

博士論文

滲出型加齢黄斑変性に対する脈絡膜新生血管の
制御及び新たな予後予測因子の検討

東 恵子

目次

	頁
第1章 序論;研究の背景	
1-1 滲出型加齢黄斑変性(neovascular age-related macular degeneration: nAMD)の概要	7
1-2 加齢黄斑変性の分類	12
1-3 滲出型加齢黄斑変性の発生機序	
1-4 各々の抗血管内皮増殖因子(Vascular endothelial growth factor: VEGF)薬の特徴について	
1-5 抗 VEGF 薬の投与方法について	
1-6 今回の検討	15
第2章 nAMD と抗 VEGF 薬の種類、投与方法と CNV 制御の関連	
2-1 背景	17
2-2 方法	20
2-2-1 対象と検査方法	
2-2-2 アフリベルセプト切り替え組み入れ基準	
2-2-3 検査項目と統計方法	
2-3 結果	22
2-3-1 患者背景	
2-3-2 注射回数と追跡期間	
2-3-3 視力変化	
2-3-4 中心窩網膜厚 (Central retinal thickness: CRT) の変化	
2-3-5 ラニズマブ単独投与で 26 か月経過した症例提示[カラー眼底写真とインドシアニンググリーン蛍光眼底(Indocyanine green angiography: ICGA)写真]	
2-3-6 アフリベルセプト切り替え投与後 12 か月後の GLD 変化 (カラー眼底写真と ICGA 眼底写真)	
2-3-7 ポリープ病巣の退縮率変化	
2-3-8 病変部最大直径 (Greatest linear dimension: GLD) の変化	
2-4 考察	28
第3章 nAMD に対する抗 VEGF 薬投与前後の脈絡膜構造変化および治療効果	
3-1 背景	32
3-2 方法	34
3-2-1 対象と検査方法	

3-2-2	本研究における Pachychoroid neovascularopathy (PNV) の定義	
3-2-3	統計解析	
3-3	結果	38
3-3-1	患者背景	
3-3-2	視力および解剖学的変化	
3-3-3	治療 1 か月後の滲出性変化の消失及び視力改善の最適モデル	
3-4	考察	44
第 4 章	脈絡膜透過性亢進所見と nAMD に対する抗 VEGF 薬と PDT を併用した治療効果	
4-1	背景	47
4-2	方法	50
4-2-1	対象患者	
4-2-2	検査項目	
4-2-3	PDT とラニズマブ硝子体内注射の併用療法について	
4-2-4	PCV および Choroidal vascular hyperpermeability (CVH) の判定について	
4-2-5	統計解析	
4-3	結果	54
4-3-1	患者背景	
4-3-2	治療前から 3 年までの注射回数、治療後初回再燃までの期間、解剖学的結果	
4-3-3	CVH の有無で分けた治療前から 3 年までの視力結果	
4-3-4	治療後初回再燃までの期間と治療前因子との関連	
4-3-5	治療前から 3 年までの中心窩脈絡膜厚 (CCT)	
4-3-6	治療後 3 年間の CCT 変化と治療前因子との関連	
4-3-7	CCT 変化と CVH 有無との関連	
4-3-8	治療前因子と 3 年間 CCT 変化との関連	
4-4	考察	61
第 5 章	総合討論	65
	参考文献	71
	謝辞	87

「要旨」

これまでの報告では、滲出型加齢黄斑変性（nAMD）の治療効果は主に視力や滲出性変化に目が向けられていた。本検討は、近年の眼科医療機器の精度向上により、多角的に、また繊細に観察することを可能にした。これら最新の画像診断技法を用いて、脈絡膜新生血管（CNV）の変化、脈絡膜内部構造の変化、そして、Pachychoroid neovascularopathy（PNV）の有無に着目して nAMD の活動性の制御または治療効果に関連した因子について検討を行った。本検討は、nAMD への治療方法を最適化することで CNV の制御が可能であること、また、新しい分類である PNV を含めた病態生理学的な形態学的分類を考慮することで、より良好な病態制御が期待できることを明らかにした。本検討で得られた知見は、新たな病態概念を元に nAMD の予後予測因子を新たに明らかにしたものであり、臨床所見や病態に基づいた個別化医療の確立に役立つ研究と考える。

略語一覧

nAMD: neovascular Age-related macular degeneration: 滲出型加齢黄斑変性

CNV: Choroidal neovascularization: 脈絡膜新生血管

PDT: Photodynamic therapy: 光線力学療法

VEGF: Vascular endothelial growth factor: 血管内皮増殖因子

PNV: Pachychoroid neovascularopathy: 肥厚した脈絡膜や拡張した脈絡膜血管上に発生する type 1 脈絡膜新生血管症

第1章 序論

研究の背景

1-1 滲出型加齢黄斑変性 (neovascular age-related macular degeneration: nAMD) の概要

滲出型加齢黄斑変性 (neovascular age-related macular degeneration:nAMD) は、加齢変化により黄斑部に脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization:CNV) が生じ、さらに CNV からの滲出性変化により、歪視や視力低下が引き起こされ、適切な治療がされないと不可逆性の視力低下 (0.1 以下) をきたす疾患である。欧米では成人の視力障害の原因として最も多く、世界的に重要な疾患である [1-3]。本邦では成人の視力障害の原因として 4 番目に多く、患者数は約 70 万人と推定されている [4]。50 歳以上の男女約 1% に認められ、その多くは 70 歳以上の高齢者である。今後、人口の高齢化によりさらなる患者増加が懸念されている。

正常網膜では視細胞と脈絡膜の間に網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium:RPE) がある。ここに加齢変化が加わると、RPE 下にドルーゼンと呼ばれる老廃物が蓄積し、RPE と脈絡膜との間に物質輸送をさまたげる障壁が形成される。すると、脈絡膜毛細管板から増殖した CNV はブルッフ膜から色素上皮下腔または網膜下に到達する。CNV は脆弱な血管であるため、血液および

滲出液が漏出し、それら貯留物により RPE と視細胞の間に線維芽細胞が集積する。そして、RPE が剥離し、線維血管癒痕の形成および網膜視細胞組織が障害される。

このように nAMD の病態形成には CNV が重要な役割を果たしており、nAMD の治療には CNV の治療が鍵となる。2004 年 5 月に保険適応となった光線力学療法 (PDT) は、光感受性物質 (ビスダイン) を静脈内に投与し CNV に薬剤を集積させた後、特定の波長をもつレーザー光線を照射し光感受性物質を励起させることにより、活性酸素を発生させて CNV を閉塞させる治療法である。しかし、頻回に使用することにより網膜が萎縮する危険性や、治療効果も個人差があることが知られている [5-8]。その後、2009 年 1 月には有効性の高い抗血管内皮増殖因子 (anti-vascular endothelial growth factor: anti-VEGF) 薬が導入された。VEGF は血管新生および脈絡膜血管透過性亢進 (choroidal vascular hyperpermeability: CVH) に関与しており [9-12]、抗 VEGF 薬は CNV の発生、活性化および進展を抑制する [13]。しかし、抗 VEGF 薬による治療効果が乏しい症例には、PDT との併用療法が行われる場合もある [14, 15]。

これらの治療法を用いても今なお nAMD は日本人の社会的失明原因の上位を占める疾患であり、治療効果の個人差も大きいことから、予後予測因子の確立

や、それに基づく個別化医療の確立が望まれている。ところで、nAMD はアジア人と欧米人との間で表現型や治療に対する反応が大きく異なっている。具体的には、アジア人の nAMD の第 1 の特徴は画像所見による分類でポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal neovascuopathy : PCV) と呼ばれるタイプが多いことである [16]。これは CNV の形態による分類であり、網膜色素上皮下に形成される CNV とその先端のポリープ状病巣から形成され、nAMD の特殊型の 1 つとして分類されている。日本では、この PCV が nAMD の 54.7% を占めると報告されている [17] [99]。

眼科医療機器はこの 10 年で目覚ましく進歩し、nAMD ではあまり注目されていなかった脈絡膜の形態に、様々な変化が存在していることが判別できるようになった。これまで nAMD の脈絡膜の厚さはドルーゼンが溜まることにより炎症が惹起され肥厚していると考えられていたが、最新機器によりこれまで言われていたドルーゼンの貯留による脈絡膜の肥厚だけではなく、ドルーゼンの貯留はなく、ただ脈絡膜血管の拡張により脈絡膜が肥厚している pachychorid と呼ばれる病態が存在することが確認された。これまで考えられていた nAMD ではドルーゼンが貯留することにより炎症が惹起され、CNV が発生すると考えられていたが、新しく考えられている pachychoroid という病態では、ドルーゼ

ンが貯留することなく脈絡膜血管の拡張により脈絡膜循環障害や脈絡膜血管透過性亢進（CVH）が生じ、その結果、網膜色素上皮・視細胞が虚血状態に陥り VEGF 産生が亢進され CNV の発生が促進されるという仮説（図 1）が提唱されている [9, 10, 12]。このように CNV が発生した病態を pachychoroid neovascularopathy（PNV）と呼ぶ。従って、これまで診断されていた nAMD にはこれまで考えられていたドレーゼンが貯留していた病態（non-PNV）と新たに確認された病態（PNV）とが同一の病態として診断されていたことになる（図 2）。PNV は新たな病態概念であり、non-PNV とは表現形・遺伝子型も異なるという報告もあるが [11, 18, 19]、臨床的所見や自然経過、治療経過などについては未だ明確にされてはいない。

図 1. 古典的な nAMD と PNV について

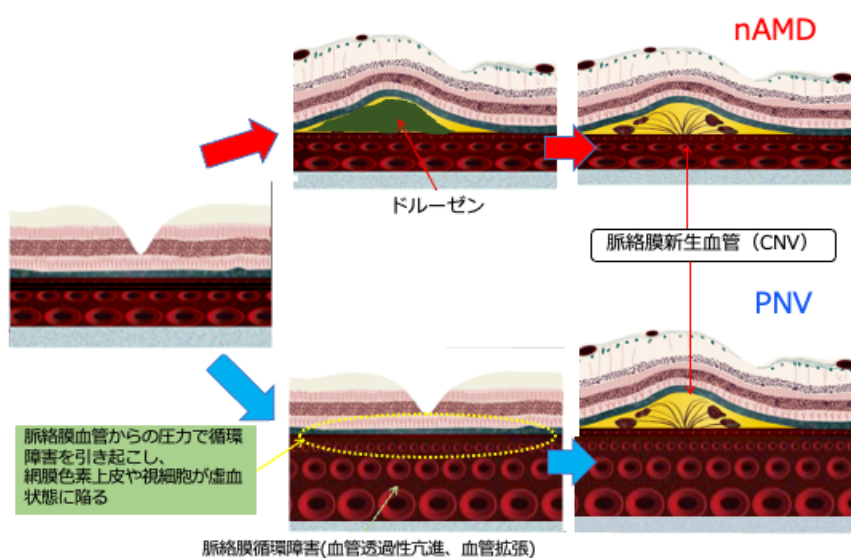
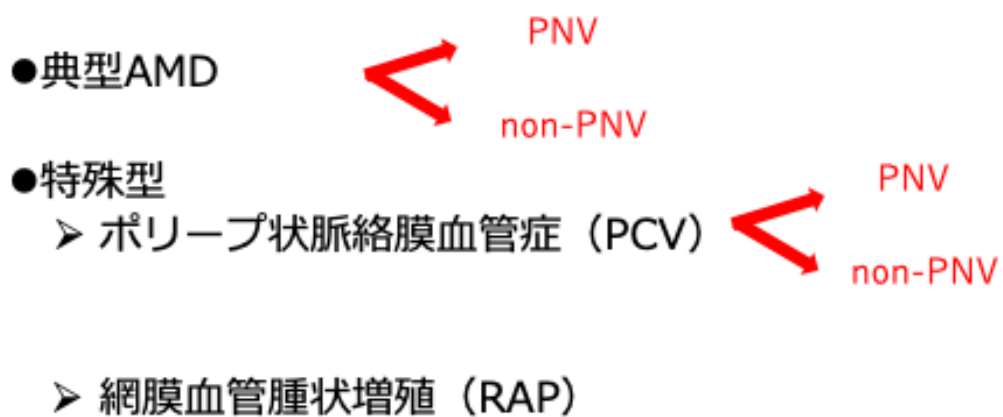


図 2. PNV と non-PNV

病型による分類

病態による分類



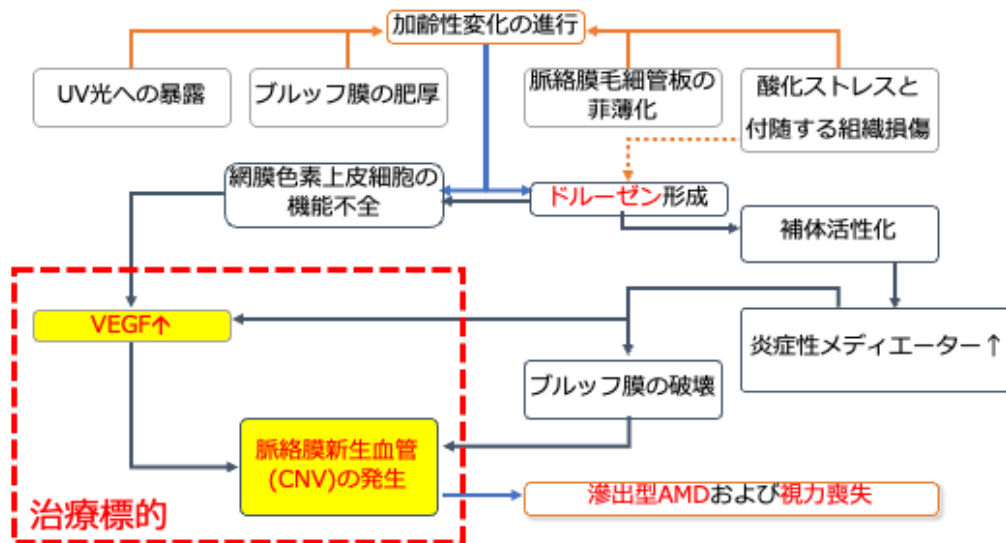
1-2 加齢黄斑変性 (AMD) の分類

広義の AMD は前駆病変（ドルーゼンと網膜色素上皮異常）、萎縮型 AMD（dry type AMD）と滲出型 AMD（neovascular type AMD）の3つに大別されている。ドルーゼンが貯留した前駆病変から網膜色素上皮細胞が変性して萎縮する状態を萎縮型 AMD と呼び、前駆病変から脈絡膜新生血管（CNV）が発生した状態を滲出型 AMD（nAMD）と呼ぶ。nAMD は CNV が脈絡膜から網膜色素上皮下あるいは網膜下に侵入して網膜を障害する。さらに、nAMD は典型 AMD と特殊型のポリープ状脈絡膜血管症（PCV）、網膜血管腫状増殖（RAP）に分類される。

