

Figure 1 Visual acuity before and after TTT.

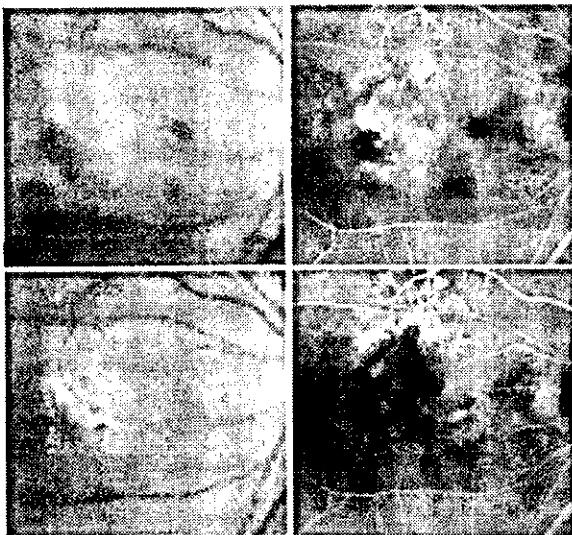


Figure 2 Color (top left) and fluorescein (top right) image showing a subfoveal CNV. Color (bottom left) and fluorescein (bottom right) image showing a resolution of CNV and improvement in exudation following TTT.

Discussion

TTT uses hyperthermic effect to disrupt the choroidal neovascular membrane.⁵ Fundus pigmentation affects retinal irradiance and subsequent retinal temperature rise. Thus, to exert therapeutic effect, the laser power must be set depending on retinal colour. In this study, we employed the power approximately half compared with

the previous studies on light-pigmented Caucasian patients.^{3,4} Visual acuity stabilized or improved in 79% of all the studied subjects under our condition, similar to the previous studies, which demonstrated stabilization or improvement of visual acuity in 78 and 75% of the patients after a mean follow-up of 6.1 and 13 months respectively.^{3,4} It might not be compared because of the difference in baseline characteristics; however, it seems likely that the level of the laser power was not too low for our patients because our result demonstrated a high closure rate (84%).

Effect of diode-laser on the neural retina and retinal pigment epithelium is minimum below its photocoagulation threshold, but it can damage them with excessive laser power. Whitening of the lesion can be observed presumably when the retinal pigment epithelium and/or neural retina are damaged. Previous investigators chose to reduce the laser power when such phenomenon was observed to avoid excessive hyperthermic effect.^{3,4,9} In our case series, such retinal change attributable to excessive hyperthermic effect was not observed during treatment, suggesting that our condition was not excessive compared to the studies. In addition, a previous report has documented spot-size-related post-TTT chorioretinal atrophy especially in patients dark-haired in their youth and suggested that laser-power settings should be progressively diminished with increasing patient pigmentation.¹⁰ In our case series, no such complication was observed, supporting that our laser setting was not excessive compared to the study. However, significant post-treatment haemorrhage and retinal pigment epithelial tear, complications also reported previously,^{3,4,11} were observed in some patients. These complications might be more related to the underlying disease process rather than the specific treatment. Alternatively, it is possible that the laser-power setting was inappropriate for these patients and that appropriate laser-power setting must be determined empirically to avoid such complications. Probably, TTT with lower laser energy might be appropriate for certain set of patients or certain group of patients might not be eligible for TTT at all.

Although our study is retrospective, includes small sample and limited follow-up time and cannot address whether TTT is effective for CNV treatment, this has demonstrated encouraging results that TTT may show promise in treating not only occult CNV but also classic CNV in brown retina. To clarify whether TTT is effective for CNV treatment on patients with brown retina and if so, to determine the eligible patient group and the appropriate laser-power setting, further prospective randomized control studies are warranted.

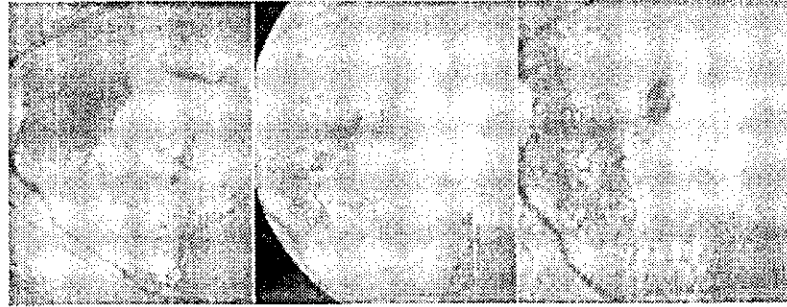


Figure 3 Fundus photographs showing significant haemorrhage after TTT. Left panel shows the fundus image before TTT. Middle and right panels show the fundus images 1 week and 1 month after TTT, respectively.

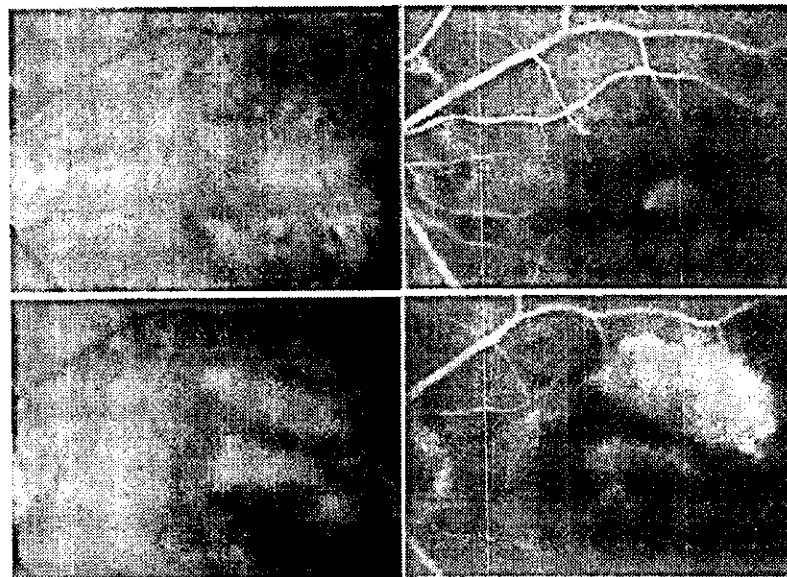


Figure 4 Fundus photographs (left panels) and fluorescein images (right panels) of retinal pigment epithelial tear after TTT.

References

- 1 Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; **111**: 1200–1209.
- 2 Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials—tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; **119**: 198–207.
- 3 Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS et al. 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 neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2001; **85**: 173–178.
- 5 Rogers AH, Reichel E. Transpupillary thermotherapy of subfoveal occult choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; **12**: 212–215.
- 6 Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991; **109**: 1242–1257.
- 7 Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCIV). *Retina* 1990; **10**: 1–8.
- 8 Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995; **15**: 100–110.
- 9 Lanzetta P, Michieletto P, Pirracchio A, Bandello F. Early vascular changes induced by transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2002; **109**: 1098–1104.
- 10 Auer C, Tao Tran V, Herbot C. Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal neovessels in age-related macular degeneration: importance of patient pigmentation for the determination of laser settings. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; **219**: 250–253.
- 11 Thompson JT. Retinal pigment epithelial tear after transpupillary thermotherapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001; **131**: 662–664.

