

脈絡膜新生血管のOCTによる形態解析と インターフェロン併用弱度光凝固治療の試み

Morphologic analysis of choroidal neovascularization by optical coherence tomography(OCT) and experimental approach of interferon-assisted weak laser photocoagulation for choroidal neovascularization

高橋寛二、和田光正、福地俊雄、宇山昌延

Kanji Takahashi, Mitsumasa Wada, Toshio Fukuchi, Masanobu Uyama

要約

脈絡膜新生血管(新生血管)の治療基準の確立のため、サル眼の実験的新生血管の光干渉断層計(OCT)所見と病理組織所見を比較検討した(実験1)。また、新生血管に対する新しい治療としてインターフェロン(IFN)の全身投与と弱度のレーザー光凝固を併用した実験的治療をサル眼で行った(実験2)。実験1では、新生血管活動期、退縮期のそれぞれでOCT像は組織像をよく反映しており、網膜色素上皮と新生血管の位置関係を観察できた。実験2では、IFN併用群は対照群と比べて新生血管の退縮率が高く、特に直径1/3乳頭径未満の新生血管では統計学的に有意に退縮率が高かった。病理組織では、IFN併用群では弱度光凝固部での網膜色素上皮細胞の増殖が旺盛で、それによる新生血管の囲い込みが確実に起こっていた。OCTによる新生血管の治療適応決定、新生血管に対する薬物治療と光凝固治療のカクテル療法の可能性が示された。

To establish the basis of therapeutic modalities for choroidal neovascularization(CNV), we evaluated the optical coherence tomography(OCT) images of experimental CNV comparing histopathological findings(experiment 1). Indeed, we evaluated the effects of interferon(IFN)-assisted weak laser photocoagulation for experimental CNV(experiment 2). As the results of experiment 1, OCT images were well correlated to the histopathological findings in each stages of development and regression of CNV. In experiment 2, there was a strong tendency of high regression rate of CNV in the IFN-assisted group comparing to control (placebo) group. Especially there was statistical difference in regression rate of CNV in small CNVs (smaller than 1/3 disc diameter). Histopathological study revealed the stimulated proliferation of retinal pigment epithelium in the IFN-assisted group. It was suggested that the OCT images were important for determination of CNV treatment, and the possibility of cocktail therapy using drug and photocoagulation for CNV was discussed.

キーワード 脈絡膜新生血管、光干渉断層計(OCT)、実験病理、インターフェロン、レーザー光凝固治療、網膜色素上皮

目的

滲出型加齢黄斑変性をはじめとする血管新生黄斑症に見られる脈絡膜新生血管(以下、新生血管)の治療としてレーザー光凝固、黄斑下手術、放射線療法、薬物療法が試みられているが、治療適応の決定には脈絡膜新生血管が組織学的にどのレベルにあるのか、すなわち網膜色素上皮の上にあるか下にあるかが重要な根拠となる¹⁾。そこで我々は、近年眼科臨床に導入され、生体眼で網脈絡膜の組織断層像を観察できる光干渉断層計(optical coherence tomography(OCT))が新生血管の組織学的形態および性状、あるいは存在レベルをどの程度あらわ

しているのかを実験的に検討した(実験1)。また近年、新生血管の新しい治療の試みとして複数の治療法を併用して行うカクテル療法が期待されているが、網膜色素上皮細胞の増殖促進効果のあるインターフェロン投与を併用療法として用いた弱度レーザー光凝固治療を行い、その治療効果を検討した(実験2)。

方法

実験1、2とも実験動物には成熟カニクイザルを用いて、眼底後極部に強度のクリプトンレーザー光凝固を行って新生血管を作製する実験モデルを使用

した。実験1では、実験的新生血管の活動期、退縮期のそれぞれに網脈絡膜のOCT断層像を撮像し、摘出眼球の病理組織像をOCT画像とほぼ同一断面で比較した。実験2では、確立された活動期の新生血管(光凝固後2週)に、新生血管周囲のみを色素レーザーで弱度光凝固(595nm、200 μ m、0.2秒、50-70mW)を行い、光凝固治療当日から7日間インターフェロン β 300万IUを筋肉内注射し、新生血管の退縮効果を治療開始後1週間でフルオレセイン蛍光眼底造影にて臨床的に判定した。また、治療後の病巣を病理組織学的に検討した。対照群として、弱度光凝固後に生理的食塩水を投与した個体を同様に検討した。

結果

(実験1)活動期の新生血管は、OCT像では感覚網膜下に重層化した赤色の比較的高い反射として検出された。退縮期には網膜下には網膜色素上皮-脈絡膜毛細血管板の高反射層から連続してドーム状に隆起した新生血管板の反射が見られた。この時期の新生血管の反射には、極めて高い白色の反射が混在しているのが特徴であった。病理組織では、前者は網膜下の疎な新生血管組織を、後者では網膜色素上皮に囲い込まれた新生血管が見られた。

(実験2)治療1週間後の新生血管退縮率はIFN併用群では75%(15/20病巣)、対照群では44%(4/9病巣)であった。IFN併用群において退縮率が高い傾向が見られたが、両群間に統計学的に有意差はなかった。新生血管の大きさによる効果の違いをみると、直径1/3乳頭未満の小さい新生血管の退縮率はIFN併用群100%(6/6病巣)、対照群は50%(3/6病巣)であり、統計学的に有意差が見られた(カイ二乗検定、5%未満)。直径1/3乳頭径以上の大きい新生血管の退縮率は、IFN併用群57%(8/14病巣)、対照群33%(1/3病巣)で、統計学的有意差はなかった。病理組織学的にみると、

IFN併用療法によって臨床的に退縮した病巣では、対照群と比べて弱度凝固部に網膜色素上皮の増殖が旺盛で、治療2週後には新生血管組織は増殖した網膜色素上皮に完全に囲い込まれていた。

考察

新生血管のOCT像は滲出型加齢黄斑変性において研究されている²⁾が、実験的新生血管のOCT像と病理組織を比較した報告はない。我々の実験によって、OCTは新生血管の各時期において特徴的な断層像を示し、病理組織像とよく相関することがわかった。特に新生血管と網膜色素上皮の増殖状態をよく反映し、網膜色素上皮の囲い込みによる新生血管の退縮像を明瞭にあらわしていた。実験2については、

過去に我々はIFNを併用しないで弱度レーザー光凝固のみで同様の試みを行い、その効果を報告したが³⁾、IFN併用を行うと、対照群と比べて臨床的に早期に新生血管が退縮する傾向が強かった。特に1/3乳頭径未満の新生血管では対照群と比べて有意に退縮率が高く、本療法が今後限られた臨床症例に対して有効である可能性が示された。さらに病理組織学的に、この退縮促進作用はIFNの網膜色素上皮の増殖促進作用による⁴⁾ことが示唆された。

結論

OCTは新生血管の形態、性状、網膜色素上皮との位置関係を生体眼において把握するのに有用で、今後、滲出型加齢黄斑変性の治療適応の決定に有用な検査となる可能性が高い。また新生血管に対する新しい治療法として、網膜色素上皮細胞の増殖を促進させる新生血管抑制薬と弱度光凝固治療のカクテル療法が有効である可能性がある。

文献

1. Gass JDM: Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 118:285-298,1994
2. Hee MR, et al.: Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 103:1260-1270, 1996
3. 山田佳苗、高橋寛二ほか: 実験的脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固、第一報: 弱度凝固による新生血管の凝固効果、*日眼会誌* 96:169-179,1992
4. 戸部隆雄、高橋寛二ほか: インターフェロン β の実験的脈絡膜新生血管に対する効果、*日眼会誌* 99:571-581,1995

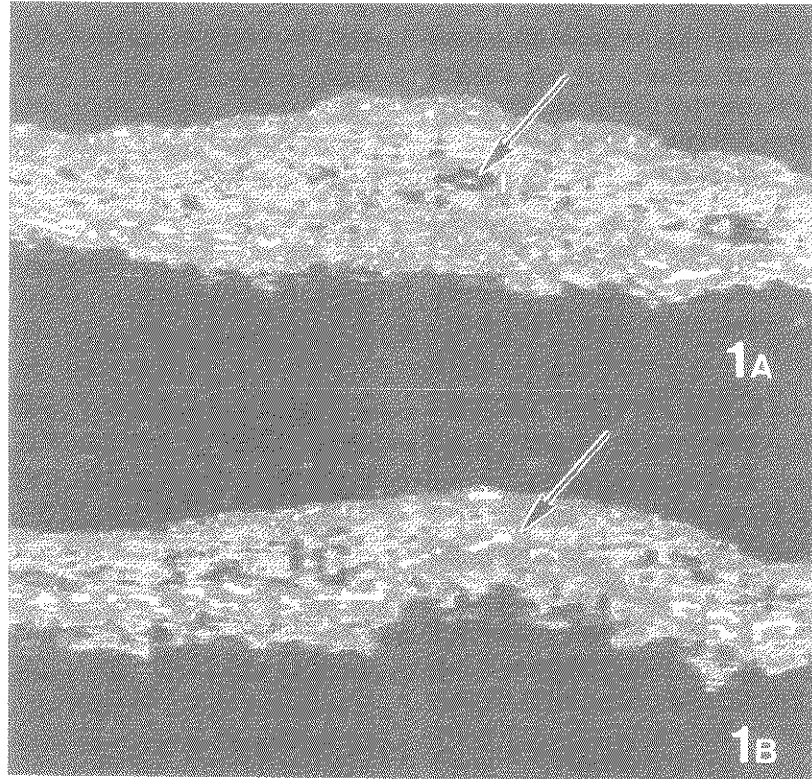


図1：実験1における実験的脈絡膜新生血管のOCT像
 1A：活動期病変：新生血管は感覚網膜下の重層化した高い反射として検出された（矢印）。病理組織では疎な網膜下の新生血管網が見られた。
 1B：退縮期病変：新生血管は網膜色素上皮層から連続性にドーム状に隆起した極めて高い反射として検出された（矢印）。病理組織では網膜色素上皮に囲い込まれた新生血管組織がみられた。

