

脈絡膜新生血管を伴わない網膜色素上皮剥離の光凝固

photocoagulation of avascular PED

湯沢美都子、石原葉奈恵、左近充徳啓
(駿河台日本大学病院眼科)

Mitsuko Yuzawa, Nanae Ishihara, Noriaki Sakonju
(Department of Ophthalmology Nihon University School of Medicine, Surugadai Hospital of Nihon University)

【抄 録】

目的：脈絡膜新生血管を伴わない加齢に伴う網膜色素上皮剥離（PED）は虚脱に陥り萎縮病巣を形成したり、脈絡膜新生血管や網膜色素上皮裂孔を生じたりして、視力予後が不良である。そこで脈絡膜新生血管を伴わない PED の光凝固の有用性を検討する。

対象および方法：対象は60歳以上で1乳頭半径以上のPEDがあり、フルオレセイン蛍光造影、インドシアニングリーン蛍光造影では脈絡膜新生血管を示す所見がなく、光凝固を行い、12カ月以上（平均27カ月）経過観察した9例12眼である。光凝固は黄色アルゴン色素レーザーで網膜色素上皮剥離の外側の健常網膜部を、乳頭黄斑線維束を除いて1列ないし2列100 μ 、0.1 sec、75～85mWあるいは200 μ 、0.15 sec、85～100mWの条件で、わずかに凝固斑が認められるように弱凝固した。そして PED の消失の有無、消失に要する期間、消失後の黄斑所見、視力の変化を検討した。

結果：PED は7眼で消失、3眼で不変、2眼で拡大した。PED 消失までの期間は4カ月から14カ月であった。色素上皮液全体が黄色混濁し色素を多量に伴っていた3眼では PED の消失後に網膜色素上皮-脈絡毛細血管板の萎縮病巣ができた。脈絡膜新生血管や網膜色素上皮裂孔の生じたものはなかった。PED の消失後に網膜色素上皮-脈絡毛細血管板の萎縮の生じなかった4眼では視力は維持改善した。

結論：症例を選べば光凝固で PED の予後を改善できる可能性がある。

Abstract

Purpose : Focal photocoagulation in a scattered grid pattern over the entire surface of the avascular retinal pigment epithelial detachment (RPED) in the elderly was unable to improve the poor prognosis. We evaluated the efficacy of photocoagulation in the normal area outside avascular RPED.

Methods : Twelve eyes with avascular RPED were coagulated. Photocoagulation was delivered using a yellow argon dye laser beam. Light gray burns at 200 μ m for 0.15 seconds or at 100 μ m for 0.1 seconds was directed to the normal retina surrounding the RPED, excluding the papillomacular bundle. Visual acuity, RPED size and the development of choroidal neovascularization, RPE tears or geographic atrophy were evaluated for at least 12 months, with mean of 27 months.

Results : The RPED flattened over a period of four to 14 months after photocoagulation in seven eyes. It was stable in three eyes and was enlarged in two eyes at the final visit. Geographic atrophy developed after RPE flattening in three of the seven eyes. Neither choroidal neovascularization nor RPE tearing occurred. Visual acuity remained stable or improved in all four eyes in which the RPED flattened without geographic atrophy.

Conclusion : Photocoagulation was thought to be useful to improve the prognosis in some patients with avascular RPED.

キーワード：網膜色素上皮剥離、光凝固、脈絡膜新生血管、地図状萎縮、平坦化

脈絡膜新生血管 (CNV) を伴わない加齢に伴う網膜色素上皮剥離 (PED) は、虚脱に陥り地図状萎縮を生じることが多い。また網膜色素上皮裂孔や CNV を生じたりして、視力予後は不良である。しかし従来行われていた PED 内を格子状に光凝固する方法では凝固後地図状萎縮や色素上皮裂孔を生じ、視力予後は自然経過よりも更に不良であったと報告されている¹⁾。軟性ドルーゼン間の正常網膜部の光凝固によって、凝固していない軟性ドルーゼンが消失すると報告されている²⁾。そこで CNV を伴わない加齢に伴う PED の外側の健常網膜部の光凝固の有用性を検討した。

対象及び方法

対象は加齢に伴う PED を有する 9 例 12 眼である。PED は 1 乳頭径以上、円形で、出血、滲出斑がなく、フルオレセイン蛍光造影、インドシアニングリーン蛍光造影で、CNV を示唆する所見がなく、色素上皮液の一部あるいは全部が黄白色に混濁しているものとした。患者の年齢は 60 才以上 (平均 74 才) だった。

光凝固は PED が 2 乳頭径未満では 100 μ 、0.1 秒、2 乳頭径以上の場合には 200 μ 、0.15 秒でわずかに凝固斑がみられる強さで、乳頭黄斑線維束を除き PED の外周を半周から 2/3 周、1 ないし 2 例凝固した。

凝固後 6 カ月経って PED に吸収傾向がみられない場合、患者の了解が得られればさらに外側を 1 周同条件で再凝固した。

凝固後少なくとも 12 カ月以上、2 - 3 カ月に一度経過観察し (平均 27 カ月)、PED の状態、消失した場合には萎縮、網膜色素上皮裂孔の有無、および

CNV の発生について調べた。また視力の推移についても調べた。

結果

3 眼では 6 カ月後再凝固した。

PED は 12 眼中 7 眼で消失、3 眼で不変、2 眼で拡大した。消失した 7 眼の消失までの期間は 4 - 14 カ月であった。剥離が 1.5 乳頭径以下の 4 眼中 3 眼では 7 カ月以内に消失した。1.5 乳頭径より大きい 3 眼ではいずれも消失に 12 カ月以上を要した。

7 眼中 3 眼では消失後地図状萎縮を生じた。地図状萎縮を生じた 3 眼ではいずれも凝固前 PED 下液全体が混濁のために黄白色を呈し、大型の色素沈着を伴っていた。網膜色素状下液の混濁が部分的で、色素沈着がないか小型の場合には萎縮は生じなかった。網膜色素上皮裂孔、CNV の生じたものはなかった。

視力は PED の消失した場合、地図状萎縮の生じた 2 眼で低下したが、他は不変あるいは改善した。PED が不変の 3 眼中 1 眼は低下、2 眼では不変、PED が拡大した 2 眼では不変だった。(表 1)

考案

加齢に伴う CNV を伴わない PED はブルッフ膜の脂質の沈着と関係が深い。すなわち脂質の沈着のために肥厚したブルッフ膜を網膜色素上皮由来の液体が脈絡膜に向かって通過できずに貯留したものと考えられている¹⁾。Hartnet 他によると³⁾ 平均 30 カ月の経過観察で PED は不変 0.8%、平坦化 38%、線維血管性癆痕 34% となっている。Caswell 他によると⁴⁾ 経過観察期間はそれぞれ平均 30.5 カ月、49 カ月、14.5 カ月、7 カ月で、不変 42%、平

表 1 症例の概要

No.	年齢	性別	罹患眼	RPED径 (乳頭径)	凝固前視力	最終視力	凝固回数	最終経過	RPED消失までの 期間 (カ月)
1	76	女	左	1.3	0.5	0.9	2	flat	6 *
2	—	—	右	1.1	0.6	1.0	1	flat	7
3	70	男	右	1.2	0.7	0.3	2	flat, geographic	6 *
4	67	女	左	1.6	0.5	0.5	1	no change	—
5	77	女	左	2.0	0.2	0.4	1	flat	4
6	90	女	左	1.7	0.1	0.2	1	flat, geographic	14
7	70	女	左	2.1	0.3	0.1	1	no change	—
8	—	—	右	1.7	0.5	0.6	1	no change	—
9	78	女	右	1.1	0.7	0.7	1	enlargement	—
10	79	男	左	2.9	0.7	0.4	1	flat, atrophic	14
11	—	—	右	1.3	0.9	1.0	1	flat	6
12	63	男	右	1.8	0.8	0.7	2	enlargement	—

* : 2 回目の凝固からの期間

平坦化 18%、円板状 30%、網膜色素上皮裂孔 10%が生じており、視力は不変以外では低下している。これらの報告からPEDでは自然に平坦化するまでにはかなりの時間を要し、視力予後は不良であると考えられる。

今回 PED が消失した 7 眼では光凝固後最長でも 14 カ月で消失しており、自然経過よりも短く、光凝固によるものと考えられる。消失の機序は軟性ドルーゼンの光凝固の場合と同様であると考えられる。

5 眼では PED は消失しなかった。Kaiser 他は、軟性ドルーゼンは強凝固の方が消失しやすいと報告しており⁵⁾、PED の場合にももう少し強い凝固を行うと消失する可能性が高くなると推察した。

3 眼で PED の消失後地図状萎縮を生じた。これらの 3 眼では下液全体が黄白色で、大きな色素沈着を伴っており、PED が古く、すでに網膜色素上皮の萎縮が進行していたと考えられる。光凝固はそれをさらに助長した可能性がある。下液全体が黄白色で大きな色素沈着を伴う場合には、対象から除外したほうが良いと考えられる。

結論

1. PED の外側の健常部の光凝固によって PED が消失し、予後が改善する場合がある。
2. PED が確実に消失する光凝固の条件を検討する必要がある。
3. 下液全体が黄白色で大きな色素沈着を伴うものは消失後地図状萎縮を生じるので、対象から除外したほうがよい。

引用文献

1. Bird AC: Treatment of pigment epithelial detachments in the elderly patients. *Cur Opin Ophthalmol* 1993; 4: 25-32
2. The choroidal neovascularization prevention trial research group: Laser treatment effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998; 105: 1364-1372
3. Hartness ME, Weiter JJ, Garsd A, et al: Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 1992; 230: 11-19
4. Casswell AG, Kohen D, Bird AC: Retinal pigment epithelial detachment in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 397-403
5. Kaiser RS, Berger JW, Maguire MG, et al: Laser burn intensity and the risk for choroidal neovascularization in the CNVPT fellow eye study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 826-832

図1 67才女性



凝固前 V. s. = 0.2

凝固4カ月後



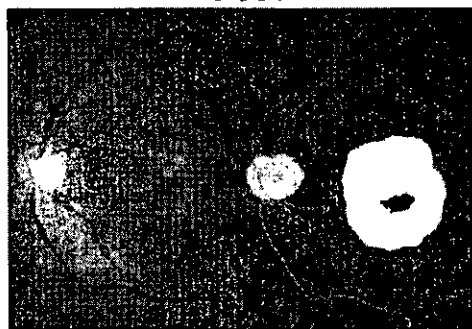
V. s. = 0.3

図1 例5の経過

上段：凝固前。一部黄白色の1.9乳頭径のPEDがみられる。

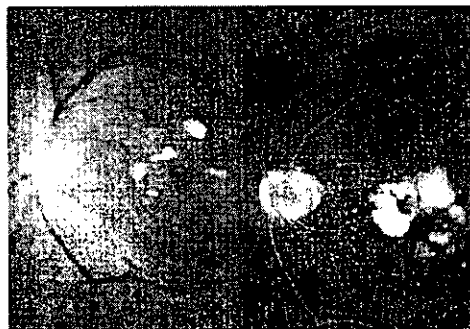
下段：凝固4カ月後。PEDは消失した。萎縮は生じなかった。

図2 79才男性



凝固前 V. s. = 0.7

凝固12カ月後



V. s. = 0.4

図2 症例6の経過

上段：凝固前。中心に大型の色素沈着を伴う、2乳頭径の、下液全体が黄白色のPEDがみられる。

下段：凝固後12カ月。PEDは部分的に残っている。消失した部には萎縮が生じた。FAでは萎縮部に一致した過蛍光と残存PEDに一致して過蛍光がみられる。色素沈着は拡大した。

新生血管網に対する放射線照射の影響： 照射後の血管密度、組織血流量および間質液圧の変化

Effect of irradiation on neovascularization in rat skin fold chamber :
changes in vascular density, tissue blood flow and interstitial fluid pressure after irradiation

堀 勝義¹、窪田和雄²、玉井 信³

東北大学加齢医学研究所腫瘍循環研究分野¹、機能画像研究分野²、北大学医学部眼科学教室³

Katsuyoshi Hori¹, Kazuo Kubota² and Makoto Tamai³

¹ Department of Vascular Biology,

² Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University;

³ Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

【要約】

【目的】ラット皮下透明窓内に作った新生血管網にX線を照射すると、血管網の構築はよりシンプルになり、血管密度、組織血流量は正常血管網のレベルにまで低下してくることを、これまでの実験で明らかにしてきた。この低下が新生血管網が正常血管網に近づいたことによる変化か、あるいは照射が新生血管の血管透過性をさらに亢進し、組織間質液圧を上昇させ、それが血管網を圧迫した結果による変化かを確かめる必要がある。この点を明らかにするために、本研究では、新生血管網の組織間質液圧を測定する装置を新たに開発し、照射後の間質液圧の変化を経時的に測定した。

【材料と方法】照射による新生血管網の形態、血流量、間質液圧の変化を測定するために、塩化ビニル製の透明窓に水素電極を留置し、diffusion chamberを取り付けた。その透明窓をラットに装着し、窓内に誘導された新生血管網に対し、実験用X線照射装置(日立 MBR1520R)で正確に10 Gy 1回照射を行い、血管密度、組織血流量(水素クリアランス法)、間質液圧の変化を測定した。

【結果と考察】透明窓を装着すると、数日以内に新生血管が出現し、血管密度、組織血流量、組織間質液圧は上昇した。この新生血管網に照射すると、24時間後に間質液圧は一時的に上昇したが、48時間後には低下した。X線照射後の血管密度と組織血流量の低下は、間質液圧の上昇が引き起こす血管圧迫によるものではないことが証明された。

Abstract

Purpose : We have investigated the effect of irradiation on newly formed vessels induced in a novel rat skin fold chamber. Vascular density and tissue blood flow decreased and approached to normal level 48–96 h after 10 Gy irradiation. Slowing of blood flow in neovascularization was improved and many dilated vessels became narrower. The purpose of the present study is to confirm that the decrease in vascular density and blood flow is not caused by vascular compression due to increase in tissue interstitial fluid pressure (IFP) after irradiation.

Method and Results : A new type of rat transparent chamber was developed to measure the IFP. One side of this chamber is made of polyvinyl chloride with a hydrogen electrode and the other side consists of an diffusion chamber, covered with a millipore filter, through which IFP was measured. IFP of the neovascular bed decreased significantly from 5.2 ± 1.0 (n = 5) to 3.9 ± 0.4 mmHg 48 h after 10 Gy irradiation.

Conclusion : It was strongly suggested that decrease in vascular density and blood flow after irradiation may be a result of normalization of the abnormal neovascular network, not a result of vascular compression induced by increased IFP.

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、血管密度、組織間質液圧

はじめに

1993年、Chakravarthy らは加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管に対し、低線量放射線治療を行い、12ヶ月の経過観察の結果、視力改善、新生血管の退縮が認められたと報告し、加齢黄斑変性症に対する低線量照射の有効性を示唆した¹⁾。しかし、この治療法が有効かどうかについての最終的な結論がまだ出ておらず、現在、我が国の厚生労働省、網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班において、治療効果の検討が行われているところである。われわれの研究は、照射が新生血管網およびその循環機能にいかなる影響を与えるかを動物実験モデルで解析し、臨床研究にその情報を提供することが目的である。

これまでにラット皮下透明窓を用いた新生血管網モデルを開発し²⁾、この新生血管網にX線照射を行った。その結果、新生血管網の組織血流量および血管密度共に正常組織のレベルへと低下し、血管形態も正常の血管形態に近づくことを示した³⁾。血流と血管密度が低下するひとつの可能性として、照射が血管透過性亢進を誘導し、それによってもたらされた組織間質液圧の上昇が、血管を圧迫したということが考えられる。この可能性を調べるために、今回、透明窓に diffusion chamber を取り付けた新しい装置を開発し、照射後の組織間質液圧の変化を検討した。

方法

動物と透明窓：用いた動物は8週齢の雄ドンリュウラットである。微小循環と新生血管の生体観察はチタン合金枠のサンドイッチ式透明窓⁴⁾を用いて行った。透明窓に塩化ビニル樹脂を用いることにより、窓内に新生血管網を誘導することができた²⁾。

組織血流量の測定：塩化ビニル樹脂の透明窓2カ所に120 μ mの小孔をあけ、その孔からワイヤタイプの水素電極を通し留置した。組織血流量は水素クリアランス法⁴⁾により測定した。この方法により、窓内に誘導される新生血管網の形態と組織血流量、および照射後の変化を同時に測定することができた³⁾。

組織間質液圧の測定：組織間質液圧の変化はdiffusion chamber 法⁵⁾により行った。装置の模式図を図1に示す。透明窓の片面に diffusion chamber を取り付け、chamber 内の液圧を動ひずみ計を用いて測定した。なお、本研究で用いた diffusion chamber のポアサイズは0.45 μ mである。

血管新生の判定：本研究では、新たに生じた血管の他に、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。装置内にラットを置き、吸入麻酔下で窓内の新生血管網に対し、正確に10Gy 1回照射を行った。

血管密度の測定：5分の1に希釈した診断用フルオレスチンを静脈から bolus one shot で投与し、映し出された血管網をトレースした。その血管面積を NIH image で測定し、組織に占める血管の%を算出した。

X線照射後の病態生理変化の経時的解析：新生血管網に照射し、24時間後、48時間後、96時間後の新生血管網の密度、組織血流量、および組織間質液圧の変化を上記の方法により経時的に解析した。

統計解析：照射群と非照射群における血管密度、組織血流量、組織間質液圧の差の検定は、repeated measure ANOVA を用いて行った。

結果

照射による血管密度の変化：血管密度は照射前43.3 \pm 4.5% (n=6)であったが、照射24時間後、48時間後、96時間後には38.9 \pm 4.3%、29.9 \pm 4.4%、23.9 \pm 1.9%に変化した（図2）。照射しないコントロールでは、0時間、24時間後、48時間後、96時間後の血管密度は、それぞれ37.3 \pm 7.5%、41.0 \pm 5.6%、45.3 \pm 6.1%、44.0 \pm 6.0%であり、低下することはなかった。照射群で血管密度は有意に低下した（p<0.05）。

照射による組織血流量の変化：新生血管網の組織血流量は照射前39.9 \pm 9.8 ml/min/100g (n=6)であったが、10 Gy 1回照射24時間後、48時間後、96時間後には41.8 \pm 6.5%、27.4 \pm 8.8%、22.5 \pm 7.7%に変化し（図3）、正常皮下の組織血流量（12-15 ml/min/100g）のレベルに近づいた。照射しないコントロールでは、0時間、24時間後、48時間後、96時間後の組織血流量は、それぞれ34.8 \pm 7.7、36.8 \pm 8.8、45.0 \pm 8.3、40.5 \pm 8.3 ml/min/100gであり、多少の変動はあっても低下することはなかった。照射による組織血流量の低下は有意であった（p<0.05）。組織血流量は低下したが、血管一本一本のレベルでは、径は小さくなり、血流速度は増し、スラッジは改善され、その形態と機能は正常血管に近づいた。

照射による間質液圧の変化：新生血管を有する組織

の間質液圧は、正常皮下の組織間質液圧（0 mmHg 付近、あるいはわずかに陰圧）⁵⁾ よりも高かった。照射前の間質液圧は 5.2 ± 1 mmHg (n = 5) であったが、照射24時間後、圧は 5.9 ± 1.4 mmHgと上昇する傾向があったが、48時間後には 3.9 ± 0.4 mmHg にまで低下した。48時間後の圧は照射前に比べて有意に低下していた（図4）。

考 察

10 Gy 1 回照射により新生血管網の血管密度、組織血流量共に有意に低下した。個々の血管を観察すると、血流のスローダウンやスラッジングといった新生血管にしばしば認められる現象がなくなり、血管形態も著しく改善され、正常に近づく所見が得られた。また、照射により組織間質液圧が持続的に上昇することはなく、48時間後には有意に低下した。このことは間質液圧の上昇という病態生理が、血管密度と組織血流量を低下させたのではないことを示している。間質液圧の変化は間質内の水の移動を反映するものであるが、照射後に組織の循環状態が改善され、血管密度が低下し、組織血流量も正常に近づいたことにより間質液量も低下したと理解できる。間質液圧の低下は、照射により病的状態が改善されるというこれまでの所見を支持するものである。

しかし、これまでも報告したように、ラットを用いた実験では、照射後1週間で再び異常な血管網が出現する。このことは、X線は新生血管網の状態を改善するとしても、その効果は長期間にわたって持続するものではないことを示唆している。ラットの1週間が人間のどれくらいの期間に相当するのかについては議論のあるところである。しかし、線量が過剰にならない限り、照射は新生血管網の循環状態を形態学的にも、機能的にも改善することは明らかであった。

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) 堀勝義、齋藤祥子、窪田和雄、玉井信: 新生血管網に対する放射線照射の影響: 照射後の血管密度と循環機能の経日的変化. 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12年3月, 88-91.
- 4) 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.
- 5) Hori K, Suzuki M, Abe I, Saito S: Increased tumor tissue pressure in association with the growth of rat tumors. *Jpn J Cancer Res*, 77: 65-73, 1986.

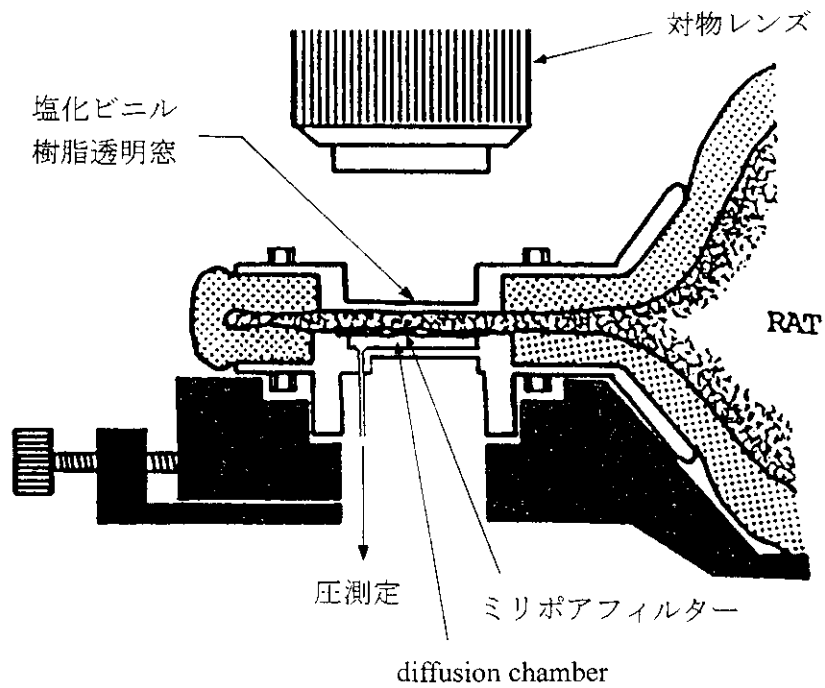


図1 透明窓内組織間質液圧測定装置

透明窓の片面がdiffusion chamberで出来ており、chamberにポリエチレンチューブを取り付けている。このチューブを動ひずみ計につなぎ圧力を測定する。

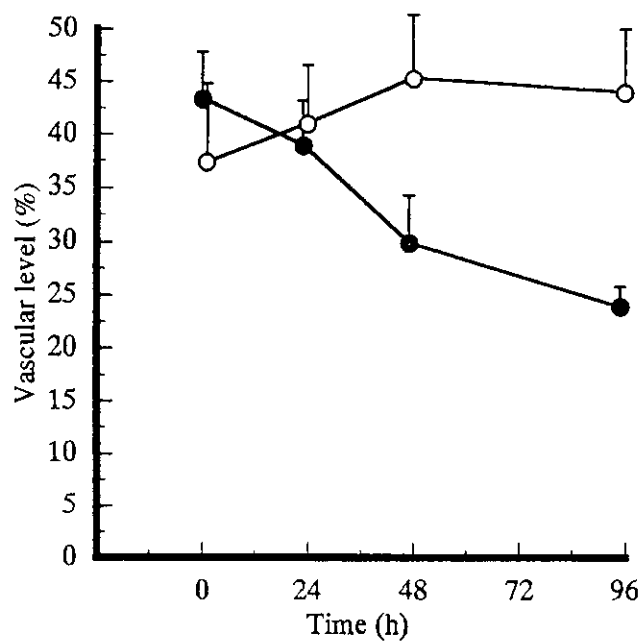


図2 照射による血管密度の変化

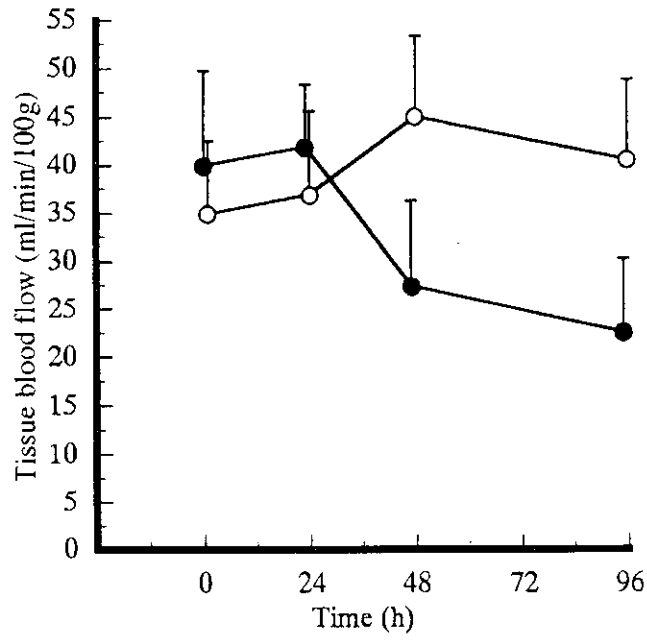


図3 照射による組織血流量の変化

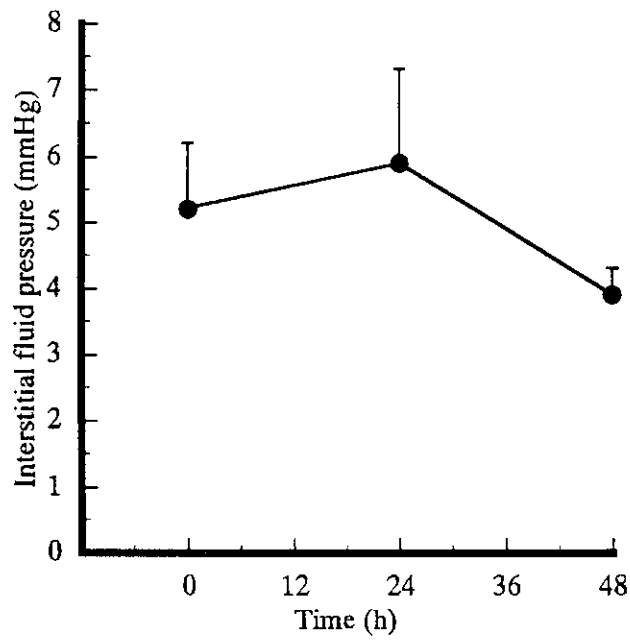


図4 照射による組織間質液圧の変化

加齢黄斑変性に対する放射線治療の長期予後

A long-term prognosis on radiotherapy for age-related macular degeneration

奥田正俊¹⁾、 富田一之¹⁾、 尾関年則¹⁾、 森田 裕¹⁾、
吉田宗徳¹⁾、 桜井英二¹⁾、 小椋祐一郎¹⁾、 玉井一司²⁾
(名古屋市立大学医学部眼科学教室¹⁾、 名古屋市立東市民病院²⁾)

Masatoshi Okuda¹⁾, Kazuyuki Tomida¹⁾, Hironori Ozeki¹⁾, Hiroshi Morita¹⁾,
Munenori Yoshida¹⁾, Eiji Sakurai¹⁾, Yuichirou Ogura¹⁾, Kazushi Tamai²⁾
(Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School¹⁾,
Department of Ophthalmology, Nagoya City Higashi Hospital²⁾)

【要 約】

加齢黄斑変性に対する低線量放射線治療の長期経過の有効性を評価するため、LogMAR 視力と CNV サイズの変化を1年および2年経過時点で検討した。1回2 Gy で10回計 20Gy の放射線治療を行った。1年以上経過観察できた41症例は、治療前の LogMAR 視力が平均 7.12 ± 3.70 、CNV サイズ平均 0.82 ± 0.37 乳頭径であり、1年後ではそれぞれ 7.81 ± 4.34 、 0.70 ± 0.33 となった。治療前と比べCNVサイズは有意に縮小していた ($p=0.011$, paired t-test)。2年の経過観察例は18症例で、治療前の LogMAR 視力は 7.39 ± 3.79 、CNV サイズは 0.79 ± 0.30 乳頭径で、2年経過時でそれぞれ 8.53 ± 4.53 、 0.71 ± 0.36 であった。LogMAR 視力および CNV サイズに有意差はなかった。加齢黄斑変性に対する放射線治療は、2年後においても視力の維持を期待できる治療法である。

We evaluated the long-term effect of radiotherapy for age-related macular degeneration on visual acuity (LogMAR) and size of choroidal neovascularization (CNV) at 1 and 2 years after irradiation. Patients were treated with 10 fractions of 2 Gy 6 MV external beam photons. Among 41 cases followed for 1 year and more, the average of CNV size and that of visual acuity (logMAR) before treatment was 0.82 ± 0.37 diameter and 7.12 ± 3.70 , while 0.70 ± 0.33 , 7.81 ± 4.34 respectively at 1 year after irradiation. Statistically significant differences in decrease of size of CNV were observed for 1-year follow-up period ($p = 0.011$, paired t-test). In addition, in 18 cases followed for 2 years and more, the average of CNV size and that of visual acuity (logMAR) was 0.79 ± 0.30 diameter and 7.39 ± 3.79 before treatment, while 0.71 ± 0.36 , 8.53 ± 4.53 respectively at 2 years after irradiation. No significant difference was seen in CNV size and visual acuity. Radiotherapy for age-related macular degeneration seems to have a beneficial effect for preservation of visual acuity on 2-years term basis.

キーワード：加齢黄斑変性、脈絡膜新生血管、放射線治療、

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

緒言

Chakravarthy らは、加齢黄斑変性に対して放射線治療の有効性を1993年に初めて報告した¹⁾。加齢黄斑変性による中心窩脈絡膜新生血管の19症例に対して、1回2 Gy を5回計 10Gy あるいは1回3 Gy を5回計 15Gy の6 MV の photon beam を照射し、

6か月の経過で、78%で視力維持、68%で脈絡膜新生血管の縮小、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極めて良好な治療成績であった。それ以降、欧米あるいは本邦でも加齢黄斑変性に対する低線量放射線治療が行われたが、その有効性については有効であるとする

報告2-6)がある一方、有効でないとする報告7-9)もある。現在、本邦において、加齢黄斑変性に対する放射線治療の多施設での無作為・前向き臨床試験において1年の経過の結果脈絡膜新生血管(CNV)の縮小と視力の維持の見地から有効であると報告されている¹⁰⁾。しかし、2年以上の経過を報告したものはまだ多くはなく、今回長期経過における放射線治療の有効性を評価するため、視力とCNVサイズについて1年および2年経過時点で評価した。

方法と対象

対象は当院で加齢黄斑変性と診断した症例のうち、当院の選択基準を満たすもの、また除外基準に該当しないものとした。

【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 μ m以内であること。
- 5) 脈絡膜新生血管の大きさが1.5視神経乳頭径以下であること。
- 6) 治療前に文書で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こと。
- 4) 高血圧網膜症を有すること。
- 5) その他の視神経萎縮を有する症例。以上の基準を満たす症例に対し当院で1回2Gy、連日10回の計20Gyのphoton beamを照射した。放射線治療を行った加齢黄斑変性のうち、現在まで1年以上経過観察できたものは41症例であり、2年以上経過観察できたものは18症例であった。

1年および2年経過時点でLogMAR視力とCNVサイズを治療前と比較し検討した(paired t-test)。またCNVサイズはFAまたはIAから確認した脈絡膜新生血管の大きさの最大径を対視神経乳頭長径で換算した。今回の比較検定にはpaired t-testを使用した。

結果

1年以上経過観察できた41症例は、治療前のLogMAR視力は平均 7.12 ± 3.70 、CNVサイズは平均 0.82 ± 0.37 乳頭径であった。1年後ではそれぞれ 7.81 ± 4.34 、 0.70 ± 0.33 となり、1年経過時でのLogMAR視力は治療前と比べ有意差はな

かったが、CNVサイズは有意差がみられた。2年以上の経過観察例は18症例で、治療前のLogMAR視力は平均 7.39 ± 3.79 、CNVサイズは平均 0.79 ± 0.30 乳頭径で、2年経過時でそれぞれ 8.53 ± 4.53 、 0.71 ± 0.36 であった。2年経過時ではLogMAR視力およびCNVサイズに有意差はなかった。治療前と治療後2年を比較して、視力が2段階以上向上した場合は改善、2段階未満の変化の場合を不変、2段階以上低下した場合は悪化と定義すると、2年経過した時点で、改善4眼22%、不変9眼50%、悪化5眼28%であった。今回の対象症例には放射線によると考えられる明らかな合併症は認めなかった。

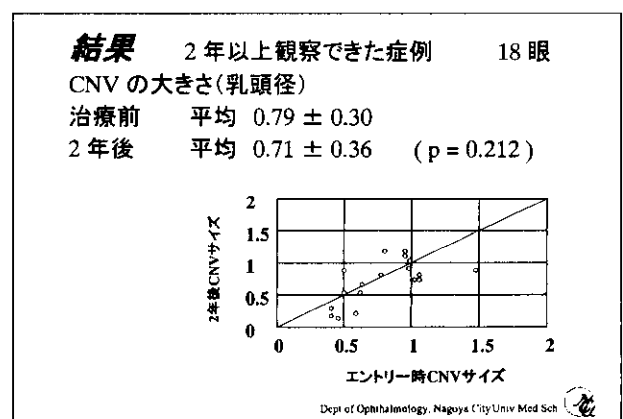
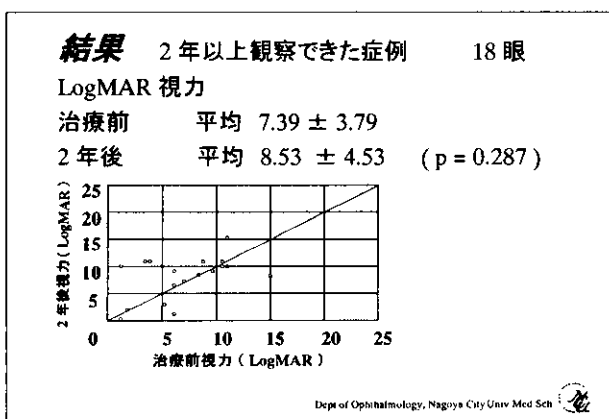
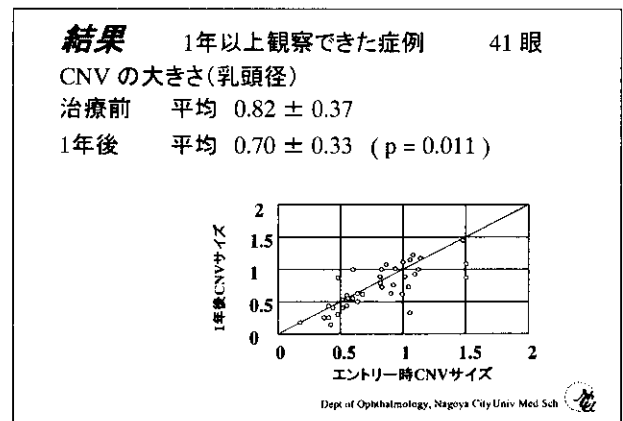
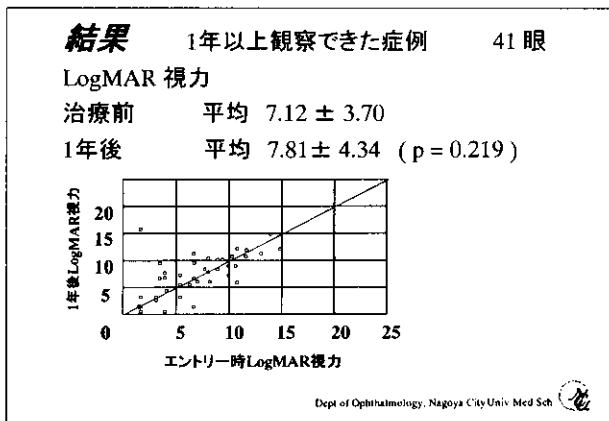
結論

以前報告した1年の経過ではLogMAR視力とCNVサイズは有意に改善・縮小していた¹¹⁾。今回1年、2年経過時のLogMAR視力は治療前と比較して悪化しているものの、有意差はなかった。加齢黄斑変性の無治療での視力の経過は2年経過すると著明に視力低下が起こることがいわれており¹²⁾、改善・不変群が72%であることは長期の視力維持という意味で効果を認めた。またCNVサイズは治療前と比較して1年経過時で有意に縮小しており、以前報告したものと同一内容となった¹¹⁾。2年経過時においては縮小の程度は減少したが、長期においてCNVの大きさに変化がなかった。今回のことから加齢黄斑変性に対する放射線治療が合併症も少なくかつ症状の維持が期待できる治療法の1つと考えられる。また今回我々は、1.5視神経乳頭径以下の症例に限定しているが、今後更に症例を重ね、他の選択基準を検討していくことで、加齢黄斑変性のなかで放射線治療に対してより有効な対象の選択基準を確立していくことができるのではないかと考える。

参考文献

- 1) Chakraverthy U, Housman RF, Akcher DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membrane by teletherapy: A pilot study, Br J Ophthalmol, 77:265-273, 1993
- 2) Chakraverthy U, Mackenzie G: External beam radiotherapy in exudative age-related macular degeneration: a pooled analysis of Phase 1 data, Br J Radiology, 73:305-313, 2000
- 3) Mauget-Faysse M, Chiquet C, Milea D, et al: Long term results of radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration, Br J Ophthalmol, 83:923-928, 1999

- 4) Staar S, Krott R, Mueller RP, et al: External beam radiotherapy for subretinal neovascularization in age-related macular degeneration: is this treatment efficient?, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45: 467-473, 1999
- 5) Donati G, Soubrane D, Quaranta M, et al: Radiotherapy for isolated occult subfoveal neovascularization in age related macular degeneration: a pilot study, Br J Ophthalmol, 83: 646-651, 1999
- 6) Subasi M, Akmansu M, Or M: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: result of a non-randomized study, Radiat Med, 17: 169-173, 1999
- 7) The radiation therapy for age-related macular degeneration study group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration, Ophthalmology, 106: 2239-2247, 1999
- 8) Spaide RF, Guyer DR, McComik B, et al: External beam radiation therapy for choroidal neovascularization, Ophthalmology, 105: 24-30, 1998
- 9) Tholen AM, Meister A, Bernasconi P, et al: Radiotherapie von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). Klin Monatsbl Augenheilkd, 216: 112-115, 2000
- 10) 尾関年則, 小椋祐一郎, 他: 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. 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年度研究報告書 154-158, 2000
- 11) 富田一之, 尾関年則, 小椋祐一郎: 加齢黄斑変性に対する放射線治療の有効性. 厚生労働省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班 平成12年度研究報告書 71-73, 2001
- 12) Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal Neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol, 114: 400-412, 1996



脈絡膜新生血管に対するモノクローナル抗体を用いた薬物ターゲティング療法

Monoclonal Antibody-Mediated Drug Targeting to Choroidal Neovascularization

木村英也¹、上流水広史²、安川 力²、田畑泰彦³、小椋祐一郎¹

¹名古屋市立大学医学部眼科、

²京都大学大学院医学研究科視覚病態学、

³京都大学再生医科学研究所

¹Hideya Kimura, ¹Hiroshi Kamizuru, ²Tsutomu Yasukawa, ²Yasuhiko Tabata,
³and Yuichiro Ogura

¹Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School,

²Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduate School Of Medicine,
and the ³Institute for Frontier Medical Sciences Kyoto University

【要 約】

目的：Integrin $\alpha v \beta 3$ は加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管（CNV）の血管内皮細胞に比較的強く発現していると報告されている。その integrin $\alpha v \beta 3$ に対するモノクローナル抗体を用いることにより、薬物を CNV に効果的に作用させられるかを検討した。

方法：水溶性高分子デキストランの側鎖にマイトマイシンCを結合させた薬物複合体（MMCD）を作成した。MMCD に抗 integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体（mAb）を結合させた免疫複合体（MMCD-mAb）を作成した。培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVECs）に対する免疫複合体の増殖抑制効果を評価した。Brown Norway ラット眼を用いてレーザー光凝固により実験的 CNV を作成した。CNV における integrin $\alpha v \beta 3$ の発現を免疫組織学的に調べた。蛍光標識したデキストランに mAb を付加した免疫複合体を CNV を惹起させたラットに静脈内投与し、CNV での集積効果を検討した。CNV を惹起させた2週間後に免疫複合体を3日間静脈内投与してその抑制効果を蛍光眼底造影検査および組織学的に評価した。

結果：抗 integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体を付加させることにより、HUVECs に対する MMCD の抑制効果が高まった。CNV の血管内皮細胞に integrin $\alpha v \beta 3$ が強く発現されていた。免疫複合体は CNV 部位に集積していた。MMCD-mAb により、CNV からの蛍光漏出が有意に抑制され、組織学的に新生血管膜の厚みも有意に減少した。

結論：抗 integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体を用いることにより、薬物を標的である CNV により効果的に送達することができた。このモノクローナル抗体を用いた薬物ターゲティング療法は、CNV に対して有用な方法であると考えられた。

Abstract

Purpose : Integrin $\alpha v \beta 3$ has been reported to be strongly expressed in vascular endothelial cells of choroidal neovascularization (CNV) in the patients with age-related macular degeneration. We investigated if the drug can be targeted effectively to CNV by use of anti-integrin $\alpha v \beta 3$ monoclonal antibodies (mAb).

Methods : The mitomycin C (MMC) -dextran (MMCD) conjugate was synthesized with a carbodiimide-catalysed reaction. The mAb was conjugated with MMCD (MMCD-mAb). The effect of the immunoconjugates on human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) was evaluated in vitro. Experimental CNV was induced by intense laser photocoagulation in Brown Norway rats. Expression of integrin $\alpha v \beta 3$ in experimental CNV was studied immunohistochemically. To study the accumulation of immunoconjugates in CNV lesions, fluorescein-labeled immunoconjugates were administered intravenously in rats. To evaluate in vivo efficacy of immunoconjugates, immunoconjugates were administered intravenously daily for 3 days from day 14 after CNV induction. CNV was

assessed by fluorescein angiography and histologically 2 weeks after treatment.

Results : The inhibition of immunoconjugates on the proliferation of HUVECs was enhanced specifically by the mediatory effect of the mAb. Endothelial cells demonstrated strong immunoreactivity of integrin $\alpha v \beta 3$ in the CNV. Immunoconjugates were accumulated in CNV lesions. MMCD-mAb significantly inhibited fluorescein leakage after treatment and significantly reduced the thickness of CNV membranes.

Conclusions : Immunoconjugates effectively inhibited progression of experimental CNV in rats. The results suggest that mAb-mediated drug targeting may be beneficial in the treatment of CNV.

キーワード：ターゲティング、脈絡膜新生血管、加齢黄斑変性、血管内皮細胞、integrin $\alpha v \beta 3$ 、モノクローナル抗体

緒言

最近では、癌の治療において癌そのものではなく、癌に伴う新生血管を標的とした治療が盛んに行われている。この中で、新生血管の血管内皮細胞に特異的に発現する抗原に対するモノクローナル抗体を用いることにより薬物をより効果的に血管新生部位に送達する能動的ターゲティング療法が注目されている^{1) - 4)}。癌の新生血管と同様に、脈絡膜新生血管 (CNV) の血管内皮細胞にも特異的に発現する抗原があれば、より効果的に薬物をターゲティングできる可能性がある。

Integrin $\alpha v \beta 3$ は、血管内皮細胞をはじめ様々な細胞の細胞膜に存在し、RGD sequence を持つ様々な細胞外マトリックスを認識する。新生血管の血管内皮細胞にかなり特異的に発現し、その中和抗体は塩基性繊維芽細胞増殖因子による血管新生を抑制すると報告されている^{5), 6)}。また、加齢黄斑変性や presumed ocular histoplasmosis syndrome 患者の CNV に強く発現しており⁷⁾、能動的ターゲティングの標的抗原となる可能性が高い。

本研究では、抗integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体を用いることにより、薬物をより効果的に CNV に対して標的指向化 (ターゲティング) することができるかを検討した。

方法

マイトマイシンC (MMC) の高分子プロドラッグである MMC-デキストラン結合体 (MMCD) を作成した。この MMCD に抗 integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体 (mAb) を結合させた免疫複合体 (MMCD-mAb; 図1) と非特異的免疫グロブリンを結合させた免疫複合体 (MMCD-IgG) をそれぞれ作成した。また、MMC の代わりに FITC を結合させたデキストラン (FITCD) を作成し、それに mAb を付加させた免疫複合体 (FITCD-mAb) を作成した。

培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) を

用いて、免疫複合体の増殖抑制効果を評価した。MMC 単独、MMCD-IgG、MMCD-mAb それぞれの HUVECs に対する増殖抑制効果を XTT アッセイにより比較した。

Brown Norway ラット眼でレーザー光凝固を行うことにより実験的 CNV を作成した。光凝固2週間後に眼球を摘出し、CNV 部位の凍結切片を作成した。酵素抗体法と蛍光抗体法を用いて integrin $\alpha v \beta 3$ の発現を免疫組織化学的に評価した。血管内皮のマーカーとして第Ⅷ因子を用いた。

免疫複合体の CNV における集積効果をみるために、光凝固2週間後に FITCD-mAb または FITC 単独を静脈内投与し、投与直後と投与24時間後に CNV 部位を走査型レーザー検眼鏡で観察した。

実験的 CNV に対する免疫複合体の効果を評価するために、光凝固2週間後に生食水 (n = 7)、MMCD-IgG (n = 7)、MMCD-mAb (n = 8) をそれぞれ連続3日間静脈内投与した。投与開始2週間後に、CNV からの蛍光漏出の程度を蛍光眼底造影検査で評価した。蛍光漏出の程度を4段階にスコア化した (0, no staining; 1, slight staining; 2, moderately stained; 3, strongly stained)。また、脈絡膜新生血管膜の厚みを組織学的に比較検討した。

結果

HUVECs に対しては、MMC に比較して MMCD-mAb の増殖抑制作用は弱いものの、明らかに mAb を付加させることによりその効果は増強された。50 % inhibitory concentration (IC₅₀) は MMC 単独で 4 μ g/ml、MMCD-mAb で 9 μ g/ml、MMCD-IgG で 90 μ g/ml であった (図2)。

実験的 CNV における integrin $\alpha v \beta 3$ の免疫組織化学検査において、酵素抗体法では第Ⅷ因子陽性細胞の分布にほぼ一致して integrin $\alpha v \beta 3$ 陽性所見を認めた (図3)。蛍光2重染色法では、integrin $\alpha v \beta 3$ 陽性細胞に一致して第Ⅷ因子陽性所見を認

めた。正常の網脈絡膜組織には integrin $\alpha v \beta 3$ 陽性所見は認めなかった。

FITC 単独投与群と FITCD-mAb 投与群とも投与約 2 分後には、CNV に一致して顕著な蛍光漏出を認めた。24 時間後では FITC 単独投与群ではその蛍光は消失していたが、FITCD-mAb 投与群では CNV に蛍光を認めた (図 4)。

投与前のスコアの平均は対照群が 2.05 ± 0.13 、MMCD-IgG 投与群が 2.00 ± 0.15 、MMCD-mAb 投与群が 2.00 ± 0.15 であった (図 5 A)。治療開始 2 週間後でのスコアは対照群が 2.00 ± 0.17 、MMCD-IgG 投与群が 2.00 ± 0.15 、MMCD-mAb 投与群が 1.25 ± 0.09 (図 5 B) で、実験的 CNV は MMCD-mAb を投与することにより有意に蛍光漏出が減少した ($p < 0.01$)。

脈絡膜新生血管膜の厚みは、対照群で平均 $56.1 \pm 4.5 \mu\text{m}$ であったが、MMCD-mAb 投与群では平均 $33.0 \pm 3.4 \mu\text{m}$ で、有意な減少を認めた (図 6 ; $p < 0.01$)。

考案

本研究で作成した免疫複合体には以下の 3 つの特徴がある。

- 1) 新生血管の血管内皮細胞を認識するモノクローナル抗体を有している。
- 2) 水溶性高分子であるデキストランが基本骨格となっているため、enhanced permeability and retention (EPR) effect による受動的ターゲティング効果が期待できる。
- 3) デキストランの側鎖に多数の薬物を付加でき、そこから薬物が徐々に徐放されていき、徐放効果が期待できる。

In vitro の実験では、MMC の高分子プロドラッグである MMCD は、MMC と比べると増殖抑制効果は弱くであるが、時間とともに MMCD から MMC が徐放されるので、実際はそれ以上の効果が期待できる。非特異的免疫グロブリンを付加させた MMCD-IgG に比べて、MMCD-mAb は明らかに強い増殖抑制効果を示した。このことは、MMCD-mAb が血管内皮細胞の細胞膜に発現されている integrin $\alpha v \beta 3$ を認識して、細胞表面に付着し、さらにそこで MMCD から MMC が徐放され、抑制効果が増強されたものと考えられる。

ラットの実験的 CNV でもヒトの CNV と同様に血管内皮細胞に integrin $\alpha v \beta 3$ が強く発現されており、その他の正常網脈絡膜組織には発現されていなかった。FITC により蛍光標識されたデキストランに抗 integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体を付加させた FITCD-mAb は、投与 24 時間後でも CNV 部位に集積しており、integrin $\alpha v \beta 3$ を発現して

いる CNV を認識し、デキストランの EPR 効果によりさらに集積したものと考えられる。CNV 組織は、腫瘍組織や炎症部位と同様に、高分子物質が集積しやすい EPR 効果を有していることは、以前に我々も報告している⁸⁾。

MMCD-mAb によりラットの実験的 CNV の活動性を抑制することができた。今回は、MMCD-IgG では殆ど抑制効果は認められなかったが、MMCD 単独でも EPR 効果が強い組織では受動的ターゲティング効果が期待できるが、今回使用したラットの CNV モデルはサル眼のレーザー光凝固による CNV モデルと異なり、蛍光漏出の程度が弱く、網膜下液も殆ど認められない。このような CNV では、EPR 効果が弱く CNV 周囲組織に薬物が集積する効果が少ないと考えられる。MMCD に抗 integrin $\alpha v \beta 3$ モノクローナル抗体を付加させることで、CNV での集積効果が高まり、抑制効果が得られたと考えられる。

今回は、CNV の血管内皮細胞が比較的特異的に発現している抗原として、integrin $\alpha v \beta 3$ に着目したが、endoglin (CD105) も同様に注目すべき抗原の一つである^{9),10)}。その他、VEGF とその受容体や E-selectin、VCAM-1、ICAM-1 などの接着分子も候補と考えられる。

本研究では、モノクローナル抗体を用いた薬物ターゲティングが CNV に対して可能であるかを確認する意味で、モデル薬物として増殖抑制効果が非常に強い MMC を使用した。実際に、この治療方法を臨床応用する場合には、より安全性の高い薬物を使用した方が良いと考えられる。

このモノクローナル抗体を用いた薬物ターゲティング療法を、脈絡膜新生血管の治療に臨床応用するためには、抗体の種特異性や安全性など更に研究していかなければいけない課題は多いが、将来的に有望な治療になり得ると考えられる。

参考文献

1. Burrows FJ, Thorpe PE. Eradication of large solid tumors in mice with an immunotoxin directed against tumor vasculature. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 8996 - 9000.
2. Burrows FJ, Thorpe PE. Vascular targeting - a new approach to the therapy of solid tumors. Pharmacol Ther 1994 ; 64 : 155 - 174.
3. Huang X, Molema G, King S, Watkins L, Edgington TS, Thorpe PE. Tumor infarction in mice by antibody - directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. Science 1997 ; 275 : 547 - 550.
4. Ran S, Gao B, Duffy S, Watkins L, Rote N,

- Thorpe PE. Infarction of solid Hodgkin's tumors in mice by antibody - directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Cancer Res* 1998 ; 4646 - 4653.
5. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994 ; 264 : 569 - 571.
6. Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M, Reisfeld RA, Hu T, Klier G, Cheresh DA. Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994 ; 79 : 1157 - 1164.
7. Friedlander M, Theersfeld CL, Sugita M, Fruttiger M, Thomas MA, Chang S, Cheresh DA. Involvement of integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 in ocular neovascular diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9764 - 9769.
8. Yasukawa T, Kimura H, Tabata Y, Miyamoto H, Honda Y, Ikada Y, Ogura Y. Targeted delivery of anti - angiogenic agent TNP - 470 using water - soluble polymer in the treatment of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 2690 - 2696.
9. Yasukawa T, Kimura H, Tabata Y, Miyamoto H, Honda Y, Ikada Y, Ogura Y. Active drug targeting with immunoconjugates to choroidal neovascularization. *Curr Eye Res* 2000 ; 21 : 952 - 961.
10. Kimura H, Yasukawa T, Tabata T, Ogura Y. Drug targeting to choroidal neovascularization. *Adv Drug Deliv Rev* 2001 ; 52 : 79 - 91.

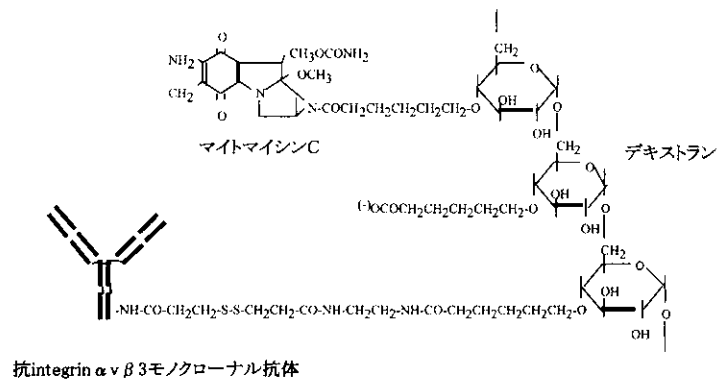


図1 免疫複合体の構造

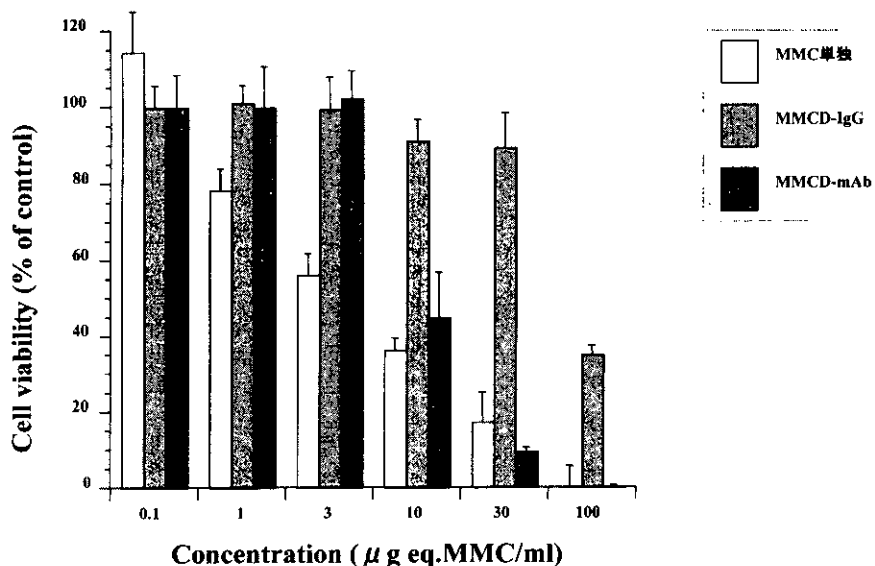


図2 培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞に対する免疫複合体の増殖抑制効果

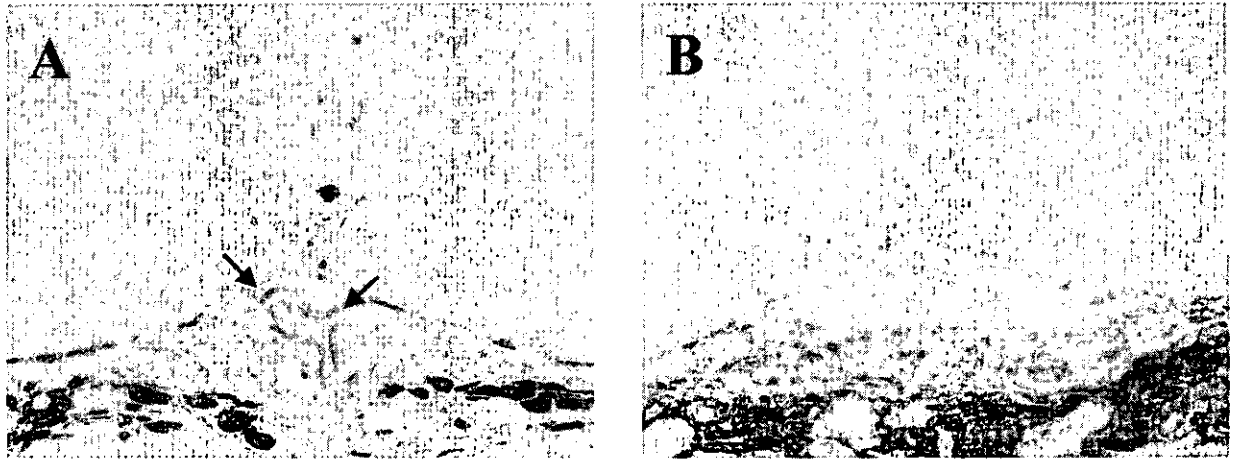


図3 ラットの実験的CNVにおけるintegrin $\alpha v \beta 3$ に対する免疫組織化学所見
 (A) integrin $\alpha v \beta 3$ に対する免疫染色。(B) 第Ⅷ因子に対する免疫染色。第Ⅷ因子陽性細胞
 とほぼ同様な部位にintegrin $\alpha v \beta 3$ 陽性所見 (矢印) を認める。

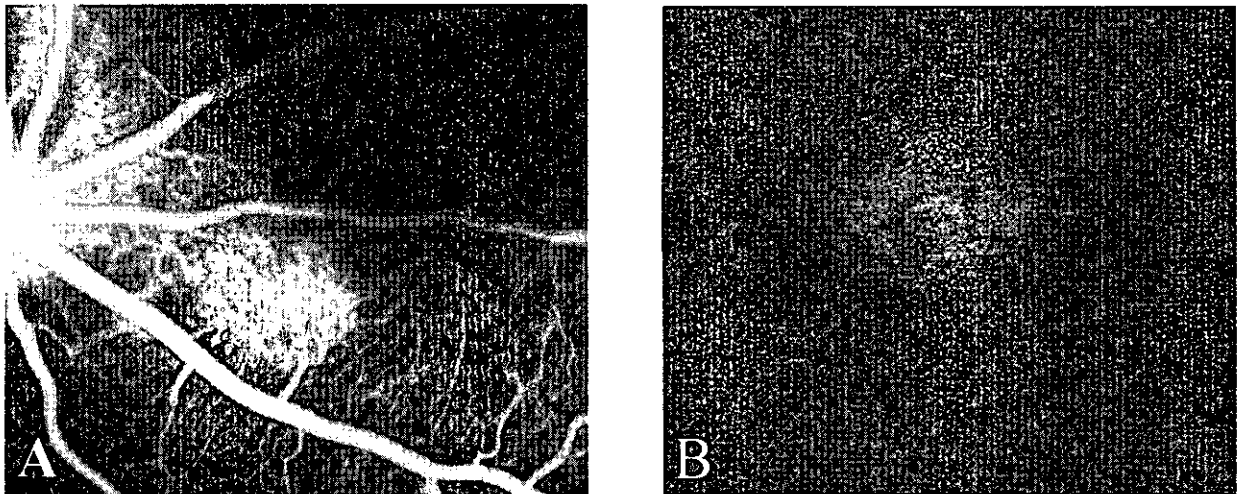


図4 FITCD-mAb静脈内投与後の蛍光眼底造影写真
 (A) 投与約2分後。(B) 投与24時間後。

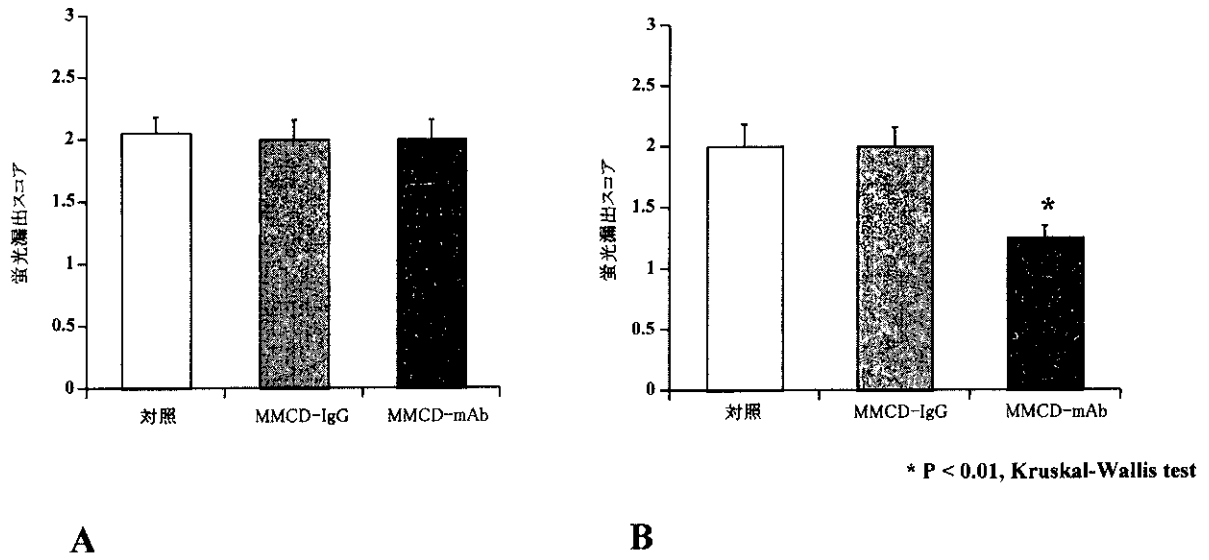


図5 CNVからの蛍光漏出スコア
(A) 治療前。(B) 治療開始2週間後。

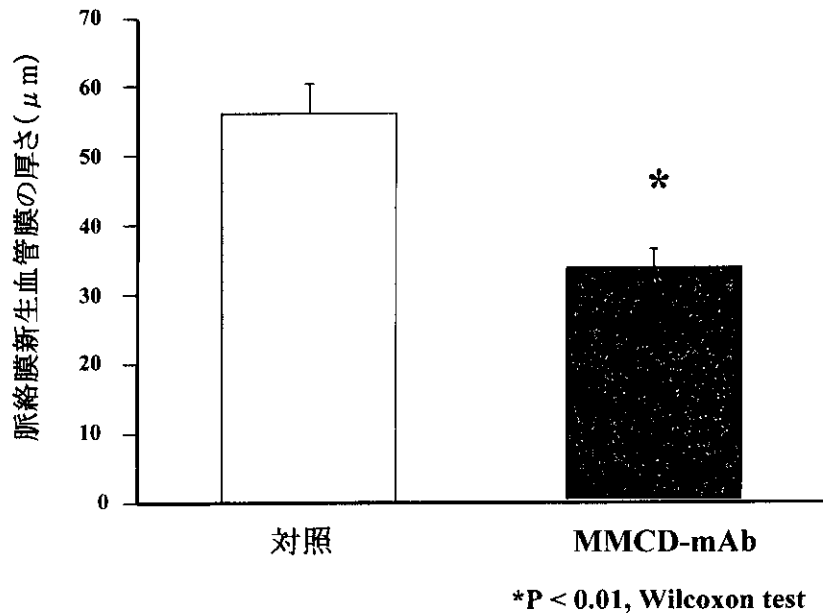


図6 脈絡膜新生血管膜の厚さ

日本人における加齢黄斑症の危険因子：久山町研究

Risk factors for age-related maculopathy in the Japanese population
: The Hisayama Study

宮崎美穂¹⁾、石橋達朗¹⁾、中村秀敏²⁾、久保充明²⁾、清原 裕²⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院眼科学、²⁾九州大学大学院病態機能内科学

¹⁾Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

【抄 録】

目的：日本人における加齢黄斑症（ARM）の危険因子を調査する。

対象および方法：1998年福岡県久山町に住む40歳以上の全住民4187人のうち、1775人（42.4%）を対象とした。左右何れかの眼にARMの所見を認めたものをARM有病者とした。年齢、性別、白内障、収縮期血圧、拡張期血圧、糖尿病、Body Mass Index、飲酒、喫煙の9因子についてARMとの関連を統計学的に検討した。統計解析方法はロジスティック解析モデルを使用した。

結果：ARM有病者267人（15.0%）であった。多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、最終的に年齢と性別がARMと有意な関連が見られた。加齢とともにARM有病の危険が高くなり、男性のほうがARM有病の危険が高くなった。

結論：日本人においては、加齢と男性がARMに関係する重要な危険因子である可能性が示唆された。

Abstract

Purpose : to examine the risk factors for age-related maculopathy (ARM) in a general Japanese population.

Subject and methods : Among a total of 4,187 residents aged 40 years or older living in Hisayama town, Japan, 1,775 (42.2%) consented to participate in the study. We defined the subject having ARM if the subject had ARM at least in either eye. We selected 9 possible risk factors for ARM including age, sex, cataract, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, diabetes, body mass index, alcohol intake and smoking habits. Logistic regression model was utilized to evaluate risk factors for ARM.

Results : The 267 subjects were found to have ARM (15.0%). As the results of the multiple logistic regression analysis, age and sex were significantly associated with ARM. The probability of the presence of ARM increased with age, and was higher in men than in women.

Conclusion : The present population-based study suggests that aging and male are significant relevant factors of ARM in the Japanese general population.

キーワード：加齢黄斑症、危険因子、久山研究、年齢、性別

Key words : Age-related maculopathy, risk factor, The Hisayama Study, age, sex.

欧米諸国では加齢黄斑症（ARM）の大規模な疫学研究が行なわれ、有病率、発生率、危険因子が報告されている¹⁻⁴が、日本では今まで行なわれていない。日本においてもARMの大規模な疫学研究を行ない、その特徴や危険因子を明らかにすることが必要とされる。そこで我々は、日本人の代表的疫学研究として1961年から福岡県久山町で40才以上の住民を対象に行なわれている前向きコホート調査（久山町研究）に参加し加齢黄斑症の危険因子を調査した。

対象および方法

福岡県久山町に住む40才以上の住民4187人（男性1888人、女性2299人）のうち、1998年久山町住民健診で内科健診と眼科健診を受診した1775人（男性688人、女性1087人）を対象とした。対象者全員に1.0 トロピカミドと10%フェニレフリンを使用して散瞳させた後、倒像鏡とスーパーフィールドレンズを使用した眼底検査、45度範囲の眼底写真撮影を行なった。症状など何も教えられていない2人の眼科専門医が、眼底所見と眼底写真からARMの診断および分類を行なった。診断および分類には国際

ARM 疫学研究グループ分類プロトコール⁵とウィスコンシン ARM 分類システムグリッド⁶を使用し、ARM を初期 ARM と後期 ARM の2つに分類した。初期 ARM は軟性ドレーゼンあるいは網膜色素上皮異常があり、他方の眼に後期 ARM のないものとし、後期 ARM は新生血管を伴う加齢黄斑変性あるいは新生血管のない網膜色素上皮の地図状萎縮があるものとした。左右いずれかの眼に初期 ARM あるいは後期 ARM の所見を認めたものを ARM 有病者と定義した。白内障は、水晶体皮質混濁、核硬化、後囊下混濁のうちいずれか1つでも認めるものを白内障ありとして評価し、白内障手術既往者は白内障ありに含めた。収縮期血圧、拡張期血圧は座位にて3回測定しその平均値を解析に使用した。空腹時血糖 126mg 以上または食後2時間血糖値 200mg 以上のものとインスリン使用者を糖尿病とした。Body Mass Index は薄い衣服を着て脱靴状態で身長と体重を測定して計算した。飲酒習慣や喫煙習慣の情報は問診票を使用して入手した。現在飲酒習慣や喫煙習慣のある人を飲酒あり、喫煙ありとして評価した。以前飲酒習慣や喫煙習慣があっても現在飲酒習慣や喫煙習慣がない人は飲酒なし、喫煙なしとして評価した。

統計解析方法は、ARM 有病者と非 ARM 有病者で9つの背景因子の平均値あるいは頻度を Student's t 検定あるいは χ^2 乗検定を使用して比較した。また、加齢黄斑症と背景因子の関連を評価するためにステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析を行なった。すべての統計解析は、統計ソフトパッケージ SAS (SAS Institute, Cary, N. C., USA) を使用して行なった⁷。P<0.05 を統計学的に有意であるとした。

結果

対象者1775人のうち ARM 有病者267人(15.0%) 非ARM有病者1508人(85.0%)であった。また全体で初期 ARM の有病率は14.5%、後期 ARM の有病率は0.6%であった。年齢が高くなるにつれて、初期、後期ともに有病率が上昇した。(表1) 解析に使用した背景因子の平均値と頻度を表2に示す。年齢は ARM 有病者が非 ARM 有病者より有意に高かった (P<0.01)。また性別は ARM 有病者が非 ARM 有病者に比べて有意に男性が多かった (P<0.05)。白内障の頻度は ARM 有病者が非 ARM 有病者より有意に多かった (P<0.05)。単変量ロジスティック回帰分析の結果、年齢、性別、白内障、収縮期血圧が ARM と有意に関連が見られた (P<0.05)。(表3) ステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析を行なった結果、最終的に年齢 (P<0.01) と性別 (P<0.05) のみが ARM

と有意に関連が見られた。(表4) 加齢とともに ARM 有病の危険が高くなり、男性のほうが ARM の危険が高くなった。

考察

大規模な疫学調査に基づく ARM の危険因子の報告では、本研究は日本人に関する最初の報告である。単変量解析では、年齢、性別、白内障、収縮期血圧の4因子が ARM と有意に関連が見られたが、多変量解析を行なうと年齢、性別以外の白内障や収縮期血圧の有意性は見られなくなった。白内障、収縮期血圧と年齢との間の相関関係を調べると、年齢との間に強い内部相関を認める。このことから、単変量解析で有意性が見られた白内障と収縮期血圧は年齢との間に交絡作用をもつため、年齢を組み込み多変量解析すると有意性が見られなくなったと考えられる。加齢が危険因子であることは良く知られているが、我々の多変量解析の結果では加齢と男性が ARM と有意な関連を認めた。これまでの欧米の疫学調査では女性に多いという報告が多く¹⁻³ 本結果とは相反する。人種により発生率に差があることは報告されている⁸⁻¹⁰。本結果は人種により男女の有病率にも差があることを示唆するものと思われる。

結論

日本人においては、加齢と男性が ARM に関係する重要な危険因子である可能性が示唆される。

文献

1. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population. The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999; 106: 1056-1065.
2. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-210.
3. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-1460.
4. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
5. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International