

20. 加齢黄斑変性における光線力学的療法後の栄養血管の変化

白神千恵子、山下彩奈、野本浩之、富田有栄、白神史雄
(香川大)

研究要旨 加齢黄斑変性(AMD)に対する光線力学的療法(PDT)の術前にインドシアニンググリーン蛍光造影(IA)にて明瞭なFVが検出された13例14眼(年齢平均75.2歳)を対象とし、術前および術後1週、3か月目にIA、フルオレセイン蛍光造影(FA)、光干渉断層検査(OCT)を行い、FVのIA所見と滲出性病変の変化について検討した。術前、IA上明瞭なFVは12眼で1本、2眼で2本みられた。術後1週目にIAを行った9眼全例でFVは閉塞しており、術後3か月目には、術前のFVは2眼(14%)で閉塞していたが、12眼(86%)では再疎通し、また、2眼(14%)に新しいFVが発生していた。滲出が術前よりも増強したのは、術後に新しいFVの発生を伴った2眼のみで、その他のFVが再疎通した症例では滲出は術前よりも軽減していた。

A. 研究目的

AMDにPDTを行い、治療後の栄養血管(FV)の変化について検討する。

B. 研究方法

PDTの術前にIAにて明瞭なFVが検出されたAMD13例14眼(年齢平均75.2歳)を対象とした。術前(14眼)および術後1週(9眼)、3か月目(14眼)にIA、フルオレセイン蛍光造影(FA)、OCTを行い、FVのIA所見と滲出性病変の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントをとり、PDTの合併症の可能性、有効性について同意を得た上で治療を行った。

C. 研究結果

術前のIA上明瞭なFVは12眼で1本、2眼で2本みられた。術後1週目にIAを行った

9眼全例でFV、および脈絡膜新生血管(CNV)の閉塞をみとめた(図1)。術後3か月目には、術前のFVは2眼(14%)で閉塞していたが(図1, 2)、12眼(86%)では再疎通していた(図3)。また、2眼(14%)に新しいFVが発生していた(図1)。FVが再疎通、あるいは新しいFVが発生していた13眼は、FAにて蛍光漏出がみられ滲出性病変が残存し、再治療が必要であった。これら13眼中滲出が術前よりも増強したのは、術後に新しいFVの発生を伴った2眼のみで、その他の症例はFVが再疎通するも滲出は術前よりも軽減していた。

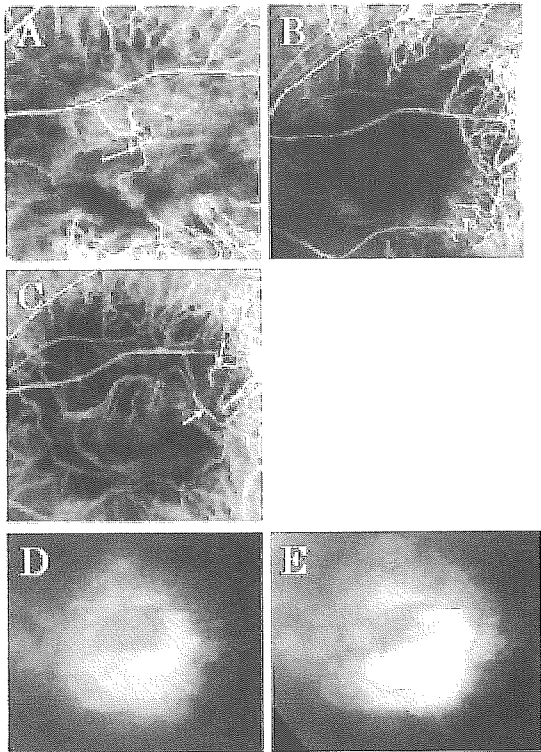


図 1

- A 術前インドシアニンググリーン蛍光造影 (IA)。矢印：栄養血管 (FV)。
- B 光線力学的療法 (PDT) 後 1 週目の IA。FV は閉塞している。
- C PDT 後 3 か月目の IA。矢印：新しく発生した FV。
- D 術前フルオレセイン蛍光造影 (FA)。
- E PDT 後 3 か月目の FA。

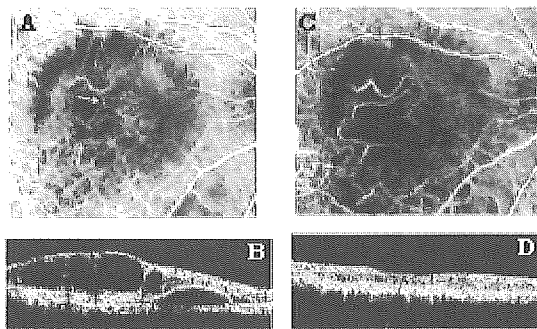


図 2

- A 術前インドシアニンググリーン蛍光造影 (IA)。矢印：栄養血管。
- B 術前光断層干渉検査 (OCT)。
- C 光線力学的療法 (PDT) 後 3 か月目の IA。
- D PDT 後 3 か月目の OCT。

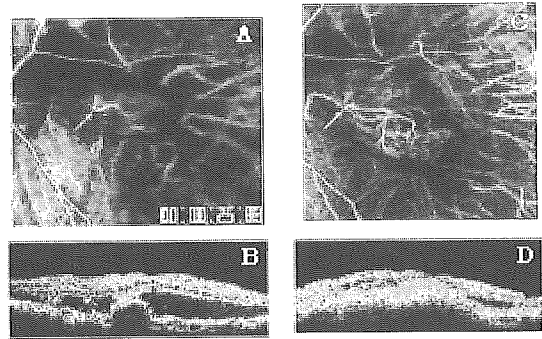


図 3

- A 術前インドシアニンググリーン蛍光造影 (IA)。矢印：栄養血管 (FV)。
- B 術前光断層干渉検査 (OCT)。
- C 光線力学的療法 (PDT) 後 3 か月目の IA。矢印：再疎通した FV。
- D PDT 後 3 か月目の OCT。