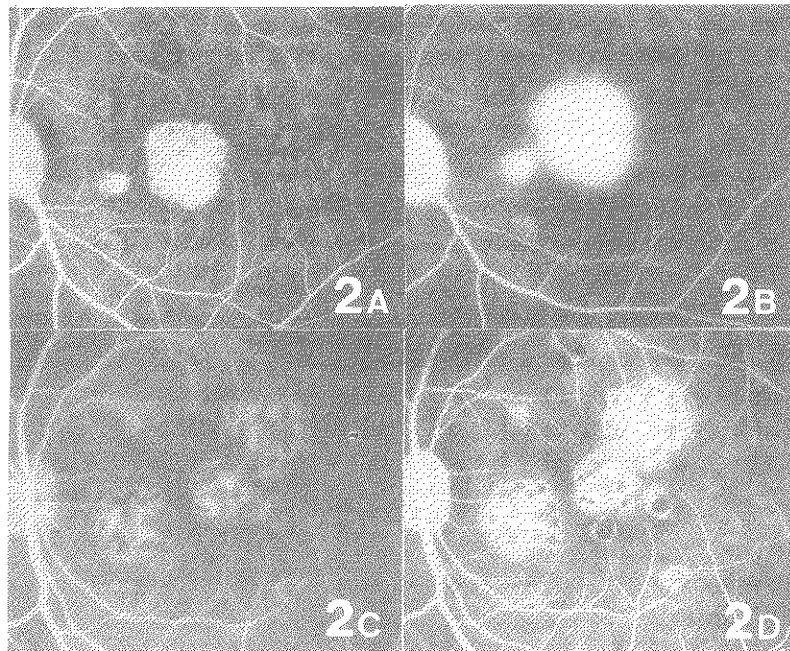


図2：実験2における治療1週後の蛍光眼底造影所見
 2A, B：対照群：活動性の新生血管が残存し旺盛な蛍光漏出を来している（A：造影早期、B：造影後期）。
 2C, D：IFN併用群：弱度光凝固斑で囲まれた新生血管は活動性を失い、蛍光漏出はほぼ消失している（C：造影早期、D：造影後期）。

滲出性加齢黄斑変性における術後視力に影響する要因

Influence of factors on visual acuity following vitrectomy for exudative age-related macular degeneration

島田宏之、磯前貴子、清水早穂、湯沢美都子 駿河台日本大学病院眼科

Hiroyuki Shimada, Takako Isomae, Saho Simizu and Mitsuko Yuzawa
Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University

要約

手術適応と判断した加齢黄斑変性81例81眼を対象として、自然軽快率からみた適応基準の妥当性をプロスペクティブに検討した。手術適応は、中心窩下脈絡膜新生血管(CNM)で、CNMが色素上皮細胞の上であり、フルオレセイン蛍光造影で活動性が高く、術前視力は0.3以下、CNMの直径は0.5乳頭径以上とした。術前検査の間に、自然軽快した頻度は、1/81眼1%であったことから、我々の適応は妥当であると判断した。次に、CNM摘出術をおこない6カ月以上経過観察できた80眼中59眼を対象として、最終logMAR視力と、年齢、視力低下の自覚から手術までの期間、術前logMAR視力、CNM径、平均網膜感度、術前のCNMへの光凝固、後部硝子体剥離、インドシアニングリーン蛍光造影所見、手術合併症、CNMの再発との相関を検討した。この結果、術前視力が良く、術前期間が短く、CNM径が小さいものを選択すれば良い最終視力が得られることが明らかとなった。

We prospectively evaluated appropriateness for the surgical criteria judging from self-healing rate in 81 eyes of exudative age-related macular degeneration. The criteria for surgical eligibility included the following: subfoveal choroidal neovascular membrane (CNM) with identified above the retinal pigment epithelium which showed a classic pattern on fluorescein angiography with visual acuity of 0.3 or worse and CNM of 0.5 or more disc diameter. The criteria was judged appropriate according to the self-healing rate in one of 81 eyes (1%) during preoperative examination. Furthermore, we investigated the influence of various factors on the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) final visual acuity in 59 of 80 eyes undergoing surgical removal of CNM followed for 6 months or more.

We analyzed factors; age, symptom duration, logMAR preoperative visual acuity, CNM diameter, mean deviation with visual field analyzer, previous laser treatment, posterior vitreous detachment, findings of indocyanine green angiography, operative complications and recurrence of CNM. The studies on factors showed that better preoperative visual acuity, shorter symptom duration and smaller CNM diameter was correlated with better preoperative visual acuity.

中心窩脈絡膜新生血管膜、硝子体手術、滲出性加齢黄斑変性、手術適応、自然軽快、最終視力
subfoveal choroidal neovascular membrane, vitrectomy, exudative age-related macular degeneration, surgical criteria, self-healing, final visual acuity

はじめに

滲出性加齢黄斑変性AMDにおいて、中心窩脈絡膜新生血管CNMの場合、Macular Photocoagulation Study(MPS)の報告¹⁾では、4年の経過観察で、89%が0.1以下になり、20/80以上はわずかに1%であったとしている。そこで今回、我々の手術適応を用いた場合、その後にCNMが自然消退し視力改善する頻度を調べることで、適応基準の妥当性を検討した。

また、昨年の本会議などで、我々はAMDのCNMに対して血管膜摘出術をおこなった場合、術後視力は術前に比較して、術後6ヶ月、さらに12ヶ月で回復するが、12ヶ月後でも、視力0.1未満の症例が36%あることを報告²⁾³⁾した。そこで今回、より良い術後視力を得るための術前および術後要因について検討したので報告する。

対象および方法

対象1：平成7年3月から平成10年6月までに駿河台日本大学病院で手術適応と判断し、プロスペクティブに観察できたAMD（50歳以上）81例81眼である。年齢は、50～84歳で、男性51眼、女性30眼である。この後、少なくとも1ヶ月の手術前諸検査の間に、小数視力で2段階以上改善したため手術適応から除外し、現在も視力が維持されているものを自然軽快例とし、その割合を調べた。

対象2：自然軽快例を除く80眼中、CNM摘出をおこない、6ヶ月以上経過観察できた59眼について、最良視力、最終視力、視力改善の頻度を検討した。視力改善度＝最終logMAR視力-術前logMAR視力とし、改善度 ≤ -0.2 を改善、 $-0.2 < \text{改善度} < 0.2$ を不変、改善度 ≥ 0.2 を悪化とした。また、最終logMAR視力に影響する、年齢、視力低下の自覚から手術までの期間、術前logMAR視力、フルオレセイン蛍光造影（FA）写真から計測し、乳頭の縦径で換算したCNM径、Humphry visual field analyzerによるcentral10-2を用いた平均網膜感度（MD）と、術前のCNMへの光凝固の有無、Weiss ringから確認した後部硝子体剥離（PVD）の有無、術前のIA所見からみたCNMの活動性、重篤な手術合併症（黄斑円孔、網膜剥離と増殖性硝子体網膜症、網膜下血腫）の有無、CNMの再発の有無という10要因とした。術前後の検査として、術前、術後3週、3カ月、6カ月、12カ月、以後6カ月ごとに視力、眼底検査、MD、FAとインドシアニングリ-ン蛍光造影（IA）をおこなった。

手術適応⁹⁾は、CNMが中心窩下にあること、細隙灯顕微鏡でCNMが主として網膜色素上皮の上に確認できること、FAで活動性が高いこと、CNMの直径が0.5乳頭径以上あること、術前視力は原則として0.3以下であるという5条件をすべて満足するものとした。手術初期には、4眼に0.4以上で手術をおこなっていた。手術方法は、Thomasらの方法⁵⁾に準じておこない、全例に液空気置換をし、白内障同時手術は、初期には60歳以上、最近では50歳以上とし、計36眼61%に併用した。手術時に偽水晶体眼であったものが3眼、後日、白内障手術を5眼におこなった。

統計は、 χ^2 検定あるいはFisherの直接確立計算法、Unpaired T検定、ピアソンの相関係数あるいはスピアマン順位相関係数の検定をおこない、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1. 対象1

自然軽快例の頻度は、81眼中1眼1%であった。軽快した1眼はCNM径が0.5乳頭径と、手術を行ったCNMの平均1.4乳頭径と比べて小さかった。

2. 対象2

最終logMAR視力で、改善59%、不変24%、悪化17%であり、約80%の症例で視力が改善もしくは維持できた。また、最終視力で、0.5以上は14%、0.1から0.4は56%、0.1未満は30%に得られていた。

LogMAR視力から換算した平均小数視力は、術前視力0.08、最良視力0.19、最終視力0.14と視力改善の程度は小さかったが、術前視力に比べて最終視力は有意に改善していた($p < 0.01$)。

