

1. 参考文献

1. Borrillo JL, et al: Surgical ablation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol.* 121:558-561, 2003.
2. Yannuzzi LA, et al: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina.* 21: 416-434, 2001.
3. Boscia F, et al. Combined surgical ablation and intravitreal triamcinolone acetonide for retinal angiomatous proliferation. *Eur J Ophthalmol.* 15: 513-516, 2005.
4. Sakimoto S, et al: Recurrent retinal angiomatous proliferation after surgical ablation. *Am J Ophthalmol.* 139: 917-918, 2005.

15. stageⅢ Retinal Angiomatous Proliferation に対する

網膜血管切断術と光線力学療法の併用療法の検討

中田光紀、湯沢美都子、島田宏之、森 隆三郎、川村昭之
(日本大)

研究要旨 stageⅢ Retinal Angiomatous Proliferation (RAP) は、網膜内新生血管が網膜下に伸展し、さらに脈絡膜新生血管と吻合するもので、光線力学療法 (PDT) を行っても、なかなか閉塞せず、視力予後は不良である。そこで、網膜血管切断術と PDT の併用療法の有用性を検討した。新生血管との吻合網膜血管を切断後、PDT を行った 4 症例 4 眼 (男性 2 症例・女性 2 症例、年齢 75～83 歳) である。切断前後と初回 PDT 前、初回 PDT 後 3 か月、6 か月、9 か月の視力、網膜光干渉断層計 (OCT)、フルオレセイン蛍光眼底造影、インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見の推移を検討した。切断した新生血管との吻合網膜血管は、流入と流出が 2 眼、流入のみが 2 眼で、再疎通はみられなかった。切断前、視力は 0.04～0.4 で、OCT では、嚢胞様黄斑浮腫、網膜剥離、網膜色素上皮剥離が認められた。切断から PDT までの期間は、3 眼が 2 週間以内で、1 眼では 7 か月後であった。PDT は 2～3 回行った。切断から 2 週間以内に PDT を行った 3 眼では、初回 PDT 後 3 か月で新生血管は縮小していたが、うち 2 眼では、6 か月後に新たな流入網膜血管が出現し、新生血管が拡大した。切断後 7 か月後に PDT を施行した 1 眼では、PDT 前にすでに新たな流入網膜血管を有する新生血管が再発しており、初回 PDT 6 か月後、所見が悪化した。視力は、初回 PDT から 9 か月後、2 眼では改善、2 眼では悪化し、中心窩陥凹が回復したのは、1 眼のみであった。網膜血管切断術と PDT の併用療法は、stageⅢ RAP に有用でないと考えた。

A. 研究目的

Retinal angiomatous proliferation (RAP) は、網膜内に初発した新生血管が網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 下に向かって伸展し、脈絡膜新生血管 (CNV) と網脈絡膜吻合を形成する疾患で、3 つの病期に分類されている¹⁾。治療法として、stage I、II に対しては、光凝固、stage II に対しては、網膜血管切断術²⁾の有用性が報告されているが、stage III は、網膜内新生血管が網膜下に伸展し、さらに CNV と吻合するもので、光線力学療法 (PDT) を行っても、なかなか閉塞せず、視力予

後は不良である。そこで、網膜血管と網膜内新生血管への吻合を絶つために網膜血管切断術、CNV に対しては PDT が有用であると考えた。そこで、今回、我々は、stageⅢ RAP に対する、新生血管との吻合網膜血管の切断術と PDT の併用療法を試み、その有用性を検討した。

B. 研究方法

本研究は日本大学附属駿河台病院倫理委員会に承認され、インフォームドコンセントは全症例で得られた。対象は、stageⅢ RAP と診断し、

新生血管との吻合網膜血管を切断後、PDT (6mg/m²)を行った4症例4眼で、男性2症例、女性2症例、年齢:75~83歳(平均79歳)である。切断前後、初回PDT前、初回PDT後3か月、6か月、9か月の視力の推移と網膜光干渉断層計(OCT)、フルオレセイン蛍光造影(FA)、インドシアニングリーン蛍光造影(IA)所見の変化を検討した。

C. 研究結果

切断した新生血管との吻合網膜血管は、流入と流出が2眼、流入のみが2眼で(表1)、再疎通もみられなかった。切断からPDTまでの期間は、2週間以内が3眼で、7か月が1眼だった。その1眼は、その時期、本邦でPDTの承認が得られておらず、承認後に行ったため、7か月になった。PDTは2~3回行った。視力は、

切断前0.04~0.4で、初回PDTから9か月後、2眼では改善、2眼では悪化した。切断から2週間以内にPDTを行った3眼は、初回PDTから3か月後、全例で新生血管は残存していたが、嚢胞様黄斑浮腫(CME)、網膜剥離(RD)は消失していた。また、網膜色素上皮剥離(PED)も縮小し、平坦化していた。しかし、初回PDTから6か月後、2眼で新たな流入網膜血管が出現し、新生血管が拡大し、CME、RD、PEDは悪化した。一方、切断から7か月後にPDTを行った1眼では、切断から1か月後、新生血管は残存していたが、CME、RDは消失していた。またPEDも縮小し、平坦化していた。しかし、PDT前にすでに新たな流入網膜血管が出現し、PDTを3回行うも、新生血管は拡大し、初回から6か月後、所見はさらに悪化した。

case	gender	age	visual acuity before ablation	period between ablation and PDT	number of PDT sessions	ablated retinal vessel	final visual acuity	reperfusion of retinal vessel
1	male	78	0.04	1 week	2	artery	0.1	absent
2	female	81	0.1	7months	3	artery and vein	0.09	present
3	female	83	0.2	1week	2	artery	0.4	present
4	male	75	0.4	11 days	3	artery and vein	0.1	present

表1 Patient characteristics

症例は81歳女性(表1、case2)で、視力0.1で、切断前、網膜内出血、RD。FAでは、CME、PED。OCTでは、新生血管が網膜色素上皮下にもみられた。IAにて、網膜内新生血管への流入、流出網膜血管がみられ(図1、矢印)、ともに切断した。1か月後、再疎通はみられなかった(図2)。結果、OCTにて、新生血管は残存していたが、網膜内出血は減少し、FAにて、新生血管の組織染がみられたのみで、

