

## 回帰分析、重回帰分析)

ERMでは、重回帰分析の結果 ( $R^2=0.224$ 、 $p<0.0001$ )、術前logMAR視力 ( $p=0.0032$ )に有意差をみとめた(表1)。

MHでは、重回帰分析の結果 ( $R^2=0.396$ 、 $p<0.0001$ )、術前logMAR視力( $p=0.0070$ )、円孔径( $p=0.0114$ )に有意差をみとめた。

AMDでは、重回帰分析 ( $R^2=0.273$ 、 $p=0.0066$ )の結果、術前logMAR視力( $p=0.0296$ )、期間( $p=0.0335$ )に有意差をみとめた。

### 2) 術前・術後最高視力の分布(箱ヒゲ図)

ERMでは術前視力の中央値は0.3(平均値は0.27)、術後最高視力の中央値は0.7(平均値は0.54)であり、術後視力は有意に改善( $p<0.0001$ )していた(図1a)。MHでは術前視力の中央値は0.1(平均値は0.13)、術後最高視力の中央値は0.4(平均値は0.37)であり、術後視力は有意に改善( $p<0.0001$ )していた(図1b)。AMDでは術前視力の中央値は0.09(平均値は0.08)で、術後最高視力の中央値は0.2(平均値は0.19)で、術後視力は有意に改善( $p<0.0001$ )していた(図1c)。

### 3) 術前・術後最高視力の比較

術後0.5以上の頻度は、ERMで31%から70% ( $P<0.0001$ )へ、MHで4%から45% ( $P<0.001$ )へ、AMDで3%から22% ( $P=0.0021$ )へと有意に増加していた。術後0.5以上の頻度は、術前視力が良好な症例が多いERMで最もよく、次にMH、AMDの順であった。AMDでは、術前視力が0.1未満の症例が58%と多くみとめられ、術後においても22%を占めていた(図2 a.b)。

### 4) 視力改善の頻度

3疾患の視力改善の頻度を、logMAR視力を用いて比較した。視力改善の頻度は、ERM59%、MH78%、AMD69%の症例に得られた。一方、視力が悪化する頻度は、ERM2%、MH0%、AMD7%と3疾患とも低率であった(図3)。

### 5) 術後に視力を維持・改善できるための術前視力

術前logMAR視力と術後最高logMAR視力の相関直線と $Y=X$ の交点を算出した。ERMでは、相関直線 ( $Y=0.026+0.424X$ 、 $R^2=0.232$ 、 $P<0.0001$ )との交点は0.045(小数視力は約0.9)であった(図4a)。MHでは、相関直線 ( $Y=-0.081+0.581X$ 、 $R^2=0.230$ 、 $P<0.0001$ )との交点は0.19(小数視力は約0.6)であった(図4b)。AMDでは、相関直線 ( $Y=0.273+0.408X$ 、 $R^2=0.172$ 、 $P=0.0011$ )との交点は0.53(小数視力は約0.3)であった(図4c)。

## 考按

黄斑手術の術後視力には、多くの術前要因が関与

することがすでに報告<sup>1) 8) 7) 9) 10)</sup>されている。しかしながら、術後視力との相関には術前要因どうしが互いに関連し合っているため、今回の分析の結果を比較しても分かるように、単回帰分析では限界がある。重回帰分析では術後最高logMAR視力との相関は、ERMでは術前logMAR視力、MHでは、術前logMAR視力、円孔径、AMDでは、術前logMAR視力、期間に認められた。したがって、いずれの疾患でも術前視力が術後最高視力を予測するのに、最も良い指標になるという結果であった。

3疾患の術後最高logMAR視力を比較してみると、視力改善の頻度は、ERMで59%、MHで78%、AMDで69%の症例に得られ、視力悪化の頻度は、ERMで2%、MHで0%、AMDで7%といずれも低率であった。術前logMAR視力に比べて、術後最高logMAR視力は3疾患とも有意に改善し、術後視力0.5以上の頻度は、ERMで31%から70%へ、MHで4%から45%へ、AMDで3%から22%へと有意に増加していた。しかし術後最高視力は、ERMでは平均値0.54、MHでは平均値0.37、AMDでは平均値0.19とAMDで最も低くかった。またERMやMHでは、術前視力が0.1未満の症例が5%と20%、術後0.1未満の症例がいずれも1%なのに比べて、AMDでは、術前視力が0.1未満の症例が58%と多く、術後においても22%を占めているという問題があることが明らかとなった。AMDでは、これらの症例を減少させるのが今後の課題であると考えられる。

術後に視力を維持・改善できるための術前視力を求めるために、術前視力と術後最高視力の相関直線と $Y=X$ の交点を算出した。ERMでは視力0.9、MHでは視力0.6、AMDでは視力は0.3であった。これらの結果から、ERMでは術前視力0.9以下の症例を選択すれば、術後に視力の維持改善ができるということになる。このことは術前視力1.2の症例が、2段階小数視力が低下し、0.9以下になれば適応基準となることを示しており、妥当な結果であると考えている。一方、変視症が強く、1.0以上の視力で手術を希望する患者には、術後に視力が低下する可能性があることを十分説明する必要があるといえる。次に、MHの視力予後から治療方針を考えてみると、全層黄斑円孔のみを手術対象としたため術前視力は全例0.6以下であったにもかかわらず、術前視力0.6以下が手術基準となるという結果であった。このことは全層黄斑円孔を手術対象とした場合、術後に全ての症例で術前視力が維持・改善できる可能性があることを示しており、著者らの適応基準は妥当であったと考えた。最後に、AMDの視力予後から治療方針を考えてみると、術前視力0.3以下の症例を選択すれば術後に視力の維持改善ができるという結果であった。手術初期には、術前視力0.4以上の症例に対して

も手術を行ったが、これらの症例では術後視力が低下する可能性があるため、今後は術前視力0.3以下を手術適応とするのが妥当であると考えている。

文献

1. 川久保洋、湊ひろみ、島田宏之、他：特発性黄斑部網膜上膜の手術予後に影響する因子、眼紀 45：1270-1275、1994。  
 2. 荻野誠周、館奈保子、半田嘉久、他：黄斑円孔に対する硝子体手術手術の成績、臨眼 48：1475-1480、1994。  
 3. 島田宏之：中心窩脈絡膜新生血管膜摘出術、眼科 41：1023-1033、1999。  
 4. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS: Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. Ophthalmology 101: 1384-1396,1994.

5. 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.  
 6. Loewenstein A, Sunness JS, Blessler NM, Marsh MJ, Juan AE Jr: Scanning laser ophthalmoscope fundus perimetry after surgery for choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 125:657-665, 1998.  
 7. 荻野誠周、渥美一成、栗原秀行、塩屋美代子、西村晋：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。  
 8. 遠藤敬子、佐藤幸裕、川久保洋、他：特発性黄斑上膜手術前後の立体視機能、眼科手術 227-230、1998。  
 9. 荻野誠周：黄斑円孔の手術成績、日眼会誌 99：938-944、1995。  
 10. 川久保洋、佐藤幸裕、赤井公美子、他：全層黄斑円孔手術の有用性、眼科 39：637-641,1997。

表1：術後最高視力に影響する術前要因（重回帰分析、単回帰分析）

ERM術前要因	重回帰分析 p 値	単回帰分析 p 値 (R値)
術前logMAR視力	0.0032	<0.0001 (0.481)
年齢	0.1557	0.0157 (0.217)
中心窩感度	0.3606	0.0032 (0.311)

