

38. PDT による脈絡膜循環の変化

川村昭之、石原菜奈恵、藤田京子、松本容子、森隆三郎
柏倉志歩、栃木香寿美、湯沢美都子
(日本大)

研究要旨 PDT により脈絡膜循環がどのように変化するかインドシアニンググリーン蛍光眼底造影 (IA) 所見を詳細に観察した。PDT 照射領域内では、CNV 周囲の正常脈絡膜血管にも循環障害が発生していた。また、照射領域外の脈絡膜動脈にも循環障害のみられることもあった。PDT 施行の際には IA を行い CNV 周囲の正常脈絡膜の循環障害にも留意する必要がある。

A. 研究目的

光線力学的療法 (PDT) では、脈絡膜新生血管 (CNV) 周囲の正常網脈絡膜への障害が比較的小さいという利点がある。しかし再治療を繰り返すうちに網膜色素上皮に萎縮をきたすこともあると報告されている¹⁾。そこで、PDT により脈絡膜循環にどのような変化がおこるか IA を用いて検討した。

B. 研究方法

駿河台日本大学病院で、2004 年 6 月から 8 月に初回 PDT を行った 134 眼の内、PDT 前後に IA を施行し、1 年以上経過観察できた 72 眼を対象にした。それらの照射領域内、照射領域外の脈絡膜循環の変化を IA で調べた。

C. 研究結果

1. 照射領域内の IA 所見 (PDT 後 1 週)

PDT 後 1 週にも IA を施行してあった 30 眼では、照射領域の低蛍光が 30/30 眼 (100%)、脈絡膜内蛍光漏出 (図 1) が 16/30 眼 (53.3%)、脈絡膜血管の ICG 組織染 (図 2 :

矢印) が 4/30 眼 (13.3%) にみられた。

PDT 後 1 週に IA と OCT の両方を施行してあった 17 眼では、脈絡膜内蛍光漏出のみられた 11 眼中 10 眼で網膜剥離が検出され、その内の 7 眼では網膜剥離が増大していた。一方、脈絡膜内蛍光漏出のみられなかった 6 眼では、OCT で網膜剥離は検出されなかった (表 1)。

2. 照射領域内の IA 所見 (PDT 後 1 年)

脈絡膜中大血管の閉塞・狭細化は、PDT 1 回施行で 0/24 眼 (0%)、PDT2 回施行で 4/19 眼 (21.1%)、PDT3 回施行で 10/20 眼 (50.0%)、PDT4 回施行で 4/9 眼 (44.4%) と複数回 PDT を実施した症例に見られた。

3. 照射領域外の IA 所見

照射領域外の脈絡膜動脈の循環障害は、1 年間の経過観察中 10/72 眼 (13.9%) に検出された (図 3)。その内の 1 眼では、PDT 終了後 6 か月で循環障害は回復していた。

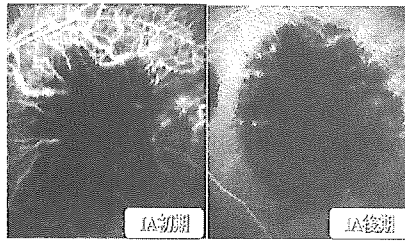


図1 脈絡膜内蛍光漏出

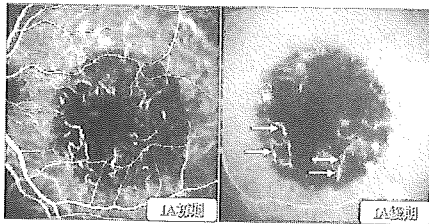


図2 脈絡膜血管のICG組織染(矢印)

	網膜剥離 (+)	網膜剥離 (-)
蛍光漏出 (+)	10	1
蛍光漏出 (-)	0	6

($p < 0.001$)

表1 脈絡膜内蛍光漏出と網膜剥離の関係

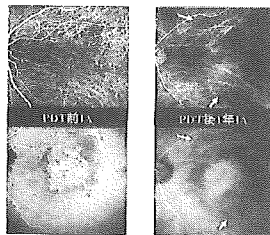


図3 照射領域外の脈絡膜動脈の循環障害

D. 考察

PDT では、CNV 周囲の正常脈絡膜への障害が比較的小さいという利点がある。しかし、PDT 後1週では、照射領域に脈絡毛細血管板の閉塞が生じ、IA では、低蛍光を示すことが知られている¹⁾。また、

Schmidt-Erfurth Uらは、PDT 後1週のIAで、脈絡膜内蛍光漏出が検出されたと報告している²⁾。

今回の検討では、脈絡膜内蛍光漏出が53.3%にみられた。この所見は、主に脈絡膜中大血管からの蛍光漏出であると考えられている³⁾。また、脈絡膜血管のICG組織染は13.3%にみられた。これは脈絡膜中大血管の内皮障害を示す所見であると考えられている^{3, 4)}。このようにPDTによって脈絡毛細血管板の閉塞ばかりでなく、脈絡膜中大血管障害も発生していることが明らかになった。

PDT 後3か月になると、脈絡膜内蛍光漏出、ICG組織染はすべての症例で消失した。また、ICG組織染を示した脈絡膜血管は造影されなくなるものもあり、閉塞性血管炎を生じたと考えられた⁴⁾。

PDT 後、一時的に網膜剥離が増大する症例があると報告されている⁵⁾。そこで、PDT後に発生する網膜剥離と脈絡膜内蛍光漏出との関係について検討してみたい。

PDT 後1週にOCTとIAの両方を施行してあった17眼では、脈絡膜内蛍光漏出のみられた症例で網膜剥離を認めることが多かった(表1)。PDT後の網膜剥離は、外血液網膜関門の障害と関係があると考えられている⁵⁾。脈絡膜内蛍光漏出の見られた症例で、網膜剥離の発生が多くみられたことから、脈絡膜内蛍光漏出により外血液網膜関門の

障害がおこり網膜剥離を生じると考えた。次に、PDT1年後のIA所見について考えてみたい。脈絡膜中大血管の閉塞・狭細化は、PDT1回施行ではみられず、PDT2回施行で21.1%、PDT3回施行で50.0%、PDT4回施行で44.4%と複数回PDTを施行した症例に見られた。複数回PDTを実施すると脈絡膜中大血管の閉塞・狭細化を起こす可能性のあることが明らかになったが、これらの血管の変化が、PDT終了後に回復するかどうか、現時点ではPDT終了後の経過観察期間が短く、詳細は不明である。また、現在のところ、脈絡膜中大血管の閉塞・狭細化の見られた症例で、高度の視力低下をきたしたものはないが、今後、さらに長期に経過観察し、脈絡膜中大血管の閉塞・狭細化と視力と関係があるか検討したい。

さらに照射領域外に低蛍光部の出現する症例もあった。今回検討した72眼では、1年間の経過観察中、照射領域外の低蛍光部は13.9%に検出された。この所見は脈絡膜動脈の循環障害であると考えられる。その内の1眼では、PDT終了後6か月で低蛍光部は消失しており、照射領域外の脈絡膜動脈の循環障害は回復する可能性があると考えられるが、今後さらに多くの症例を経過観察し、検討を行う予定である。

E. 結論

PDT照射領域内では、CNV周囲の正常脈絡膜血管にも循環障害が発生している。また、照射領域外の脈絡膜動脈にも循環障害のみられた症例もあったことから、PDT施行の際にはIAを行いCNV周囲の正常脈絡膜の循環障害にも留意する必要がある。

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

川村昭之：PDTとインドシアニングリーン蛍光眼底造影（IA）、日本眼循環学会シンポジウム PDTのための蛍光眼底造影と眼循環 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 UM et al: Changes in confocal indocyanine green angiography through two years after photodynamic therapy with verteporfin. *Ophthalmology* 110, 1306-1314, 2003.
2. Schmidt-Erfurth U et al: Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.43 : 830-841, 2002.
3. 林一彦：ICG 蛍光眼底造影の臨床。ICG 蛍光眼底造影マニュアル、47-53、メディカル葵出版 2002.