D. 考察

IA にて明瞭に検出される FV は比較的血管径の太いものが多く、1 回の PDT によって完全に閉塞することは難しいと考えられる。しかし、PDT 後、CNV の末梢の血管が閉塞することにより CNV 全体の血流量は減少しているため、FV が再疎通しても滲出は術前よりも軽減したものと推定され、また、FV そのものの血管内腔が狭細化して血流量が減少している可能性がある。その一方、術後新たに発生した FV は血流量が豊富なため、2 眼においては滲出が増強したものと考えられる。

E. 結論

PDT 後早期には FV は閉塞する可能性が高いが、術後 3 か月目には高頻度に FV が再疎通する、あるいは新しい FV が発生し、滲出が持続する。

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. 白神千恵子：加齢黄斑変性における光線力学的療法後の栄養血管の変化、第 59 回日本臨床眼科学会、札幌市、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. Schmidt-Erfurth U, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 43: 830-841, 2002.
2. Piermarocchi S, et al. Am J Ophthalmol. 133: 572-575, 2002.

21. 光線力学的療法前後における照射領域の網膜感度変化

山下彩奈、白神千恵子、竹中宏和、白神史雄
(香川大)

研究要旨 光線力学的療法 (PDT) 後の照射領域に一致した脈絡膜毛細血管 (CC) の閉塞が照射領域の網膜感度に影響するか否か、マイクロペリメータ (MP-1、ニデック社) を用いて、初回 PDT を施行された加齢黄斑変性 9 眼を対象とし、PDT 前、PDT 後 1 週、1 ヶ月の病変部以外の照射領域における網膜感度閾値の変化を検討した。照射領域に含まれる病変部周囲の正常領域における網膜感度閾値の平均は、照射前 7.3 ± 2.7 dB、1 週後 5.7 ± 3.4 dB、1 ヶ月後 8.6 ± 3.9 dB であり、1 週後に有意差はみられないものの若干の低下が見られ、1 ヶ月後には 1 週後から有意に ($p=0.0001$) 上昇していた。照射前と 1 ヶ月後との間に有意差はなかった。

A. 研究目的

PDT 後に照射領域に一致して CC の閉塞が生じることが指摘されている¹⁾が、この CC の閉塞が照射領域の網膜感度に影響するか否かは不明である。そこで、任意の網膜感度を測定し、トラッキング機能により網膜感度閾値の検査結果と眼底像の重ねあわせが自動的に可能であり、follow up 検査機能を用いることで過去の検査と同じ視標で経過観察が可能であるマイクロペリメータ (MP-1、ニデック社) を用いて、照射領域に含まれる病変部周囲の正常領域における網膜感度の変化を検討した。

B. 研究方法

対象は平成 16 年 1 月～平成 17 年 6 月までに香川大学眼科で初回 PDT を施行され、病変最大径 (GLD) が $3600 \mu\text{m}$ 以下であった加齢黄斑変性 15 眼 (平均 71.1 ± 9.8 歳、照射サイズ $2496.0 \pm 859.6 \mu\text{m}$) である。これらの症例に対して、PDT 前、PDT 後 1

週、1 ヶ月に MP-1 を施行した。1 週後、1 ヶ月後の検査には follow up 検査機能を用い、中心 20 度の範囲で放射状に計 61 箇所網膜感度を測定した。解析は、まず、治療前の GLD を測定したフルオレセイン蛍光眼底写真に、病変部、硬性白斑、漿液性網膜剥離などの異常部位をマークして、この写真に MP-1 の結果を重ねあわせた。次に、1 週後の IA 画像を半透明にして重ね合わせ、低蛍光領域内でマークした病変部や異常部位以外の正常領域における網膜感度閾値の平均を求め、解析した。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントをとり、PDT の合併症の可能性、有効性について同意を得た上で治療を行った。

C. 研究結果

照射領域に含まれる病変部周囲の正常領域における網膜感度閾値の平均は、照射前

9.17±2.83dB、1 週後 7.89±3.86dB、1 カ月後 10.45±3.67dB であり、1 週後に有意差はみられないものの若干の低下が見られた。1 カ月後には、IA で照射野に一致した低蛍光が残存するものの、閾値は 1 週後から有意に (p=0.0005) 上昇していた。なお、照射前と 1 カ月後との間に有意差はなかった。

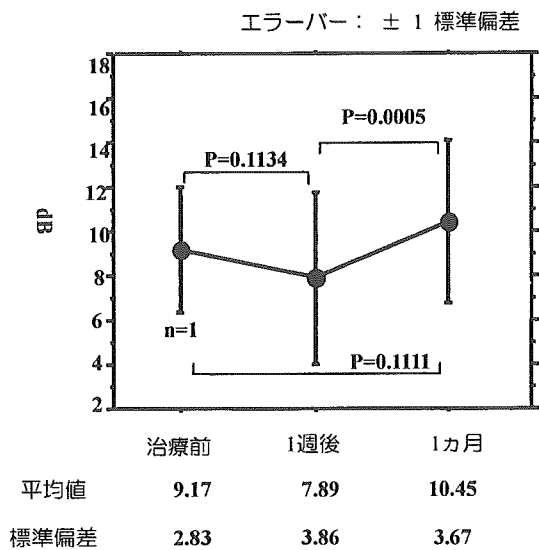


図 1. 網膜感度の平均の推移

D. 考察

今回の検討では、照射領域に含まれる病変部周囲の正常領域における網膜感度閾値の平均が、1 週後に低下傾向を示し、1 カ月後には 1 週後より有意に上昇していた。照射領域の CC の閉塞が 1 週後に出現し、1 カ月後には完全ではないものの改善していたことから、CC の循環障害が網膜感度に影響しているものと考えられた。しかし、今回、正常領域での網膜感度閾値の検討をするために、可能なかぎり漿液性網膜剥離 (SRD) の部分は除外したものの、正確に SRD の範