15. 拍動性血流を有するポリープ状脈絡膜血管症

大久保明子、伊藤もと子、坂本泰二

(鹿児島大)

研究要旨 鹿児島大学病院におけるポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) の拍動性ポリープ状血管の頻度と性状を、眼底カメラ型のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影 (IA) 装置を用いて調べた。74 人 84 眼中、7 人 7 眼 (9.5%) に拍動性ポリープ状血管が観察された。うち、3 眼では自然経過で拍動が消失し、また、拍動が観察される時期には限りがあった。拍動の性状には IA 上 2 つのタイプが観察された。拍動性ポリープ状血管がどのような血管の形態を表しているのかは決定することはできないが、PCV の病態の基礎に、局所的な脈絡膜血管構築の異常や、血流異常が存在することを示唆する現象かもしれない。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) では、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影 (IA) にてポリープ状血管の拍動が観察されることがあるが、このような拍動性脈絡膜血管の存在は他の網脈絡膜疾患では報告されていない。この現象を詳細に観察することは PCV の病態を解明する一助になると考えられる。本研究では鹿児島大学病院における PCV 患者の拍動性ポリープ状血管の頻度と性状を調べることを目的とした。

B. 研究方法

[対象] 1998 年 7 月から 2004 年 4 月までに鹿児島大学病院を受診した PCV 患者 74 人 84 眼 (男性 53 人 女性 21 人)。PCV は検眼鏡的に網膜色素上皮下の橙赤色病巣がみられ、かつ相当する部位に IA でポリープ状血管がみられた症例とし、IA を施行していない症例は除外した。平均経過観察期間は 23.3 ヶ月。

[方法] 初診時および経過観察中に撮影したすべての IA (眼底カメラ型) のビデオを retrospective に観察し、ポリープ状血管の拍動の有無とその性

状を調べた。

C. 研究結果

7 人 7 眼 (9.5%) に拍動性ポリープ状血管がみられた。初診時にみられたものは 4 眼。経過観察中にみられたものは 3 眼。1 眼では 2 カ所に拍動がみられ、6 眼は 1 カ所にみられた。経過は、3 眼 4 カ所の拍動性ポリープ状血管は無治療で、2 眼はレーザー網膜光凝固などの治療で拍動が消失、1 眼は未消失、1 眼は不明であった。拍動は IA の動脈相から静脈相の初期に始まり、数分から十数分にわたって観察できた。性状は 2 つ、すなわち、IA にて脈絡膜血管径が周期的に変化するものと IA にて蛇行する細い脈絡膜血管中を周期的に血流が移動するものに分けられた。

D. 考察

PCV における拍動性ポリープ状血管の頻度については、森らは 33%、春山らは 5.3%、と報告しており [1, 2]、本研究では 9.5% であった。森らが Heidelberg Retina Angiograph を用いた研究であるのに対し、後二者では眼底カメラ型の装置を用

いた研究である。報告間で検出率にばらつきがみられるのは、IAの装置・経過観察期間の違い等を反映しているのかもしれない。本研究では拍動性ポリープ状血管の半数は、無治療で拍動の消失したが、このことは、拍動する血管が必ずしも大出血につながる所見ではないことを意味している。

拍動性ポリープ状血管がどのような血管の状態を表しているのかは決定することはできないが、動脈瘤、動静脈間の交通、動脈に隣接する静脈などが考えられる。

E. 結論

PCVにおける拍動性ポリープ状血管は、他の網脈絡膜疾患にはみられないPCVに特有の所見である。拍動の原因は不明であるが、PCVの病態の基礎に、局所的な脈絡膜血管構築の異常や、血流異常が存在することを示唆する現象かもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okubo A et al: Plasticity of polypoidal lesions in polypoidal choroidal vasculopathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 242:962-965, 2004
2. Okubo A et al: Visual improvement following trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for polypoidal choroidal vasculopathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (in press)

2. 学会発表

1. 大久保明子 他: ポリープ状脈絡膜血管症における脈絡膜循環の変化 第21回日本眼循環学会, 旭川市, 2004

2. 大久保明子 他: ポリープ状脈絡膜血管症におけるポリープ状血管の位置と拍動. 第58回日本臨床眼科学会, 東京都, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. 森隆三郎 他: HRAによるポリープ状脈絡膜血管症のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見の検討. 眼科 46:193-199, 2004
2. 春山美穂 他: ポリープ状脈絡膜血管症のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見. 眼科 45: 365-371, 2003

16. Polypodal Choroidal Vasculopathy に対する 放射線治療後の長期経過

万代道子、平見泰彦、武蔵国弘、高橋政代、吉村長久
(京都大)

研究要旨 出血及び滲出性の病巣が黄斑部に及び京大病院にて放射線治療を行った症例の内、治療当初の造影所見より典型的な PCV であったと判断された 17 例 18 眼 (男性 10 名女性 7 名) について治療経過をまとめた。経過観察期間は 18 ヶ月から 117 ヶ月の平均 62.8 ヶ月で、治療時に明らかな typeII CNV を伴ったものは 18 眼中 7 眼であった。17 眼中治療効果のあった症例は 11 眼で、そのうち 9 眼で経過観察中に再燃/再発がみられた。再燃/再発までの時期は治療後 2 年以内に 3 眼、2 年後以降 5 年以内に 4 眼、5 年以降に 2 眼であった。初期に治療効果のあったものはすべて治療後の最高視力は維持以上であったが、再燃後視力低下がみられ、11 眼中 5 眼では最終視力は治療前視力より低下し、7 眼で別治療を行っていた。治療時の typeII CNV の有無による治療後経過に明らかな差はみとめなかった。今回自然経過と比較したものではないため、放射線治療による延命効果などについては不明である。治療後長期間を経て別部位からの再発がみられたものもあり、PCV では放射線治療後ほぼ治癒したと思われる症例でも、長期的な経過観察が必要であると思われた。

A. 研究目的

広義の加齢黄斑変性は、先進国における高齢者の主たる社会的失明原因疾患であり、その治療法の確立は社会的に高い要請がある。中でも我が国においては、加齢黄斑変性と診断されていたものの中にポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) という疾患群の患者が多く存在することが近年になりわかってきた。今後この疾患の治療方針を確立するにあたって、過去に、実は PCV であった症例に対して行われていた治療の結果を今一度見直し検討することは、意義深いことである。また、過去に行われた治療結果を見直すことは、その長期予後を調査することができる点で、貴重な資料となる。そこで

我々は、主として数年前に京大病院で加齢黄斑変性を中心に放射線治療を行った症例のうち、治療当初の診断が PCV であったと思われる症例の治療経過を再検討することにより、PCV に対する放射線治療の効果について検討した。

B. 研究方法

過去に京大病院で加齢黄斑変性または PCV として放射線治療をうけたものうち、治療時の診断が PCV であったと思われる症例で、現在も追跡調査可能な患者でかつ最低でも治療後経過が 1 年半以上追跡できたものを対象として、その治療後経過について調べた。

C. 研究結果

対象となったのは、17例18眼（男性10名女性7名）、経過観察期間は18ヶ月から117ヶ月の平均62.8ヶ月で、治療時に明らかなtypeII CNVを伴ったものは18眼中7眼であった。17眼中治療後1年以内に眼底像の改善または視力で2段階以上の改善のみられたもの（治療効果ありと判定）は11眼であり、そのうち9眼で経過観察中に再燃/再発がみられた。再燃/再発までの時期は治療後2年以内に3眼、2年後以降5年以内に4眼、5年以降に2眼であった。5年以内の再発についてはいずれも同部位または隣接部位であり、5年以降に再発したものは別部位からの再発であった。初期に治療効果のあったものはすべて治療後の最高視力は維持以上であったが、再燃後視力低下がみられ、11眼中5眼では最終視力は治療前視力より低下し、7眼で別治療を行っていた。治療後再発のみられていない2眼については、治療後の経過観察期間が18ヶ月、30ヶ月、と比較的短期であった。治療時のtypeII CNVの有無による治療後経過に明らかな差はみとめなかった。