4. 米谷 新 他：光る血管-ICG と低比重リ
ポ蛋白。脈絡膜循環と眼底疾患、53-60、
医学書院 2004.
5. Mennel S et al: Transient serous
retinal detachment in classic and
occult choroidal neovascularization
after photodynamic therapy. Am J
Ophthalmol140: 758-760, 2005.

39. 加齢黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管に対する

光線力学療法の適応

湯沢美都子、松本容子、栃木香寿美、石原菜奈恵

藤田京子、柏倉志歩、森 隆三郎

(日本大)

研究要旨 滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の光線力学療法 (PDT) の良い適応を明らかにする。対象は平成 17 年 6~8 月に滲出型 AMD に対し駿河台日本大学病院眼科で PDT を行い 12 か月間経過観察を行った 118 例 118 眼。12 か月後 0.4 以上の視力が得られる、または視力改善が得られる PDT 前要因を統計的に解析した。0.4 以上の視力を得るための PDT 前要因は視力 0.4 以上 (オッズ比 15.288、 $P=0.000$) $GLD \leq 1800 \mu m$ (オッズ比 7.429、 $P=0.009$) であった。視力改善が得られる要因は視力が悪いほど (オッズ比 14.328、 $P=0.003$)、 $GLD \leq 1800 \mu m$ (オッズ比 11.925、 $P=0.003$) であった。視力 0.4 以上、 $GLD \leq 1800 \mu m$ は PDT の良い適応である。視力が悪くても病変が小型の場合には対側眼の視力や社会的条件によっては良い適応になると考えられる。

A. 研究目的

滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の中心窩脈絡膜新生血管 (CNV) に対して 2004 年 5 月光線力学療法 (PDT) が承認された。PDT の有効性については欧米では多施設無作為前向き臨床試験によって明らかにされ、それに沿ってガイドラインも作成されている。わが国の第 3 相オープン試験 (Japanese Age-related macular degeneration: JAT) では JAT の適応を満たすものは、治療開始後 1 年間は視力を保たれることが明らかにされた¹⁾。しかし、日本人の AMD は欧米のものとは病型、経過が異なり、PDT に対する反応も異なっている可能性がある。本研究の目的は滲出型 AMD の中心窩 CNV に対する PDT の良い適応を明らかにすることである。

B. 研究方法

平成 16 年 6~8 月までの 2 か月間に、駿河台日本大学病院眼科で AMD の中心窩 CNV に対して初回 PDT を受け、12 か月間経過観察できた 118 例 118 眼である。男性 75 例、女性 43 例、年齢は 48~89 歳、平均 70 歳であった。PDT は FA 所見に基づいて、病変サイズ Greatest Lineal Dimension (GLD) を決め、JAT の方法と同様の方法で行った。12 か月後に 0.4 以上の視力が得られる PDT 前要因、log MAR 視力で 0.3 以上改善する PDT 前要因を Logistic 回帰分析にてもとめた。検討した要因は、年齢、性別、PDT 前の矯正視力、GLD、病変の構成 (predominantly、classic CNV、minimally classic CNV、occult with no classic CNV、polypoidal CNV) である。

(倫理面への配慮)

PDT に関しては、目的、方法、考えられる結果、副作用を説明して同意を得た。

C. 研究結果

PDT 前視力は 0.01~0.09 29 眼 (25%)、0.1~0.5 71 眼 (69%)、0.6~0.7 7 眼 (6%) であった。GLD \leq 5400 μ m 97 眼 (82%)、5400 μ m~7000 μ m 21 眼 (18%) であった。病変は predominantly classic CNV 23 眼 (19%)、minimally classic CNV 14 眼 (12%)、occult with no classic CNV 41 眼 (35%)、polypoidal CNV 23 眼 (9%) であった。PDT の回数は平均 2.1 回で、12 か月後再治療が不要であったものは 81 眼 (78%) であった。

118 眼の平均 log MAR 視力は PDT 前 0.77、12 か月後 0.77、12 か月後に 0.4 以上の視力が得られたのは 23 眼 (19%)、視力改善は 22 眼 (21%)、不変 55 眼 (53%)、悪化 27 眼 (26%) であった。12 か月後 0.4 以上の視力が得られる PDT 前要因は視力 0.4 以上 (オッズ比 15.288、 $P=0.000$) と GLD \leq 1800 μ m (オッズ比 7.492、 $P=0.009$) であった。視力改善がえられる PDT 前要因は視力 (オッズ比 14.328、 $P=0.003$) で、視力が悪いほど改善していた。GLD \leq 1800 μ m も (オッズ比 11.925、 $P=0.003$) で関係があった。

D. 考察

JAT では ETDRS 視力表を用い 73-34 文字 (約 0.1-0.5) の視力、フルオレセイン蛍光造影で GLD \leq 5400 μ m 以下、classic CNV を含む中心窩 CNV が PDT の対象とされた¹⁾。

今回中心窩 CNV に対して PDT を行った症例

について 1 年後の成績をまとめ、日本人の AMD の良い適応について検討した。0.4 の視力は矯正すると新聞を読むことが出来、役に立つ視力である。今回の検討では病変サイズが小さいこと、視力が 0.4 以上あることが PDT 開始 12 か月後 0.4 以上の視力が得られる要因になっていた。PDT 前に視力が良いことは中心窩網膜機能が保たれていることを示しており、視機能が良いうちに治療を始めると、それを維持できる可能性が高いことを示している。しかし、0.2 以上の視力を有する人を対象として PDT がおこなわれた欧米の VIP study では、PDT 後 1 週以内に高度の視力低下が 4.9% に起こった²⁾。しかし、0.5 以下を対象とした TAP study、VAM study では 1% 以下であった³⁾⁴⁾。これらのことを総合すると、視力は 0.5 を上限とするのが良いと考えられる。GLD が小さい場合には、治療が奏効すれば、中心窩あるいはその近傍に機能のよい網膜が残るので、良い視力が得られやすいと考えられる。