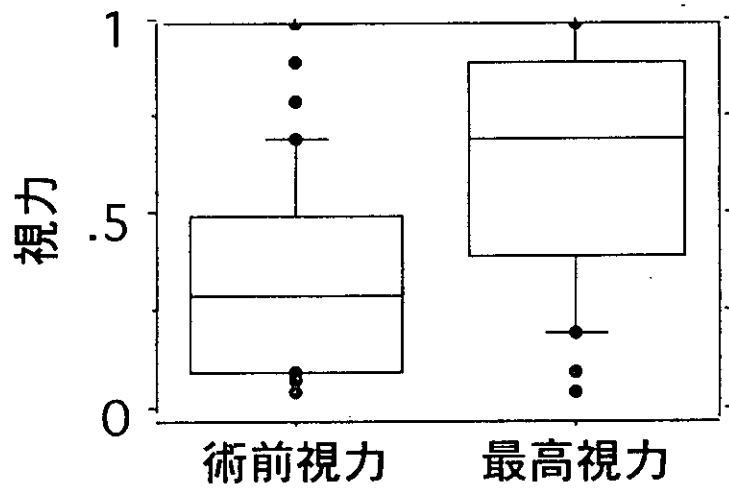
  

MH術前要因	重回帰分析 p 値	単回帰分析 p 値 (R値)
術前logMAR視力	0.0070	<0.0001 (0.479)
円孔径	0.0114	<0.0001 (0.476)
期間	0.0654	0.0809 (0.204)
年齢	0.1268	0.0491 (0.230)
stage	0.5814	0.1910 (0.154)
固視点感度	0.7839	0.0189 (0.282)

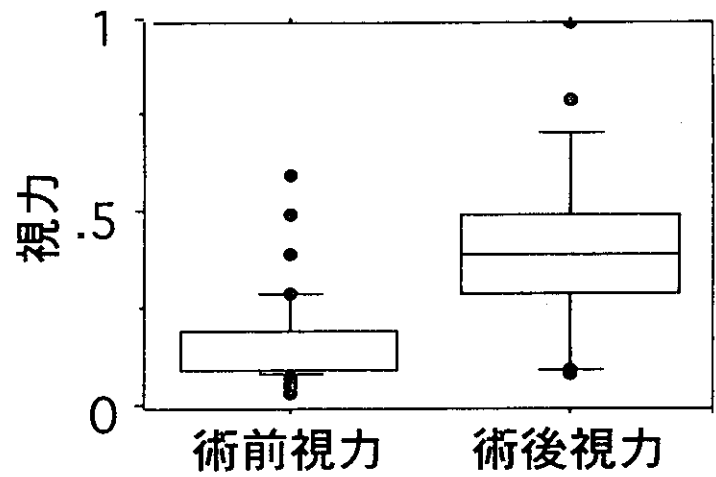
  

AMD術前要因	重回帰分析 p 値	単回帰分析 p 値 (R値)
術前logMAR視力	0.0296	0.0011 (0.415)
期間	0.0335	0.0041 (0.368)
平均網膜感度	0.5122	0.0191 (0.315)
血管膜径	0.8507	0.0521 (0.254)
年齢	0.5628	0.3277 (0.130)

a: ERM



b: MH



c: AMD

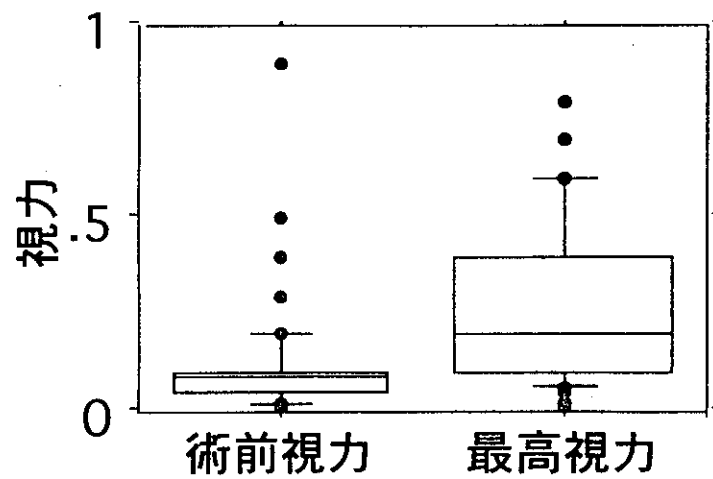


図1：術前・術後最高視力の分布

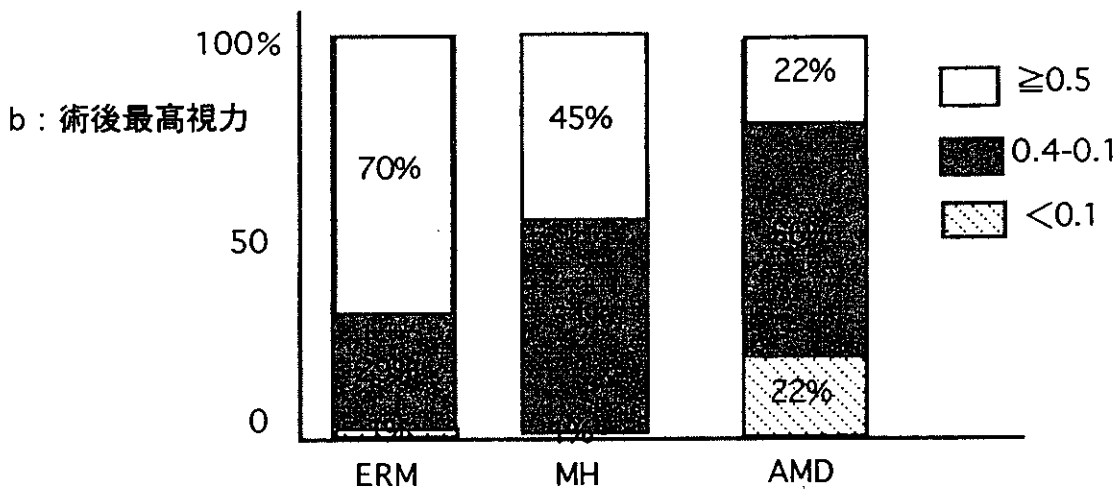
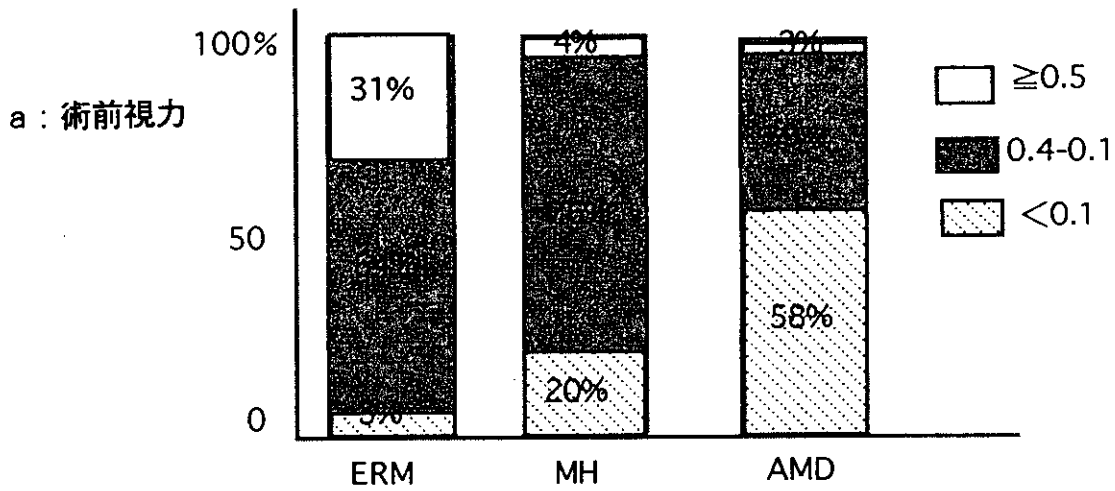