1-3 滲出型加齢黄斑変性 (nAMD) の発生機序

nAMD が発生する機序は、まず紫外線の暴露と酸化ストレスに付随する組織障害が起こり、それに伴ってブルッフ膜の肥厚と脈絡膜毛細血管板の菲薄化が起こる。これに加齢変化が加わると色素上皮細胞の機能不全やドルーゼン形成による補体活性化や VEGF 産生が増加し、結果的に脈絡膜新生血管（CNV）が発生し、nAMD の発症や視力の喪失につながる。補体活性化は炎症性メディエーターの増加を促し、ブルッフ膜の破壊や VEGF 産生増加につながる（図 3）。

図 3. nAMD の発生機序



CFH, 補体因子 H; IL, インターロイキン; MCP, 単球化学遊走タンパク質; RPE, 網膜色素上皮; VEGF, 血管内皮増殖因子. Augustin and Kirchhoff. Expert Opin Ther Targets 2009; 13: 641-651; Kijlstra et al. In: Pleyer and Foster (eds) Uveitis and Immunological Disorders. Heidelberg: Springer, 2009, p73-85

1-4 各々の抗血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) 薬の特徴について

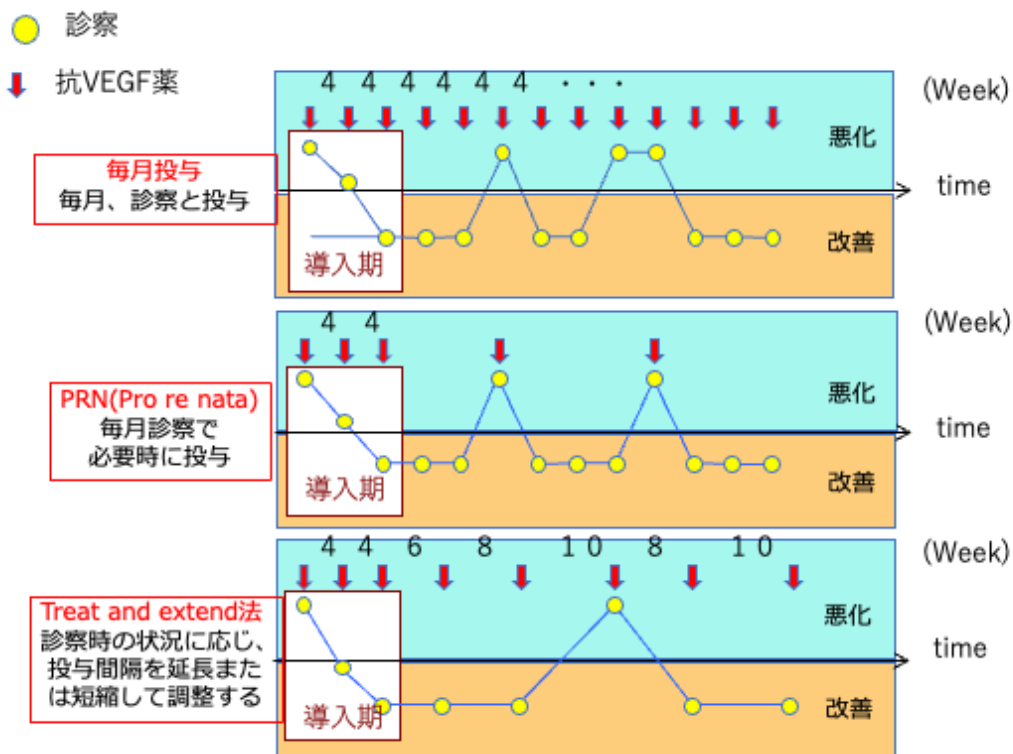
現在 nAMD の治療に実臨床で用いられている抗 VEGF 薬は、主にラニビズマブ (ルセンティス®)、アフリベルセプト (アイリーア®) である (2020 年 6 月時点)。

- ラニビズマブはヒト VEGF に対するモノクローナル抗体の Fab 断片であり、VEGF のすべてのアイソフォームに結合して機能を阻害する。
- アフリベルセプトは VEGF の 1 型受容体および 2 型受容体の細胞外ドメインとヒト抗体 IgG1 の Fc 部分からなる遺伝子組み換え融合蛋白質であり、すべての VEGF-A、B と placental growth factor (PLGF) を阻害する。

1-5 抗 VEGF 薬の投与方法について

抗 VEGF 薬の投与方法を図 4 に示す。黄色のドットを診察、赤矢印を抗 VEGF 薬投与とする。

図 4. 抗 VEGF 薬投与方法



・毎月投与；診察と抗 VEGF 薬投与を毎月行う。毎回投与するため滲出性変化は生じにくい、患者負担・医師負担が大きく、過剰投与による萎縮性変化が問題となる。

・PRN (pro re nata) 投与方法；診察は毎月行うが、抗 VEGF 薬は滲出性変化を認めたときのみ投与を行う。PRN 投与方法では、患者毎に個別の対応が出来るため過剰な投与が避けられ、投与回数を少なくすることができるが、診察は毎月行う必

要があるため医師の負担が増えることや、滲出性変化が生じてからの治療となるため次第に病状が悪化し視力が低下していくことが問題となる。

- ・ Treat & extend (TAE) 投与法；診察や投薬の間隔を治療効果によって決定する投与法。病状が悪化する前に薬剤を投与するため、滲出性変化による視力の低下が少ないが、悪化する前に投与することになるので、必然的に PRN 投与法よりも薬剤の投与回数が多くなる。

以上のように、最適な投与方法に関する研究は様々あるが、中でも過去の大規模臨床研究の長期結果では nAMD に対する抗 VEGF 療法は投与回数が多いほど良好な視力が維持されるが、長期経過観察では抗 VEGF 薬過剰投与に伴い生じる黄斑萎縮が視力低下に大きく関与していた[20]。これは、nAMD による滲出性変化を確実に抑え、抗 VEGF 薬投与を最低限に抑える必要があることを示唆している。

1-6 今回の検討

本研究は前半では抗 VEGF 薬の種類や投与方法と CNV 制御の関連について後ろ向き観察研究で検討した。後半では、PNV またはその特徴的な所見の一つである CVH に注目し、nAMD の新たな予後予測因子を明らかにすべく検討を行った。

第2章 nAMD と抗 VEGF 薬の種類、投与レジメンと CNV 制御の関連

2-1 背景

PCV は、網膜色素上皮下の異常血管網 (branched choroidalvascular network:BVN) とその先端の拡張したポリープ状病巣を特徴とする疾患であり [21-23]、これは、世界の主要な失明原因の 1 つである滲出型加齢黄斑変性 (nAMD) のサブタイプとして分類される [24-26]。典型 AMD が大半を占める欧米に対し、日本を含めアジアでは PCV が 23.9-54.7% を占め、典型 AMD を凌駕している [27-31]。PCV の病因は完全には解明されていないが、VEGF と炎症性反応は、その病因に重要な役割を果たすと考えられている [32-35]。

PCV の治療は、PDT、抗 VEGF 薬投与、またはその両方を用いた併用療法などが幅広く治療に用いられているが、未だに統一した見解がなく課題は多い [36-38]。短期間の追跡調査では、PDT は 1 年間でポリープ退縮率は 95% と、PCV に効果的であった。また、最近の研究では、PDT 施行後数年の経過観察中に再発または新たに発症したポリープ状病変が視力に影響を与えることが示されている [5, 39-41]。これらの報告では、抗 VEGF 薬は疾患活動性 (すなわち、滲出性変化および出血性変化) が確認された場合にその都度投与 (pro re nata; PRN 投与方法) されていたが、この方法では病変は次第に悪化していた。さらに、PDT は施行後出血 [42] や網膜色素上皮 (RPE) 裂孔 [43] などの重篤な合併症

が報告されており、PDT の頻回施行後の長期的な経過では視力低下を来した [40, 44]。抗 VEGF 薬単独療法 [45, 46] や抗 VEGF 薬と PDT との併用療法 [15, 47, 48] に関しては、PCV に短期的に効果があると報告がある。国内の研究では、ラニズマブ単剤療法、必要時投与（PRN 投与方法）にて良好な視力予後が得られていたが、2 年間で BVN とポリープ病変を合わせた病変部最大直径（greatest linear demension:GLD）はすべての症例で悪化していた [46, 49, 50]。ラニズマブまたはベバシズマブを使用した抗 VEGF 療法は、PCV に対する効果が限定的であり、ポリープが退縮した人の割合は 1 年間で 26% から 33% 程度であると一般的に考えられている [2]。このように、治療効果が悪い理由として、PCV 症例の中にラニズマブ耐性をもつ症例の存在が報告されている [51]。2012 年 9 月に承認されたアフリベルセプトは、インドシアニングリーン蛍光眼底撮影法（Indocyanine green angiography : ICGA）によって評価された画像、視力、光干渉断層法（optical coherence tomography:OCT）による滲出性変化の有無、およびポリープ退縮率に焦点を当てることにより、短期的に PCV に対する有効性を示している [52, 53]。また、ラニズマブ治療中に耐性を認めた PCV に対し、アフリベルセプトを 3 回連続投与することで BVN の変化およびポリープ状病巣は改善効果を認めた報告がなされた [53]。しかし、

この報告はアフリベルセプトに切り替えて3か月の短期経過を観察した結果の報告で、これまでに長期経過を観察した結果を報告したものはなかった。また、抗 VEGF 薬の投与方法としては、前述の通り、三種類の投与方法がある。TAE 投与方法は、PRN 投与方法に比べて滲出性変化のない状態を維持するのに有効で[46]、広く世界で採用されている[54-57]。しかし、PCV に対する抗 VEGF 薬の TAE 投与方法の効果やポリープ状病変および BVN に対する効果は明らかにされていない。したがって、本研究は、ラニビズマブ耐性 PCV 症例に対してアフリベルセプトを TAE 投与方法で行い、3 か月と 12 か月での病変部最大直径 (GLD) の変化やポリープ病変の退縮に焦点を当て、その治療効果を検討した。

2-2 方法

2-2-1 対象と検査方法

東京大学医学部附属病院眼科黄斑外来に 2013 年 2 月から 2014 年 8 月までに受診し、PCV の診断を受けてラニズマブに耐性を認めた患者のうち、少なくとも 12 か月以上経過観察を行うことができた 17 名の症例を対象とし、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て、後ろ向きに解析した。検査は共焦点操作レーザー型蛍光眼底造影検査・ICGA 画像 (ICGA-guided GLD) を用いてポリープ状病変と BVN の両方を含む病変部最大直径 (GLD) を測定した。

2-2-2 アフリベルセプト切り替え組み入れ基準

本検討では、PRN 投与法で投与されたラニズマブに耐性と診断された PCV 症例を対象とした。ラニズマブに対する耐性の判断については、次の 2 つの条件を満たした場合に耐性ありと判断した。

基準：

- (1) 光干渉断層計 (OCT) で見られる持続的な網膜下または網膜内液の存在。
- (2) 直近の 3 か月で、連続して毎月硝子体内ラニズマブが投与されたにもかかわらず、最後のラニズマブ投与時の所見から変化がないか、網膜下出血また

は視力の増悪を認めた場合。

上記の基準で患者がラニビズマブに難治性であると判断された場合、ラニビズマブ耐性 PCV と判断し、アフリベルセプトの導入とした。

2-2-3 検査項目と統計方法

診療録の情報をもとに、薬剤切り替え時、切り替え 3 か月後、12 か月後の最高矯正視力 (BCVA)、中心窩網膜厚 (CRT) を測定し、病変部最大直径 (GLD) は、共焦点走査型レーザー検眼鏡を用いた初期 ICGA 画像で確認した。最高矯正視力はランドルト環で測定した最小視角 (minimum angle of resolution: MAR) の対数をとった logMAR 視力を用いて比較した。

統計処理は JMP ソフトウェア (SAS institute, ケーリー、米国) を用いた。定性的データは χ 二乗検定を、定量的データは t 検定を用いて解析した。視力および GLD の治療前との比較は paired t 検定を、群間の治療経過の比較は repeated measures ANOVA 検定を用いて行った。

2-3 結果

ラニズマブ耐性 PCV と判断され、12 か月以上経過を追跡可能であった 17 症例 17 眼を対象とした。

2-3-1 患者背景

表 1. ラニズマブからアフリベルセプトへの薬剤切り替え時患者背景

症例数	17
性別 (男 : 女)	10 : 7
年齢 (平均±標準偏差)	73.8 ± 7.4
薬剤切り替え時 logMAR 視力	0.30 ± 0.29
治療前最大病変部直径 (μm)	3329 ± 1261

