

- ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol 1995 ; 39 : 367 - 374.
6. Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology 1991 ; 98 : 1128 - 1134.
7. SAS Institute Inc. : In SAS User's Guide : Statistics, version 5. Cary, North Carolina : SAS Institute Inc, 1985 : 763-774.
8. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. Arch Ophthalmol 1995 ; 113 : 728-735.
9. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. The Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 1999 ; 106 : 1049 - 1055.
10. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Ophthalmology 1995 ; 102 : 371-381.

表1 年齢階級別有病率

年齢	総数	初期加齢黄斑症 (%)	後期加齢黄斑症 (%)
40-49	293	19 (6.5)	0 (0)
50-59	438	52 (11.9)	2 (0.5)
60-69	566	82 (14.5)	4 (0.7)
70-79	390	76 (19.5)	3 (0.8)
80+	88	28 (31.8)	1 (1.1)
	1775	257 (14.5)	10 (0.6)

表2 背景因子の平均値と頻度

背景因子	非ARM有病者	ARM有病者
年齢 (才)	62±11	67±11**
性別 (男性%)	37.3	45.7*
白内障 (%)	54.9	67.3**
収縮期血圧 (mmHg)	136.8±21.6	139.5±22.9
拡張期血圧 (mmHg)	78.2±10.8	77.4±10.4
糖尿病 (%)	13.0	14.1
Body Mass Index (kg/m ²)	23.2±3.2	23.0±3.2
飲酒 (%)	42.8	37.7
喫煙 (%)	21.6	19.3

*P<0.05、**P<0.01

表3 単変量ロジスティック解析結果

背景因子	OR †	95%CI ‡
年齢	1.04	1.03-1.06**
性別	0.71	0.55-0.93*
白内障	1.68	1.28-2.21**
収縮期血圧	1.01	1.00-1.02**
拡張期血圧	1.00	0.99-1.01**
糖尿病	1.25	0.86-1.82
Body Mass Index	0.99	0.95-1.03
飲酒	0.95	0.72-1.24
喫煙	1.04	0.74-1.46

†OR; odds ratio, ‡CI; confidence interval

*P<0.05, **P<0.01

表4 多変量ロジスティック解析結果

背景因子	OR †	95%CI ‡
年齢	1.04	1.03-1.06**
性別	0.76	0.58-1.00*

*P<0.05, **P<0.01

軟性ドルーゼンの自然経過

Natural history of soft drusen

石原菜奈恵、 湯沢美都子
(日本大学・駿河台)

Nanae Ishihara, Mitsuko Yuzawa
(Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine)

【抄 録】

1) 125 μm 以上の軟性ドルーゼンが5個以上、2) 250 μm 以上の大型の軟性ドルーゼンが1個以上、3) 局所的な色素沈着の3項目を満たす89例98眼を平均52カ月経過観察した。

98眼中11眼(11%)に脈絡膜新生血管が発生した。発生部位は軟性ドルーゼンの部が6眼、軟性ドルーゼンが癒合して網膜色素上皮剥離となった部からが4眼、1眼は不明であった。Kaplan-Meier 生命表から、新生血管発生頻度は、1年で3%、3年で39%、5年で64%と予測された。萎縮型加齢黄斑変性に移行したのは7眼(7%)で大半はドルーゼンが大型で癒合し、色素沈着が多かった。軟性ドルーゼンが拡大癒合して網膜色素上皮剥離となったのは4眼(4%)、個々のドルーゼンが拡大したのは5眼(5%)、65眼(73%)は不変であった。

軟性ドルーゼンから脈絡膜新生血管が発生する頻度は欧米と同様に高頻度であった。

Abstract

We followed 98 eyes of 89 patients who met our eligibility criteria, which were all of the following: 1) five or more soft drusen larger than 125 μm , 2) one or more large soft drusen larger than 250 μm and 3) focal hyperpigmentation. The average follow-up period was 52 months. CNV developed in 11 eyes. In these 11 eyes, CNV developed from soft drusen in six eyes and from pigment epithelial detachment (PED) in four eyes.

The predisposing lesion was unclear in one eye. The cumulative incidence of CNV development was estimated to be 3%, 39% and 64% at 1, 3 and 5 years, respectively.

Large confluent soft drusen changed into the atrophic form of age-related macular degeneration in seven eyes. Confluent soft drusen evolved into PED in four eyes.

Enlargement of soft drusen was observed in five eyes. There was no change in the macula in 65 eyes. In conclusion, the incidence of CNV development in eyes with high risk drusen was as high as that reported in Western countries.

キーワード：軟性ドルーゼン、ハイリスクドルーゼン、AMD、CNV

緒言

軟性ドルーゼンは滲出型加齢黄斑変性(Exudative Age-Related Macular Degeneration: 以下AMD)の前段階病変とされ、特に、大型で色素沈着の多い軟性ドルーゼンはハイリスクドルーゼンといわれている。Macular Photocoagulation Study Group(以下MPS)では、このハイリスクドルーゼンから脈絡膜新生血管(Choroidal Neovascularization: 以下CNV)の発生頻度を報告している¹⁾。今回、MPSと同様のハイリスクドルーゼン

を対象にその自然経過を観察した。

対象と方法

対象は当科外来で経過観察できた、1) 125 μm 以上の大きさの軟性ドルーゼンが5個以上、2) 250 μm 以上の大型軟性ドルーゼンが1個以上、3) 局所的な色素沈着、の3項目を認める89例98眼である。うちわけは、両眼性軟性ドルーゼン9例18眼、AMD対側眼80例80眼、男性61例、女性28例、平均年齢73歳であった。全例、定期的にカラー眼底

撮影、Fluorescein 蛍光眼底造影（以下 FA）および Indocyaninegreen 蛍光眼底造影（以下 IA）検査を行い、経過を観察した。平均経過観察期間は52カ月であった。

結果

98眼中、11眼（11%）に CNV が発生した。AMD 対側眼は80眼中10眼、両眼性は18眼中1眼であった。CNV の発生部位は、軟性ドルーゼンの部から発生したのは6眼、軟性ドルーゼンが癒合した網膜色素上皮剥離から発生したのは4眼で、1眼は通院が一時中断したため、直前の変化が不明であった（写真1、2）。Kaplan-Meier 生命表から、CNV 年間発生頻度を予測したところ、1年で3%、3年で39%、5年で64%と予測された。経過中、萎縮型加齢黄斑変性に移行したのは7眼（7%）で、ドルーゼンが大型・癒合性で色素沈着が多いものが大半であった（写真3、4）。軟性ドルーゼンが拡大癒合し、網膜色素上皮剥離となったのは4眼（4%）、軟性ドルーゼンが癒合拡大したのは5眼（5%）で、いずれも8年以上経過観察したものであった。65眼（73%）は不変であった。

考案

軟性ドルーゼンから CNV の発生頻度は、5年で0.2～87%と報告されているが、軟性ドルーゼンが両眼性のものと AMD 対側眼で若干の差がある^{2), 3), 4), 5)}。特に、大型で色素沈着を伴う軟性ドルーゼンは、ハイリスクドルーゼンと言われる。MPSでは、AMD対側眼において、1) 軟性ドルーゼンが5個以上、2) 大型軟性ドルーゼンが1個以上、3) 局所的な色素沈着、の3項目を満たすハイリスクドルーゼンからの CNV 発生頻度は5年で53%と報告している¹⁾。日本人においては AMD 対側眼の CNV 発生頻度は、5年で約12%と報告されており^{6), 7)}、欧米と比較すると低率であるが、これらには異常を認めない対側眼も含まれている。今回、MPSと同様のハイリスクドルーゼンの自然経過を観察したところ、CNV 発生頻度は5年で64%と予測された。少数ながら両眼性症例を含んでいるが、対象を MPS の3項目と一致させており、日本人における AMD対側眼の CNV 発生頻度は欧米と比較して低率とされているものの、今回のようなハイリスクな軟性ドルーゼンに限定すると CNV 発生頻度は、MPSの結果と同様に高率であった。CNV が発生する部位は軟性ドルーゼンや網膜色素上皮剥離であるが経過は一定ではなく、注意が必要である。

参考文献

- 1) Macular Photocoagulation Study Group : Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 115 : 741-747, 1997.
- 2) Strahlman ER, Fine SL, et al. : The second eye of patients with senile macular degeneration. Arch Ophthalmol 101 : 1191-1193, 1983.
- 3) Smiddy WE, Fine SL : Prognosis of patients with bilateral macular drusen. Ophthalmology 91 : 271-277, 1984.
- 4) Bressler SB, Maguire MG, et al. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Arch Ophthalmol 108 : 1442-1447, 1990.
- 5) Holz FG, Wolfensberger TJ, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Ophthalmology 101 : 1522-1528, 1994.
- 6) 石原菜奈恵, 江川知子, 他 : 老人性円板状黄斑変性症対側眼の長期経過観察. 臨眼 50 : 1153-1155, 1996.
- 7) Uyama M, Takahashi K, et al. The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 84 : 1018-1023, 2000.

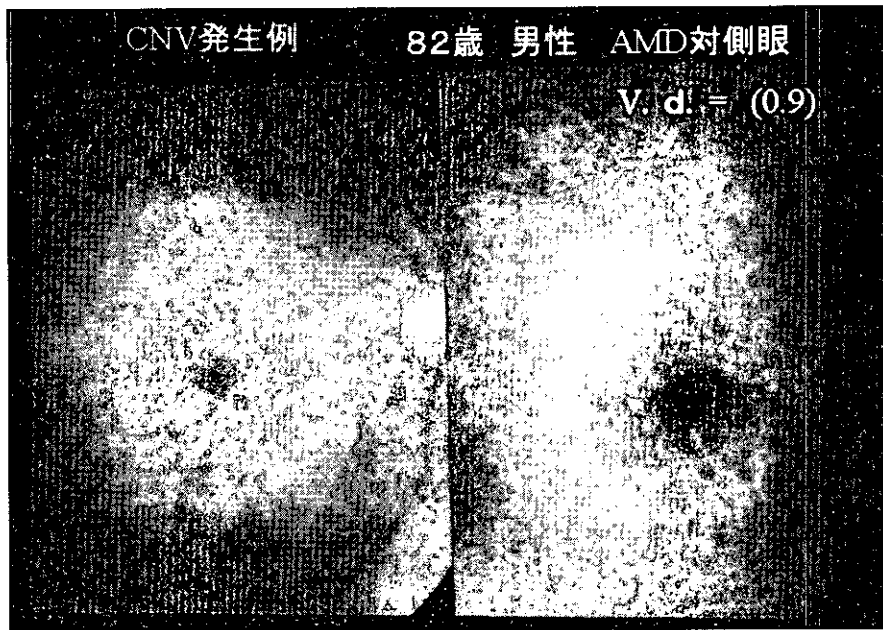


写真1左 大型癒合性の軟性ドルーゼンを多数認める。

写真1右 FAで軟性ドルーゼンに一致した staining と色素沈着による低蛍光が混在。

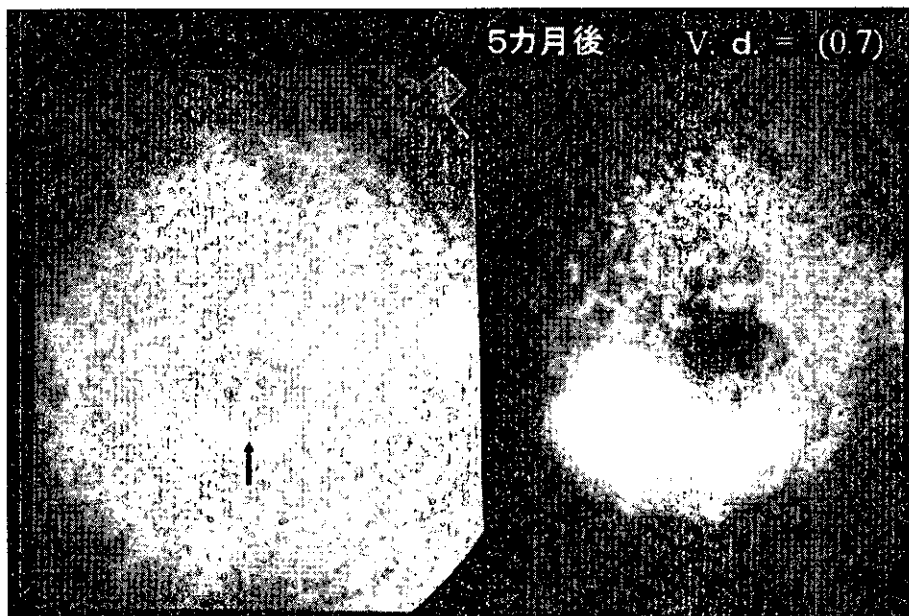


写真2左 5カ月後、軟性ドルーゼンの部からCNVが発生した（矢印）。

写真2右 FAで中心窩下方に大きな網膜色素上皮剥離に一致した pooling と出血による低蛍光を認める。

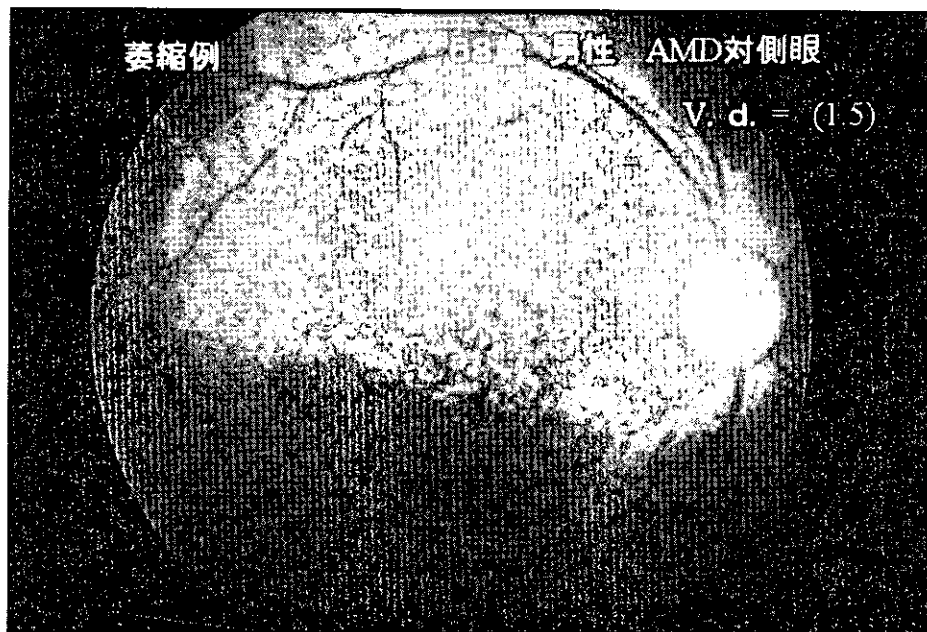


写真3 軟性ドルーゼン、色素沈着を認める。

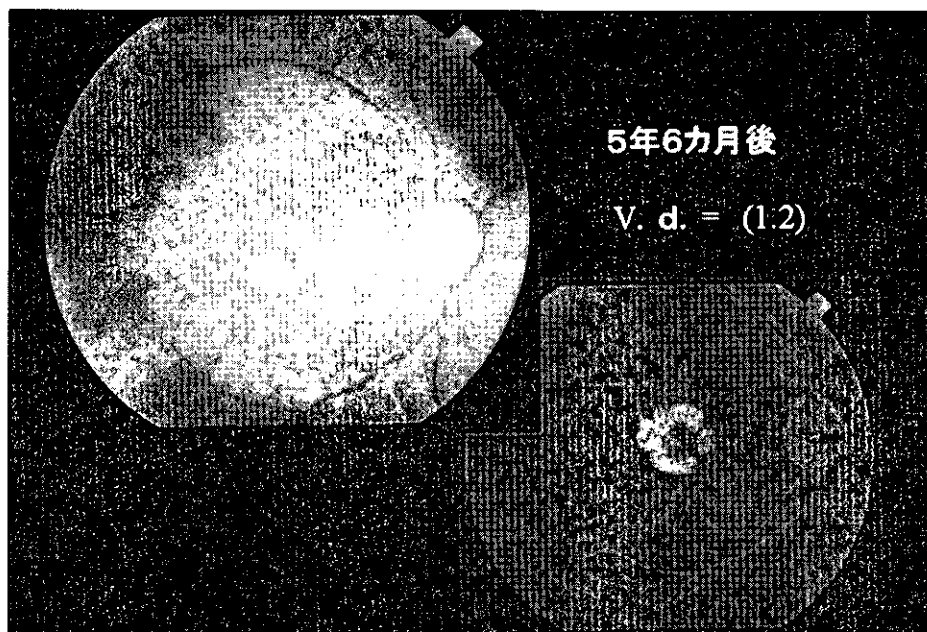


写真4左 5年6カ月後、萎縮型加齢黄斑変性となった。境界明瞭な網膜色素上皮・脈絡毛細血管板萎縮を認める。

写真4右 FAで萎縮部に一致して、残存脈絡毛細血管板からの色素漏出によるstainingを認める。

滲出型加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の自然退縮機序

Spontaneous Regression of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration

高橋寛二、 三間由美子、 西川真紀、 正健一郎、
福地俊雄、 西村哲哉、 松村美代
(関西医科大学眼科学教室)

Kanji Takahashi, Yumiko Mitsuma, Maki Nishikawa, Kenichiro Sho,
Toshio Fukuchi, Tetsuya Nishimura, Miyo Matsumura
(Department of Ophthalmology, Kansai Medical University)

【抄 録】

滲出型加齢黄斑変性（AMD）における脈絡膜新生血管（CNV）の自然退縮機序を臨床的、病理組織学的に検討した。臨床的に滲出性変化が自然消失し、CNVが自然に縮小したAMD症例6例6眼（全AMD患者の5.7%）において、光干渉断層計（OCT）を用いてCNV形態を検討したところ、CNVの線維化を伴って自然退縮した症例（4眼）と網膜色素上皮の囲い込みによってCNVが縮小した症例（2眼）があった。黄斑下手術によって摘出したCNV17例18眼において組織学的にCNVを検索すると、6眼（33%）で新生血管の自然閉塞所見が認められた。形態学的には、自然閉塞血管は血管基底膜の層状肥厚、血管内皮細胞の変性消失、血小板血栓形成、血管壁や血管腔内へのマクロファージの浸潤、狭い血管腔の残存などの組織学的特徴がみられた。臨床的にも組織学的にも自然退縮および自然閉塞血管は2型CNVに多く、新生血管の自然閉塞現象がCNVの自然退縮に関与している可能性があると思われた。

Abstract

Spontaneous regression of choroidal neovascularization (CNV) in Age-related macular degeneration (AMD) was studied clinically and histopathologically. In six eyes of AMD (5.7% of all AMD patients), spontaneous regression of exudative change in the macula was observed. Observing the tomographic images of CNV with optical coherence tomography, two patterns of CNV regression were recognized, i. e. one is regression with fibrosis of CNV membrane (4 eyes), another is regression with envelopment of CNV by retinal pigment epithelial cells (2 eyes). Histopathological examination of excised CNV tissue revealed spontaneously occluded blood vessels in 6 eyes (33%) out of 18 eyes. Histopathological features of such occluded vessels were layered thickening of basement membrane, denegeration, disappearance of vascular endothelial cells, formation of platelet thrombus, infiltration of macrophage into neovascular wall and residual narrow vascular lumen. Such regression was seen mainly in type 2 CNV membrane (Gass). It was supposed that spontaneous occlusion of newly-formed vessels might be related to the spontaneous regression of CNV in AMD.

キーワード：滲出型加齢黄斑変性、脈絡膜新生血管、自然退縮、光干渉断層計、病理組織、血管閉塞

Key words : Age-related Macular Degeneration, Choroidal Neovascularization, Spontaneous Regression, Optical Coherence Tomography, Histopathological Study, Occlusion of Blood Vessels

1) 目的

滲出型加齢黄斑変性 (AMD) における脈絡膜新生血管 (CNV) は、稀ではあるが自然退縮を起こす事が知られている¹⁻³⁾。我々は AMD における CNV の自然退縮機序を臨床例で光干渉断層計 (OCT) で検索するとともに、摘出 CNV 組織において自然退縮に関連する所見がないかどうかを病理組織学的に検討した。

2) 対象と方法

- ① 臨床例の検討: CNV の自然退縮をおこした AMD 例 6 例 6 眼 (男性 4 例、女性 2 例、平均年齢 63 歳、中心窩 CNV 4 眼、傍中心窩 2 眼) に対して、眼底写真、蛍光眼底造影 (フルオレセイン、インドシアニングリーン)、光干渉断層計 (OCT) を用いて、CNV の退縮形式を検討した。
- ② CNV 組織の検討: 活動性が見られる CNV を持つ AMD 症例で、黄斑下手術を行って CNV を除去した 17 例 18 眼 (男性 13 例、女性 4 例、平均年齢 71 歳) について、摘出 CNV 組織をエポキシ樹脂に包埋した電顕用標本とし、その組織切片をトルイジンブルー染色下に光学顕微鏡で、および超薄切片を 2 重染色下で透過型電子顕微鏡を用いて観察した。

3) 結果

① 臨床例の検討

退縮例がみられた 1998 年 3 月から 2000 年 1 月までの AMD 総受診者における CNV 退縮率は、5.7% (6 眼/215 眼) であった。退縮例 6 例の詳細を表 1 に示す。退縮に要した期間は 3 ヶ月から 22 ヶ月で、4 眼では 6 ヶ月以内に急速に CNV が退縮した。活動期と退縮期を比較すると、CNV の平均直径は 1.75 乳頭径から 0.8 乳頭径に縮小し、平均視力も 0.38 から 0.56 に上昇した。視力変化としては、2 段階以上の視力改善をみたものが 4 眼、視力不変であったものが 2 眼あった。OCT による観察では、自然退縮を起こした CNV の組織型は、網膜色素上皮の上に発育する 2 型 CNV (Gass) が 5 眼と多く、1 + 2 型が 1 眼であった。CNV の退縮パターンとして、CNV の線維化に伴って、網膜下に突出した多重高反射が経過中にさらに高い反射に変化して縮小したものが 4 眼 (図 1)、網膜色素上皮の囲いこみに伴って、CNV の網膜側に白色反射を交える高反射層が生じて CNV が縮小したものが 2 眼あった (図 2)。

② CNV 組織の検討

組織学的に CNV 組織内に光学顕微鏡下で 18 眼中 6 眼 (33%) に新生血管の自然閉塞所見を認め

た (図 3)。閉塞血管は 2 型 CNV に多く見られ、電子顕微鏡による観察では、閉塞血管は管腔の比較的太い新生血管にみられ、同心円状に肥厚した厚い血管基底膜を持ち、血管内皮細胞は剥離、変性、消失がみられ、血管内腔には血小板血栓がみられた。閉塞血管の血管壁および血管内腔には高電子密度の顆粒を持つマクロファージやリンパ球の浸潤がみられた。一部の閉塞血管では、血管内腔があったと思われる部位に、再疎通したと思われる極めて狭い管腔を持つ血管内皮細胞が見られた (図 4)。

4) 考察

AMD では、網膜色素上皮下あるいは網膜下に発生した CNV が発育増大することによって、病状が進行することが一般的に知られている。その一方で、自然経過観察例において CNV が自然退縮することがまれにあるとされている。このような自然退縮の頻度については、川久保ら¹⁾ は 4.0%、坂本ら²⁾ は 9.8% と報告しており、今回の我々の報告³⁾ では 5.7% であり、AMD ではその頻度は少ないながらも CNV が自然退縮することがあることがわかった。CNV の退縮形式としては、AMD では CNV そのものの線維化によって退縮するパターンが 4 眼と多く、若年者の特発性脈絡膜新生血管に高頻度に見られる網膜色素上皮による囲い込みによる退縮パターン⁴⁾ も少ないながら見られた。新生血管の発育にとって、コラーゲンなど新生血管周囲の細胞外基質の増加は新生血管の発育を抑制するという報告があり⁵⁾、今回の CNV の線維化による退縮はこのような過程を表しているものと思われた。

また、今回このような自然退縮現象の糸口が病理組織学的に見つからないかということで、活動性を示す CNV 症例の摘出 CNV 組織においてあらためて検討を行ったところ、約 3 割の症例において CNV 組織中に自然閉塞血管を見出した。この自然閉塞血管の組織学的特徴は、過去に報告のある骨格筋における自然閉塞血管の電顕的組織像の特徴⁶⁾ と合致していた。また、同じ眼内血管である瞳孔膜血管の自然退縮過程では、血管内皮細胞を標的とするマクロファージの浸潤がおこり、それが血管内皮細胞のアポトーシスを誘発し、血管閉塞をきたすとされている⁷⁾。このような血管内皮細胞のアポトーシス所見は、AMD の新生血管膜内の内皮細胞にも少数みられたとの報告がある⁸⁾。今回観察された自然閉塞血管の組織所見は、以上のような報告と類似の現象をあらわしている可能性が高いと思われた。また、臨床例においても組織の例においても、自然退縮および閉塞血管は網膜下に発育した 2 型 CNV に多くみられ、この現象についても今後の検討を要

すると思われた。以上のような CNV の自然退縮現象を解明することは、今後 AMD の新しい治療法につながる可能性があり、重要と思われた。

文献

- 1) 川久保洋、他：老人性円板状黄斑変性症の自然寛解例、眼紀 44：894-1898, 1993
- 2) 坂本真紀、他：老人性円板状黄斑変性症の自然寛解例、あたらしい眼科 12：481-1483, 1995
- 3) 西川真紀、他：滲出型加齢黄斑変性の自然軽快例の光干渉断層計所見 臨眼55:1964-1969, 2001
- 4) Fukuchi T, et al: Staging of idiopathic choroidal neovascularization by optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 239 : 424-1429, 2001
- 5) Campochiaro PA et al: The extracellular matrix of human retinal pigment epithelial cells in vivo and its synthesis in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci 27 : 1615-11621, 1986
- 6) Vracko R, et al: Capillary basal lamina thickening. Its relationship to endothelial cell death and replacement. J Cell Biol 47 : 281-1285, 1970
- 7) Lang R, et al: Apoptosis during macrophage-1 dependent ocular tissue remodeling. Development 120 : 3395-13403, 1994
- 8) Hinton DR, et al: Apoptosis in surgically excised choroidal neovascular membranes in age-1 related macular degeneration. Arch Ophthalmol 116 : 203-209, 1998

表 1 6 症例の概要

症例	年齢	性別	罹患眼	活動期所見						退縮期所見			
				視力	CNV			活動期の眼底所見	退縮に要した期間	視力	CNVの大きさ	退縮形式	感覚網膜のOCT所見
					位置	大きさ	病型(Gass)						
1	64	男	左	0.01	中心窩下	3D.D	2	網膜下出血 網膜剥離 網膜浮腫	6か月	0.03	1D.D	線維化	網膜浮腫消失
2	47	男	左	0.1	中心窩下	2D.D	2	網膜下出血 網膜剥離	5か月	0.1	0.5D.D	RPE 囲い込み	網膜浮腫剥離消失
3	69	女	左	0.3	中心窩下	2.5D.D	2	網膜下出血 網膜剥離 網膜浮腫	22か月	0.5	2D.D	線維化	網膜剥離消失
4	70	女	左	0.8	中心窩下	1.5D.D	1+2	網膜下出血 網膜剥離	25か月	1.0	0.5D.D	線維化	網膜浮腫剥離消失
5	72	男	左	0.5	傍中心窩	0.5D.D	2	網膜剥離	3か月	0.5	0.5D.D	RPE 囲い込み	網膜剥離消失
6	56	男	左	0.6	傍中心窩	1D.D	2	網膜剥離 網膜浮腫	5か月	1.2	0.5D.D	線維化	網膜浮腫消失

D.D=乳頭径, RPE=網膜色素上皮

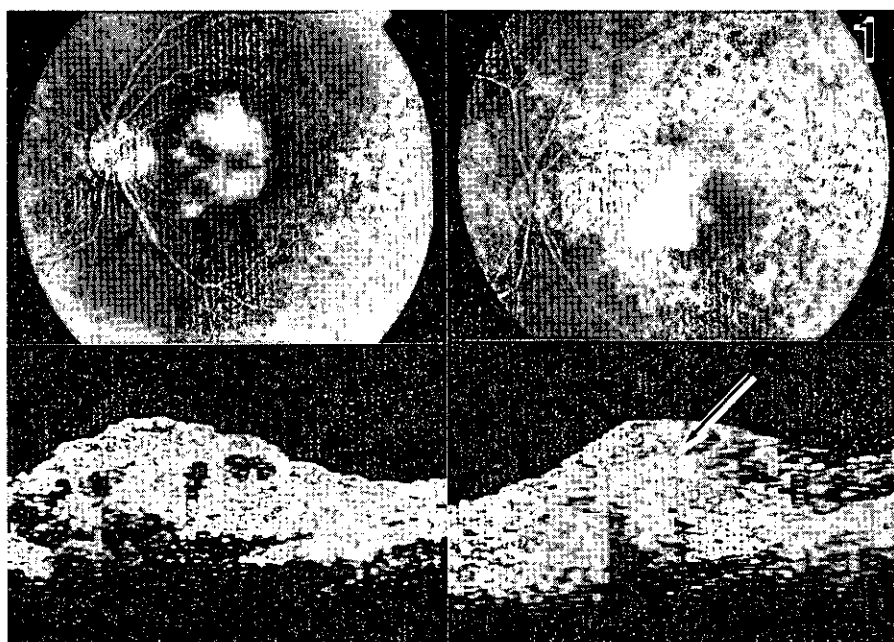


図1：CNVの線維化に伴う自然退縮例（64歳男性、左：活動期、右：退縮期）
 蛍光眼底造影（上段）では、CNVは6ヶ月で急速に退縮した。
 OCT（下段）では、退縮期には網膜下に突出した多重高反射領域の反射が亢進していた（矢印）。

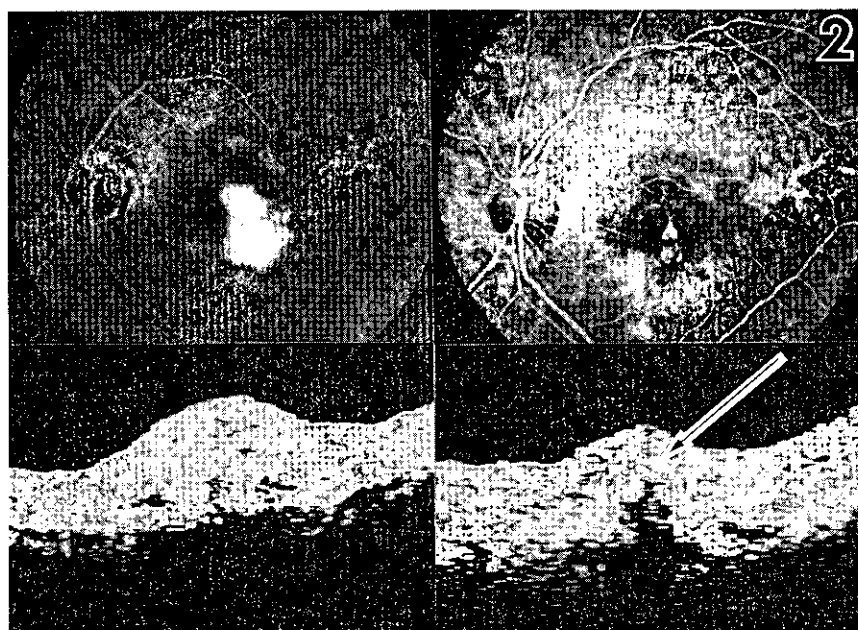


図2：網膜色素上皮の囲い込みによる自然退縮例（47歳男性、左：活動期、右：退縮期）
 蛍光造影（上段）では、CNVは5ヶ月で急速に退縮した。OCTでは退縮期には網膜色素上皮に連続する高反射層が新生血管の感覚網膜側を囲い込んでいた（矢印）。

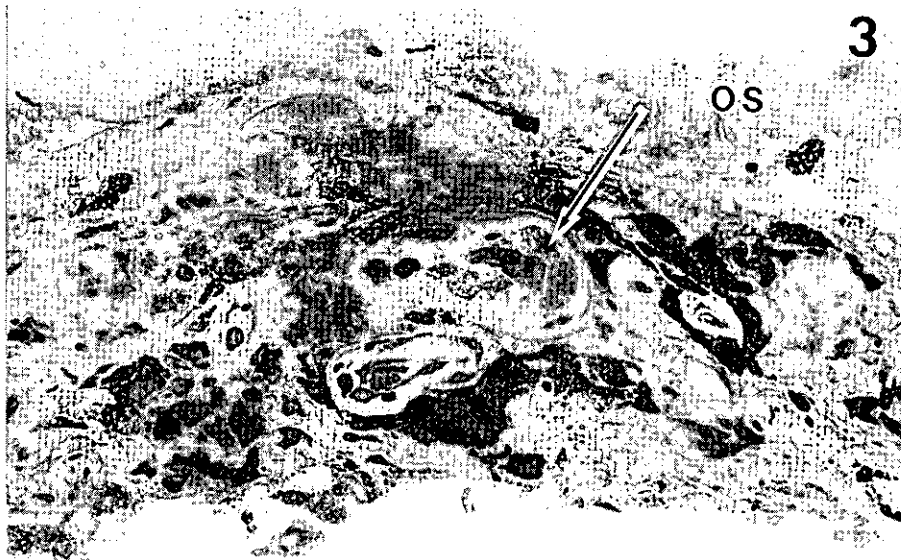


図 3 : CNV内の自然閉塞血管の光学顕微鏡像

比較的太い血管の内腔が閉塞している（矢印）。管腔内には色素を持った細胞が浸潤している。視細胞外節（OS）が内層に付着した2型CNVである。



図 4 : CNV内の自然閉塞血管の電子顕微鏡像

基底膜（BM）の層状肥厚、血管壁および内腔へのマクロファージ（M）およびリンパ球（L）の浸潤、再疎通したと思われる狭い管腔を有する血管内皮細胞（EN）が閉塞血管内にみられた。

20010828

P. 292-298 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので下記の資料をご参照ください。

資料

Comparative study of experimental choroidal neovascularization by optical coherence tomography and histopathology

Toshio Fukuchi , Kanji Takahashi , Masanobu Uyama and Miyo Masumura

Jpn J Ophtalmol 2001 45 P.252-258

加齢黄斑変性癥痕期における固視点の視機能とロービジョンエイド

The relationship between visual function at preferred retinal locus
and low vision aids in patients with age-related macular degeneration

藤田京子、湯沢美都子
(駿河台日本大学病院眼科)

(Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University)

【要旨】

加齢黄斑変性 (AMD) 癥痕期では中心窩を含む癥痕が生じた場合、患者は中心窩以外の部で固視するようになる。中心外固視点の視機能はロービジョンエイドの選定の際の重要な指標となる。そこで AMD 癥痕期35例の新しく固視点となった部の近見視力、固視点の中心窩からの距離 (以下距離) と MNread-J を用いて選定した新聞を読むためのロービジョンエイドの倍率及び種類との関係を検討した。結果、ロービジョンエイドの倍率は同等の近見視力でも距離により異なることがわかった。距離と倍率の関係をみると、近見視力 0.3 以上では距離が小さく倍率と相関はみられなかった。近見視力 0.2 以下では同等視力での距離と倍率に有意な相関がみられた。ロービジョンエイドの種類は距離の小さい症例ではハイプラスレンズが、距離の大きい症例では拡大読書器が選択された。AMD の場合、近見視力 0.2 以下の症例ではエイドの選定には視力とともに距離を考慮する必要がある。

Abstract

In age related macular degeneration (AMD), once the degenerative process involves the fovea, the patients fixate with an extra fovea. The visual function of new fixation area, it is called preferred retinal locus (PRL), is important in selecting low vision aids. We evaluated the relationship between near visual acuity, the distance of PRL from the fovea and the magnification and the kinds of low vision aids required to read newspaper for 35 patients with AMD. The patients needed the different magnification among equal acuity. The magnification and distance did not correlate to each other with near visual acuity of more than 0.3 because of the short distance. On the other hand, the magnification correlated with distance with near visual acuity of less than 0.2. Patients with small distance selected the high-plus lenses. Patients with large distance selected the closed circuit television. Our findings showed that the important factor was not only the visual acuity but also distance when we prescribe low vision aids for the patients with AMD.

キーワード：AMD、ロービジョンエイド、PRL、近見視力

はじめに

加齢黄斑変性癥痕期は視機能を改善する治療がないため、日常生活上不自由に感じることに對するロービジョンケアの提供が必要になる。両眼性加齢黄斑変性では主に読み書きに不自由を感じる事が多く、近見視用のロービジョンエイドの選定が中心になる。加齢黄斑変性のロービジョンエイドの選定には視力から予測される倍率よりも高倍率を要する場合が多く、適切な倍率のロービジョンエイドの選定が困難な場合が多い¹⁾。これは本症では周辺視野を用いる偏心固視で読み書きをしなければならないことによる。そこで今回は新聞を読むためのロービジョンエイドの倍率及び種類と、近見視力、新しく固視点となった部の中心窩からの距離との関係を検

討した。

対象と方法

対象は駿河台日本大学病院眼科で経過観察中の両眼性加齢黄斑変性癥痕期症35例の日常使用している方の35眼である。女性8例、男性27例。年齢は56才から86才、平均76才。これらの症例に遠見視力及び近見視力測定、走査レーザー検眼鏡 microperimetry による固視点の検出、MNREAD-J チャートによる読書成績の測定を行った。固視点の中心窩からの距離の測定には IMAGENET 画像解析装置を用いた。中心窩は蛍光眼底造影写真で無血管野の中心とした。癥痕病巣のために中心窩が同定できない症例では、視神経乳頭辺縁から2乳頭径耳側、1/3

下方を中心窩とした¹⁾。新聞を読むためのロービジョンエイドの倍率の選定は読書成績から得られた臨界文字サイズに相当するM値を参考とした。臨界文字サイズは最も速く読める最小の文字サイズであり、読書の際もっとも効率良く読書ができる。M値は1mの距離で視角5分のサイズになる大きさを基準にした単位を用いる場合、30cm~40cmの視距離で新聞を読むのに必要な理論的倍率を表す。用いたロービジョンエイドは近用眼鏡にプラスレンズを加入したハイプラスレンズ、拡大鏡、拡大読書器である。ロービジョンエイドの選定にはM値付近の倍率のロービジョンエイドを数個試し、患者が最も読みやすいと自覚したものとした。選定されたロービジョンエイドの倍率と種類、固視点での近見視力、固視点での視力と距離の関係を検討した。倍率と距離の相関の検定には単変量回帰分析を用いた。

結果

35眼の固視点での近見視力は0.5が4眼、0.4が4眼、0.3が6眼、0.2が10眼、0.1が9眼、0.08が1眼、0.04が1眼であった。0.5の距離は90から540 μ m、0.4では90から390 μ m、0.3では30から810 μ m、0.2では90から1400 μ m、0.1では90から1800 μ mで0.08では2100 μ mであった。新聞を読むのに必要とした倍率は0.5で1倍から2.5倍、0.4では1.25倍から2.5倍、0.3では1.67倍から5倍、0.2では1.75倍から6倍、0.1では3.5倍から12倍、0.08では10倍であり、同等視力でも必要とされる倍率が異なった(図1)。0.04の場合は新聞を読むことができなかった。各視力間で倍率と距離の関係をみたところ、0.5、0.4、0.3の症例では倍率と距離に有意な相関は認められなかった($p > 0.05$)。0.2、0.1の症例では倍率と距離に有意な相関がみられた(図2、図3)。ロービジョンエイドの種類は近見視力0.5、0.4のそれぞれ4眼ではハイプラスレンズ3眼、拡大鏡1眼、0.3の6眼ではハイプラスレンズ1眼、拡大鏡5眼、0.2の10眼ではハイプラスレンズ1眼、拡大鏡9眼、0.1の9眼では拡大鏡7眼、拡大読書器2眼、0.08の1眼では拡大読書器であった(図4)。0.3以上では距離に関らずハイプラスレンズ、拡大鏡が、また0.2以下では同等視力でも距離が小さな場合にはハイプラスレンズ、距離が大きな場合には拡大読書器が選択された。

考案

加齢黄斑変性癥痕期では視力、視野を改善する治療法はなく、ロービジョンケアの適応となる。本症では読み書きが不自由となる症例が多く、ロービジョンケアは近見視に対するロービジョンエイドの

選定が中心となる。ロービジョンエイドの選定には患者が読みたい文字の大きさを基準に倍率を決定するが、本症では視力を基準とした倍率以上の倍率が必要となると報告されており、必要倍率の予測が困難な例が多い。今回の結果から同等視力でも必要とされる倍率が異なることがわかった。そこで固視点の中心窩からの距離との関係をみると、近見視力が0.2以下では距離と倍率に相関がみられ、距離は倍率を決める要因であると考えた。周辺視で物を見る場合、距離の増加に伴い視対象が小さくなることが報告されている²⁾。したがって距離が大きな場合にはより大きな拡大が必要となると考えた。また今回、ロービジョンエイドの種類も距離が大きな症例では拡大読書器が選択された。これは同じ倍率であっても、拡大読書器は拡大鏡と比較して視野が広く距離の大きな症例でも視対象を探し易い、また高いコントラストが得られるためと考えた。

結論

加齢黄斑変性症例が新聞を読むために必要な倍率は同等視力でも異なった。近見視力0.2以下では同等視力で距離と倍率に相関があり、距離は倍率を規定する要因であることが明らかになった。距離が大きな場合には拡大読書器が有用であった。

参考文献

- 1) 中村仁美、小田浩一、藤田京子、湯沢美都子：MNREAD-Jを用いた加齢黄斑変性症患者に対するロービジョンエイドの処方。日本視能訓練士協会誌28：253-261, 2000
- 2) Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA et al：Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology 106：1768-1779, 1999
- 3) Anstis SM：A chart demonstrating variations in acuity with retinal position. Vision Res 14：589-592, 1974

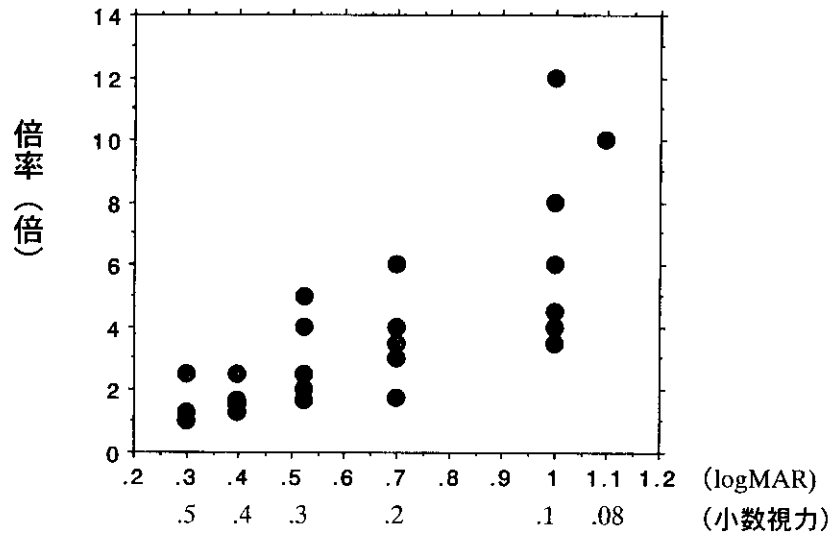


図1. 近見視力と倍率

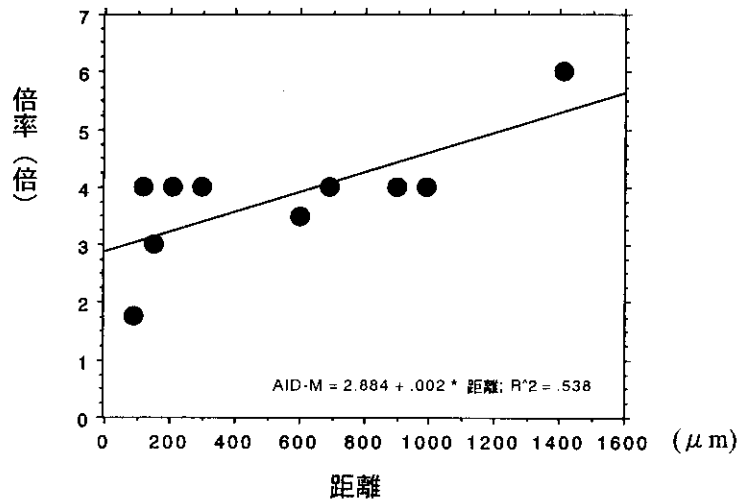


図2. 近見視力0.2の距離と倍率

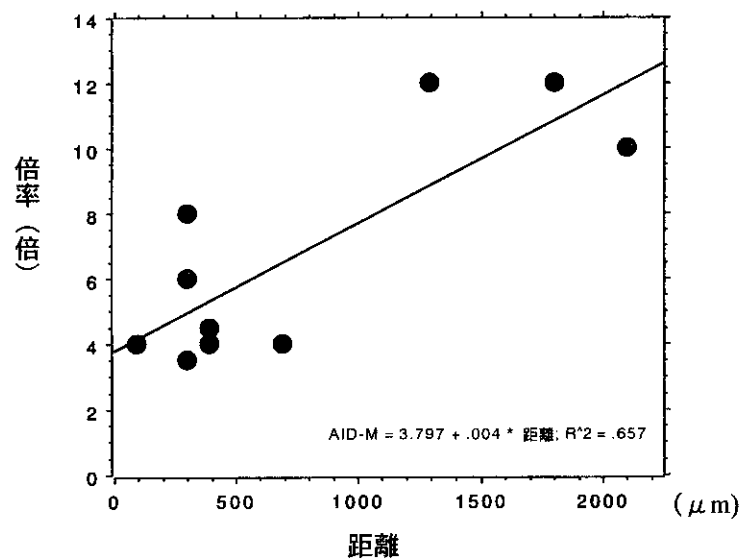


図3. 近見視力0.1の距離と倍率

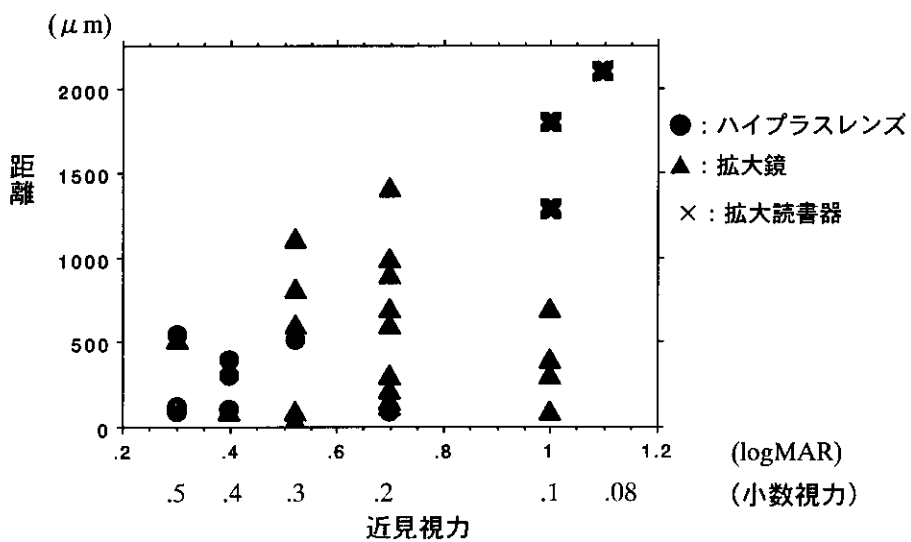


図4. ロービジョンエイドの種類と近見視力、距離の関係

加齢黄斑変性症に対する低用量放射線治療、 光凝固療法の効果に関する無作為割付け比較対照試験

Randomized controlled trials on low-dose radiotherapy
or laser photocoagulation for age-related macular degeneration.

辻 一郎¹⁾、玉井 信²⁾

1) 東北大学医学部公衆衛生学教室

2) 東北大学医学部眼科学教室

Ichiro Tsuji¹⁾, Makoto Tamai²⁾

1) Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine

2) Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

【抄 録】

加齢黄斑変性症に対する放射線治療、軟性ドルーゼンに対するレーザー光凝固療法の効果を判定するために全国多施設共同の無作為割付け比較対照試験（RCT）を実施した。

加齢黄斑変性症に対する放射線治療では、69症例（治療群＝38例、対照群＝31例）が登録された。滲出型加齢黄斑変性症の対側の軟性ドルーゼンに対するレーザー光凝固療法では35症例（治療群＝18例、対照群＝17例）が、両側性軟性ドルーゼンに対するレーザー光凝固療法では18症例が登録された。3つのトライアルに共通して、治療群と対照群との間で、ベースライン要因に有意な群間差は観察されず、症例の無作為割付けが適切に行われていることが示唆された。

放射線治療では、治療後12か月までの観察で、治療群と対照群との間で有意な視力の差が認められた。これは、対照群で視力が低下し続けた一方で放射線治療群では視力が保持されていたことによる。軟性ドルーゼンに対する光凝固療法では、視力も新生血管の形成も、治療群と対照群との間に有意な差は観察されなかった。

Abstract

We conducted randomized controlled trials (RCTs) for age-related macular degeneration in order to test the efficacy of low-dose radiotherapy and laser photocoagulation of soft drusen, respectively.

In the RCT on radiotherapy, 38 cases were allocated into the treatment group, and 31 cases into the control group. In the trial on laser photocoagulation, we conducted different trials for the cases with unilateral soft drusen and the cases with bilateral drusen. For unilateral soft drusen, 18 cases were allocated into the treatment group, and 17 cases into the control group. For 18 cases with bilateral soft drusen, we randomly allocated one side for laser photocoagulation and another for control.

For all three trials, there were no significant difference between the treatment and control groups in sex, age, visual acuity, or neovascularization. In the trial on low-dose radiotherapy, visual acuity at 12 months was significantly better in the treatment group than in the control group. In the trial on laser photocoagulation, no significant differences in visual acuity or neovascularization were observed.

キーワード：加齢黄斑変性症、放射線治療、軟性ドルーゼン、レーザー光凝固療法、
無作為割付け比較対照試験（RCT）

1. 研究目的

加齢黄斑変性症は高齢者における中途失明の最大原因に位置づけられているが、その治療法はまだ確立していない。それに対して、加齢黄斑変性症に対する放射線治療、軟性ドレーゼンに対するレーザー光凝固療法の効果を評価することを目的として、全国多施設共同研究による無作為割付け比較対照試験（RCT）が本研究班の事業の1つとして行われている。

本報告の目的は、以下の2点である。第1に、治療群と対照群との間で基本的な要因（性・年齢・疾病の重症度・予後関連要因など）を比較することである。第2に、治療後の経過を1年間にわたって追跡した結果を示すことである。

2. 方法

(1) 加齢黄斑変性症に対する放射線治療

予め決められた選択基準（60歳以上、12か月以内の症状・所見の悪化、矯正視力0.1以上、脈絡膜新生血管の存在など）を満たし、除外基準（糖尿病網膜症、高血圧性網膜症など）に該当しない者のうち、書面による同意が得られた者を対象に、無作為に治療群（眼球後極部に1回2 Gyの放射線照射を10回実施）と対照群（従来通りの治療で経過観察）とに割付けた。69症例（治療群=38例、対照群=31例）が登録された。

治療群と対照群との間で、性・年齢・対象眼側（左右）、ベースライン時の小数視力・log MAR視力・新生血管の大きさを比較した。さらに、治療後12か月間にわたって、治療群と対照群との間で、小数視力・log MAR視力・新生血管の大きさを比較した。

(2) 滲出型加齢黄斑変性症の対側の軟性ドレーゼンに対する光凝固療法

予め決められた選択基準（50歳以上、中心窩から1500 μm の範囲に63 μm 以上の軟性ドレーゼンが5個以上あること、脈絡膜新生血管がないこと、その対側眼に滲出型加齢黄斑変性症があるこ

となど）を満たし、書面による同意が得られた者を対象に、無作為に治療群（黄色波長を用い、中心窩無血管野の耳側180度に位置するすべての軟性ドレーゼンに対する直接凝固）と対照群（従来通りの治療で経過観察）とに割付けた。35症例（治療群=17例、対照群=18例）が登録された。

治療群と対照群との間で、性・年齢・対象眼側（左右）、ベースライン時の小数視力・log MAR視力を比較した。治療後12か月間にわたって、治療群と対照群との間で、小数視力・log MAR視力・新生血管の出現頻度を比較した。

(3) 両側性軟性ドレーゼンに対する光凝固療法

50歳以上で軟性ドレーゼンの所見を両眼ともに認める症例のうち、書面による同意が得られた者を対象に、一方の眼（治療眼）のみにレーザー光凝固療法を実施した。対側の眼は対照眼として、その経過を観察した。登録された18症例について、割付け時の小数視力・log MAR視力を比較した。さらに、治療後12か月間にわたって、治療眼と対照眼との間で、小数視力・log MAR視力・新生血管の出現頻度を比較した。

3. 結果と考察

(1) 加齢黄斑変性症に対する放射線治療

治療群と対照群のベースライン要因を表1に示す。いずれの要因でも有意な群間差は認められなかった。すなわち、ベースライン要因に偏りはなく、無作為割付けが適正に行われていることが示唆された。

治療後の視力の経過を表2に示す。小数視力、log MAR視力ともに、治療3か月後より、視力は治療群で有意に高かった。これは、対照群で視力が低下し続けた一方、治療群の視力が保たれていたことによるものであった。

治療後の新生血管の経過を表3に示す。FAGでは一定の傾向がみられなかったが、ICGについては対照群で拡大する反面、治療群で縮小していく傾向がみられた。

表1 加齢黄斑変性症に対する放射線トリアルにおける治療群と対照群との比較（割付け時）

項目	治療群 (N=38)	対照群 (N=31)	P値
性(男:女)	26 : 12	22 : 9	0.819 (χ^2 -検定)
年齢 (S D)	72.3 (6.7)	71.4 (7.2)	0.571 (t-検定)
眼側(左:右)	12 : 26	16 : 15	0.092 (χ^2 -検定)
小数視力 (S D)	0.36 (0.23)	0.29 (0.24)	0.109 (U-検定)
log MAR 視力 (S D)	-0.559 (0.384)	-0.668 (0.329)	0.216 (t-検定)
FAG (S D)	0.622 (0.326)	0.632 (0.262)	0.899 (t-検定)
ICG (S D)	0.562 (0.360)	0.547 (0.220)	0.829 (t-検定)
悪化・中止	3 (7.9%)	7 (22.6%)	0.085 (χ^2 -検定)

表2 加齢黄斑変性症に対する放射線トリアルにおける視力の経過

[log MAR 視力]								
群	(N)	治療前	(N)	治療3か月後	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	38	-0.559 (0.384)	37	-0.587 (0.404)	35	-0.617 (0.449)	30	-0.663 (0.461)
対照群	31	-0.668 (0.329)	28	-0.845 (0.423)	26	-0.876 (0.489)	21	-0.950 (0.389)
		P=0.216		P=0.015		P=0.036		P=0.024 (t-検定)
[小数視力]								
群	(N)	治療前	(N)	治療3か月後	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	38	0.364 (0.234)	37	0.359 (0.246)	35	0.357 (0.275)	30	0.349 (0.315)
対照群	31	0.287 (0.239)	28	0.210 (0.185)	26	0.221 (0.211)	21	0.164 (0.150)
		P=0.109		P=0.013		P=0.020		P=0.022 (Mann-Whitney U-検定)

表3 加齢黄斑変性症に対する放射線トリアルにおける新生血管の経過

[FAG]						
群	(N)	治療前	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	36	0.622 (0.326)	34	0.687 (0.538)	32	0.802 (0.738)
対照群	30	0.632 (0.262)	25	0.816 (0.413)	22	0.886 (0.562)
		P=0.899		P=0.320		P=0.651 (t-検定)
[ICG]						
群	(N)	治療前	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	37	0.562 (0.360)	31	0.427 (0.387)	32	0.388 (0.437)
対照群	29	0.547 (0.220)	24	0.698 (0.368)	21	0.610 (0.487)
		P=0.829		P=0.016		P=0.089 (t-検定)

(2) 滲出型加齢黄斑変性症の対側の軟性ドレーゼンに対する光凝固療法

治療群と対照群のベースライン要因を表4に示す。男女比は群間差がなかった。対照群で平均年齢が1歳ほど高かったが、その差は有意でなかった。視力に群間差はなかった。

治療後の視力は、小数視力も log MAR 視力も、差がなかった(表5)。新生血管の出現頻度は治療群で高かったが、症例数が少ないこともあって、有意な差を検出するレベルには達しなかった(表6)。

表4 滲出型加齢黄斑変性症の対側の軟性ドレーゼンに対する光凝固トリアルにおける治療群と対照群との比較(割合)

項目	治療群 (N=17)	対照群 (N=18)	P値
性(男:女)	10 : 7	9 : 9	0.601 (χ ² -検定)
年齢(SD)	74.6 (8.2)	75.6 (5.7)	0.671 (t-検定)
眼側(左:右)	7 : 10	7 : 11	0.890 (χ ² -検定)
小数視力(SD)	0.777 (0.375)	0.817 (0.320)	0.855 (U-検定)
log MAR 視力(SD)	-0.173 (0.264)	-0.121 (0.179)	0.498 (t-検定)

表5 滲出型加齢黄斑変性症の対側の軟性ドレーゼンに対する光凝固トリアルにおける視力の経過

[log MAR 視力]						
群	(N)	治療前	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	17	-0.173 (0.264)	17	-0.169 (0.215)	17	-0.168 (0.249)
対照群	18	-0.121 (0.179)	18	-0.112 (0.153)	15	-0.153 (0.159)
		P=0.498		P=0.375		P=0.846 (t-検定)
[小数視力]						
群	(N)	治療前	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	17	0.777 (0.375)	17	0.753 (0.328)	17	0.782 (0.397)
対照群	18	0.817 (0.320)	18	0.817 (0.273)	15	0.749 (0.264)
		P=0.855		P=0.571		P=0.964 (Mann-Whitney U-検定)

表6 滲出型加齢黄斑変性症の対側の軟性ドレーゼンに対する光凝固トリアルにおける新生血管の出現頻度

[FAG]		
	6か月後	12か月後
治療群	2/17 (11.8%)	3/17 (17.6%)
対照群	0/18 (0%)	1/15 (6.7%)
		P=0.229*
[ICG]		
	6か月後	12か月後
治療群	2/17 (11.8%)	1/16 (6.25%)
対照群	0/15 (0%)	1/16 (6.25%)
		P=0.485*
(* : fisher's exact test による)		

(3) 両側性軟性ドレーゼンに対する光凝固療法

治療群と対照群のベースライン要因を表7に示す。被験者の平均年齢は75.5歳であった。治療眼と対照眼との間で、視力に有意な差はなかった。治療後の視力に差が生じなかった(表8)。新生血管は、対照眼のうち1眼でみられたのみで、治療眼ではみられなかった。

表7 両側性軟性ドレーゼンに対する光凝固トリアルにおける治療眼と対照眼との比較(割付け時)

項目	治療眼 (N=18)	対照眼 (N=18)	P 値	
性 (男女)	10 : 8			
年齢 (SD)	75.5 (7.5)			
眼側 (左 : 右)	8 : 10	10 : 8	0.505	(χ^2 -検定)
小数視力 (SD)	0.878 (0.229)	0.761 (0.274)	0.178	(U-検定)
log MAR 視力 (SD)	-0.073 (0.128)	-0.155 (0.200)	0.154	(t-検定)

表8 両側性軟性ドレーゼンに対する光凝固トリアルにおける視力の経過

[log MAR 視力]						
群	(N)	治療前	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	18	-0.073 (0.128)	18	-0.061 (0.113)	13	-0.123 (0.162)
対照群	18	-0.155 (0.200)	18	-0.173 (0.251)	13	-0.137 (0.129)
		P=0.154		P=0.096		P=0.812 (t-検定)
[小数視力]						
群	(N)	治療前	(N)	治療6か月後	(N)	治療12か月後
治療群	18	0.878 (0.229)	18	0.894 (0.204)	13	0.800 (0.271)
対照群	18	0.761 (0.274)	18	0.764 (0.350)	13	0.762 (0.240)
		P=0.178		P=0.132		P=0.682 (Mann-Whitney U-検定)

4. 結論

3つのトリアルに共通して、治療群と対照群との間で、ベースライン要因には有意な群間差は観察されず、症例の無作為割付けが適切に行われていることが示唆された。

放射線治療では、治療後12か月までの観察で、治療群と対照群との間で有意な視力の差が認められた。これは、対照群で視力が低下し続けた一方で放射線治療群では視力が保持されていたことによる。軟性ドレーゼンに対する光凝固療法では、視力も新生血管の形成も、治療群と対照群との間に有意な差は観察されなかった。

本研究の発足時に作成されたプロトコールでは、治療後24か月まで症例を追跡することが計画されている。現時点において、24か月まで追跡できた症例は全体の約半数にとどまっており、今後さらに追跡を続けることが望ましい。