CME、RDは消失し、PEDも縮小した。視力も0.7と改善した。しかし、切断から7か月後のPDT前に、再度、FA、OCTにて、CME、RD、PEDがみられ、視力も0.1と低下した。その時のIAでは、下方から新たな流入網膜血管が出現し、CNVに吻合していた(図3、矢印)。PDTを3回行うも、新生血管は拡大し、初回PDTから6か月後、所見は更に悪化した。視力も0.1と不変だった。

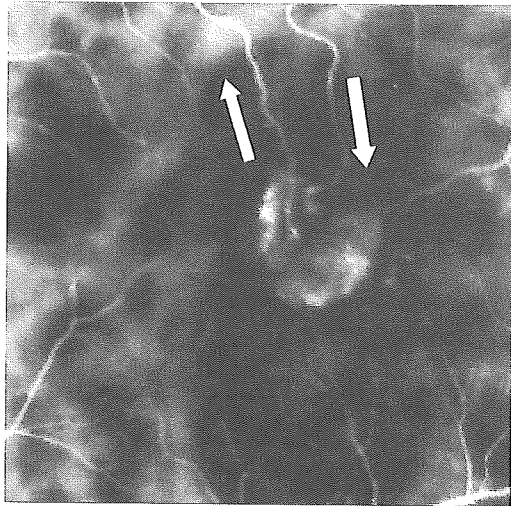


図1 切断前 IA

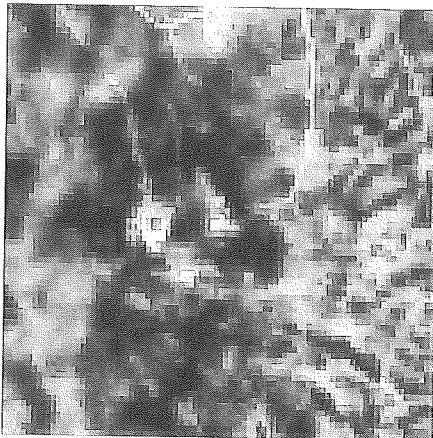


図2 切断後 IA

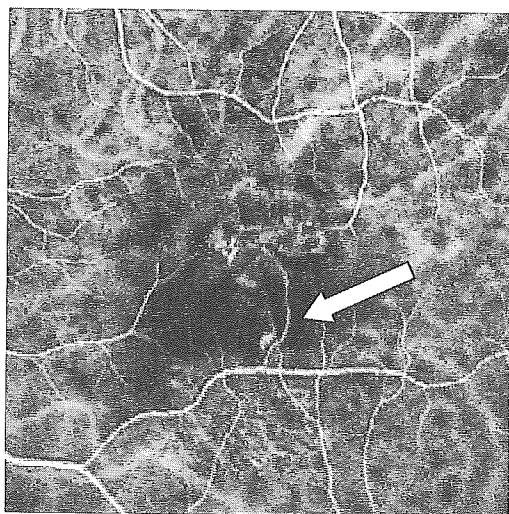


図3 切断から7か月後のPDT前 IA

D. 考察

2004年、日本臨床眼科学会にて、教室の川村らは、CNVとの吻合が生じていないRAP stage IIに対して、流入血管、流出血管を切断すると、術後早期に網膜血管からの血流は減少し、新生血管は縮小し、一時的に所見は改善するが、他の既存の、他の網膜血管を経由した血流が新生血管に流入するため、網膜血管切断術のみでは、RAPの有効な治療法にならない、と報告した。また、2005年に Sakimotoらは、RAP stage IIに対して網膜血管切断術を施行し、6か月後再発した1例を報告した³⁾。そこで、今回、我々は、stage IIIに対し、PDTとの併用療法を試みた。しかし、4眼中3眼で新たな流入網膜血管が出現し、有用でなかった。教室の島田らは、RAPではRPEから発現したVascular endothelial growth factor (VEGF)に誘導された網膜血管由来の新生血管はRPEに向かって進展する、と報告している⁴⁾。VEGFが存在するならば、網膜血管切断術とPDTの併用療法を行っても、再度、流入網膜血管が出現すると推測される。以上より、網膜血管切断、およびPDTに加えて、抗VEGF抗体やVEGF阻害因子またはトリアムシノロンなどの抗血管新生薬注入を行う併用療法か、あるいは網膜血管切断を行わず、PDTに加えて、抗血管新生薬注入を行う併用療法が有用であると考えられる。今後、検討する必要があると思われる。

E. 結論

stage III RAPに対する、網膜血管切断術とPDTの併用療法は、新たな流入網膜血管の出現が高頻度で認められ、有用でなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakata M et al: Combining surgical ablation of retinal inflow and outflow vessels with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. Am J Ophthalmol 141, impress, 2006.

2. 学会発表

1. Yuzawa M et al: Combining surgical ablation of retinal inflow and outflow vessels with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. 8th michaelson symposium ocular circulation angiogenesis, Ghent, Belgium, 2005.
2. 中田光紀 他: stage III RAP に対する、網膜血管切断術と光線力学療法の併用療法の検討, 第 59 回日本臨床眼科学会, 札幌, 2005.

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, Negrao S, Iida T, et al: Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration.

Retina 21: 416-434, 2001.

2. Borrilo JL, Sivalingam A, Martidis A, Fedeman JL: Surgical ablation of retinal angiomatous proliferation. Arch Ophthalmology 121: 558-561, 2003.
3. Sakimoto S, Gomi F, Sakaguchi H, Tano Y. :Recurrent retinal angiomatous proliferation after surgical ablation. Am J Ophthalmol 139: 917-918, 2005.
4. 島田宏之 他: Retinal angiomatous proliferation の臨床病理、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

16. サルを用いた光線力学療法実験における薬物投与量の

体表面積換算と体重換算の比較

近藤峰生、子安俊行、伊藤逸毅、宮田健太郎、石川浩平、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 サルに対して患者と同じ条件で光線力学療法 (PDT) を行なうと、正常網膜に対する PDT の効果はヒトに比べて強い傾向があることが知られている。今回我々は、その原因の1つとして薬剤投与量の決定法に問題があると考え、アカゲザルに対して体表面積換算と体重換算の両方で verteporfin を投与して PDT を行なった。その結果、体重換算でヒトに合わせて verteporfin を投与して PDT を行なった場合の方が、より実際の臨床に近い状況が得られることがわかった。また今回の結果から、患者の体型が PDT の効果の強弱に影響を与えている可能性が示唆された。