囲を特定することはしばしば難しく、1 週後に照射領域を中心に SRD が増悪あるいは出現した例では、SRD による感度低下部分が若干含まれた可能性は否定できない。また、1 カ月後の感度閾値が治療前よりも若干上昇した点についても、治療前から存在していた SRD の除外が不完全であった可能性は否めない。すなわち 1 カ月後に術前からの SRD が改善したことがこの網膜感度の上昇に関係しているかもしれない。しかし、いずれにせよ、照射領域の正常部分の網膜感度が CC の循環障害により 1 週後に若干低下しても 1 カ月後には回復していることから、初回 PDT では CC の閉塞の網膜感度への影響は無視できると考えられる。

E. 結論

初回 PDT において、照射領域に含まれる正常領域の網膜感度は、1 週後に若干低下するが、1 カ月後には回復する。

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

山下彩奈 他：光線力学的療法前後における照射領域の網膜感度変化. 第 59 回日本臨床眼科学会、札幌市、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. Costa RA et al. immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. Retina 23: 155-165, 2003.

22. 光線力学的療法の視力悪化因子

野田佳宏、安田美穂、塩瀬聡美、中尾新太郎
喜多岳志、狩野久美子、宮原千佳子、石橋達朗
(九州大)

研究要旨 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法の視力悪化因子を検討する。2004年7月～2005年4月の間に九州大学眼科にて光線力学的療法の初回治療を受けた加齢黄斑変性患者96名。小数視力をlogMAR視力に変換し、logMAR視力が0.2以上悪化した症例を悪化症例と定義した。悪化に至るまでの経過観察期間を年齢、性別、治療前視力、病変サイズ、中心窩網膜厚、フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)による病変の構成、PCV所見の有無について解析を行った。治療前視力と病変サイズ、FAによる病変の構成とPCV所見については交互作用についても検討した。さらに治療前の出血・網膜色素上皮剥離の割合、高血圧・糖尿病・心疾患の罹患、抗血小板薬・抗凝固薬の服用を考慮して解析を行った。年齢、治療前視力、PCV所見とminimally classic CNVの交互作用が有意となった。年齢は高齢であるほど、治療前視力は良いほど、視力の悪化が見られた。またPCV所見があり、かつFAでminimally classic CNVである症例は視力低下の危険が高いと考えられた。高齢症例、治療前視力のよい症例、PCV所見があり活動性の高い症例に対して光線力学的療法を行う際には注意が必要である。

A. 研究目的

中心窩下脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization: CNV)を伴う加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)に対するverteporfinを用いた光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)において、治療後の視力悪化に関わる因子を調査する。

B. 研究方法

九州大学眼科において滲出型加齢黄斑変性と診断され、平成16年7月～平成17年4月までにPDT初回治療を行った96例96眼を対象とし、小数視力をlogMAR視力に変換し、logMAR視力が0.2以上悪化した

症例を悪化症例と定義した。悪化に至るまでの経過観察期間をcox比例ハザードモデルを用いて解析を行った。解析1では年齢、性別、治療前視力(logMAR)、病変サイズ(病変最大直径 greatest linear dimension: GLD)、中心窩網膜厚、フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)による病変の構成(Lesion composition)、PCV(polypoidal choroidal vasculopathy)所見の有無について治療前視力と病変サイズ、FAによる病変の構成とPCV所見については交互作用についても検討した。さらに治療前の出血・網膜色素上皮剥離の割合、高血圧・糖尿病・心疾患の罹患、抗血小板薬・抗凝固薬の服用を考慮して解析を行った。分析に用いた因子を

表 1 に示す。年齢、治療前視力、病変サイズ、網膜厚は 3 分位して解析を行った。視力(logMAR)および病変サイズに関しては傾向性の検定も行った。変数選択には stepwise 法を一部に用いた。

(倫理面への配慮)

治療に際しては十分なインフォームドコンセントを行った。また、個人情報の保守に留意した。

C. 研究結果

対象症例の内訳は年齢 51 歳から 95 歳まで (平均年齢 73.8 歳) の男性 73 例 73 眼、女性 23 例 23 眼であった。治療前の最高矯正視力は 0.01 から 0.9 の間に分布し、平均視力は 0.16 であった。解析 1 で有意となったのは年齢、視力の一番良い群 vs 一番悪い群、minimally classic vs occult with no classic、PCV 所見と minimally classic の相互作用であった。傾向性については logMAR 換算した治療視力が有意となり、病変サイズの傾向性は見られなかった。(表 2-1)

解析 2 では解析 1 で有意となった因子に加えて視力の中等度群 vs 視力が一番悪い群が有意となった。全身疾患の既往や抗血小板薬・抗凝固薬の内服は有意にならなかった。(表 2-2)

FA での病変構成と PCV 所見について解析 1 の因子で多変量調整を行ったところ、PCV 所見がなく occult with no classic であった群に対して PCV 所見があり minimally classic であった群の Hazard 比は 4.16 となった。これは他の病変構成の組み合わせより突出した値であった。(図 1)