図 2 : 術前・術後最高視力の比較

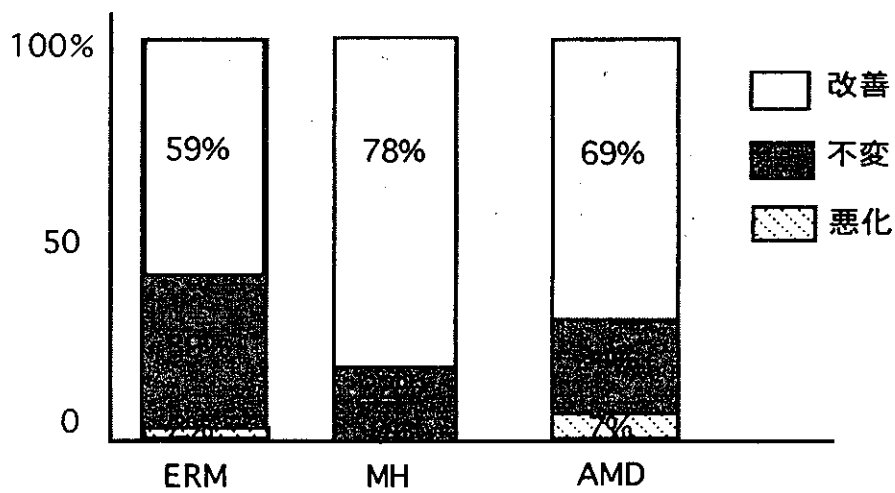
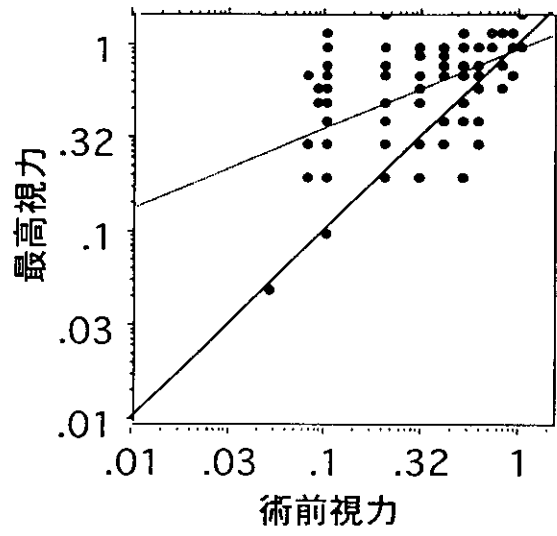
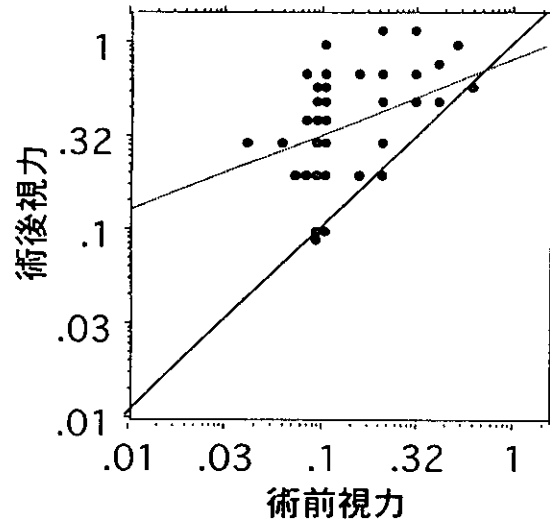


図 3 : 視力改善の頻度

a: ERM



b: MH



c: AMD

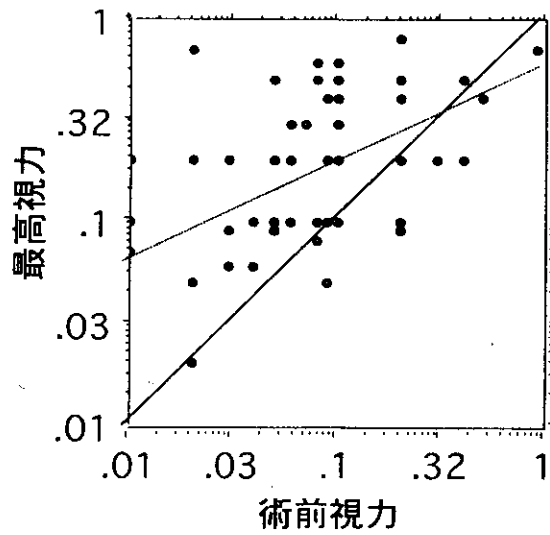


図4：術後に視力を維持・改善できるための術前視力

# 加齢黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管 (CNM) に対する 外科的CNM摘出術とレーザー光凝固成績

Surgical excision versus laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascular membrane  
with age-related macular degeneration

湯沢美都子 李才源 磯前貴子 森隆三郎 島田宏之 (日本大学医学部眼科学教室)  
宇都宮 いづみ (北里大学医学部眼科学教室)

Mitsuko Yuzawa, Takako Isomae, Ryuzaburo Mori, Hiroyuki Shimada  
Department of Ophthalmology, Nihon University

Utsunomiya Izumi Department of Ophthalmology, Kitazato University

## 【抄録】

中心窩の網膜下の初発CNMに対しCNM全体の光凝固を行った56眼(凝固群)とCNM摘出術を行った52眼(手術群)の治療1年後の平均logMAR視力、視力改善の見られた割合、0.1以上の視力の占める割合を比較した。またCNM径が1乳頭径以下とそれより大きい場合に分け、同様の比較をした。

治療前には、両群で、年齢、視力、CNM径に有意差を認めなかった。1年後平均logMAR視力は、手術群が有意に良かったが( $P<0.01$ )、CNM径が1乳頭径以下の場合にのみ有意差がみられた。視力改善は手術群が有意に良かったが( $P<0.01$ )、1乳頭径以下の場合にのみ有意差がみられた。0.1以上の占める割合は有意に手術群が良かったが( $P<0.01$ )、1乳頭径以下の場合にのみ有意差がみられた。中心窩の網膜下に初発したCNMが1乳頭径以下の時には、光凝固よりもCNM摘出術を選択すべきである。

## Purpose:

This study was designed to compare visual acuity after laser photocoagulation versus surgical excision of subfoveal choroidal neovascular membrane (CNM) with age-related macular degeneration (AMD).

## Methods:

We studied 56 and 52 eyes which underwent laser photocoagulation and surgical excision, respectively, for newly formed subfoveal CNM. Eligibility criteria: (1) newly formed subfoveal CNM with well-defined, demarcated borders on fluorescein angiograms, longest diameter of the CNM three disc diameters (DDs) or less, (2) visual acuity of 0.3 or less, (3) a serous retinal detachment and/or subretinal bleeding extending over and around the CNM.

Photocoagulation and excisional surgery were performed using standard techniques.

We compared mean log MAR visual acuity as well as the percentages of eyes showing visual improvement and a visual acuity of 0.1 or better between the two treatment groups at 12 months. The two groups were also compared according to CNM size, ie, one DD or less versus more than one DD.

## Results:

Mean corrected visual acuity ( $P<0.01$ ), the percentage of eyes with improved vision ( $P<0.01$ ) and the percentage with a visual acuity of at least 0.1 ( $P<0.01$ ) at 12 months were better in surgically-treated eyes.

The differences in mean log MAR visual acuity and percentage of eyes with both improved vision and a visual acuity of 0.1 better were only significant for CNM of one DD or less.

## Conclusion:

Post-operative eyes had better visual outcomes, especially for CNMs one DD or less in size. Patients who meet our eligibility criteria, especially those whose CNMs are one DD or less in size, should undergo surgical excision.