A. 研究目的

サルに対して患者と同じ条件で光線力学療法 (PDT) を行なうと、正常網膜に対する PDT の効果は患者に比べて強い傾向があることが知られている。我々はその原因の1つとして、サルの眼軸が短いことによって PDT のスポットサイズが縮小されて面積あたりのレーザーエネルギーが高くなるという要因を報告した (Kondo et al. AJO 2006)。今回の研究では、サルの PDT 実験において verteporfin の投与量を体表面積換算でヒトと合わせていることが PDT の効果を強くしている要因となっているかどうかを検討した。

B. 研究方法

PDT は2匹のアカゲザルの正常な網膜に対して行なわれた。一匹に対しては、体表面積換算で 6 mg/m^2 の verteporfin (体表面積換算で臨床条件と同量) が投与され、もう

一匹に対しては、体重換算で 0.16 mg/kg の verteporfin (体重換算で臨床条件とほぼ同量、図1) が投与された。PDT のスポットサイズは $5000 \mu\text{m}$ とし、サルの短眼軸の影響を補正して PDT が行なわれた。

(倫理面への配慮)

実験は当該施設の動物実験委員会の承認を得た後に ARVO の規定に従って行なわれた。動物の苦痛は最小限となるよう配慮した。

C. 研究結果

体表面積換算で 6 mg/m^2 の verteporfin が投与されたサルでは、1週後に観察された網膜には中等度の白濁 (浮腫) がみられ、蛍光眼底造影にても造影剤の漏出がみられた。それに対して体重換算で 0.16 mg/kg の verteporfin が投与されたサルでは PDT の影響は明らかに軽く、眼底に PDT の照射域が薄くみられる程度であり、蛍光眼底造影

の漏出はほとんどなかった。黄斑部局所 ERG

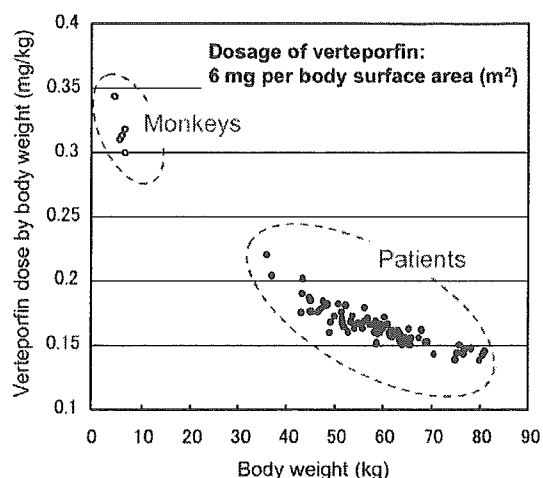


図1 薬剤の体重換算量と体重の関係

によって評価した PDT 後 1 週の黄斑機能の変化も、体重換算で 0.16 mg/kg の verteporfin が投与されたサルの方が明らかに少なかった。

D. 考察

体表面積換算で薬剤投与量を決定すると、体重の小さい動物ほど体重あたりの薬剤投与量が多くなる傾向があることが知られている。従来動物実験でサルの正常網膜に対する PDT の効果が比較強くなっていた要因の1つとして、眼軸の影響の他に、体表面積換算によってヒトの投与量に合わせていたことが関与している可能性があると考えられた。

E. 結論

これまでサルにおける PDT の安全性実験では verteporfin の投与量が体表面積換算で臨床条件に合わせて投与されていたが、投与量は体重換算で合わせた方が明らかに臨床に近い効果が得られることがわかった。

また今回の結果により、体型によって PDT の効果の強弱が変化する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kondo M et al. Effect of axial length on laser spot size during photodynamic therapy: An experimental study in monkeys. Am J Ophthalmol 141: 214-215, 2006.
2. Ueno S et al. Physiological function of S-cone system is not enhanced in rd7 mice. Exp Eye Res 81: 751-758, 2005.

2. 学会発表

1. Kondo M. Effect of photodynamic therapy on normal retinal function. The Western Hemisphere of International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Florida, 2005.
2. Kondo M. Effect of photodynamic therapy on normal retinal function. Symposium of the Korean Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Seoul, 2005.

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

1. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol 117: 1329-1345, 1999.
2. Reinke MH et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. Ophthalmology 106: 1915-1923, 1999
3. Tzekov R et al. Ocular changes after photodynamic therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 377-385, 2006.

REFERENCES

1. Livir-Rallatos C. Fuchs' heterochromic iridocyclitis: diagnosis and treatment of uveitis. In: Foster CS, Vitale AT, editors. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 693–700.
2. Fuchs E. Ueber Komplikationen der Heterochromie. *Z Augenheilkd* 1906;15:191–212.
3. Barequet IS, Li Q, Wang Y, O'Brien TP, Hooks JJ, Stark WJ. Herpes simplex virus DNA identification from aqueous fluid in Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:672–673.
4. La Hey E, Baarsma GS. Contralateral active ocular toxoplasmosis in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Br J Ophthalmol* 1993;77:455–456.
5. Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004;138:46–54.
6. Goldmann H, Witmer R. Antibodies in the aqueous humor. *Ophthalmologica* 1954;127:323–330.
7. Kijlstra A, Luyendijk L, Baarsma GS, et al. Aqueous humor analysis as a diagnostic tool in toxoplasma uveitis. *Int Ophthalmol* 1989;13:383–386.

Effect of Axial Length on Laser Spot Size During Photodynamic Therapy: An Experimental Study in Monkeys

Mineo Kondo, MD, Yasuki Ito, MD, Kentaro Miyata, MD, Nagako Kondo, MD, Kohei Ishikawa, MD, and Hiroko Terasaki, MD

PURPOSE: To investigate the effect of shorter axial length on the laser spot size and laser energy during photodynamic therapy (PDT) in monkeys.

DESIGN: Experimental study with four rhesus monkeys.

METHODS: PDT was performed on the normal retina of monkeys whose ocular axial lengths are shorter (19.55 to 20.25 mm) than that of humans. After the PDT, the eyes were enucleated, and the diameter of the irradiated laser spot was measured with a microcaliper.