解析 1

- ・ 年齢
- ・ 性別
- ・ 治療前視力
- ・ greatest linear dimension: GLD
- ・ FA による病変の構成
- ・ PCV 所見の有無
- ・ 中心窩網膜厚
- ・ 治療前視力・GLD の交互作用
- ・ FA による病変の構成・PCV 所見の交互作用

解析 2 解析 1 に加えて

- ・ 病変内の出血範囲の割合
- ・ 病変内の網膜色素上皮剥離の割合
- ・ 高血圧の既往
- ・ 糖尿病の既往
- ・ 心疾患の既往
- ・ 抗血小板薬服用の有無
- ・ 抗凝固薬服用の有無

表 1 統計に用いた因子

D. 考察

欧米での Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) study^{1,2)} および Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) study^{3,4)}での PDT 早期の急激な視力低下の危険因子としてフルオレセイン蛍光眼底造影による病変の構成が occult with no classic であること、PDT 治療が初回のものであること、治療前視力が 0.4 以上であることが挙げられている⁵⁾。

	HR	95%CI	P 値
年齢	1.084	1.017- 1.156	0.0136
視力良 vs 悪	4.746	1.588- 14.185	0.0053
MC vs OC	2.413	1.007- 5.779	0.0481
PCV× MC	3.314	1.560- 7.043	0.0018
logMAR 傾向性	0.134	0.033- 0.544	0.0050

表 2-1 解析 1 有意な視力悪化因子
HR: hazard ratio, CI: confidence interval,
MC: minimally classic, OC: occult with no
classic, PCV×MC: PCV 所見と MC の交互
作用

今回の解析でも治療前視力が良いほど視力悪化しやすいことが確認された。また年齢についても高齢であるほど視力が悪化する危険性が高いことが示唆され、PCV 所見があり、minimally classic CNV を示す、つまり活動性が高いと考えられる症例は視力悪化の危険性が高いことが示された。我が国ではインドシアニンググリーン蛍光眼底造影がより普及していること、PCV 所見を示す患者割合が高いことを考えると特筆すべき成果である。

しかし、本研究は光線力学的療法の risk と benefit のうち、risk のみを評価した研究である。PCV 所見をもつ AMD 患者の視力改善率がよいという発表が多いことより、光線力学的療法のよりよい適応の決定にはさらなる研究が必要であると考えられる。

	HR	95%CI	P 値
年齢	1.115	1.014- 1.195	0.0020
視力中 vs 悪	2.331	1.016- 5.346	0.0457
視力良 vs 悪	7.430	2.376- 23.239	0.0006
MC vs OC	3.390	1.351- 8.507	0.0093
PCV× MC	3.314	1.560- 7.043	0.0001
logMAR 傾向性	0.156	0.030- 0.815	0.0275

表 2-2 解析 2 有意な視力悪化因子
HR: hazard ratio, CI: confidence interval,
MC: minimally classic, OC: occult with no
classic, PCV×MC: PCV 所見と MC の交互
作用

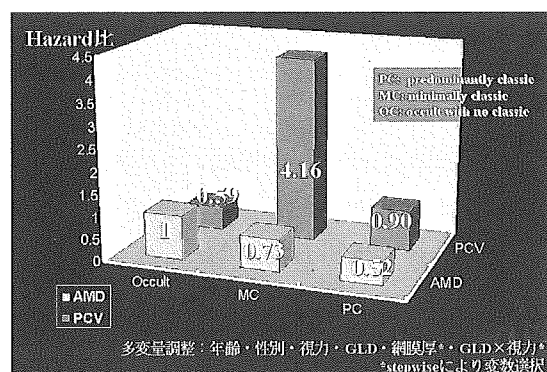


図 1 FA での病変構成と PCV 所見

PCV 所見がなく occult with no classic であった群に対して PCV 所見があり minimally classic であった群の hazard 比は 4.16 となった。

E. 結論

高齢症例、治療前視力のよい症例、PCV 所見があり活動性の高い症例に対して光線力学的療法を行う際には視力悪化の危険性が高いため、注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

I. 参考文献

1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Arch Ophthalmol, 117: 1329-1345, 1999.
2. Bressler N M: 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, 119 : 198-207, 2001.
3. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. Ophthalmology, 108: 841-852, 2001.
4. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol, 131: 541-560, 2001.
5. Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM et al. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials--TAP and VIP report no. 3. Am J Ophthalmol.137: 683-696, 2004.

23. 加齢黄斑変性と末梢血血管内皮前駆細胞

大谷篤史、淀井有子、佐々原学、亀田隆範、吉村長久
(京都大)

研究要旨 滲出性加齢黄斑変性の病態に、末梢血を循環する血管内皮前駆細胞が関与するかを検討した。京大病院眼科にて滲出性加齢黄斑変性と診断され、本研究に同意を得た患者127人に対し、京大病院倫理委員会承認のもと、末梢血を採取し、フローサイトメトリー(FACS)にて末梢血中の骨髓由来造血幹細胞(HSC)、血管内皮前駆細胞(EPC)数を測定、また、EPCの機能をコロニー形成能、細胞遊走能を中心に測定した。滲出型AMD患者において、末梢血中EPCが病変の活動期に増加していたことから、AMD活動期には何らかのコントロールを受けてEPCが誘導され、病態に関わっていることが示唆され、EPCとAMDの病態との関連が初めて明らかとなった。末梢血EPC数はAMDの活動性の新たなBiomarkerとなる可能性が示唆された。また、両眼性の滲出性AMD新生血管のサイズとEPCのコロニー形成能および細胞遊走能とが負の相関を示したことから、EPCの機能が低下している患者では、滲出性AMDが両眼性に発症しやすく、また、重症化する可能性が示唆された。これは、EPCの血管新生病態への新たな役割を示す結果となった。