D. 考察

PCVに対する放射線治療では、6割強で1年以内に改善傾向がみられたものの、4年以上の経過観察で過半数に再発がみられ、再発と共に視力も低下した。今回自然経過と比較したものではないため、放射線治療による延命効果などについては不明である。治療後しばらくドライになっていた症例の中にも長期間を経て別部位からの再発がみられたものもあり、PCVでは放射線治療後

ほぼ治癒したと思われる症例でも、長期的な経過観察が必要であると思われた。

E. 結論

PCVに対する放射線治療は一部症例で一時的に有効であったが、その多くで再発がみられ、最終的には視力低下を来すものが多かった。このことはPCV自体非常に経過が長く、また長期的には視力予後の悪い疾患であることを示唆しており、引き続きこの疾患に対する長期的な注意深い観察と考察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akagi T, Mandai M, Hirami Y, et al
Otx2 homeobox gene induces photoreceptor-specific phenotypes in cells derived from adult iris and ciliary tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*45:4570-5,
2. Tanemura M, Miyamoto N, Mandai M. et al. The role of estrogen and estrogen receptor β in choroidal neovascularization *Mol Vis* 2004; 10:923-932 2004
3. Ooto S, Akagi T, Kageyama R, Akita J, Mandai M et al. Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:13654-9, 2004
4. Takesono A, Horai R, Mandai M, Dombroski D, Schwartzberg PL.

Requirement for Tec kinases in chemokine-induced migration and activation of Cdc42 and Rac. *Curr Biol.* 14:917-22, 2004

5. Nishijima K, Takahashi M, Akita J, Katsuta H, Tanemura M, Aikawa H, Mandai M et al. Laser photocoagulation of indocyanine green angiographically identified feeder vessels to idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 137:770-3, 2004

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1. 参考文献

なし

17. Retinal angiomatous proliferationの臨床病理

島田宏之、川村昭之、森隆三郎、新井恵子、湯沢美都子

(日本大)

研究要旨 目的: Retinal angiomatous proliferation(RAP)に新生血管抜去術を行い、摘出した新生血管の臨床病理所見を明らかにする。対象と方法: 蛍光眼底造影、光干渉断層計検査でRAPの診断と病期分類を行い、新生血管を抜去した8例9眼、網膜色素上皮(RPE)剥離を伴うII期:3眼、III期:6眼、平均年齢79歳である。免疫染色は、glial fibrillary acidic protein、von Willebrand factor、vascular endothelial growth factor(VEGF)、CD68、matrix metalloproteinase(MMP)-2、MMP-9、vimentinを行った。結果: 黄斑部には軟性ドレーゼンが多発していた。II期1眼では、VEGF陽性の一塊の網膜内新生血管部位に、CD68陽性のマクロファージの遊走、MMP-9陽性の蛋白質分解酵素がみられた。II期1眼では、新生血管はVEGF陽性のRPEまで広がり、RPE下にVEGFとvimentin陽性の線維芽細胞が認められた。II期では、造影検査でも病理学的にも脈絡膜新生血管はみられなかった。III期1眼では、造影検査で脈絡膜新生血管、網膜脈絡膜血管吻合が確認され、病理では消失したRPEの部で網膜脈絡膜の連絡がみられ、VEGF陽性の新生血管がRPE下にもみられた。結論: RAPの初発病変は網膜内新生血管であり、RPE下に進展し、網膜脈絡膜血管吻合を形成するというYannuzziらの病期分類に対応していた。高齢者で軟性ドレーゼンが多発し、VEGF陽性の新生血管周囲にマクロファージの遊走がみられることから、虚血性・炎症性因子がRAPの発生に関与していると推測した。

A. 研究目的

Retinal angiomatous proliferation (RAP)は、2001年に、Yannuzziら¹⁾が、網膜血管由来の新生血管を有する加齢黄斑変性の一型が存在するという新しい概念により命名した疾患である。網膜内に初発した新生血管が網膜色素上皮(retinal pigment epithelium、RPE)下に向かって進展し、脈絡膜新生血管と網膜脈絡膜吻合を形成する視力する予後不良な疾患で、I-III期の病期に分類されている。2000年、Lafautら²⁾が加齢黄斑変性に伴うdeep retinal vascular complexの6眼に全周網膜切開黄

斑移動術を行い、その際に抜去した組織をhematoxylin and eosin染色、periodic acid-Schiff染色、Masson trichrome染色で検討している。造影所見はRAPに一致しており、これが最初の病理報告である。しかし、RAPの概念が提唱される前の報告のため、RAPの発生機序などの検討はされていない。最近、Yannuzziら¹⁾の提唱したRAPと同一疾患概念について、2003年にGassら³⁾は異なった病期分類を報告している。Gassらの病期分類は、網膜表層出血や網膜内新生血管が出現する前に、すでにRPE下に脈絡膜新生血管が存在しているという考

えによるものである。その後、いずれの病期分類が正しいのか否か、明らかにされていない。RAP の発生機序を明らかにすることで、より適切な治療が可能になると考えられる。そこで今回、RAP の臨床所見と、新生血管抜去術により得られた新生血管⁴⁾の免疫組織化学所見とを対比し、RAP の発生機序、初発病変の部位、進行過程について検討した。

B. 研究方法

2003 年 5 月から 12 月に新生血管抜去術を行った、8 例 9 眼、男性 1 例 1 眼、女性 2 例 2 眼、(67-85 歳、平均 79 歳)であり、Yannuzzi の病期分類の II 期 (RPE 剥離を伴う) 3 眼、III 期が 6 眼である⁴⁾。手術適応は、フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) およびインドシアニンググリーン蛍光眼底造影 (IA) で RAP と診断でき、中心窩あるいは中心窩近傍の新生血管で、術前視力 0.1 以下、RPE 剥離を伴う II 期と III 期とした。新生血管抜去により得られた組織を、10%ホルマリン・リン酸緩衝液 (pH 7.4) で固定後にパラフィン包埋し、光学顕微鏡で観察した。免疫染色に使用した抗体と陽性分布は、glial fibrillary acidic protein (GFAP) ; グリア細胞、vimentin ; 線維芽細胞など、von Willebrand factor ; 血管内皮細胞、vascular endothelial growth factor (VEGF) ; 血管内皮細胞、線維芽細胞、RPE、CD68 ; マクロファージ、matrix metalloproteinase (MMP) -2 と MMP-9 ; 蛋白質融解酵素である。免疫染色の対照に陽性所見は観察されなかった。

C. 研究結果

症例 1

85 歳、男性、術前視力 0.07、RPE 剥離を伴う II 期の中心窩 RAP。右眼黄斑部に多数の軟性ドルーゼを認め、中心窩に 0.8 乳頭径の網膜内白色隆起病巣を認めた (図 1a)。IA では、中心窩網膜新生血管に流入する 1 本の網膜細動脈と、流出する 1 本の網膜細静脈が確認されたが、脈絡膜新生血管はみられなかった (図 1b)。FA 後期には、黄斑浮腫への色素貯留と、剥離した RPE 下に色素貯留を認めた (図 1c)。光干渉断層計検査 (中心窩・縦 5 mm) では、網膜内反射像はみられなかったが、RPE 剥離を認めた (図 1d)。術後 13 か月の視力は、0.06 であった。