RESULTS: The area of actual laser spot was only 0.56 to 0.61 times of the planned area, which indicated that the laser energy/area was 1.64 to 1.78 times more intense than planned initially.

CONCLUSION: These results are the *in vivo* demonstration that the diameter of PDT laser spot is smaller for eyes with shorter axial lengths. (*Am J Ophthalmol* 2006;

141:214–215. © 2006 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT) IS A VERY EFFECTIVE treatment for subfoveal choroidal neovascularization that is associated with age-related macular degeneration and other retinal diseases.^{1,2} In this procedure, an indirect condensing laser lens with a magnification factor >1.0 is used commonly. The magnification factor is not constant and changes according to the axial length of the eye.³ The results of a past study with a calibrated Gullstrand-type model eye⁴ showed that, as the axial length of the eye shortened, the size of the laser spot on the retina decreased, and the laser energy/area increased significantly. However, there is no *in vivo* study to demonstrate the effect of axial length on the laser spot size and laser energy.

We have performed PDT on the normal retina of monkeys whose ocular axial lengths are shorter than that of humans. Four rhesus monkeys were studied under protocols that were approved by Nagoya University School of Medicine, and all experiments were conducted in accordance with National Institutes of Health guidelines on animal use and with the ARVO statement on the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research.

The axial length of four eyes ranged from 19.55 to 20.25 mm, as measured by A-scan ultrasonography, compared with 24 to 25 mm in humans. PDT was performed under the same conditions as those for patients, according to the guidelines of the Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) studies.^{1,2} Verteporfin (6 mg/m² of body surface area; Novartis, Basel, Switzerland) was administered by intravenous infusion over 10 minutes. Fifteen minutes after the start of the infusion, a laser at 689 nm and intensity of 600 mW/cm² with an irradiation time of 83 seconds was used to irradiate the retina (Visulas 690s; Zeiss, Jena, Germany). The spot sizes were set at 5000, 4000, and 3000 μm for the three monkeys. An indirect condenser laser lens (Quad Pediatric Lens; Volk Optical Inc, Mentor, Ohio, USA) was used, with a magnification factor of 1.82.

One week after PDT, an intense retinal whitening was seen that coincided with the site of the PDT (Figure, left). To examine the cause of this strong effect of PDT, the eyes were enucleated, and the diameter of the irradiated laser spot was measured with a microcaliper. The results showed that, despite the laser being set to irradiate a spot of 5000 μm, the actual spot size was only 3900 μm. Similarly, a spot size that was set at 4000 μm resulted in an actual spot size of 3000 μm, and a spot size for monkey set at 3000 μm resulted in an actual spot size of 2300 μm. Thus, we found that the area of actual laser spot was only 0.56 to 0.61 times of the planned area (Table). These results also indicated that laser energy/area was 1.64 to 1.78 times more intense than initially planned (Table).

Accepted for publication Aug 1, 2005.

From the Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

Supported by a Grant-in Aid 16591747 (M.K.) and 16390497 (H.T.) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan.

Inquiries to Mineo Kondo, MD, Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan; fax: + 81-52-744-2278; e-mail: kondomi@med.nagoya-u.ac.jp

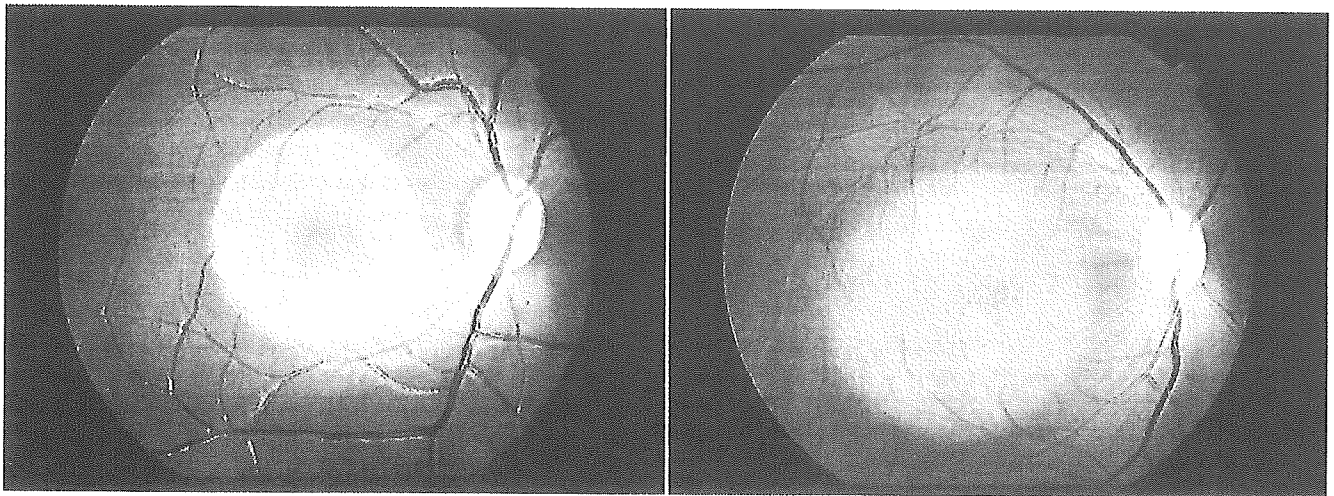


FIGURE. (Left) Fundus photographs of a rhesus monkey retina 1 week after photodynamic therapy (PDT). Despite the laser being set to irradiate a spot of 5000 μm , the actual spot size was only 3900 μm . (Right) Fundus photograph of rhesus monkey retina 1 week after PDT, after the correction of the laser diameter (5000 μm).

TABLE. Changes in Spot Size of Photodynamic Therapy in Three Rhesus Monkeys

	Monkey 1	Monkey 2	Monkey 3	Average
spot size setting (A)	5000 μm	4000 μm	3000 μm	
actual spot size (B)	3900 μm	3000 μm	2300 μm	
relative size of actual spot (B/A)	0.78	0.75	0.77	0.77
relative area of actual spot (B^2/A^2)	0.61	0.56	0.59	0.59
relative energy/area of actual spot (A^2/B^2)	1.64	1.78	1.70	1.71

These values are in agreement with the previous data that were obtained with a model eye.⁴

In the fourth monkey, the magnification factor was changed from 1.82 to 1.40 (1.82×0.77), based on the results from the other three monkeys (Table). One week after PDT, we noted that the size of PDT spot was larger and that the retinal color change was milder (Figure, right).