ICGA でポリープ状病変と BVN の存在が確認され、治療前 17 眼すべてにポリープ状病変を認めた。17 眼すべてが (100%) ラニズマブ単剤療法のみで治療されていた。

2-3-2 投与回数と追跡期間

ラニズマブ硝子体内投与の平均回数は 10.2 ± 4.1 (範囲、5~18) で、追跡期間は 784 ± 373 日であった。12 か月間の平均アフリベルセプト投与回数は 8.8 ± 1.2 (範囲、7~11) であった。

2-3-3 視力変化

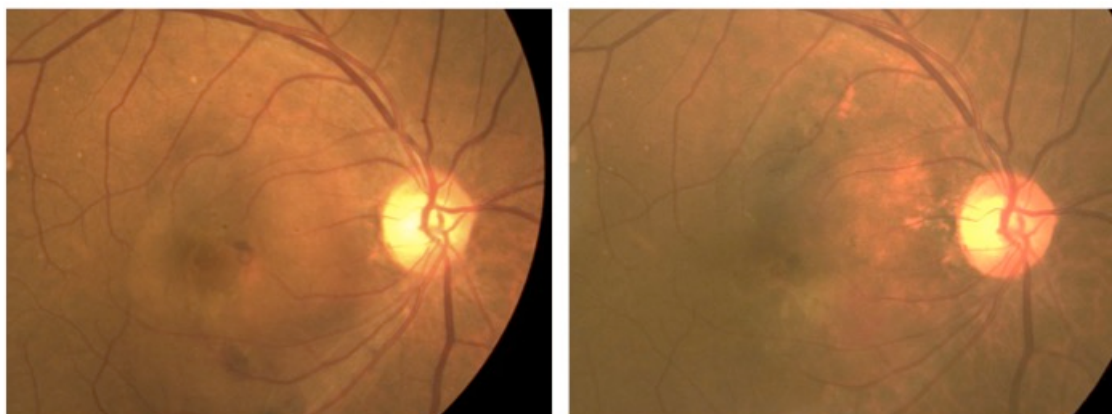
0 ヶ月（薬剤切り替え時）と 12 か月後の平均最高矯正視力（BCVA）は、それぞれ 0.30 ± 0.29 （スネレン視力；20/40）と 0.17 ± 0.26 （スネレン視力；20/30）であり、有意な改善（ $P < 0.001$ ）を示した。17 眼のうち 9 眼（53%）は、12 か月の時点で、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）視力表で 3 段階以上の視力の改善を認めた。残りの 5 眼（29%）の視力は変化せず、3 眼（18%）は ETDRS 視力表 3 段階以上の BCVA の悪化を示した。

2-3-4 中心窩網膜厚（Central retinal thickness: CRT）

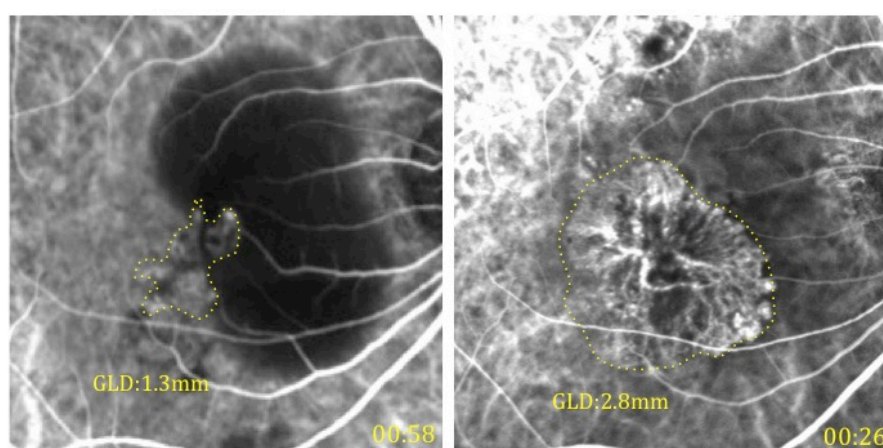
の変化

平均 CRT は、0 ヶ月（薬剤切り替え時）（ $240 \pm 88 \mu\text{m}$ ）と比較して 12 か月（ $139 \pm 25 \mu\text{m}$ ）で有意に減少した（ $P < 0.0001$ ）。

**2-3-5 症例 1; ラニビズマブ単独投与で 26 か月経過した症
例提示 [カラー眼底写真とインドシアニングリーン蛍光眼
底(Indocyanine green angiography: ICGA)眼底写真]**

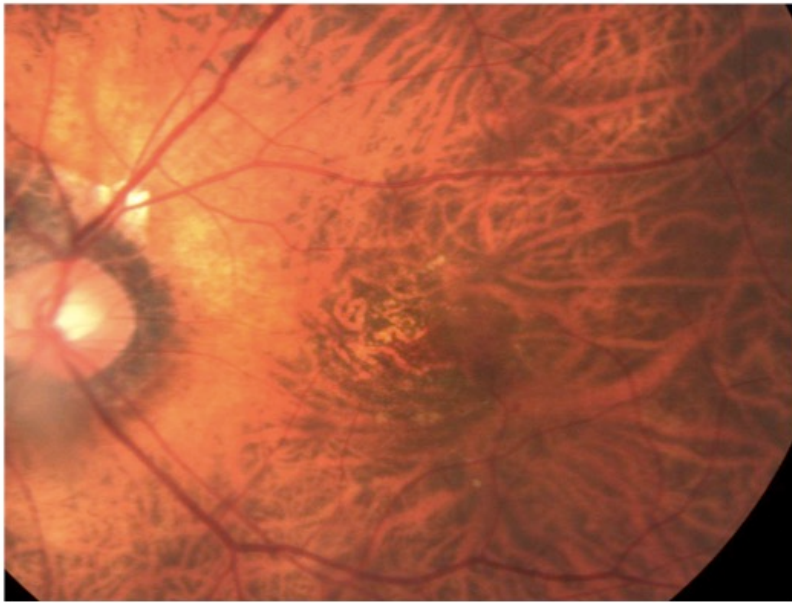


75 歳男性。左;薬剤切り替え時の眼底写真で矯正視力は (0.5)。右; ラニビズマブ硝子体内投与を PRN 投与法で 26 か月間に 16 回受けた後の眼底写真で矯正視力は (0.3) と低下を認めた。

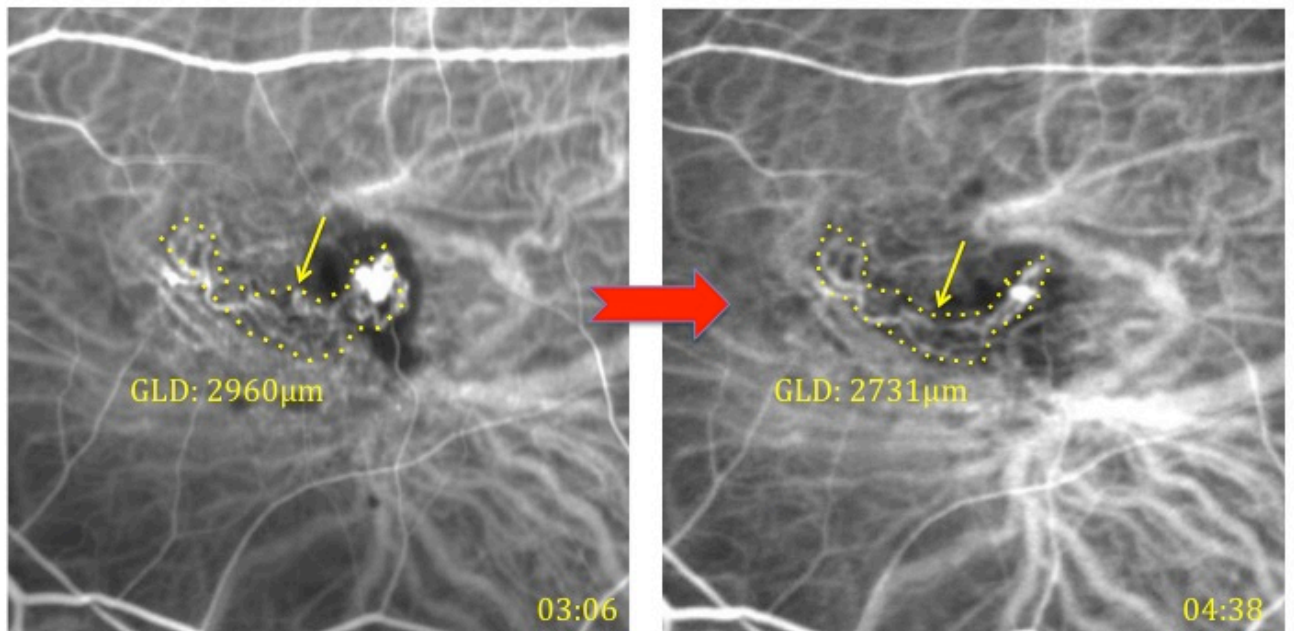


左; ラニビズマブ投与開始時 ICGA 所見。右; ラニビズマブ PRN 硝子体内投与前後 26 か月後の ICGA 所見。26 か月間で GLD の拡大を認める。

2-3-6 症例 2 ; 薬剤切り替え 12 か月後の GLD 変化 (カラー眼底写真と ICGA 眼底写真)



アフリベルセプト TAE 投与法に切り替え後 12 か月後の眼底写真。

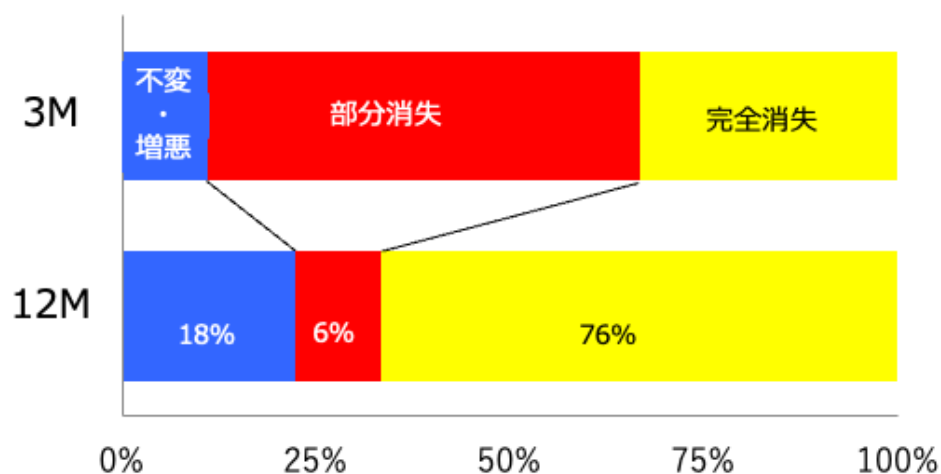


アフリベルセプト TAE 投与法切り替え後 12 か月の ICGA 所見。GLD はわずかに縮小している。

2-3-7 ポリープ病巣の退縮率変化

薬剤切り替え時にポリープ状病変を認める 17 眼のうち、13 眼（76%）はポリープ状病変の完全な退縮、1 眼（6%）部分的退縮、および 3 眼（18%）のポリープ状病変の不変または増悪を示した。薬剤切り替え 3 か月後、12 か月後のポリープ病変の退縮率の変化を示す（図 5）。一般的にポリープ病巣は 1、2 か所の場合や、それ以上の複数の場合、さらに、ブドウの房状の場合もあり、破裂して出血する場合を除き、自然経過で消失することはほとんどない。また、治療によりポリープは完全に消失することもあるが、別の部位から再発することもある。ここでは各症例で、数か所のポリープが全て完全に消失した症例は完全退縮、一部のポリープのみが完全に退縮した症例は部分退縮、ポリープ病巣が一つも退縮せず変化がない症例または増えた症例は不変・増悪と定義し分類した。

図 5. ポリープ退縮率について

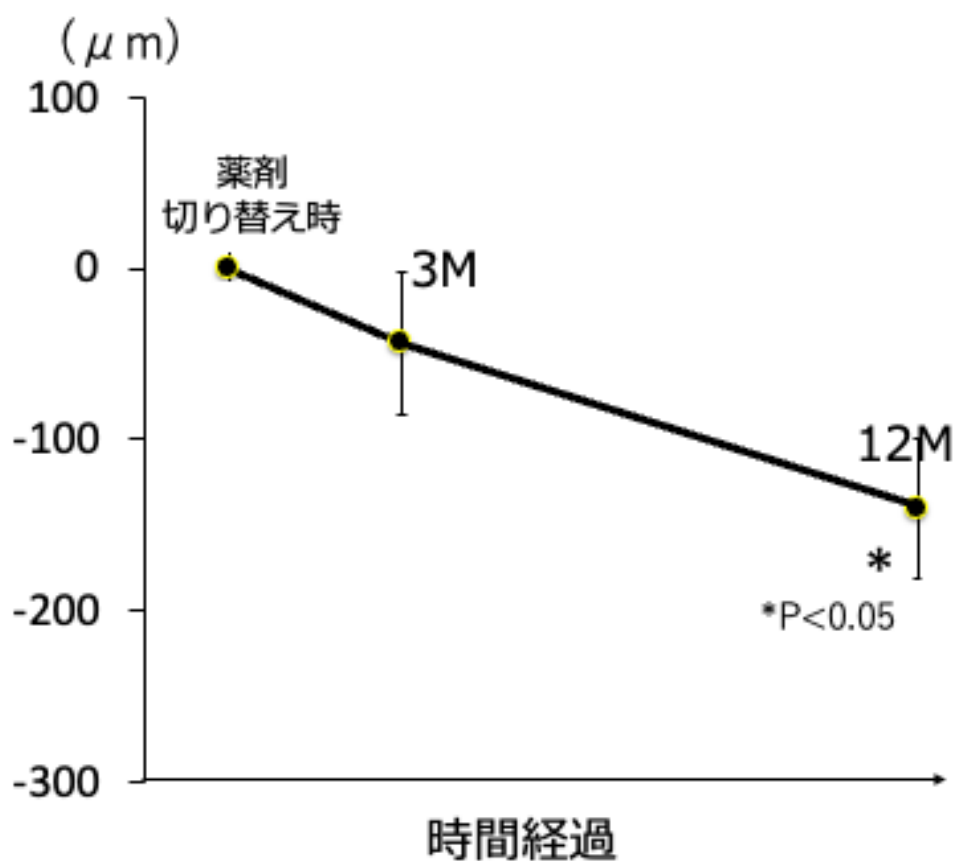


2-3-8 病変部最大直径 (Greatest linear dimension:GLD)