A. 研究目的

骨髓由来血管内皮前駆細胞(EPC)と血管障害の関連がさまざまな疾患において報告されている。今回、我われは多様な活動性、病像を呈する滲出性加齢黄斑変性の病態に、末梢血を循環する血管内皮前駆細胞が関与するかを検討した。

B. 研究方法

対象は、京大病院眼科にて滲出性加齢黄斑変性と診断され、本研究に同意を得た患者127人。

方法は、京大病院倫理委員会承認のもと、対象患者より末梢血を採取し、フローサイトメトリー(FACS)にて、末梢血中の骨髓由来造血幹細胞(HSC)、血管内皮前駆細胞(EPC)数を測定した。EPCマーカーとして

CD133, CD34を用いた。

また、血管内皮前駆細胞培養系を確立し、各患者末梢血のEPCを分離、それらの細胞の機能をコロニー形成能、細胞遊走能を中心に測定した。

詳細な臨床所見(検眼鏡所見、HRA2による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検査所見、OCT-C7所見、自覚症状、全身合併症、投薬歴など)に基づく臨床経過から、AMDの活動性・病像を分類し、その活動性・病像の違いとEPCとの関連を検討した。

(倫理面への配慮)

京大病院倫理委員会承認のもとに施行した。

C. 研究結果

滲出性 AMD 患者 (n=127) について、1 年以上安定している群 (a 群, n=31)、3 ヶ月以上 1 年未満に進行のあった群 (b 群, n=54)、3 ヶ月未満に進行のあった群 (c 群, n=42) に分類し比較を行った。

CD34+細胞 (骨髓由来造血幹細胞(HSC)群) は、a 群 4.1 ± 1.6 、b 群 3.9 ± 1.7 、c 群 5.3 ± 2.9 cells/ μ l であった。3 ヶ月未満に進行のあった群(活動群、n=42)では、3 ヶ月以上安定している群(安定群、n=85)に比し、CD34+細胞 (造血幹細胞群) が有意に多かった(p=0.002)。そのうち、EPC に影響を与えると考えられる、糖尿病症例、抗凝固剤の内服症例を除外しても、その差は有意であった(p=0.003)。

CD34+CD133+ 細胞数(血管内皮前駆細胞(EPC)群)も c 群で高値であった。CD34+細胞に占める CD133+細胞の割合は a 群の $77.3 \pm 7.5\%$ に対し、b+c 群では $90.6 \pm 3.2\%$ であった。そのうち、糖尿病、抗凝固剤内服の無い症例と比較すると、a 群の $77.8 \pm 8.3\%$ に対し、b+c 群では $92.3 \pm 3.1\%$ と有意に多かった(p=0.048)。

EPC 細胞機能は滲出性 AMD 群で、コントロール群に比べ低い傾向にあり、特に片眼性 AMD 群 (n=39) と両眼性 (n=11) のコロニー形成能に有意差を認めた (p=0.013)。両眼性群においては、新生血管のサイズとコロニー形成能とが負の相関を示した(r=-0.73, p=0.017)。さらに、新生血管のサイズは EPC 由来細胞の遊走能とも負の相関を示した(r=-0.55, p=0.04)。

D. 考察

滲出性 AMD 患者において、末梢血中

CD34+細胞が病変の活動期に増加しており、特に 1 年以内の進行例で、CD34+細胞に占める CD133+細胞の割合が有意に高かったことにより、AMD 活動期にはより未分化な EPC が誘導されている事がわかった。ことから、AMD 活動期には何らかのコントロールを受けて EPC が誘導され、病態に関わっていることが示唆された。

また、両眼性滲出性 AMD の新生血管サイズと EPC のコロニー形成能および細胞遊走能とが負の相関を示したことから、EPC の機能が低下している患者では、滲出性 AMD が両眼性に発症しやすく、また、重症化する可能性が示唆された。

E. 結論

EPC と AMD の病態との関連が初めて明らかとなった。末梢血 EPC 数は AMD の活動性の新たな Biomarker となりうる可能性がある。また、EPC の機能が低下している患者では、滲出性 AMD が両眼性に発症しやすく、また、重症化する可能性が示唆された。これは、EPC の血管新生病態への新たな役割を示す結果となった。

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

大谷篤史 他：加齢黄斑変性と末梢血プロフィール. 第 56 回京大眼科同窓会, 京都市, 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. Otani A et al: Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis. Nat Med 8: 1004-1010, 2002.

24. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法前後の読書成績

藤田京子、石原菜奈恵、松本容子、柏倉志歩、湯沢美都子
(日本大)

研究要旨 加齢黄斑変性に対する光線力学療法前と 3 か月後の読書成績と視力、固視領域の位置、網膜感度の関連をみた。読書成績は 13 眼中 10 眼で維持されていた。読書成績と視力は相関した。臨界文字サイズと固視領域の網膜感度、位置に関連がみられた。

A. 研究目的

滲出型加齢黄斑変性では脈絡膜新生血管とそれに由来する出血、網膜剥離のために中心視機能が低下し、読書と顔の認知が障害され、日常生活に支障をきたす。特に読書困難は患者のクオリティオブライフを低下させる要因¹⁾であり、加齢黄斑変性に対する治療は視力維持だけではなく、読書能力の維持を目的とする必要がある。読書は視力や視野から推測することができず、読書成績の評価が必要である。しかし、今まで光線力学療法 (photodynamic therapy : PDT) を読書成績から評価した報告はなかった。今回は PDT 前後に読書評価を行い、読書成績と視力、固視領域の位置、固視領域の網膜感度の関係について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は 2004 年 12 月から 2005 年 3 月の間に駿河台日本大学病院において PDT を行い、PDT 前と PDT3 か月後に読書評価と固視について検討した 13 例、13 眼、男性 12 例、女性 1 例、年齢は 51 歳から 83 歳、平均 72 歳である。全例で PDT 前に行ったフルオレセイン蛍光眼底造影にて中心窩を含