These results show in the *in vivo* demonstration that the diameter of PDT laser spot is smaller for eyes with shorter axial lengths when an indirect laser lens (magnification factor, >1.0) is used. The results also suggest that, when PDT is performed on patients with shorter axial lengths, the effects of PDT will be stronger. Although we have not performed PDT on patients with very short axial lengths, a reduction of the spot diameter should be considered for such cases.⁴

REFERENCES

1. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin:

one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report: treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329–1345.

2. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001; 108:841–852.
3. Mainster MA, Crossman JL, Erickson PJ, Heacock GL. Retinal laser lenses: magnification, spot size, and field of view. *Br J Ophthalmol* 1990;74:177–179.
4. Stur M, Ansari-Shahrezaei S. The effect of axial length on laser spot size and laser irradiance. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1323–1328.

Intraoperative Breakage of 20-Gauge Tano Forceps

Karl U. Bartz-Schmidt, MD, Ihab El-Araj, MD, Faik Gelisken, MD, Eva Reinthal, MD, Focke Ziemssen, MD, Nicole Eter, MD, Frank G. Holz, MD, and Salvatore Grisanti, MD

Accepted for publication Aug 1, 2005.

From the Department of Ophthalmology I, Division of Vitreoretinal Surgery, Eberhard-Karls University of Tuebingen, Tuebingen, Germany (K.U.B.-S., H.El-A., F.G., E.R., F.Z., S.G.); and the Department of Ophthalmology, University of Bonn, Bonn, Germany (N.E., F.H.).

Inquiries to Salvatore Grisanti, MD, Department of Ophthalmology I, Division of Vitreoretinal Surgery, Eberhard-Karls University of Tuebingen, Schleichstrasse 12-16, 72076 Tuebingen, Germany; fax: ++49 7071 295215; e-mail: salvatore.grisanti@med.uni-tuebingen.de

17. フーリエドメイン OCT による加齢黄斑変性の 3 次元像観察

後藤謙元¹⁾、板谷正紀¹⁾、佐々原学¹⁾、井上 亮¹⁾、安野嘉晃²⁾

巻田修一²⁾、谷田貝豊彦²⁾、福間康文³⁾、吉村長久¹⁾

(¹⁾ 京都大、²⁾ 筑波大物理工学、³⁾ トプコン)

研究要旨

フーリエドメイン OCT として、FD-OCT システムを無散瞳眼底カメラに組み込み臨床評価用プロトタイプを作成し、加齢黄斑変性の所見につき、従来型 OCT での所見と比較した。B スキャン像はコントラストが高く、外境界膜から脈絡膜までの間に 4~5 層の明瞭な線状構造が観察でき、病変の位置がより正確に観察可能だった。3次元化によりあらゆる方向から 3次元像と x-y, y-z, z-x の各断層像を任意の位置で観察でき、病変を立体的に捉えることに優れていた。FD-OCT 画像は従来型 OCT よりも加齢黄斑変性の理解を広げることが示された。

A. 研究目的

フーリエドメイン OCT (FD-OCT) による加齢黄斑変性の所見につき、従来型 OCT での所見と比較した。

B. 研究方法および倫理面への配慮

FD-OCT システムを無散瞳眼底カメラに組み込み臨床評価用プロトタイプを作成した。中心波長 830nm・波長幅 50nm の SLD を光源とし深さ分解能 6.1 μm とした。18700 A スキャン/秒、感度 97dB、光強度 720 μW (ANSI Z136.8 による安全基準以下) で実装した。立体撮影については、2.8mmx2.8mm の領域を 256 ラインの A スキャンを約 11 μm 間隔で 256 回連続取得し、数値的手法で眼球微動の影響を除去しボリュームレンダリングにより 3次元像を構築した。対象には広義の加齢黄斑変性 26 例 32 眼 (PCV19 例、AMD6 例、RAP 1 例) を選んだ。

C. 研究結果

B スキャン 1 枚あたり 0.027 秒、立体撮影 1 回あたり約 3.5 秒で撮影できた。B スキャン像はコントラストが高く、外境界膜から脈絡膜までの間に 4~5 層の明瞭な線状構造が観察でき、病変の位置がより正確に観察可能だった。外境界膜が観察可能であった。3次元化によりあらゆる方向から 3次元像と x-y, y-z, z-x の各断層像を任意の位置で観察でき、病変を立体的に捉えることに優れていた。固視不良や白内障が高度で従来型 OCT では撮影が困難だった症例も、高コントラストな画像を比較的容易に取得できた。

D. 考察

FD-OCT 画像は従来型 OCT よりも加齢黄斑変性の理解を広げる可能性がある。

E. 結論

FD-OCT 画像は従来型 OCT よりも加齢黄斑変性の理解を広げる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

IRB の承認を得た上、光強度 720 μ W (ANSI Z136.8 による安全基準以下) で実装している。

G. 研究発表し

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Tomography Masanori Hangai et.al:
Clinical Application of High Contrast
Three-dimensional Imaging of
the Retina, Choroid and Optic Nerve
with Three-dimensional Fourier
Domain Optical Coherence
2005 BIOS

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

あり

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography. *Science*. 254: 1178-1181, 1991.
2. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C, Findl O, Wirtitsch M, Fujimoto JG, Fercher AF: Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 121: 695-706, 2003.
3. Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, Paunescu LA, Drexler W, Bauman CR, Puliafito CA, Reichel E, Rogers AH, Schuman JS: Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology*. 111: 2033-2043, 2004.
4. Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, Unterhuber A, Ko TH, Sattmann H, Scholda C, Fujimoto JG, Stur M, Drexler W: Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 46: 310-316, 2005.
5. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalevich A, Hartl I, Beaton S, Ishikawa H, Mattox C, Singh O, Duker J, Drexler W, Schuman JS: Ultrahigh-resolution optical coherence

- tomography in glaucoma.
Ophthalmology 112: 229-237, 2005.
6. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalevich AM, Hartl I, Drexler W, Wollstein G, Ishikawa H, Duker JS: Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology*. 112: 1922, 2005.
 7. Nassif NA, Cense B, Park BH, Pierce MC, Yun SH, Bouma BE, Tearney GJ, Chen TC, de Boer JF: In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Optics Express* 12: 367-376, 2004.
 8. Leitgeb RA, Drexler W, Unterhuber A, Hermann B, Bajraszewski T, Le T, Stingl A, Fercher AF: Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Optics Express* 12: 2156-2165, 2004.