の変化

17 眼すべてに持続的に GLD を認めましたが、このうち 15 眼では GLD の縮小が認められた (88%)。薬剤切り替え時、3 か月後、12 か月後の平均 GLD は、それぞれ $3329 \pm 1261 \mu\text{m}$ 、 $3273 \pm 1294 \mu\text{m}$ 、 $3180 \pm 1247 \mu\text{m}$ であり、3 か月後と 12 か月後では縮小が有意であった ($p = 0.021$, $p = 0.0002$)。アフリベルセプト投与後の GLD 変化を示す (図 6)。

図 6. 病変部最大直径 (GLD) の変化



2-5 考察

この研究では、ラニビズマブに耐性を示した PCV 症例に対してアフリベルセプト切り替え後 1 年の有効性を、特に蛍光眼底造影所見の変化に焦点を当てて検討した。ほとんどの症例で病変部最大直径 (GLD) は縮小していた。ラニビズマブ耐性 PCV に対するアフリベルセプト切り替え後の集中的な投与は、高率にポリープを退縮させ、滲出性変化の減少、さらに病変サイズも縮小させた。

Akaza らの報告では、PCV に対する PDT 治療後も異常血管網 (BVN) は残存していた [39]。Wakabayashi らもまた、PDT 加療後にはポリープ病変は消失したにもかかわらず、BVN は追跡期間中 31 眼すべてに残存しており、このうち 13 眼 (42%) ではサイズが増加し、14 眼 (45%) ではサイズが変化しなかったことを明らかにした [58]。つまり、PDT を用いた PCV 治療後の経過観察においては、BVN の残存ならびにその変化に注意する必要がある、滲出性変化を認めない期間中も BVN が増大する可能性がある」と報告されている [5, 39, 40, 58, 59]。観察期間が 12 か月間の大規模前向き研究では、PRN 投与方法によるラニビズマブ投与を受けた症例 48 例中 37 例 (77.1%) で BVN に変化がないか、または悪化していた [46]。また、Yamamoto らは、PCV 初発症例に対して隔月にアフリベルセプトを投与したところ、86.6%の症例で病変部最大直径 (GLD) が不

変もしくは悪化を認めた[60]。この結果は、88.2%の症例で病変部最大直径 (GLD) が縮小し、平均 148 ± 137 mm 縮小したという我々の研究結果とは対照的である。しかし、Yamamoto らの研究では、12 か月間の投与回数は 7.1 ± 0.3 回であったのに対して、我々の研究では12 か月間に 8.8 ± 1.2 回の投与を行っていた。つまり、Yamamoto らの結果は、アフリベルセプトの投与回数が少ないことにより病変が拡大した可能性が示唆された。

本研究で病変部最大直径 (GLD) が縮小した理由はいくつか考えられる。第一に、ラニズマブ耐性 PCV はアフリベルセプト切り替え後 TAE 投与法で集中的に治療されており、12 か月の間に平均 8.8 ± 1.2 回のアフリベルセプトが投与されていた。第二に、ラニズマブと比較して、アフリベルセプトは VEGF-A と VEGF-B だけでなく、胎盤成長因子 (PLGF) も阻害するため、ポリープ状病変の退縮を誘発する効力が高い可能性がある[61-65]。第三に、抗 VEGF 薬のなかでもベバシズマブのように nAMD 症例の GLD を縮小させる効果があることが示された[66]。ベバシズマブを用いた研究では、GLD が治療前と12 か月後で、それぞれ 1.9 mm^2 と 1.5 mm^2 であった[66]。本検討の結果は、ラニズマブ耐性 PCV に対して TAE 投与法を使用したアフリベルセプトが GLD の縮小に有効であることを示したが、ラニズマブを TAE 投与法で投与した場合、アフリベルセ

プトと同等の治療効果を発揮する可能性は否定できない。しかし、これまでの研究で用いられた PCV に対する抗 VEGF 薬 PRN 投与法は、長期的には病変の拡大をもたらす可能性がある。また、本検討ではアフリベルセプトに切り替えた後、視力の改善を示した。ラニズマブ耐性 PCV 症例でアフリベルセプト切り替え後の視力改善効果に関しては、未だに一定の見解はないが[67-69]、これらの治療に対する反応の違いは、疾患の慢性、疾患の種類、またはその両方の違いに起因する可能性が考えられる。本検討は、ラニズマブ耐性 PCV に対するアフリベルセプト TAE 投与法への切り替え治療が長期間で有効であったことを明らかにした。

第 3 章 nAMD に対する抗 VEGF 薬投与前後の
脈絡膜構造変化および治療効果

3-1 背景

最近の研究では、Pachychoroid neovascuopathy (PNV) と呼ばれる明確な特徴を持つ nAMD のサブタイプがあることが報告された[12, 70]。PNV は、中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy:CSC) や脈絡膜色素上皮症 (pachychoroid pigment epitheliopathy:PPE) のような pachychoroid の特徴 [脈絡膜肥厚、ドルーゼン欠如、脈絡膜血管透過性亢進 (CVH)] を有する疾患と解剖学的特徴を共有している。つまり PNV の病態形成には CNV だけでなく、CNV とは関係のない網膜色素上皮 (RPE) 異常、および脈絡膜血管の拡張[9, 12]という異常な脈絡膜循環が重要な役割を果たしている可能性がある[12, 70]。

これまでの研究では、PNV は non-PNV と比較して、比較的若い年齢で発生し[18]、ポリープ状病変が多い[18, 19]など臨床所見が異なるだけでなく、関連遺伝子も異なることが報告されている[18]。PNV は non-PNV よりも再燃までの期間が長いと報告もあるが[18]、抗 VEGF 薬の視力改善効果については、PNV は non-PNV よりも低いと報告されている[71-73]。これは、PNV の房水中の VEGF 濃度が non-PNV より低いためで[11, 74]、PNV の病態は non-PNV の病態に比べると VEGF の関係性が低いことが関係していると考えられた。つまり、PNV

と non-PNV では病態に関与する因子が異なっているため、その違いが脈絡膜構造に現れていると考えられた。しかし、治療効果の違いについては、一定の見解がない。そこで、本検討の目的は、この脈絡膜構造の違いが抗 VEGF 薬の治療効果に与える影響を明らかにすることである。

3-2 方法

3-2-1 対象と検査方法

東京大学医学部附属病院眼科黄斑外来に 2016 年 8 月から 2017 年 12 月に受診し、抗 VEGF 薬の硝子体内投与を受けた典型的な AMD と PCV の症例の病歴を後ろ向きに解析した。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。すべての症例は、抗 VEGF 薬、ラニズマブまたはアフリベルセプトの単回硝子体内投与を受けた。1 か月後の来院時には OCT の EDI 技術を使用した補助的な多角的画像診断技法による検査を受けた。組み入れ基準は、50 歳以上の患者で、蛍光眼底造影検査でフルオレセイン色素漏出によって確認された治療中もしくは未治療の CNV とした。組み入れられた全症例でフルオレセイン色素漏出と OCT で確認される網膜下液、網膜内液、または RPE 下液の存在を認めた。データを取得する前にすでに抗 VEGF 薬で治療されていた患者は、分析時に「治療歴があり」と分類した。除外基準は、他疾患（すなわち、萎縮型加齢黄斑変性、器質性眼疾患、眼底検査を困難にする白内障、緑内障、およびその他の網膜疾患）と診断された症例、または、抗 VEGF 薬硝子体内注射以外の AMD のための治療歴（例；光線力学療法、レーザー光凝固術など）を持つ症例とした。また、判読不能な画像症例は除外した。

CNV の領域は、抗 VEGF 硝子体内投与の前にフルオレセイン蛍光眼底造影法で測定された。中心窩の脈絡膜領域は、EDI-OCT (HRA Spectralis; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) を使用して評価された。二値化は、Sonoda らの方法[75]を使用して次のように行なった。Image J ソフトウェアを利用し Niblack 法によって中心窩を中心とする幅 1,000 μ m の脈絡膜領域を二値化した。ROI の定義と分析は、2 人の覆面採点者によって個別に行われた。画像を 8 ビットに変換し、Niblack 自動閾値を適用して画像を 2 値化し、脈絡膜領域を管腔と間質に分離した。選択と分析は、2 人の覆面採点者 (KA および SA) が個別に行った。級内相関係数は高く、治療前の CNV 領域の級内相関係数は 0.74 [95%信頼区間 (CI) 0.56-0.85] であった。治療前の管腔領域では級内相関係数は非常に高く、級内相関係数 0.70 (95%CI 0.50-0.83)、治療後は 0.90 (95%CI 0.81-0.94) であった[76]。

3-2-2 本研究における Pachychoroid neovascularopathy

(PNV) の定義

この研究では、以下の基準がすべて満たされた場合に PNV と診断した。(1) CNV を少なくとも片眼に認める。(2) 両眼の中心窩下脈絡膜厚 \geq 200 μ m。(3) ド

ルーゼンを認めない、または拡大傾向でない（総面積が $\leq 125 \mu\text{m}$ の円）硬性ドルーゼン（ $\leq 63 \mu\text{m}$ ）が両眼にある（AREDS カテゴリー1、AMDなし）。（4）CSCまたはPPEの特性を有する。これは、脈絡膜血管透過性亢進（CVH）、CNV領域とは無関係の網膜色素上皮（RPE）異常、1型CNVの下の肥厚した脈絡膜血管拡張の存在、またはCSCの既往歴を有することを指す[18, 77]。そして、この基準を満たさない症例は、non-PNVと分類した。

3-2-3 統計解析

PNVおよびnon-PNVの抗VEGF薬治療前特性またはその変化を、カテゴリー変数のカイ2乗検定と連続変数のt検定を使用して分析した。滲出性変化の消失は、OCTによる観察で網膜内液あるいは網膜下液の欠如、ならびに眼底鏡検査による出血の欠如が確認された場合とした[78]。この滲出性変化の消失した症例の割合を、カイ二乗検定を使用してPNVとnon-PNVの間で比較した。治療1年後の視力変化も検討した。1か月後のLogMAR視力（visual acuity:VA）の変化と9つの説明変数（年齢、性別、治療歴、抗VEGF薬：ラニビズマブまたはアフリベルセプト、治療前のCNVの面積、脈絡膜構造（治療前の値または管腔および間質領域の変化）は、PNVまたはnon-PNVの線形モデルを使用して評価された。次に、

予測因子のあらゆる組み合わせを2次バイアス補正した赤池情報量規準(AICc)インデックスに基づいて作成(2⁹の組み合わせ)した。この組み合わせに対し、相関と多重回帰の横断分析を使用して、治療1か月後の滲出性変化と視力変化に関係する治療前因子を決定した。AICcはサンプルサイズが有限の場合に正確な推定を可能とする、AICの修正バージョンである[79]。多変量回帰モデルの自由度は、変数の数が増えると減少する。そのため、モデル選択法を使用し、冗長な変数を取り除くことでモデルの適合度を向上させることが推奨される[80, 81]。これらのプロセスは、PNV患者とnon-PNV患者でのみ繰り返された。

すべての統計分析は、統計プログラミング言語「R」(バージョン3.1.3、オーストリア、ウィーンのR Statistical Computing財団)を使用して実行された。

3-3 結果

3-3-1 患者背景

PNV および non-PNV 患者合計 55 症例 55 眼を検討した。 PNV は 21 眼と non-PNV は 34 眼であった。合計 55 人の患者のうち、89%の症例に抗 VEGF 薬治療歴があり、11%は治療歴のない患者であった。治療前の患者の治療前特性を表 2 に示す。

表 2. PNV 及び non-PNV の日本人患者 55 人の治療前特性

変数	全体	PNV	non-PNV	P 値
症例数 (眼)	55	21	34	
年齢 (mean ± SD, 歳)	75.8 ± 7.7	73.7 ± 9.8	77.3 ± 6.5	0.12
性別/男性の 数と割合 (%)	39 (71%)	15 (71%)	24 (71%)	0.94
治療歴有りの 数と割合 (%)	49 (89%)	18 (86%)	31 (91%)	0.54
典型 AMD (%)	65	48	76	0.03

PCV (%)	35	52	24	
LogMAR 視力 (mean ± SD)	0.41 ± 0.39	0.54 ± 0.39	0.33 ± 0.37	0.06
CNV (mm, mean ± SD)	1.40 ± 0.91	1.43 ± 1.05	1.39 ± 0.83	0.86
脈絡膜管腔 領域 (μm ²)	57780.2	69413.1	50595.2	0.0011
脈絡膜管質 領域 (μm ²)	36039.0	42093.7	32299.4	<0.001
脈絡膜厚 (μm, mean ± SD)	236 ± 96	306 ± 80	193 ± 79	<0.001

平均脈絡膜管腔領域は、PNVで69,413 μm² (範囲、21,575~122,367 μm²)であり、non-PNVで50,595 μm² (範囲、19,856-96,899 μm²)であった。PNVは、non-PNVよりも脈絡膜管腔領域が有意に大きかった (p = 0.0011、ウィルコクソン符号順位検定)。平均中心脈絡膜の厚さ (CCT) は、PNVで306 μm (範囲、201-507μm)

であり、non-PNV では 193 μm (範囲、56-392 μm) であった。PNV の CCT は、non-PNV の CCT よりも大幅に大きかった。治療前には、すべての症例に滲出性変化 (網膜内/網膜下液または出血) を認めた。

3-3-2 視力および解剖学的変化

視力および解剖学的結果を表 3 に示す。

表3. 治療前後のPNV (N = 21) またはnon-PNV (N = 34) における視力および

解剖学的転帰

変数	全体	PNV	non-PNV	P値
治療前 LogMAR視力	0.41 \pm 0.39	0.54 \pm 0.39	0.33 \pm 0.37	0.06
治療後1ヵ月 のLogMAR視力	0.38 \pm 0.39	0.48 \pm 0.42	0.32 \pm 0.30	0.13
LogMAR視力変 化 (範囲)	-0.03 (- 0.056 to 0.0017)	-0.05 (-0.12 to 0.011)	-0.011 (- 0.04 to 0.016)	0.17
滲出性変化の 消失割合 (%)	67	81	59	0.092

脈絡膜管腔領域変化 (%)	-3	-4	-1	0.093
脈絡膜管質領域変化 (%)	1.5	2	1	0.60

治療 1 か月後の時点で最高矯正視力 (BCVA) の改善は、PNV 患者と non-PNV 患者の間で差は有意ではなかった。滲出性変化の消失率は全体で 67%、PNV で 81%、non-PNV で 59%であった。滲出性変化の消失率は、両群間で差は有意ではなかった。1 年後の PNV および non-PNV の視力変化では、それぞれ -0.07 ± 0.22 および -0.07 ± 0.27 であり、両群間で差は認められなかった。

3-3-3 治療 1 か月後の滲出性変化の消失及び logMAR 視力変化に対する最適モデル

表 4 に示すように、non-PNV の滲出性変化の消失に対する最適モデルには、抗 VEGF 薬の種類 (アフリベルセプト)、治療前の CNV 領域、およびより大きな脈絡膜管腔領域の変化が含まれていた。さらに、non-PNV での LogMAR 視力変化の最適モデルには抗 VEGF (アフリベルセプト)、治療前の CNV 面積、およびより大きな脈絡膜管腔領域の変化が含まれていた。しかしながら、PNV の滲出性変化の消失、または LogMAR 視力変化の最適モデルにはこれらいずれの変数も含まれ

ていなかった。

**表 4. PNV または non-PNV の症例における 1 か月後の滲出性変化の消失または
logMAR 視力の最適モデルに含まれる治療前および脈絡膜管腔/間質変化のパラ
メーター**

変数	滲出性変化 の消失		LogMAR 視力 変化	
	non-PNV	PNV	non-PNV	PNV
	N=34	N=21	N=34	N=21
	Coefficient SE P value	Coefficient SE P value	Coefficient SE P value	Coefficient SE P value
年齢 (歳)	NS	NS	NS	NS
性別/男性	NS	NS	NS	NS
治療歴	NS	NS	NS	NS
抗 VEGF 薬(アフリ ベルセプトで増 加)	0.29 0.095 0.005	NS	0.056 0.017 0.0020	NS

CNV 範圍 (mm ²)	0.18 0.08 0.033	NS	0.034 0.014 0 0.022	NS
脈絡膜管腔領域 (μm ²)	7.0×10^{-5} 1.5×10^{-5} 0.0001	NS	6.1×10^{-6} 2.7×10^{-6} 0.033	NS
脈絡膜管質領域 (μm ²)	NS	NS	NS	NS
治療前脈絡膜管腔 領域 (μm ²)	NS	NS	NS	NS
治療前脈絡膜管質 領域 (μm ²)	NS	NS	NS	NS

3-4 考察

本検討では、EDI-OCT を使用して抗 VEGF 薬投与後の脈絡膜構造の短期的な変化を分析し、PNV と non-PNV の抗 VEGF 薬に対する反応性の違いを報告した。

non-PNV では、投薬後 1 か月の脈絡膜管腔面積の大幅な減少、治療前 CNV 面積、およびアフリベルセプト投与が、滲出性変化の消失や視力改善と有意に関連していることがわかった。これまでに non-PNV では脈絡膜管腔面積の大幅な減少が、CNV 活性をより大きく低下させ[82, 83]、CNV 内の VEGF 受容体の発現量は CNV の大きさに比例しているとの報告がある[17]。これらは、脈絡膜管腔面積の減少や治療前の CNV の大きさが滲出性変化の消失や視力改善と関係しているという我々の結果を支持している。また、アフリベルセプトは、分子量が大きいため硝子体内半減期が長く、VEGF-A に対する親和性がラニビズマブよりもはるかに高いことから[84]、アフリベルセプトはラニビズマブより治療効果が高い可能性がある。我々の研究結果と同様に、アフリベルセプトの有用性を示す論文は他にも報告されている[85, 86]。

一方、PNV は non-PNV とは異なり、滲出性変化の消失や視力改善に関連した因子は認められなかった。活動性がある PNV では、黄斑に滲出性変化を伴い、視力低下を来すことが報告されている[12]。CSC の活動性は脈絡膜血管拡張と

は相関しているが、VEGF とは依存関係にないと報告されている[87-89]。PNV には、この CSC で観察されるような脈絡膜血管拡張や透過性亢進などの脈絡膜血管異常が見られる。CNV を認める PNV は、一般的に抗 VEGF 薬で治療されているが[9]、non-PNV に比べ視力改善効果は低いと報告されている[18, 71-73]。さらに、non-PNV では、房水中の VEGF 濃度 が上昇していたが、PNV では滲出性変化がある場合でも房水中の VEGF 濃度は上昇しておらず[11, 74]、PNV は、抗 VEGF 薬に難治性を示すと報告されている[90]。しかし、抗 VEGF 薬による再燃までの期間が長いという報告もあり[76]、PNV に対する抗 VEGF 薬の有効性については未だ議論の余地がある。

本検討では、non-PNV では、抗 VEGF 薬投与後短期間の脈絡膜構造変化が滲出性変化の消失や視力変化と有意に関連していたが、PNV では、いずれにも有意な関連性を示さなかった。以上により、PNV は、VEGF だけではなく、それ以上に他の因子によって調節されている可能性があると考えられ、PNV に対する抗 VEGF 薬による治療効果は限定的である可能性が示唆された。

第 4 章 脈絡膜透過性亢進所見と nAMD に対する
抗 VEGF 薬と PDT を併用した治療効果

4-1 背景

PCV 症例の約 50%は自然経過で良好な視力予後が期待できるが、残りの 50%の症例では、出血と漏出が繰り返され、重度の視力低下が生じる[16, 91]。ベルテポルフィン（ビスサイン; Novartis AG、バーゼル、スイス）を用いて施行される PDT は、以前は PCV の治療として単独で頻繁に使用されていた[8, 92]。しかし、再発率が高く、網膜下出血や黄斑萎縮などの合併症のリスクが伴う[93]。また、抗 VEGF 薬では網膜下液を減少させ、視力を改善することができるが、完全なポリープ退縮の誘発にはあまり効果がない[94]。無作為化臨床試験では、未治療の PCV に対して硝子体内ラニズマブ投与（IVR）と PDT を組み合わせた併用療法が、ラニズマブ単独治療よりもポリープの残存が少なく、大幅な視力改善効果を認めることが実証された[95]。メタ解析では、2 年以内の視力予後については、抗 VEGF 薬と PDT の併用療法が、PDT 単独療法または抗 VEGF 単独療法よりも優れた視力改善効果をもたらすことが示された[6, 15]。しかしながら、PCV に対する抗 VEGF 薬と PDT の長期有効性については未だ明らかにされていない[14, 96]。

これまで PCV を治療反応別に分類した際に注目されていたのは、中心窩下の脈絡膜の厚さの違いだけであった。[24][97, 98]。

近年注目されている Pachychoroid neovascularopathy (PNV) は脈絡膜循環障害に起因する組織障害が原因とされ、その組織障害は ICGA の後期相で見られる多単性の過蛍光領域として示される。この所見を脈絡膜血管透過性亢進所見 (CVH) と呼び、PNV とほぼ同義の意味をもつ重要な所見である。このような通常よりも厚い脈絡膜の特性 (Pachychoroid features) は、PCV の一部でも観察されている [10]。過去の報告では、Pachychoroid features を構成する最も大きな要素である脈絡膜血管透過性亢進 (CVH) は PCV の 10~50% でみられた [71, 99]。さまざまな議論はあるが、抗 VEGF 薬による Pachychoroid features を伴う PCV への有効性は、それらを伴わない PCV に比べて低いと考えられている。[18, 71-73, 100]。一方で、その Pachychoroid features を伴う PCV に対して、抗 VEGF 薬に PDT を併用することにより短期の成績ではあるが良好な治療効果が期待できると報告されている。[99, 101]。しかし、このような Pachychoroid features を伴う PCV に対する抗 VEGF 薬と PDT の併用療法による長期有効性は未だ明らかにされていない。

本検討では、PCV に対する抗 VEGF 薬と PDT の併用療法の長期有効性は、Pachychoroid features、すなわち CVH の有無に関連していると仮定し、初回治療に単回 PDT を併用した抗 VEGF 薬併用療法 (ラニズマブ硝子体内投与と

組み合わせた PDT) で治療され、さらに 3 年以上の長期間経過観察することができた PCV 症例を対象に、PCV ならびに PCV を Pachychoroid features である CVH の有無に分けて併用療法の長期有効性とその予後予測因子について検討した。

4-2 方法

4-2-1 対象患者

東京大学医学部附属病院眼科黄斑外来に 2010 年 7 月から 2011 年 8 月までに受診し、PCV の診断後にラニビズマブ硝子体内投与（IVR）と PDT の併用療法を受け、少なくとも 3 年以上経過観察できた 14 名 14 眼を対象とし、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て、後ろ向きに解析した。

4-2-2 検査項目

すべての患者は標準的な診察を受け、各来院時に最高矯正視力（BCVA）、細隙灯生体顕微鏡検査、眼底検査、およびスペクトルドメイン光干渉断層計（SD-OCT）

（Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany）による検査が行われた。最高矯正視力（BCVA）はランドルト環 C チャートを使用して測定され、測定された値は最小解像度角度の対数（logMAR）に変換された。網膜中心窩厚（CFT）は、SD-OCT で測定された。中心窩脈絡膜厚（CCT）の測定も、enhanced depth imaging（EDI）-OCT 画像を組み込むことにより、SD-OCT 画像を使用して評価された。すべての患者は、禁忌でない限り、最初の治療時に FA と ICGA を受けた（Heidelberg Retina Angiograph 2; Heidelberg Engineering, Heidelberg、

Germany)。病変部最大直径 (GLD) は、ポリープ状病変と BVN の両方を含む ICGA 画像で測定された。2 人の網膜疾患専門医 (K. A. と Y. N.) が造影検査の結果を個別に評価し、ポリープの存在を確認、病変部最大直径 (GLD) を測定した。

4-2-3 PDT とラニビズマブ硝子体内注射の併用療法について

て

すべての患者は、初回治療に 0.5 mg ラニビズマブ硝子体内単回投与と標準フルエンスで行われた PDT の併用療法を受けた。PDT (Visulas PDT システム 690 S; Carl Zeiss AG、ドイツ、オーバーコッヘン) は、PCV[102-104]における PDT 適用ガイドラインに従って、静脈内ベルテポルフィン投与 (ビスダイン; Novartis AG、バーゼル、スイス) にて施行された。以降、PRN 投与法 (毎月の経過観察にて網膜下液の再発や持続、網膜下出血、活動性の高い脈絡膜血管新生 (CNV) などを認めた場合に投与) に基づき、ラニビズマブの追加投与が行われた。

4-2-4 PCV および Choroidal vascular hyperpermeability (CVH) の判定について

日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会が定義した基準 (1) 赤橙色隆起病巣の存在、(2) ICGA にてポリープ状病巣の確認、が全て満たされた場合に PCV と確定診断された[105]。また、脈絡膜血管透過性亢進所見 (CVH) は ICGA 画像を使用

して評価された。 ICGA で CVH は、ICGA 後期相の斑状および多巣性の脈絡膜染色の存在として定義された[99]。ICGA による CVH の判定は、2 人の経験豊富な網膜疾患専門医 (K. A. および Y. N.) によって行われ、ICGA 後期像 (約 10 分) を使用して CVH の有無を評価した。 2 人は独立盲検にて診断したが、すべての診断で意見が一致していた。

4-2-5 統計解析

治療を開始する前の、全患者の治療前特性を評価し、CVH のある患者とない患者の特性を、カテゴリ変数のカイ 2 乗検定と連続変数の t 検定を使用して比較した。治療前と 3 年後の logMAR 視力を、対応のある t 検定を用いて比較した。初回再燃までの期間、3 年間のラニビズマブ投与回数、3 年後での滲出性変化の消失の割合、3 年間の中心窩網膜厚 (CFT) 変化、3 年間の GLD 変化、およびポリープ退縮率を含む解剖学的結果を評価した。治療前と 1 年後、2 年後、ならびに 3 年後の脈絡膜厚 (CCT) を評価し、対応のある t 検定を使用して比較した。治療前、1 年後、2 年後、ならびに 3 年後で CVH がある患者とない患者の CCT を、t 検定を使用して比較した。治療前特性 (年齢、治療前 VA、CCT、GLD および CVH の有無) と logMAR 視力の変化または前述の解剖学的結果との関係を、単変量および多変量解析を用いて検討した。単変量解析では、連続変数に線形回帰モデル

