃度が上昇していることが、1994年に初めて報告されている [4]。

血管新生緑内障の病期は臨床所見および隅角所見から3期に分けられ、1期の血管新生期、2期の開放隅角緑内障期、3期の閉塞隅角緑内障期の順に進行する [5]。1期は、虹彩や前房隅角に新生血管が生じていないが、眼圧上昇をきたしていない時期である。2期は、隅角は開放隅角であるが、虹彩や前房隅角に形成された新生血管のために、眼圧が上昇している時期である。3期は、病期がさらに進行し、周辺虹彩前癒着が起って隅角が閉塞する時期である。眼圧上昇は不可逆性となる。ヒトの開放隅角緑内障期の血管新生緑内障眼を光学顕微鏡、電子顕微鏡、さらに血管内皮細胞のマーカーである抗 CD34 モノクローナル抗体を用いた免疫組織

*対応著者: 石橋 真吾, 産業医科大学 医学部 眼科学教室, 〒807-8555, 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7261, Fax: 093-603-3657, E-mail: ganka-gaku@mbox.med.uoeh-u.ac.jp

化学染色で観察すると, 線維柱帯の線維柱間隙には新生血管が侵入している[6]. 現在, この時期の眼圧上昇機序として, 2つ考えられている. 1つは, 隅角線維柱帯の線維柱間隙に新生血管が侵入するために房水の流出が妨げられている説[7], あるいは, 新生血管の内皮細胞には窓構造 (fenestration) があり, 血液成分が房水中に漏出するために房水の流出抵抗が増加する説があるが[8], いまだ明らかではない.

血管新生緑内障の診断

血管新生緑内障の診断は, 虹彩や前房隅角に形成された新生血管を見つけることである (Fig. 1) [9]. 血管新生緑内障の病期 1, 2 期では, 細隙灯顕微鏡検査や隅

角鏡を用いて注意深く観察を行っても, 虹彩や前房隅角の新生血管が微小なため発見が困難なことがある. その場合, 虹彩や前房隅角の新生血管の検出には, 蛍光前眼部造影検査が有用である [10]. 虹彩の造影検査で, インドシアニングリーンを用いた造影検査では, 虹彩の新生血管から蛍光漏出はなく, 虹彩の血管構造が観察される. フルオレセインを用いた造影検査では, 虹彩の新生血管から旺盛な蛍光漏出がみられる. 前房隅角の造影検査で, インドシアニンググリーンを用いた造影検査では, 蛍光漏出はなく, 線維柱帯に血管網が観察される. フルオレセインを用いた造影検査では, 血管網から蛍光漏出が帯状の過蛍光として観察される [10, 11].

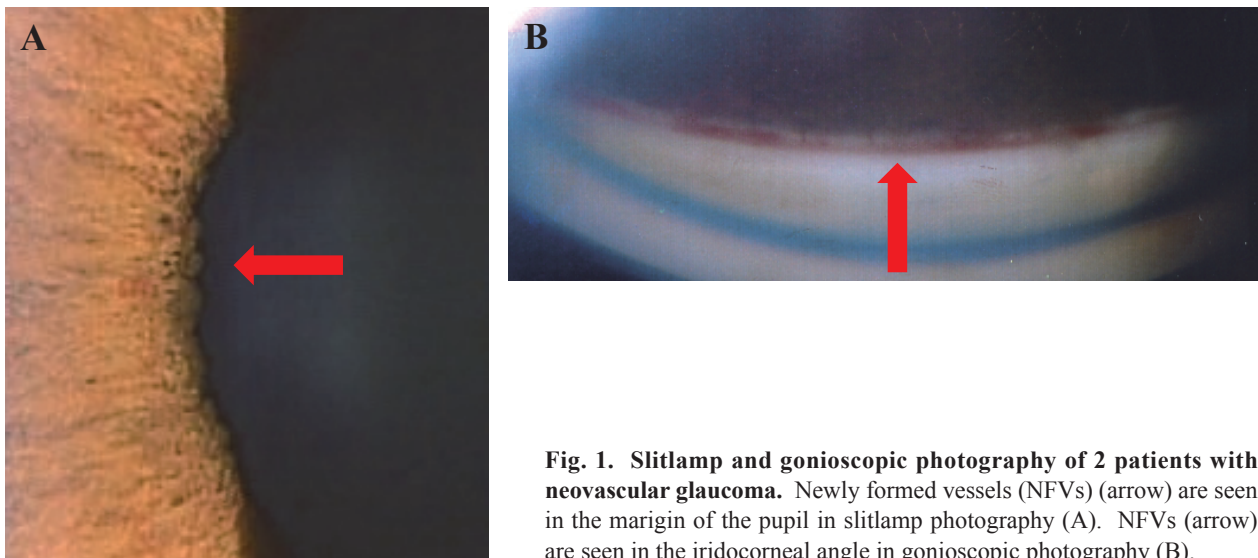


Fig. 1. Slitlamp and gonioscopic photography of 2 patients with neovascular glaucoma. Newly formed vessels (NFVs) (arrow) are seen in the margin of the pupil in slitlamp photography (A). NFVs (arrow) are seen in the iridocorneal angle in gonioscopic photography (B).

Bevacizumab 硝子体内注射による虹彩と前房隅角の新生血管に及ぼす影響

2006年から血管新生緑内障に対する bevacizumab 硝子体内注射の有効性が多く報告されている [1, 8, 12, 13]. 血管新生緑内障に対して, 抗 VEGF 抗体である bevacizumab 硝子体内注射が行われ, bevacizumab 硝子体内注射の効果は一時的であるが, 細隙灯顕微鏡で虹彩や前房隅角の新生血管が消退し, 眼圧が下降する.

著者らは, bevacizumab 硝子体内注射による虹彩や前房隅角の新生血管に及ぼす影響について, 蛍光前眼部造影検査を用いて調べた [11]. その結果, これまでの報告と同様に, bevacizumab 硝子体内注射 (投与量 1.25

mg) の前に細隙灯顕微鏡でみられた虹彩および前房隅角の新生血管は, bevacizumab 硝子体内注射 4 日から 6 日後には, 観察されなくなった. しかし, インドシアニングリーンを用いた造影検査 (IA) では, bevacizumab 硝子体内注射前後で虹彩や前房隅角の血管分布のパターンに変化はみられなかった. フルオレセインを用いた造影検査 (FA) では, bevacizumab 硝子体内注射の前に虹彩や前房隅角の新生血管から旺盛な蛍光漏出がみられたが, 注射後新生血管からの漏出は著明に減少した (Fig. 2, 3). 新生血管は窓構造を有しており, フルオレセインはこの窓を通過できるがインドシアニンググリーンは通過できない. そのため, IA は血管の構築の観察に有用で, FA による造影検査は新生血管の内皮細胞に

ある窓構造の状態を知るのに有用である。このことから、bevacizumab硝子体内注射で新生血管を消失させるのではなく、窓構造が減少することが示唆された。

血管新生緑内障眼に対するbevacizumab硝子体内注射後の線維柱帯組織を光学顕微鏡、電子顕微鏡および抗CD34モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色で観察した報告では[14]、bevacizumab硝子体内注射の有無にかかわらず、線維柱帯に新生血管が存在していたが、注射をすると注射していない例と比較して、新生血管の窓構造の数は減少していた。また、サル眼にbevacizumab硝子体内注射を行うと、脈絡膜毛細血管板

の内皮細胞の窓構造が減少するとの報告がある[15]。

これらのことから、bevacizumab硝子体内注射によって、虹彩や前房隅角の新生血管の分布に変化はないが、窓構造が減少して新生血管の透過性が減少することが示唆される。また、血管新生緑内障に対するbevacizumab硝子体内注射の眼圧下降機序として、bevacizumabにより線維柱帯に血管構造が残存するが、血管の透過性が減少することで新生血管から房水中へ血漿成分の流出が妨げられるため、房水流出抵抗が軽減し、眼圧下降が得られると考えられる。

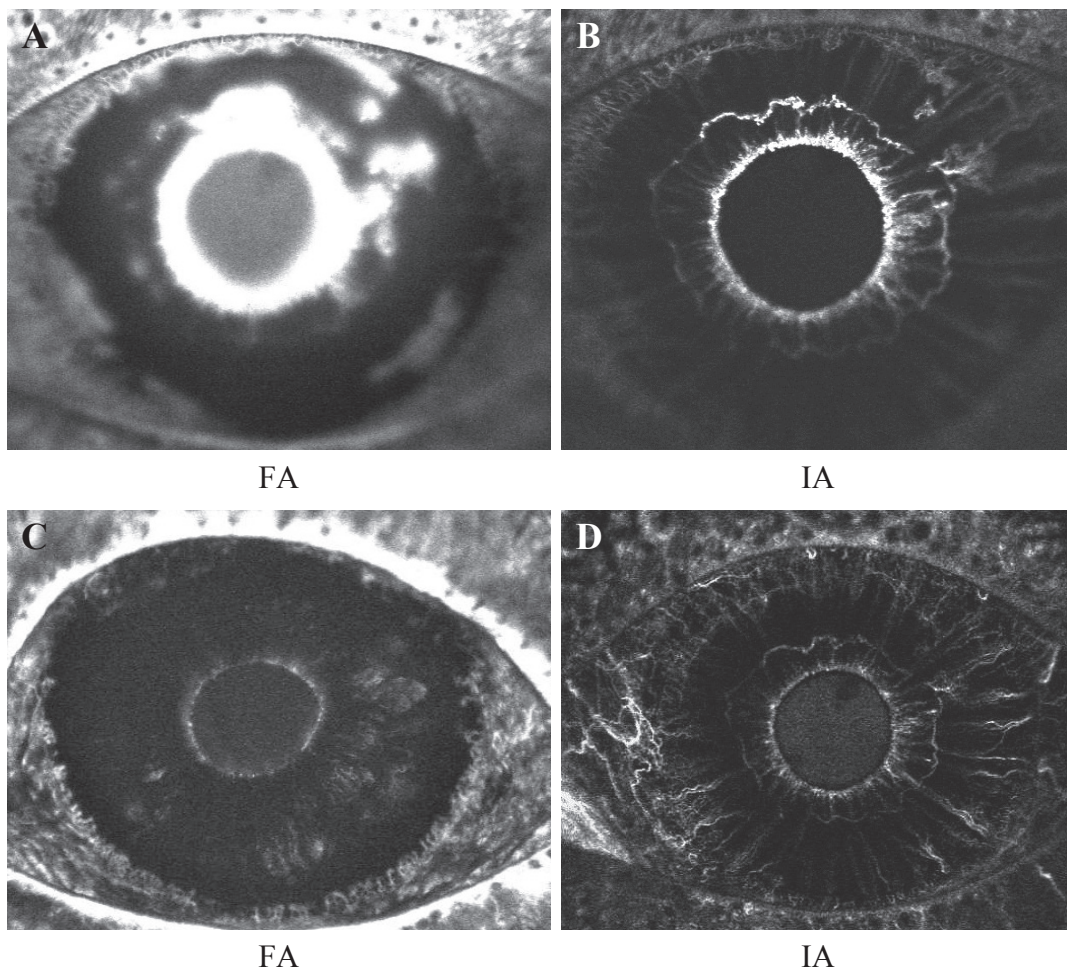


Fig. 2. Fluorescein (FA) and indocyanine green angiography (IA) of the iris in an eye with neovascular glaucoma. At 55 seconds before intravitreal injection of bevacizumab, FA shows remarkable leakage of bevacizumab from the newly formed vessels (NFVs) at the papillary margin and the surface of the iris (A), whereas IA shows no leakage from NFVs despite revealing their structure (B). At 106 seconds after bevacizumab treatment in the same eye, FA shows less dye leakage from NFVs compared with pretreatment (C), whereas IA shows no change in the images and structures of NFVs (D).