18. 当院開発 Retinal Map 作成ソフトウェアの信頼性

西原裕晶、石川浩平、伊藤逸毅、菊池雅人、大島久明、山腰友珠、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 光干渉断層計(以後 OCT3;Carl Zeiss Meditec, California, USA)には黄斑部網膜厚をマッピングする Retinal Map 作成ソフトが内蔵されているが、今回当院で独自に Retinal Map 作成ソフトを開発し、OCT3 内蔵ソフトと比較・評価したので報告する。まず、黄斑円孔(MH)の対側眼で、MH、硝子体牽引等の異常がなく Fast Macular Thickness Map(FMTM)から得られる中心窩厚の標準偏差(SD)が10%以下である60眼を対象とし、両ソフトから得られた平均網膜厚、平均網膜体積を比較した結果それらの値は強い相関を示した。次に光線力学療法(PDT)を施行した24眼を対象とし、治療前、治療後1週、1か月、3か月にOCT3内蔵ソフトのFMTMを施行して得られた6本のスキャン画像に対して、誤解析の頻度と中心窩厚のSDを検討してみると誤解析の頻度は70%で、SDが10%以下になったのは30%であった。さらに、両ソフトで平均網膜厚、平均網膜体積を測定し比較するとその値は治療時期によっては有意な差があった。PDT症例ではOCT3内蔵ソフトは多くの誤解析が起こるため、治療時期によっては不正確な平均網膜厚、平均網膜体積が計測された。当院ソフトは脈絡膜新生血管(CNV)を有する症例で画像の状態によらず正確に網膜厚、体積を測定することが可能であり、治療効果の判定や正確なデータを必要とする研究において有用と考えられた。

A. 研究目的

我々はOCT3画像の網膜表面、脈絡膜新生血管(CNV)、網膜色素上皮の境界および中心窩を手動で抽出して、網膜厚、体積の解析、Retinal Mapを作成するソフトを開発し第109回日本眼科学会総会で報告した。本研究では当院開発ソフトとOCT3内蔵ソフトを比較し、PDT症例に対するそれぞれのソフトの信頼性について検討した。

B. 研究方法

両ソフトの比較のために以下の2点を検討した。①MHの対側眼で、MH、硝子体牽引等の異常がなくFMTMから得られる中心窩厚

のSDが10%以下である男性26眼、女性34眼、年齢 68.8 ± 1.4 歳の計60眼を対象とし両ソフトを用いて、網膜厚、網膜体積を計測し、得られた中心窩1mmの平均網膜厚、中心窩1、3、6mmの平均網膜体積を比較した。②PDTを施行した男性15眼、女性9眼、年齢 72.2 ± 2.1 歳の計24眼を対象とし治療前、治療後1週、1か月、3か月にFMTMを施行して得られる6本のスキャン画像をプロトコル Retinal Thickness で解析し、ラインが正しく引かれていない、すなわち誤解析された画像の頻度とプロトコル Retinal Map で中心窩厚のSDを検討した。また、両ソフトで得られる中心窩1mmの平

均網膜厚、中心窩 3mm の平均網膜体積を各時期で比較した。

(倫理面への配慮)

本解析は後ろ向きに過去のデータを使い行われた。また、PDT については全例治療前に説明を行い文書で同意を得た。

C. 研究結果

①両ソフトの中心窩 1mm の平均網膜厚、中心窩 1、3、6mm の平均網膜体積は強い相関を示した(図 1)。

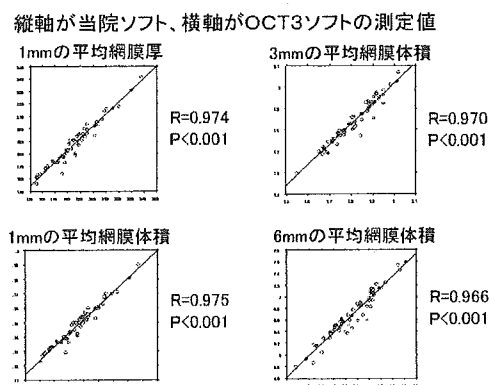


図 1 OCT3 内蔵と当院のソフトの比較

②各時期を合計した誤解析の頻度は 62/88 (70%) で、どの時期でも誤解析が高頻度でみられた。SD が 10% 以下になったのは 26/88 (30%) であった(表 1、2)。両ソフトで得られる中心窩 1mm の平均網膜厚は 1 週と 1 か月に、中心窩 3mm の平均網膜体積は 1 週に両ソフトの値に有意差があった(図 2)。

	Pre	1W	1M	3M	合計
誤解析(+)	17/24	12/16	16/24	17/24	62/88

表 1 プロトコル Retinal Thickness の誤解析の頻度

	PRE	1W	1M	3M
SD 最小~最大 (%)	4.6~39.1	2.2~38.2	2.3~74.6	3.0~44.7
平均SD (%)	17.4	14.2	17.6	17.3
SD10%以下	7/24	4/16	8/24	7/24