を使用し、二区分変数にはロジスティック回帰モデルを使用した。単変量解析で複数の説明変数が有意に関連していることが判明した場合は、段階的選択による多重回帰分析を行なった。まず、説明変数は線形混合モデルを使用して評価した。次に、予測因子のあらゆる組み合わせを2次バイアス補正した赤池情報量規準 (AICc) インデックスに基づいて作成 ($2^2 \sim 2^4$ の組み合わせ) した。この組み合わせに対し、相関と多重回帰の横断分析を使用して、治療後初回再燃までの期間及び CCT 変化に関係する治療前因子を決定した [100]。同様に、治療前の5つの説明変数 (年齢、治療前 CCT、治療前 GLD、ラニビズマブ投与総回数、CVH 有無) と3年後の CCT 変化の関係を段階的選択で線形モデルを使用して検討した。

AICc はサンプルサイズが有限の場合に正確な推定を可能とする AIC の修正バージョンである [79]。多変量回帰モデルの自由度は、変数の数が増えると減少する。そのため、モデル選択法を使用し、冗長な変数を取り除くことでモデルの適合度を向上させることが推奨される [81, 106]。

すべての統計分析は JMP バージョン 11.0 ソフトウェアプログラム (SAS Institute、ノースカロライナ州ケアリー) を使用して実行され、P 値 < 0.05 は統計的に有意であると見なされた。すべての値は平均 ± 1 標準偏差として示されている。

4-3 結果

4-3-1 患者背景

PCV 症例 14 名 14 眼が本研究の研究対象であった。高度近視症例および ICGA の禁忌症例はなかった。このうち、9 症例は CVH(+)、5 症例は CVH(-)であった。14 症例全員が、過去に治療歴がなく、中心窩に關与する PCV であった。平均追跡期間は 4.9 ± 1.9 年であった。治療前の患者特性を以下表 5 に示す。

表 5. PCV 症例 14 名 14 眼を CVH (+) または CVH (-) で分けた治療前患者特性

*; t-test +; Chi-squared test

変数	全体	CVH (+)	CVH (-)	P 値
症例数 (眼)	14	9	5	
年齢 (mean \pm SD, 歳)	73.2 \pm 6.0	74.9 \pm 6.1	70.2 \pm 4.9	0.17*
性別/男性の割合 (%)	8 (57%)	6 (43%)	2 (14%)	0.34*
LogMAR 視力	0.34 \pm 0.24	0.34 \pm 0.24	0.34 \pm 0.27	0.97 ⁺
脈絡膜厚 (μ m)	217 \pm 33	235 \pm 17	186 \pm 33	0.04 ⁺

病変部最大直径 (mm)	3.2 ± 0.86	3.2 ± 0.83	2.9 ± 0.99	0.63 ⁺
-----------------	------------	------------	------------	-------------------

4-3-2 治療前から3年までの注射回数、治療後再発までの期間、解剖学的結果

この研究に含まれるすべての患者は、月に一度の経過観察期間中、ラニビズマブ PRN 投与法で治療され、再診までの最長期間は2か月であった。表6に治療前から3年後の解剖学的結果を示す。

表6. CVH (+) または CVH (-) で分けた治療前から3年までの解剖学的結果

変数	全体	CVH (+)	CVH (-)	P値
症例数 (眼)	14	9	5	
治療前から3年間の ラニビズマブ平均 投与回数 (回)	3.9 ± 3.2	2.1 ± 0.9	7.0 ± 3.4	0.0013
初回再発までの平均 期間(月)	36.0 ± 27.3	51.1 ± 22.1	8.8 ± 3.8	0.0007
3年後の滲出性変化 消失割合 (%)	71	50	21	0.52

1年後のポリープ 退縮率 (%)	57	29	29	0.20
3年後のポリープ 退縮率 (%)	87	53	27	0.65

4-3-3 CVHの有無で分けた治療前から3年までの視力結果

最高矯正視力は、治療前から3年間で有意に改善した (0.34 ± 0.24 から 0.12 ± 0.29 、 $p = 0.003$ 、対応のある t 検定)。最初の再燃までの平均期間は 36.0 ± 27.3 か月であった。3年間のラニビズマブ投与回数は 2.9 ± 3.2 回であった。すべての患者は、追跡期間中に少なくとも1回は再燃した。PDTの再治療、直接PCまたはその他硝子体手術を受けた被験者はいなかった。logMAR 視力変化または解剖学的結果と5つの治療前特性（年齢、治療前視力、CCT、GLD、およびCVH有無）との関係を分析した（表7）。

表7. CVH (+) または CVH (-) で分けた治療前から3年までの視力経過

変数	全体	CVH (+)	CVH (-)	P 値
治療前 LogMAR 視力	0.34 ± 0.24	0.34 ± 0.24	0.34 ± 0.27	0.98

1年後 LogMAR 視力	0.16 ± 0.29	0.11 ± 0.20	0.26 ± 0.42	0.38
2年後 LogMAR 視力	0.09 ± 0.16	0.04 ± 0.11	0.16 ± 0.21	0.18
3年後 LogMAR 視力	0.13 ± 0.28	0.04 ± 0.11	0.29 ± 0.43	0.04
3年間の LogMAR 視力変化	-0.22 ± 0.27	-0.31 ± 0.28	-0.05 ± 0.17	0.03

4-3-4 治療後初回再燃までの期間と治療前因子との関連

表 8. 治療後初回再燃までの期間と治療前因子との関連

変数	初回再燃までの期間		
	Coefficient	SE	P value
年齢(歳)	NS		
脈絡膜厚(μm)	NS		
病変部最大直径(mm ²)	NS		
CVH (+) もしくは CVH (-)	5.07	-4.17	0.0013

4-3-5 治療前から3年までの中心窩脈絡膜厚 (CCT) 変化

表 9. CVH (+) または CVH (-) で分けた治療前から3年後の CCT 変化

変数	全体	CVH (+)	CVH (-)	P 値
治療前の脈絡膜厚	217 ± 33	235 ± 17	185 ± 33	0.0014
1年後の脈絡膜厚	203 ± 37	226 ± 16	162 ± 27	0.0001
2年後の脈絡膜厚	199 ± 45	229 ± 13	146 ± 26	<.0001
3年後の脈絡膜厚	197 ± 48	229 ± 15	139 ± 22	<.0001

4-3-6 治療後3年間の CCT 変化と治療前因子との関連

表 10. 3年間の脈絡膜厚 (CCT) の変化と治療前因子との関連

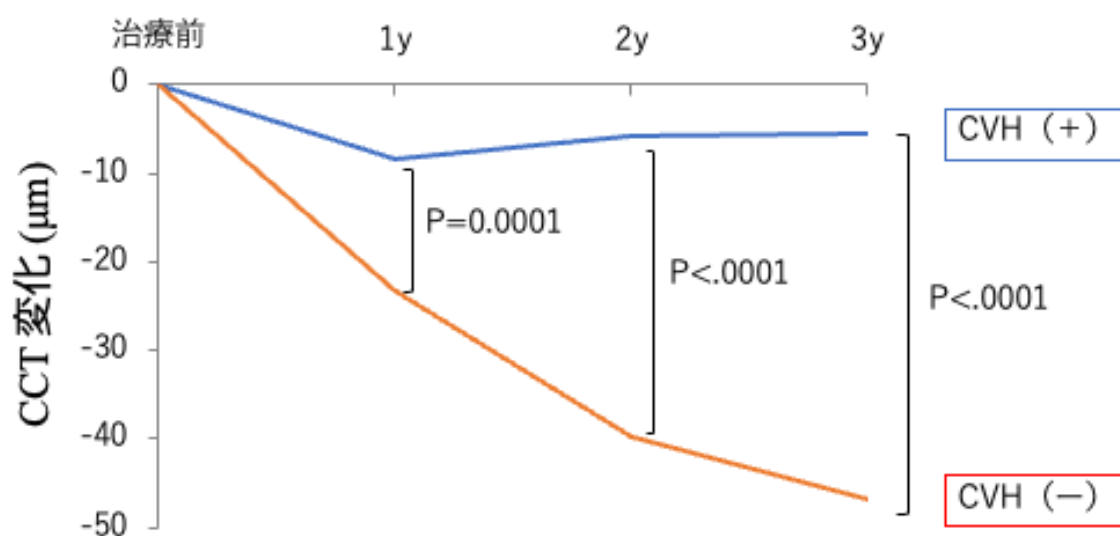
変数	3年間の脈絡膜厚 (CCT) の変化		
	Coefficient	SE	P value
年齢(歳)	NS		
治療前の脈絡膜厚 (μm)	NS		
治療前の病変部最大直径 (mm ²)	NS		
ラニズマブ投与回数	1.10	3.28	<.0001
CVH (+) もしくは CVH (-)	3.50	-8.42	0.0073

最高矯正視力の改善が大きく、初回再燃までの期間が長いことは、CVH の存在と有意に関連していた。3 年間にわたるラニビズマブ投与回数の減少は、CCT と関連していた。他の治療前特性はいずれも、3 年後の滲出性変化の消失、中心窩網膜厚 (CFT) の変化、GLD の変化、またはポリープ消退率に有意な関連を認めなかった。

4-3-7 CCT 変化と CVH 有無との関連

CVH(+) と CVH(-) を合わせた全症例での平均 CCT は、治療前と比較して 1 年後、2 年後、および 3 年後に有意に減少していた。図 7 は治療前から 1 年後、2 年後、および 3 年後の平均 CCT 変化を CVH の有無で分類したものである。平均 CCT は CVH(+) と CVH(-) 間で 1 年後、2 年後、および 3 年後に有意差が認められた。

図 7. CVH (+) または CVH (-) で分けた治療前から 3 年後の CCT 変化



4-3-8 治療前因子と3年間 CCT 変化との関連

年齢、治療前 CCT、治療前 GLD、IVR 総回数と CVH の有無を独立変数とした単変量・多変量解析では、3 年間での CCT 減少にラニビズマブ総投与回数と CVH(+) が有意に関連していた。多変量解析でも同様にラニビズマブ投与回数が多いことと CVH の欠如が、CCT の大幅な減少と有意に関連していた。治療前 CCT と 3 年後の平均 CCT 減少との間に有意な関連は認めなかった ($p = 0.12$)。

表 11. 治療前因子と 3 年間の CCT 変化との関連

変数	単変量解析		多変量解析		
	決定係数	P 値	係数	標準誤差	P 値
年齢 (歳)		0.36			
脈絡膜厚 (μm)		0.12			
病変部最大直径 (mm)		0.54			
ラニビズマブ投与回数	0.23	0.04	3.62	1.10	0.007
CVH(+)	0.80	<0.001	-29.5	3.50	0.0001

4-4 考察

本検討では、未治療 PCV 患者に対して初回治療に PDT 及びラニズマブ投与を施行し 3 年後の治療反応を、Pachychoroid の特徴（CVH の有無）との関連に焦点を当てて検討した。そして、CVH の有無が 3 年後最高矯正視力（BCVA）の改善と、初回再燃までの期間が有意に関連していることを明らかにした。また、治療前のより厚い脈絡膜厚（CCT）は、3 年以内のラニズマブ投与回数の減少と関連していた。平均 CCT 変化量はラニズマブ投与回数や CVH の有無と有意に関連していた。初回単回 PDT とラニズマブの併用療法で治療された PCV の長期治療成績と Pachychoroid の関連については、これまでに報告はなかった。

本検討では、未治療 PCV において初回単回 PDT 併用ラニズマブ投与による初回再燃までの期間は、CVH(-) より CVH(+) で長いことが示された。Koizumi らは、PCV における CVH(+) の有無が、3 回連続ラニズマブ投与が滲出性変化の残存に有意に関連したことを示し、CVH が VEGF 非依存性の滲出性変化を引き起こす可能性があることや、CVH は抗 VEGF 単独療法に対する治療効果が低いことを報告した[71, 99]。一方、PDT と抗 VEGF 薬の併用療法における短期有効性では、CVH(+) の PCV は、CVH(-) の PCV に比べ、1 年間の抗 VEGF 薬の投与回数が少

なく、視力改善効果も良好であったと報告されている[71, 99]。また、1年間の併用療法による治療効果が高い症例は、低い症例よりも、CVH(+)である可能性が高いことも報告されている[101]。PDTがCVH(+)のPCVに有効な理由は未だ不明である。しかし、OCT angiographyを用いた研究では、PCVにPDT施行後の短期経過観察において、病変部の脈絡膜循環障害が有意に改善したとの報告や[103]、PDT施行後1年で異常であった脈絡膜の管腔/間質比が改善したとの報告もあり[83]、PDTはCVH(+)眼の脈絡膜循環障害を改善し、血管構築を促す作用があると考えられる。

視力改善効果については、本検討では併用療法後3年間で有意に改善し、CVH(+)はCVH(-)よりも優れた視力改善を示した。PDT併用療法1年後に視力改善していた症例は、CVH(+)である可能性が高いと報告されている[99][103]。

これらの結果は、CVH(+)は視力改善効果に関連する因子の1つであり、さらにCVH(+)は、初回単回PDT併用ラニズマブ投与により、少なくとも3年間は視力改善が維持されることが示唆された。

CCTについては、今回の検討では治療前のCCTが厚いほど、観察期間中のラニズマブ投与回数が減少していることと関連していた。この結果は、Sakuradaらの治療前にCCTが厚いほど、PCVに対するPDTと抗VEGF薬の併用

療法後、1年以内の抗 VEGF 薬の追加投与回数が減少するという報告と一致している[107]。また、全症例での平均 CCT は3年間で減少していたが、CVH(+)
の PCV は、CVH(-)の PCV に比べて CCT の減少が少なかった。多変量解析の結果では、CVH(-)においては、ラニビズマブの投与回数が3年後の CCT 変化に関与している因子として挙げられた。本検討では、PRN 投与方法を用いたことを考慮すると、持続的または再発的な滲出性変化が多く認められたため、ラニビズマブ投与回数が増加したと考えられる。CNV や滲出性変化により発生した血液、線維性瘢痕あるいは CNV 自体によって、RPE は損傷し、滲出性変化による視細胞の減衰も RPE を萎縮させる可能性がある[108]。RPE は脈絡膜の維持に不可欠であるため[106, 109]、RPE の萎縮は、脈絡膜の萎縮を引き起こす可能性がある。このことは、本検討で CCT の減少にラニビズマブ投与回数の増加が関連していることを示す理由の一つとも考えられる。しかし、頻回の抗 VEGF 薬の投与は脈絡膜の菲薄化を誘発することが知られており[20, 93]、その結果として、RPE と光受容体が萎縮する可能性もありうる。一方、CVH(+)
では、CCT は減少していたが、ラニビズマブの投与回数とは関連していなかった。これは、CVH(+)
の脈絡膜構造は、VEGF とは非依存関係にあることから[100]、ラニビズマブの投与回数と CCT の間に強い関連性を認めなかったものと考えられた。し

かし、併用されている PDT が脈絡膜血管異常の改善に有効性が示されており [103]、CVH(+) に対しては、PDT の治療効果が大きく影響し、CCT が減少したものと考えられた。また、この脈絡膜循環異常は、部分的に渦静脈の異常に起因している可能性を示唆する報告があり [110, 111]、抗 VEGF 薬や PDT の有効性に関与する可能性がある。我々の結果からは、CVH(+) にみられるこれらの特徴により CCT は減少するが、その減少の程度は CVH(-) と比較して軽度であった。

本検討では、初回 PDT とラニビズマブ併用療法後 3 年の経過観察において、pachychoroid の特徴の 1 つである CVH の有無は、初回再燃までの期間と視力予後に関連していた。つまり、PCV の治療では、CVH のような pachychoroid の特徴が予後予測因子となりうると考えられた。

第5章 総合討論

本検討では、前半では抗 VEGF 薬の種類や投与方法と CNV 制御の関連について検討した。そして、後半では PRN の有無で治療反応性や予後を比較することにより滲出型 AMD の新たな予後予測因子を明らかにすべく検討を行った。

前半の CNV 制御では PRN 投与方法にてラニズマブ投与中に耐性を示した PCV 症例に対し、TAE 投与方法によるアフリベルセプト投与に切り替え、1 年間投与を継続することにより、視力の改善、病変部最大直径の縮小、そして、ポリープの退縮が認められた。PRN 投与方法によるラニズマブ投与では、ほとんどの PCV で GLD が増大していると報告された[46, 49, 50]。これまで、このような症例に対し、アフリベルセプト投与に切り替え、短期間の有効性を検討した報告はあったが[52, 53]、切り替え後 1 年の長期有効性を検討した報告はなかった。本研究において、病変部最大直径 (GLD) が長期間縮小していた理由はいくつか考えられる。第一に、アフリベルセプトに切り替え後に TAE 投与方法で投与されることにより、PRN 投与方法より抗 VEGF 薬としての投与量が増加した点。第二に、ラニズマブと比較して、アフリベルセプトは VEGF-A と VEGF-B だけでなく、胎盤成長因子 (PLGF) への結合力も強力であるため、より強い治療効果を発揮し、ポリープ状病変や CNV の増悪を抑制することができたと考えられる[62-65]。

後半では、近年画像診断の発達により新たに提唱された Pachychoroid neovasculopathy (PNV) またはその所見の一つである choroidal vascular hyperpermeability (CVH) という病態分類の考え方を基に、滲出型 AMD を PNV と non-PNV [もしくは CVH(+) と CVH(-)] に分類して治療反応性や予後予測因子について検討した。これまで、抗 VEGF 薬による短期有効性について、PNV の有無にわけて検討している報告はなかった。本検討では、抗 VEGF 薬の治療効果は non-PNV 症例に比べ PNV 症例で低いことが示された。

活動性がある PNV では、黄斑に滲出性変化を伴い、視力低下を来すことが報告されている [12]。PNV は、CNV だけでなく中心性漿液性網脈絡膜症 central serous chorioretinopathy (CSC) の活動性や脈絡膜血管拡張と関連しているが、VEGF とは非依存関係にあると報告されている [87, 88]。non-PNV と比べて抗 VEGF 薬に反応を示さなかったのは、PNV がこの VEGF 非依存性である CSC の性質を併せ持つためと考えられる [9, 18, 71-73]。さらに、non-PNV では房水中の VEGF 濃度が上昇していたが、PNV では滲出性変化がある場合でも房水中の VEGF 濃度は上昇しておらず [11, 74]、PNV は、抗 VEGF 薬に難治性を示すと報告がある [90]。今回の検討で、non-PNV では、抗 VEGF 薬投与後短期間の脈絡膜構造変化が滲出性変化の消失や視力変化と有意に関連していたが、PNV では、

いずれにも有意な関連性を示さなかった。つまり、滲出型 AMD の中には PNV という、抗 VEGF 薬による治療効果が限定的な病態があることが示唆された。

そこで、抗 VEGF 薬の治療効果が低い PNV に対する治療方法として、抗 VEGF 薬に初回単回 PDT を併用した治療方法の有効性について Pachychoroid の特徴

(CVH の有無) との関連に焦点を当てて検討した。その結果、CVH(+)症例は CVH(-)症例よりも長期間視力を維持することが可能であり、初回再燃までの期間も有意に長く、脈絡膜の厚さは過度に菲薄化させずに制御が可能であった。

PDT は CVH(+)眼の脈絡膜循環障害を改善し、血管構築を促す作用があることが報告されている [71, 99, 101]。今回の検討で、初回治療時に併用された初回単回 PDT が VEGF 非依存性の病態を改善させたと考えられた。

以上の結果を踏まえて、PNV の特徴を有する PCV に対しては、初回治療に単回 PDT 併用療法のよい適応であると考え、当科では nAMD に対し、**図 8**に示すような治療選択を行なっている。

図 8. 本研究に基づく nAMD の治療選択の提案

	抗VEGF薬	単回PDT併用療法
PNV (+) もしくは CVH (+)	視力維持	視力改善
PNV (-) もしくは CVH (-)	視力維持 抗VEGF薬の反 応性は良好	視力悪化

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、第2章の nAMD と抗 VEGF 薬の種類、投与方法と CNV 制御の関連については、ラニズマブ耐性 PCV の評価は PRN 投与方法に基づいていたのに対し、アフリベセプト治療の評価は treat-and-extend 投与方法に基づいている。つまり、本検討の治療成績が薬剤の効果によるものか、それとも、投与方法の効果によるものか明確に出来ていない。第二に、本研究は単一施設での後ろ向き研究であり、対象となった患者数は少なく、大学病院である性格上治療困難な症例も多く含まれることが予想され、データに偏りが内在する可能性がある。そのため、今回の結果を検証するためには、更なる検討が必要である。

本検討により、PNV や CVH の有無で治療反応性が異なることが明らかにされた。これは nAMD への治療は新しい分類である PNV を含めた病態生理学的な形

態学的分類を考慮することにより、より良好な病態制御が期待できる可能性を示唆している。本研究は、新たな病態概念を元に本邦における nAMD の予後予測因子を新たに明らかとしたものであり、臨床所見や病態に基づいた個別化医療の確立の土台となる基盤的な研究と考えられる。この研究を踏まえて、さらなる nAMD の個別化医療の開発に貢献したいと考えている。

参考文献

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):477-85. Epub 2004/04/14. doi: 10.1001/archophth.122.4.477. PubMed PMID: 15078664.
2. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-64. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824f91e8. PubMed PMID: 22426346.
3. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Négrel AD, et al. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004;11(2):67-115. Epub 2004/07/17. doi: 10.1076/oep.11.2.67.28158. PubMed PMID: 15255026.
4. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):1907-10. Epub 2005/05/26. doi: 10.1167/iovs.04-0923. PubMed PMID: 15914602.
5. Leal S, Silva R, Figueira J, Cachulo ML, Pires I, de Abreu JR, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in polypoidal choroidal vasculopathy: results after 3 years of follow-up. *Retina*. 2010;30(8):1197-205. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d37486. PubMed PMID: 20827139.
6. Liu L, Hu C, Chen L, Hu Y. Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma in 22 Chinese patients: A retrospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:372-6. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.019. PubMed PMID: 30381258.
7. Nowak-Sliwinska P, van den Bergh H, Sickenberg M, Koh AH. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:182-99. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.09.003. PubMed PMID: 24140257.
8. Tano Y, Ophthalmic PDTSG. Guidelines for PDT in Japan. *Ophthalmology*. 2008;115(3):585- e6. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.018.

PubMed PMID: 18319105.

9. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2018. doi: 10.1038/s41433-018-0158-4. PubMed PMID: 29995841.

10. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14-33. doi: 10.1038/s41433-018-0158-4. PubMed PMID: 29995841; PubMed Central PMCID: PMC6328576.

11. Hata M, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Tamura H, Miyata M, et al. Intraocular Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Pachychoroid Neovascularopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):292-8. doi: 10.1167/iovs.16-20967. PubMed PMID: 28114590.

12. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35(1):1-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000331. PubMed PMID: 25158945.

13. Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ueda-Arakawa N, et al. Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014. doi: 10.1007/s00417-014-2838-5. PubMed PMID: 25391986.

14. Kang HM, Koh HJ, Lee CS, Lee SC. Combined photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy: long-term visual outcome. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):598-606 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.11.015. PubMed PMID: 24269378.

15. Wang W, He M, Zhang X. Combined intravitreal anti-VEGF and photodynamic therapy versus photodynamic monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*. 2014;9(10):e110667. doi: 10.1371/journal.pone.0110667. PubMed PMID: 25343244; PubMed Central PMCID: PMC4208801.

16. Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):639-48. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01404-6.

PubMed PMID: 11992861.

17. Azuma K, Obata R, Nomura Y, Tan X, Takahashi H, Yanagi Y. Angiographic Findings of Ranibizumab-Resistant Polypoidal Choroidal Vasculopathy after Switching to a Treat-and-Extend Regimen with Intravitreal Aflibercept. *Retina*. 2016;36(11):2158-65. doi: 10.1097/IAE.0000000000001047. PubMed PMID: 27258669.

18. Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, et al. Pachychoroid neovascularization and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2015;5:16204. doi: 10.1038/srep16204. PubMed PMID: 26542071; PubMed Central PMCID: PMC4635432.

19. Miyake M, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Tamura H, et al. Choroidal neovascularization in eyes with choroidal vascular hyperpermeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3223-30. doi: 10.1167/iovs.14-14059. PubMed PMID: 24781946.

20. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9. Epub 2013/05/07. doi: 10.1016/j.optha.2013.03.046. PubMed PMID: 23642856.

21. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(6):501-15. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.03.004. PubMed PMID: 20850857.

22. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):478-85. PubMed PMID: 9109756.

23. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*. 1990;10(1):1-8. PubMed PMID: 1693009.

24. Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, Haruyama M, Tanaka K. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(6):e474-81. doi: 10.1111/aos.12110. PubMed PMID: 23848133.

25. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7. PubMed PMID: 22559899.
26. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1450-60. PubMed PMID: 9097791.
27. Byeon SH, Lee SC, Oh HS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(1):57-62. doi: 10.1007/s10384-007-0498-2. PubMed PMID: 18369702.
28. Lim TH, Laude A, Tan CS. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion. *Eye (Lond)*. 2010;24(3):483-90. doi: 10.1038/eye.2009.323. PubMed PMID: 20075967.
29. Liu Y, Wen F, Huang S, Luo G, Yan H, Sun Z, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(10):1441-5. doi: 10.1007/s00417-007-0575-8. PubMed PMID: 17406882.
30. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):15-22. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.047. PubMed PMID: 17509509.
31. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(10):1392-6. doi: 10.1001/archophth.121.10.1392. PubMed PMID: 14557174.
32. Kikuchi M, Nakamura M, Ishikawa K, Suzuki T, Nishihara H, Yamakoshi T, et al. Elevated C-reactive protein levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1722-7. doi: 10.1016/j.optha.2006.12.021. PubMed PMID: 17400294.
33. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, Nishimura T, Takahashi K, Matsumura M. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):809-15.

PubMed PMID: 15148217; PubMed Central PMCID: PMC1772169.

34. Terasaki H, Miyake Y, Suzuki T, Nakamura M, Nagasaka T. Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3):321-7. PubMed PMID: 11864892; PubMed Central PMCID: PMC1771039.

35. Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):456-62. doi: 10.1016/j.ajo.2005.10.012. PubMed PMID: 16490490.

36. Oishi A, Kojima H, Mandai M, Honda S, Matsuoka T, Oh H, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):644-51. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.024. PubMed PMID: 23876867.

37. Spaide RF, Donsoff I, Lam DL, Yannuzzi LA, Jampol LM, Slakter J, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy. *Retina.* 2002;22(5):529-35. PubMed PMID: 12441716.

38. Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):68-80 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.001. PubMed PMID: 21907965.

39. Akaza E, Yuzawa M, Mori R. Three-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(1):39-44. doi: 10.1007/s10384-010-0886-x. PubMed PMID: 21331691.

40. Kurashige Y, Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Tamura H, Tsujikawa A, et al. Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):513-9. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.025. PubMed PMID: 18614133.

41. Lee WK, Kim KS, Kim W, Lee SB, Jeon S. Responses to photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy consisting of polyps resembling grape clusters. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(2):355-65 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.02.019. PubMed PMID:

22541658.

42. Ojima Y, Tsujikawa A, Otani A, Hiramami Y, Aikawa H, Yoshimura N. Recurrent bleeding after photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):958-60. doi: 10.1016/j.ajo.2005.12.002. PubMed PMID: 16678520.