最終logMAR視力と相関のあったものは、術前logMAR視力（図1）、術前期間、CNM径の順であったが、術前MDや年齢との要因との相関は確認できなかった（表1）。術前logMAR視力と改善度との相関関係からみると、0.4以上では最終視力は術前より低下する可能性が高いという結果であった（図2）。その他の5要因については、対応のない検定で有意差はなかったが、光凝固非施行例0.12より、施行例で最終小数視力は0.21と良かった（表2）。PVDがある症例で最終小数視力が0.15と、ない症例0.13より良かった（表3）。IAのI型0.14とIV型0.10とで有意差はなかったものの、IV型での視力改善の程度は少なかった（表4）。重篤な手術合併症として、黄斑円孔2眼、網膜剥離や増殖性硝子体網膜症5眼、網膜下血腫2眼（計8眼14%：重複あり）があった例では、最終視力は0.09であった（表5）。CNMの再発は7眼12%に認め、再発に対しては、経過観察あるいは光凝固や再手術を選択していたが、最終小数視力は0.09と術前視力0.10より低下していた（表6）。

考案

荻野ら⁹⁾は、AMDに対する術後成績から、術前視力が0.2以上なら、術後視力が低下する可能性が高いことを指摘している。著者の検討では、術前視力が0.4以上では術後視力が低下する可能性が高いという結果であった。0.3以下を手術適応とした場合、自然軽快率は1%ときわめて少なく、その後、99%の症例は入院当日まで視力はさらに低下していた。したがって、視力が0.3以下になった場合、その他の適応基準を満たせば手術に踏み切ることが妥当であると考えた。この適応基準で手術を行った場合、最終視力では、改善59%、不変24%で、0.5以上は14%、0.1から0.4は56%に得られるという比較的良好な結果であった。しかし、平均小数視力では、術前視力0.08、最良視力0.19、最終視力0.14と視力改善の程度は、黄斑円孔や網膜上膜と比べて小さいという結果であった。

次に、良好な最終視力を得るための手術要因について検討した。その結果、術前logMAR視力が良い、術前期間が短い、CNM径が小さいといった症例を選択すれば、より良い最終視力が得られることが明

かとなった。PVDがある症例で最終小数視力が0.15と、ない症例0.13より良かったのは、手術合併症が少ない($P=0.02$)ことが影響していると考えた。術前の光凝固は、12眼20%に、中心窩外のCNMに対してCNM全体凝固を行っていたが、中心窩側の再発が中心窩に及んだため、手術をおこなった例であった。しかし、中心窩下に光凝固が行なわれてなく、中心窩下に栄養血管がないため、光凝固を行ってなかった症例より、最終視力は0.21と良かったものと考えた。しかし、術前の光凝固は再発の頻度を低下させなかった($p=0.43$)。IAのI型0.14とIV型0.10とで最終視力に有意差はなかったものの、IV型での視力改善の程度は少なかったのは、IAのI型は膜の活動性が強く、IV型は活動性が低い⁷⁾ためと考えた。今回示した要因以外にも、栄養血管の位置⁸⁾、CNM摘出に伴う色素上皮の欠損、続発する網膜色素上皮と脈絡膜毛細管板の萎縮なども関与する⁹⁾と考えられる。これらの点については、今後さらに検討を行っていきたい。

文献

- 1) Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 111:1200-1209, 1993.
- 2) 磯前貴子、島田宏之、藤田京子、他：脈絡膜新生血管の疾患別手術成績、臨眼、掲載予定
- 3) 島田宏之、湯沢美都子：中心窩脈絡膜新生血管の外科的治療、厚生省特定疾患 網膜脈絡膜視神経萎縮症調査研究班 1997年度報告書
- 4) Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS et al: Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. Ophthalmology 101:1384-1396,1994.
- 5) 荻野誠周、渥美一成、栗原秀行、他：加齢性黄斑変性黄斑下新生血管の硝子体手術適応の限界、一つの限界、眼科手術、10：569-571,1997.
- 6) 島田宏之：脈絡膜新生血管の手術療法、臨眼、51：1525-1530、1997.
- 7) 中島正巳、島田宏之、佐藤 節、他：加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管膜におけるインドシアニングリーン蛍光造影所見と病理組織学的所見との比較。日眼会誌.101：584-592、1997.
- 8) Melberg NS, Thomas MA, Burgess DB: The surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization, ingrowth site as a predictor of visual outcome. Retina 16:190-195, 1996.
- 9) Berger AS, Kaplan HJ: Clinical

experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes, short-term postoperative results. Ophthalmology 99:969-976,1992.

術前logMAR視力	p=0.01	R=0.33
術前期間	p=0.04	R=0.28
CNM径	p=0.04	R=0.26
MD	p=0.08	R=0.24
年齢	p=0.49	R=0.09

表1

	術前光凝固 -	術前光凝固 +
術前視力	0.07	0.11
最終視力	0.12	0.21

表2

	PVD -	PVD +
術前視力	0.08	0.07
最終視力	0.13	0.15

表3

	IAのI型	IAのIV型
術前視力	0.08	0.09
最終視力	0.14	0.10

表4

	合併症 -	合併症 +
術前視力	0.08	0.07
最終視力	0.15	0.09

表5

	再発 -	再発 +
術前視力	0.08	0.10
最終視力	0.14	0.09

表6

- 表1：最終視力との相関 Rは相関係数
 表2：術後の光凝固の有無（logMAR視力から換算した平均小数視力で示す）p=0.06 n=59
 表3：後部硝子体剥離の有無 p=0.61 n=59
 表4：IA所見によるCNMの活動性。I型は活動性が高く、IV型は低い。p=0.73 n=59
 表5：視力に影響する重篤な合併症の有無 p=0.17 n=59
 表6：CNMの再発の有無 p=0.23 n=59

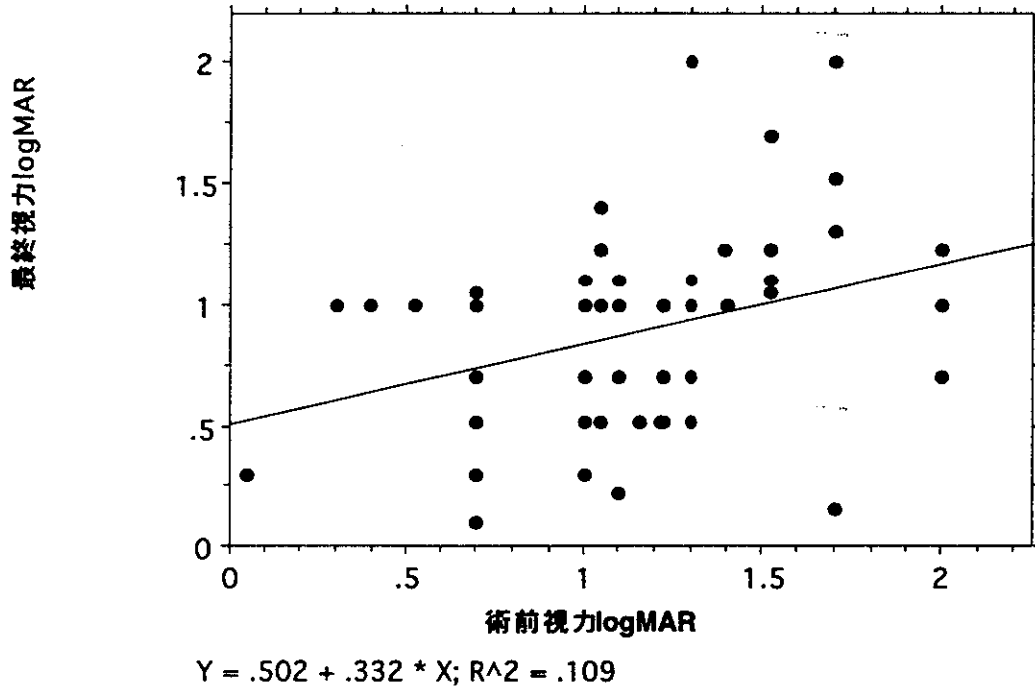


図1：術前logMAR視力と術後logMAR視力との相関グラフ

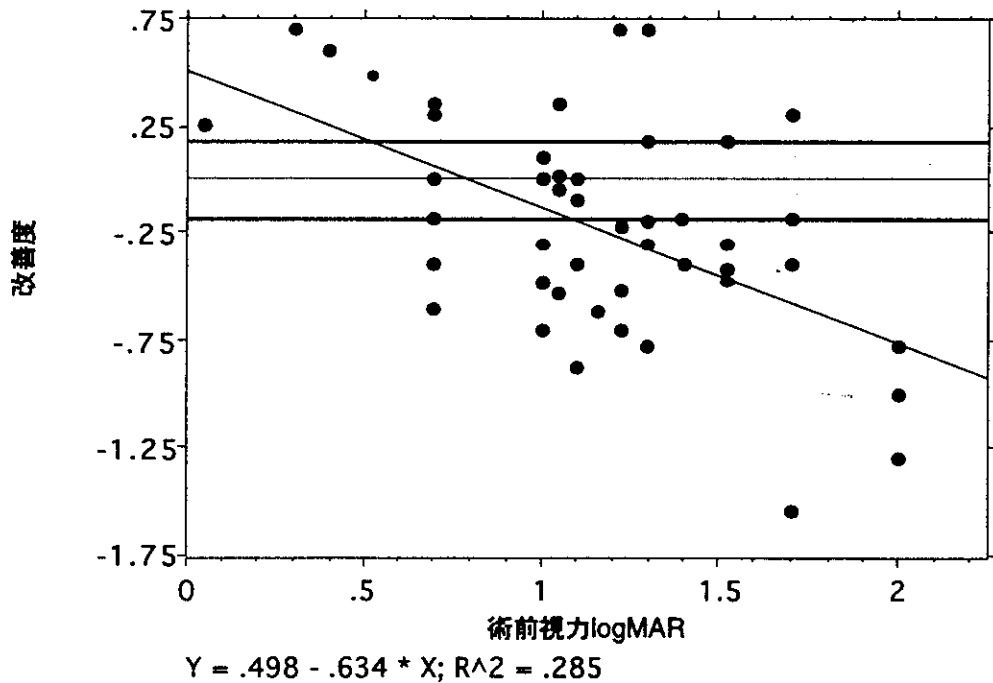


図2：術前logMAR視力と改善度（術後logMAR視力-術前logMAR視力）との相関グラフ 相関係数=0.534、 $P < 0.0001$
 改善度 ≤ -0.2 は改善、 $-0.2 < 改善度 < 0.2$ は不変、改善度 ≥ 0.2 は悪化