表 2 プロトコル Retinal Map の中心窩厚の SD

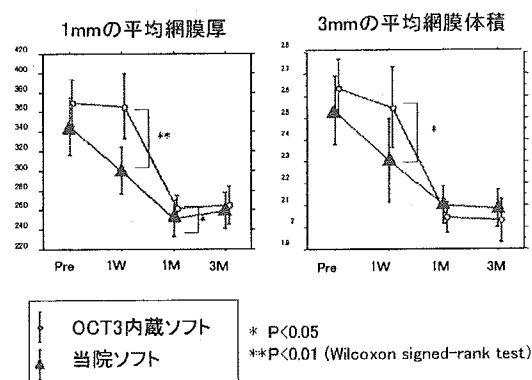


図 2 OCT3 内蔵と当院のソフトの比較

D. 考察

正常形態を示し、中心窩厚の標準偏差が 10% 以下である症例では当院のソフトと OCT3 内蔵ソフトの測定値は強い相関を示し、当院のソフトは OCT3 内蔵ソフトとほぼ同じ測定値が得られると考えられた。PDT 症例においては OCT3 内蔵ソフトで誤解析が高率にみられ、網膜厚測定 of 信用性の指標といわれる中心窩厚の標準偏差が 10% 以下であったのは 30% しかなかった。これらの結果より、CNV を有する症例においては CNV による不整な画像の誤解析と OCT3 スキャン中の固視不良のため、網膜厚、体積の正確なデータが取得できていないと考えられた。PDT 症例の治療前、治療後 1 週の網膜厚、体積が当院のソフトよりも OCT3 内蔵ソ

フトで大きい値となるのは、治療初期に CNV が網膜色素上皮上に突出していると CNV を含めた厚みとして認識し、CNV が縮小してくると CNV 上、すなわち感覚網膜と網膜下液の厚みを認識していたと考えられた。

E. 結論

当院のソフトは正常形態の症例に対して OCT3 内蔵ソフトとほぼ同じ測定値を得ることができた。PDT 症例では OCT3 内蔵ソフトは多くの誤解析と OCT3 スキャン中の固視不良が起こるため、不正確な平均網膜厚、平均網膜体積が計測されることがあった。当院の手動ソフトは CNV を有する症例で画像の状態によらず正確に網膜厚、体積を測定することが可能であり、治療効果の判定や正確なデータを必要とする研究において有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ishikawa K et al: New computer program to analyze OCT image of fovea quantitatively before and after photodynamic therapy.
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, 2005
2. 西原裕晶他：当院開発 Retinal Map 作成ソフトウェアの信頼性.第 22 回日本眼循環学会,淡路島 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明者：伊藤逸毅、国際出願番号：
PCT/JP2005/006789

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ.
Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. Am J Ophthalmol. 139: 18-29, 2005
2. Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Maldonado MJ, et al. Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration.
Am J Ophthalmol.140: 23-28, 2005.
3. Sahni J, Stanga P, Wong D, et al.
Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration:a cross sectional study. Br J Ophthalmol. 89: 316-320, 2005.

19. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法単回、

複数回後の黄斑機能の変化

石川浩平、近藤峰生、伊藤逸毅、菊池雅人、池野谷一輝、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 光線力学療法は脈絡膜新生血管を選択的に治療し、周辺の正常組織への影響は少ないといわれているが、治療後早期の血管造影で脈絡膜循環障害が見られるなど、網膜への影響も考えられる。我々は、中心 15° 刺激黄斑部局所網膜電図を用い、光線力学療法後の黄斑部網膜機能の評価をした。単回治療の評価として治療 1 週後に網膜電図を記録した 23 眼では、有意に a、b 波振幅の減弱が認められ、治療 1 か月後には回復傾向が見られた。また、複数回の光線力学療法を経て病変部の漿液性変化が消失した時点で同検査を行った 31 眼では、各成分の有意な悪化はなく、黄斑部の網膜機能は比較的維持されていることが示唆された。

A. 研究目的

加齢黄斑変性 (AMD) やポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に伴う脈絡膜新生血管 (CNV) に対し、光線力学療法 (PDT) 単回施行後と複数回施行後の網膜機能について検討した。

B. 研究方法

対象は 2004 年 6 月から 2005 年 8 月までに PDT を施行した AMD や PCV に伴う中心窩下 CNV で単回施行後の評価は 23 眼

(predominantly classic 5 眼、minimally classic 5 眼、occult 4 眼、PCV 9 眼)、複数回施行後の評価は 31 眼 (predominantly classic 10 眼、minimally classic 6 眼、occult 4 眼、PCV 11 眼) だった。

検討方法は単回施行後の評価では PDT 前、PDT 1 週後、1 か月後、3 か月後に視力、中心 15° 刺激の黄斑部局所網膜電図 (FMERG)、光干渉断層計 (OCT) を施行、複数回施行後

の評価では PDT 後、病変部からの滲出が消失し少なくとも 3 か月以上経過した時点で同検査を施行した。ただし、a 波は治療前、治療後各時期で計測が可能であった症例のみを評価対象とした。また、黄斑部網膜厚は得られた OCT 画像を当院開発の手動網膜厚解析ソフトを使用して、CNV は除いた感覚網膜の厚みのみを計測した。漿液性網膜剥離の高さは網膜厚に含んだ。

C. 研究結果

1) 単回施行

男性 14 例 15 眼、女性 8 例 8 眼、年齢は 56 ~ 89 歳、平均 73.9 ± 1.9 歳、病変の最大直径は $2340 \sim 6479 \mu\text{m}$ 、平均 $3863 \pm 275 \mu\text{m}$ だった。

PDT 前、1 週後、1 か月後、3 か月後の平均 logMAR 視力はそれぞれ、 0.70 ± 0.06 、 0.63 ± 0.10 、 0.62 ± 0.09 、 0.64 ± 0.13 だっ

た。

PDT 前、1 週後、1 か月後、3 か月後の FMERG はそれぞれ、a 波振幅は (10 眼) 1.0 ± 0.1 、 0.7 ± 0.1 、 0.7 ± 0.1 、 $0.9 \pm 0.1 \mu\text{V}$ 、b 波振幅は 2.0 ± 0.2 、 1.4 ± 0.2 、 1.6 ± 0.1 、 $1.8 \pm 0.1 \mu\text{V}$ であり、a、b 波ともに治療 1 週後に有意に振幅が減弱していた (a 波: $p=0.0411$ 、b 波: $p=0.0006$ 、図 1、2)。潜時には有意な変化はなかった。

また、PDT 前、1 週後、1 か月後、3 か月後の黄斑部網膜厚は 341.8 ± 15.0 、 332.9 ± 22.8 、 286.3 ± 11.1 、 $294.8 \pm 14.0 \mu\text{m}$ であり、治療 1、3 か月後に有意に減少していた (1 か月: $p=0.0006$ 、3 か月: $p=0.0126$)。

PDT1 週間後の b 波振幅と黄斑部網膜厚の変化には相関は見られなかった (図 3)。

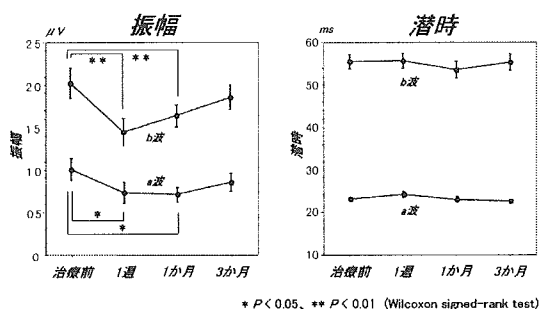


図 1 刺激光中心 15° 黄斑部局所 ERG の変化

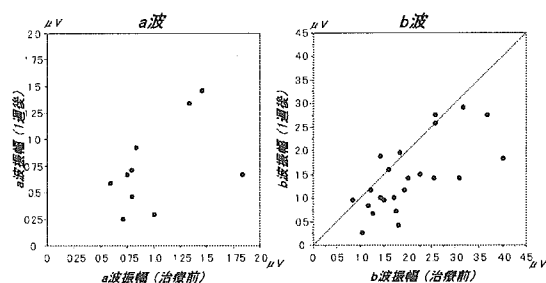


図 2 治療後 1 週の振幅の変化

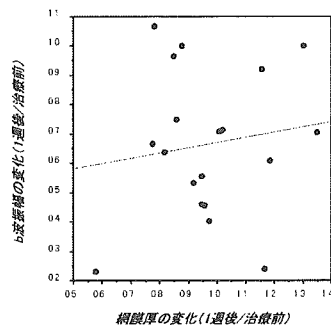


図 3 黄斑部機能と網膜厚の関係 (1 週後)

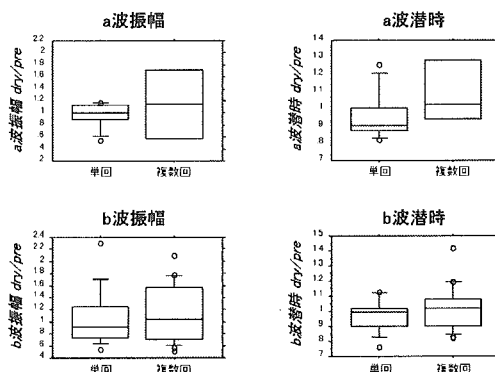


図 4 単回、複数回治療の黄斑部局所 ERG の変化

2) 複数回施行

男性 20 例 22 眼、女性 9 例 9 眼、年齢は 53 ~ 89 歳、平均 74.6 ± 1.8 歳、病変の最大直径は $2000 \sim 6479 \mu\text{m}$ 、平均 $4095 \pm 245 \mu\text{m}$ 、PDT 施行回数は 1 回が 12 眼、2 回 12 眼、3 回 5 眼、4 回 2 眼だった。PDT 単回、複数回で平均 logMAR 視力を比較すると PDT 前、1 週後、1 か月後、滲出が消失し FMERG を施行した時点はそれぞれ、単回群が 0.65 ± 0.07 、 0.53 ± 0.08 、 0.48 ± 0.06 、 0.44 ± 0.08 だった。複数回群は 0.87 ± 0.07 、 0.78 ± 0.07 、 0.80 ± 0.07 、 0.93 ± 0.10 だった。

単回群、複数回群の PDT 前、滲出が消失した時点の FMERG の a 波振幅は 0.4 ± 0.1 、 $0.4 \pm 0.1 \mu\text{V}$ 、b 波振幅は 1.5 ± 0.1 、 $1.5 \pm 0.1 \mu\text{V}$ 、a 波潜時は 26.6 ± 0.6 、 $25.5 \pm 0.6 \text{ ms}$ 、b 波潜時は 57.7 ± 1.4 、 $58.5 \pm 1.5 \text{ ms}$ どれも有意差は見られなかった (図 4)。

D. 考察

今回の結果では、単回 PDT の 1 週後に a、b 波振幅が減弱し、3 か月後にはほぼ治療前の状態まで回復した。PDT1 週後の b 波振幅の減弱は網膜厚の変化とは相関がなかった。また、複数回の PDT 後、FMERG の有意な悪化は見られなかった。

これまでに、PDT のレーザーによる網膜機能への影響を多局所網膜電図で評価した報告¹⁻⁵⁾はいくつかあり、Lai らは PDT 後 4 日、2 週、1 か月に多局所網膜電図を行い、2 週後までは一過性の網膜機能の悪化が見られ、1 か月後には回復すると述べている。また、これらの変化は PDT 後の急性炎症反応、もしくは虚血変化が関連している可能性があると考えられている。今回の我々の研究では網膜厚の増減と FMERG の減弱には相関が見られなかった。すなわち、PDT1 週後の FMERG の悪化は PDT 後の急性炎症反応で見られる網膜浮腫、漿液性網膜剥離の増加の影響よりは、レーザーが網膜へ直接障害を与えたか、脈絡膜循環障害が網膜機能へ与えた影響によるものであると考えられる。

E. 結論

PDT1 週後に黄斑部の網膜機能障害が見られるが、3 か月後までには回復した。また、複数回の PDT を行っても黄斑部の網膜機能は比較的維持されていることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

石川浩平 他：加齢黄斑変性に対する光線力学療法における網膜形態と機能の短期経過. 第 43 回網膜硝子体学会総会, 前橋市, 2004 年

石川浩平 他：加齢黄斑変性に対する光線力学療法複数回施行後の黄斑機能. 第 59 回臨床眼科学会, 札幌市, 2005 年

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. Palmowski AM et al: Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization of focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry. *Ophthalmology* 109 : 1788-1792, 2002.
2. Ruther K et al: Testing central retinal function with multifocal electroretinography before and after photodynamic therapy.

- Ophthalmologe 100: 459-464, 2003.
3. Moschos MN et al: A preliminary assessment of macular function by MF-ERG in myopic eyes with CNV with complete response to photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol* 13: 461-467, 2003.
 4. Jiang L et al: The changes of multifocal electroretinography in the early stage of photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Doc Ophthalmol* 107: 165-170, 2003.
 5. Lai TY et al: Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 137: 826-833, 2004.