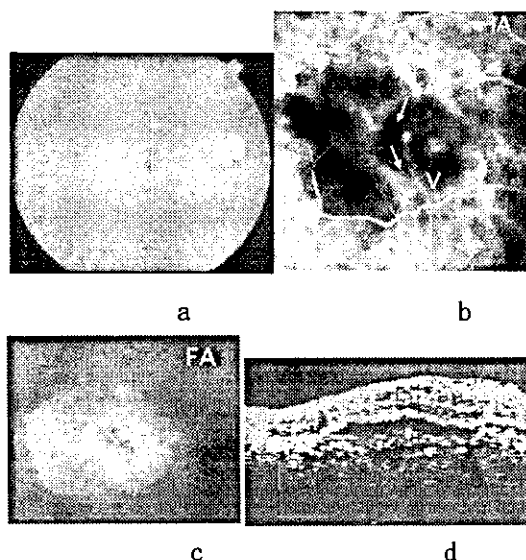


図 1 術前所見

病理学的には、RPE 下に basal deposit がみられたが、新生血管を含む組織は認めなかった。von Willebrand factor 染色陽性の網膜内の血管は一塊となっていた (図 1e)。VEGF 染色陽性は、網膜内新生血管、RPE に認められた (図 1f)。CD68 染色陽性

のマクロファージは、網膜内新生血管部位に認められたが RPE 近傍にはみられなかった (図 1g)。MMP-2 染色は陰性であったが (図 1h)、MMP-9 染色陽性を網膜内新生血管部位に認めた (図 1i)。

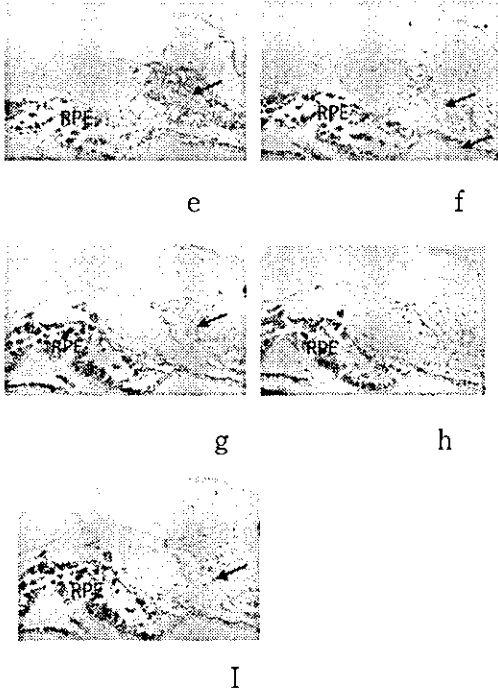


図 1 病理所見

症例 2

82 歳、女性、術前視力 0.04、RPE 剥離を伴う II 期の傍中心窩 RAP。黄斑部に多数の軟性ドレーゼンと、中心窩近傍に 1.0 乳頭径の網膜内白色隆起病巣を認めた (図 2a)。IA では、新生血管に流入する 2 本の網膜細動脈と、流出する 1 本の網膜細静脈が確認されたが、脈絡膜新生血管はみられなかった。(図 2b)。FA 後期には、傍中心窩新生血管からの蛍光漏出を認めた (図 2c)。光干渉断層計検査 (中心窩・縦 5 mm) では、網膜内反射像と、RPE 剥離、RPE 下の反射像を認めた (図 2d)。術後 14 か月の視力は、0.1 であった。

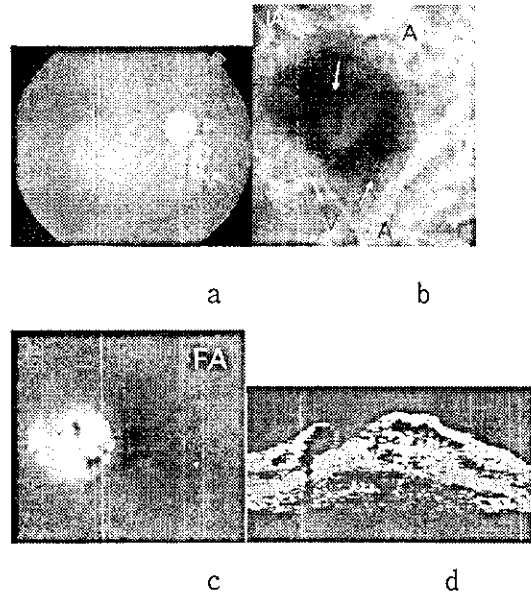
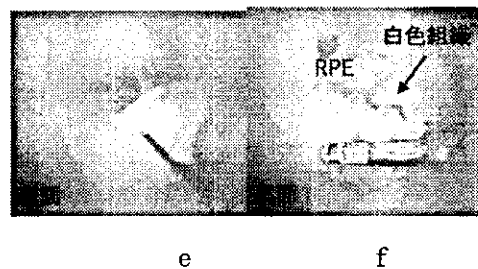


図 2 術前所見

抜去した新生血管表面は平滑であり (図 2e)、裏面には RPE 付着と裏面中央に白色組織を認めた (図 2f)。この白色組織を通る面で組織を作成すると、新生血管周囲に GFAP 染色陽性を示すグリア細胞の付着はみられず、白色組織に GFAP の発現はみられなかった (図 2g)。RPE 下に basal deposits がみられたが、新生血管を含む組織は認めなかった。RPE 下の組織は、紡錘形を示す、ビメンチン染色陽性の線維芽細胞であった (図 2h)。von Willebrand factor 染色陽性を示す多数の血管は、RPE の上に広がっていた (図 2i)。VEGF の発現は、RPE 上の新生血管、RPE、RPE 下の線維芽細胞に認められた (図 2j)。



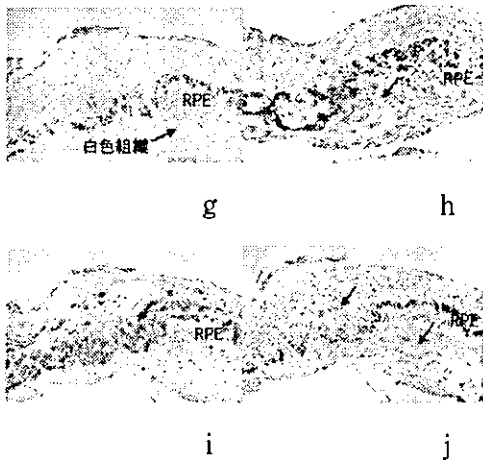


図2 病理所見

症例 3

84歳、女性、術前視力0.02、III期の中心窩RAP。中心窩に1.3乳頭径の網膜内白色隆起病巣を認め、FA後期には新生血管を示す過蛍光がみられた(図3a.)。IAでは、新生血管に流入する2本の網膜細動脈と、流出する2本の網膜細静脈が確認された。また、脈絡膜新生血管と網膜脈絡膜吻合を示す血管もみられた(図3b)。術後9か月の視力は、0.05であった。

von Willebrand factor 染色陽性を示す血管は、RPE下に多く認められた(図3c)。VEGF染色陽性を示す新生血管はRPE下に多くみられた。一部のRPEは破壊され、この部でRPE上とRPE下の組織とが繋がっていた(図3d)。