んで活動性のある脈絡膜新生血管がみられた。PDT 前と PDT3 か月後に遠見矯正視力測定、走査レーザー検眼鏡マイクロペリメトリーによる固視領域の特定、固視領域の網膜感度の測定、読書評価用チャートである MNREAD-J による読書評価を行った。固視領域は、固視点と固視点近傍と定義した。固視領域は走査レーザー検眼鏡マイクロペリメトリーで **central** の固視灯を初期設定の大きさと明るさで提示し、患者に固視させ、位置を記録した。網膜感度は 0dB、10dB、15dB、20dB、25dB、30dB、35dB の刺激強度、刺激の大きさは Goldmann III を用い、固視灯周囲を刺激し、感知しえた最高輝度を固視領域の網膜感度とした。読書成績は読書評価用チャートである MNREAD-J を用いて測定し、臨界文字サイズ、最大読書速度を求めた。

今回はそれぞれの症例について PDT 前と PDT3 か月後の視力、固視領域の位置、固視領域の網膜感度、臨界文字サイズ、最大読書速度を比較した。統計学的検討には spearman の相関係数を用い、危険率 5% 以下未満を有意とした。

(倫理面への配慮)

PDTを行うにあたり、治療の利益、不利益について十分なインフォームドコンセントを行った上で施行した。

C. 研究結果

PDT前のlogMAR視力は、0.09から1.15、平均 0.56 ± 0.35 、3か月後のlogMAR視力は0.04から1.52、平均 0.63 ± 0.42 であり、logMARで0.2以上の改善が4眼、不変5眼、0.2以上の悪化が4眼であった。PDT前の固視領域の位置は、13眼中11眼では中心窩、13眼中2眼はPDT前より中心窩が絶対暗点であったため固視領域は絶対暗点の辺縁にみられていた。PDT後、13眼中12眼で固視領域の位置は不変であったが、1眼に移動がみられた。移動していた1眼では、PDT前は中心固視であったが、PDT後に固視領域が絶対暗点になったため、固視領域は絶対暗点の辺縁に移動していた。PDT前の固視領域の網膜感度は0dBが1眼、10dBが1眼、15dBが4眼、20dBが5眼、25dBが2眼で、PDT後は0dBが2眼、10dBが1眼、20dBが5眼、25dBが3眼、30dBが1眼、35dBが1眼であった。PDT前後の網膜感度は、固視領域の位置が変わらなかった12眼では、改善が5眼、不変が5眼、悪化が2眼であった。臨界文字サイズ(単位:logMAR)はPDT前が0.40から1.40、平均 0.92 ± 0.32 、3か月後は0.30から1.40、平均 0.86 ± 0.36 で、0.2logMAR以上の改善が4眼、不変6眼、0.2logMAR以上の悪化が3眼であった。PDT前の最大読書速度(単位:文字/分)は162から327、平均 242 ± 63 、3か月後は117から422、平均 260 ± 96 であり、PDT後に有意に改善

したものは1眼、不変が11眼、悪化が1眼であった。臨界文字サイズが改善または不変の10眼では最大読書速度も改善または不変であり、PDT後の臨界文字サイズと最大読書速度には有意な相関がみられた($p < 0.05$)。また、PDT後の視力と臨界文字サイズ、最大読書速度は有意に相関した($p < 0.05$)。固視領域の位置、網膜感度と臨界文字サイズの関係を見ると、臨界文字サイズが改善または不変であった13眼中10眼は全例で固視領域の位置は変わらず、網膜感度は改善していた。臨界文字サイズが低下した3眼中2眼では固視領域の位置は不変で、網膜感度は低下、1眼では固視領域が周辺へ移動した。

D. 考察

今回、PDT前後の読書成績を比較した結果、13眼中10眼でPDT後に臨界文字サイズが改善または不変であり、それらの症例では最大読書速度も維持されていた。このことより、短期では読書成績からみて、PDTは有用であると考えた。PDT後に臨界文字サイズが大きくなった3眼中2眼では固視領域の位置が不変であったが、網膜感度が低下していた。網膜感度が低下すると、固視が数箇所分散し、不安定になり読書成績が低下する²⁾。このため、PDT後の固視領域での網膜感度の低下は読書成績に影響を及ぼすと考えた。また、3眼中1眼では、PDT前の固視領域が絶対暗点になったために、固視領域が絶対暗点の辺縁に移動していた。絶対暗点の大きさと読書成績には関連がみられ、絶対暗点の大きさが大きいほど読書成績が低下することが報告されている³⁾。今回の検討はPDT後3か月と短期

間の成績である。読書成績が維持できた症例でも、将来的に組織の萎縮、瘢痕化が起こり、絶対暗点が出現、拡大することで固視領域の周辺への移動がおこり、読書成績が低下する可能性があるため、長期の経過観察が必要であると考えた。

E. 結論

PDT 前後の読書成績と視力、固視領域の位置、網膜感度の関連をみた。読書成績は 13 眼中 10 眼で維持されていた。読書成績と固視領域の網膜感度、位置に関連がみられた。

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

藤田京子他：加齢黄斑変性に対する光線力学療法前後の読書成績. 第 44 回日本網膜硝子体学会総会、大阪、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. Hazel CA, Petre KL, Armstrong RA, et al. : Visual function and subjective quality of life compared in subjects

with acquired macular disease.