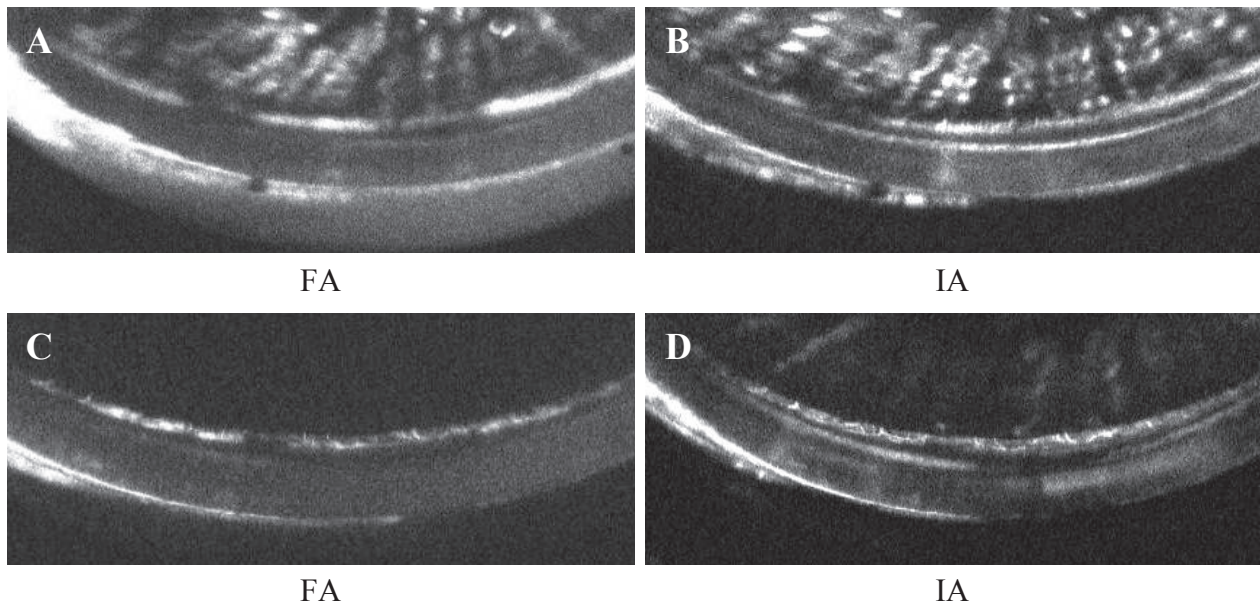


Fig. 3. Fluorescein (FA) and indocyanine green angiography (IA) of the iridocorneal angle in an eye with neovascular glaucoma. At 40 seconds before intravitreal injection of bevacizumab, FA shows a bright zonal structure with leakage from newly formed vessels (NFVs) (A), and IA shows the structure of the neovascular network (B). At 40 seconds after bevacizumab treatment in the same eye, FA shows less dye leakage from NFVs compared with pretreatment (C), whereas IA shows no change in the images and structures of the neovascular network (D).

ま と め

血管新生緑内障の病態を正確に把握することは、血管新生緑内障患者に有益であり、社会的失明の予防に役立つものと思われる。今後、VEGF以外の分子を標的とした抗血管新生薬の開発や血管新生緑内障の眼圧上昇機序の解明に基づく新たな緑内障治療薬の開発が望まれる。

利 益 相 反

利益相反に相当する事項はない。

引 用 文 献

1. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F, Otori Y, Kamei M, Kusaka S & Tano Y (2008): Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 115: 1571-1580
2. 田原昭彦(2009): 血管新生緑内障の治療戦略. *臨床眼科* 63(11): 351-355
3. 田原昭彦(2010): 緑内障と前房隅角. 第20回緑内障学会 須田記念講演. *あたらしい眼科* 27: 1067-1076
4. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG *et al* (1994): Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331: 1480-1487
5. 田原昭彦, 久保田敏昭, 坂本泰二, 他(1999): 血管新生緑内障の発症メカニズム-血管新生緑内障の発生病理-. *眼科手術* 12: 117-120
6. Kubota T, Tawara A, Hata Y, Khalil A & Inomata H (1996): Neovascular tissue in the intertrabecular spaces in eyes with neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol* 80: 750-754
7. 猪俣 孟, 石橋達朗, 村田敏規, 岩崎雅行(1993): 糖尿病と眼-形態学的にみた糖尿病眼合併症-. *細胞* 25: 180-184
8. Avery RL (2006): Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avas-

- tin) treatment. *Retina* 26: 352-354
9. 石橋真吾(2013):5. 血管新生緑内障. 病態と診断. 糖尿病眼合併症の新展開. 専門医のための眼科診療クオリファイ. 16巻. (白神史雄 編) 中山書店, 東京 pp 194-198
 10. 川崎貴子, 後藤美和子, 久保田敏昭, 田原昭彦, 大西克尚, 猪俣 孟(1997): 走査レーザー検眼鏡を用いた前眼部新生血管の蛍光造影検査. *臨床眼科* 51: 999-1001
 11. Ishibashi S, Tawara A, Sohma R, Kubota T & Toh N (2010): Angiographic changes in iris and iridocorneal angle neovascularization after intravitreal bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 128: 1539-1545
 12. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R & Patel A (2006): Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113: 1695-1705
 13. Yazdani S, Hendi K & Pakravan M (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 16: 437-439
 14. Kubota T, Aoki R, Harada Y, Tou N, Kohno Y, Tawara A, Satoh H & Shimajiri S (2009): Trabecular meshwork in neovascular glaucoma eyes after the intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 93: 557-558
 15. Peters S, Heiduschka P, Julien S, Ziemssen F, Fietz H, Bartz-Schmidt KU, Tubingen Bevacizumab Study Group & Schraermeyer U (2007): Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 143: 995-1002
-

Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization in Neovascular Glaucoma

Shingo ISHIBASHI and Hiroyuki KONDO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : Neovascular glaucoma is a serious complication associated with retinal ischemic changes, which increase the production of vascular endothelial growth factor. Vascular endothelial growth factor has been implicated as a key molecule in the development of newly formed vessels and neovascular glaucoma. Intravitreal injection of bevacizumab, a full-length humanized anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, leads to a dramatic regression of the new iris and iridocorneal angle vessels on slitlamp examination. However, anterior segment angiography reveals that bevacizumab does not cause a regression of the neovascular vessels themselves but reduces vascular permeability while newly formed vessels are still present in the iris and iridocorneal angle. This review focuses on the pathology and diagnosis of neovascular glaucoma and the effect of intravitreal bevacizumab on the iris and iridocorneal angle neovascularization.

Key words: neovascular glaucoma, bevacizumab, intravitreal injection, vascular permeability.

J UOEH 37 (4) : 299 – 304 (2015)