透明窓内に血管新生を誘導する新しいテクニック：放射線治療に関連して

A novel chamber technique to induce the neovascularization: implications for radiation therapy

堀 勝義（東北大学加齢医学研究所腫瘍循環研究分野）玉井 信（東北大学医学部眼科）

Katsuyoshi Hori¹ and Makoto Tamai²

¹Department of Vascular Biology, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University;

²Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine)

要約

目的：近年、脈絡膜新生血管に対する低線量放射線治療が検討されている。治療の意義を明らかにするには、新生血管に対する低線量照射の影響を知ることが重要である。しかし、それに関する適切な実験モデルは少ない。本研究で、我々は新生血管網を再現よく誘導する新しい透明窓法の開発を試みた。

方法：アクリル樹脂、塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデンでできた4種の透明窓を、それぞれラット背部皮下に装着し、新生血管網が生じるか否かを観察した。結果：塩化ビニルとポリエチレンでできた透明窓内の皮下組織に顕著な新生血管網が誘導された。この方法を用いることにより、新生血管網形成のプロセスを高倍率で観察することができた。また、誘導された血管の透過性は著明に亢進していることが生体蛍光顕微鏡で確かめられた。

結論：ラット透明窓内に新生血管網を誘導する新しいテクニックを開発した。この技術は、低線量照射、薬剤、photodynamic治療の新生血管への影響を解析するのに役立つと考える。

In recent years low-dose radiation therapy has been applied for choroidal neovascularization. In order to clarify the therapeutic significance, it is important to know the effect of low-dose radiation on newly formed vessels. To date, however, there are very few suitable experimental models. In this study we tried to develop a novel chamber technique to induce neovascularization with high reproducibility. Method: Four types of transparent chambers, made of acryl, polyvinyl chloride, polyethylene or polyvinylidene chloride, were inserted into the skin fold of rats and the neovascularization process was observed. Results: Prominent neovascularization was induced within the chambers made of polyvinyl chloride or polyethylene. Using these chambers we could observe the neovascularization process at high magnification. Vital fluorescein microscopy showed that the induced new vessels have hyperpermeability. Conclusion: In the present study we have developed a novel chamber technique to induce the neovascularization. This technique should be useful for the analysis of the effects of low-dose radiation, drugs and photodynamic therapy on newly formed vessels.

キーワード：ラット透明窓、塩化ビニル、ポリエチレン、血管新生、血管透過性

緒言

近年、脈絡膜新生血管に対する低線量照射の臨床研究が報告されているが(1)、それは、放射線で血管新生を抑制し、疾患の進展を阻止するのがねらいである。しかし、低線量照射により新生血管がどのように変化するのか、また、適切な照射量はどれくらいなのかなど、まだ不明の点も多い。低線量照射の有効性を示し、治療法を確立するには、動物で血管新生のモデルを樹立し、in vivoで照射の影響を詳細に検討する必要がある。この目的に合うモデルの条件として、a) 正常とは異なる新生血管網が再現

性よく生じ、その状態が長期にわたり持続すること、b) 正確に照射することができ、その影響を直視下に判定できること、c) 血管透過性の変化をフルオレセイン造影で確認できることが必要である。ラット皮下透明窓法(2)は、b)とc)の条件を満たしている。しかし、腫瘍移植以外の方法で、透明窓内に安定した新生血管ネットワークを誘導する方法はまだ見出されていない。本研究の目的は、透明窓内に新生血管網を誘導する方法を開発し、新生血管に対する低線量照射の影響を解析するための新しい実験モデルシステムを作ることである。

方法

1) 動物と透明窓：用いた動物は雄ドンリュウラット（実験開始時の体重220-250g）、生体観察装置としてサンドイッチ式透明窓（2）を用いた。透明窓はラット背部皮下に装着するが、本実験の観察は長期に及ぶことが多いため、装置破損の防止策としてチタン枠の透明窓を製作した。

2) 血管新生の誘導および判定：透明窓に各種材質を用い、どれが効率よく新生血管網を誘導するかを検討した。用いた材質は、アクリル、塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン樹脂である。なお、本研究では、既存の血管が大きく変形し、血管密度が増したものをも含めて血管新生と定義した。

3) 蛍光造影：透明窓を装着したラットを34℃に保温したメカニカルステージに乗せ、0.2 mlのフルオレスチンを尾静脈からbolusに投与した。蛍光の映像は、落射蛍光顕微鏡を介してSITカメラで撮影し、ビデオに記録した。

結果

透明窓の材質として、塩化ビニル、ポリエチレンを用いた場合に、新生血管ネットワークが誘導された。特にポリエチレンの透明窓で変化が著しかった。透明窓装着後 3-5日目に、既存の真性毛細血管が鬱血し、顕在化しはじめた。それらの血管は拡張と変形が著しく、また、一部の血管で血栓が生じ、引き続き毛細血管の消失が起こり、ネットワークの形態、血流量および流れの方向が大きく変化した。この状態は 2週間以上にわたって続き、正常血管様の形態に戻ることはなかった。塩化ビニル製透明窓では、ポリエチレンの場合よりも血管ネットワークの変化がゆっくりと進行し、装着約 1カ月後にブラシ様の構築が出現した。この構築もsproutingにより新たに生じるのではなく、まず既存の血管ネットワークの一部が血栓で塞がり、それにより別の走行が優勢となり、次いで蛇行した血管が出来上がる。その後、増量した血流により、蛇行が次第にまっすぐになっていくという経過をとって形成された。誘導された新生血管網の透過性は著明に亢進していることが、フルオレスチン造影により示された（図1）。これに対し、アクリル樹脂、ポリ塩化ビニリデンを用いた場合には上記の変化がほとんど認められず、既存の血管ネットワークにほとんど変化は生じなかった。

考察

本実験モデルは、再現性よく新生血管網が誘導され、しかも200-400倍の倍率でその形成過程を追跡できることが利点であった。プロセスを追った結果、この新生血管網で、一見、sproutingにより生じた

とみえる血管でも、既存の真性毛細血管の変形によって生じたものが相当数含まれていることが判明した。また、血流量がネットワークの構築を変える大きな要因であることも確認された。これは腫瘍血管網形成過程の初期に認められる所見（3）ときわめて類似したものであった。

この実験モデルを用い、新生血管に対する低線量照射、薬物、photodynamic therapyの影響を検討することが可能であると思われる。

文献

- 1) Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teltherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 77: 265-273, 1993.
- 2) Hori K, Suzuki M, Abe I, Saito S and Sato H: New technique for measurement of microvascular pressure in normal and tumor vessels of rats. *Invasion Metastasis*, 1: 248-260, 1981.
- 3) Hori K, Suzuki M, Tanda S, Saito S: In vivo analysis of tumor vascularization in the rat. *Jpn J Cancer Res*, 81: 279-288, 1990.

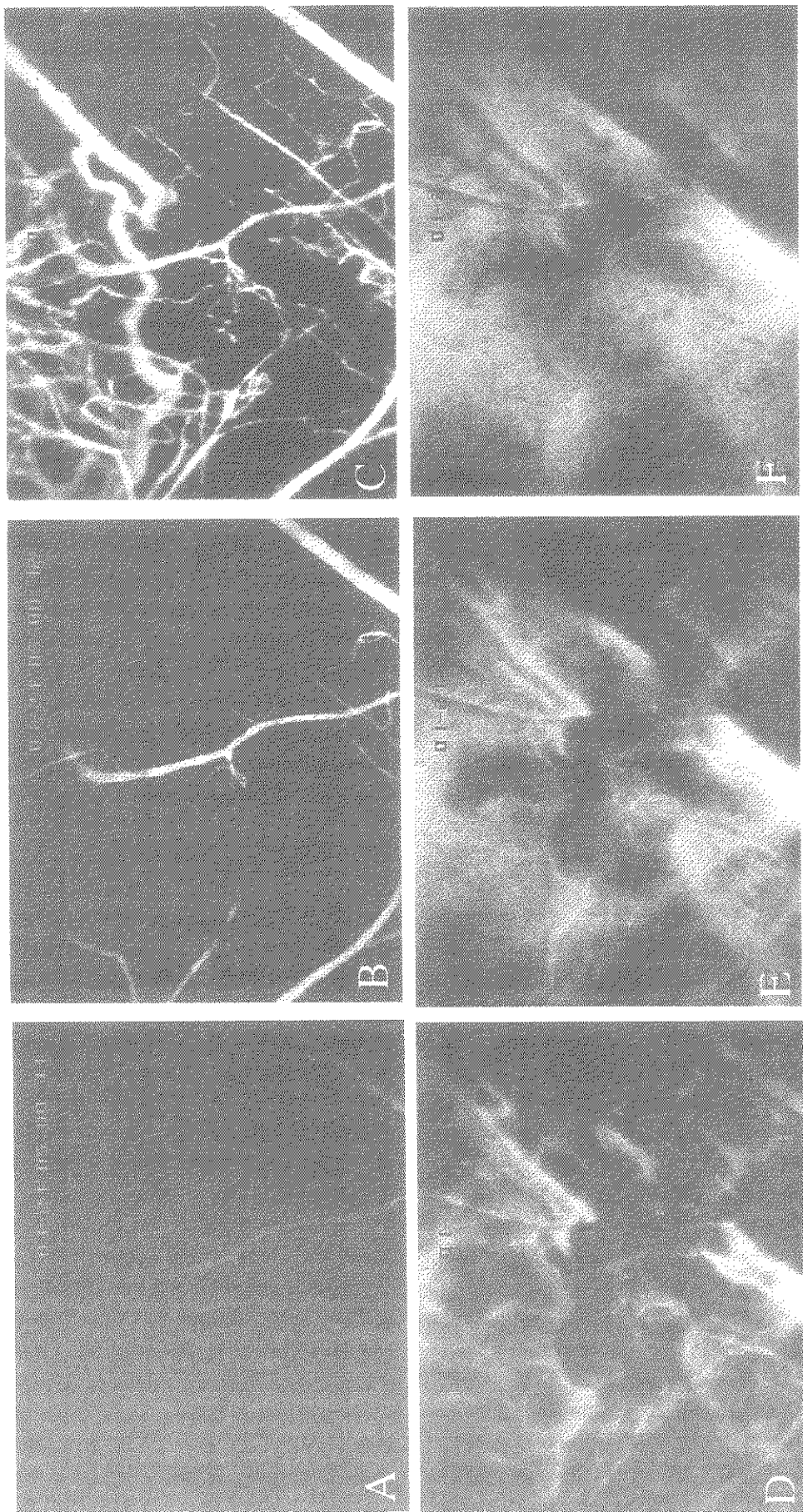


図1：ホリエチレン透明窓内に誘導された新生血管網の血管透過性。
 A, フルオレスチン投与後11秒; B, 12秒; C, 13秒; D, 22秒; E, 51秒; F, 120秒。
 血管全体に透過性亢進が認められる。

加齢黄斑変性に対する低線量放射線治療の眼循環に与える影響

The effect of low-dose radiation therapy for age-related macular degeneration on ocular circulation

馬場 恵子 吉田 綾子 廣石 悟朗 本田 祐恵 吉川 洋 藤澤 公彦 石橋 達朗

Keiko Baba Ayako Yoshida Goro Hiroishi Masae Honda

Hiroshi Yoshikawa Kimihiko Fujisawa Tatsuro Ishibashi

九州大学医学部眼科

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University

要約

超音波カラードップラー法を用いて、加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管に対する低線量放射線治療前後で、治療眼および僚眼の短後毛様動脈、網膜中心動脈および眼動脈の時間平均血流速度 (Vmean) と血管抵抗指数 (resistive index (RI)) を解析した。低線量放射線の後極部照射前と照射後では、これらの動脈の Vmean と RI に統計学的有意差はなく、低線量放射線照射の眼循環に対する明らかな影響はなかった。

Blood flow velocity of short posterior ciliary artery, central retinal artery and ophthalmic artery were measured in 6 eyes of 6 age-related macular degeneration patients treated with low-dose radiation for choroidal neovascular membrane by using color doppler imaging. To evaluate the influence of the radiation therapy on ocular blood flow, mean blood flow velocity (Vmean) and resistive index (RI) of these arteries were used as the parameters. In this study, there were no significant differences in Vmean and RI between pre- and post- low-dose radiation therapy. In conclusion, there is no apparent influence of the low-dose radiation therapy on the ocular circulation of age-related macular degeneration.

キーワード超音波カラードップラー法、加齢黄斑変性、脈絡膜新生血管

目的

脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対して、1993年 Chakravarthyら¹⁾が低線量放射線治療について報告して以来、本邦でも低線量放射線治療が行われ、その有効性が検討されている²⁻⁶⁾。しかし、低線量放射線治療が眼循環に与える影響については明らかでない。そこで、超音波カラードップラー法を用いて、加齢黄斑変性に対する放射線治療前後で、短後毛様動脈、網膜中心動脈および眼動脈の血流速度を測定し、低線量放射線の後極部照射がこれらの血管に与える影響を検討した。

対象および方法

加齢黄斑変性患者のうち、過去6か月以内に症状が悪化し、脈絡膜新生血管が中心窩にかかっている6例6眼(年齢は57歳～83歳、平均68.2歳)に低線量放射線治療を施行した。全例僚眼には、フルオレセインおよびインドシアニングリーン蛍光眼底造影で、脈絡膜新生血管を認めなかった。放射線治療は過去の報告に準じ¹⁾、CT scan simulationを行い、X線を1日2Gyずつ10日間合計20

Gy照射した。そして、治療前、直後、1か月後、6か月後に、カラードップラー法で治療眼および僚眼の、短後毛様動脈、網膜中心動脈および眼動脈の収縮期最高血流速度 (Vmax)、拡張末期最低血流速度 (Vmin)、時間平均血流速度 (Vmean) を測定し、さらに血管抵抗指数 (resistive index $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$) を算出した。放射線治療前後の比較にはパラメーターとしてVmeanとRIを用いた。僚眼に対する治療眼の比で治療前後の変化を検討した。

結果

各動脈の測定結果を図1から図3に示した。経過観察中、短後毛様動脈のVmeanの比には減少傾向があり(図1a)、RIの比には増加傾向があったが、どちらも治療前との間に有意差はなかった(図1b)。網膜中心動脈のVmeanとRIの比は治療経過中ほぼ一定であった(図2)。眼動脈のVmeanの比は、治療前と比較すると治療6か月後に減少傾向があったが、治療前との間に有意差はなかった(図3a)。RIの比は、ほぼ一定であった

(図 3 b)。

考案

放射線総量が25Gy以下であれば成熟した網膜血管や脈絡膜血管に影響はなく、45Gy以下であれば網膜や視神経にも影響を与えないといわれている⁶⁻⁸⁾。現在まで、我々の症例では、加齢黄斑変性に対する20 Gyの低線量放射線治療で、網膜症、神経症などの明らかな副作用は生じていない。しかし、放射線療法によって脈絡膜新生血管が閉塞すると、対応する栄養動脈である短後毛様動脈の血流が減少する可能性が考えられる。また、副作用として後極部の網膜血管や脈絡膜血管が閉塞して網膜や脈絡膜の循環が障害されたり、照射野に含まれる短後毛様動脈、網膜中心動脈および眼動脈が硬化することなどが考えられるが、これらの血管の血流変化に関する報告はこれまでにない。

今回の検討の結果、測定した各動脈ともに、治療前と治療後でVmeanとRIにはそれぞれ有意差はなかった。以上のことから、低線量放射線照射の眼循環に対する明らかな影響はないと考えられた。

文献

- 1) Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB : Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy : a pilot study. Br J Ophthalmol 77 : 265 - 273, 1993
- 2) 松橋英昭・高橋大介・野田康子・他 : 加齢性黄斑変性における脈絡膜新生血管に対する低線量照射療法. 日眼会誌 100 : 803 - 809, 1996
- 3) 谷口朋子・万代道子・本庄 恵・他 : 加齢黄斑変性症に対する放射線治療. 臨眼 50 : 1821 - 1826, 1996
- 4) 高木史子・森 秀夫・芥田敬三・他 : 加齢黄斑変性症に対する放射線治療. 臨眼 52 : 488 - 492, 1998
- 5) 万代道子・高橋政代・宮本秀樹・他 : 加齢黄斑変性に対する放射線治療の長期経過. 臨眼 52 : 567 - 571, 1998
- 6) Archer DB, Amoaku WMK, Gardiner TA : Radiation retinopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. Eye 5 : 239 - 251, 1991
- 7) Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al : Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation : analysis of time-dose factors. Int J Radiation Oncology Biol Phys 30 : 755 - 763, 1994
- 8) Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al :

Radiation retinopathy after external-beam irradiation : analysis of time-dose factors. Int J Radiation Oncology Biol Phys 30 : 765 - 773, 1994

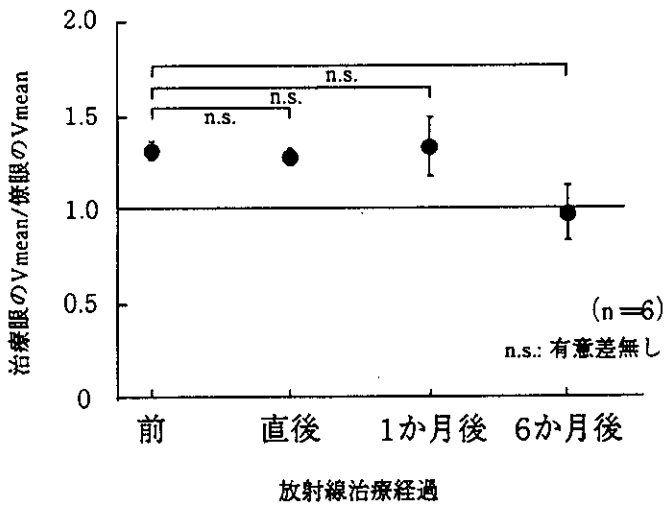


図 1 a 短後毛様動脈の Vmean

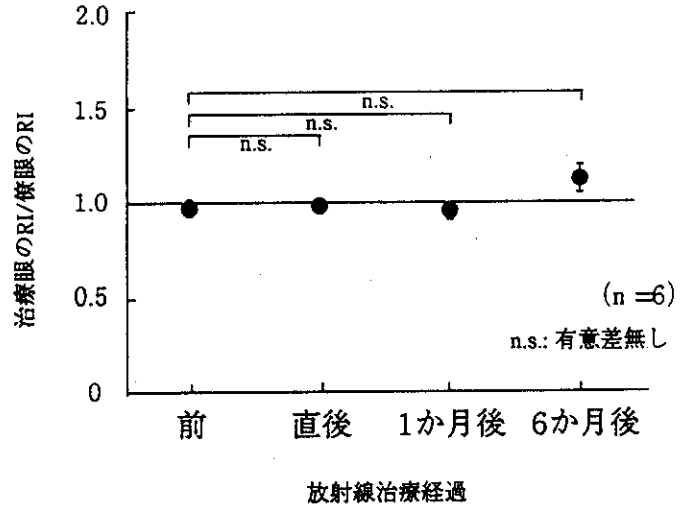


図 1 b 短後毛様動脈の RI
(縦軸は、(治療眼) / (僚眼)。
横軸は時間経過を表す)

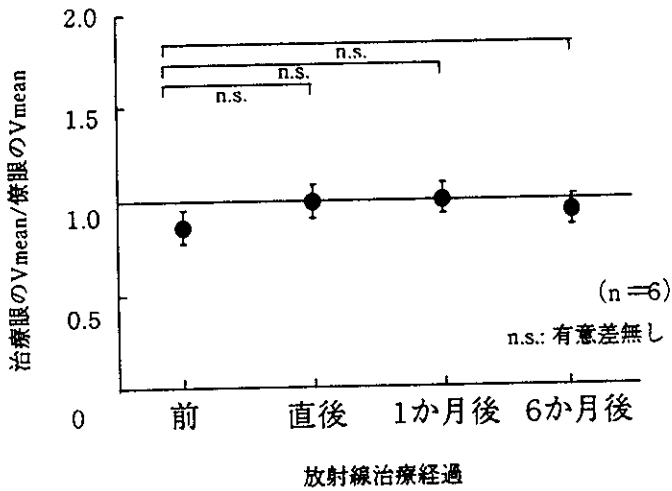


図 2 a 網膜中心動脈の Vmean

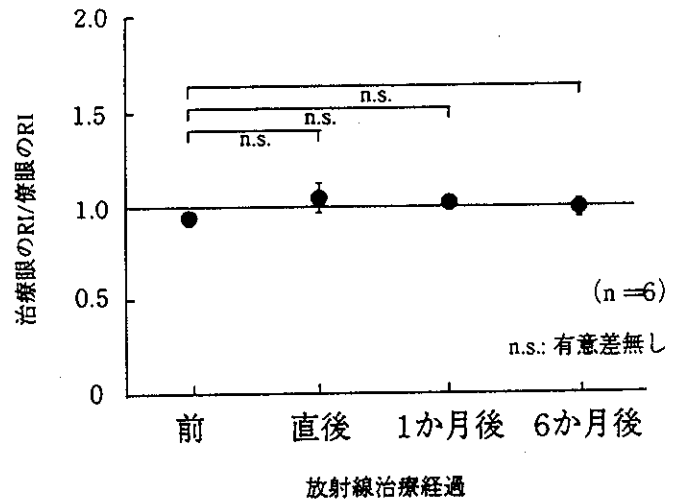


図 2 b 網膜中心動脈の RI
(縦軸は、(治療眼) / (僚眼)。
横軸は時間経過を表す)

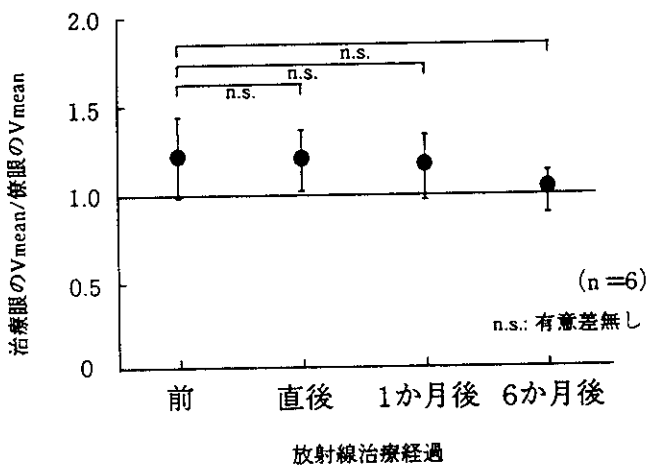


図 3 a 眼動脈の Vmean

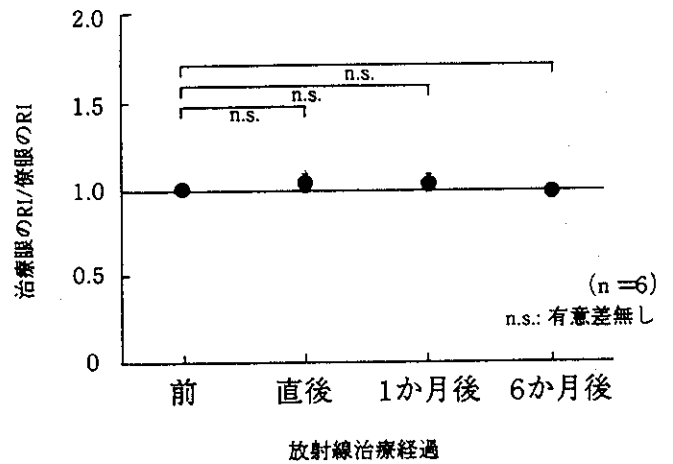


図 3 b 眼動脈の RI
(縦軸は、(治療眼) / (僚眼)。
横軸は時間経過を表す)

小型脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性への放射線療法

Radiation Therapy for Small Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration

松橋英昭¹⁾, 野田康子¹⁾, 高橋大介¹⁾, 真里谷 靖²⁾

1) 弘前大学医学部眼科学教室, 2) 弘前大学医学部放射線医学教室

Hideaki Matsushashi¹⁾, Yasuko Noda¹⁾, Daisuke Takahashi¹⁾, Yasushi Mariya²⁾

1) Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

2) Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine

抄録

中心窩下または近傍に1乳頭面積以下の小型の脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性に対して行った放射線療法の効果を検討した。治療群14例14眼に対して総標的線量10~20Gyを5~10回に分け照射し、平均22か月経過観察した。同様の条件を満たし無治療で平均18か月観察された10例10眼を対照群とした。眼底および血管造影所見について治療前と12か月後を比較し、治療群は改善7眼(50%),不変1眼(7%),悪化6眼(43%),対照群は改善1眼(10%),不変2眼(20%),悪化7眼(70%)であり、両群間の差は有意であった。視力については治療群は改善4眼(29%),不変6眼(43%),悪化4眼(29%),対照群は改善0眼(0%),不変6眼(60%),悪化4眼(40%)であり、両群間に有意差はなかった。本療法は、必ずしも視力の改善には結びつかないものの、眼底および血管造影所見上は小型の脈絡膜新生血管の抑制に有効である。

キーワード:放射線療法, 脈絡膜新生血管, 加齢黄斑変性

We evaluated radiation therapy for age-related macular degeneration with subfoveal or juxtafoveal choroidal neovascularization smaller than or equal to 1 disc area. Fourteen eyes received a total radiation dose of 10~20 Gy in 5~10 fractions. The mean follow-up time was 22 months. Ten eyes in a control group were followed for average of 16 months without any treatment. As of 12 months follow-up, funduscopy and angiographic findings had improved in 7 eyes (50%), were unchanged in 1 eyes (7%) and deteriorated in 6 eyes (43%) among the treated patients, while these findings had improved in 1 eye (10%), were unchanged in 2 eyes (20%) and had deteriorated in 7 eyes (70%) among the control patients and there was a statistically significant difference by Mann-Whitney U test between the two groups. Visual acuity improved in 4 eyes (29%), was unchanged in 6 eyes (43%) and declined in 4 eyes (29%) among the treated patients, while it improved in none of the eyes (0%), was unchanged in 6 eyes (60%), and had declined in 4 eyes (40%) among the control patients and the difference between the two groups was not statistically significant. These results suggested that radiation therapy had an inhibitory effect on small choroidal neovascularization on funduscopy and angiography, however, the efficacy for the visual prognosis was not always identified.