Invest Ophthalmol Vis Sci 41:

1309-1315, 2000.

2. Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, Rubin GS. : Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. Ophthalmology 103: 1458-1466, 1996.
3. Ergun E, Maar N, Radner W, et al.: Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 110: 65-69, 2003.

25. 加齢黄斑変性に対する光線力学療法の評価 その2

3 か月後の QOL に関する研究

姜 哲浩¹⁾、松本容子¹⁾、栃木香寿美¹⁾、湯沢美都子¹⁾

山口拓洋²⁾、広本 篤²⁾、下妻晃二郎³⁾、福原俊一⁴⁾

(¹⁾ 日本大、²⁾ 東京大生物統計学、³⁾ 流通科学大、⁴⁾ 京都大理論疫学)

研究要旨 目的：加齢黄斑変性 (Age-related macular degeneration : AMD) のフルオレセイン蛍光造影 (fluorescein angiography : FA) でみられる中心窩脈絡膜新生血管 (Choroidal neovascularization : CNV) に対する光線力学療法 (Photodynamic therapy : PDT) 後 3 か月に PDT 前より Quality of Life (QOL) が改善するか、改善に影響する要因は何かを明らかにする。方法：中心窩 CNV を有する AMD、88 例に対し PDT 前と PDT 後 3 か月に、眼疾患特異的 QOL 尺度 The 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ - 25、オリジナル版を一部変更) による QOL 調査と眼科検査を行った。VFQ-25 の 7 つの下位尺度 (全体的見え方、近見視力による行動、遠見視力による行動、見え方による社会生活機能、心の健康、役割制限、自立) スコアの変化と、眼科検査結果について検討した。結果：全 88 例では、「心の健康」($p=0.02$)、「役割制限」($p=0.03$) が有意に改善し、1 回の PDT が奏効した 34 例では「心の健康」のみが有意に改善した。重回帰分析の結果、全 88 例で「心の健康」の改善に有意に寄与した PDT 前の因子は、「心の健康」が低いこと ($p<0.01$) および線維組織がある場合 ($p=0.01$) であり、「役割制限」は、PDT 前の「役割制限」が低いほど ($p<0.01$) 有意に改善した。結論：1 回の PDT での奏効を予測できる PDT 前の下位尺度はなかったが、「心の健康」、「役割制限」は改善した。

A. 研究目的

滲出型 AMD は黄斑部に CNV が生じる疾患であり、中心窩に CNV が発育すると視力予後は不良である。その結果、高度の視力低下が永続し、QOL は障害されると考えられる。本研究の目的は AMD の中心窩 CNV に対して PDT を行い、3 か月後に QOL が改善するか、改善に影響する要因は何かを明らかにすることである。

B. 研究方法

平成 16 年 6 月から 11 月までに FA で中心窩に CNV を認め PDT を受け、本研究の参加に同意した AMD 患者 88 名を対象にした (男性 60 名、女性 28 名、平均年齢は 71 歳)。PDT 前と PDT 3 か月後に、眼疾患特異的 QOL 尺度 The 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ - 25、オリジナル版を一部変更)¹⁾ による QOL 調査と眼科検査を行った。PDT は初回治療から 3 か月後に FA で CNV からの色素の漏れが認め

られれば再治療を行った。そこで、PDT を行った全 88 例と、CNV からの色素の漏れがなく、3 か月後に再治療を必要としなかった 1 回 PDT 群のそれぞれについて、PDT 前、PDT3 か月後の VFQ-25 の 7 つの下位尺度(全体的見え方、近見視力による行動、遠見視力による行動、見え方による社会生活機能、心の健康、役割制限、自立)スコアの変化を調べた。PDT が 1 回で奏効したかどうかに影響を及ぼす、PDT 前の下位尺度スコアおよび眼科的要因を重回帰分析で求め、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また、眼科検査結果から QOL に影響する要因を考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は駿河台日本大学病院による倫理委員会審査を受けている。

C. 研究結果

全 88 例のうち、1 回 PDT 群は 34 例であった。PDT 前の眼科的要因および QOL 下位尺度スコアでは、病型が PCV の場合(その他の病型に対するオッズ比 6.1 : 95%CI 1.5, 25.8 ; $p = 0.01$)、黄斑に線維組織がある場合(オッズ比 4.1 : 1.2, 14.2 ; $p = 0.02$)に 1 回 PDT の奏効と関連があったが、VFQ-25 の PDT 前の下位尺度は 1 回 PDT の奏効との関連がみられなかった。

全 88 例における下位尺度スコアでは、「心の健康」スコアが 56.7 点から 60.7 点に ($p = 0.02$)、「役割制限」スコアが 60.7 点から 65.6 点に ($p = 0.03$) 有意に改善していた(図 1)。1 回 PDT 群における下位尺度スコアでは、「心の健康」スコアが 59.6 点から 67.5 点に ($p < 0.01$) 有意に改善していた(図 2)。他の下位尺度には有意な差はなかつた。

た。

全 88 症例において、「心の健康」スコアは、PDT 前に所見に線維組織がある場合 ($p = 0.01$)、また PDT 前の「心の健康」スコアが低いほど ($p < 0.01$) 有意に改善していた。「役割制限」スコアは、PDT 前の「役割制限」スコアが低いほど ($p < 0.01$) 有意に改善していた。