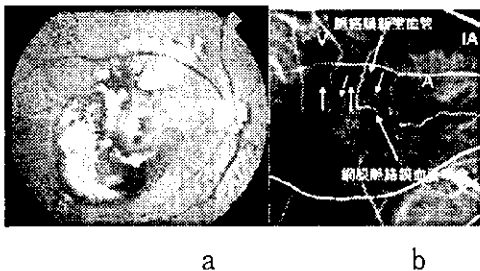


図3 術前所見

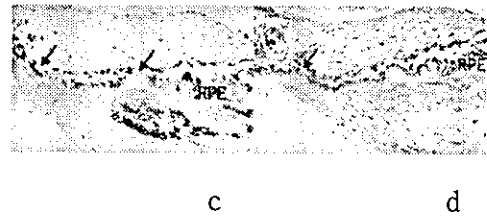


図3 病理所見

D. 考察

最初にRAPの発生基盤について考えてみたい。高齢者では、脈絡膜毛細血管の密度低下、血管径の減少による脈絡膜血流の低下、ブルッフ膜の肥厚により中心窩網膜への酸素供給は減少していると報告されている。最近では、抜去した加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管の血管内皮とマクロファージで、低酸素状態で発現しVEGFなどの血管新生因子を誘導するhypoxia inducible factor1 α 、2 α の発現が確認されている⁵⁾。RAPの平均年齢は約80歳で、加齢黄斑変性より高齢であることから、RAP患者の中心窩網膜は虚血になっていると推測され、虚血によるVEGFの誘導が生じていると考える。さらにRAPでは、全例に黄斑部に多数の軟性ドローゼがみられる。軟性ドローゼに含まれているAGEsからVEGFを産生されることが報告されている。これらのことから、RAPでは虚血、軟性ドローゼによるVEGFの誘導が基盤にあるものと推測する。

次に、RAPの初発病変と発生についてである。RPE剥離を伴ったII期の症例(症例1と2)では、IAで網膜血管と吻合する網膜内新生血管を認めたものの脈絡膜新生血管はみられなかった。病理学的には、VEGFの発現を認める網膜内新生血管がみられたが、RPE下に脈絡膜新生血管は認められなかった。これら臨床病理所見から、RAPの初発病変は網膜内新生血管であると考えられる。

では、虚血、軟性ドローゼによる VEGF の誘導により、脈絡膜新生血管ではなくて網膜新生血管がなぜ発生するのだろうか。今回、VEGF 陽性であった網膜内新生血管部には CD68 陽性のマクロファージがみられているが、RPE 付近にはみられていない。したがって、RAP では虚血により、網膜血管周囲にマクロファージの遊走が最初に生じるのではないかと推測する。

次に、RAP の RPE 上への進展である。網膜新生血管部位に遊走したマクロファージは、VEGF や、蛋白質融解酵素である MMP-9 を分泌して、網膜新生血管を進展させると考えられる。さらに、今回の II 期の症例 1 のように、RPE からの VEGF の発現により、網膜内新生血管は RPE に向かって進展するものと推測する。

最後に、RAP の RPE 下への進展と網膜脈絡膜吻合についてである。今回 II 期の症例 2 では、RPE 下に VEGF 陽性の線維芽細胞を認めていた。この新生血管を含まない VEGF 陽性の線維芽細胞が、網膜新生血管を RPE 下へと進展させるばかりでなく、脈絡膜新生血管を誘導するものと考えた。

最近、Yannuzzi らの RAP の病期分類¹⁾と異なった分類を Gass らは報告²⁾している。Gass ら³⁾は、初発病変は、RPE 下の脈絡膜新生血管であり、その後に網膜病変が形成されるという考えである。しかし今回の臨床病理所見は、RAP の初発病変は網膜内新生血管であり、RPE 下に進展し、網膜脈絡膜血管吻合を形成するという Yannuzzi らの病期分類に対応していた。高齢者で軟性ドローゼンが多発し、VEGF 陽性の新生血管部位にマクロファージの遊走がみられることから、虚血性・炎症性因子が RAP の発

生に関与していると推測した。

E. 結論

RAP の初発病変は網膜内新生血管であり、RPE 下に進展し、網膜脈絡膜血管吻合を形成するという Yannuzzi らの病期分類に対応していた。高齢者で軟性ドローゼンが多発し、VEGF 陽性の新生血管周囲にマクロファージの遊走がみられることから、虚血性・炎症性因子が RAP の発生に関与していると推測した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimada H et al: Surgical excision of neovascularization in retinal angiomatous proliferation. Graefes Arch Clin Exp 242:December,2004.

2. 学会発表

1. 島田宏之、他：Retinal angiomatous proliferation の免疫組織所見、第 108 回日本眼科学会総会、東京、2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Yannuzzi LA et al:Retinal angiomatous

- proliferation in age-related macular degeneration. 21:416-434, 2001.
2. Lafaut BA et al: Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 84: 1269-1274, 2000.
 3. Gass JDM et al: Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen. An early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. Retina 23:741-751, 2003.
 4. Shimada H et al: Surgical excision of neovascularization in retinal angiomatous proliferation. Graefes Arch Clin Exp 242; December, 2004.
 5. 井上裕治、他 : Hypoxia inducible factor(HIF)1 α ・2 α の脈絡膜新生血管における発現、網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究、平成 16 年度総括・分担研究報告書


Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology
Incorporating German Journal of Ophthalmology

© Springer-Verlag 2004

10.1007/s00417-004-1073-x

Clinical Investigation

Surgical excision of neovascularization in retinal angiomatous proliferation

Hiroyuki Shimada¹ , Ryuzaburo Mori¹, Keiko Arai¹, Akiyuki Kawamura¹ and Mitsuko Yuzawa¹

(1) Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University, Tokyo, Japan

(2) Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan

 Hiroyuki Shimada

Email: sshimada@olive.ocn.ne.jp

Phone: + 81-3-32931711

Fax: + 81-3-32931734

Received: 4 July 2004 **Revised:** 11 October 2004 **Accepted:**

13 October 2004 **Published online:** 17 December 2004

Abstract

Background We report the postoperative outcomes of surgical neovascularization excision in patients with retinal angiomatous proliferation (RAP).

Methods Nine eyes of eight patients with RAP who underwent surgical excision of neovascularization were studied. Surgical indications were as follows: RAP diagnosed by fluorescein and indocyanine green angiography, foveal or perifoveal neovascularization, preoperative visual acuity of 0.1 or less, Yannuzzi's stage II with detachment of retinal pigment epithelium (RPE) or stage III, and leakage on late-phase fluorescein angiography. After cataract surgery, vitreous surgery and neovascularization excision were conducted, followed by fluid-air or fluid-gas exchange.

Results Visual acuity was 0.02–0.1 before surgery and 0.03–0.2 after surgery. Macular hole formation was seen in one eye but did not lead to retinal detachment. In two eyes, subretinal bleeding occurred during excision leading to vitreous bleeding after surgery. Although defects of the RPE and choriocapillaries were observed after surgery, the exudation and bleeding were absorbed.

Conclusions In stage II RAP cases with RPE detachment, surgical excision maintains constant postoperative visual acuity but results in defects of RPE and choriocapillaris; therefore, other treatment options should be examined. Surgical excision of stage III RAP seems to be promising, as postoperative visual acuity remains stable after neovascularization removal in those advanced pathologic situations.

Introduction

Neovascularization in age-related macular degeneration (AMD) has been defined as choroidal neovascularization. Intraretinal anomalous vascular complexes were first described as a new pattern of AMD by Hartnett et al. in 1992 [5]. In 2001, Yannuzzi et al.

[11] established a new concept for another type of AMD showing neovascularization derived from retinal blood vessels, and they designated this type retinal angiomatous proliferation (RAP). RAP is a disease in which the new retinal vessels expand toward the inner retina and below the retinal pigment epithelium (RPE). This disease is classified into stages I–III. Although the presence of RAP choroidal neovascularization in AMD patients has been established in recent years, it can be easily overlooked if indocyanine green angiography is not performed. Therefore most retinal surgeons may have inadvertently performed subretinal surgery in these RAP patients, leading to poor functional and anatomical outcomes. The natural course as well as the surgical prognosis is poor; therefore, conservative treatment is generally recommended.