視力改善の得られる治療前要因は、GLD \leq 1800 μ m 以下と視力が悪いことであった。GLD が小さいと中心窩あるいはその近傍に CNV の退縮後出血、滲出の吸収に伴いより良好な視機能を有する網膜部を確保できることが多いと考えられる。また、視力が悪いほど視力が改善しやすかった。しかし改善されても日常生活に役に立たない低視力は治療の良い適応にはならない。教室の藤田らは 0.09 の矯正視力があれば、拡大読書器によるロービジョンケアによって新聞を読むことができると報告している⁵⁾。このことから、ロービジョンケアを活用できる可能性がある場合には、0.1 に近い 0.1 未

満の視力の者も GLD が小さければ PDT の適応にして良いのではないかと考えた。

E. 結論

日常生活に有用な視力の観点から見ると PDT の良い適応は、病変サイズが小さく、視力が比較的良好な場合であった。視力の改善の観点から見ると、ロービジョンケアを行うことを前提に 0.1 未満でも病変サイズが小さければ PDT の適応になると考えた。

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

光線力学療法承認後の成績 第 44 回日本網膜硝子体学会, 大阪, 2005. 12. 2

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. Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) study Group: One-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 136: 1049-1061, 2003.
2. Verteporfin In Photodynamic Therapy Group: 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.
3. 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.
4. VAM study writing committee: Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients. *Retina* 24: 512-520, 2004.
5. 藤田京子、湯沢美都子、中村仁美 : 加齢黄斑変性癥痕期での preferred retinal locus のロービジョンエイドの選択への影響 *日眼会誌* 108 : 202-206,2004

40. 加齢黄斑変性の診断基準

高橋寛二¹⁾、小椋祐一郎²⁾、湯沢美都子³⁾、石橋達朗⁴⁾

(¹⁾ 関西医大、²⁾ 名古屋市大、³⁾ 日本大、⁴⁾ 九州大)

研究要旨 加齢黄斑変性の診断基準として、前駆病変、加齢黄斑変性、特殊病型からなる分類を行った。前駆病変として軟性ドルーゼンと網膜色素上皮異常、加齢黄斑変性として滲出型加齢黄斑変性と萎縮型加齢黄斑変性、特殊病型としてポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖に分類し、標準的実例の画像所見の選択を行った。

A. 研究目的

加齢黄斑変性は人口の高齢化によって、わが国で増加しつつある疾患であり、現在、約 40 万人以上の患者が存在すると推定されているが、統一された診断基準は現在用いられていない。本研究の目的は、わが国における標準的な加齢黄斑変性の診断基準を確立することにある。

B. 研究方法

対象は前駆期を含む加齢黄斑変性症例とその眼底写真、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、光干渉断層計の各種検査画像である。診断基準作成のため、4 名のワーキンググループで会合を持ち、まず分類を考案するとともに、標準的な眼底写真と各種検査の画像を選択し、診断基準として標準的な提示症例に値するかどうかを検討した。

C. 研究結果

加齢黄斑変性の分類を下のように考案した。

前駆病変

1. 軟性ドルーゼン*¹ (図 1)
2. 網膜色素上皮異常*² (図 2)

加齢黄斑変性

1. 滲出型加齢黄斑変性 (図 3、図 4)
 - 1) 脈絡膜新生血管*³
 - 2) 大型の漿液性網膜色素上皮剥離*⁴
 - 3) 網膜下出血および網膜色素上皮下出血
 - 4) 滲出性変化 (漿液性網膜剥離、網膜浮腫、硬性白斑)
 - 5) 線維性癒痕
2. 萎縮型加齢黄斑変性*⁵ (図 5)

特殊病型

1. ポリープ状脈絡膜血管症 (図 6)
2. 網膜血管腫状増殖 (図 7)

(付記事項)

- *¹ 軟性ドルーゼンは直径 63 μ m 以上のものが 1 個以上見られれば有意とする。
- *² 網膜色素上皮異常とは色素脱失、色素沈着、色素むら、小型の漿液性網膜色素上皮剥離 (直径 1 乳頭未満) をさす
- *³ 脈絡膜新生血管はフルオレセイン蛍光眼底造影でクラシック型 (図 3)、オカルト型 (図 4)、混合型に分類する。
- *⁴ 大型の漿液性網膜色素上皮剥離とは直径 1 乳頭径以上のものをいう。
- *⁵ 萎縮型加齢黄斑変性は、
 - ①境界鮮明な、
 - ②脈絡膜血管が透見でき

る網膜色素上皮の地図状萎縮を伴う。

上記全般：上記の病変の存在部位は中心窩を中心とする直径 3000 μ m 以内の領域にみられるものとする。

以上の各病変について、最も標準的と思われる眼底写真とフルオレセイン蛍光眼底造影所見、インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見、光干渉断層計所見を選択し、標準的提示症例とした。

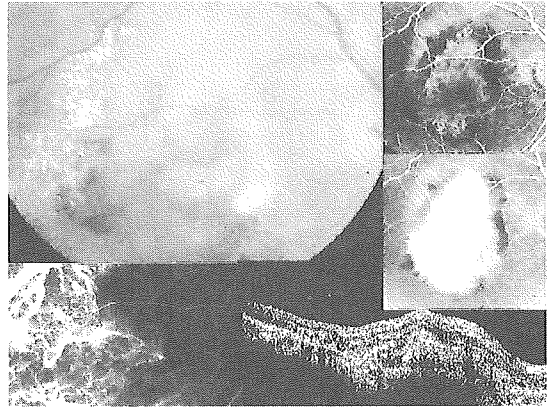


図3 滲出型加齢黄斑変性(クラシック型)

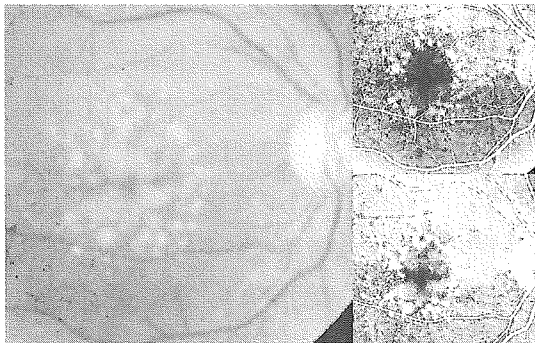


図1 軟性ドレーゼン

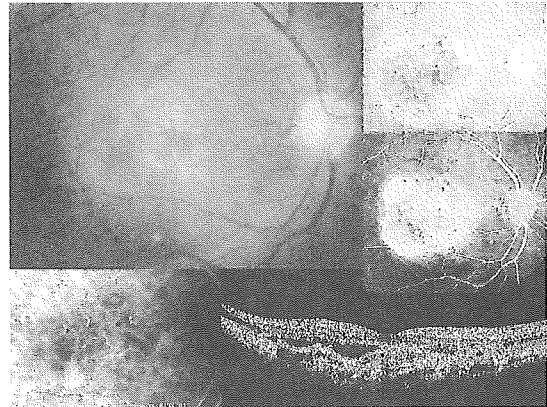


図4 滲出型加齢黄斑変性(オカルト型)

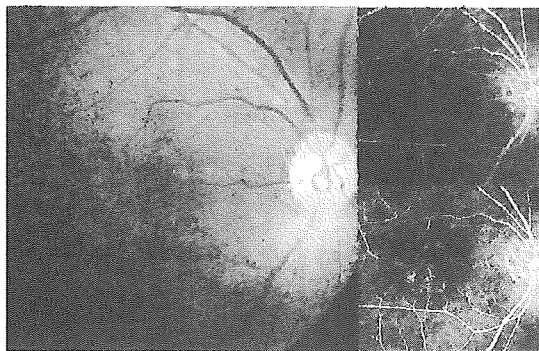


図2 網膜色素上皮異常

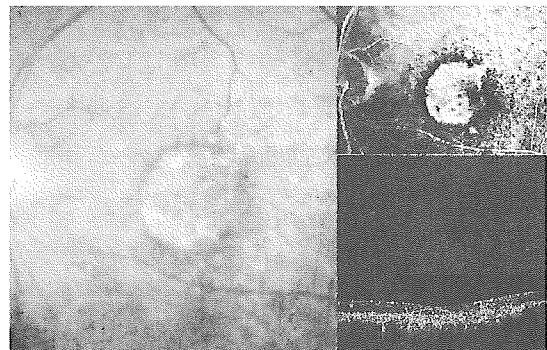


図5 萎縮型加齢黄斑変性

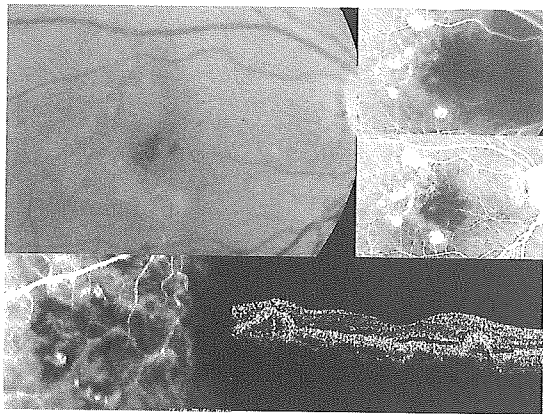


図6 ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)

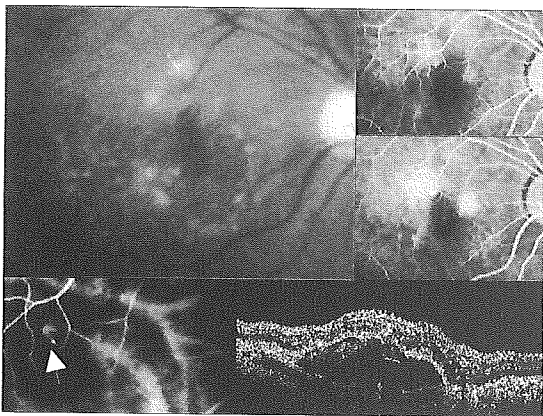


図7 網膜血管腫状増殖(RAP)

D. 考察

加齢黄斑変性に対して、近年種々の新しい治療が出現し、正確な治療適応決定と治療評価のために診断の重要性が増している。加齢黄斑変性の診断基準については過去の研究班で平成4年に診断の手引き¹⁾が作成されたが、暫定基準案として記載されているにとどまり、それからすでに10年以上が経過した。その後、加齢黄斑変性に関連する新しい疾患概念が生じ²⁾、さらに患者数の増加もあって多くの臨床、基礎研究がなされるようになった。しかし、疾患の捉え

方と診断は研究者によってなお隔たりがみられ、統一された基準での診断が望まれる。今回、本研究班において加齢黄斑変性診断基準ワーキンググループとして4名の専門家が検討を行い、加齢黄斑変性の新しい分類案を作成した。

加齢黄斑変性の分類としては、国際加齢黄斑症疫学調査グループによって1995年に報告された加齢黄斑症および加齢黄斑変性に関する国際分類とグレードシステムがある³⁾。この分類では前駆病変を早期加齢黄斑症としてドルーゼン、網膜色素上皮異常とし、後期加齢黄斑症、すなわち加齢黄斑変性を乾性加齢黄斑変性（地図状萎縮）と新生血管型加齢黄斑変性に分類しており、今回我々が作成した分類は基本的にこの分類の概念を踏襲したものである。ただし、加齢黄斑症という言葉は紛らわしいので用いず、単に前駆病変と呼び、加齢黄斑変性を滲出型と萎縮型という用語を用いて2大別した。また、近年、滲出型加齢黄斑変性の疾患範疇に入る新しい疾患概念として多数報告されるようになったポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖を特殊病型として分類した。付記事項として、軟性ドルーゼンの大きさは国際分類での軟性ドルーゼンのグレードの最小サイズである直径 $63\mu\text{m}$ 以上とした。また、漿液性網膜色素上皮剥離については大きさ1乳頭径未満の小型のものと1乳頭以上の大型のものに分け、大型のものがみられれば、それ自体で滲出型に分類されるとした。さらに、脈絡膜新生血管については従来フルオレセイン蛍光眼底造影で用いていた用語を一般化し、日本語表記でクラシック型、オカルト型、両者が存在する混合型に分類した。今後、

これらの用語についてはさらに詳細な細部にわたる記述の検討を要すると思われる。

maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 39: 367-374, 1995.

E. 結論

わが国における加齢黄斑変性の診断基準として分類案を作成し、標準的な実例の画像所見の選択提示を行った。

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

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. 松井瑞夫 他: 老人性円板状黄斑変性症診断の手引き、厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班、平成4年度、1992
2. Yannuzzi LA 他: 滲出型加齢黄斑変性の疾患概念の拡大. *臨床眼科* 59: 312-325, 2005.
3. The international ARM epidemiological study group: An international classification and grading system for age-related

滲出型加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管 —蛍光眼底造影所見上の分類：クラシック型とオカルト型—

*Fluorescein Angiographic Classification of Choroidal Neovascularization in
Exudative Age-Related Macular Degeneration —Classic CNV and Occult CNV—*

高橋寛二*

はじめに

滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の脈絡膜新生血管 (CNV) はフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) によって, classic CNV, occult CNV の2つのタイプに分類される (表1). この分類は, AMD の病態, 診断のみならず, 治療の成否に直結する非常に重要な分類である. 特に最近では, AMD の治療としてわが国でも導入直前の光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) の施行に伴って, この分類の重要性が再認識されるようになった. 本稿では, この分類の定義に基づいて典型例を示し, 分類の基本となる所見について解説するとともに, 造影所見の読影に関する臨床上の注意点について述べる.

I 分類の出所は?

1991年, Macular Photocoagulation Study (MPS) グループは, AMD に対する黄斑光凝固スタディの治療と評価のためのガイドラインとして classic CNV, occult CNV の定義を行った¹⁾. これは, AMD の中心窩下新生血管に対してレーザー光凝固を行う際, どのようにFA所見を読み, どのように評価するかを説明した報告であった. その後, アメリカのBresslerらを中心とするグループで, この用語はAMDのFA所見を表すスタンダードとして用いられてきたが, 最近になってAMDに対してPDTが欧米で臨床に多用されるに伴って, 光感受性物質であるベルテポルフィンを用いたPDTのためのガイドラインがPDT Study Group (TAPおよびVIP Study

表1 脈絡膜新生血管のFA 蛍光造影所見の基本的分類

Classic CNV	
Occult CNV	<ul style="list-style-type: none"> — Fibrovascular pigment epithelial detachment (線維血管性色素上皮剥離) — Late-phase leakage of undetermined source (起源不明の後期漏出病巣)

Group) によって2002年に発表された²⁾. またつい最近, 同じグループから, PDTを行う際のFA所見の評価と治療のためのガイドラインが発表された³⁾. これらの文献のなかで, 以下に述べる classic CNV, occult CNV に関する定義がくり返し解説されている.

II CNVを表す用語の問題

Classic CNVとoccult CNVの定義は, あとに詳しく述べるが, 注意しておかなければならないのは, この用語はあくまでもFA所見上の用語であり, 他の分類のCNVを表す用語と混同してはならないということである. たとえば, CNVの病理の分類として, Gassによる分類1型(色素上皮下新生血管), 2型(網膜下新生血管)⁴⁾が有名であるが, これは網膜色素上皮とCNVとの位置関係を表す用語であって, FA所見上の classic CNV, occult CNV という用語と混同して使用してはならない. 実際は, classic CNV ≡ Gass分類2型, occult CNV ≡ Gass分類1型であるが, classic, occult という用語は, FA所見を表すときにのみ用いるべきである. また, CNVの境界のみに着目して well-demarcated CNV,

* Kanji Takahashi: 関西医科大学眼科学教室

[別刷請求先] 高橋寛二: 〒580-8507 守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室

poorly-demarcated CNV という呼び名が用いられることがあるが、この分類は CNV の周囲 360° の境界がどのように FA でみえるかを重視しており、周囲の健常網膜と比べてくっきり鑑別できるのは前者、できないのは後者と定義されている。すなわち、出血などで明瞭に 360° の境界が区別できないものは classic CNV であっても poorly-demarcated CNV ということになり、必ずしも well-demarcated CNV = classic CNV, poorly-demarcated = occult CNV ではないことに注意すべきである³⁾。

III Classic CNV とは (典型例: 図 1)

Classic CNV は、漏出血管としての CNV の特徴を明瞭に示す古典的な新生血管である。すなわち、classic CNV は以下のような造影所見を示す CNV であると定義されている¹⁻³⁾。

- ① 造影早期に境界鮮明で均一な強い過蛍光を示す。
- ② 造影早期から旺盛な蛍光漏出を示す。
- ③ 造影中期～後期にかけて旺盛な進行性の蛍光漏出がある。特に蛍光漏出が強いものでは、漏出した蛍光色素はしばしば網膜下あるいは網膜内に拡散し、造影早期に確認できた CNV の境界を越えて蛍光漏出が拡大する。
- ④ CNV 周囲に低蛍光 (dark rim) がみられることがある。
- ⑤ 新生血管の網目模様が直接造影されることがある。

上にあげた④、⑤は必須条件でなく、①～③が最重要である。すなわち、⑤の網目模様の検出は、若年者に見られる特発性脈絡膜新生血管などで多くみられ、AMD ではみられることはかえって少ないとされている。また、網膜色素上皮萎縮の強い、一部の occult CNV の造影早期にも網目が検出されることがあるので、網目模様の検出は必ずしも classic CNV に特異的なものではない。

以上のような造影所見の特徴は、classic CNV が主として網膜色素上皮 (RPE) の上に発育した CNV (網膜下新生血管あるいは Gass 分類 2 型 CNV) であり、CNV が網膜下に RPE のバリアーの影響を受けない裸の状態が存在するために生まれると考えられる。

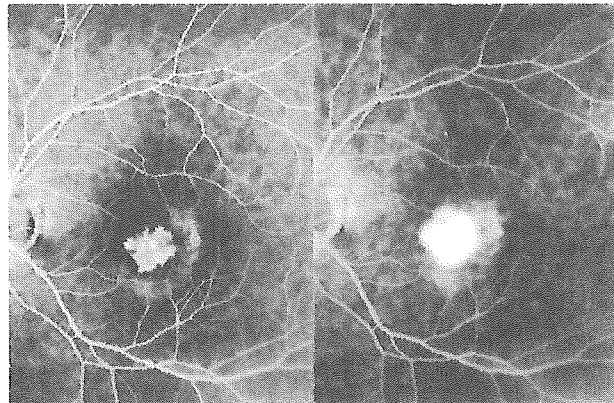


図 1 Classic CNV の典型例

中心窩下に造影早期 (左: 25 秒) から境界明瞭な強い過蛍光が出現し、造影の早い時期から新生血管の輪郭を越えて旺盛な蛍光漏出がみられる (右: 1 分 24 秒)。この例では新生血管の網目、周囲の低蛍光輪が造影早期に認められる。新生血管の耳側の軽い顆粒状過蛍光は網膜下の滲出によって生じた二次的な網膜色素上皮障害による (以下、図はすべて左が造影早期、右が造影後期を示す)。

IV Occult CNV とは

Occult CNV は、上に述べた classic CNV の定義を満たさない、不明瞭な新生血管であり、RPE の下に隠れているため RPE のバリアーの影響を受け、存在範囲、蛍光漏出とも不明瞭であるという特徴を示す。前述のガイドラインによって、occult CNV は線維血管性網膜色素上皮剝離 (fibrovascular pigment epithelial detachment) と起源不明の後期漏出病巣 (late-leakage of undetermined source) の 2 つのタイプに分類されている。おのおのの定義は以下のようである¹⁻³⁾。

1. 線維血管性色素上皮剝離 (fibrovascular pigment epithelial detachment: FVPED, または fibrovascular detachment of the RPE) (典型例: 図 2)

このタイプは RPE 下に線維化を伴った CNV がマウンド状に隆起して充満した状態で存在している色素上皮下新生血管 (Gass 分類 1 型 CNV) の一つのタイプである。

- ① 立体蛍光造影で観察すると、病巣部には RPE の不規則な隆起が認められる。これは通常漿液性網膜色素上皮剝離にみられるような境界明瞭な高いドーム状隆起ではないことが多い。



図2 Occult CNV, 線維血管性色素上皮剥離 (FVPE) の典型例
造影早期 (左: 31秒) には中心窩下には低蛍光の領域がみられる。造影後期 (中: 2分12秒, 右: 4分34秒) には顆粒状過蛍光が増強し, さらに緩慢な蛍光漏出が生じている。病巣には隆起が認められる。

② 造影早期には隆起した領域に強い過蛍光はみられない。ただし、「病巣」を覆うRPEのメラニン色素が少なくなり萎縮に陥っている場合は強い過蛍光がみられることがある。

③ 造影1~2分,あるいはもう少し早期に顆粒状 (granular pattern) あるいは点刻状 (stippled pattern) の過蛍光が出現する。

④ 造影後期には顆粒状の過蛍光が増強し,造影10分までに持続的な組織染や,過蛍光領域の境界を越える緩慢な蛍光漏出がみられる。

⑤ 以上のような過蛍光領域の境界は明瞭であることも不明瞭であることもある。FVPEの周囲に顆粒状の過蛍光がみられると境界は不明瞭になる。

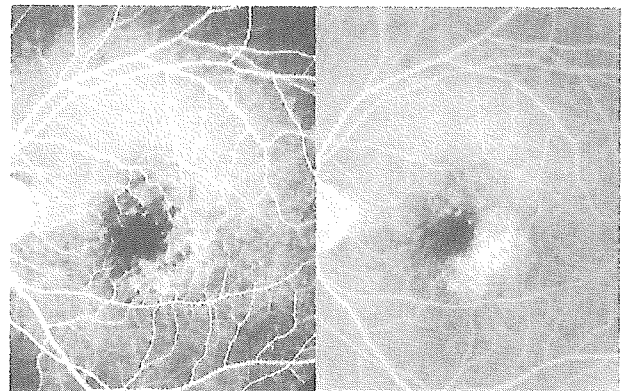


図3 Occult CNV, 起源不明の後期漏出病巣 (late-phase leakage of undetermined source) の典型例

造影早期 (左: 19秒) には中心窩を囲んで軽い過蛍光がみられる。造影後期 (右: 6分20秒) になって, RPEレベルの点状過蛍光が明らかになり, そこから滲むような緩慢な蛍光漏出が生じている。境界は不明瞭。

2. 起源不明の後期漏出病巣 (late-phase leakage of undetermined source) (典型例: 図3)

このタイプは最も不明瞭な occult CNV であり, 網膜色素上皮下に薄い新生血管膜が広がっている状態で, やはり, 色素上皮下新生血管 (Gass分類1型CNV) の一つのタイプである。以下のような定義がなされている。

① 造影早期には蛍光漏出源は不明である。

② 造影後期 (2~5分) になってはじめてRPEレベルの小斑点状あるいは点状の過蛍光がみられる。

このパターンは classic CNV とも FVPE とも異なるが, 一部 FVPE にみられるパターンに似ている。ただし, このタイプでは RPE の隆起は伴わないか, あってもごくわずかである。

③ 蛍光漏出はわずかであるが, 造影10分までに網膜下への斑紋状の蛍光漏出がみられる。これが late-phase leakage の語源である。

④ 大部分の症例で境界は不明瞭である。

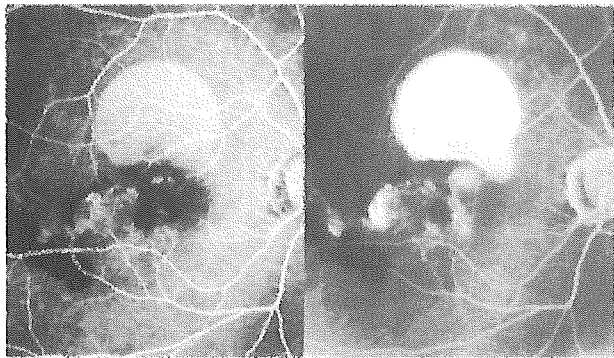


図4 Occult CNV, 漿液性色素上皮剝離を伴った例
中心窩周辺に軽い顆粒状の過蛍光を示す occult CNV と出血によるブロックがみられ、造影後期には緩慢な色素漏出をきたしている。その上方に境界明瞭で、均一な強い過蛍光を示す漿液性色素上皮剝離がみられる。漿液性色素上皮剝離は、FVPED とは明らかに造影像が異なる。

V CNV の境界を不明瞭にする造影所見

以上のような分類の大前提となる基本所見に加えて、CNV 内およびその周囲にはその境界を不明瞭にするさまざまな随伴所見が合併しやすい。それには低蛍光によるものと過蛍光によるものがある。造影上低蛍光を呈するものとして、①出血、②色素沈着、③線維組織、④瘢痕組織があり、過蛍光を呈するものとして、①漿液性網膜色素上皮剝離 (serous PED)、②線維組織の組織染がある。Serous PED は、FVPED と異なり、平滑で規則的な RPE のドーム状隆起であり、造影所見では完全に均一な強い過蛍光を示し、造影後期になってもその過蛍光の境界は線を引いたように明瞭である (図4)。一方、FVPED では、過蛍光は弱く、不均一で、顆粒状、まだら状であり、境界不明瞭であることが特徴である。このため、両者の鑑別は容易である。

VI PDT 用の分類

臨床では、以上に述べたような、単純な classic CNV あるいは occult CNV ばかりでなく、両者が混合した病巣 (mixed CNV) が多くみられる。このため、実際に多数の臨床例の治療を行う際にはこのような mixed CNV の分類が重要になってくる。PDT は、当初は classic CNV の閉塞を狙って開発された治療法であったので、その治

表2 PDT のための CNV 造影像の分類
〔病巣〕の定義は本文参照)

Classic only CNV	: 「病巣」中 classic CNV が 100 %
Predominantly classic CNV	: 「病巣」中 classic CNV が 50 % 以上
Minimally classic CNV	: 「病巣」中 classic CNV が 50 % 未満
Occult with no classic CNV	: 「病巣」中 classic CNV が 0 %

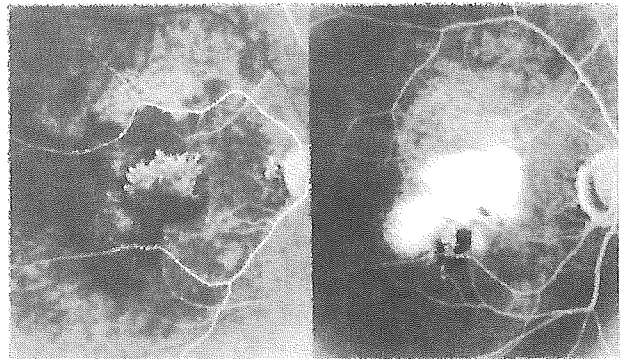


図5 Predominantly classic CNV の典型例

中心窩下に造影早期に網目状過蛍光を示し、早い時間から旺盛な蛍光漏出を示す classic CNV があり、その下方に出血によるブロック、耳下側に顆粒状過蛍光を示す occult CNV がある。出血を含めた「病巣」全体からみても、classic CNV の面積が 50 % を超えているので predominantly classic CNV と判定できる。

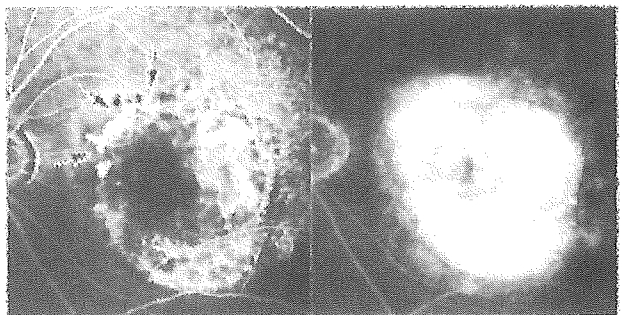


図6 Minimally classic CNV の典型例

中心窩下に 3 乳頭径大の occult CNV (FVPED) がみられるが、その鼻上側に造影早期から強い網目状過蛍光を示し、旺盛な蛍光漏出を示す classic CNV の部 (矢印で囲んだ部分) がある。「病巣」全体の大きさからいって classic CNV の面積は明らかに 50 % 未満であり、minimally classic CNV と判定できる。

療ガイドラインでは、「病巣 (lesion)」中に classic CNV をどれだけ含むかを基準として分類が行われている。すなわち、PDT のガイドラインでは、classic CNV のみからなるものを classic only CNV (pure classic CNV)、

「病巣」中に classic CNV を 50% 以上含むものを predominantly classic CNV (図 5), 50% 未満であるものを minimally classic CNV (図 6), classic CNV をまったく含まないものを occult with no classic CNV (図 2~4) と分類している。ただし、ここで言う「病巣」には定義があり、① classic CNV, ② occult CNV, ③ 出血, ④ serous PED, ⑤ 蛍光ブロックを示す色素沈着, 瘢痕, 線維組織などの 5 つの構成要素をすべて含んだものを「病巣」と規定していることに注意を要する。これは、PDT では CNV を含む可能性のある部位すべてを含んでレーザー照射を行うためである。それぞれの mixed CNV の所見としては、先に述べた classic CNV あるいは occult CNV の所見が一つの「病巣」内に混在してみられるわけであるが、基本パターンの読影を身につければ、その応用編として mixed CNV の読影はそれほどむずかしいものではない。

VII 光凝固後再発 CNV 症例の造影像

レーザー光凝固後の再発の場合にも、classic CNV が再発する場合と、occult CNV が再発する場合がある。再発 CNV は、造影所見はそれぞれ先に述べたような特徴をもち、通常はレーザー凝固瘢痕の周囲にみられることが多い。再発 classic CNV は、多くは凝固瘢痕内に栄養血管をもち、そこから健常部網膜、それも多くは中心窩側に向かって発育することが多い(図 7)。このような凝固瘢痕内の栄養血管は、しばしば FA でも、造影のごく早期に検出される。また、occult CNV の再発部は、凝固瘢痕周囲に顆粒状の過蛍光領域を示す(図 8)。再発 occult CNV も、凝固瘢痕内に栄養血管をもち、その周囲に発育することが多いが、この栄養血管はインドシアニングリーン蛍光造影(ICG 造影)を用いないと検出しにくい。

VIII 第 3 のタイプ, polypoidal CNV

Uyama ら⁵⁾, Yannuzzi ら⁶⁾ はポリブ状脈絡膜血管症(PCV)における異常血管を polypoidal CNV とよんで、classic CNV, occult CNV と並ぶ第 3 の CNV のタイプとして取り扱っている。PCV はわが国でかなり頻度の高い疾患であり、広義の AMD のなかでその頻度は 20

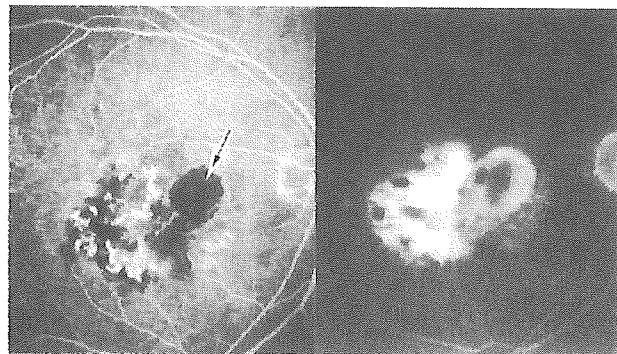


図 7 光凝固後の predominantly classic CNV 再発例
矢印の部位に光凝固の瘢痕があり、そこから中心窩を越えて耳側まで、明らかな網目状で強い蛍光漏出を呈する classic CNV が発育している。出血によるブロックがところどころにみられる。

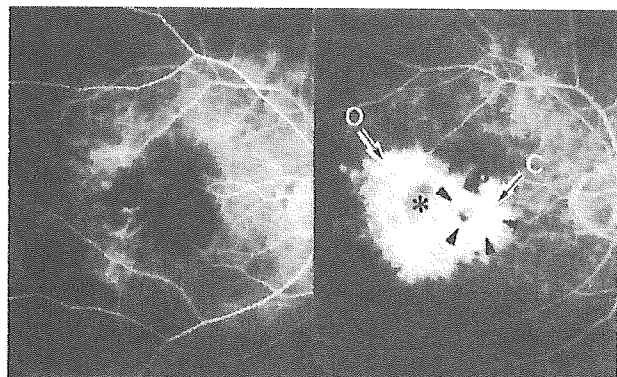


図 8 光凝固後の minimally classic CNV 再発例
*の部位に光凝固の瘢痕があり、その耳側には顆粒状の過蛍光を呈する occult CNV (O), 鼻側に旺盛な蛍光漏出を呈する classic CNV (矢頭で囲んだ C の部) がみられる。Classic CNV の上方には出血によるブロックがみられる。出血、瘢痕を含む「病巣」全体からみて classic CNV の面積は 50% 未満であるので minimally classic CNV と判定できる。

~50%, あるいはそれ以上を占めるとされている。また PCV は狭義の AMD (新生血管型 AMD) とは自然経過と予後が異なり、経過観察、治療を行う際に両者の鑑別は重要であるので、その鑑別点についてここで触れておく。なお、この polypoidal CNV の定義については、前述のガイドライン¹⁻³⁾ のなかでまったく触れられていないので注意を要する。PCV は基本的に網膜色素上皮下の病変であり、FA だけを見て PCV と診断することは容易ではないと思われる。すなわち、前述のガイドラインでは、PCV は多数の症例が occult CNV として読影されている

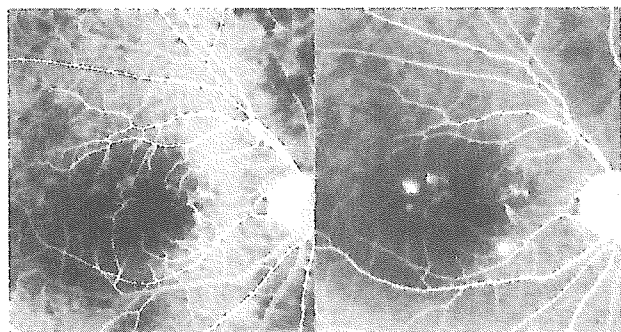


図9 Polyopoidal CNVの典型例

中心窩下に早期から顆粒状の過蛍光がみられ、造影後期にはその周辺部に結節状の過蛍光が多数みられる。一部に軽い蛍光漏出を示すものもある。

はずである。PCVの診断にはもちろんICG造影所見が必須であるが、FA所見にも特徴がある。すなわち、PCVのFAの典型的パターンでは、網膜色素上皮萎縮を示す顆粒状過蛍光の辺縁部に結節状の過蛍光がみられる(図9)。PCVでは、中央の顆粒状過蛍光部は扁平で、造影後期になっても蛍光漏出を示さず、辺縁部の結節状過蛍光は蛍光漏出を示すもの(hot spot)と示さないものがある。ICG造影では中央の顆粒状過蛍光の部に異常血管網、辺縁部の結節状過蛍光の部にはポリープ状病巣が検出される。通常のoccult CNVとの鑑別には、hot spotの有無(あるのはPCV、ないのは通常のoccult CNV)と顆粒状過蛍光部からの蛍光漏出の有無(あるのは通常のoccult CNV、ないのはPCV)が重要である。

IX タイプ別頻度は?

さて、このように新生血管の造影を分類した場合、実際のAMDでは各タイプがどのくらいの頻度があるのだろうか? フランスのCoscasらのグループ⁷⁾は自覚症状発現1カ月以内の発症早期のAMD 252例269眼のFA像を検討し、classic CNVが36%、occult CNV(mixed CNVを含む)が64%であったと報告している。さらに、occult CNVのなかでは、FVPEDが26%、FVPEDでなかったものが38%みられたとし、mixed CNVの頻度は9%であったとしている。人種差があり、またPCVはoccult CNVのなかに含まれていると予想され、わが国での頻度とは異なるものと思われるが、

AMDにさまざまな治療法が現れ、治療方法によって対象になるタイプが分けられるようになった現在、治療戦略を考えるうえで、classic 3割、occult 6割というおおよその頻度は重要である。

X FA読影のむずかしさ

以上のように統一した定義のもとで読影を行ったとしても、読影者によって、あるいは同じ読影者のなかでも読影するときによって判定が異なる場合がある^{3,8,9)}。これがFA読影のむずかしい点である。このむずかしさについて、PDTを行うAMD患者のCNVの造影所見について、どれくらい読影者間あるいは同一読影者で読影所見が一致するかをκ係数(0は一致なし、1.0は完全一致)で調べた報告がある。Holzらは、異なる読影者間でのκ係数は 0.40 ± 0.05 、同一読影者でのκ係数(再現性)は 0.64 ± 0.11 であったと報告している⁹⁾。このようなことを考えると、読影のトレーニングと統一化がどれほど重要であるかがよくわかる。

おわりに

以上、AMDにおけるFA所見上のCNVの分類について述べたが、AMDのFA所見の読影にはトレーニングが重要であり、いつも一定して同じ読みができるようにする必要がある。特に、わが国ではPDTの臨床導入直前の段階であり、PDTを行おうとする眼科医にとって、この分類はますます重要性を増してくるものと思われる。

文 献

- 1) Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 109: 1242-1257, 1991
- 2) Verteporfin roundtable 2000 and 2001 participants, treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators, and verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators: Guidelines for using verteporfin (Visudyne®) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 22: 6-18, 2002
- 3) Treatment of Age-Related Macular Degeneration with

-
- Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups : Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin. Fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment — TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* **121** : 1253-1268, 2003
- 4) Gass JD : Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* **118** : 285-298, 1994
 - 5) Uyama M, Matsubara T, Fukushima I et al : Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* **117** : 1035-1042, 1999
 - 6) Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS et al : Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **117** : 1503-1510, 1999
 - 7) Haddad WM, Coscas G, Soubrane G : Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **86** : 663-669, 2002
 - 8) Kaiser RS, Berger JW, Williams GA et al : Variability in fluorescein angiography interpretation for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Retina* **22** : 683-690, 2002
 - 9) Holz FG, Jorjick J, Schutt F et al : Agreement among Ophthalmologists in evaluating fluorescein angiograms in patients with neovascular age-related macular degeneration for photodynamic therapy eligibility (FLAP-Study). *Ophthalmology* **110** : 400-405, 2003
-

ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準

日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会

Criteria for Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Japanese study group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy

日本眼科学会雑誌 109 (7) : 417—427, 平成17年
Nippon Ganka Gakkai Zasshi 109(7) : 417—427, 2005

ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準

日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会

要 約

眼底検査とインドシアニングリーン蛍光造影(IA)検査所見を基にポリープ状脈絡膜血管症の診断基準を作成した。

確実例：以下のいずれかの項目を満たすものとする。

1. 眼底検査で橙赤色隆起病巣を認める。2. IA で特徴的なポリープ状病巣を認める。

不確実例：以下のいずれかの項目を満たすものとする

る。1. IA で異常血管網のみを認める。2. 再発性の出血性・漿液性網膜色素上皮剝離を認める。(日眼会誌 109 : 417-427, 2005)

キーワード：ポリープ状脈絡膜血管症, 診断基準, 橙赤色隆起病巣, ポリープ状病巣

Criteria for Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Japanese study group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Abstract

Diagnostic criteria for polypoidal choroidal vasculopathy were proposed as follows on the basis of fundus examination and/or indocyanine-green angiographic(IA) findings.

Definite cases meet at least one of the following criteria : 1. Protruded orange-red elevated lesions are observed by fundus examination. 2. Characteristic polypoidal lesions are seen in IA findings.

Probable cases meet at least one of the follow-

ing criteria : 1. Only an abnormal vascular network is seen in IA. 2. Recurrent hemorrhagic and/or serous detachments of the retinal pigment epithelium are observed.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 417-427, 2005)

Key words : Polypoidal choroidal vasculopathy, Diagnostic criterion, Orange-red elevated lesion, Polypoidal lesion

I 緒 言

ポリープ状脈絡膜血管症は脈絡膜レベルの異常血管網とその先端のポリープ状病巣から成る特異な疾患であり、インドシアニングリーン蛍光造影所見は診断に有用である。その典型所見は造影早期には脈絡膜レベルに樹枝状の血管網が造影され、その先端にポリープ状の過蛍光がみられるものであり、特徴的である²⁾。また、ポリープ状病巣に一致して眼底検査では橙赤色隆起病巣が観察される³⁾。最近では光干渉断層計の有用性も報告されている。一般的に診断は眼底で見られるポリープ状病巣、確定診断はインドシアニンググリーン蛍光造影所見で行われる。しかし、インドシアニンググリーン蛍光造影のポリープ状病巣、異常血管網、眼底の橙赤色隆起病巣のすべてが揃って認められることは少ない。そのため診断には曖昧な点があり、研究者間でも統一見解が得られて

いない。我々は厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班としてポリープ状脈絡膜血管症の診断基準を作成した⁴⁾。診断基準については研究会のメンバーである吉村からも提案がなされている⁵⁾。今回、診断基準を再考し、臨床、研究に有用なポリープ状脈絡膜血管症の診断基準を完遂したので報告する。

II 方 法

2002年7月~2003年12月の間に日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会の会員で6回の会合を持ち、ポリープ状脈絡膜血管症およびその疑い症例の眼底写真とインドシアニンググリーン蛍光造影写真を対比して検討し、その結果に基づいて平成15年度網膜脈絡膜萎縮症調査研究班の研究報告書にポリープ状脈絡膜血管症の診断基準を提案した⁴⁾。今回、再考し、ポリープ状脈絡膜血管症診断基準を完遂した。

別刷請求先：101-8309 千代田区神田駿河台1-8-13 駿河台日本大学病院眼科 湯沢美都子
(平成16年5月20日受付, 平成16年11月25日改訂受理)

Reprint requests to : Mitsuko Yuzawa M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan

(Received May 20, 2004 and accepted in revised form November 25, 2004)