Key words: Radiation therapy, Choroidal neovascularization, Age-related macular degeneration

緒言

中心窩に脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: 以下, CNV) を有する加齢黄斑変性に対して, 網膜組織の健常部分を可及的に保存しつつCNVを退縮させるような新しい治療法が現在求められている。低線量照射療法はその可能性の一つに挙げられるが, 過去の報告^{1)~8)}の多くは症例数および観察期間が不十分である一方, 最近では

本法に対し否定的な結果も報告⁹⁾されている。我々はこれまで, 光凝固および手術の適応とならない視力良好例やCNVの小さな症例を主な対象として本法を実施してきた。未だ症例数は少ないものの, これらの治療成績を評価するために, 眼底および血管造影所見と視力の経過について統計学的検討を行った。

対象と方法

本療法の適応条件は1) 年齢50歳以上, 2) 中心窩下または傍中心窩に位置し, 大きさが1乳頭領域 (disc area : 以下, DA) 以下のCNV, 3) 滲出性病変, 4) 光凝固非適応例, すなわち, 視力が0.2以上かまたはCNVの境界が不鮮明な症例, および光凝固を拒否した症例, 5) 文書によるインフォームドコンセントである. 一方, 除外項目は1) 萎縮期および瘢痕期病巣, 2) 虚血性網膜疾患の合併例, 3) 他の黄斑疾患および視神経萎縮である. 1994年1月から約4年間に, 14例 (男性10例, 女性4例) 14眼に本療法を行い, 脱落または終了まで7~36か月 (平均22か月) 経過観察した. 照射は10MVのリニアックX線を用い, 斜め側方からの固定一門照射で水晶体への照射を回避し, 眼底後極部が線量分布の90%領域に含まれるようにした. 1回2Gy (週5回) に分割し, 12例に対して総標的線量14Gyを照射した. 1例には計20Gyを1照射し, 残りの1例では計10Gyを終了した時点で流行性角結膜炎を発症したために照射を中断した. 対照群として, 治療群と同様の条件を満たし, 1993年より無治療で経過観察された症例10例 (男性9例, 女性1例) 10眼, 年齢55~83歳 (平均68歳) について検討した. 観察期間は12~36か月 (平均18か月) である. ただし, 両群の振り分けの無作為化は特に行ってない.

結果

全症例の経過を表1, 2に示す. 治療前と12か月後の眼底および血管造影所見を比較し, 5段階 (順位1: CNVの退縮, 順位2: 滲出性変化の減少, 順位3: 不変, 順位4: 滲出性変化の増加, 順位5: CNVの増大) で評価した. 所見の悪化が確認されレーザー光凝固または硝子体手術が行われた時点で治療から脱落したが, 12か月より前に脱落した症例については脱落直前の所見と比較して判定した. 後述の視力についても同様である. その結果, 治療群では順位1と順位2を合わせた7眼 (50%) が改善し, 順位3の不変が1眼 (7%), 順位4と順位5を合わせた6眼 (43%) が悪化した. 対照群では改善が順位2の1眼 (10%), 不変が順位3の2眼 (20%), 悪化が順位4と順位5を合わせた7眼 (70%) であり, 両群間の差はMann-Whitney U検定で危険率 $P=0.05$ と有意であった (表3). 長期経過については, 治療群では12か月までに4眼が脱落した. また, 24か月で2眼, 36か月後に1眼が脱落したが, これらは12か月の時点ですでに軽度悪化と判定された症例である. 12か月で改善であった7眼のうち4眼は, 36か月の長期観察でも良好な状態を保ち, 残りの3眼中2眼も観察期間は短いが経過良好である. 一方, 対照群では12か月までに6眼が順位5と判定され, 4眼にレーザー光凝固が

行われ, 残り2眼は治療不能として脱落した. 視力はLogMAR (the logarithm of the minimal angle of resolution) に換算し, 観察開始時と12か月後を比較して, LogMAR0.3以上の減少を改善, 0.3以上の増加を悪化, その間を不変と判定した. 治療群は改善4眼 (29%), 不変6眼 (43%), 悪化4眼 (29%), 対照群では改善0眼, 不変6眼 (60%), 悪化4眼 (40%) であったが, 両群間に有意差はなかった (表4). 治療群の経過中に, 放射線による角結膜炎および白内障は見られず, 2眼において黄斑外に小さい網膜出血が見られたが, その後の経過観察で消失した.

考按

今回の研究は両群の振り分けの無作為化を行っていない試験的なものであるが, 12か月後における眼底所見の比較で, 対照群は70%が悪化したのに対し治療群では50%の症例が改善し, 両群間に統計学的有意差が認められた. しかし, 視力については両群とも不変例が多く有意差はなかった. したがって, 放射線療法は眼底所見上はCNVの抑制に有効であるものの, その効果は必ずしも視力に反映されないことが示された. 今後, 手術やレーザー光凝固の行いにくい初期病巣を対象として, 統計学的に確かな方法によって多数例の検討を行えば, 視力への有効性が検出される余地はあると考えている.

文献

- 1) Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 77: 265-273, 1993.
- 2) Bergink GJ, Deutman AF, van den Broek JFCM, van Daal WAJ, van der Maazen RWM: Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232: 591-598, 1994.
- 3) Finger PT, Berson A, Sherr D, Riley R, Balkin RA, Bothworth LJ: Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 103: 878-889, 1996.
- 4) 松橋英昭, 高橋大介, 野田康子, 真里谷 靖, 樽澤信子, 吉本弘志, 他: 加齢性黄斑変性における脈絡膜新生血管に対する低線量照射療法. *日眼会誌* 100: 803-809, 1996.
- 5) 張野正誉, 大島佑介, 辻川 薫, 呉 雅美, 杉本 清, 村山重行, 他: 加齢性黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管に対する放射線療法. *日眼会誌* 101: 341-348, 1997.

6) Hollick EJ, Goble RR, Knowles PJ, Ramsey MC, Deutsch G, Casswell AG: Radiotherapy treatment of age-related subfoveal neovascular membranes in patients with good vision. Eye 10: 609-616, 1996.

7) 万代道子, 高橋政代, 宮本秀樹, 広芝直子, 木村英也, 小椋祐一郎, 他: 加齢黄斑変性症に対する放射線治療の長期経過. 臨眼 52: 567-571, 1998.

8) Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burkle K, Mendelsohn M, et al: External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. Ophthalmology 105: 24-30, 1998.

表 1 治療群の臨床経過

症例	年齢/性	病期*	脈絡膜新生血管 (CNV)の位置	CNVの性状**	ICG所見†	視力の経過 前/12か月‡/最終	眼底の経過¶ (12か月‡)	最終観察 (月)
1	64/♂	SRD	中心窩下	O	FS	0.1 / 0.05 / 0.01	順位 4	36
2	62/♂	SRD	傍中心窩	O	FS 多発	0.08 / 0.8 / 1.2	順位 1	39
3	74/♀	SRD	中心窩下	O	FS 多発	0.05 / 0.05 / 0.05	順位 4	12
4	71/♂	SRD	傍中心窩	C	比較的大きなFS	0.3 / / / 0.05	順位 5	10
5	66/♂	SRD	中心窩下	O	FS 多発	0.3 / 0.3 / 0.6	順位 1	36
6	62/♂	SRD	中心窩下	O	FS	0.6 / 0.6 / 0.6	順位 2	36
7	69/♂	SH	中心窩下	O	陰性	0.09 / 0.2 / 0.2	順位 2	36
8	60/♂	PED	中心窩下	O	FS 多発	0.3 / 0.1 / 0.08	順位 4	24
9	80/♂	SRD	中心窩下	O	FS 多発	0.07 / 0.1 / 0.04	順位 2	24
10	53/♀	SH	傍中心窩	O	FS	0.5 / 1.0 / 1.0	順位 2	12
11	61/♂	SRD	中心窩下	O	FS	0.8 / 0.2 / 0.2	順位 3	12
12	66/♂	SRD	中心窩下	O + C	FS 多発	0.01 / 0.02 / 0.02	順位 1	12
13	68/♀	DL	中心窩下	O + C	比較的大きなFS	0.06 / / / 0.08	順位 5	7
14	54/♀	SRD	中心窩下	C	比較的大きなFS	0.3 / 0.2 / 0.2	順位 5	12

*SRD=漿液性網膜剥離, PED=網膜色素上皮剥離, SH=網膜下出血, DL=円板状病巣, **O=occult CNV, C=classic CNV

†ICG=インドシアニングリーン蛍光眼底造影, FS (focal spot)=ICG上の大きさ1DA以下の過蛍光, ‡12か月より前に脱落した症例では脱落直前の所見を代用, ¶順位の定義は本文を参照

表 2 対照群の臨床経過

症例	年齢 / 性	病期*	脈絡膜新生血管 (CNV)の位置	CNVの性状**	ICG 所見†	視力の経過 前 / 12か月 † / 最終	眼底の経過 † (12か月 †)	最終観察 (月)
101	56 / ♂	SRD	中心窩下	O	FS	0.2 / 0.3 / 0.2	順位 4	36
102	74 / ♀	DL	中心窩下	C	FS	0.2 / 0.2 / 0.2	順位 5	12
103	70 / ♂	SH	中心窩下	O	FS 多発	0.04 / c.f. / c.f.	順位 5	11
104	71 / ♂	SH	中心窩下	O	施行せず	0.3 / 0.1 / 0.1	順位 3	16
105	74 / ♀	SRD	中心窩下	O	陰性	0.4 / 0.2 / 0.09	順位 5	24
106	55 / ♂	SH	中心窩下	C	FS	0.09 / 0.03 / 0.03	順位 5	12
107	58 / ♂	SH	中心窩下	O	陰性	0.6 / 0.4 / 0.4	順位 5	12
108	59 / ♂	SRD	中心窩下	O + C	FS	0.2 / 0.2 / 0.6	順位 2	30
109	66 / ♂	VD	中心窩下	O	FS	0.08 / 0.1 / 0.1	順位 3	14
110	84 / ♂	SRD	中心窩下	O	FS	0.04 / 0.03 / 0.03	順位 5	15

*SRD=漿液性網膜剥離, VD=血管新生ドルーゼン, SH=網膜下出血, DL=円板状病巣, **O=occult CNV, C=classic CNV
 †ICG=インドシアニングリーン蛍光眼底造影, FS (focal spot)=ICG上の大きさ1DA以下の過螢光, ‡12か月より前に脱落した症例では脱落直前の所見を代用, † 順位の定義は本文を参照

表 3 眼底所見の変化 (12か月後*)

	治療群の眼数 (%)		対照群の眼数 (%)	
順位1: CNVの縮小	3	(21)	0	(0)
順位2: 滲出性変化の減少	4	(29)	1	(6)
順位3: 不変	1	(7)	2	(13)
順位4: 滲出性変化の増加	3	(21)	1	(19)
順位5: CNVの増大	3	(21)	6	(63)

P=0.05

P値はノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定による
 *12か月より前に脱落した症例では脱落直前の所見を代用

表 4 視力の変化 (12か月後*)

	治療群の眼数 (%)		対照群の眼数 (%)	
改善 (≤ -0.3 LogMAR)	4	(29)	0	(0)
不変 ($-0.3 < \text{LogMAR} < 0.3$)	6	(43)	6	(60)
悪化 (≥ 0.3 LogMAR)	4	(29)	4	(40)

P=0.22

P値はノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定による
 *12か月より前に脱落した症例では脱落直前の所見を代用

加齢黄斑変性に対する放射線治療の長期経過

万代道子、高橋政代、小椋祐一郎

Long Term Effects of radiation therapy on Choroidal Neovascularization in Patients with Age-Related Macular Degeneration. Michiko Mandai, Masayo Takahashi, Yuichiro Ogura

抄録

加齢黄斑変性の黄斑下脈絡膜新生血管に対する放射線治療の3年の長期経過を報告する。6ヶ月以内に悪化傾向のみられた58歳以上の症例で、蛍光造影で証明された黄斑部にかかる新生血管板に対し、10Gy (2Gy x 5日間)、20Gy (2Gy x 10日間)を各々15眼に照射し、同条件をみたす無治療症例15眼とretrospectiveに比較した。3年間の経過中血管板が初期の状態より1度でも悪化したものは悪化群として、20Gy照射群では有意に血管板の改善がみられた。また、視力0.1以上の維持率として比較すると、20Gy照射群では治療3年後においても有意に視力が維持されていた ($P < 0.01$)。治療群において、3年間の経過観察で、放射線治療によると思われる副作用は特にみられなかった。

緒言

加齢黄斑変性の黄斑下の脈絡膜新生血管は、境界明瞭ないわゆるclassic typeに対しては光凝固治療の有効性が報告されているものの、その治療適応となる症例は極一部である。1994年のChakravarthyらの報告以来(1)、加齢黄斑変性の黄斑下脈絡膜新生血管に対する放射線治療は欧米諸国及びわが国においても追試検討されており(2-6) 現在も厚生省での無作為試験が進行中である。京都大学黄斑外来では、1994年より加齢黄斑変性の黄斑下脈絡膜新生血管に対し10Gy、20Gyの2種類の線量を用いて放射線治療を行ってきたが(7-10)、今回その初期治療群の3年の長期経過及び安全性についてまとめた。

対象と方法

1994年4月以降、京都大学黄斑外来にて加齢黄斑変性と診断された症例のうち、以下の条件をみたすものに放射線治療をおこなった。1) 過去6ヶ月以内に自覚的、あるいは他覚的に増悪傾向のみられたもの2) 蛍光眼底造影検査にて黄斑下に新生血管がかかると判断されたもの3) 光凝固により視力低下が必須と判断された症例、またはoccultな要素を含み、光凝固困難と判断された症例4) 58歳以上で、放射線網膜症や白内障、眼窩腫瘍など治療後の副作用の可能性について説明の上で患者側の同意が得られたもの

今回治療後の長期経過観察が可能であった治療対象者は、10Gy照射眼が15眼、20Gy照射眼が15眼である。対照群としては、放射線治療を始める前の黄斑外来受診者より上記と同様の条件を満たす症例を後ろ向きにさかのぼって連続的に選出した。これらの症例は15眼で、治療群、対照群の治療背

景は表1にまとめた。加齢黄斑変性の予後に関与する因子としてclassicの血管板の有無が重要であると思われたため、ここでは従来のように血管板をclassicかoccultかの2者に分類するのではなく、classicの血管板を有する症例と、occult血管板のみの症例として表記した。また、血管板の大きさについては、特にoccultのものではインドシアニングリーンを用いた造影検査を合わせて行い、大まかに、1乳頭面積以内の小さいもの、1乳頭から3.5乳頭面積の中型のもの、3.5乳頭面積を越える大型のもの3つに分類した。

経過観察期間は3年であるが、治療を受けた者のうち5人は18ヶ月で来院がなくなったが、そのうち4眼は既に悪化していたため悪化群としてその時点のデータで集計、1眼はドライになっていたため瘢痕化改善群として集計に加えた。放射線照射法は、以前にも述べたとおり(7-10)、CTシミュレーションを用い、6MVのX線を側方より後方10度から照射した。この方法で、黄斑領域には照射線の約95%以上が集中することになる。10Gy照射では1日2Gyを連続5日間、20Gy照射では1日2Gy連続5日間/週を連続2週でおこなった。

結果

未治療群においてはエントリー後自然寛解した症例は1例のみで、他は前例エントリー時より一旦血管板が拡大した。治療群のうち、一旦は改善傾向がみられても、その後再燃し、経過観察期間中に1度でも治療前の状態より悪化したものは悪化群として評価し、治療群と対照群の最終評価を比較したものを図1に示す。改善(瘢痕化、改善)、不変、悪化(悪化、無効)の3群に分けて評価すると、20Gy照射群では未治療群より有意に良好な結果がえら

れた(カイ2乗検定、 $P < 0.05$)。

次にそれぞれの群の視力変化を経時的に示す(図2)。視力変化については、Macular Photocoagulation Study Groupの採用する評価法に準じ、visual angle(視力表視力の逆数)が倍以上となったものを悪化、半分以下となったものを改善とした。時間経過と共に視力悪化群が増加したが、治療2年後で、20GY照射群と未治療群の間では有意な差がみられた($P < 0.05$)。更に、各群の視力分布を0.5以上、0.1以上0.5未満、0.1未満にわけて経時的に図3に示す。やはり時間経過と共に0.1未満となる症例が増加したが、0.1を越える視力の維持率で比較すると、20GY照射群では対照群と比較して1年後及び3年後に有意に高かった($P < 0.01$)。また、今回の検討症例においては、occultのみの症例と、classicを伴う症例の間で特に視力予後に差はなかった。また、治療有効と判断された20GY照射群については、血管板のタイプや大きさと治療効果の間に特に相関はみられなかった。

考察

放射線治療効果の3年の長期経過についてまとめた。今回の経過観察期間中に、特に治療が原因と思われるような白内障の進行、網膜症の発症、重篤なドライアイや視神経障害といった副作用はみられなかった。治療群においても、視力については経時的に低下傾向がみられたものの、血管板に対する治療効果及び視力維持効果からみて20GY照射は一応有効であったと判断されよう。もっとも延命効果ということになると、特に前向きは無作為試験でなければ結論はだせないで、それについては今後の他施設における無作為試験の結果がまたれるところである。

今回の我々の経験では、特に血管板のタイプや大きさによって治療効果が異なるという印象はなかった。classic要素を主体とするものでは手術や光凝固等も適応となりうる考えると、classic要素を伴うoccultタイプの血管板というのが、現在のところ他に治療法が無く、予後も不良という点で、放射線治療の良い適応と考えることもできる。どのような症例で放射線治療の効果がみられるのかということに関しては、今後のより詳細な検討が望まれる。

文献

- 1)Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teltherapy: a pilot study Br J Ophthalmol 77:265-273,1993
- 2)Chakravarthy U, Gardiner TA, Archer DB, et al.: A light microscopic and

autoradiographic study of non-irradiated and irradiated ocular wounds. Curr Eye Res 8:337-348,1989

- 3)Chakravarthy U, Biggart JH, Gardiner TA, et al.: Focal irradiation of perforating eye injuries: minimum effective dose and optimum time of irradiation. Curr Eye Res 8:1241-1250, 1989

- 4)Archer DB, Amoaku WMK, Gardiner TA. Radiation retinopathy, clinical histological and ultrastructural correlations. Eye 5:239-251, 1991

- 5) Bergink GJ, Deutman AF, van den Broek JFCM, et al: Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 32:591-598,1994

- 6)Hart PM, Archer DB Chakravarthy U: Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy. Br J Ophthalmol 79:562-568,1995

- 7)谷口朋子・万代道子・本庄恵・他: 加齢黄斑変性症に対する放射線治療. 臨眼 50:1821-1826, 1996

- 8) 本庄恵・万代道子・広芝直子・他: 加齢黄斑変性での低線量放射線照射に対する新生血管板の早期反応. 臨眼 51:1563-1539, 1997

- 9) Keisuke Sasai, Rumi Murata, Michiko Mandai, et al: Radiation therapy for ocular choroidal neovascularization (phase I/II): preliminary report. Int J Radiation Oncology Biol Phys 39:173-178,1997

- 10) 万代道子、高橋政代、宮本秀樹、広芝直子、木村英也、小椋祐一郎、本田孔士、笹井啓資。加齢黄斑変性に対する放射線治療の長期経過 臨眼 52:567-571, 1998