We treated 16 eyes in 13 cases of RAP. The therapeutic modality was photocoagulation in 10 eyes, sub-Tenon injection of triamcinolone in 4 eyes, low-dose radiation in 1 eye, and transpupillary thermotherapy in 1 eye. Although photocoagulation is the main treatment for extrafoveal RAP, there is no effective treatment for foveal RAP [1].

In 2003, Borrillo et al. [2] reported a new treatment that involved ablating both the afferent and efferent retinal vessels in stage II RAP cases with RPE detachment in the fovea. At present, only observation without treatment is practiced for cases that progress to stage III of foveal RAP. No surgical treatment for RAP has been reported so far. In the present study, we conducted surgical excision of neovascularization in foveal or perifoveal RAP cases classified as stage II or III. We report the postoperative outcomes of the first series with our new modality.

Subjects and methods

We studied nine eyes of eight subjects (five eyes of five men and four eyes of three women, 67–85 years of age, mean 79.4 ± 6.3 years) with RAP who underwent surgical excision of neovascularization between May and December of 2003 (Table 1). Three eyes had Yannuzzi's RAP stage II with RPE detachment, and six had stage III. The postoperative follow-up period was 7–14 months (mean 10 months).

Table 1 Patient characteristics

Case no.	Age (years)	Sex	RAP location and stage	Size (DD)	Preoperative visual acuity	Postoperative final visual acuity	Follow-up(months)	Complications	Lens
1	82	Male	Perifoveal stage II+RPE detachment	0.2	0.1	0.2	10	None	Pseudophakia
2	85	Male	Perifoveal stage II+RPE detachment	0.8	0.07	0.06	14	None	Pseudophakia
3	82	Female	Perifoveal stage II+RPE detachment	1.0	0.04	0.1	10	Macular hole	Phakia
4	72	Female	Subfoveal stage III	2.7	0.07	0.1	12	None	Phakia
5	67	Male	Subfoveal stage III	1.5	0.08	0.09	10	Subretinal hemorrhage	Phakia
6	76	Male	Subfovea stage III	1.7	0.02	0.07	14	None	Phakia
7	83	Male	Subfoveal stage III	1.8	0.1	0.1	8	Subretinal hemorrhage	Pseudophakia

Case no.	Age (years)	Sex	RAP location and stage	Size (DD)	Preoperative visual acuity	Postoperative final visual acuity	Follow-up(months)	Complications	Lens
8	84	Female (right)	Subfoveal stage III	2.1	0.02	0.05	7	None	Pseudophakia
		Female (left)	Subfoveal stage III	2.2	0.08	0.09	8	None	Pseudophakia

Visual acuity was measured with a standard Japanese decimal visual acuity chart. For optical coherence tomography (Humphrey Instruments, Division of Carl Zeiss, San Leandro, CA), the macular region was scanned horizontally and vertically for a length of 5.0 mm through the fovea. Fluorescein angiographic and indocyanine green examination were performed with a fundus camera (Topcon, Tokyo, Japan; Rosenstock, Munich, Germany; HRA; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany).

Stage I was diagnosed when fluorescein and indocyanine green angiograms showed intraretinal neovascularization with a retinal–retinal anastomosis. Stage II was diagnosed when fluorescein and indocyanine green angiography showed a retinal–retinal anastomosis and subretinal neovascularization. On slit-lamp biomicroscopic examination with the Goldmann lens, there was usually angiomatous tissue in the inner retina and subretinal space. An associated serous pigment epithelial detachment was seen when the subretinal neovascularization reached or fused with the RPE. However, no choroidal vascular component was depicted on angiography. Stage III was diagnosed when the indocyanine green angiogram demonstrated the presence of choroidal neovascularization with a retinal–choroidal anastomosis and vascularized pigment epithelial detachment.

Surgical indications were as follows: RAP diagnosed by fluorescein and indocyanine green angiography with foveal or perifoveal neovascularization, preoperative visual acuity 0.1 or worse, Yannuzzi's stage II with RPE detachment or stage III, and leakage from neovascularization in late-phase fluorescein angiography.

After cataract surgery in four eyes (five eyes were pseudophakic), vitrectomy was conducted. The surgical procedure consisted of a regular three-port pars plana vitrectomy. A small retinotomy (500 μ m in size, one disc diameter from the neovascularization) at 11 o'clock to the neovascularization was performed, using a spatula (Dorc, the Netherlands) with the irrigation pressure set at 40 mmHg. The spatula was inserted between the neovascularization and the sensory retina, then slowly moved sideways to separate the neovascularization completely from the sensory retina. Caution was exercised during surgery to avoid macular hole formation. Then, the neovascular membrane was removed with forceps (Dorc) below the retina [8, 10]. Fluid–air exchange was conducted in five eyes and fluid–gas (SF6) exchange in four eyes.

Results

Visual acuity was 0.02–0.1 before surgery and 0.03–0.2 after surgery. The location and stage of RPE, size of neovascularization, and position relative to the fovea are shown in Table 1.

Posterior vitreous detachment occurred in all eyes; intraoperative complications occurred in three cases. Macular hole formation was seen in one eye but did not lead to retinal detachment. In two eyes, subretinal bleeding occurred during excision, leading to vitreous bleeding after surgery. Therefore, vitreous irrigation and fluid–gas exchange were conducted. There was no retinal detachment in any of our cases.

Fluorescein angiography at 6 months after surgery showed defects of the RPE and

choriocapillaris in all cases. Exudation and bleeding from the lesions were absorbed in all patients. There was no recurrence of RAP during a mean postoperative follow-up of 10 months.

Case reports

Case 1

An 82-year-old man had preoperative visual acuity of 0.1, and stage II RAP with RPE detachment. Many soft drusen were identified in the macular region and a white subretinal lesion in the retina was accompanied by superficial retinal bleeding (Fig. 1a). Indocyanine green angiography demonstrated one afferent retinal artery to and one efferent retinal vein from a perifoveal neovascularization 0.2 disc diameter in size. A hypofluorescent area 1.2 disc diameters in size corresponded to the RPE detachment (Fig. 1b). On optical coherence tomography, a vertical cross section showed an area of hyperreflective subretinal space, indicating neovascularization, and localized detachment of the RPE. (Fig. 1c).