43. Tsujikawa A, Hiramami Y, Nakanishi H, Ojima Y, Aikawa H, Tamura H, et al. Retinal pigment epithelial tear in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2007;27(7):832-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e318150d864. PubMed PMID: 17891005.

44. Akaza E, Mori R, Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2008;28(5):717-22. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816577cb. PubMed PMID: 18463515.

45. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, Cho SW, Kim CG. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond).* 2012;26(3):426-33. doi: 10.1038/eye.2011.324. PubMed PMID: 22173075; PubMed Central PMCID: PMC3298981.

46. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):617-21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302652. PubMed PMID: 23428984; PubMed Central PMCID: PMC3632979.

47. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Luk FO, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):661-6. doi: 10.1136/bjo.2007.135103. PubMed PMID: 18356265.

48. Shima C, Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Tano Y. One-year results of combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection for retinal pigment epithelial detachment secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(7):899-906. doi: 10.1007/s00417-009-1067-9. PubMed PMID: 19308441.

49. Hikichi T, Kitamei H, Shioya S, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, et al. Relation between changes in foveal choroidal thickness and 1-year results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J*

Ophthalmol. 2014;98(9):1201-4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304555. PubMed PMID: 24723615.

50. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Long-term outcome of intravitreal ranibizumab treatment, compared with photodynamic therapy, in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)*. 2013;27(9):1013-20; quiz 21. doi: 10.1038/eye.2013.179. PubMed PMID: 23970023; PubMed Central PMCID: PMC3772374.

51. Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J, Heimann H, Pournaras CJ, Harding SP. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(5):666-73. doi: 10.1016/j.ajo.2010.05.035. PubMed PMID: 20719300.

52. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept in treatment-naive patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2014;34(11):2178-84. doi: 10.1097/IAE.0000000000000229. PubMed PMID: 25046397.

53. Saito M, Kano M, Itagaki K, Oguchi Y, Sekiryu T. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Retina*. 2014;34(11):2192-201. doi: 10.1097/IAE.0000000000000236. PubMed PMID: 25077530.

54. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2134-40. doi: 10.1016/j.opthta.2010.02.032. PubMed PMID: 20591490.

55. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31(1):26-30. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609. PubMed PMID: 20890246.

56. Rush RB, Simunovic MP, Vandiver L, Aragon AV, 2nd, Ysasaga JE. Treat-and-extend bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: the importance of baseline characteristics. *Retina*. 2014;34(5):846-52. doi: 10.1097/IAE.0000000000000033. PubMed PMID:

24240560.

57. Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(3):468-73 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.011. PubMed PMID: 21996309.

58. Wakabayashi T, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y. Marked vascular changes of polypoidal choroidal vasculopathy after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(7):936-40. doi: 10.1136/bjo.2007.132357. PubMed PMID: 18577645.

59. Fan NW, Lau LI, Chen SJ, Yang CS, Lee FL. Comparison of the effect of reduced-fluence photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab and standard-fluence alone for polypoidal choroidal vasculopathy. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(2):101-7. doi: 10.1016/j.jcma.2013.10.012. PubMed PMID: 24332412.

60. Yamamoto A, Okada AA, Kano M, Koizumi H, Saito M, Maruko I, et al. One-Year Results of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1866-72. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.024. PubMed PMID: 26088619.

61. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):15-22 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.02.017. PubMed PMID: 23706500.

62. Chang AA, Li H, Broadhead GK, Hong T, Schlub TE, Wijeyakumar W, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(1):188-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035. PubMed PMID: 24144450.

63. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):23-8 e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.02.009. PubMed PMID: 23664153; PubMed Central PMCID: PMC4177078.

64. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, et

- al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(8):1605-12. doi: 10.1097/IAE.0b013e31828e8551. PubMed PMID: 23549101.
65. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):29-35 e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.03.030. PubMed PMID: 23668679.
66. Rush RB, Rush SW, Aragon AV, 2nd, Ysasaga JE. Evaluation of choroidal neovascularization with indocyanine green angiography in neovascular age-related macular degeneration subjects undergoing intravitreal bevacizumab therapy. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2):337-44. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.007. PubMed PMID: 24844972.
67. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. doi: 10.1056/NEJMoa062655. PubMed PMID: 17021319.
68. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):2-13. doi: 10.1136/bjo.2009.159160. PubMed PMID: 19443462.
69. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481. PubMed PMID: 17021318.
70. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829-37. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182680a66. PubMed PMID: 22850219.
71. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kinoshita S. Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and

choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(2):305-13 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.018. PubMed PMID: 23022162.

72. Cho HJ, Kim HS, Jang YS, Han JI, Lew YJ, Lee TG, et al. Effects of choroidal vascular hyperpermeability on anti-vascular endothelial growth factor treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1192-200 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.07.001. PubMed PMID: 24011522.

73. Nomura Y, Yanagi Y. Intravitreal aflibercept for ranibizumab-resistant exudative age-related macular degeneration with choroidal vascular hyperpermeability. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(4):261-5. doi: 10.1007/s10384-015-0387-z. PubMed PMID: 25983109.

74. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Yamamoto Y, Yoshii K, et al. Distinct Aqueous Humour Cytokine Profiles of Patients with Pachychoroid Neovascularopathy and Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Sci Rep.* 2018;8(1):10520. doi: 10.1038/s41598-018-28484-w. PubMed PMID: 30002400; PubMed Central PMCID: PMC6043533.

75. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Uchino E, Kawano H, Yoshihara N, et al. Luminal and stromal areas of choroid determined by binarization method of optical coherence tomographic images. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(6):1123-31 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.03.005. PubMed PMID: 25790737.

76. Cicchetti D. Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instrument in Psychology 1994. 284-90 p.

77. Matsumoto H, Hiroe T, Morimoto M, Mimura K, Ito A, Akiyama H. Efficacy of treat-and-extend regimen with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy and Type 1 neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(2):144-50. doi: 10.1007/s10384-018-0562-0. PubMed PMID: 29411171.

78. Yamamoto A, Okada AA, Nakayama M, Yoshida Y, Kobayashi H. One-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen of Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2017;237(3):139-44. doi: 10.1159/000458538. PubMed PMID: 28259869.

79. Burnham KP, Anderson DR. P values are only an index to evidence:

20th- vs. 21st-century statistical science. *Ecology*. 2014;95(3):627-30. PubMed PMID: 24804444.

80. Mallows CL. Some Comments on C p. *Technometrics*. 1973;15(4):661-75. doi: 10.1080/00401706.1973.10489103.

81. Tibshirani RJ, Taylor J. Degrees of freedom in lasso problems. *Ann Statist*. 2012;40(2):1198-232. doi: 10.1214/12-AOS1003.

82. Asano S, Azuma K, Shimizu K, Yamamoto R, Lee J, Murata H, et al. Choroidal structure as a biomarker for visual acuity in intravitreal aflibercept therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197042. doi: 10.1371/journal.pone.0197042. PubMed PMID: 29746511; PubMed Central PMCID: PMC5945009.

83. Ting DSW, Yanagi Y, Agrawal R, Teo HY, Seen S, Yeo IYS, et al. Choroidal Remodeling in Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A 12-month Prospective Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):7868. doi: 10.1038/s41598-017-08276-4. PubMed PMID: 28801615; PubMed Central PMCID: PMC5554201.

84. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):667-8. doi: 10.1136/bjo.2007.134874. PubMed PMID: 18356264.

85. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, et al. Subfoveal Choroidal Thickness during Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results. *Ophthalmology*. 2016;123(3):617-24. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.039. PubMed PMID: 26686967.

86. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1621-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.022. PubMed PMID: 22551738.

87. Kinoshita T, Mitamura Y, Mori T, Akaiwa K, Semba K, Egawa M, et al. Changes in Choroidal Structures in Eyes with Chronic Central Serous Chorioretinopathy after Half-Dose Photodynamic Therapy. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163104. doi: 10.1371/journal.pone.0163104. PubMed PMID: 27636093; PubMed Central PMCID: PMC5026334.

88. Kuroda Y, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, Nakanishi H, Tamura H, et

- al. Increased Choroidal Vascularity in Central Serous Chorioretinopathy Quantified Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:199-207. doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.043. PubMed PMID: 27394034.
89. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2011;31(9):1937-43. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820a6a17. PubMed PMID: 21478806.
90. Lee JH, Lee WK. One-Year Results of Adjunctive Photodynamic Therapy for Type 1 Neovascularization Associated with Thickened Choroid. *Retina.* 2016;36(5):889-95. doi: 10.1097/IAE.0000000000000809. PubMed PMID: 27115853.
91. Bessho H, Honda S, Imai H, Negi A. Natural course and funduscopy findings of polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population over 1 year of follow-up. *Retina.* 2011;31(8):1598-602. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820d3f28. PubMed PMID: 21478804.
92. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1576-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.056. PubMed PMID: 15288991.
93. Miyamoto N, Mandai M, Oishi A, Nakai S, Honda S, Hirashima T, et al. Long-term results of photodynamic therapy or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy in LAPTOP study. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(6):844-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312419. PubMed PMID: 30077969.
94. Hiramami Y, Tsujikawa A, Otani A, Yodoi Y, Aikawa H, Mandai M, et al. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2007;27(3):335-41. doi: 10.1097/01.iae.0000233647.78726.46. PubMed PMID: 17460589.
95. Koh A, Lai TYY, Takahashi K, Wong TY, Chen LJ, Ruamviboonsuk P, et al. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(11):1206-13. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4030. PubMed PMID: 28983556; PubMed Central PMCID: PMC5710379.

96. Miyata M, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Hata M, Ueda-Arakawa N, et al. Five-year visual outcomes after anti-VEGF therapy with or without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2018. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311963. PubMed PMID: 29875231.
97. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Benjelloun F, Zerbib J, Dirani A, et al. Toward a specific classification of polypoidal choroidal vasculopathy: idiopathic disease or subtype of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):3187-95. doi: 10.1167/iovs.14-16236. PubMed PMID: 26024102.
98. Tan CS, Ngo WK, Lim LW, Lim TH. A novel classification of the vascular patterns of polypoidal choroidal vasculopathy and its relation to clinical outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(11):1528-33. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305059. PubMed PMID: 24997181.
99. Yanagi Y, Ting DSW, Ng WY, Lee SY, Mathur R, Chan CM, et al. Choroidal Vascular Hyperpermeability as a Predictor of Treatment Response for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*. 2018;38(8):1509-17. doi: 10.1097/IAE.0000000000001758. PubMed PMID: 28704255.
100. Azuma K, Tan X, Asano S, Shimizu K, Ogawa A, Inoue T, et al. The association of choroidal structure and its response to anti-VEGF treatment with the short-time outcome in pachychoroid neovascularization. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212055. doi: 10.1371/journal.pone.0212055. PubMed PMID: 30763369; PubMed Central PMCID: PMC6375588.
101. Baek J, Lee JH, Jeon S, Lee WK. Choroidal morphology and short-term outcomes of combination photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)*. 2019;33(3):419-27. doi: 10.1038/s41433-018-0228-7. PubMed PMID: 30305706; PubMed Central PMCID: PMC6460701.
102. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study G. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207. PubMed PMID: 11176980.
103. Teo KYC, Yanagi Y, Lee SY, Yeo IYS, Tan GSW, Mathur R, et al. Comparison of Optical Coherence Tomography Angiographic Changes after

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Alone or in Combination with Photodynamic Therapy in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*. 2018;38(9):1675-87. doi: 10.1097/IAE.0000000000001776. PubMed PMID: 28767554.

104. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study G. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):541-60. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00967-9. PubMed PMID: 11336929.

105. Japanese Study Group of Polypoidal Choroidal V. [Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2005;109(7):417-27. PubMed PMID: 16050460.

106. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, Ferrara N, Crouch RK, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005;167(5):1451-9. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61231-X. PubMed PMID: 16251428; PubMed Central PMCID: PMCPMC1603772.

107. Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, Kikushima W, Kume A, Iijima H. Choroidal Thickness as a Prognostic Factor of Photodynamic Therapy with Aflibercept or Ranibizumab for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*. 2017;37(10):1866-72. doi: 10.1097/IAE.0000000000001427. PubMed PMID: 28002268.

108. Kuroda Y, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Oishi A, et al. Retinal Pigment Epithelial Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration After Ranibizumab Treatment. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:94-103 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.032. PubMed PMID: 26432927.

109. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18751-6. doi: 10.1073/pnas.0905010106. PubMed PMID: 19841260; PubMed Central PMCID: PMCPMC2774033.

110. Hiroe T, Kishi S. Dilatation of Asymmetric Vortex Vein in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(2):152-61. doi:

10.1016/j.oret.2017.05.013. PubMed PMID: 31047342.

111. Kishi S, Matsumoto H, Sonoda S, Hiroe T, Sakamoto T, Akiyama H. Geographic filling delay of the choriocapillaris in the region of dilated asymmetric vortex veins in central serous chorioretinopathy. PLoS One. 2018;13(11):e0206646. doi: 10.1371/journal.pone.0206646. PubMed PMID: 30412594; PubMed Central PMCID: PMC6226146.

謝辞

研究の機会を与えてくださり、終始御懇意なる御指導、御鞭撻を賜った東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座 眼科学分野 相原一教授に心より感謝申し上げます。

研究は主に東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座眼科学にて行いました。本研究において東京大学 外科学専攻感覚運動機能医学講座 眼科学教室 小畑 亮講師には終始御懇意なる御指導、有益な助言、御鞭撻を賜り厚く感謝申し上げます。

本研究に際して数々の御助言、御協力をいただきました東京大学医学部医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座眼科学教室 柳 靖雄先生、井上 達也先生、野村 陽子先生を始め御指導下さいました皆様に厚く御礼申し上げます。