

14. 網膜血管腫状増殖に対する

トリアムシノロン後部テノン嚢下注入併用光線力学療法

風戸陽子、森隆三郎、川村昭之、湯沢美都子
(日本大)

研究要旨 網膜血管腫状増殖 (RAP) の stage II b・III に対するトリアムシノロン (TA) 後部テノン嚢下注入併用光線力学療法 (PDT) の有効性について検討した。対象は駿河台日本大学病院眼科にて RAP と診断され、初回治療から TA (20mg) 後部テノン嚢下注入と PDT の併用療法を行った 7 例 7 眼 (男性 3 例、女性 4 例、平均年齢 83 歳、stage II b 2 眼、stage III 5 眼) である。PDT の前後 2 週間以内に TA を投与し、術後 3 か月に活動性が認められた症例に対しては再治療を行った。術後 6 か月の視力、滲出性変化、新生血管の大きさについて術前と比較した。術前視力は 0.06~0.6 (相乗平均視力 0.27) で、術後 6 か月の視力は 0.08~0.5 (相乗平均視力 0.22) であった。6 眼 (86%) で視力は維持され、1 例 (14%) で悪化した。滲出性変化は 5 眼では消失したが、新生血管は残存した。TA 併用 PDT は、短期的には滲出性変化の軽減、視力維持に有効であった。新生血管は残存するので長期の経過観察が必要である。

A. 研究目的

網膜血管腫状増殖 (RAP) は光線力学療法 (PDT) 単独には抵抗する難治性の疾患である¹⁾。以前より加齢黄斑変性に対し、トリアムシノロン (TA) 併用 PDT は PDT 単独より効果があると報告されている²⁾。目的は RAP の stage II b・III に対する TA 後部テノン嚢下注入併用 PDT の短期の有効性について検討することである。

B. 研究方法

対象は駿河台日本大学病院で RAP stage II b 及び III と診断し、初回治療から TA 後部テノン嚢下注入と PDT の併用療法を行った 7 例 7 眼である。男性 3 例、女性 4 例、平均年齢 83±3.3 歳 (77-87 歳)、Yannuzzi

らによる分類³⁾では新生血管が網膜下腔に達し網膜色素上皮剥離 (PED) を伴う stage II b が 2 眼、新生血管が網膜色素上皮下に進展し、脈絡膜新生血管 (CNV) を認める stage III が 5 眼あった。病変最大径 (GLD) の平均は 4043±1186 μm (3200-5800 μm) であった。方法は TA20mg を後部テノン嚢下注入し、PDT はその前後、2 週間以内に施行した。術前と術後 3 か月おきに視力、検眼鏡検査、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)、光干渉断層検査 (OCT) を行い、術後 3 か月に活動性がある場合は再治療を行った。術後 6 か月の視力、滲出性変化、新生血管の大きさについて術前と比較した。滲出性変化は OCT にて嚢胞様黄斑浮腫

(CME)、滲出性網膜剥離 (SRD)、PED について評価し、新生血管は FA・IA にて網膜内及び網膜下新生血管と CNV に分け、大きさの変化を検討した。

C. 研究結果

術後 6 か月で治療回数は 1 回が 4 眼、2 回が 3 眼であった。視力は術前 0.06~0.4 (相乗平均視力は 0.26)、術後 6 か月では 0.08~0.5 (相乗平均視力 0.22) であった (図 1)。LogMAR 視力で 0.3 以上の変化を改善または悪化とすると 6 眼 (86%) で不変、1 眼 (14%) で悪化した。滲出性変化については術前は全例で CME・SRD・PED を認めたが、術後 6 か月では CME は消失 4 眼、残存 3 眼、SRD は消失 5 眼、残存 2 眼、PED は消失 5 眼、残存 2 眼であった。網膜内及び網膜下新生血管については stage II b の 2 眼では縮小 1 眼、拡大 1 眼、stage III の 5 眼では縮小 1 眼、不変 4 眼であった。CNV については stage III の 5 眼で縮小 1 眼、不変 4 眼であった。

症例	病期	術前	術後6か月
1	stage II b	0.4	0.5
2	stage II b	0.2	0.2
3	stage III	0.4	0.4
4	stage III	0.6	0.5
5	stage III	0.06	0.09
6	stage III	0.4	0.08
7	stage III	0.2	0.15
相乗平均視力		0.26	0.22

表 1 視力の変化

代表症例。77 歳女性、術前矯正視力 0.6。黄斑部に多発するドルーゼンと中心窩上鼻側に網膜内出血とその周囲に淡い白色病変を認める (図 1 上段白矢印)。OCT では網膜浮腫 (図 1 大矢頭)、PED (図 1 小矢頭) を認め、CNV は隆起した網膜色素上皮下の高反射 (図 1 下段矢印) として認められる。FA では白色病変部に一致して蛍光漏出があり、網膜下の新生血管を認める。また FA 早期で低蛍光を示す PED も認める (図 2 矢頭)。FA 早期の中心窩鼻側の過蛍光は後期にかけて増強し、occult CNV が示唆される (図 2 上段点線)。IA 早期では新生血管と吻合する流入血管 (図 2 A) と流出血管 (図 2 B) が認められた。後期で低蛍光を示す PED 内の過蛍光は CNV を示し (図 2 下段点線)、RAP stage III と診断した。

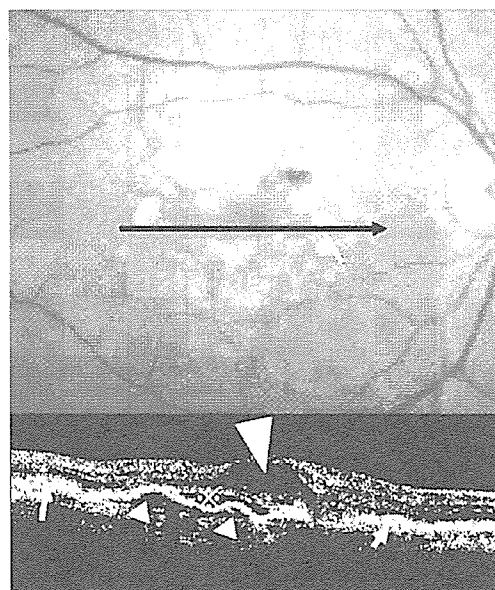


図 1 術前眼底写真・OCT

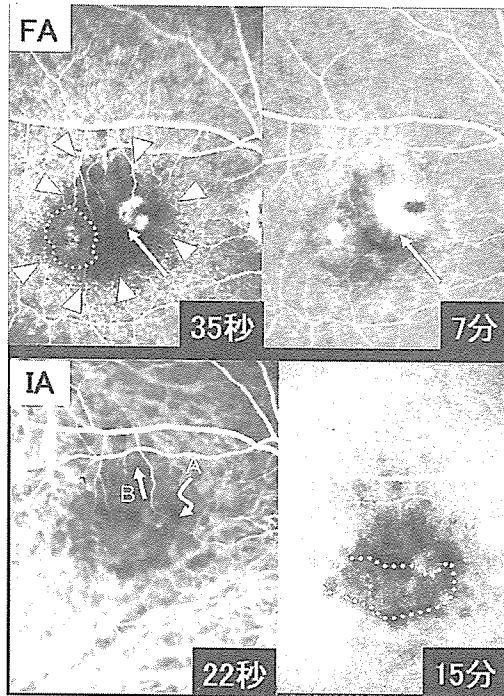


図 2 術前 FA・IA

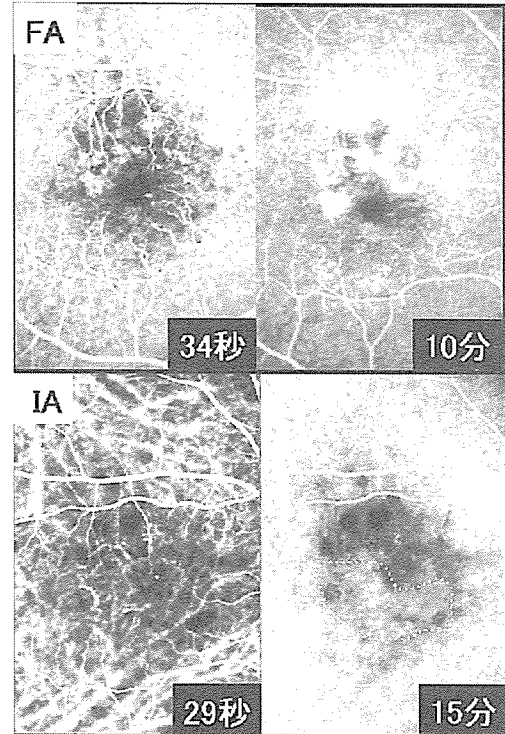


図 4 術後 6 か月 FA・IA

術後 6 ヶ月では網膜出血は消失、OCT でも CME・SRD・PED などの滲出性変化は消失していた (図 3)。FA では網膜内病変からの蛍光漏出は認められなかった (図 4 上段)。IA では中心窩下方の CNV を示唆する過蛍光が残存していた (図 4 下段点線)。

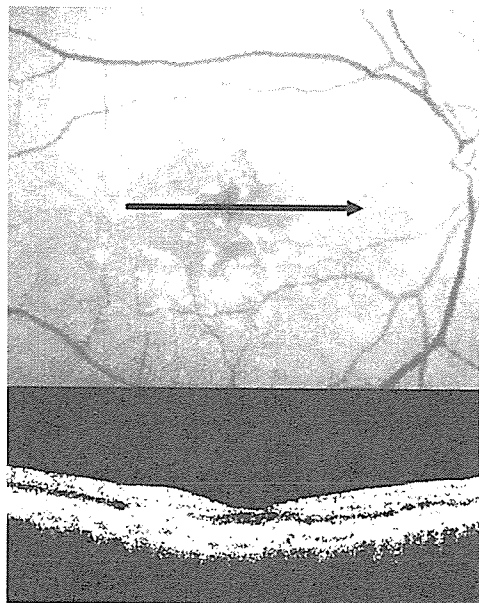


図 3 術後 6 か月眼底写真・OCT

D. 考察

Freund らは RAP に対し TA 硝子体注入併用 PDT を施行し、6 及び 12 か月後の視力は 89% で改善・維持されたと報告した⁴⁾。Boscia らは RAP に対する PDT 単独療法を施行し、38.5% で視力は維持されたものの、61.5% で悪化したと報告している¹⁾。筆者らの結果でも術後 6 か月で 7 眼中 6 眼 (86%) に視力改善・維持を認めており、Freund らの報告⁴⁾と同様に、TA 併用 PDT は PDT 単独療法より効果があることが示された。今回の症例は Freund らの症例よりもⅢ期症例の割合が多く、TA は硝子体注入だけでなく、後部テノン嚢下注入でも効果があると考えられる。TA は抗炎症作用と抗新生血管作用を持ち、血管透過性を減少させ⁴⁾、浮腫を軽減させると考えられている。Shimada らの RAP の新生血管除去術から得られた病理組織では網膜内新生血管

に VEGF が認められたと報告⁵⁾されており、TA は網膜内の VEGF を抑え、CME や SRD などの滲出性変化を減少させる可能性があると考えられる。

E. 結論

RAP stage II b・III に対し、TA 後部テノン嚢下注入と PDT の併用療法は術後 6 か月では滲出性変化を改善し、視力維持に有効であった。新生血管は残存するので長期の経過観察が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 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. Boscia F et al: Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation and pigment epithelium detachment. Am J Ophthalmol 138: 1077-1079, 2004.
2. Spaide RF et al: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. Ophthalmology 110: 1517-1525, 2003.
3. Yannuzzi LA et al : Retinal

angiomatous proliferarion in age-related macular degeneration. Retina 21: 416-434, 2001.

4. Freund KB et al: Sequenced combined intravitreal triamcinolone and indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. Arch Ophthalmol 124: 487-492, 2006.
5. Shimada H et al: Surgical excision of neovasucularization in retinal angiomatous proliferation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 243: 519-524, 2004.

15. 巨大網膜下血腫に対する組織プラスミノーゲンの

術前硝子体内投与を併用した硝子体手術の長期成績の検討

大島佑介¹⁾、坂口裕和¹⁾、五味 文¹⁾、生野恭司¹⁾

瓶井資弘¹⁾、日下俊次¹⁾、田野保雄¹⁾、大路正人²⁾

(¹⁾ 大阪大、²⁾ 滋賀医大)

研究要旨 広範囲の胞状網膜剥離を伴う巨大網膜下血腫 (SRH) に対して、術前日に組織プラスミノーゲン (tPA) の硝子体内注入を行い、SRH の溶解を得た後に、二次的に硝子体手術を施行し SRH 除去を行った連続症例 8 例 8 眼の手術成績を retrospective に検討した。対象症例の発症から手術までの推定期間は平均 10.3 日であり、術後の経過観察期間は平均 23 ヶ月 (12~36) である。4 眼 (50%) で術翌日にベッドサイドでの前房洗浄を要したが、それ以外の処置や再手術を要した症例はなかった。全例とも初回手術で SRH の除去が得られ、術後 1 ヶ月で LogMAR 換算視力 3 段階 (0.3) 以上の視力改善が得られた。しかし、最終観察時には 4 眼 (50%) で最高視力に比べて 3 段階以上の視力低下をきたした。巨大 SRH に対し、術前の tPA 硝子体内注入を併用した硝子体手術は、合併症の少ない安全な術式である。経過中に視力の再低下をきたす症例があることから、長期的な視力維持にはさらなる治療法の開発が必要と思われた。

A. 研究目的

網膜下血腫 (SRH) は自然経過では視力予後が極めて不良な難治性網膜疾患の一つである¹⁾。黄斑部を含む後極部における限局性の SRH の治療にはこれまで気体注入による血腫移動術や網膜下に組織プラスミノーゲン (tPA) を直接注入し、硝子体手術による血腫除去が行われ、有効な治療効果が得られてきた^{2,3)}。しかし、広範囲の胞状網膜剥離を伴う巨大 SRH に対しては、これらの治療法は奏功することは少なく、血腫除去のために広範囲の網膜切開を行うことや大量な出血が原因で、術後合併症を生じることが少なくない^{4,5)}。

われわれは、巨大 SRH に対して、血腫除

去を確実にすることと手術侵襲を軽減する目的で、術前日に組織プラスミノーゲン (tPA) の硝子体内注入を行い、SRH の溶解を得た後に、二次的に硝子体手術を施行する術式の改良を行ってきた。今回は、本術式で巨大 SRH 除去を行った連続症例の手術成績を retrospective に検討した。

B. 研究方法

対象は、2004 年 4 月から 2006 年 3 月までの間に大阪大学医学部付属病院において、2 象限を越える広範囲の胞状網膜剥離を伴う巨大 SRH に対して、tPA の硝子体内注入ならびに二次的硝子体手術を行い、12 ヶ月以上経過観察できた連続症例 8 例 8 眼であ

る。内訳は男性 7 眼、女性 1 眼、平均年齢 70.8 才 (52~91 才) であった。

治療法方は、ベッドサイドにて、tPA (25~50 μ g) を 30 ゲージ針にて硝子体内投与を行い、翌日に超音波 B モードにて網膜剥離の可動性ならびに血腫の溶解を確認した後、硝子体手術を行う。硝子体手術では、人工的后部硝子体剥離の作成、硝子体切除の後、約 15 度程度の意図的裂孔を周辺部網膜に作成する。パーフルオロカーボンにて剥離網膜を後極部より伸展しながら、SRH を周辺部裂孔より硝子体腔内に圧出する。パーフルオロカーボンの注入操作を繰り返し、大部分の SRH を網膜下より排出した時点で液・ガス置換を行い、裂孔周囲に冷凍凝固を施す。術終了時に長期滞在ガス (C₃F₈) によるガスタンポナーデを行った。有水晶体眼は全例とも超音波乳化吸引術にて水晶体除去を行い、偽水晶体眼では必要に応じて人工レンズ除去を行った。残存 SRH 圧出ならびに網膜復位を得る目的で、術後より伏臥位を約 1 週間行うようにした。術翌日に著明な前房内出血を認めた症例では、ベッドサイドにて 27 もしくは 30 ゲージ針にて経角膜輪部的に前房洗浄を行った。術後の視力推移、SRH の原因、再発の有無ならびに本術式に起因する合併症等について retrospective に検討した。

(倫理面への配慮)

本疾患に対する tPA 併用硝子体手術は失明予防に可能な手段であるが、安全性と有効性がまだ確立されていないため、個々の患者に手術内容に対する十分な説明と治療に対する理解 (informed consent) を得たうえで、手術を行った。

C. 研究結果

発症から手術までの推定期間は平均 10.3 日 (2~21) であり、術後の経過観察期間は平均 23 ヶ月 (12~36) である。術前に硝子体出血を併発した症例は 3 眼 (38%) であった。術後 4 眼 (50%) で術翌日にベッドサイドでの前房洗浄を要したが、それ以外の処置や再手術を要した症例はなく、重篤な術後合併症もなかった。全例とも術後 1 ヶ月で LogMAR 換算視力 3 段階 (0.3) 以上の視力改善が得られたが、最終観察時には 4 眼 (50%) で最高視力に比べて 3 段階以上の視力低下をきたした。読書視力 (0.3) を獲得した症例は最高視力で見た場合 2 眼 (25%)、最終的には 1 眼 (12%) のみに留まった。

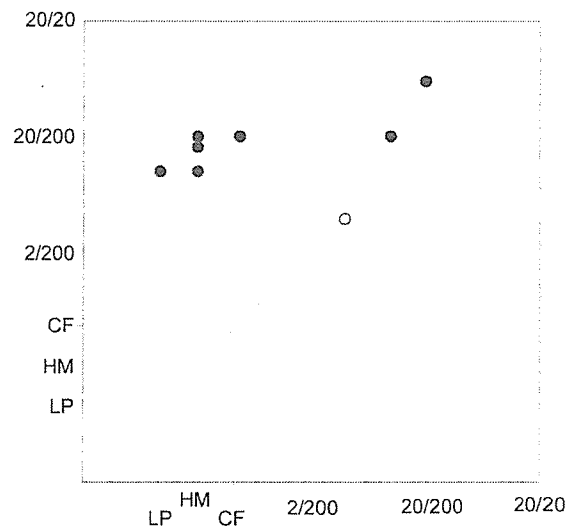


図 1 術前視力と術後最終視力の比較

術前視力は光覚弁 1 眼、手動弁 3 眼、指数弁 1 眼、0.02~0.1 が 3 眼でしたが、最終視力では不変が 1 眼 (0.02)、7 眼 (88%) で LogMAR 換算視力 3 段階 (0.3) 以上の視力改善を得ている

術前・後に蛍光眼底造影を施行した7眼のうち、4眼(56%)にポリープ状脈絡膜血管腫(PCV)を認め、うち1眼にSRHの再発をきたしたが、再手術により網膜復位が得られた。手術による重篤な合併症はなかった。

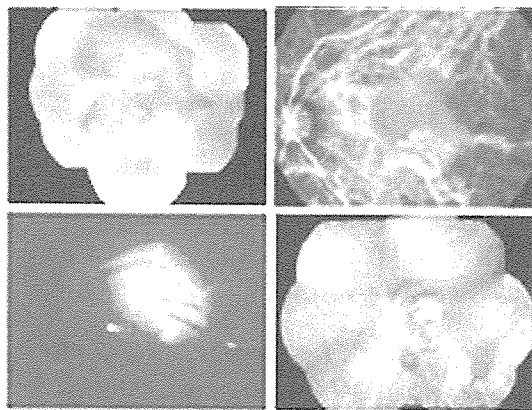


図2 代表症例(72歳、男性)

左眼の下方2象限界を超える胞状網膜剥離を伴う巨大網膜下血腫(左上)、視力は0.02(矯正不能)。術前の蛍光眼底造影では黄斑部にポリープ状脈絡膜血管腫を検出されている(右上)。パーフルオロカーボンにて網膜伸展しながら、網膜下血腫を周辺部意図的裂孔より圧出する(左下)。術後1ヶ月の眼底写真では網膜下血腫が完全に除去され、視力は(0.3)に改善した(右下)。

D. 考察

巨大SRHは自然経過が予後不良な疾患で、これまで大きな網膜切開を加えることで血腫除去を試みられてきたが、合併症も少なくなく、術中に網膜下の凝血塊を強引に除去することは、網膜色素上皮障害を与え、術後に重篤な視野障害をきたすこともあります。今回の我々の手法では、術前日のtPA投与でかなりの程度の血腫の溶解が得られ、大きな網膜切開を加えずとも、パーフルオロカーボンを用いて周辺部裂孔からSRHが

硝子体腔内に圧出することができることが示された。さらに、周辺部に裂孔を作成することで、伏臥位とガスタンポナーデによって、網膜下の残余血腫の圧出効果も期待できることが利点である。実際、4眼で術翌日にベッドサイドで前房内に流出した残存血液の洗浄が必要であったが、残存SRHの除去や網膜剥離などの合併症に対して再手術を要する症例はなかったため、本術式は巨大SRHの除去には比較的にかつ有効な術式と考えられた。ただし、tPAの至適量について、今後さらに検討する必要がある。

視力改善の面では、全例とも術後1ヶ月の視力は術前に比べてLogMAR換算視力3段階(0.3)以上の改善を得ているので、手術の視力改善に対する有効性が示唆された。しかしながら、長期的な視力予後に関して、最終視力は術後最高視力に比較して、約半数の症例で有意に低下していることから、黄斑部におけるSRHの起因疾患に依存するところが大きいことが考えられ、長期的な視力維持にはさらなる治療法の開発が必要と思われる。

今回の検討では、少数例ながらも巨大SRHの起因疾患には、狭義的なAMDのみならず、PCVも含まれることが判明した。

PCVに関しては、黄斑部に病変を生ずることがなくとも、慎重に経過観察することが必要と考えられた。

E. 考察

広汎な網膜剥離をきたすSRHに対し、術前のtPA硝子体内注入を併用した硝子体手術は、合併症の少ない安全な術式である。SRHの原因には狭義的なAMDのほか、PCVが多

く含まれている可能性が示唆された。経過中に視力の再低下をきたす症例があることから、視力予後については長期的な経過観察が必要と思われた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oshima Y, et al. Pars plana vitrectomy with peripheral retinotomy following preoperative intravitreal tissue plasminogen activator: a modified procedure to drain massive subretinal hemorrhage. Br J Ophthalmol. 2007 (in press)

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. Avery RL, et al: Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. Retina 163: 183-189, 1996.
2. Kamei M, et al: Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. Am J Ophthalmol 121: 267-275, 1996.
3. Ohji M, et al: Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. Arch Ophthalmol 116: 1326-1332, 1998.
4. de Juan E Jr, Machemer R: Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 105: 25-29, 1998.
5. Machemer R, Steinhorst UH: Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 231: 635-641, 1993.

EXTENDED REPORT

Pars plana vitrectomy with peripheral retinotomy after injection of preoperative intravitreal tissue plasminogen activator: a modified procedure to drain massive subretinal haemorrhage

Y Oshima, M Ohji, Y Tano

Br J Ophthalmol 2006;000:1–7. doi: 10.1136/bjo.2006.101444

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr Y Oshima, Department of
Ophthalmology, Osaka
University Medical School,
2-2 Yamadaoka (Rm. E7),
Suita, Osaka 565-0871,
Japan; oshima@ophthal.
med.osaka-u.ac.jp

Accepted 6 August 2006
Published Online First
17 August 2006

Aims: To report outcome of a modified procedure for draining massive subretinal haemorrhages (SRHs).

Methods: The charts of eight consecutive eyes from eight patients with massive SRHs extending to the periphery and involving two or more quadrants with haemorrhagic and bullous retinal detachment were reviewed. Tissue plasminogen activator (tPA) was injected intravitreally 12–24 h preoperatively; vitrectomy was carried out with peripheral retinotomy, drainage of the SRH from the retinotomy using perfluorocarbon liquid and gas tamponade with prone positioning postoperatively.

Results: The preoperative visual acuities ranged from light perception to 20/200. Most of the subretinal haematomas moved postoperatively to the vitreous cavity through the peripheral retinotomy using perfluorocarbon liquid. Residual SRHs were drained from the anterior chamber at the bedside after prone positioning overnight. SRH recurred in one eye 14 months postoperatively and was successfully retreated. No other serious complications developed. The final visual acuity improved in seven eyes (range 20/1000–20/60). Polypoidal lesions in choroidal vasculatures were present in three of seven patients.

Conclusions: The technique seems safe and effective for treating massive SRH. However, visual recovery is limited by the underlying macular pathology. Polypoidal choroidal vasculopathy, other than age-related macular degeneration, may be another cause of massive SRHs.

Large, thick subretinal hemorrhages (SRHs) caused by age-related macular degeneration often result in a poor visual outcome, especially when the haemorrhage is massive and extends to the periphery. In this case, the central visual acuity and the visual fields are seriously affected.^{1–5}

Recent advances in vitreoretinal surgical techniques over the past decade facilitate removal of SRHs from the subretinal space in the macular area.^{6–10} Vitrectomy with subretinal injection of tissue plasminogen activator (tPA) and use of perfluorocarbon liquid to safely evacuate the liquefied clot from the submacular space have improved the surgical outcome.^{7–10} Pneumatic displacement of SRHs from the macula by intravitreal injection of expansile gas with tPA¹¹ or without tPA is also a useful technique to improve vision and is now the first treatment of choice in most new patients.^{12–15} However, when an SRH is massive and extends peripherally to form large haemorrhagic retinal detachments, it is difficult to displace or evacuate the subretinal clots using the previously described techniques.¹² To evacuate massive SRHs related to AMD, creation of large peripheral retinotomies ranging from 180° to 360° with or without macular translocations have been reported.^{16–18} However, creation of a large retinotomy can be followed by development of postoperative complications. Visual outcome is disappointing despite these surgical interventions.

To minimise surgically induced complications, we performed a newly modified surgical procedure consisting of intravitreal injection of tPA before operation and subsequent vitrectomy to force the SRH through the peripheral small retinotomy using perfluorocarbon liquid and long-acting gas. The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of treating massive SRHs with this less invasive surgical procedure.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed a consecutive series of eight eyes of eight patients who underwent preoperative intravitreal injection of tPA followed by a planned vitrectomy to remove a massive SRH. All patients were treated at the Department of Ophthalmology, Osaka University Hospital (Osaka, Japan) from April 2002 to March 2005. A massive SRH was defined as extending to the periphery more than two quadrants to form haemorrhagic and bullous retinal detachments. In patients in whom the fundus was obscured by vitreous haemorrhage, the extent of the SRH was measured by B-scan echography. After the institutional review board committee of Osaka University Hospital approved the treatment, written informed consent was obtained from all patients after they received a detailed description of the procedure.

After topical anaesthesia was induced with 4% lidocaine eye drops and the conjunctiva was disinfected with povidone-iodine solution, 25 µg of recombinant tPA (Activacin, Kyowa Hokko Kogyo, Tokyo, Japan) in 0.1 ml balanced saline solution was injected intravitreally with a 30-gauge needle at the bedside about 12–24 h before the vitrectomy to liquefy the subretinal clot. Clot liquefaction was confirmed by changes in configuration of the haemorrhagic retinal detachment, with eye movement during fundus examination, echographic examination or both. Pars plana vitrectomy was then performed. Phacoemulsification and aspiration were performed simultaneously in the eyes with a cataract. After extensive removal of vitreous gel at the vitreous base, one or two peripheral retinotomies within approximately 15° of each other were

Abbreviations: AMD, age-related macular degeneration; logMAR, logarithm of minimal angle of resolution; SRH, subretinal haemorrhage; tPA, tissue plasminogen activator

created superotemporally, inferotemporally or both. Perfluorocarbon liquid (Perfluoron, Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, USA) was dropped on the posterior retina to form a single bubble; the enlarging bubble displaced the liquefied subretinal blood from the posterior pole to the periphery (fig 1). The liquefied subretinal blood was then forced into the vitreous cavity through the peripheral retinotomy by gently rocking the eyeball. The haemorrhage in the vitreous cavity was aspirated; this manoeuvre was repeated until most of the liquefied subretinal blood, which was recognised by its movement beneath the detached retina, was displaced from the subretinal spaces. After cryoretinopexy was applied around the retinotomies, fluid-air exchange with complete removal of the perfluorocarbon liquid was performed and a non-expansile concentration of 14% perfluoropropane was infused. The patient was instructed to remain in a prone position postoperatively for at least 24 h to force out the residual subretinal blood through the peripheral retinotomies. If the residual blood was successfully forced into the vitreous cavity and accumulated in the anterior chamber after the patient remained prone overnight, the blood was drained at the bedside with a 27-gauge needle through the corneal limbus by a fluid-air exchange technique.

Medical records of the patients were reviewed for age, sex, follow-up period, preoperative best-corrected visual acuity, best postoperative visual acuity and final visual acuity defined as the best-corrected visual acuity at the most recent follow-up visit, surgical complications, duration and recurrence of SRH, and the time from surgery to recurrence. Fluorescein and indocyanine green angiographic images, if available, were reviewed to identify the cause of the massive SRH. Visual acuity was measured using the Landolt C acuity chart and analysed on a logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) scale. For analysis, counting fingers vision was converted to 20/8000 (doubling of the visual angle of 1/200), hand motions to 20/

16 000 and light perception to 20/32 000. $p < 0.05$ indicated significance.

RESULTS

Table 1 summarises the patient data. Seven men and one woman were included in this study (mean age 70.8 years; range 52–91 years). The mean duration of SRH before treatment was 10 days (range 2–21 days). The mean follow-up period was 23 months (range 12–36 months).

Vitreous haemorrhage was complicated in 3 (38%) of the eight eyes at the initial examination. Haemorrhagic and bullous retinal detachment extended to two quadrants (fig 1) in one eye, three quadrants (fig 2) in three eyes and four quadrants (fig 3) in four eyes. Before surgery, pneumatic displacement of SRH with intravitreal tPA was attempted in the initial two eyes, but failed. Intraoperative examination showed that the macula was involved in the SRH lesions in all study eyes.

Most of the SRHs were successfully evacuated from the subretinal spaces, and the raised retina was flattened in all eight eyes; substantially thinner blood was beneath the peripheral retina at the end of surgery. Although 4 of 8 (50%) eyes still required drainage of the residual blood from the anterior chamber at the bedside on the first postoperative day, no further surgery was required to remove the residual SRH. The blood that accumulated in the anterior chamber was considered to be the liquefied subretinal blood that was forced into the vitreous cavity through the retinotomies as the result of overnight prone positioning and gas tamponade. One month after surgery, most of the residual SRH was absorbed and the retina was presumably well reattached, with minimal RPE damage in the areas of the previous haemorrhagic retinal detachments. Fluorescein and indocyanine green angiographic images from seven eyes were reviewed. Polypoidal lesions in the choroidal vasculature were detected in the affected eyes in 3

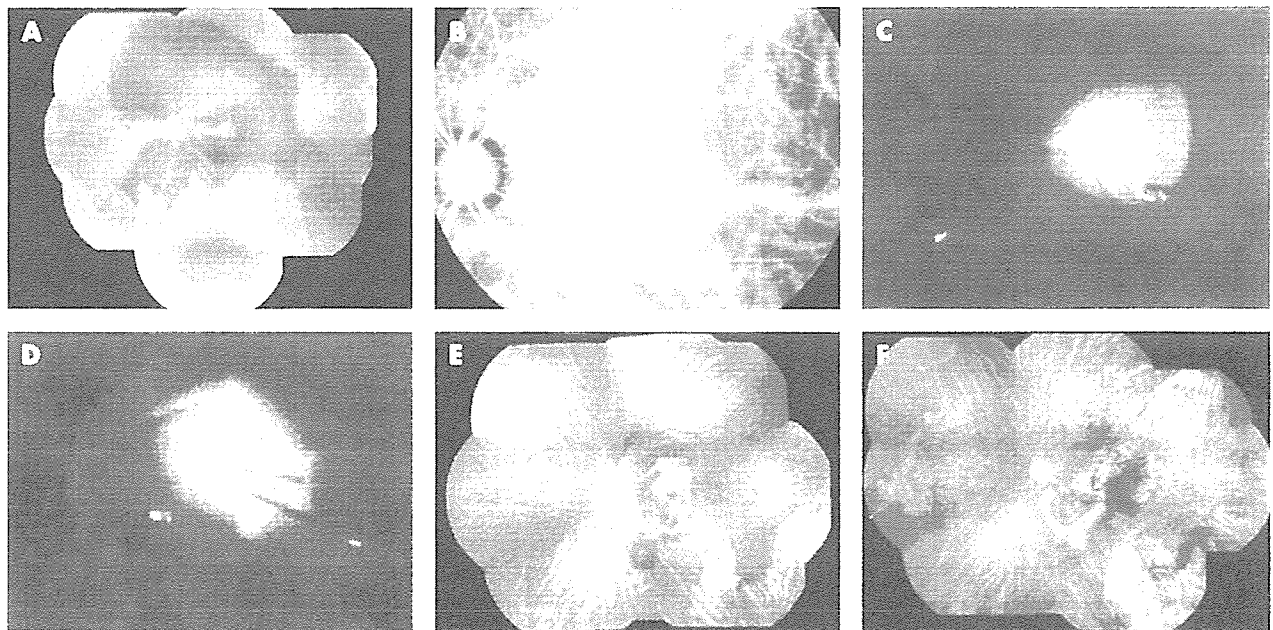


Figure 1 (A) Preoperative panoramic fundus photograph of a 74-year-old man (patient 3) with a massive subretinal haemorrhage (SRH) and bullous retinal detachment involving the two inferior quadrants. The visual acuity is 20/1000. (B) Indocyanine green angiogram obtained 1 month before the onset shows a branching network of vessels and polypoidal or aneurysmal dilation at the end of the network. (C) Intraoperative view shows accumulation of the liquefied subretinal clot at the posterior pole in a gravity-dependent manner. (D) Intraoperative view shows displacement of the SRH to the periphery after intravitreal injection of perfluorocarbon liquid. (E) Panoramic fundus photograph 1 month after surgery shows complete removal of the SRH and retinal reattachment, with visual acuity improvement to 20/60. (F) Fundus photograph after vitrectomy with silicone oil tamponade for management of recurrent SRH shows a defect of the RPE layer from the macula to the temporal side with a visual acuity decrease to 20/1000.

Table 1 Patient data

Number	Sex	Age	Eye	SRH			VA				Recurrence of SRH	
				Duration (days)	Area (quadrants)	Macular involved	Presence of PCV	Preop	Postop best	Final		Follow-up (months)
1	M	64	RE	14	4	Yes	Unknown	HM	20/100	20/200	36	No
2	M	71	RE	7	4	Yes	No	HM	20/100	20/400	32	No
3	M	74	LE	2	2	Yes	Yes	20/1000	20/60	20/1000	26	Yes
4	F	52	LE	12	3	Yes	Yes	20/400	20/200	20/200	24	No
5	M	60	LE	21	4	Yes	Yes*	CF	20/200	20/200	21	No
6	M	70	RE	10	3	Yes	Yes	20/200	20/40	20/60	17	No
7	M	84	LE	9	3	Yes	No	HM	20/100	20/250	14	No
8	M	91	RE	7	4	Yes	No	LP	20/400	20/400	12	No

CF, counting fingers; F, female; Final, VA measured at the most recent follow-up visit; HM, hand motions; LE, left eye; LP, light perception; M, male; PCV, polypoidal choroidal vasculopathy (defined as presence of polypoidal lesions in choroidal vasculature); Postop, postoperative; Preop, preoperative; RE, right eye; SRH, subretinal haemorrhage; VA, visual acuity.
*Polypoidal lesions were present in the fellow eye.

(43%) patients before or after the onset of the haemorrhage (figs 1, 2) and in the fellow eye in one patient.

Preoperative visual acuity varied from light perception to 20/200. The best visual acuity after surgery ranged from 20/200 to 20/40. Vision improved by 0.3 logMAR unit or more in all eyes, with 2 (25%) eyes having visual acuity 20/60 or better (fig 4A). The final visual acuities ranged from 20/1000 to 20/60 and improved in 7 (88%) eyes; in one patient, the visual acuity was unchanged from that observed preoperatively (fig 4B). The final visual acuity reached 20/400 or better in 7 (88%) eyes; 1 (13%) eye had visual acuity 20/60 or better. The visual acuity tended to decrease with long-term follow-up; the final visual acuity was worse by ≥ 0.3 logMAR unit than the best postoperative visual acuity in 4 (50%) eyes and essentially unchanged in the other four eyes. Preoperative and postoperative visual acuity levels were analysed using the signed rank test. Significant differences were found between the preoperative and best postoperative visual acuity levels ($p = 0.011$) and between the preoperative and final postoperative visual acuity levels ($p = 0.018$).

No vision-threatening complications attributable to surgery were observed. One eye required secondary implantation of an intraocular lens because the crystalline lens was removed during the initial surgery. A large submacular haemorrhage recurred in one eye 14 months after the initial surgery and was successfully treated with vitrectomy and silicone oil tamponade (fig 1). However, the visual acuity after treatment gradually decreased to 20/1000 at the final examination.

DISCUSSION

The therapeutic principle of the current newly modified procedure is based on two synergistic effects: pharmacologically induced subretinal haemolysis by intravitreal tPA and subsequent mechanical drainage of liquefied blood assisted by perfluorocarbon liquid intraoperatively and by gas tamponade postoperatively. The treatment sequence performed in the current study has several theoretical advantages. Intravitreal injection of tPA between 12 and 24 h preoperatively seems to play a key role in the procedure. We showed previously that a fresh SRH can be displaced by gas tamponade alone.¹⁴ However, solid blood clots present for >1 week might not be displaced without using a chemical adjuvant such as tPA. In the current study, most patients had had the SRH for >7 days, so they received an intravitreal injection of 25 μ g of recombinant tPA 12–24 h preoperatively to facilitate maximum clot liquefaction. Despite the relatively long duration and massive volume of the SRHs in our series, we treated our patients with only 25 μ g tPA compared with the 50–100 μ g used in recent studies, because of concern about retinal toxicity.^{12 13 19 20} At 12–24 h after injection, clot liquefaction was detected as caused by changes in the echographic configurations of the haemorrhagic retinal detachment with eye movement by preoperative B-scan examination (figs 2, 3). During vitrectomy, complete clot liquefaction was observed as a gravity-dependent accumulation of SRH at the posterior pole (fig 1). Diffusion of intravitreal tPA into the subretinal spaces is not well understood. Although Kamei *et al* reported that intravitreal tPA did not diffuse into the subretinal spaces in normal rabbits,²¹ there is much evidence that intravitreally injected tPA migrates across the pathologic retina.^{22–26} Retina damaged by SRH, in contrast with a normal retina, might have microlesions allowing bidirectional diffusion; subretinal haemorrhage flows into the vitreous cavity and intravitreal tPA diffuses into the subretinal spaces and vice versa.^{12 23} In humans, injection of 50 μ g tPA seems to be sufficient for haemolysis, causing an inferior shift of the SRH in a gravity-dependent manner.²⁶ However, intravitreal injection of ≥ 50 μ g tPA induced retinal toxicity—that is, retinal necrosis

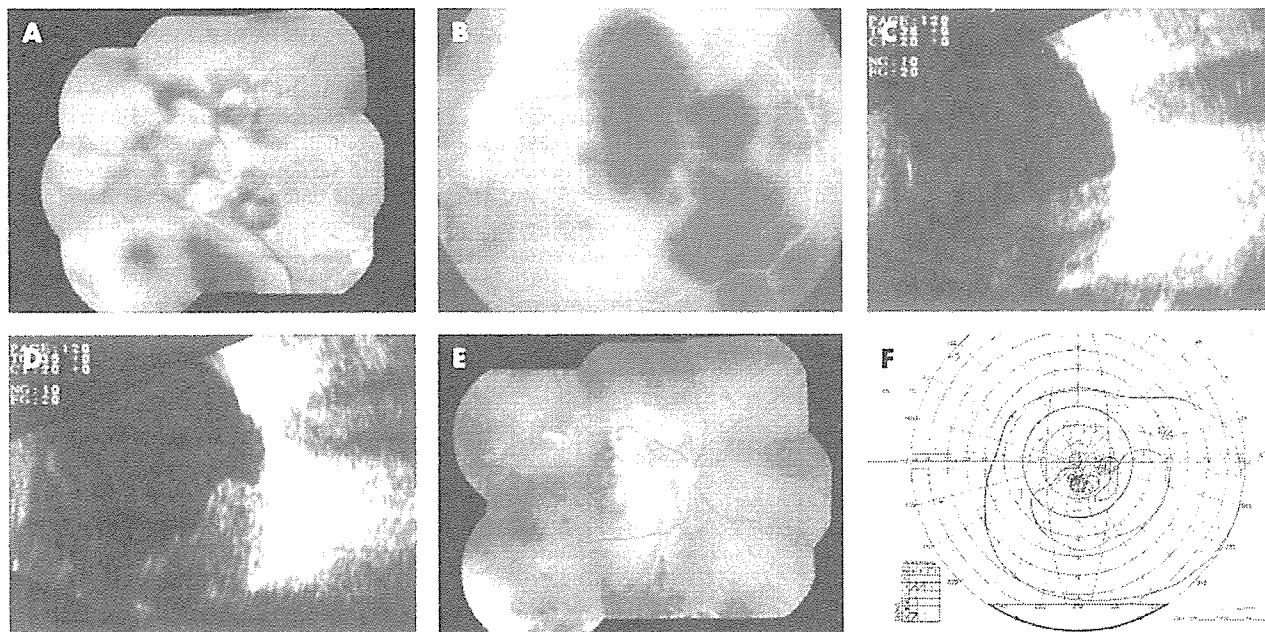


Figure 2 (A) Preoperative panoramic fundus photograph of a 52-year-old woman (patient 4) with a massive subretinal haemorrhage (SRH), haemorrhagic pigment epithelial detachment, and haemorrhagic retinal detachment extending to three quadrants. The visual acuity is 20/400. (B) Indocyanine green angiogram shows dilation of the choroidal vascular network (arrows), indicating the presence of polypoidal lesions. (C, D) B-scan echography 18 h after injection of intravitreal tissue plasminogen activator shows changes in the echographic configurations of the haemorrhagic retinal detachment with eye movement, suggesting complete liquefaction of the clotted SRH. (E) Panoramic fundus photograph 1 month after surgery shows complete removal of the SRH and retinal reattachment, with improvement of visual acuity to 20/200. (F) The visual field is preserved with minimum damage to the previously detached retina and the underlying RPE.

and exudative retinal detachment.^{14, 20} With the appropriate dose of tPA (25 µg), we did not encounter any retinal pigmentary changes or vision loss in our patients.

Our technique is also advantageous because there is no need for extensive and potentially traumatic manipulations and large retinotomies to remove the clotted SRH. Surgical removal of

submacular haemorrhages, even use of tPA, has been associated with various complications, including retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy, macular holes and epiretinal membrane proliferation.^{2-19, 18, 27} Direct subretinal tPA irrigation during vitrectomy often only achieves partial clot lysis. Submacular manipulation via posterior retinotomy is

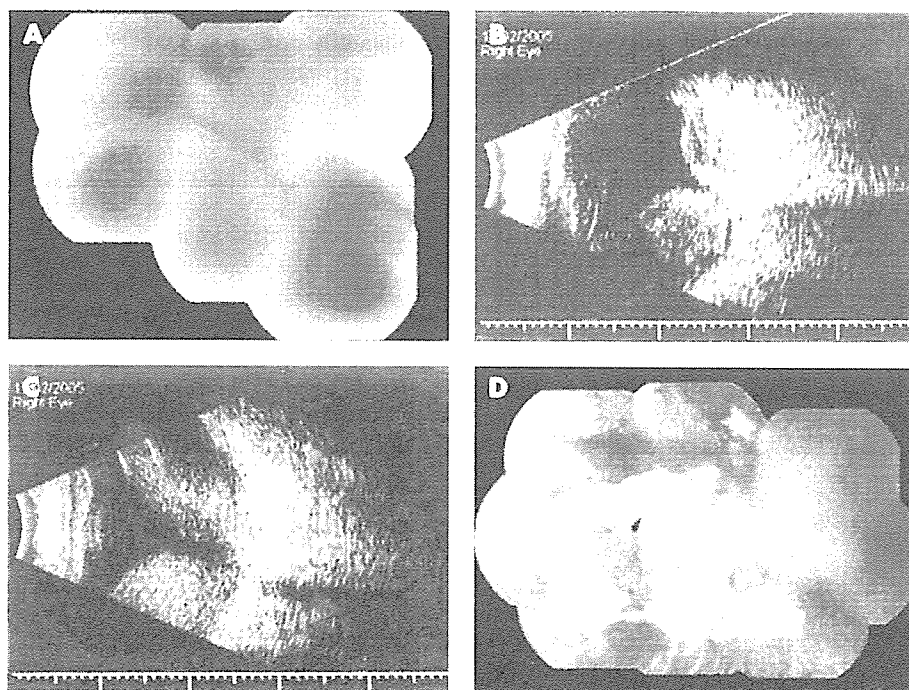


Figure 3 (A) Preoperative panoramic fundus photograph of a 91-year-old man (patient 8) with a massive subretinal haemorrhage (SRH), choroidal haemorrhage and haemorrhagic retinal detachment extending to four quadrants. The visual acuity is light perception. (B, C) B-scan echography 24 h after intravitreal injection of tissue plasminogen activator shows changes in the echographic configuration of the haemorrhagic retinal detachment with eye movement, suggesting liquefaction of the clotted subretinal and choroidal haemorrhage. (D) Panoramic fundus photograph 12 months after surgery shows complete resolution of the SRH and retinal reattachment without recurrence. Despite a large defect in the RPE layer including the macular region, the visual acuity improved to 20/400.

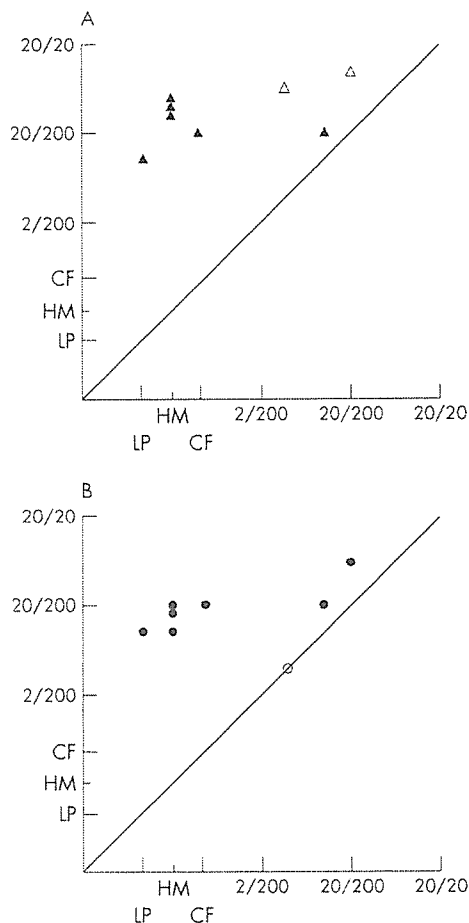


Figure 4 (A) Best postoperative visual acuity plotted against the preoperative visual acuity in eight eyes. The triangles represent the patients who had a massive subretinal haemorrhage for <7 days. (B) Final visual acuity plotted against preoperative visual acuity. The circles represent the patient with a recurrent subretinal haemorrhage. CF, counting fingers; HM, hand motions; LP, light perception.

then required to remove the subretinal clot, and inadvertent manipulation may eventually lead to enlarging the retinotomy. In our series, no complications were directly attributable to the surgical procedures. On using tPA preoperatively and gently forcing the SRH after an overnight, pharmacologically induced haemolysis reduced the risk of retinal toxicity compared with a direct dose of subretinal tPA, and avoided retinal and RPE damage compared with direct subretinal manipulation. Although draining additional liquefied blood from the anterior chamber was required in some patients, removing it at the bedside was convenient and much safer than intraoperative subretinal manipulation. Peripheral retinotomy seems to be more advantageous than posterior retinotomy to displace the additional liquefied subretinal blood migrating into the vitreous cavity after overnight prone positioning and gas tamponade. Retinal detachment is a serious postoperative complication sometimes resulting from reopening of the posterior retinotomy, because the underlying fibrotic changes may impair the retina-RPE adhesion. Therefore, creating small retinotomies in the periphery without underlying pathology but not in the posterior might be essential for avoiding postoperative complications in our patients.

The overall visual outcomes in our series were much better compared with the natural history of massive SRHs associated with AMD.⁴ The initial visual results were encouraging, with all

eyes improving and with 5 (63%) eyes achieving a visual acuity of 20/100 or better (table 1). Most patients had improved vision, especially in the visual fields, soon after the haemorrhage was removed from the subretinal spaces and after successful repair of the haemorrhagic retinal detachment. During the mean follow-up of 23 months, the final visual acuity was worse by ≥ 0.3 logMAR unit than the best postoperative visual acuity in 4 (50%) eyes because of progression of the underlying pathology at the macula. Nevertheless, a comparison of our data with previously published studies on surgical evacuation of massive SRHs suggests possible benefits.³ In the current study, 7 of 8 (88%) eyes had final visual acuity levels of 20/400 or better after one surgery. A review of recent studies showed that only 64% (7/11) of patients achieved a final visual acuity of 20/400 or better, suggesting that our procedure may result in similar and better visual outcomes compared with recently reported surgical procedures.^{17 18 27}

A gradual decrease in visual recovery and recurrence of haemorrhages are postoperative trends observed in a variety of treatments for removing SRH.^{5 7 8 10 13 27} The presence and progression of underlying pathology including degenerative RPE changes seem to account for the visual decrease and recurrence of the SRH. AMD is the disease that most often causes massive SRHs.^{4 5 16-18} In contrast, a review of angiographic findings in our patients showed that polypoidal lesions in the choroidal vasculature are often present in patients with massive SRHs. Although retinal manifestations of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) resemble those of neovascular AMD, the clinical entity, demographic features and pathologic characteristics are distinct.^{28 29} Thick and recurrent submacular haemorrhage is a well-known macular manifestation associated with PCV and has a high incidence in Japanese patients.²⁹⁻³¹ However, massive SRHs complicated with large haemorrhagic retinal detachments have never been associated with PCV.

To the best of our knowledge, this is the first study to report that PCV may be another cause of massive SRH. At present, we cannot comment on the degree to which AMD and PCV contribute to massive SRH, because of insufficient data for analysis and the retrospective nature of our study. A controlled study with a large population is necessary to clarify this issue.

The limitations of the present study are its retrospective nature, the small sample size, lack of a control group and non-standardised protocols for visual acuity measurement and follow-up care. More research and a large, prospective, randomised clinical trial with a control group would determine the benefits of this surgery. However, because no proposed treatment exists that consistently results in improved vision in patients with massive SRH, preoperative intravitreal injection of tPA followed by vitrectomy with peripheral retinotomy may be a useful alternative for managing this complication.

Authors' affiliations

Y Oshima, Y Tano, Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, Osaka, Japan
M Ohji, Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

Funding: This work was supported in part by a research grant (16591751, to YO) from the Ministry of Education, Science and Culture, Tokyo, Japan.

Competing interests: None.

REFERENCES

1 Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, *et al*. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1990;109:33-7.

- 2 Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, *et al.* Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;163:183-9.
- 3 Scupola A, Cascas G, Soubbrane G, *et al.* Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
- 4 el Baba F, Jarrett WH II, Harbin TS Jr, *et al.* Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. Clinicopathologic correlation and role of anticoagulants. *Ophthalmology* 1986;93:1581-92.
- 5 Vander JF, Federman JL, Greven C, *et al.* Surgical removal of massive subretinal hemorrhage associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1991;98:23-7.
- 6 Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994;118:559-68.
- 7 Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, *et al.* Surgical management of submacular hemorrhage. A series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 1995;113:62-9.
- 8 Lim JJ, Drews-Botsch C, Sternberg P Jr, *et al.* Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995;102:1393-9.
- 9 Kamei M, Tano Y, Maeno T, *et al.* Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. *Am J Ophthalmol* 1996;121:267-75.
- 10 Hauptert CL, McCuen BW II, Jaffe GJ, *et al.* Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;131:208-15.
- 4 Heriot WJ. *American academy of ophthalmology annual meeting vitreoretinal update* [abstract]. 1996.
- 12 Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, *et al.* Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900-6.
- 13 Hesse L, Schmidt J, Kröll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:273-7.
- 14 Ohji M, Saito Y, Hayashi A, *et al.* Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1326-32.
- 15 Handwerker BA, Blodi BA, Chandra SR, *et al.* Treatment of submacular hemorrhage with low-dose intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Arch Ophthalmol* 2001;119:28-32.
- 16 de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1988;105:25-9.
- 17 Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:635-41.
- 18 Schmidt JC, Meyer CH, Harle S. Massive subretinal hemorrhages. A challenge for vitreous body surgeons. *Ophthalmologe* 2004;101:584-8.
- 19 Lewis H, Resnick SC, Flannery JG, *et al.* Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1991;111:197-204.
- 20 Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, *et al.* Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1990;108:259-63.
- 21 Kamei M, Misono K, Lewis H. Study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1999;128:739-46.
- 22 Kimura AE, Reddy CV, Folk JC, *et al.* Removal of subretinal hemorrhage facilitated by preoperative intravitreal tissue plasminogen activator. *Retina* 1994;14:83-4.
- 23 Lincoff H, Madjarov B, Lincoff N, *et al.* Pathogenesis of the vitreous cloud emanating from subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2003;121:91-6.
- 24 Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, *et al.* Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 1995;15:319-26.
- 25 Boone DE, Boldt HC, Ross RD, *et al.* The use of intravitreal tissue plasminogen activator in the treatment of experimental subretinal hemorrhage in the pig model. *Retina* 1996;16:518-24.
- 26 Hesse L, Schroeder B, Heller G, *et al.* Quantitative effect of intravitreally injected tissue plasminogen activator and gas on subretinal hemorrhage. *Retina* 2000;20:500-5.
- 27 Matsuo T, Shiraga F, Takasu I. Planned two-step vitrectomy for extremely large and thick subretinal hematoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:533-7.
- 28 Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCIV). *Retina* 1990;10:1-8.
- 29 Sho K, Takahashi K, Yamada H, *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-6.
- 30 Maorithy RS, Lyon AT, Rabb MF, *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology* 1998;105:1380-5.
- 31 Shiraga F, Matsuo T, Yokoe S, *et al.* Surgical treatment of submacular hemorrhage associated with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:147-54.

16. 初期のポリープ状脈絡膜血管症の特徴

大久保明子、平川真由美、坂本泰二
(鹿児島大)

研究要旨 鹿児島大学を受診した PCV 患者のうち小型でかつ罹病期間の短い PCV 症例を”初期の PCV” と定義して臨床所見をレトロスペクティブに検討し、大型でかつ罹病期間の長い PCV 症例と比較した。本研究で対象とした症例は、症例の選択基準から PCV の比較的初期かつ修飾されていないステージのものと考えられ、疾患の病態を考えるヒントになるかもしれない。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) の発症機序についてはいまだ明らかにされていない。PCV の病態を考える一助にするために、初期のステージの PCV 症例を検討し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は 1998 年～2005 年に鹿児島大学病院を受診した PCV 患者 (眼底検査で橙赤色隆起病巣がみられるもの) のうち、以下の除外基準 (1: インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査未施行 2: 他の中心視力障害を来す眼疾患の合併) 以外の 97 症例 110 眼。方法は、対象眼が視力低下を自覚してから当科を受診するまでの期間と初診時の病巣の大きさの値を調べ、それぞれがともに小さい方から 全症例の 25% に該当するものを初期の PCV と便宜的に定義した。抽出した症例の初診時の、眼底所見・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 (トプコン) および初診時視力・最終時視力をレトロスペクティブに検討した。また、これらの所見を、罹患期間

と初診時の病巣の大きさがそれぞれともに大きい方から 全症例の 25% に該当する症例と比較した。

C. 研究結果

本研究で定義した初期の PCV 症例は、自覚的罹病期間が 1 ヶ月かつ病巣径が 2 乳頭径以内でのもので、19 症例 19 眼が該当した。平均観察期間は 32 ヶ月、平均年齢 70 歳。一方、経過が長くかつ大型の症例は、自覚的罹病期間が 3 年以上かつ病巣径が 4 乳頭径以上のもので、13 症例 14 眼が該当した。平均観察期間は 46 ヶ月、平均年齢 70 歳であった。

眼底所見では網膜色素上皮剥離、漿液性網膜剥離、網膜下出血などがみられる割合は、経過が長くかつ大型の症例と比べて初期のものが少なかったが、後者ではポリープと軽度の網膜色素上皮萎縮のみの症例が 5 眼にみられた。インドシアニングリーン蛍光眼底造影でネットワーク血管は、初期の症例では症例の 21%、経過が長くかつ大型の症例では 71% で検出され、フルオレセイン蛍光眼底造影では様々な程度に漏出す

る顆粒状の過蛍光あるいは window defects に相当した。インドシアニンググリーン蛍光眼底造影でネットワーク血管がみられないものでも、ポリープ状血管に隣接した領域に window defects や顆粒状過蛍光がみられ、それに相当してインドシアニンググリーン蛍光眼底造影で脈絡膜血管の拡張や色素の漏出がみられた。

初診時視力および最終時視力は、初期の症例の方が、経過が長くかつ大型の症例よりも有意に良好で、視力の維持および改善の割合も大きかった。

D. 考察

初期 PCV では、ポリープ状血管と軽度の網膜色素上皮萎縮のみを示す症例があり、このような症例では、ポリープ状血管に隣接する領域に脈絡膜循環の鬱滞や透過性亢進が生じている可能性がある。PCV の病態と何らかの関連があることが示唆される。

E. 結論

本研究では、小型かつ罹病期間の短い症例を初期の PCV として抽出した。大型かつ経過が長い症例とは若干異なる臨床所見を示していた。症例の選択基準から PCV の比較的初期かつ修飾されていないステージのものと考えられ、得られた結果は、PCV の病態を考えるヒントになるかもしれない。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 大久保明子 他：小型のポリープ状脈絡膜血管症と脈絡膜循環. 第 23 回日本眼

循環学会, 富士吉田市, 2006

2. Okubo A et al: Positional relationship between polypoidal vessels and choroidal vessels. 21th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Singapore, 2006

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

I. 参考文献

1. Uyama M et al: Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. Am J Ophthalmol 133: 639-648, 2003.
2. Spaide RF et al: Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 15: 100-110, 1995.
3. Yuzawa M et al: The origins of polypoidal choroidal vacuolopathy. Br J Ophthalmol. 89: 602-607, 2005.

17. ポリープ状脈絡膜血管症の病理組織学的所見

中静裕之¹⁾、島田宏之¹⁾、川村昭之¹⁾、湯沢美都子¹⁾ 三俣昌子²⁾、沖坂重邦³⁾

(¹⁾ 日本大、²⁾ 日本大・病理、³⁾ 防衛医大)

研究要旨 ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) 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を特徴とする疾患であり、加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の特殊型とされている。日本人には高い頻度で認められる。PCV の病理学的検討結果は過去にも報告されており、PCV が脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) であるとする説と脈絡膜の血管異常とする説がある。今回、9 例 9 眼の PCV 症例を病理組織学的に検討し、PCV は脈絡膜血管の異常と考えられる病理組織学的所見を得た。

A. 研究目的

PCV における病理組織学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

2001 年から 2003 年までに AMD として CNV 抜去が行われていた 9 例 9 眼 (男性 5 例、女性 4 例; 平均年齢 76.3 ± 4.2 歳) である。方法は摘出検体を 10%ホルマリン・燐酸緩衝液で速やかに固定、脱水後にパラフィン包埋し、4 μm の連続切片を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE)、リンタングステン酸ヘマトキシリン染色 (PTAH)、免疫染色を行い、光学顕微鏡で観察した。免疫染色に使用した主な一次抗体は血管内皮細胞の同定に von Willebrand factor (vWF)、マクロファージには CD68、その他 Vascular endothelial growth factor (VEGF)、Hypoxia inducible factor (HIF-1 α, HIF-2 α)、Pigment epithelium-derived factor (PEDF) を用いた。

(倫理面への配慮)

摘出標本の研究への使用に関しては、十分なインフォームドコンセントを取り、患者の承諾を得た。

C. 研究結果

HE 染色、PTAH 染色において摘出組織は非常に強い滲出性変化が全例に認められた。PTAH 染色では血管壁の内壁は赤褐色に染色され、線維化を認めた。さらに、その周囲は青紫に染色され血漿成分の付着を認めた。病理学的には血管のヒアリン化が確認された。(図 1、図 2)。

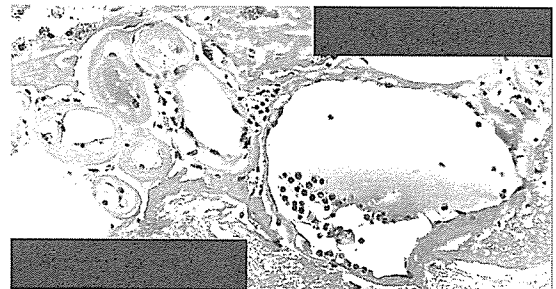


図 1 HE 染色 ×100

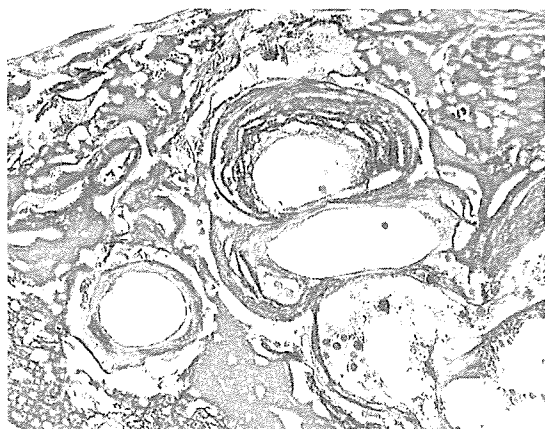


図2 PTAH染色 ×100

また、9眼中6眼では、網膜色素上皮(RPE)の連続性がなくなり、RPEの上にもヒアリン化した血管を認めた(図3)。

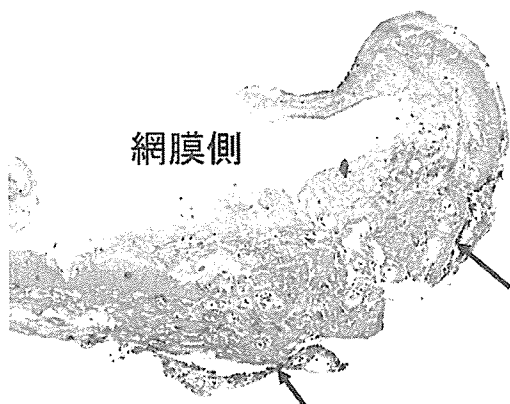


図3 HE染色×25
矢印：RPE

免疫染色では、血管周囲にCD68陽性細胞が確認された(図4)。

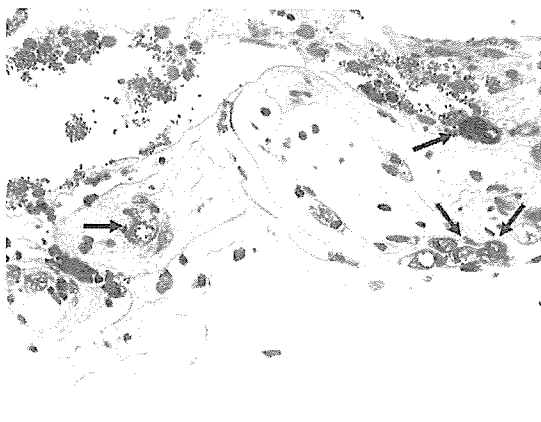


図4 CD68 ×100
矢印：CD68陽性細胞

VEGF、PEDFの発現はRPE側を中心に認められ、HIF1 α はマクロファージ、リンパ球様細胞に、HIF2 α は血管内皮細胞を中心に発現が確認できた。

D. 考察

今回の検討では、PCV病変の強い滲出性変化と血管のヒアリン化が確認された。過去にも血管のヒアリン化を示唆する報告がある。Okuboらは、脈絡膜内層に細静脈と細動脈の交叉現象様所見を認め動脈硬化の関与を示唆し、血管壁についてはhyaline-likeと表現している¹⁾。また、Kuroiwaらは内弾性板を有する血管を確認し、動脈壁に膠原線維とともに基底膜様物質の増加を認めたと報告している²⁾。これらの報告は血管異常説を支持する報告である。一方、新生血管説を支持している報告の中にも血管の変化については血管のヒアリン化を示唆している報告がある。Terasakiらは血管周囲のフィブリン物質の存在を³⁾、高橋は血管の変化については血管基底膜の重層化、肥厚が見られたと報告しており⁴⁾、血管のヒアリン化が存在していたのではないかと考えられる。

血管のヒアリン化は血管の内圧上昇により細胞死、引き続き生じる線維化と血漿成分の滲出性変化とされ、腎臓や脳などの小血管で認められる動脈硬化の一型とされている。また、網膜動脈や脈絡膜動脈においても血管のヒアリン化が生じることが知られており、今回確認されたPCV血管はそれらと同様の形態を呈している⁵⁾。検索した限りAMDにおいて、CNVのヒアリン化の報告はない。これらのことからPCVの本態は脈絡膜血管の異常であり、その発症には血

管の硬化性変化が関与していると推察した。

RPE の連続性がなくなっていた 6 眼では RPE 上にもヒアリン化血管を認めた。強い滲出性変化により組織内圧の上昇が起こり RPE の崩壊が生じ、脈絡膜病変の網膜下への噴出を生じたものと考えた。

また、PCV には、CNV が併発することも知られている。ヒアリン化した脈絡膜血管から滲出が起こり、その滲出性変化の処理にはマクロファージが誘導される。さらに、HIF-1 α 、HIF-2 α 陽性細胞が確認されたことから、PCV の脈絡膜病変は低酸素状態である可能性があり、マクロファージや RPE を中心に VEGF が分泌され、二次的に血管新生を誘発する可能性もあると考えた。

E. 結論

PCV は血管内圧亢進による血管硬化性変化としてヒアリン化を生じ、強い滲出性変化をきたす脈絡膜血管異常であり、時に RPE の崩壊を伴い、脈絡膜病変の網膜下への噴出を起こしえると考えた。

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

中静裕之：網膜下：脈絡膜新生血管。
第 45 回日本網膜硝子体学会総会。
シンポジウム。東京，2006

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. Okubo A et al: Clinicopathological correlation of polypoidalchoroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. Br J Ophthalmol 86: 1093-1098, 2002.
2. Kuroiwa S et al: Pathological features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. Clin Exp Ophthalmol 32: 297-302, 2004.
3. Terasaki H et al: Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. Br J Ophthalmol 86: 321-327, 2002.
4. 高橋寛二: ポリープ状脈絡膜血管症の概念と治療. 眼科手術 16: 493-497, 2003.
5. Hogan MJ et al: Vascular diseases. Ophthalmic pathology. p64-72, Saunders Company, Philadelphia, 1952.

18. 高精度化処理フーリエドメイン光干渉断層計による

ポリープ状脈絡膜血管症の観察

板谷正紀、尾島優美子、辻川明孝、坂本 篤、淀井有子、後藤謙元、大谷篤史、吉村長久
(京都大)

研究要旨 複画像平均化処理による高精度化フーリエドメイン光干渉断層計 (enhanced FD-OCT) を用いポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) を観察した。対象は 2005 年 11 月～2006 年 11 月に当科を受診し、インドシアニンググリーン造影 (IA) にてポリープと異常血管網を認め PCV と診断した症例のうち従来型光干渉断層計 (OCT) と FD-OCT を同日に撮影できた 13 例 13 眼 (年齢 51 歳～79 歳 平均 66.5 歳 男性 8 例 8 眼 女性 5 例 5 眼)。感度 98 dB、空気中深さ分解能 6.1 μm 、撮影速度 18,700 A-scan /秒のプロトタイプ FD-OCT を用い、標的同一部位を連続して 12 回撮影した。12 枚中側方眼球運動によるずれを含む画像を除外後の画像セットに対し、カスタムソフトウェアを用いて画像シグナルの平均化処理を行い 1 枚の画像を構成した。13 眼中 12 眼において IA のネットワーク所見の範囲と一致して、平坦に波打つ高反射網膜色素上皮ラインとその直下に細く直線的な高反射ラインを伴う所見が観察された。13 眼中 6 眼に網膜色素上皮剥離を認め、そのうち 5 眼で色素上皮剥離下にも低反射腔をはさんで細く直線的な高反射ラインを認めた。平坦波打ち色素上皮ラインと直線的細ラインの間には間隙を認め、中程度の後方反射を認めた。この間隙は、低反射な色素上皮下腔に連続していた。高精度化 FD-OCT において色素上皮の平坦な波打ちとその下方の直線状高反射ラインを伴う所見は、PCV のネットワークの所見と考えられる。直線状高反射ラインはブルッフ膜に相当し網膜色素上皮層とブルッフ膜の間に充実性の組織が存在することが示唆された。

A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) は、ポリープ状病巣に終端する異常血管網を特徴とする。従来より内脈絡膜の血管異常と考えられてきた。PCV の特徴的な血管病巣の存在部位は、摘出眼および手術時抜去組織による病理組織学的研究により調べられ、内脈絡膜の血管異常を示唆する報告と、ブルッフ膜の中の血管新生であることを示唆する報告がみられ統一した見解は無い。病理組

織学的研究は、高精度な組織構造の観察に優れるが、検体に制限がある。一方、光干渉断層計 (OCT) は、精度の面で病理組織学的研究に比べはるかに劣るが、非侵襲に任意の患者の病変を観察できる利点がある。今回、我々は、フーリエドメイン OCT の画像をに複画像平均化処理を導入した高精度化フーリエドメイン光干渉断層計 (enhanced FD-OCT) を用いて、PCV の血管病変を観察したので報告する。