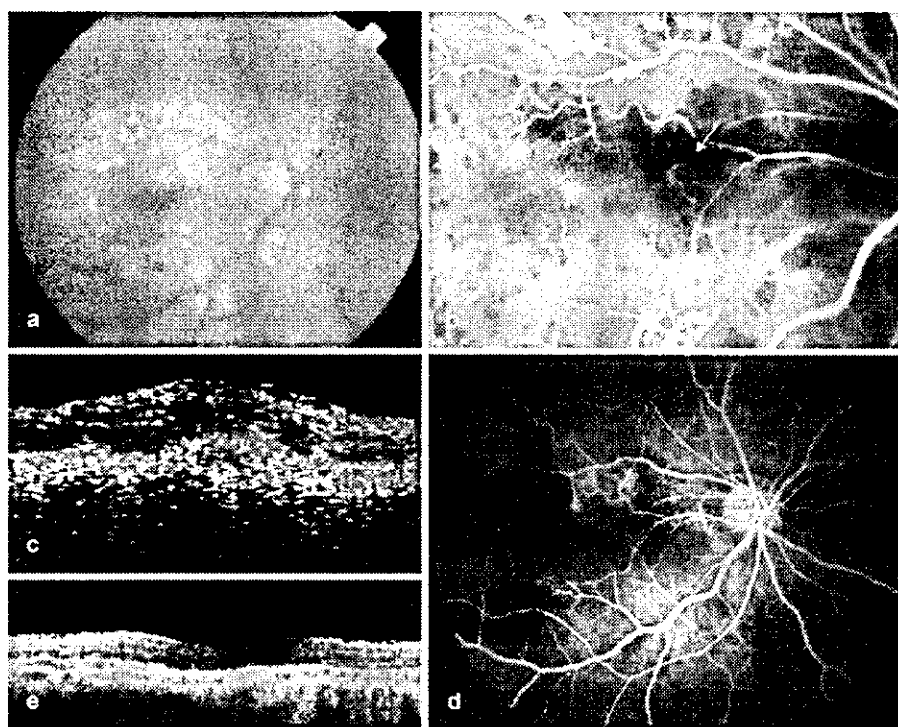


Fig. 1 a–e Case 1: an 82-year-old man with stage II RAP plus RPE detachment (preoperative visual acuity 0.2). **a** Before surgery, many soft drusen are seen in the macular region and a white subretinal lesion in the retina is accompanied by superficial retinal bleeding. **b** Indocyanine green angiography demonstrates one afferent retinal artery (*white arrow*) to and one efferent retinal vein (*black arrow*) from the perifoveal neovascularization 0.2 disc diameter in size. A hypofluorescent area 1.2 disc diameters in size corresponds to the RPE detachment. **c** On preoperative optical coherence tomography, a vertical cross section shows a hyperreflective subretinal area indicating neovascularization, and localized detachment of the RPE. **d** Fluorescein angiography 6 months after surgery shows defects of the RPE (2.1 disc diameters in size) and choriocapillaris. **e** On optical coherence tomography 6 months after surgery, a vertical cross section shows a slightly thinned sensory retina (postoperative final visual acuity 0.2)

Since the eye was pseudophakic, vitreous surgery and excision of the neovascularization were conducted, followed by fluid–air exchange. Fluorescein angiography at 6 months after surgery showed defects of the RPE (2.1 disc diameters in size) and choriocapillaris (Fig. 1d). On optical coherence tomography, a vertical cross section showed a slightly

thinned sensory retina. The postoperative final visual acuity was 0.2 (Fig. 1e).

Case 3

An 82-year-old woman had preoperative visual acuity of 0.04 and stage II RAP with RPE detachment. Many soft drusen were identified in the macular region and a white subretinal lesion in the retina was accompanied by superficial retinal bleeding (Fig. 2a). Fluorescein angiography showed a perifoveal neovascularization 1.0 disc diameter in size, with late-phase leakage from this neovascularization (Fig. 2b). Indocyanine green angiography demonstrated two afferent retinal arteries to and one efferent retinal vein from the neovascularization. A hypofluorescent area 1.4 disc diameters in size corresponded to the RPE detachment (Fig. 2c). On optical coherence tomography, a vertical cross section showed a hyperreflective area inside the retina, indicating neovascularization, and detachment of the RPE. Cystic retinal change was observed in the fovea (Fig. 2d). Fluorescein angiography 6 months after surgery shows defects of the RPE and choriocapillaris measuring 2.5 disc diameters (Fig. 2e). Optical coherence tomography 6 months after surgery shows a thinned sensory retina (postoperative final visual acuity 0.1) (Fig. 2f).

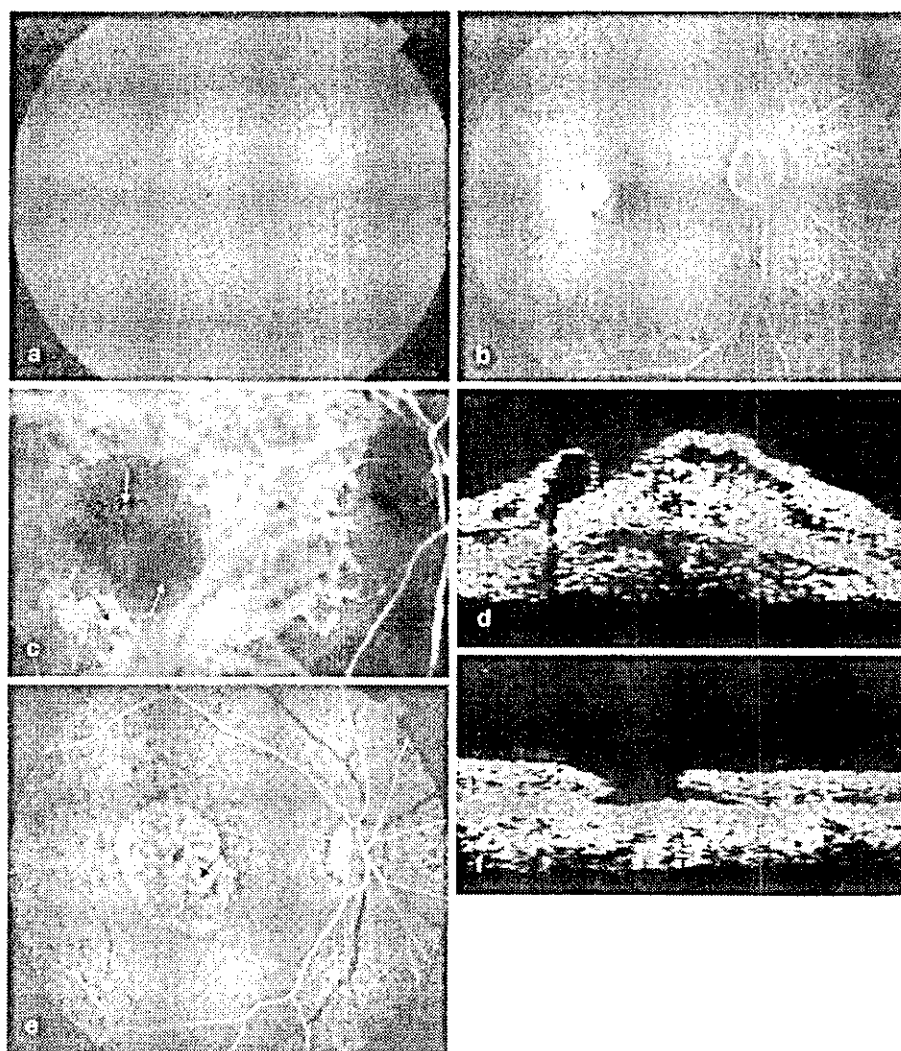


Fig. 2 a–f Case 3: an 82-year-old woman with stage II RAP plus RPE detachment (preoperative visual acuity 0.04). **a** Before surgery, many soft drusen are recognizable in the macular region and a white subretinal lesion is accompanied by superficial retinal bleeding. **b** Preoperative fluorescein angiography shows perifoveal neovascularization 1.0 disc diameter in size, and late-phase leakage from the neovascularization. **c** Preoperative indocyanine green angiography demonstrates two afferent retinal arteries (*white arrows*) to and one efferent retinal vein (*black arrow*) from the neovascularization. A hypofluorescent area 1.4 disc diameters in size corresponds to the RPE. **d** On preoperative optical coherence tomography, a vertical cross section shows a hyperreflective area inside the retina, indicating neovascularization and detachment of the RPE. **e** Fluorescein angiography 6 months after surgery shows defects of the RPE and choriocapillaris measuring 2.5 disc diameters. **f** Optical coherence tomography 6 months after surgery shows a thinned sensory retina (postoperative final visual acuity 0.1)

Since the eye was pseudophakic, vitreous surgery and excision of the neovascularization were conducted, followed by fluid–air exchange. A macular hole formed during surgery. Fluorescein angiography at 6 months after surgery showed defects of the RPE (2.5 disc diameters in size) and choriocapillaris at the site of RPE detachment before surgery (Fig. 2e). On optical coherence tomography, a vertical cross section showed a thinned sensory retina and a macular hole (Fig. 2f). The postoperative visual acuity was 0.1.

Case 8

An 84-year-old female had preoperative visual acuity of 0.02 in the right eye. A white, raised subretinal lesion with exudation and bleeding in the retina was observed (Fig. 3a). Fluorescein angiography showed foveal neovascularization 2.1 disc diameters in size and late-phase leakage from the neovascularization. Indocyanine green angiography demonstrated two afferent retinal arteries to and two efferent retinal veins from the neovascularization and retinal–choroidal anastomoses (Fig. 3b).

The patient underwent vitreous surgery and excision of the neovascularization, followed by fluid–gas exchange. Fluorescein angiography at 6 months after surgery showed defects of the RPE and choriocapillaris at the site of the preoperative lesion (2.9 disc diameters in size) (Fig. 3c). Bleeding and exudation were absorbed after surgery. On optical coherence tomography, a vertical cross section depicted a thinned sensory retina (Fig. 3d). The postoperative visual acuity was 0.05.

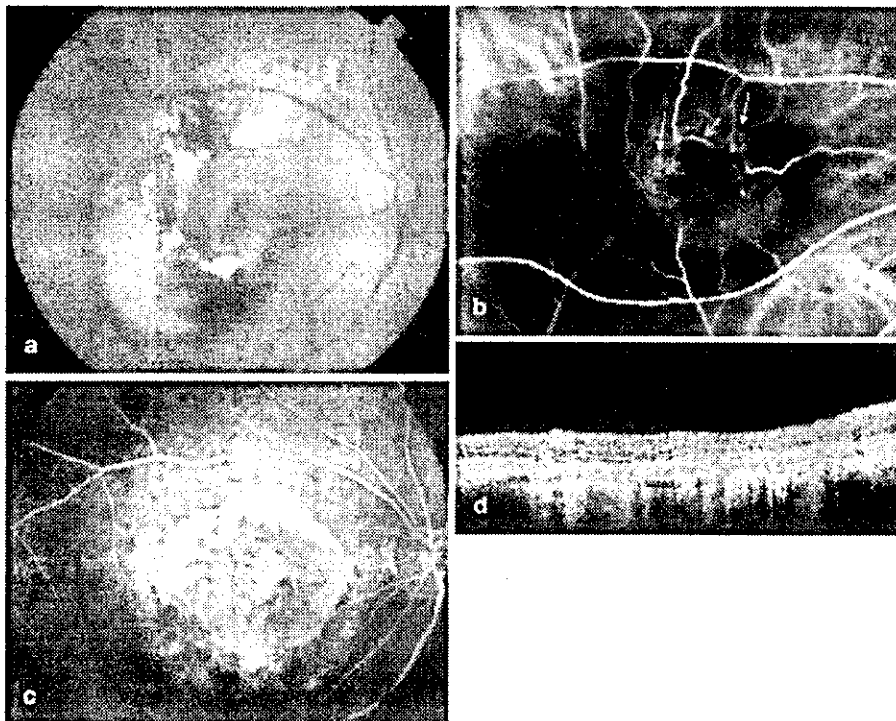


Fig. 3 a–d Case 8: right eye of an 84-year-old woman with stage III RAP (preoperative final visual acuity 0.02). **a** A white, raised subretinal lesion with exudation and bleeding in the retina is observed. **b** Preoperative indocyanine green angiography demonstrates two afferent retinal arteries (*white arrows*) to and two efferent retinal veins (*black arrows*) from the foveal neovascularization 2.1 disc diameters in size, with retinal–choroidal anastomoses (*yellow arrow*). **c** Fluorescein angiography 6 months after surgery shows defects of the RPE and choriocapillaris at the site of the preoperative lesion (2.9 disc diameters in size). Bleeding and exudation were absorbed after surgery. **d** On optical coherence tomography 6 months after surgery, a vertical cross section depicts a thinned sensory retina (postoperative visual acuity 0.05)

Discussion

Retinal photocoagulation is currently used for treating extrafoveal stage I–III RAP. However, the lesion may be resistant to photocoagulation due to communication with retinal blood vessels. Even though afferent and efferent retinal vessels are coagulated, revascularization of both may occur and several sessions of coagulation are necessary in most cases [1]. Kuroiwa et al. [6] reported rapidly progressive scar formation after transpupillary thermotherapy in RAP. In their cases, the preoperative visual acuity was 20/200 to 20/250 and postoperative visual acuity was 20/200 to 20/500, and they concluded there had been no improvement in acuity. Gass et al. [3] reported photocoagulation and photodynamic therapy to be unsuccessful in preserving central vision. Since posterior sub-Tenon triamcinolone injection, transpupillary thermotherapy and radiation therapy for foveal RAP in our department yielded poor visual outcomes [1], we conducted surgical neovascularization excision in the present study.

In stage II eyes with RPE detachment, defects of RPE and choriocapillaris occurred at the preoperative RPE detachment site after surgical excision. In cases 1–3, the neovascularization was 0.2–1.0 disc diameter and the RPE detachment was 1.2–1.4 disc diameters in size before surgery, but defects of the RPE and choriocapillaris measuring 2.1–2.5 disc diameters were formed after surgery. Although visual acuity was maintained, the postoperative RPE defect involved a greater area than that before surgery. Therefore, excision of neovascularization was considered not to be indicated for stage II eyes with RPE detachment.

In 2003, Borrillo et al. reported [2] surgical ablation of afferent and efferent retinal vessels in four stage II eyes with foveal RPE detachment having a preoperative Snellen visual acuity of 20/100 to 20/40. During 6–12 months of postoperative follow-up, preoperative Snellen visual acuity was 20/200 to 20/30. There were no operative complications and RPE detachment resolved after surgery. These data seem to suggest that surgical ablation of stage II RAP produces better visual results than surgical excision of neovascularization.

For stage III RAP in the fovea, no useful treatment method is currently available and these cases are only observed without treatment. However, the visual prognosis is poor due to lesion expansion and increases in retinal hemorrhage and exudation. In the six stage III eyes that underwent surgical excision of neovascularization in the present series, although visual acuity could only be maintained at the previous level postoperatively, bleeding and exudation were absorbed in all cases. The cataract extraction that was performed in two eyes may have influenced postoperative visual acuity. Thus, surgical excision seems to be promising for stage III RAP, as postoperative visual acuity remains stable after neovascularization removal in these advanced pathologic situations.

This report is the first to describe the potential usefulness of surgical excision for RAP. However, the risks and precautions for this surgical modality have to be recognized. Subretinal or intraretinal location of RAP was proposed by Yannuzzi et al. [11], and has been confirmed histologically [7] and demonstrated clearly by optical coherence tomography (Fig. 2d). Therefore, removing a RAP may also cause a subretinal defect and even retinal detachment. Moreover, attention should also be paid to the anastomotic connections. Slakter et al. [9] warned of the necessity to identify these anastomotic connections as they may predispose to bleeding or tissue rupture. Ghazi and Yannuzzi [4] stated the importance of detecting the anastomoses when contemplating submacular membranectomy or macular translocation because of the surgical difficulties and the risk of tearing the retina. In our present series, we observed macular hole in one eye and subretinal bleeding in two eyes, but no serious complications such as retinal detachment. During surgical excision, separation of the retina from the RAP has to be performed