キーワード: 加齢黄斑変性症、中心窩脈絡膜新生血管膜、レーザー光凝固、脈絡膜新生血管膜摘出術、視力

米国のMacular photocoagulation Study Groupによって加齢黄斑変性(AMD)のCNMに対するレーザー光凝固後の視力予後は自然経過よりは良好であることが明らかにされているが満足できるものではない<sup>1)</sup>。中心窩CNM除去術は感覚網膜下に発育したCNMに対する治療法として注目されているが、手術によって網膜色素上皮が共に除去されること<sup>2)</sup>、術中の器具の挿入部に一致して萎縮病巣ができること<sup>3)</sup>、網膜色素上皮の抜去部では長期にわたり脈絡膜萎縮が進行することが報告されている<sup>4)</sup>。我々は両治療法を施行した患者の1年後の視力を比較し、その有用性と適応について考案した。

#### 対象および方法

治療の適応は中心窩に初発したAMDの主に感覚網膜下のCNMであり、以下の条件を満たすものとした。すなわち1) 50歳以上、2) 細隙灯顕微鏡検査では網膜色素上皮の上に灰白色病巣があり、感覚網膜下の出血や網膜剥離を伴う3) 網膜色素上皮剥離や色素上皮下出血を認めない4) フルオレセイン蛍光造影で早期には境界明瞭な過螢光が見られ、後期には旺盛な色素の漏れを示す5) 矯正視力0.3以下である。これらを満たすものに対し1991年5月から1995年2月までの45眼は光凝固を行った。1995年3月から1998年6月までには52眼にCNM摘出術を行ったが、手術を希望しなかった11眼には光凝固を行った。各治療を受けた眼の内訳は表1に示した。

レーザー光凝固はCNM全体とその辺縁の健常部200 $\mu$ mの範囲の強凝固した。CNM摘出術は前報<sup>5)</sup>に従って行った。

治療1年後の平均log MAR視力、log MAR視力が0.2以上あがった場合を改善とした時の視力改善の割合、0.1以上の占める割合を光凝固を行った凝固群とCNM摘出術を行った手術群にわけて比較した。またCNMが1乳頭径よりも大きい場合と1乳頭径以下の場合に分けて同様の検討を行った。CNM径は造影早期に見られるCNMを示す過螢光の最長径を乳頭の横径で除したものをを用いた。有意差検定にはunpaired t 検定を用い、0.05未満を有意差ありとした。

#### 結果

治療前の年齢、CNM径、平均log MAR視力は全体、1乳頭径よりも大きい場合、1乳頭径以下で差を認めなかった(図2)。

1年後の全体の平均log MAR視力、視力改善の割合、0.1以上の占める割合はいずれも手術群が有意に良かった。

1乳頭径よりも大きい場合には平均log MAR視力は両群で有意差を認めなかった( $P=0.44$ )。視力改

善の割合は有意に手術群が良好だった( $P<0.01$ )。0.1以上の占める割合には有意差を認めなかった。( $P=0.31$ )。0.3以上は凝固群では3眼9%に見られたが手術群ではなかった。

1乳頭径以下の場合には平均log MAR視力( $P<0.01$ )、視力改善の割合( $P<0.01$ )、0.1以上の占める割合( $P=0.04$ )のいずれもが手術群の方が有意に良好であった。0.3以上の視力は凝固群で2眼8%、手術群で14眼43%に得られた(図3)。

#### 考案

中心窩CNMに対する治療後1年の視力はCNMが1乳頭径以下の場合に平均log MAR視力、視力改善の割合、0.1以上の視力の占める割合のすべてが手術群で有意に良好であった。その理由を考えてみた。正常眼では視力は中心窩で1.2、その周囲で急峻に、その後は緩慢に低下し、視神経乳頭付近では0.1程度になるとされている。中心窩を含む小さなCNMとその周囲200 $\mu$ mの健常網膜を凝固すると凝固部は絶対暗点になり、固視点は絶対暗点辺縁の比較的健常な網膜部に移動する<sup>6)</sup>。一方CNM摘出術ではCNMが存在していた部位で術後固視が可能があると報告されている<sup>7)</sup>。CNMが感覚網膜下に存在していればCNM摘出時に網膜色素上皮が共に抜去されても、その範囲はCNMの大きさをはるかにこえることはないと考えられる。術後網膜色素上皮を欠く部の脈絡膜萎縮が進み二次的に視細胞が障害され、CNMの存在していた部が絶対暗点になり、固視点はその辺縁に移動したとしても凝固に比較し健常部凝固の200 $\mu$ m分だけ中心窩に近くなり、凝固よりも良好な視力が得られると考えられる。

CNMが大きい場合には凝固後には大きな絶対暗点辺縁の視力の悪い部で固視するようになる。一方CNM摘出術ではCNM部の網膜色素上皮や視細胞の障害はすでに進行しており、術後CNMの存在していた部内で良好な視力は得られにくいと考えられる。また術後CNMの存在していた部が絶対暗点になり、その辺縁で固視するとしてもその部位は中心窩から遠いため視力は悪く、健常部凝固の200 $\mu$ mの差は視力に大きな影響を与えないと考えられる。

以上のことから1乳頭径以下の主に感覚網膜下の中心窩CNMでは光凝固よりもCNM摘出術を選択すべきと考えられるが、これを確認するためには無作為前向き臨床試験が必要である。

#### 参考文献

- 1) Macular photocoagulation study group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degenera-

- tion. Arch Ophthalmol. 1994;112:480-488.
- 2) Melberg NS, Thomas MA, Burgess DB. The surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization. Ingrowth site as a predictor of visual outcome. 1995;16:190-195.
  - 3) Tsujikawa M, Sawa M, Lewis JH, et al. Chorioretinal damage caused by the excision of choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 1998;126:348-357.
  - 4) Desai VN, Priore LVD, Kaplan HJ, et al. Choriocapillaris atrophy after submacular surgery in presumed ocular histoplasmosis syndrome. Arch Ophthalmol. 1995;113:409-410.
  - 5) Nakajima M, Shimada H, Sato M, et al. Comparison between indocyanine green angiography and histopathological observation of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. J. Jpan Ophthalmol. 1997;101:504-592.
  - 6) Yuzawa M, Tamakoshi A, Ueha M, et al. Factors influencing visual acuity for subfoveal choroidal neovascularization of exudative age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1996;103:2037-2041.
  - 7) Loewenstein A, Sunnes JS, Bressler NM, et al. Scanning laser ophthalmoscope fundus perimetry after surgery for choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 1998;125:657-665.

図1 対象

	光凝固群 (眼)	手術群 (眼)
1DD*より大	32	20
1DD*以下	24	32
計	56	52

・ 乳頭径



図2 治療前要因

	光凝固群	手術群	P 値
全体			
平均年齢	66.9±9.3	66.0±8.0	0.60
平均CNM径 (DD*)	1.16±0.6	1.02±0.46	0.16
平均log MAR視力	1.17±0.35	1.19±0.40	0.99
1.1乳頭径より大			
平均年齢	68.6±10.1	68.0±7.6	0.8
平均CNM (DD*)	1.54±0.52	1.47±0.40	0.78
平均log MAR視力	1.24±0.32	1.42±0.41	0.09
1.1乳頭径以下			
平均年齢	64.7±7.8	64.8±8.2	0.94
平均CNM (DD*)	0.65±0.16	0.73±0.19	0.11
平均log MAR視力	1.07±0.37	1.04±0.32	0.79

図3 1年後の視力

	光凝固群	手術群	P value
全体			
平均log MAR視力	1.11±0.33	0.87±0.38	<0.01
視力改善	16 (28%)	34 (65%)	<0.01
0.1以上	22 (39%)	33 (63%)	<0.01
1.1乳頭径より大			
平均log MAR視力	1.16±0.33	1.09±0.33	0.40
視力改善	8 (25%)	12 (60%)	<0.01
0.1以上	10 (31%)	9 (45%)	0.31
1.1乳頭径以下			
平均log MAR視力	1.03±0.31	0.73±0.35	<0.01
視力改善	8 (33%)	22 (69%)	0.01
0.1以上	12 (50%)	24 (75%)	0.04

# 加齢黄斑変性 (AMD) のレーザー光凝固の再検討

Re evaluation of laser photocoagulation for choroidal neovascular membrane associated with age-related macular degeneration.

森 隆三郎 湯沢 美都子 (日本大学医学部眼科学教室)

Ryusaburo Mori Mituko Yuzawa

Dept of Ophthalmol, Nihon Univ Sch of Med

## 【抄録】

加齢黄斑変性の中心窩外脈絡膜新生血管 (CNM) に対し、インドシアニングリーン蛍光造影所見を指標にレーザー光凝固した139眼 (IA群) とフルオレセイン蛍光造影所見を指標に光凝固した85眼 (FA群) の成績を比較した。凝固成功は、IA群81%、FA群82%で差を認めなかった。中心窩からCNMまでの距離、CNMの大きさ、病型と凝固成功率の関係は、両群間に差を認めなかった。1年以上経過観察をしたIA群86眼、FA群55眼の最終視力は、IA群では、改善・不変が71%、FA群では、65%であった。IAで中心窩に達していないCNMが認められた場合には、FAで認められた場合と同様積極的に光凝固を行うべきと考えた。

We compared 139 eyes which underwent indocyanine green angiography (ICG)-guided laser photocoagulation (IA group) with 85 eyes that underwent fluorescein angiography (FAG)-guided laser photocoagulation (FA group) for juxtafoveal and/or extrafoveal choroidal neovascular membranes (CNMs) with age-related macular degeneration (AMD). The success rate was 81% in the IA group and 82% in the FA group. The success rates did not differ significantly between the IA and FA groups in terms of the distance between the CNM margin and fovea, CNM size and the types of AMD. Visual acuity was improved or maintained in 71% of the IA group and 65% of the FA group at the final follow-up. ICG as well as FAG-guided laser photocoagulation should be performed for juxtafoveal and/or extra CNM.

キーワード: 加齢黄斑変性、レーザー光凝固、インドシアニンググリーン蛍光造影

## 緒言

中心窩に達していない脈絡膜新生血管(以下CNM)に対し、従来からフルオレセイン蛍光造影(以下FA)を指標にした光凝固が行われてきた。また、近年では、インドシアニンググリーン蛍光造影(以下IA)所見を指標にしたレーザー光凝固も行なわれている。今回、著者らは、中心窩外CNMに対しIAを指標に光凝固を行った場合とFAを指標に光凝固を行った場合との凝固成績を比較し、その有用性を検討したので報告する。

## 対象と方法

対象は、駿河台日本大学病院眼科外来にて平成4年2月から6年間に凝固前にIAとFAを行い、IAあるいは、FA、あるいは、両方で認められた中心窩外CNMに対して光凝固を行い、凝固後4カ月以上経過観察できた229例224眼である。またIA所見を基準に光凝固を行ったIA群は、134例139眼、FA所見を基準に行ったFA群は、84例85眼であった。指標としたCNM像は、IA群では、典型像と後期にのみ過蛍光を示めしたもの、FA群は、典型像を示

したものとし、FA、IAで所見が同様の場合は、FA群とした。年齢は、IA群45~87歳、平均69.6±7.5歳(平均値±標準偏差、以下同様)、FA群51~87歳、平均68.6±7.6歳)、観察期間は、IA群4~95ヶ月、平均25.4±18.9ヶ月、FA群4~84ヶ月、平均25.5±20.0ヶ月で両群間に有意差を認めなかった。凝固は、アルゴン色素レーザーを用いCNM全体を強凝固した。検討項目は、各群の初回凝固3ヶ月の時点の凝固成功率、CNMの位置、大きさ、病型と凝固成功率との関係である。凝固成功は、初回凝固後3カ月にCNMの閉塞が蛍光造影で確認された場合あるいは、出血、滲出の吸収が進みCNMが閉塞していると考えられた場合とした。また、Kaplan-meier法による最終凝固成績の予測、凝固後1年以上経過観察を行った眼の視力についても検討した。視力は、最終時が初診時に比べLogMAR視力で0.2以上上がったものを改善、下がったものを悪化、その間を不変とした。有意差検定は、対応のない検定を用い、統計学的な有意水準は、0.05未満とした。

## 結果

全体の凝固成功率は、IA群113眼81%、FA群70眼82%、1回の凝固のみでCNMが閉塞せず3ヶ月間に2回以上凝固したものは、IA群56眼40%、FA群42眼49%でいずれも両群間に有意差を認めなかった。(表1)

中心窩からのCNMの距離と凝固成功率との関係は、CNMが中心窩無血管野内でIA群10/13眼77%、FA群5/7眼71%、無血管野辺縁から1/3乳頭径未満でIA群14/16眼88%、FA群13/14眼93%、1/3乳頭径以上1乳頭径未満でIA群37/51眼73%、FA群35/46眼76%、1乳頭径以上でIA群52/59眼88%、FA群17/18眼99%でいずれも両群間に有意差を認めなかった。(表2)

CNMの大きさと凝固成功率は、CNMが1乳頭径未満ではIA群72/90眼80%、FA群55/66眼83%、1乳頭径以上ではIA群41/49眼84%、FA群15/19眼79%IA群84%、FA群79%でありいずれも両群間に有意差を認めなかった。(表3)

病型と凝固成功率は、網膜剥離ではIA群26/31眼84%、FA群41/46眼89%、漿液性色素上皮剥離ではIA群26/36眼72%、FA群7/11眼64%、出血性色素上皮剥離では、IA群42/51眼82%、FA群15/20眼75%でいずれも両群間に有意差を認めなかった。(表4)

再発を含めCNMにたいする光凝固を行い最終経過観察時にCNMが閉塞していたものを凝固成功、CNMが、中心窩に達したものの、あるいは何らかの理由で追加凝固を打ち切ったものを凝固不成功として、凝固成功率を予測すると凝固成功は、凝固後1年では、IA群78%、FA群73%、3年では、IA群71%、FA群67%と予測され、両群間に有意差を認めなかった。(図1)

1年以上経過観察できた場合の視力の推移は、IA群では、改善不変が61/86眼71%、FA群36/55眼65%であった。(図2.3)。成功眼と不成功眼をわけての最終視力を比較すると成功眼では、視力の改善、不変が、IA群56/65眼86%、FA群32/39眼82%であり、差を認めなかった。一方、不成功眼の場合には、IA群16/21眼76%、FA群12/16眼75%で悪化しており有意差を認めなかった。(図4.5)

## 考案

Guyerらによって、FAで検出できず凝固の対象にならないCNMの1/3がIAを施行することにより凝固可能になると報告されている。高橋ら<sup>2</sup>は、IAとFAを併用して中心窩下のCNMを含む多数例につ

いての成績を報告しているが、中心窩に達していないCNMに対するIAを指標に凝固した場合と、FAを指標に凝固した場合の多数例の成績の比較は報告されていない。今回の検討では、凝固後3ヶ月でCNMを閉塞できていたものは、両群とも80%以上であったが、IA群で40%、FA群で49%が遺残血管のために追加凝固が必要であった。遺残が疑われたら蛍光造影を再検し必要であれば早期に追加凝固を行うことが大切であると考えられた。CNMの中心窩からの距離、CNMの大きさ、病型と凝固成績の関係、視力予後に両群間に差を認めなかった。このことからIAで中心窩に達していないCNMが認められた場合には、FAで認められた場合と同様に積極的に光凝固を行うべきと考えた。

## 文献

- 1 Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS et al: Digital indocyanine green videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 101:1727-1737, 1994.
- 2 高橋 寛二: インドシアニングリーン蛍光眼底造影の脈絡膜新生血管への臨床応用. *眼紀* 47: 621-628, 1996

表1 凝固成功率

	IA	FA	P値
全体	81%	82%	0.84
2回以上の凝固	40%	49%	0.19

表2 中心窩からの距離と凝固成功率

	IA	FA	P値
FAZ <sup>*</sup> 内	77%	71%	0.79
FAZ辺縁 $\leq$ $<1/3DD^*$	88%	93%	0.63
$1/3DD \leq <1DD$	73%	76%	0.69
$1DD \leq$	88%	99%	0.67

※: 無血管野 \* : 乳頭径

表3 CNMの大きさや凝固成功率

	IA	FA	P値
$1DD >$	80%	83%	0.60
$1DD \leq$	84%	79%	0.73

表4 病型と凝固成功率の関係

	IA	FA	P値
網膜剥離	84%	89%	0.51
漿液性色素上皮剥離	72%	64%	0.71
出血性色素上皮剥離	82%	75%	0.52
その他	90%	88%	0.81

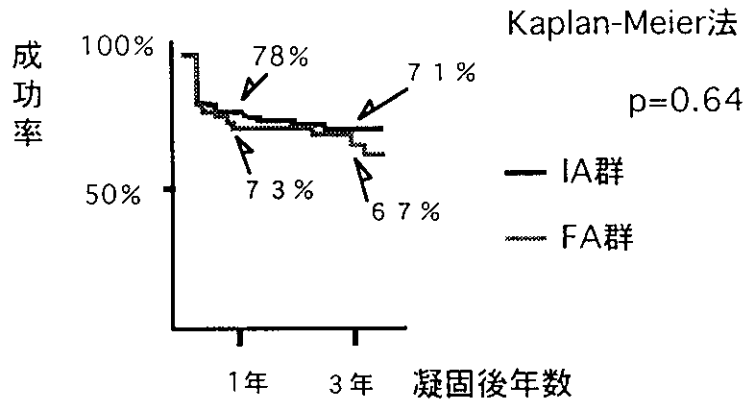


図1 凝固成功率の推移

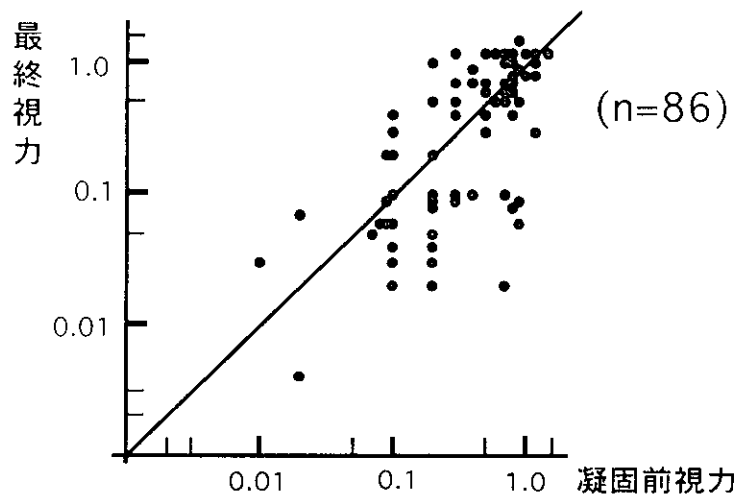


図2 IA群の視力の推移

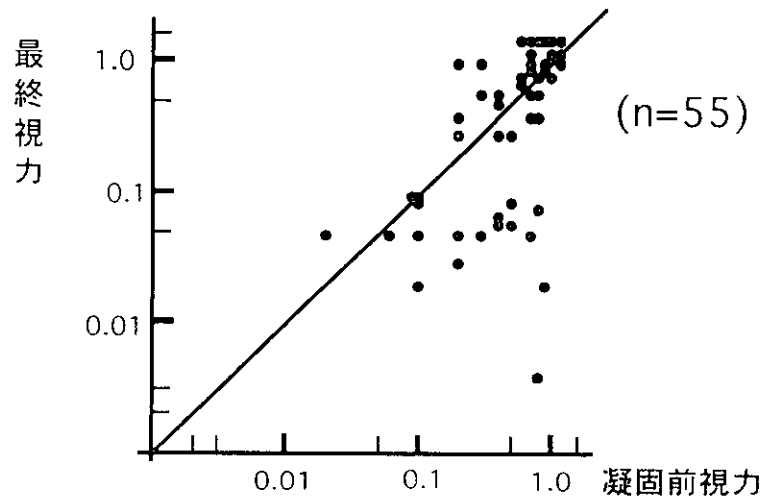


図3 FA群の視力の推移

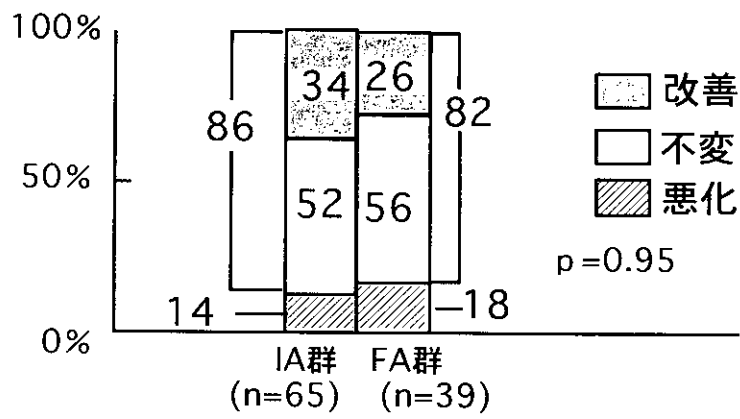


図4 視力の経過 成功眼

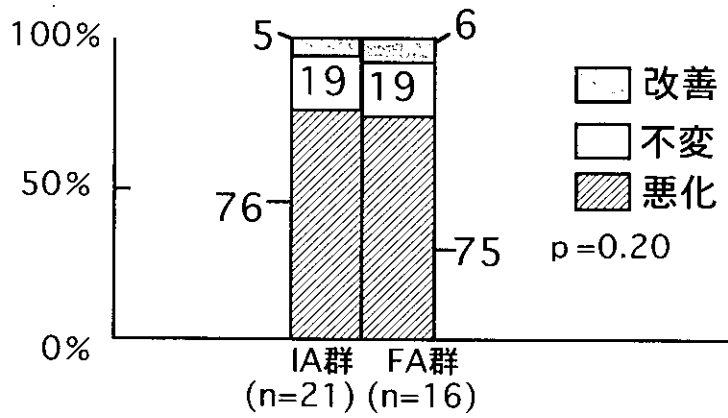


図5 視力の経過 不成功眼

# ラット透明窓内に誘導された新生血管に対する放射線照射の影響

Effect of irradiation on neovascularization induced in rat skin fold chamber

堀 勝義、齋藤祥子、窪田和雄（東北大学加齢医学研究所）

玉井信（東北大学医学部眼科）

Katsuyoshi Hori<sup>1</sup>, Sachiko Saito<sup>1</sup>, Kazuo Kubota<sup>1</sup> and Makoto Tamai<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine)

## 【抄録】

目的：近年、脈絡膜新生血管に対する低線量放射線治療の効果が検討されている。治療の意義を明らかにするには、新生血管に対するX線照射の影響を知ることが重要である。最近、我々はラット透明窓内に新生血管網を誘導する新しい方法を開発した。本研究では、この方法を用い、新生血管網に対する照射の影響を検討した。方法と結果：塩化ビニル製の透明窓をラット背部皮下に装着すると、数日で血管拡張が起り、スラッジを伴う血管密度の高い新生血管網が窓内に誘導された。この新生血管網に10GyのX線照射を行うと、24-48時間後に新生血管網のスラッジが改善された。新生血管は著しく細くなり、低倍率で観察すると、あたかも血管が消失したかのように見えた。新しく開発した方法により、照射後、同一部位の血流変化を経時的に測定した。新生血管網の血流量は、正常皮下組織の血流量よりも著しく上昇していた。X線照射後、血流は一時的にさらに増量したが、その後、次第に低下し、最終的に正常皮下組織のレベルに近づいた。考察：X線照射により微小循環が改善し、形態的に異常な新生血管網が正常化するような所見が得られた。照射により、新生血管が消失するのか、あるいは細い血管に変化して残存するのかについて、今後の検討が必要である。

Purpose: In recent years low-dose radiation therapy has been applied for choroidal neovascularization. In order to clarify its therapeutic significance, it is important to know the effect of irradiation on newly formed vessels. We have developed a novel chamber technique to induce neovascularization with high reproducibility. In the present study, we investigated the effect of irradiation on neovascularization induced in the chamber. Method and Results: Prominent neovascularization was induced within 3-7 days after the installation of the chamber made of polyvinyl chloride. Sludging of blood flow in neovascularization was improved and many dilated vessels became narrower 24-48 h after 10 Gy irradiation. Blood flow in neovascular bed was markedly higher than that in normal vascular bed. Though the blood flow transiently increased after irradiation, it began to gradually decrease and finally approached to the level of blood flow of normal subcutis. Conclusion: The present study demonstrated that suitable radiation improves microcirculation of the neovascular bed and leads to morphological normalization of abnormal angioarchitecture. This finding 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、新生血管網、X線照射、組織血流量

macular surgery, idiopathic epiretinal membrane of the macula, full-thickness macular hole, exudative age-related macular degeneration, best postoperative visual acuity

## はじめに

1993年、脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対し、低線量照射を行う臨床研究が報告された(1)。この治療法の有効性については、まだ最終的な結論が出ておらず、わが国でも、治療効果の検討がなされている。低線量照射が、新生血管網およびその循環に及ぼす影響を与えるかについては、不明の点も少なくない。その効果を解明するには、第一に、照射により新生血管網の形態と機能がどのように変化するかを把握しなければならない。この目的のも

とに、我々はラット皮下透明窓内に新生血管網を誘導する方法を新たに開発した(2)。

本研究では、この新生血管網モデルを用い、新生血管網に及ぼす放射線照射の影響を、形態と機能の両面から検討することを目的とした。

## 方法

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）である。微小血管の動態変化の生体観察には、チタン合金枠のサンドイッチ

チ式透明窓(3)を用いた。材質に塩化ビニル樹脂を用いることにより、窓内に新生血管網が誘導された。血管新生の判定：本研究では、既存の血管が著しく変形し、血管密度が増したものをも含めて血管新生と定義した。

X線照射：照射には、実験用照射装置(日立製MBR1520R-X線照射装置)を用いた。この装置内にラットを置き、麻酔下で、透明窓内の新生血管網に正確に10Gy 1回照射を行った。

組織血流量の測定：組織血流量は水素クリアランス法により測定した。照射後の血流量を経日的に測定する必要があるため、水素電極を留置し、同一部位の血流量を繰り返し測定できる新しいタイプの透明窓を開発した。

新生血管網へのX線照射の影響：新生血管網に照射を行い、形態変化と組織血流量の変化を観測した。照射前、照射20分後、1時間後、24時間後、48時間後、96時間後の新生血管網の撮影と組織血流量の測定を行い、その形態と機能変化を解析した。

### 結果

透明窓の材質として塩化ビニルを用いた場合、装着後3-5日目に、既存の真性毛細血管の拡張が起こり、スラッジを伴う血管密度の高い新生血管網が窓内に誘導された。この新生血管に10Gy 1回照射を行うと、48時間後までにスラッジは改善された。すなわち拡張し鬱血していた新生血管網は著しく細くなり、低倍率で観察すると、広い領域であたかも血管が消失したかのように見えた。それに伴いネットワークは正常化の方向で再構築されるのが観察された(図1)。新生血管網の組織血流量は30-45 ml/min/100gと、正常皮下の組織血流量(12-15 ml/min/100g)よりも著しく上昇していた。10Gy 1回照射後の同一部位の血流量を経時的に測定すると、血流は一時的にさらに増量した(40-60 ml/min/100g)が、その後、徐々に低下しはじめ、最終的に正常皮下組織のレベルに近づいた(図2)。

### 考察

新生血管網の微小循環は、X線照射により形態的にも機能的にも改善し、正常化する所見が得られた。照射により血管密度は著しく低下するが、これは新生血管が破壊されて消失することによるのか、あるいは、残存しているが、著しく細い血管に変化したことによるのかについて、さらに詳しい検討が必要である。

### 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) 堀勝義、玉井信：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。厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班平成11年3月, 227-229
- 3) Hori K, Saito S, Nihei Y, Suzuki M, Sato Y: Antitumor effects due to irreversible stoppage of tumor tissue blood flow: evaluation of a novel combretastatin A-4 derivative, AC7700. Jpn J Cancer Res, 90: 1026-1038, 1999.





図 1 : 透明窓内に誘導された新生血管網に対する10Gy一回照射の効果。  
A, 照射前; B, 24時間後; C, 48時間後。\*—\*, 同じ部位を示す。48時間後には新生血管網の構築は正常化したように見える。

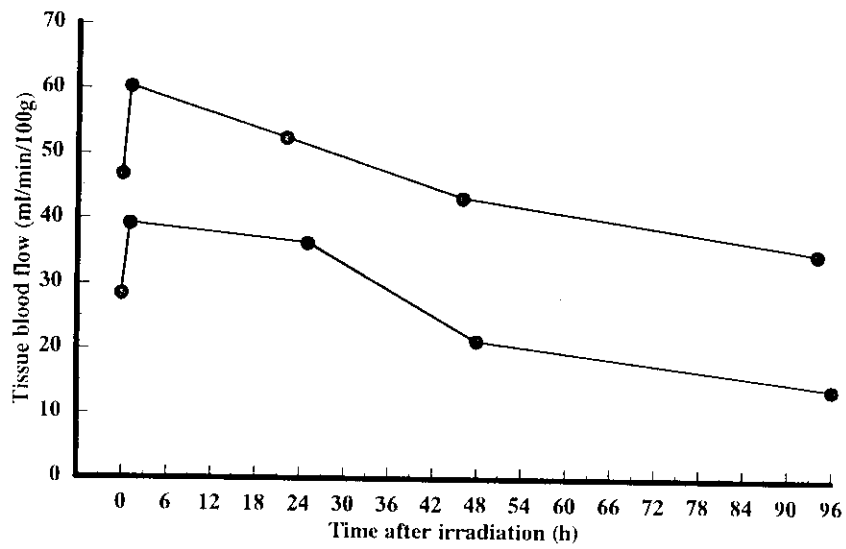


図2 : ラット皮下透明窓内に留置した水素電極による組織血流量の経時的測定 縦軸, 組織血流量 ; 横軸, 10Gy一回照射後の時間. 照射後, 組織血流量は一時的に増量したが, その後徐々に低下したように見える.

## 加齢黄斑変性に対する放射線治療の無作為前向き臨床試験

A randomized-prospective clinical study on radiotherapy for age-related macular degeneration

尾関年則<sup>1)</sup>、小椋祐一郎<sup>1)</sup>、玉井 信<sup>2)</sup>、吉田まどか<sup>2)</sup>、大黒 浩<sup>3)</sup>、  
中澤 満<sup>4)</sup>、湯沢美都子<sup>5)</sup>、小川 愛<sup>5)</sup>、小野浩一<sup>6)</sup>、市辺義章<sup>7)</sup>、堀田喜裕<sup>8)</sup>、  
万代道子<sup>9)</sup>、高橋寛二<sup>10)</sup>、石橋達朗<sup>11)</sup>、笹井啓資<sup>12)</sup>、辻 一郎<sup>13)</sup>

名古屋市立大学医学部眼科学教室<sup>1)</sup>、東北大学医学部眼科学教室<sup>2)</sup>、札幌医科大学眼科学教室<sup>3)</sup>、  
弘前大学医学部眼科学教室<sup>4)</sup>、日本大学駿河台病院眼科<sup>5)</sup>、順天堂大学医学部眼科学教室<sup>6)</sup>、  
北里大学医学部眼科学教室<sup>7)</sup>、名古屋大学医学部眼科学教室<sup>8)</sup>、京都大学医学部眼科学教室<sup>9)</sup>、  
関西医科大学眼科学教室<sup>10)</sup>、九州大学医学部眼科学教室<sup>11)</sup>、京都大学医学部放射線科学教室<sup>12)</sup>、  
東北大学医学部公衆衛生学教室<sup>13)</sup>

Hironori Ozeki<sup>1)</sup>, Yuichiro Ogura<sup>1)</sup>, Makoto Tamai<sup>2)</sup>, Madoka Yoshida<sup>2)</sup>,  
Hiroshi Ohguro<sup>3)</sup>, Mituru Nakazawa<sup>4)</sup>, Mitsuko Yuzawa<sup>5)</sup>, Ai Ogawa<sup>5)</sup>,  
Koichi Ono<sup>6)</sup>, Yoshiaki Ichibe<sup>7)</sup>, Yoshihiro Hotta<sup>8)</sup>, Michiko Mandai<sup>9)</sup>,  
Kanji Takahashi<sup>10)</sup>, Tatsuro Ishibashi<sup>11)</sup>, Keisuke Sasai<sup>12)</sup>, Ichiro Tsuji<sup>13)</sup>

Affiliations: Dept of Ophthalmol, Nagoya City Univ Med Sch<sup>1)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Tohoku Univ Sch of Med<sup>2)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Sapporo Med Univ Sch of Med<sup>3)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Hirosaki Univ Sch of Med<sup>4)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Nihon Univ Sch of Med, Surugadai Hosp<sup>5)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Juntendo Univ Sch of Med<sup>6)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Kitasato Univ Sch of Med<sup>7)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Nagoya Univ Sch of Med<sup>8)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Kyoto Univ Graduate Sch of Med<sup>9)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Kansai Med Univ<sup>10)</sup>  
Dept of Ophthalmol, Faculty of Med, Kyushu Univ<sup>11)</sup>  
Dept of Radiol, Kyoto Univ Graduate Sch of Med<sup>12)</sup>  
Dept of Public Health, Tohoku Univ Sch of Med<sup>13)</sup>

### 【要約】

加齢黄斑変性の放射線治療の効果を明らかにするため、無作為前向き臨床試験を実施した。本試験の選択基準に該当する症例を、封筒法により治療群と対照群に分けた。治療群では、6MVX線を1回2Gy計10回を2週間で照射した。現時点で、1年以上経過観察できた治療群は17例で、エントリー前のCNVサイズは平均 $0.9 \pm 0.6$ 、同LogMAR視力は平均 $8.3 \pm 4.0$ 、1年後ではそれぞれ $0.7 \pm 0.5$ 、 $8.2 \pm 5.2$ となり、LogMAR視力に有意な差はなかったが、CNVサイズは有意に縮小していた(対応のあるt検定、 $p=0.0001$ )。1年以上経過観察できた対照群は9例で、エントリー前のCNVサイズは平均 $0.9 \pm 0.5$ 、同LogMAR視力は平均 $7.2 \pm 3.5$ 、1年後ではそれぞれ $0.9 \pm 0.6$ 、 $10.6 \pm 6.6$ となり、CNVサイズには有意な差はなかったが、LogMAR視力は有意に低下していた(対応のあるt検定、 $p=0.0347$ )。加齢黄斑変性に対する放射線治療は、1年の経過において、CNVサイズの縮小、視力維持の点からみると有用な治療法である。

We have conducted a randomized-prospective clinical study to evaluate the effect of radiotherapy for age-related macular degeneration. Patients with age-related macular degeneration who met our eligibility criteria for radiation therapy were randomized to the treated group or the control group by an envelop method. Each eye in the treated group received 10 fractions of 2 Gy daily over 2 weeks with external beam radiotherapy (6 MV photons). To date, 17 cases in the treated group and 9 in the control group have been followed for 1 year or more. In these patients of the treated group, the average of CNV size and that of visual acuity (Log MAR) was  $0.9 \pm 0.6$  disc diameter and  $8.3 \pm 4.0$  at the entry, while  $0.7 \pm 0.5$  and  $8.2 \pm 5.2$  respectively at 1 year after irradiation. In the treated group, no significant change was seen in visual acuity, whereas CNV sizes significantly regressed ( $p=0.0001$ , paired t-test). In the patients of the control group, the average of

CNV size and that of visual acuity was  $0.9 \pm 0.5$  disc diameter and  $7.2 \pm 3.5$  at the entry, while  $0.9 \pm 0.6$  and  $10.6 \pm 6.6$  respectively at 1 year followed-up. In the control group, no significant change was seen in CNV size, whereas visual acuity deteriorated significantly ( $p=0.0347$ , paired t-test). The findings suggested a beneficial effect of radiation therapy both for preservation of visual acuity and for regression of CNV size in age-related macular degeneration on 1-year term basis.

キーワード：加齢黄斑変性、放射線治療、無作為前向き臨床試験、脈絡膜新生血管

Key words: age-related macular degeneration, radiotherapy, randomized-prospective study, choroidal neovascularization

## 目的

Chakravarthyら<sup>1)</sup>は、家兎の穿孔性眼外傷モデルに対する放射線照射の実験結果に基き、加齢黄斑変性による中心窩下脈絡膜新生血管を有する19症例に対して1回2Gyを5回計10Gyあるいは1回3Gyを5回計15Gyの6MVのphoton beamを照射し、12か月の経過で、63%で視力維持、77%で脈絡膜新生血管の縮小を得たという非常に良好な治療成績を1993年に初めて報告した。この報告<sup>1)</sup>以後、加齢黄斑変性に対する放射線治療の効果については、欧米あるいは本邦で数多くの報告がされている。これらの報告のなかには、放射線治療を有効とする報告<sup>2)~17)</sup>がある一方、有効でないとする報告<sup>18)~21)</sup>もある。しかし、これらの報告は、放射線の照射量や方法、対象症例の背景や眼底所見、経過観察期間などがさまざま、また、いずれの報告も、無作為かつ前向きな検討ではなく、そのような検討での報告が待望されていた。現在までに、加齢黄斑変性に対する放射線治療の無作為前向き臨床試験は、欧米での三つの報告があるが、やはり、放射線治療は有効とする報告<sup>22, 23)</sup>と有効でないとする報告<sup>24)</sup>があり、その効果はいまだ十分には定まっていない。本邦で以前計画された加齢黄斑変性に対する低線量放射線治療の多施設無作為前向き臨床試験について、前年度の班会議では6か月の短期経過を検討し、1. エントリーした治療群と対照群の性別、年齢、エントリー前の脈絡膜新生血管(CNV)サイズ、LogMAR視力に有意な差はないこと、2. 治療群ではエントリー時と6か月後でLogMAR視力に有意な変化はなく、対照群では6か月後に有意に視力が低下したことを報告した<sup>25)</sup>。今回は、加齢黄斑変性に対する放射線治療の効果をさらに解明するため、1年間の経過を検討した。

## 方法と対象

実施施設は、札幌医科大学、弘前大学、東北大学、日本大学駿河台病院、順天堂大学、北里大学、名古屋市立大学、京都大学、関西医科大学、九州大学の10施設である。対象は、すべての選択基準に該当し、除外基準に該当しない滲出型加齢黄斑変性の症例で、

放射線治療を行う治療群と経過観察のみの対照群に、封筒法により無作為に分けた。【選択基準】1. 年齢が60歳以上であること。2. 6か月以内に症状・所見が悪化していること。3. 蛍光造影にて脈絡膜新生血管を認めること。ただし、新生血管のタイプは問わないが、新生血管の範囲の同定が困難な症例は除外する。4. 新生血管が中心窩、またはその辺縁が中心窩から200  $\mu$ m以内であること。5. 治療前に文書で十分な同意が得られること。【除外基準】1. 年齢が60歳未満であること。2. 眼底観察困難な白内障を有する症例。3. 糖尿病網膜症を有する症例。4. 高血圧性網膜症を有する症例。5. その他の視神経萎縮を有する症例。放射線治療の方法は、6MVのX線を1回2Gyずつ10回の合計20Gy照射した。照射は、側方1門照射で、同側のレンズと照射野との距離をとる目的で10度後方に傾けた。ターゲットは視神経乳頭部を含めてその外側、黄斑部付近とした。照射野は、縦(頭足方向)3cm、横(前後方向)2.5cmの矩形とし、理論的にターゲットに95%以上の線量が照射されるようにした。多施設無作為臨床試験では、眼底所見(3か月毎)、細隙灯顕微鏡所見(3か月毎)、カラー眼底写真撮影(3か月毎)、蛍光眼底撮影(6か月毎)、視力検査(3か月毎)、黄斑部静的視野検査(12か月毎)、臨床検査(12か月毎)を記録して、エントリー24か月後まで経過観察を行う計画であるが、今回は、現在までに1年以上経過観察できた症例について、CNVサイズで代表させた眼底病変とLogMAR視力で代表させた視機能の変化をエントリー時と1年経過時で比較し、放射線治療の有効性を検討した。

## 結果

現時点で、1年以上経過観察できた治療群は17例で、エントリー前のCNVサイズは平均 $0.9 \pm 0.6$ 、同LogMAR視力は平均 $8.3 \pm 4.0$ 、1年後ではそれぞれ $0.7 \pm 0.5$ 、 $8.2 \pm 5.2$ となり、1年の経過でLogMAR視力に有意な差はなかったが、CNVサイズは有意に縮小していた(対応のあるt検定、 $p=0.0001$ )。一方、1年以上経過観察できた対照群は9例で、エントリー前のCNVサイズは平均 $0.9 \pm 0.5$ 、同LogMAR視力は