1 回 PDT 群では、「心の健康」スコアは対側眼が滲出型 AMD である場合 ($p = 0.03$)、PDT 前に所見に線維組織がある場合 ($p < 0.01$) に有意に改善しており、また、PDT 前の「心の健康」スコアが低いほど ($p < 0.01$) 有意に改善していた。対側眼の logMAR の平均値は、対側眼も滲出型 AMD では 1.0、萎縮型 AMD では 0.43、加齢黄斑症では 0.07、疾患なしでは 0.05、その他では 0.09 であり、滲出型 AMD が他の状態である場合に比べて最も視力が不良であった。(分散分析 : $p < 0.01$)

全 88 症例では、PDT 前と PDT3 か月後で、logMAR は 0.82 → 0.77 ($p = 0.11$) で有意な改善はみられなかった。CNV 径は 2756 → 1469 μm ($p < 0.01$)、中心窩厚は 252.4 → 197 μm ($p = 0.02$) であり有意に改善していた。黄斑部の網膜剥離は、消失 30 眼 (34%)、不変 55 眼 (62.5%)、出現 3 眼 (3.5%) であった。

1 回 PDT 群では、PDT 前と PDT3 か月後で、logMAR は 0.75 → 0.67 ($p = 0.07$) で有意な改善はみられなかったが、CNV 径は 2796 μm → 0 ($p < 0.01$)、中心窩厚は 275 → 150.5 μm ($p < 0.01$) と有意に改善していた。網膜剥離の変化は、消失 19 眼 (56%)、不変 15 眼 (44%)、出現 0 眼であった。

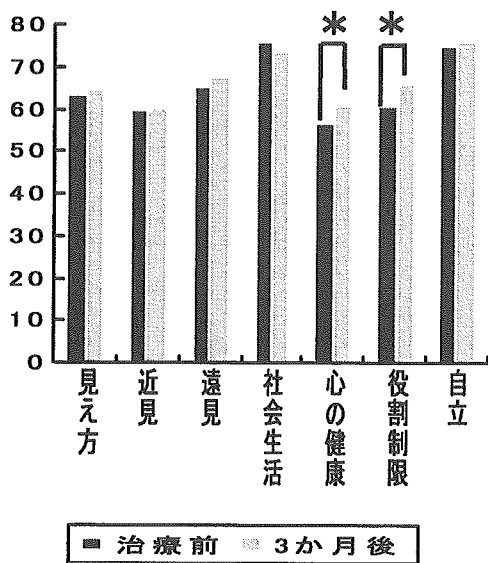


図1 全88例の下位尺度スコアの変化
心の健康スコアの改善 (p=0.02)
役割制限スコアの改善 (p=0.03)

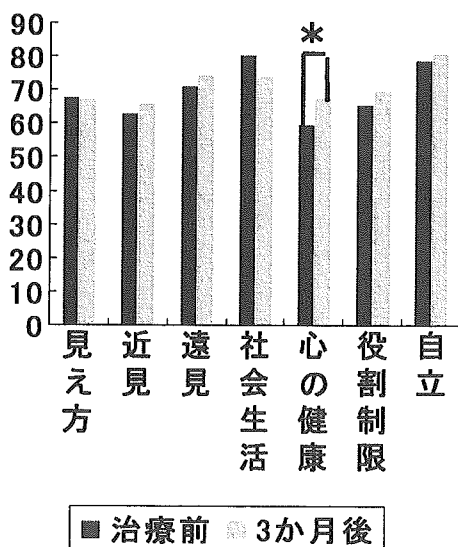


図2 2回PDTグループの下位尺度スコアの変化
心の健康スコアの改善 (p<0.01)

D. 考察

全88例では、「心の健康」スコア、「役割制限」スコアが有意に改善していた。「心の健康」スコアの有意な改善は黄斑に線維組織があること以外にも、VFQ-25の「心の健康」スコアについての4つの設問に関連していると考えた。設問は、物の見え方あるいは物の見えにくさに対する患者の感じ方（主観）を問うものであり、患者自身が見え方が改善したと感じれば、実際には今まで出来なかったことができるようになるなどの変化がなくても改善する可能性がある。またPDTは、これまで有効な治療法が確立されていなかったAMDの中心窩CNVに対して、新しい治療法として有用性が高いと期待されて始まった治療法であり、メディアを通じて広く一般に情報が公開されている。それが患者に十分に与えられていたことが治療に対する期待感を生み、その治療を受けた満足感が「心の健康」に好影響を及ぼした可能性もあると考えた。眼科的变化では、視力には有意な改善がみられなかったものの、CNV径、中心窩厚が有意に減少し、34%で網膜剥離が消失したので、網膜感度が上がったと考えられた。すなわち患者は視力の改善がなくても固視点付近の物の見え方が改善したと感じ、また、治療を受けた満足感から「心の健康」スコアが改善した可能性があると考えた。

1回PDT群では、線維組織がある場合以外にも、対側眼所見が滲出型AMDの場合に「心の健康」スコアが有意に改善した。対側眼が滲出型AMDでは他の状態に比べて対側眼の視力が最も不良であった。このことは、患者が患眼の治療による見え方の変化を自覚しやすいことを示していると考えた。

E. 結論

1 回 PDT での奏功を予測できる PDT 前の VFQ-25 の下位尺度はなかったが、1 回 PDT によって、「心の健康」と「役割制限」の QOL が改善した。「心の健康」の改善には治療を受けた満足感、網膜厚の減少と、網膜剥離の消失が関係していると考えた。

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. 姜哲浩 他:加齢黄斑変性に対する光線力学療法の評価 2,3 か月後の Quality of Life(QOL) . 第 109 回 日本眼科学会、京都、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. Mangione CM et al. National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators : Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch