

択すれば手術効果が高いかを検討した。我々は、すでに中心窩 CNV 抜去術（type 1 + 2 と type 2 の計146眼）では、術後 0.4 以上の最高視力は32%、最終視力で15%に得られたと報告した⁴⁾。今回、傍・外中心窩 CNV 抜去術（type 1、type 1 + 2 と type 2 の計15眼）では、術後 0.4 以上の視力は最高視力で60%、最終視力で47%に得られており、type 1 が含まれているのもかかわらず中心窩 CNV 抜去の結果と比べると視力予後は良好であった。

次に、傍・外中心窩 CNV 抜去術の手術適応について考えてみたい。中心窩 CNV 抜去術で、0.4 以上の術後最高視力は、type 2 では40%に得られるが、type 1 + 2 では18%と少ないことから、我々は type 2 が積極的な手術適応になることをすでに報告した^{4) 5)}。今回の傍・外中心窩 CNV 抜去術で、術前視力と最高・最終視力は、type 2 で 0.22、0.51、0.50、type 1 + 2 で 0.15、0.51、0.41といずれも良好であり、術後の中心窩の網膜感度が低下した例は type 1 + 2 で 1 眼にすぎず、type 2 で 0 眼であった。したがって傍・外中心窩の type 2、type 1 + 2 の CNV は、抜去術の手術適応であり、特に術前中心窩網膜感度が 25dB 以上の例では比較的良好な術後視力が得られることから、積極的な手術適応になると考えた。

一方、type 1 では CNV 抜去時に網膜色素上皮の欠損が中心窩に及んだため、術後の固視点の網膜感度が低下した例が 4 眼中 3 眼あり、最終視力も 0.13 と低かった。したがって、type 1 の傍・外中心窩 CNV では術前の中心窩網膜感度が 25dB 以上であっても、術後に視力低下する可能性があるため、抜去術の積極的な適応とはならないと考えた。

文献

- 1) Macular Photocoagulation Study Group : Laser photocoagulation for juxatafoveal choroidal neovascularization. five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 112 : 500-509, 1994.
- 2) Morgan CM, Schatz H : Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. Ophthalmology 96 : 96-103, 1989.
- 3) Dastgheib K, Bressler SB, Green WR. Clinicopathologic correlation of laser lesion expansion after treatment of choroidal neovascularization. Retina 13 : 354-352, 1993.
- 4) 島田宏之 : 脈絡膜新生血管抜去術、あたらしい眼科18 : 830-844, 2001.
- 5) 島田宏之、磯前貴子、清水早穂ほか : 滲出型加齢黄斑変性における術後視力に影響する要因。日

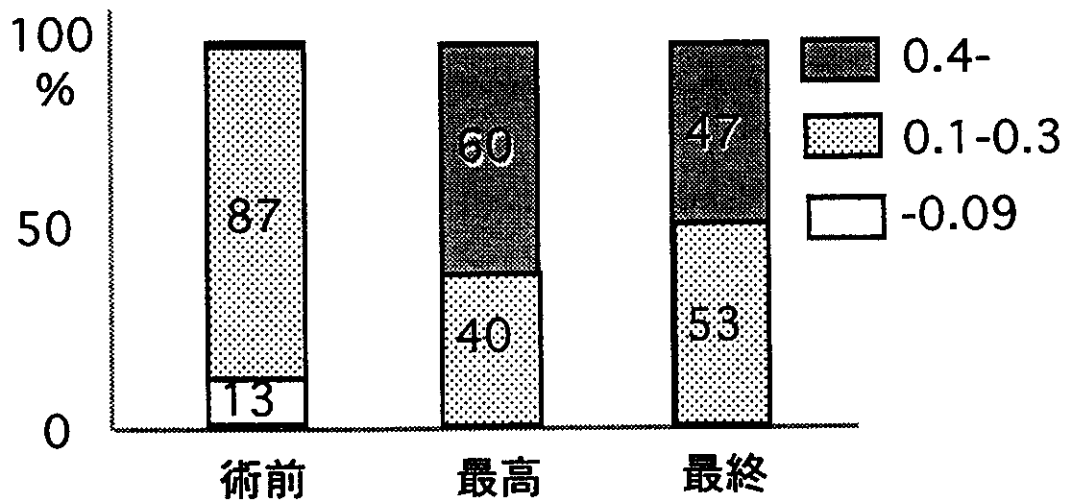


図1 傍・外中心窩CNVの視力推移
術前視力より、最高・最終視力は有意に改善した (paired t検定、* : $p < 0.01$)。

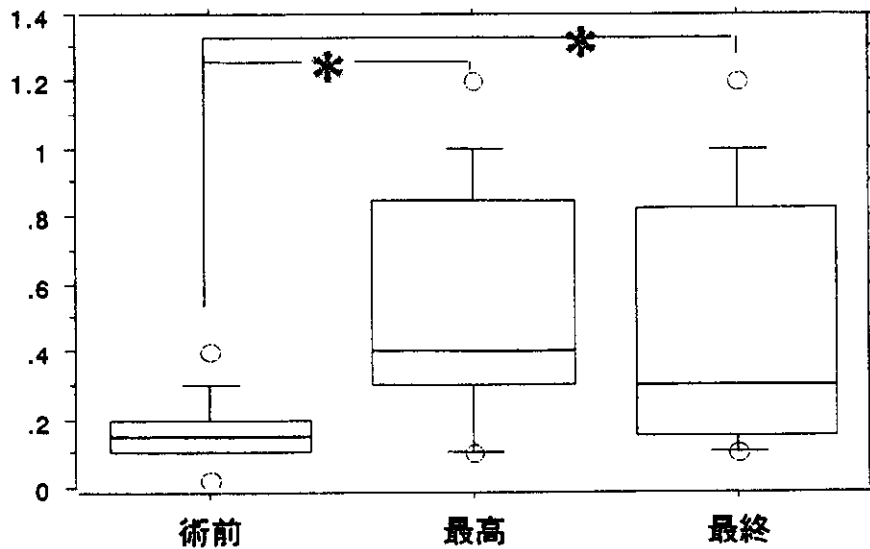


図2 傍・外中心窩CNVの術前後視力
術後0.4以上の視力は最高視力で60%、最終視力で47%に得られた。

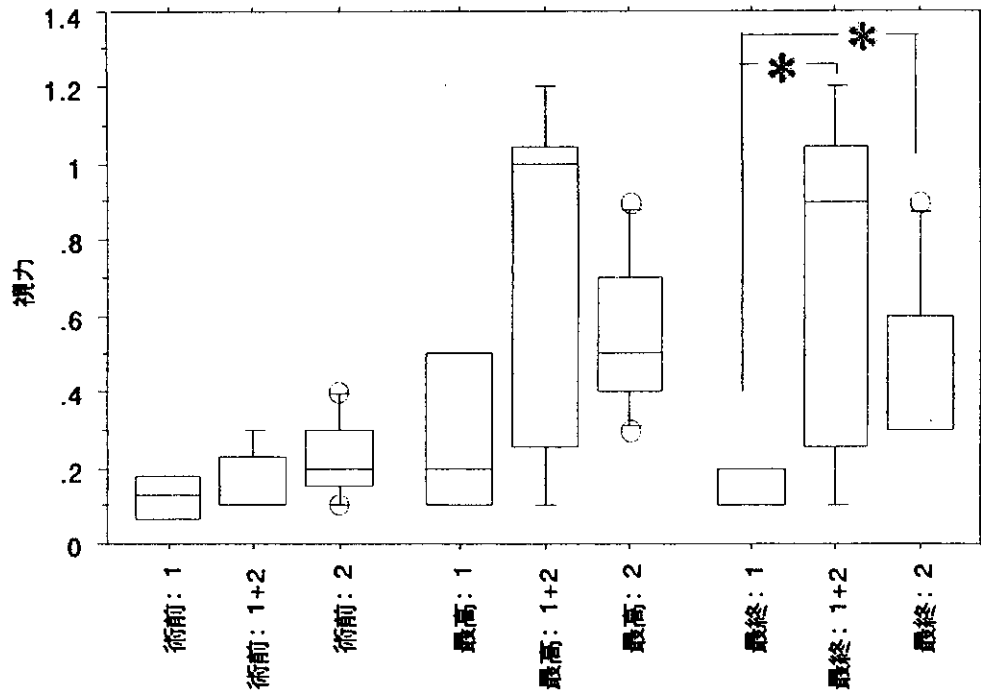


図3 Gass分類の結果と視力の推移
 Type 1の最終視力はtype 2やtype 1+2より有意に不良であった。
 (Fisher PLSD、* : $p < 0.05$)

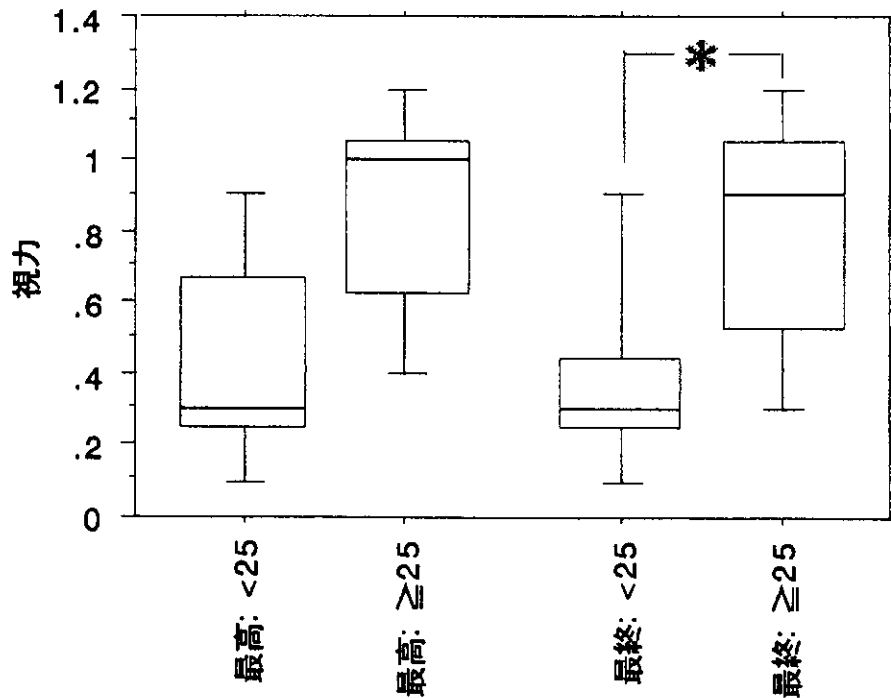


図4 Type 2とtype 1+2における術前網膜中心窩感度と最高・最終視力
 25dB以上の例では、25dB未満の例より有意に最高視力が良好であった。
 (Mann-WhitneyのU検定、* : $p < 0.05$)

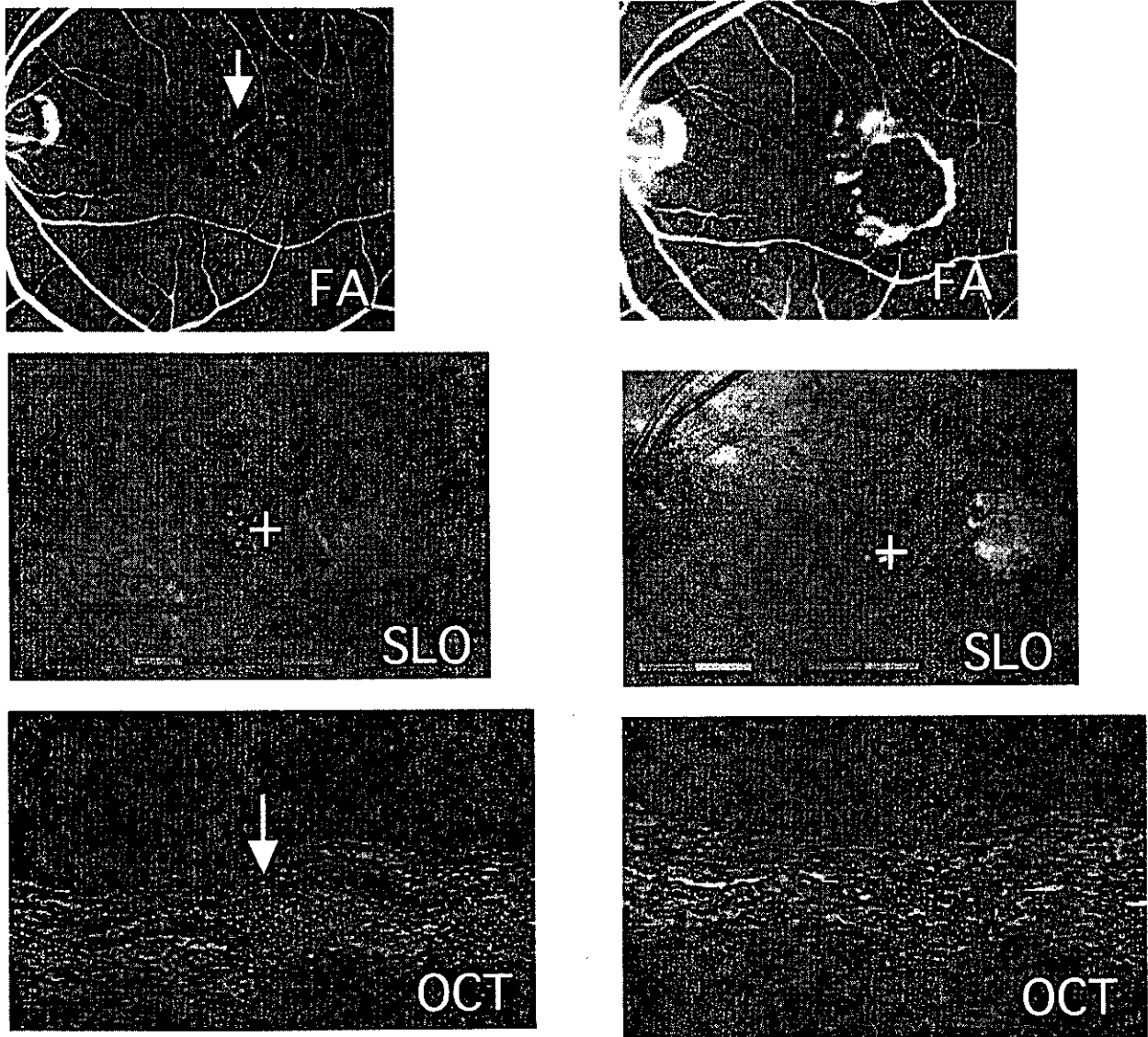


図5 50歳、男性。中心窩耳側のCNVに対して光凝固を行った後に、中心窩に向かって再発した。FA、OCT、SLOを用いたmicroperimetry検査結果をしめす。

- a. 術前視力は0.3、固視点(+)は中心窩にみられ、中心窩網膜感度は30dB、type 1 + 2の傍中心窩CNVの再発(矢印)がFAとOCTで見られる。
- b. 術後最高視力は1.2、固視点(+)は中心窩にみられ、中心窩網膜感度は30dBである。

脈絡膜新生血管に対する経瞳孔的温熱療法 (TTT)

Transpupillary thermotherapy for choroidal neovascular membrane associated with age-related macular degeneration

がうんごうご、立岩 尚、新井 純、黒岩さち子、吉村長久
(信州大学医学部眼科)

Satoko Gaun, Hisashi Tateiwa, Jun Arai, Sachiko Kuroiwa, Nagahisa Yoshimura
(Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine)

【抄 録】

加齢黄斑変性 (AMD) に伴う脈絡膜新生血管 (CNV) が中心窩下または傍中心窩に存在した17眼に対して経瞳孔的温熱療法 (TTT) を行い、その短期経過を検討した。810nm半導体レーザーを用い、スポットサイズは1.2mm, 2.0mm, 3.0mmより選択し、パワーは230~560mWで60秒間照射を行った。視力の維持は17眼中12眼で、滲出性変化の改善は17眼中13眼で認められた。CNVの再発が3眼に認められ、照射部では網膜の菲薄化と脈絡膜毛細血管板の閉塞がみられた症例があった。TTTは中心窩下・傍中心窩のCNVに対する有効な治療法の1つになりうると考えられたが、照射条件の設定にはさらに検討が必要である。

Abstract

Transpupillary thermotherapy (TTT) was performed using Infrared (810nm) diode laser for 17 eyes with subfoveal or parafoveal choroidal neovascular membrane secondary to age related macular degeneration (AMD). Laser beam sizes were selected from 1.2, 2.0, and 3.0mm depending on the size of CNV, power settings ranged between 230-560mW and exposure time was 60 seconds. The visual acuity remained stable (no change or improvement) in 12 of 17 eyes, and exudative changes improved in 13 of 17 eyes. However, the recurrences of CNV were observed in 3 eyes. In some cases, decreased thickness of retina and closing of choriocapillaris were observed in those parts treated with TTT. Although TTT may be an effective treatment modality for CNV secondary to AMD, further trials are needed to determine suitable laser power settings for patients with CNV.

キーワード：経瞳孔的温熱療法 (TTT)、脈絡膜新生血管 (CNV)、加齢黄斑変性 (AMD)、視力、滲出性変化

緒言

経瞳孔的温熱療法 (transpupillary thermotherapy; TTT) は脈絡膜悪性黒色腫に行われた^{1) 2)}の最初であるが、近年、加齢黄斑変性 (AMD) のoccult CNV^{3) 4)}や強度近視に伴うCNV、脈絡膜血管腫⁵⁾に有効であるとの報告がなされており、その有用性が期待されてきている。

今回我々はAMDに伴うCNVに対してTTTを施行した症例の短期経過を報告する。

対象および方法

対象はAMDにおけるCNVが中心窩下または傍中心窩に存在し、レーザーによる直接凝固が困難でTTTを施行した症例17例17眼 (男性12眼、女性5眼) で、年齢は66~82歳 (平均76.0歳) であった。

術前視力は0.02~0.6で、経過観察期間は6~13ヶ月 (平均8.47ヶ月) があった。CNVの病型はoccult typeが7眼、classic type 50%未満のmixed typeが4眼、classic type 50%以上のmixed typeが6眼であった。また、全例で網膜浮腫、漿液性網膜剥離、色素上皮剥離などの滲出性変化を伴っていた。

TTTは810nm半導体レーザーを用いて行い、スポットサイズを病変の大きさによって1.2mm, 2.0mm, 3.0mmより選択した上で、欧米人に対する照射条件³⁾の50~100%のパワーにあたる230~560mWで60秒間照射を行った。17眼中15眼が70%以上のパワーを使用した。経過中の合計施行回数は12眼が1回、4眼が2回、1眼が3回であった。

視力と滲出性変化について比較検討を行った。

滲出性変化については検眼鏡所見、フルオレセイン及びインドシアニングリーン蛍光眼底造影（FA及びIA）、光干渉断層計（OCT）にて効果を評価した。1回目の照射後6週から12週に改善傾向が認められない場合には追加照射を考慮した。

結果

術前視力と最終視力を比較して二段階以上の改善が2眼（11.8%）、不変が10眼（58.8%）、悪化が5眼（29.4%）であった。術前視力の相乗平均が0.101に対して最終視力の相乗平均は0.075とやや低下していたが、統計学的に有意差は認められなかった。（Wilcoxon signed-ranks test, $P=0.389$ ）

網膜浮腫、漿液性網膜剥離、色素上皮剥離などの滲出性変化は検眼鏡所見、造影所見、OCT所見から改善13眼（76.4%）、不変2眼（11.8%）、悪化2眼（11.8%）であった。CNVの再発は3眼（17.6%）に認められ、いずれも6ヶ月以上経過してからであった。術後合併症としては照射後の瘢痕化による色素上皮裂孔が1眼に認められた。

症例

症例1：66歳、男性。

現病歴：4年前より右視力低下を自覚。

術前所見：RV（0.4）。occult typeのCNV。

図1（a～d）にて眼底、FA、IA、OCTを供覧。

経過：1.2mm、280mW（88%）、60秒でTTTを施行した。12ヶ月後、LV（0.2）。図1（e～h）にて眼底、FA、IA、OCTを供覧。

症例2：76歳、男性。

現病歴：2年前より左視力低下を自覚。

術前所見：LV（0.1）。mixed type CNV。

図2（a～d）にて眼底、FA、IA、OCTを供覧。

経過：PED部を含むように1.2mm、160mW（50%）、60秒でTTTを施行した。改善がみられなかったため7週後に2.0mm、370mW（70%）、60秒で追加照射を行った。追加後6ヶ月、LV（0.1）。図1（e～h）にて眼底、FA、IA、OCTを供覧。

考按

今回の検討においては76.4%の症例で滲出性変化の改善がみられており、TTTはCNVの活動性を低下させるのには効果的であると思われた。多くの症例において滲出性変化の減少は約1ヶ月後よりみられたが、3ヶ月以上経過してから減少する症例もみられ、効果の判定には3ヶ月程度の経過観察が必要な場合もあると思われた。また、視力改善が得られた症例は2眼（11.8%）と少数であったが、改善と不変をあわせて7割の症例で視力の維持が得ら

れた。

欧米人と比べて色素の多い日本人では照射出力を低くする必要があるが、その至適照射条件は確立されていない。70%以上のパワーで照射した症例の照射部では網膜の非薄化と脈絡膜毛細血管板の閉塞が認められ、さらに低いパワーでの検討が必要であると思われた。1眼に認められた色素上皮裂孔はTTTによるCNVおよびその周囲の組織の急激な収縮によるものと思われ、CNVの状態や滲出の程度を考慮した上での照射が必要である。また、一度CNVの鎮静化が認められたにもかかわらず6ヶ月以上経過してから再発がみられた症例が3眼あり、長期的な経過観察が必要であると思われた。

TTTは中心窩下・傍中心窩のCNVに対する有効な治療法の1つになりうると考えられたが、正常組織への障害を最小限にしてCNVの活動性のみを低下させるTTTの条件の設定にはさらに検討が必要と思われた。

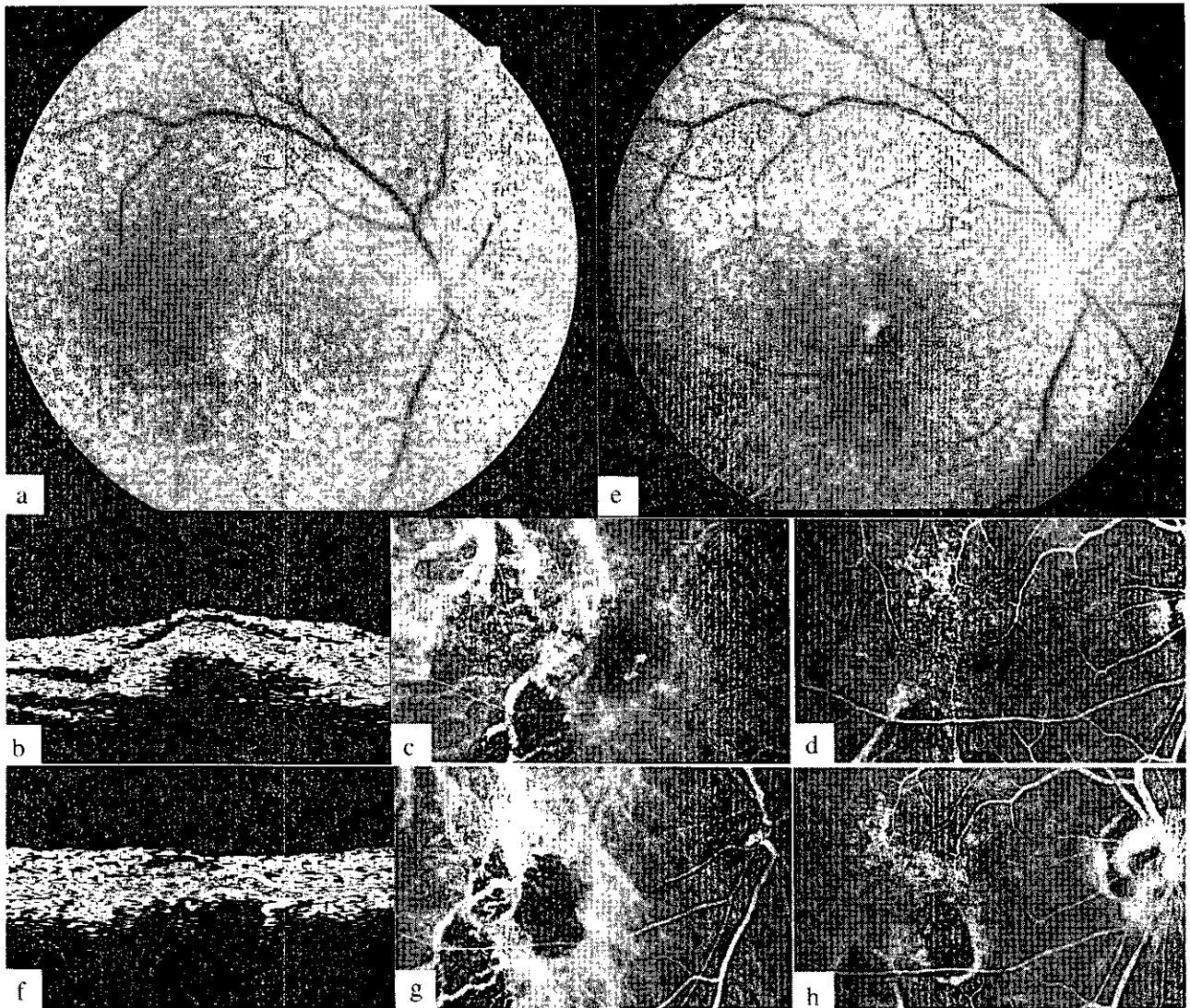


図1 症例1

- a : (TTT 前眼底) 黄斑部に出血を伴った約1乳頭径のCNVを認めた。
- b : (TTT 前 OCT) 色素上皮剥離 (PED) を認めた。
- c : (TTT 前 IA) 曲玉状の過蛍光を認めた。
- d : (TTT 前 FA) CNVによる過蛍光はみられない。
- e : (12ヶ月後眼底) CNVの癆痕化と著明な色素沈着がみられた。
- f : (12ヶ月後OCT) PEDは消失した。
- g : (12ヶ月後IA) 照射部は低蛍光を示し、脈絡膜毛細血管板の閉塞が示唆された。
- h : (12ヶ月後FA) IAと同様に照射部は低蛍光を示した。

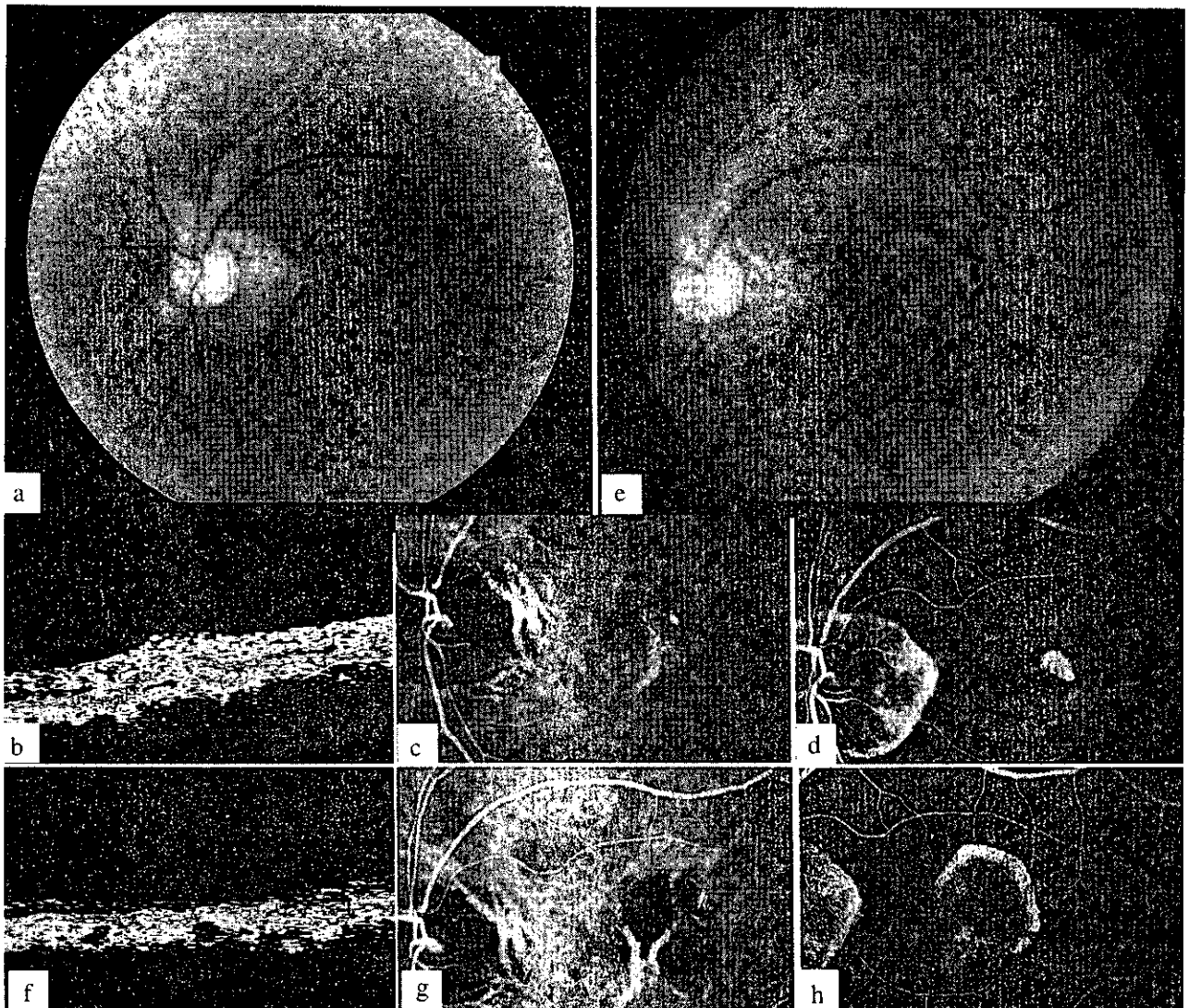


図2 症例2

- a : (TTT 前眼底) 黄斑部に出血を伴ったPEDを認めた。
- b : (TTT 前 OCT) 平坦な PED を認めた。
- c : (TTT 前 IA) PED 内に点状の過蛍光を認めた。
- d : (TTT 前 FA) PED 部に一致して過蛍光を認めた。
- e : (6 ヶ月後眼底) 照射部は著明な網脈絡膜萎縮を認めた。
- f : (6 ヶ月後 OCT) 著明な網膜の菲薄化が認められた。
- g : (6 ヶ月後 IA) 照射部は低蛍光を示し、脈絡膜毛細血管板の閉塞が示唆された。
- h : (6 ヶ月後 FA) 術前にみられた過蛍光は消失し、照射部は低蛍光を示した。

経瞳孔温熱療法における脈絡膜下温度

The temperature elevation in the subchoroidal space in transpupillary thermotherapy

中島正巳、湯沢美都子、島田宏之、
左近允徳啓、森隆三郎、石原菜奈恵
(日本大学医学部眼科学教室)

Masami Nakajima, Mitsuko Yuzawa, Hiroyuki Shimada,
Noriaki Sakonjyu, Ryusaburou Mori, Nanae Ishihara
(Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine)

【抄録】

目的：有色家兎に経瞳孔温熱療法（TTT）をおこない脈絡膜下の温度変化を測定し、照射野の状態と温度の関係を検討する。

方法：家兎強膜を切開し、直径0.5mmの熱電対を脈絡膜下に挿入・固定した。双眼倒像鏡に810nmの半導体レーザーをとり付け、1mm径、照射時間60秒でTTTをおこなった。出力を150mWから漸減し各出力での照射野の色調変化と温度変化を調べた。

結果：照射前の有色家兎の脈絡膜下の温度は35度で、出力90, 100, 110, 130, 150mWで照射した場合の温度変化はそれぞれ11, 14, 15, 17, 20度だった。100mW以上ではTTT直後、網膜に白濁が生じた。網膜に白濁が生じない subthreshold の出力は90mWのみだった。

結論：色素を有する眼へのTTTは出力の僅かな差で温度が急速に上昇し、治療の安全域が狭いと考えた。

Abstract

Purpose : To evaluate temperature elevation in the subchoroidal space during transpupillary thermotherapy (TTT) in pigmented rabbits.

Methods : A thermocouple of 0.5 millimeters in diameter with a blunt tip was inserted through a small incision in the temporal portion of the sclera into the subchoroidal space. TTT was delivered using a diode laser at 810 nm (Nidek DC-3000) mounted on a binocular ophthalmoscope. All measurements were made with an exposure time of 60 seconds and a spot size of 1.0 millimeter. Power was gradually decrease from 150 milliwatts (mW).

Results : Before TTT, the temperature was 35°C. The temperature elevation was 11°C at 90 mW, 14°C at 100 mW, 15°C at 110 mW 17°C at 130 mW and 20°C at 150 mw. The power at which no visible change was observed during TTT was only at 90 mW.

Conclusions : The therapeutic window for TTT is thought to be narrow in pigmented fundi.

キーワード：経瞳孔温熱療法、網脈絡膜組織内温度、熱電対、有色家兎

I 緒言

加齢黄斑変性で中心窩下 occult 脈絡膜新生血管（以下 CNV）への経瞳孔温熱療法（以下 TTT）は、長波長レーザー、大きいスポットサイズ、長時間照射によって軽度の温度上昇を起こし、CNV を退縮させる方法である¹⁾。TTTの温度上昇は網膜色素上皮と脈絡膜のメラニンに熱吸収が生じる結果と考えられている²⁾。TTTの最大の利点は軽度の温度上昇のため、網膜に白濁が生じない出力ではレ

ザー光による網膜障害をまらされる点にある。今回、有色家兎に TTT を行い脈絡膜下での温度変化を測定し、TTTの照射野の状態と温度の関係を比較した。

II 方法

方法は、家兎強膜を露出・小切開し、この部から先端が鈍な直径 0.5 ミリの熱電対を脈絡膜下に挿入・固定した。その後810nmの半導体レーザー（DC

—3000、ニデック、名古屋)を双眼倒象鏡に取り付け、20ディオプタレンズを通して、熱電対先端部に TTT を行なった。

照射条件は1ミリ径、照射時間60秒とし、出力150mWから漸減して TTT 中の温度変化を記録し、occult CNV の治療に有用とされる subthreshold の条件が得られる出力を調べた。Subthreshold とは、検眼鏡的に照射野の白濁が見られないものである。

III 結果

TTT 前の脈絡膜下の温度は35℃だった。150mW から100mWでは照射後に網膜に白濁が生じた。白濁が生じないレーザー出力は90mWのみだった。温度変化は150mWでは20度、130mWでは17度、110mWでは15度、100mWでは14度と減少し、90mWでは11度だった(表1)。90mWではTTT翌日に照射部は淡い灰白色を示した。

有色家兎へ90mWで TTT をした時の温度変化のグラフを示す(図1)。TTT 開始前は35度で、TTT 開始後すみやかに温度は上昇してプラトーに達し、TTT を終わると速やかに下がり TTT 前のレベルに戻った。

IV 考察

TTT では光は RPE と脈絡膜のメラニンに吸収される。従って、subthreshold の条件を得るのに必要な出力、温度上昇は RPE と脈絡膜のメラニンの量によって差があると考えられている。直接網膜色素上皮と脈絡膜の温度変化を直接調べる方法がないので、今回は熱電対を脈絡膜下に入れた。

90mWで TTT をした時の脈絡膜下の温度は46度、出力100mWでは49度だった。出力が10mW上がっただけで温度は3度上昇したことより、色素を有する眼では出力の僅かな差で温度が急速に上昇し、治療の安全域が狭いと考えた。

色素の少ない眼に3ミリ径、照射時間60秒、出力800mWで TTT を行うと計算値では網膜が極僅かに白濁する threshold の TTT になり、網脈絡膜の温度変化は最大10度上昇するか、脈絡膜の冷却効果のために実際はそれよりやや低くなると報告されている¹⁾。今回、有色家兎で subthreshold の出力すなわち90mWで照射した時の温度変化は11度で値は近似していた。また、90mWで照射した時の脈絡膜下の温度は46度に上昇し、組織の温熱耐性43度を越えていた。TTT 翌日には灰白色の変化がみられたことから、検眼鏡的に TTT 直後には網脈絡膜に変化が見られなくても組織障害を生じる可能性があると考えた。TTT の照射条件の設定についてはさらなる検討が必要であると考えた。

文献

- 1) Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1908 - 1914
- 2) Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock protein. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 359 - 373

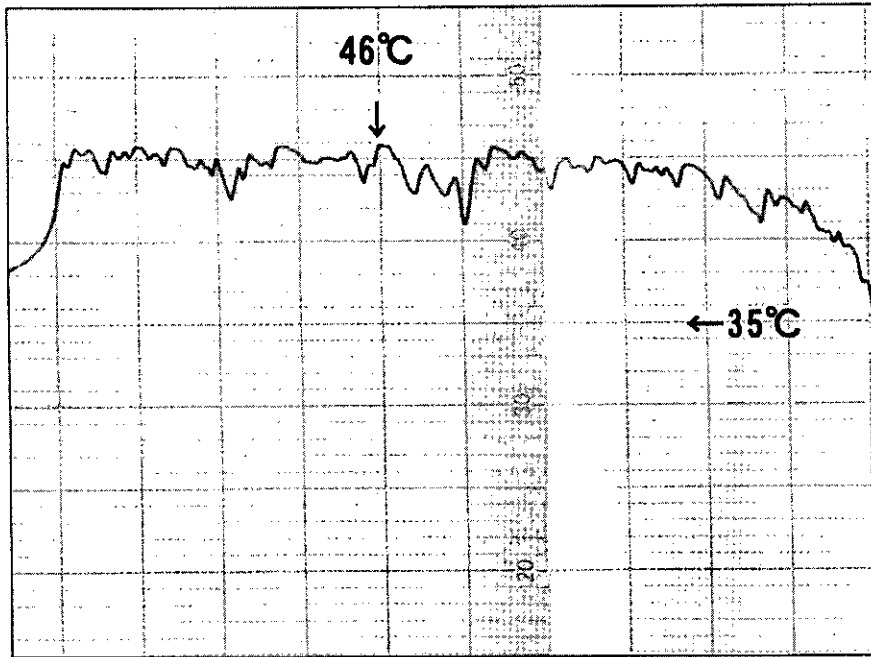


図1 有色家兎に対する TTT の脈絡膜下の温度と照射野の状態

有色家兎			
出力 (mW)	網膜の 白濁	最大温度上昇 (°C)	温度変化 (°C)
照射前		35	—
150	+	55	20
130	+	52	17
110	+	50	15
100	+	49	14
90	—	46	11

表1 有色家兎へ90mWで TTT をおこなった時の温度変化

経瞳孔温熱療法の短期経過と造影所見

Short term evaluation and angiography finding of Transpupillary Thermotherapy

松本容子、湯澤美都子
(日本大学医学部眼科)

Yoko Matumoto, Mitsuko Yuzawa
(Department of Ophthalmology, Nihon University School of medicine)

【抄 録】

目的：滲出型加齢黄斑変性の中心窩下脈絡膜新生血管(CNV)に対して経瞳孔温熱療法(TTT)を一回行った48眼の3か月の経過を明らかにする。

対象：48例48眼。年齢は53才から82才、平均72才。フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)で主に occult CNV と診断されるもので、視力は矯正 0.5 以下、光干渉断層計(OCT)で中心窩を含む網膜下液が確認でき、中心窩に出血や網膜萎縮のない場合を適応とした。

方法：波長 810nm の半導体レーザーを用い、最大照射径を 3 mm とし、照射径 2 mm で 270mW を基準に比例計算した出力で60秒間行った。照射範囲は FA およびインドシアニングリーン蛍光眼底造影(IA)でみとめられた CNV を覆う範囲とした。治療前、治療 3 ヶ月後の視力、FA、IA、OCT 所見を比較検討した。

結果：視力改善は 6 眼 12.5 %、不変30眼 62.5 %、低下12眼 25 %。OCT での網膜下液の消失は 3 眼、減少は12眼。総合的にみて、TTT の効果があったものが15眼31%、なかったものが11眼 23 %、過剰であったものが 2 眼 4 %、それ以外の20眼 42 %は現時点では判定不能であった。26眼 54 %は再治療が必要であった。

結論：TTT の一回照射 3 ヶ月後、視力改善は 12.5 %に得られた。31 %で効果があり、54 %に再治療が必要であった。TTT の作用は CNV の線維化促進による滲出の減少と考えた。治療効果には個人差があり、今回の一律の照射条件は再考する必要があると考えた。

Abstract

Purpose : To evaluate the short-term results of clinical application of transpupillary thermotherapy (TTT) for subfoveal choroidal neovascularization (CNV) associated with age-related macular degeneration.

Participants : Forty-eight eyes of 48 patients aged from 53 to 82 years (average 72 years) were evaluated. All 48 eyes had occult or predominantly occult CNV detected by fluorescein angiography (FA). Visual acuity was 0.5 or less. Subfoveal fluid involving the fovea was shown by optical coherent tomography (OCT). Neither retinal pigment epithelial atrophy nor thick hemorrhage was present.

Method : TTT was delivered using a diode laser at 810 nm with an adjustable spot size of 1, 2 or 3 mm. We set power at 270 mW on a spot size of 2 mm for 60 seconds, and power was proportional to the spot size. TTT was delivered covering CNV detected by both FA and IA. We evaluated visual acuity, FA, IA and OCT before and three months after treatment.

Results : Six eyes (12.5 %) showed improved visual acuity. Subretinal fluid was completely absorbed in three eyes and decreased in 12 eyes on OCT. Fibrous tissue appeared in six of the total 15 eyes that had shown absorbed or decreased subretinal fluid. TTT was evaluated as effective in 15 eyes (31 %), ineffective in 11 eyes (23 %), detrimental in two eyes (4 %) and unclear in 20 eyes (42 %). Twenty-six eyes (54 %) needed re-treatment.

Conclusions : TTT was effective in only 31 % of cases using uniform settings. We should reconsider the use of uniform power settings in obtaining successful treatment results. The mechanism of TTT was acceleration of fibrosis and decrease of exudation.

キーワード：経瞳孔温熱療法、脈絡膜新生血管、Occult CNV、Transpupillary thermotherapy、
滲出型加齢黄斑変性

I 緒言

中心窩脈絡膜新生血管 (CNV) の治療は1991年に Macular Photocoagulation Study (MPS) によって CNV 全体凝固の視力予後が自然経過よりもよいと報告された。しかし、その結果は満足のものではなく、最近では栄養血管光凝固、光力学療法、CNV 単純抜去、黄斑移動術など各種治療法が試みられている。CNV は網膜色素上皮の上に発育するもの、両方にまたがるものがあるが、主に網膜色素上皮 (RPE) 下の中心窩 CNV は上記の治療法の適応にならず放置されている場合が多かった。

経瞳孔温熱療法 (TTT) は810nmの半導体レーザーを使用して大きな照射径、長時間照射を用い CNV に対する温熱効果により CNV の活動性を低下させる治療法であり、RPE下の中心窩 CNV に対する有効性が期待されている。TTT は欧米で臨床治験が開始されたところであり、まだ有効性は証明されていない。また、日本国内ではいくつかの施設で試験的に治療が試みられているが、本格的な臨床治験の報告はない。

TTT は半導体レーザーを使用した温熱療法であるので、眼底の色素の量によりレーザー光の熱吸収に差があると考えられ、その効果は人種による差が大きいと考えられる。そこで、日本人を対象に TTT を行い、その有効性と問題点を明らかにする。

II 対象と方法

2000年12月から2001年7月までに駿河台日大病院で以下の条件を満たす加齢黄斑変性 (AMD) と診断され、インフォームドコンセントを得て TTT を行った48例48眼である。男性39例39眼、女性9例9眼、年齢は53才から82才、平均72才であった。

1. 視力 0.5 以下
2. 中心窩にかかるCNVを有する
3. フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) で主に occult type
4. 光干渉断層計 (OCT) で中心窩を含む網膜下液が確認できる
5. 中心窩に変性、萎縮、色素沈着、厚い出血がない

治療は波長810nmの半導体レーザー (ニテック DC3000) を用い、FA, IA で確認された CNV を覆う範囲に、照射径2000 μ mで270mWを基準に比例計算した出力で60秒間照射した。最大照射径は3000 μ mとし、CNV が大きい場合は中心窩を含む一領域とその他の領域に分割し、照射範囲がわずかに重なるように行った。照射中に痛みを訴えた場合と、暗くなったと自覚した場合は中断し、出力を1割程度下げておこなった。感覚網膜に色調の見られる場

合は治療を中止した。

治療前1か月以内と、照射後3か月に視力、FA, IA, OCT 検査を行った。それぞれの評価方法は、以下の通りとした。

視力：少数視力をlog MAR 視力に換算したもの。

0.2 以上の変化をもって改善、悪化とした。

FA：色素漏出の明らかな増加を悪化、色素漏出の明らかな減少を改善とした。

IA：CNVの拡大と色素漏出の増強を悪化、CNVの縮小と色素漏出の減少を改善とした。

OCT：中心窩を通る縦、横の十字方向で検査し、網膜下液の明らかな増加を悪化、減少を改善とした。

III 結果

感覚網膜に変化がみられたものはなかった。照射中に痛みを訴えたものは 眼 %、照射中に暗くなると自覚したものは 眼 %あった。照射径は mm から mmであった。

視力

視力改善 6 眼 12.5 %、不変30眼 62.5 %、悪化 12眼 25 %であった。

OCTと眼底所見

網膜下液の消失は3眼、減少は12眼であった。そのうち6眼ではCNVの線維化がみられた。網膜下液の増加は9眼で、そのうち1眼で網膜下出血をおこした。

造影所見

CNV全体の閉塞所見を示す造影所見が得られたものはなかった。視力改善の6眼ではCNVの大きさは不変で、FA後期にはstainingを示し色素の漏れは減少または消失した。CNVの拡大が12眼25%に見られた。照射野の一部に一致して色素上皮-脈絡毛細血管板の充盈欠損が2眼4%に見られた。

TTTの効果

それぞれの検査結果から TTT の効果を判定した。効果ありは下液の減少、消失と造影所見の改善および視力改善例で15眼 31 %あった。効果なしは CNV の拡大、造影所見の悪化および網膜下出血例で11眼23%だった。脈絡毛細血管板の消失例 2 眼 4 %は過剰効果と判定した。残りの20眼は視力、造影所見、OCT の結果がさまざまに一定でなく、現時点では効果は判定不能とした。効果のあった15眼、過剰効果の2眼、および3か月の時点で網膜下出血のある2眼、CNV は拡大していたが中心窩の網膜下液が消失している3眼の計22眼を除く26眼 54 %で再治療の必要があると判定した。

IV 考按

Reichel らは、TTT の熱による作用機序を¹⁾ 血

管閉塞と色素上皮の遊走、変性、線維化などの短波長レーザーと似た機序と、長波長レーザーによる²⁾血栓形成による血管閉塞、血管新生の抑制、新生血管のアポトーシスではないかと述べている。今回の症例では、完全な血管閉塞を示す造影所見は得られなかった。TTTは脈絡膜まで届く長波長レーザーを用いることと、AMDに対しては感覚網膜に検眼鏡的な変化が起こらない程度の低出力で行うため感覚網膜の温度上昇が少なく、脈絡膜黒色腫にTTTを行ったときに生じるような感覚網膜の血管閉塞などの合併症は起こらず、FAでの蛍光漏出の減少、fibrovascular PEDの虚脱、網膜下液の吸収により75%で視力の維持または改善が得られたと報告している。今回の症例でも感覚網膜の変化が現われたものはなかった。網膜下液の減少した15眼中13眼で、FAのstainingを認め、6眼では検眼鏡的な線維化を認めた。このことから、今回の検討ではTTTの効果はCNVの瘢痕化、線維化の促進とそれに伴う滲出の減少、消失であると考えた。TTTは網膜色素上皮、脈絡毛細血管板の色素の量と中間透光体の透明性などによって治療効果に差があるとされている。私達は脈絡膜に吸収されたレーザー光により発生した熱が感覚網膜に直接及ぶのを防ぐために感覚網膜下に滲出液があることを治療の条件とした。また、感覚網膜に変化が出たときのことを考え、視力が0.5より良いものは対象から除外した。しかし、今回の一律の条件での照射は有効性に個人差があり不適切であると考えた。再治療は54%に必要であると考えられるが、再治療に際して出力の設定を再考する必要がある。現在、世界的にもTTTの出力設定のための客観的な指標はなく、今後の研究課題である。

文献

1. Macular photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 109 (9): 1242-1257, 1991.
2. Martin A. Mainster, PhD, MD; Elias Reichel, MD. Transpupillary Thermotherapy for Age-Related Macular Degeneration: Long-Pulse photocoagulation, Apoptosis, and Heat Shock Proteins. Ophthalmic Surgery and Lasers; 31 (5): 2000.
3. Elias Reichel, MD, Audina M. Berrocal, MD, Michael Ip, MD, Arnold J. Kroll. MD, Vinay Desai, MD, Jay S. Duker, MD, Carmen A. Puliafito, MD, Transpupillary Thermotherapy of Occult Subfoveal Choroidal Neovascularization in Patients with Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 1999; 106: 1908-1914.
4. Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, McHugh JD, Transpupillary Thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization. Br J Ophthalmol 2001; 85 (2): 173-8.
5. N. E. Miller-Rivero, H. J. Kaplan. Hudson Retina, Poughkeepsie, NY. Transpupillary Thermotherapy in the treatment of Occult and Classic Choroidal Neovascularization. Abstract. ARVO. May 2001.
6. Jim KH, Park TK, Yu SY, Kwak HW, Comparison of the Effects of Transpupillary Thermotherapy (TTT) of Pigmented and Albino Rabbit Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 42 (4): S444. 2001.

視力の経過

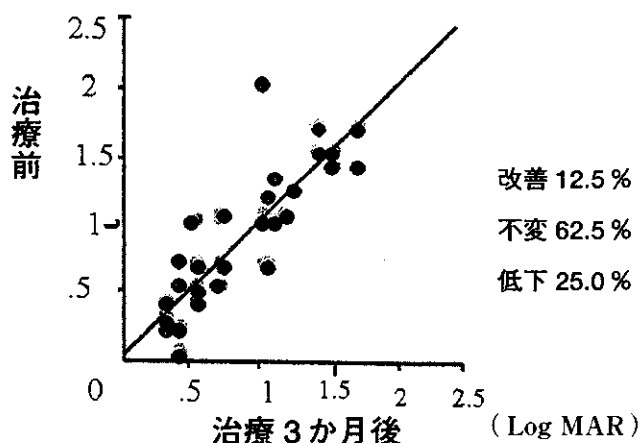
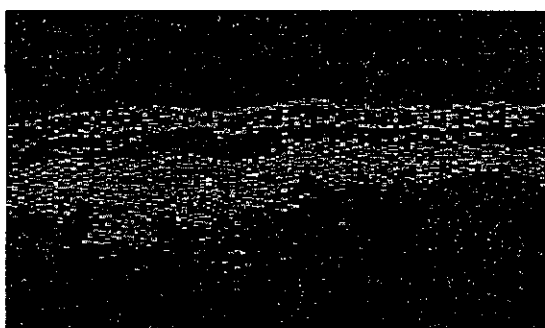


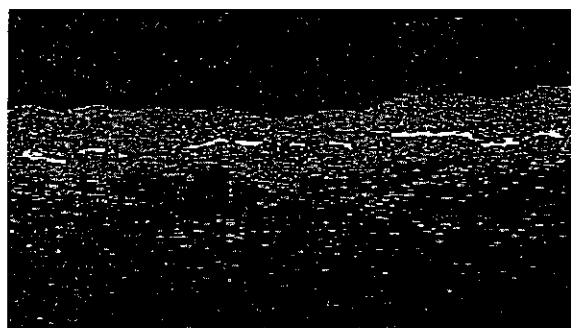
図1. 視力の経過：治療3か月後の視力改善は6眼12.5%、不変30眼62.5%、低下12眼25%であった。

網膜下液が消失した症例

70才 男性



治療前 (0.1)



3 か月 (0.2)

図 2. 網膜下液が消失した症例：70歳男性。治療 3 か月後には、OCTで明らかな網膜下液の消失がみられる。

TTTの効果を判定

効果	FA、IA	眼数	%
あり	Staining、漏出減少	15	31
現時点では不明	不変、悪化など一定でない	20	42
なし	拡大、漏出増強、出血	11	23
過剰	部分的CC消失	2	4

図 3. TTTの効果判定：効果ありは15眼31%、なしは11眼23%、過剰は2眼4%。20眼42%では判定不能であった。

実験的脈絡膜新生血管に対する経瞳孔温熱療法後の臨床所見と組織所見の対比

Correlation between clinical and pathological findings of experimental choroidal neovascular membranes after transpupillary thermotherapy.

中島正巳、 左近允徳啓、 森隆三郎、 石原菜奈恵、 湯沢美都子
(日本大学医学部眼科学教室)

Masami Nakajima, Noriaki Sakonjyu, Ryusaburo Mori, Nanae Ishihara, Mitsuko Yuzawa
(Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine)

【抄 録】

目的：実験的脈絡膜新生血管（CN）を発生させ、経瞳孔温熱療法（TTT）を行い、臨床所見と組織所見を対比する。

方法：サル眼に強光凝固を行い神経上皮下に発生させた CNV に810nm の半導体レーザーを用いて TTT を行った。TTT 後1週間と4週間でインドシアニングリーン蛍光眼底造影（IA）、フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）、光干渉断層計（OCT）を行った後、組織を観察した。

結果：1週間後の IA では CNV から ICG 色素の漏出が減少し、FA では staining が見られた。組織所見は CNV 内に血管が多数存在し、感覚網膜下に滲出物が残存していた。4週間後の IA では CNV からの ICG 色素の漏出はほとんど消失し、FA では蛍光漏出がほとんどなかった。OCT は TTT 前に比べ網膜剥離が減少していた。組織所見では CNV 内に血管が少なく、滲出物は消失し CNV は線維化していた。

結論：TTT 前後の臨床所見の変化は TTT による CNV の線維化と滲出物の消失のためと考えた。

Abstract

Purpose : To evaluate a correlation between clinical and pathological findings of experimental choroidal neovascular membranes after transpupillary thermotherapy (TTT).

Methods : Experimental subretinal choroidal neovascular membranes were produced in the macula of monkey eyes by intense photocoagulation. TTT was delivered targeting the choroidal neovascular membranes using a diode laser at 810 nm. One week and four weeks after TTT, indocyanine green angiography (IA), fluorescein angiography (FA), optical coherent tomography (OCT), and histological examination were performed.

Results : One week after TTT, dye leakage from choroidal neovascular membrane reduced in IA and FA showed staining in the late phase. Light microscopic examination showed numerous small - caliber blood vessels and persistent subretinal exudation. Four weeks after TTT, dye leakage had almost resolved and FA showed no leakage. OCT showed decrease in retinal detachment. Light microscopic examination showed fewer blood vessels and disappeared subretinal exudation. Choroidal neovascular membrane was composed of fibrous tissue.

Conclusions : Clinical changes which were observed after TTT were thought to be the results of acceleration of fibrosis due to TTT and disappearance of exudation.

キーワード：実験的脈絡膜新生血管、経瞳孔温熱療法、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影、フルオレセイン蛍光眼底造影、光干渉断層計、組織学的検討

I 緒言

近年、加齢黄斑変性の occult type の脈絡膜新生血管（以下 CNV）に対し経瞳孔温熱療法（以下 TTT）が試みられている。本症の CNV への TTT の奏効機序を病理組織学的に検討した報告は少なく、さらに TTT 後の臨床所見の変化を組織学的に検討した報告はない。今回、サル眼に強光凝固を行い実験的に CNV を発生させた後、TTT を行った。そして TTT 後の臨床所見の変化と組織所見を比較した。

II 方法

カニクイザルの黄斑およびその周囲に強光凝固（100 μ m、0.1秒、800mW）を行い実験的に CNV を発生させた。強光凝固後10日目に 810nm の半導体レーザー（DC-3000、ニデック、名古屋）を用い TTT を行った。始めに CNV 以外の部に TTT を行い、感覚網膜および網膜色素上皮に白濁がみえないパワー（1mm、60秒、90~100mW）を設定した。次に CNV に対し TTT を行った。TTT 後1週目と4週目にインドシアニングリーン造影（以下 IA）、フルオレセイン蛍光眼底造影（以下 FA）、光干渉断層計（以下 OCT）を行った後、眼球を摘出し組織学的に検討した。強光凝固後 TTT を行わなかった CNV をコントロールとした。

III 結果

TTT 前の眼底では灰白色の CNV が発生し、その周囲に滲出性網膜剥離がみられた（図 1a）。OCT で網膜剥離をともなう神経上皮下の CNV がみられた（図 1b）。FA で初期に CNV に一致して過蛍光がみられ、後期に蛍光漏出がみられた（図 1c, d）。IA では初期に新生血管網がみられ、後期にインドシアニンググリーン（ICG）色素の漏出による過蛍光がみられた（図 1e, f）。これらの CNV に対し TTT を行った。

TTT 後1週目の眼底は CNV の一部に白色の結合織形成がみられた（図 2a）。OCT では CNV 周囲に網膜剥離が軽度残存していた（図 2b）。FA では初期に蛍光漏出はほとんどみられず、後期には主に staining がみられた（図 2c, d）。IA では初期に新生血管網ははっきりしなくなり、後期には ICG 色素の漏出が減少していた（図 2e, f）。TTT 後1週目と同時期のコントロールはフルオレセイン色素およびインドシアニンググリーン色素の漏出が旺盛にみられた。組織所見は網膜色素上皮上に CNV が存在した。CNV 内に血管が多数存在し、感覚網膜下に滲出物がみられ、限局性の網膜剥離を示していた（図 3a）。

TTT 後4週目の眼底は CNV の瘢痕化がみられ

た（図 4a）。OCT では TTT 前に比べ網膜剥離が消失していた（図 4b）。FA では初期に過蛍光がみられ、後期にはおもに staining がみられた（図 4c, d）。IA では TTT 前で初期に新生血管網は見られず、後期には CNV から ICG 色素の漏出はみられなくなった（図 4e, f）。同時期の TTT をおこなっていないコントロールでは初期に新生血管網が見られ、色素の漏出が続いていた。組織所見は CNV 内の血管は少なく、滲出物はみられず、CNV は線維化しつつあった（図 3b）。網膜内層は保たれていた。同時期のコントロールでは CNV 内の血管は多数みられ、滲出物も残存していた。

IV 考察

Reichel らは加齢黄斑変性の occult CNV に対し TTT をはじめて行い、FA と OCT で滲出の抑制がみられたと報告した。また、松本は occult CNV に TTT をおこない、3ヵ月後網膜下液の減少を認めた症例があったと報告した（2001、日本網膜硝子体学会）。しかし、本症の CNV に対する TTT の奏効機序は詳細に検討されていない。今回、強光凝固により発育した神経網膜下の CNV に TTT をおこない、臨床所見と組織所見を比較検討した。

TTT 後1週目では FA 後期は主に staining を示し、IA では色素の漏出は減少したが組織学的には血管が多数みられ、滲出物が残存していた。また、TTT 後4週目では FA で staining が主になり、IA では色素の漏出は抑制され、組織学的には血管の閉塞所見ははっきりしなかったものの血管数は少なく、滲出物は消失し、CNV の線維化傾向がみられた。このことより TTT 後網膜下液が消退し、TTT の効果が現れるまである程度の時間がかかることがわかった。

Reichel らは TTT 後の網膜下液の消退は CNV 内の血栓形成によるためとし、TTT が CNV の瘢痕化を促進する可能性があるとして報告している。今回、TTT 後4週目で造影される血管網が減少し、FA では staining が主になり、IA では色素の漏出が消失したことから TTT の奏効機序は CNV の血管数の減少と CNV の線維化促進によると考えた。今後さらに電子顕微鏡による検討、免疫組織化学的検討が必要である。

文献

Reichel E, Berocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106: 1908-1914, 1999

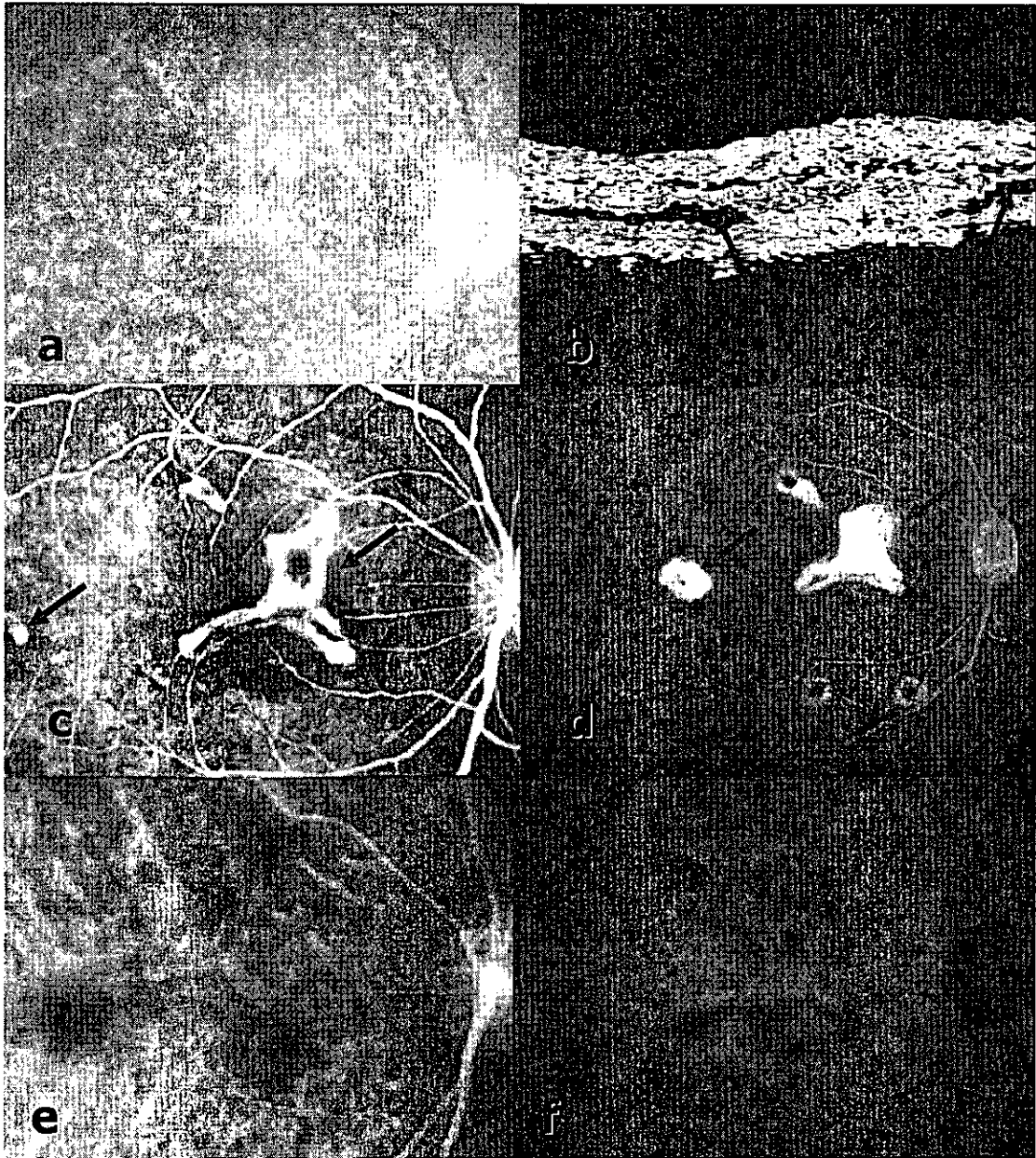


図1 TTT前のCNV

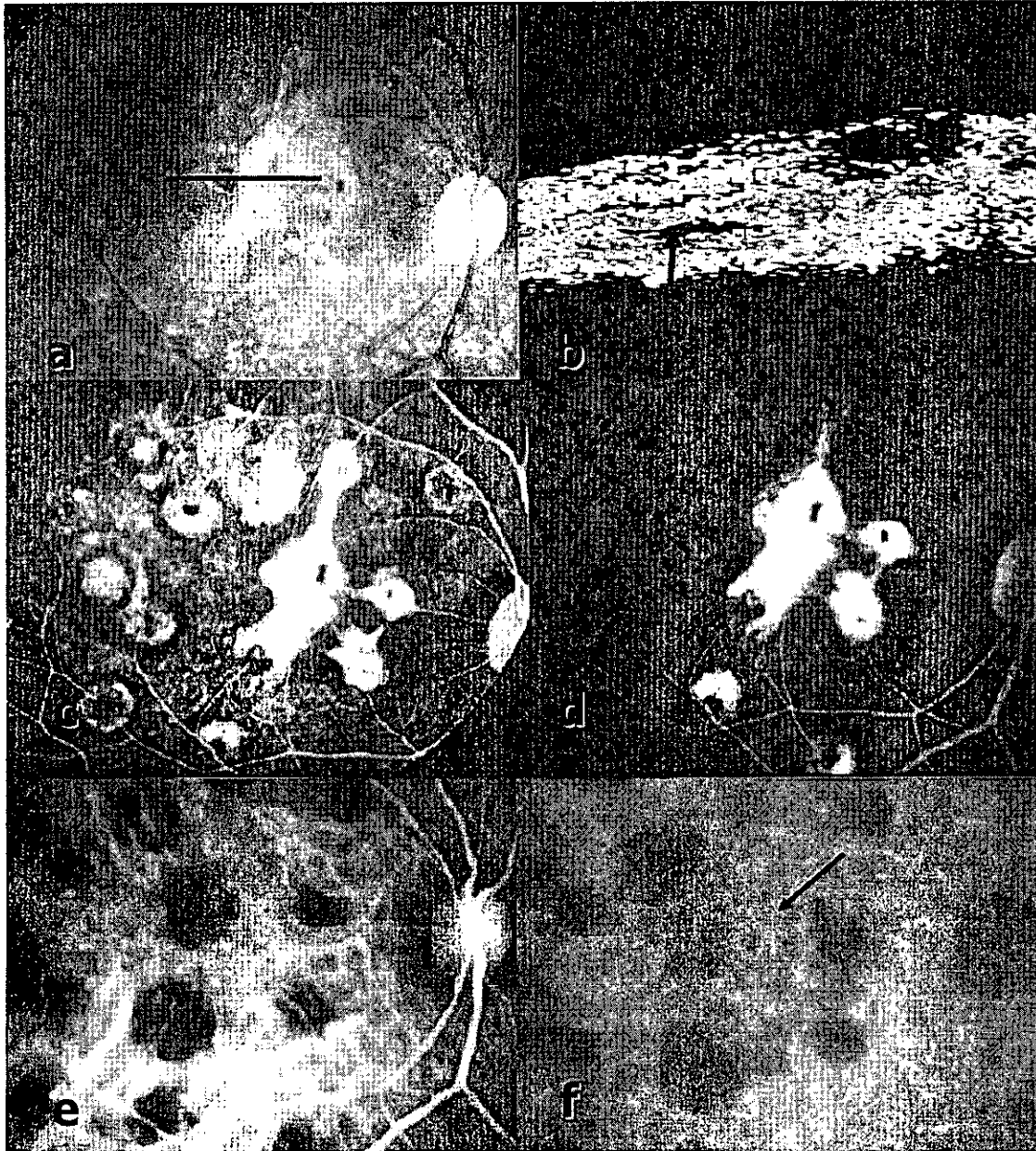


図2 TTT後1週目のCNV

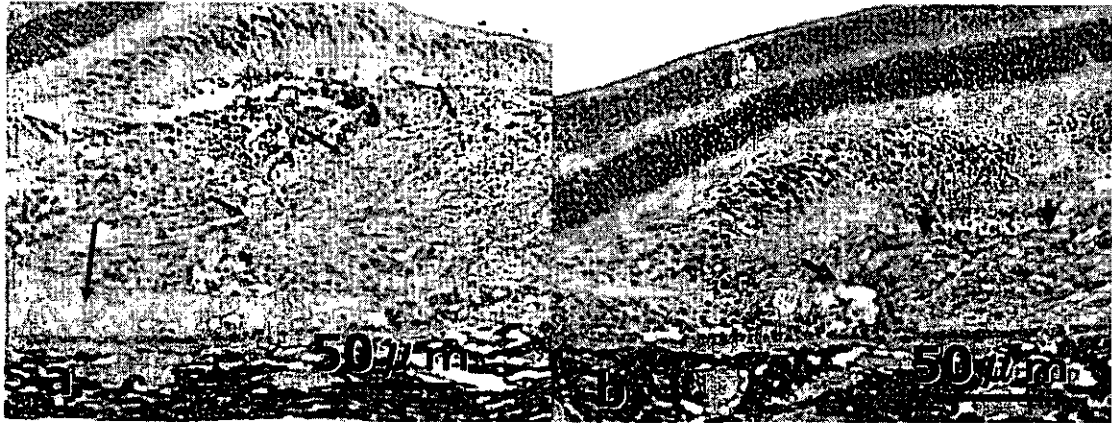


図3 組織所見 a) TTT後1週目、b) TTT後4週目

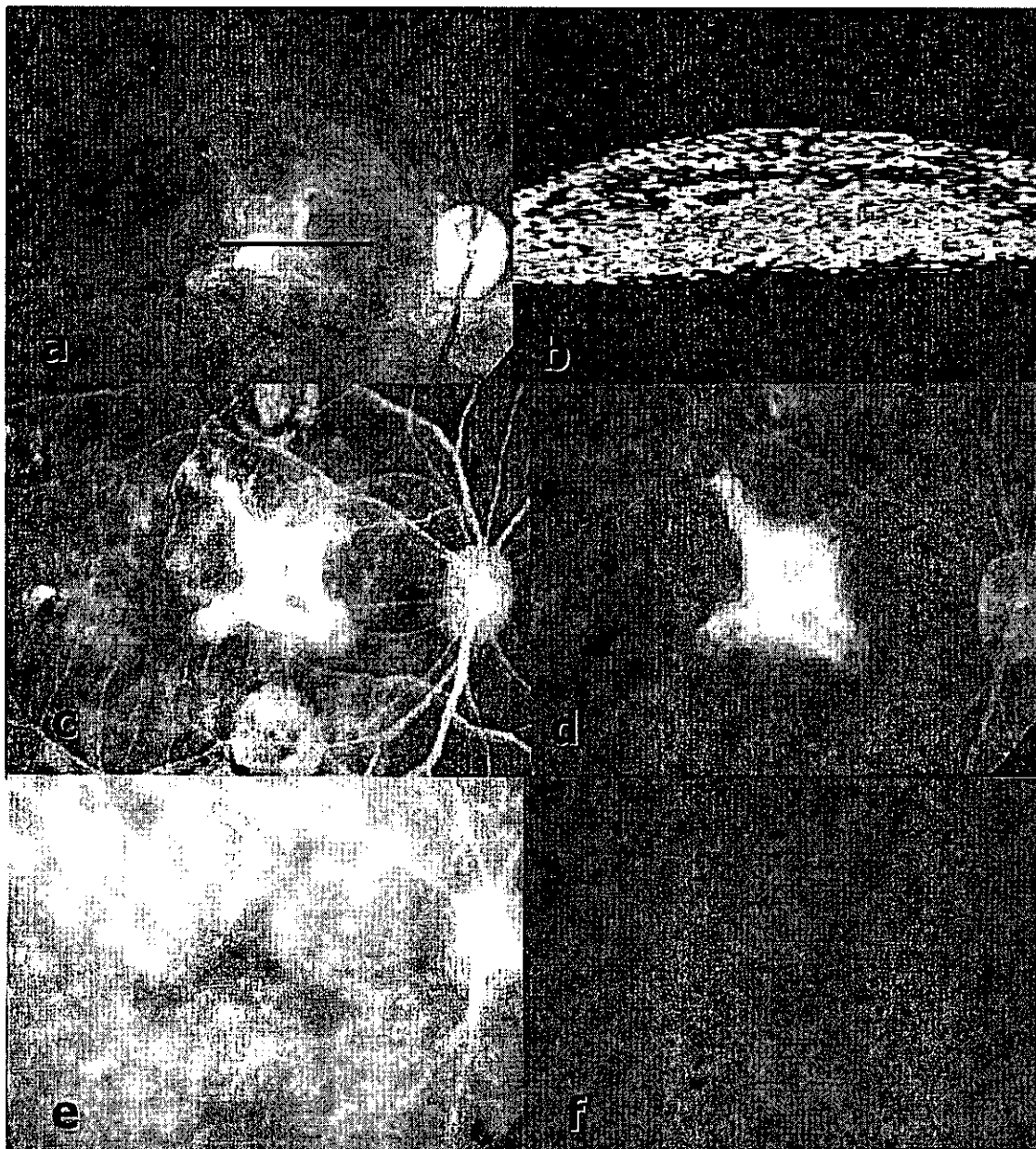


図4 TTT後4週目のCNV図4b: