

Natl. Acad. Sci. USA. 92:10457-10461,  
1995

5. Takagi H. et al: Potential role of the  
angiopoietin/tie 2 system in  
ischemia-induced retinal  
neovascularization. Invest.  
Ophthalmol. Vis. Sci. 44:393-402,  
2003
6. Mechoulam H. et al: Retinopathy of  
prematurity: molecular pathology and  
therapeutic strategies. Am J  
Pharmacogenomics. 3, 261-277, 2003
7. Chen J. et al: Retinopathy of  
prematurity. Angiogenesis. 10:133-140,  
2007

### 13.3 次元光干渉断層計による加齢黄斑症の観察

小畑 亮<sup>1)2)</sup>、上田高志<sup>2)</sup>、入山 彩<sup>2)</sup>、高橋秀徳<sup>2)</sup>、井上裕治<sup>2)</sup>  
足立知子<sup>2)</sup>、柳 靖雄<sup>2)</sup>、玉置泰裕<sup>2)</sup>、新家 眞<sup>2)</sup>  
(<sup>1)</sup> さいたま赤十字、<sup>2)</sup> 東京大)

**研究要旨** 目的：高齢者眼に対して3次元(3D)光干渉断層計(OCT)検査を行い、眼底写真による所見と比較検討する。対象と方法：東京大学附属病院黄斑外来受診例のうち、50歳以上の症例72例(男性49例、女性23例)における、黄斑部疾患を認めない75眼に対し、眼底カメラ(TRC-50IX、トプコン)を用いて眼底後極部30度ノンステレオカラー写真を撮影した。同時に3次元OCT(3D OCT-1000、トプコン)により、中心窩周囲の6x6mm<sup>3</sup>D-スキャンを行った。眼底写真上で認めた加齢変化(ドルーゼン、網膜色素上皮異常)に相応する位置でのOCT所見を評価し、さらに眼底写真上異常を認めなかった領域におけるOCT上の異常所見の有無について評価した。結果：症例の年齢は平均72歳、範囲は52-90。眼底写真上はドルーゼン(+)①63 $\mu$ m未満、②63~125 $\mu$ m、③125 $\mu$ m超、網膜色素上皮異常(+)、および所見無しが各々28、18、14、20、および13眼であった。OCT上ドルーゼン部位に網膜色素上皮層の隆起所見を①4、②15、および③12例に認め、多くは結節状隆起であった。網膜色素上皮異常部位には12例で異常を認め、その所見は結節状隆起、瘤状隆起、drusenoidまたは漿液性網膜色素上皮剥離(PED)、網膜外層萎縮、および漿液性網膜剥離(SRD)を伴う脈絡膜新生血管(CNV)様隆起所見などであった。23眼において、眼底写真で異常を認めなかった部位にOCT上結節または瘤状隆起、漿液性PED、SRD、SRDおよびCNV様隆起、または網膜外層萎縮などの所見を認めた。結論：3D-OCTは63 $\mu$ m以上のドルーゼンおよび網膜色素異常部位における網膜構造上の異常を高率に検出した。網膜色素異常におけるOCT所見は多彩であった。ノンステレオ写真上明らかに異常を認めない領域に、OCTで異常所見を認めた症例が見受けられた。

#### A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)は先進国における中途失明の主要要因である。<sup>1, 2</sup> 加齢黄斑変性の発生病理はいまだ完全に解明されていないが、加齢に伴い網膜色素上皮-脈絡膜毛細血管複合体に生じる多様な異常の段階的な進行病態と考えられている。<sup>3, 4</sup> すなわち網膜色素上皮基底部の沈着物(basal laminar deposit、basal linear deposit)

に始まり、ドルーゼン、網膜色素上皮過増殖または萎縮、および網膜色素上皮剥離が前駆状態となり、進行すると脈絡膜新生血管(CNV)または地図上萎縮を合併し、治療困難な視力低下を生じる。これら加齢黄斑変性の前駆病変であるドルーゼンおよび網膜色素上皮異常に関しては、現在まで眼底写真による、大きさ、タイプ、数に基づくグレーディングシステムが開発され、AMDの

進展リスク評価に利用されている。<sup>5, 6</sup>

光干渉断層計 (OCT) は、黄斑部における顕微鏡的な光学的断層像を得ることが可能な装置である。近年の急速な発達により、解像度は  $10\mu\text{m}$  を切り、網膜-脈絡膜における、外境界膜、網膜外層・内層接合部、網膜色素上皮・脈絡膜毛細血管板複合体などの微細な構造およびその異常を検出することが可能となった。近年 Pieroni らは開発した高解像度 OCT により、ドルーゼンおよび網膜色素上皮異常が多彩な断層像的所見をしめすことについて報告している。<sup>7</sup> さらに最近では、フーリエドメイン法を利用した高速、高解像度の OCT が開発され、数秒の検査で多くの断層像が得られ、それにより 3 次元的構成が可能となり、黄斑円孔、中心性証液性網脈絡膜症における黄斑部構造異常の 3 次元的評価への有用性が報告されている。

8-10

3 次元的断層像のメリットとしては、従来の単一 B-スキャン型 OCT における眼底上の特定の病変をターゲットとした撮像だけでなく、黄斑部全体の包括的なオーバービューを得ることが可能であり、加齢黄斑変性のような黄斑部にびまん性の異常を生じる疾患、特に自覚症状に乏しく、さらに病変が小さいため検眼鏡的には詳細が不明である早期病変のスクリーニング有用と考えられる。本研究は高齢者眼に対して 3 次元 OCT 画像を取得し、主に加齢黄斑変性の前駆病変の検出を主眼とし、その有用性を検討した。

## B. 研究方法

東京大学医学部附属病院眼科黄斑外来を受診した 50 歳以上の症例に対して 30 度ノンステレオカラー眼底写真およびレッドフリ

ー写真を撮像し、それらのうち眼底写真上明らかな黄斑部疾患を認めない眼を対象眼とした。滲出型加齢黄斑変性、地図状萎縮、線維癍痕、病的近視、網膜静脈閉塞症、黄斑円孔、視力低下を合併する程度に進行した黄斑前膜を生じた眼は除外した。中間透光体混濁または中心固視困難のために黄斑部の鮮明な眼底写真または OCT 画像撮像が不可能な症例は除外した。対象眼に対して 3 次元光干渉断層計 (3D-OCT1000, Topcon) による 3D-スキャンを行った。これは過去に報告されたプロトタイプ<sup>9</sup>の市販されているタイプである。本装置はフーリエドメイン方式を導入しており、従来のタイムドメイン方式の 50 倍までの撮像速度が可能となり、3 次元画像の構成が容易となった。<sup>11</sup> 本機器の深さ分解能は  $5\mu\text{m}$ 、横方向分解能は  $20\mu\text{m}$  以下である。スキャン範囲は黄斑部の  $6\times 6\text{mm}$ 、スキャン時間は約 3.5 秒である。データセットは 256 枚の axial 断層写真からなる。3D スキャンデータから、各軸方向の OCT シグナルを合計し、en face の投影画像としての眼底写真を得た。さらに撮像終了直後に内蔵された眼底カメラにより 45 度カラー眼底写真を撮影した。OCT シグナルおよび眼底カメラ由来の写真を照合することにより、スキャン部位の眼底上の位置特定を行った。<sup>10</sup> 眼底写真を用いて加齢黄斑症 (ARM) すなわちドルーゼンおよび網膜色素上皮異常の存在および位置を評価した。ドルーゼンは AREDS 加齢黄斑症グレーディングシステム<sup>12</sup>に従い、視神経乳頭辺縁における網膜静脈径を  $125\mu\text{m}$  と見なし、これを用いて (1)  $63\mu\text{m}$  未満 (2)  $63\sim 125\mu\text{m}$  (3)  $125\mu\text{m}$  超と分類した。

眼底写真上のドルーゼンおよび網膜色素上皮異常の存在する位置における OCT 画像を参照し、異常の有無を検討した。異常所見の記載は過去の報告<sup>7</sup>を参考にした。さらに、3次元 OCT 画像を構成する 256 枚の断層写真を serial に観察することにより、前述の眼底写真異常以外の部位における異常所見がないかを俯瞰的に検討した。

#### (倫理面への配慮)

倫理面では個人情報の漏洩がないよう留意した。

### C. 研究結果

対象は 72 例 75 眼、男性 49 例 52 眼、女性 23 例 23 眼、平均年齢は 72 歳(範囲 52-90)であった。当院受診目的となる背景疾患は、AMD60 眼、AMD 前駆病変(加齢黄斑症)7 眼、網膜静脈閉塞症 7 眼、近視性新生血管黄斑症 1 眼であった。AMD の内訳は、狭義 AMD34 眼、ホリープ<sup>8</sup>状脈絡膜血管症 25 眼、網膜血管腫様増殖 1 眼であった。

眼底写真上のドルーゼンは、(1)63 $\mu$ m 未満(2)63~125 $\mu$ m(3)125 $\mu$ m 超のサイズを各々 28 眼(37%)、18 眼(24%)、14 眼(19%)に認めた。これらのドルーゼン存在部位に OCT 画像上の異常所見を認めたものは、各々 4/28(14%)、15/18(83%)、12/14(86%)であった。異常所見の内訳は、(1)63 $\mu$ m 未満(2)63~125 $\mu$ m については全て網膜色素上皮一脈絡膜毛細血管板高反射層の結節状隆起であった。(3)125 $\mu$ m 超については、12 眼中 9 眼が結節状隆起、2 眼がドーム状の網膜色素上皮剥離、1 眼が鋸歯状の網膜色素上皮不整であった。次に、眼底写真上、75 眼中 20 眼(27%)に網膜色素上皮異常所見を認めた。OCT 上、16/20 眼(80%)の同部位に異常所見を認めた。異常

所見の内訳は、網膜色素上皮一脈絡膜毛細血管板高反射層の結節状隆起または瘤状隆起(7 眼)、外節・内節接合部層欠損(5 眼)、drusenoid PED(1 眼)、漿液性網膜色素上皮剥離(1 眼)、オカルト CNV 様<sup>13</sup>の漿液性網膜剥離合併網膜色素上皮隆起(1 眼)、感覚網膜の菲薄化を伴う網膜外層萎縮(1 眼)であった。

最後に、75 眼中 21 眼(28%)に眼底写真上異常所見を認めない部位に OCT 上異常所見を認めた。OCT 異常所見の内訳は、網膜色素上皮一脈絡膜毛細血管板高反射層の結節状隆起または瘤状隆起(11 眼)、外節・内節接合部層欠損(2 眼)、漿液性網膜剥離(3 眼)、漿液性網膜色素上皮剥離(2 眼)、ドルーゼノイド網膜色素上皮剥離(2 眼)オカルト CNV 様<sup>13</sup>の漿液性網膜剥離合併網膜色素上皮隆起(1 眼)であった。

### D. 考察

本研究では、正常高齢者眼に対して高速度・高解像度の OCT を用いて、黄斑部の断層像の 3 次元イメージを構築し、眼底写真上で認めた加齢黄斑症所見部位における OCT 画像上の異常所見の検出力を検討した。ドルーゼンは眼底写真上で 63 $\mu$ m 以上の大きさのものは、OCT においても 80%以上の検出率で同定された一方で、63 $\mu$ m 未満のものは検出率が 14%と低値であった。この原因としては第一に、OCT の軸方向解像度が約 5 $\mu$ m であり、さらにスキャン間隔が 23 $\mu$ m であることを考えると、ごく小さなドルーゼン検出するに十分な解像度が無かった事が考えられる。しかしながら、組織学的な検討においては、63 $\mu$ m 以上の軟性ドルーゼンは主に網膜色素上皮下の basal deposit の蓄積からなる

一方で、63  $\mu\text{m}$  未満いわゆる“硬性”ドルーゼンは、結節状のヒアリン沈着または lipidized RPE であると報告されている。<sup>14</sup> すなわち、ドルーゼンの大きさにより OCT の同定率が異なった原因として、大きさそのものの影響だけでなく、ドルーゼンの性状の相違が関与している可能性も考えられ、今後更なる検討を要する。

次に、網膜色素上皮異常部位においては OCT 上網膜色素上皮の隆起、網膜萎縮、または脈絡膜新生血管などといった多様な異常所見が認められた。加齢黄斑症における網膜色素上皮異常の組織学的検討を行った報告は極めて乏しいが、OCT を用いることで、多様な網膜構造異常を認めることが示唆され、本所見に対する今後の管理における OCT の重要性が示唆される。

さらに眼底上明らかな異常所見を認めない部位に、OCT 上異常を認めた症例を 28% に認めた。高齢者眼は白内障や豹紋様眼底などにより、黄斑部の微細な所見が同定困難な場合がある。加えて視細胞欠損や漿液性網膜・網膜色素上皮剥離は眼底写真上判別困難なことがあり、OCT による 3 次元的スクリーニングが今後黄斑部異常の早期発見に有用である可能性が示唆される。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、前向き研究ではなく、症例の選択バイアスが生じうる後ろ向き研究であり、通常の population-based の母集団における加齢黄斑症検出率を検討したものではない。次に、撮像した眼底写真はステレオ眼底写真ではない。近年ノンステレオデジタル眼底写真の加齢黄斑症検出力がステレオ眼底写真による評価と遜色がないという報告<sup>15</sup>が認められるが、従来の加齢黄斑症スクリーニン

グに用いられてきたステレオ眼底写真における眼底異常検出力との直接の比較は今回の検討の範囲外であり、今後の検討を要する。

## E. 結論

3D-OCT は 63  $\mu\text{m}$  以上のドルーゼンおよび網膜色素異常部位における網膜構造上の異常を高率に検出した。網膜色素異常における OCT 所見は多彩であった。ノンステレオ写真上明らかに異常を認めない領域に、OCT で異常所見を認めた症例が見受けられた。

## 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

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. Klaver C, Wolfs R, Vingerling J, et al: Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. Arch Ophthalmol

- 116(5):653-658, 1998
2. Klein R, Klein B, Jensen S, Meuer S: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104(1):7-21, 1997
  3. Green W: Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 5:27, 1999
  4. Klein R, Davis M, Magli Y, et al: The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 98(7):1128-1134, 1991
  5. Bird A, Bressler N, Bressler S, et al: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*:39(5):367-74, 1995
  6. Davis M, Gangnon R, Lee L, et al: The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 123(11):1484-1498, 2005
  7. Peroni C, Witkin A, Ko T, et al: Ultrahigh resolution optical coherence tomography in non-exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 90(2):191-197, 2006
  8. Hangai M, Ojima Y, Yoshida A, et al: [Improved visualization of foveal pathologies using fourier-domain optical coherence tomography]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 111(7):509-517, 2007
  9. Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al: Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 114(4):763-773, 2007
  10. Ojima Y, Hangai M, Sasahara M, et al: Three-dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 114(12):2197-2207, 2007
  11. van Velthoven M, Faber D, Verbraak F, et al: Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 26(1):57-77, 2007
  12. Ferris F, Davis M, Clemons T, et al: A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 123(11):1570-1574, 2005
  13. Coscas F, Coscas G, Souied E, et al: Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 144(4):592-599, 2007
  14. Green W, Harlan JJ: Histopathologic features. in: Berger JW ed. *Age-related Macular Degeneration*. St Louis: Mosby, 81-153, 1999

15. Maberley D, Isbister C, Mackenzie P, Aralar A: An evaluation of photographic screening for neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 19(6):611-616, 2005

## 14. 日本人の加齢黄斑変性患者における ベルテポルフィン静脈内投与後の薬物動態

森隆三郎、湯澤美都子  
(日本大)

**研究要旨** 【目的】日本人の加齢黄斑変性 (AMD) 患者におけるベルテポルフィン 6 mg/m<sup>2</sup> 持続静脈内投与後 48 時間までの薬物動態を解析する。

【対象】PDT を行った AMD10 例 (男 8 例、女 2 例)。平均年齢 68.0 歳。

【方法】ベルテポルフィン投与前 (1 時間以内)、投与後 10, 20, 60 分, 6, 24, 48 時間の合計 7 回, 1 回につき 7 mL 採血した。血漿中未変化体 BPD-MA の 2 つの位置異性体 BPD-MA<sub>c</sub> 及び BPD-MA<sub>b</sub> 並びに代謝物 BPD-DA 濃度を高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。

【結果】血漿 BPD-MA 濃度推移 (BPD-MA<sub>c</sub> と BPD-MA<sub>b</sub>) は 2 相性を示し, 消失相半減期は 5.22 時間であった。患者間で差はあるが 24 時間で血漿中に 5.76~14.94ng/mL 検出され, 48 時間では BPD-MA<sub>c</sub> と BPD-MA<sub>b</sub> ともに定量限界下限値 (2ng/mL) 以下の値であった。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> はそれぞれ 1275±262ng/mL 及び 2090±484ng·hr/mL と算出された。クリアランス (CL) と分布容積 (V<sub>ss</sub>) は, それぞれ体表面積 1.7 m<sup>2</sup> とすると約 5L/h/body 及び 24L/body に相当した。BPD-DA の曝露量は BPD-MA の約 10 分の 1 と僅かであった。日本人の AMD 患者の PDT 後の薬物動態は健康成人と差異はなかった。

【結論】日本人の AMD 患者に持続静脈内投与されたベルテポルフィン 6 mg/m<sup>2</sup> は, 48 時間で血中の薬物濃度が定量限界以下になった。

### A. 研究目的

日本人の加齢黄斑変性 (Age-related Macular Degeneration :AMD) 患者におけるベルテポルフィン 6 mg/m<sup>2</sup> 持続静脈内投与後 48 時間までの薬物動態を解析することにより、治療後の遮光期間の妥当性を検討する。

### B. 研究方法

対象 : 2005 年 9 月から 2006 年 3 月までに本臨床試験の参加に同意が得られ PDT を行った AMD10 例 (男 8 例、女 2 例)。平均年齢 68.0 歳。採血方法 : ベルテポルフィン投

与前 (1 時間以内)、投与後 10, 20, 60 分, 6, 24, 48 時間の合計 7 回, 1 回につき 7 mL 採血した。分析対象及び分析方法 : 血漿中未変化体 BPD-MA の 2 つの位置異性体 BPD-MA<sub>c</sub> 及び BPD-MA<sub>b</sub> 並びに代謝物 BPD-DA 濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて測定した。定量範囲は 2-1000 ng/mL である。

薬物動態の評価 : 血漿中の BPD-MA 及び BPD-DA 濃度-時間データから T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL, V<sub>ss</sub> をノンコンパートメント法 (WinNonlin Pro, Version 5.0) により患者ごとに算出し, すべての薬物動



態パラメータについて記述統計量を算出した。なお、BPD-MA 濃度は、2つの位置異性体 (BPD-MA<sub>c</sub> + BPD-MA<sub>p</sub>) の和より算出した。

#### (倫理面への配慮)

試験内容について十分に説明し、試験開始前に文書による試験参加への同意を患者本人から得た。

### C. 研究結果

血漿 BPD-MA 濃度推移 (BPD-MA<sub>c</sub> と BPD-MA<sub>p</sub>) は 2 相性を示し、消失相半減期は 5.22 時間であった。患者間で差はあるが 24 時間で血漿中に 5.76~14.94ng/mL 検出され、48 時間では BPD-MA<sub>c</sub> と BPD-MA<sub>p</sub> ともに定量限界下限値 (2ng/mL) 以下の値であった。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 1275 ± 262ng/mL 及び 2090 ± 484ng·hr/mL と算出された。クリアランス (CL) と分布容積 (V<sub>ss</sub>) は、それぞれ体表面積 1.7 m<sup>2</sup> とすると約 5L/h/body 及び 24L/body に相当した。BPD-DA の曝露量は BPD-MA の約 10 分の 1 と僅かであった。日本人の AMD 患者の PDT 後の薬物動態は健康成人と差異はなかった。

### D. 考察

AMD に対するベルテポルフィンを用いた PDT は、2004 年 5 月より本邦でも承認され、治療後 5 日間の太陽光やハロゲンランプなどの強い光からの遮光が必要で、本邦では、初回治療時は、治療後 48 時間の遮光のための入院が義務づけられている。承認時より行われた使用成績調査の結果では、安全性集計対象の 2947 症例の副作用発現状況のうち光線過敏性反応は 2 例 0.07% と低頻度であった<sup>1)</sup>。このことは、患者及び医師およびスタッフが PDT 治療後の遮光の重要性

の認識を持ち、注意を払ったことによると思われる。しかし、本研究の日本人 AMD 患者 10 症例では 48 時間でベルテポルフィン 6 mg/ m<sup>2</sup> の血中の薬物濃度が定量限界以下になっていることがわかり、48 時間以降は、体内にベルテポルフィンほぼ存在せず、日常生活の制限が必要となる遮光の重要性が低いと考えられる。

### E. 結論

日本人の AMD 患者に持続静脈内投与されたベルテポルフィン 6 mg/ m<sup>2</sup> は、48 時間で血中の薬物濃度が定量限界以下になっていることがわかった。今後現在行われている PDT 施行 48 時間以降の遮光の必要性について考慮される必要がある。

### 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

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. ノバルティスファーマ株式会社：ビス

ダイン静脈注射 15mg 使用成績調査の  
まとめ（第6回安全性定期報告）  
2007年12月

## 15. 脈絡膜新生血管抜去術の長期成績

野崎実穂、水谷武史、服部知明、吉田宗徳、小椋祐一郎  
(名古屋市大)

**研究要旨** Folknerらは加齢黄斑変性(AMD)に対するSubmacular Surgery Trialsと網膜下手術の過去の報告例を比較し、網膜下手術が有用な症例もあると述べた。そこで、今回は当科で行った脈絡膜新生血管(CNV)抜去術の長期成績を検討した。対象は平成9年10月から平成17年4月までに当科でCNVに対しCNV抜去術を施行した103例109眼中、1年以上経過の追えた79例83眼である。内訳はAMDが49例51眼、近視性CNVが22例24眼、その他のCNVが8例8眼であった。対象の平均年齢は63±13.0歳、観察期間は1年から9.8年(平均4.8±2.2年)であった。LogMAR視力に換算し、0.3以上の変化を改善あるいは悪化とした。術後最高視力ではAMD改善61%、不変31%、悪化8%。近視性CNVでは改善46%、不変54%、悪化0%。術後最終視力ではAMD改善43%、不変37%、悪化20%であったのに対し、近視性CNVでは改善25%、不変37%、悪化38%であった。再発は10眼(12%)に認め、その内訳はAMD8眼、近視性CNV1眼、続発性CNV(網膜色素線条)が1眼であった。合併症は網膜剥離5眼、硝子体出血1眼であった。CNV抜去術で、近視性CNVは、観察期間中に網膜色素上皮萎縮が拡大し視力が低下する傾向があったが、AMDは今回の結果から長期的にも視力が維持できる術式と考えられた。

### A. 研究目的

加齢黄斑変性(AMD)は先進国内での成人失明原因の上位となっているが、治療法については依然さまざまな論議がある。AMDを含む中心窩下の脈絡膜新生血管(CNV)に対するCNV抜去術<sup>1)</sup>は、prospective studyであるSubmacular Surgery Trial(SST)では、有用性は見いだされなかった<sup>2)</sup>。Folknerら<sup>3)</sup>は、AMDに対するCNV抜去術について過去の報告を調べ、CNV抜去術が有用な症例もあると述べた。そこで、今回、我々は当科で行った脈絡膜新生血管(CNV)抜去術の長期成績を検討し、CNV抜去術の

有用性について考察した。

### B. 研究方法

対象は平成9年10月から平成17年4月までに、当院で同一術者(YO)により中心窩下CNVに対しCNV抜去術を施行し、術後1年以上経過の追えた79例83眼である。内訳はAMDが49例51眼、近視性CNVが22例24眼、その他のCNVが8例8眼であった。対象の平均年齢は63±13.0歳、平均観察期間は4.8±2.2年であった。CNVサイズ、術前視力、術後最高視力、術後最終視力、再発率、合併症について検討した。

### C. 研究結果

LogMAR 視力に換算し、0.3 以上の変化を善あるいは悪化とした。術後最高視力で AMD 改善 31 眼(61%)、不変 16 眼(31%)、悪化 4 眼(8%)。近視性 CNV では改善 11 眼(46%)、不変 13 眼(54%)、悪化した症例はなかったが、術後最終視力では AMD 改善 22 眼(43%)、不変 19 眼(37%)、悪化 10 眼(20%)であったのに対し、近視性 CNV では改善 6 眼(25%)、不変 9 眼(37%)、悪化 9 眼(38%)であった(図 1)。視力 0.1 以上の割合は、図 2 のように AMD で術前 22 眼(43%)、術後最高 31 眼(61%)、術後最終 24 眼(47%)、近視性 CNV で術前 12 眼(50%)、術後最高 19 眼(79%)、術後最終では 9 眼(38%)であった。再発は 10 眼(12%)に認め、その内訳は AMD8 眼、近視性 CNV1 眼、続発性 CNV(網膜色素線条)が 1 眼であった。合併症は網膜剥離 5 眼、硝子体出血 1 眼であった。

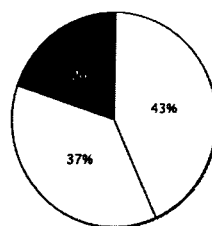
### D. 考察

以上の結果から、CNV 抜去術により比較的長期にわたり視力が維持できることが明らかとなった。

### E. 結論

今回の結果から、CNV 抜去術により、AMD や高度近視に続発する CNV 症例でも比較的長期にわたり視力が維持できていた。しかし、近視性 CNV は、観察期間中に網膜色素上皮萎縮が拡大し視力が低下する傾向があった。

AMD



高度近視

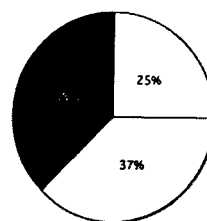


図 1 術後最終視力での改善(白)・不変(灰)・悪化(黒)

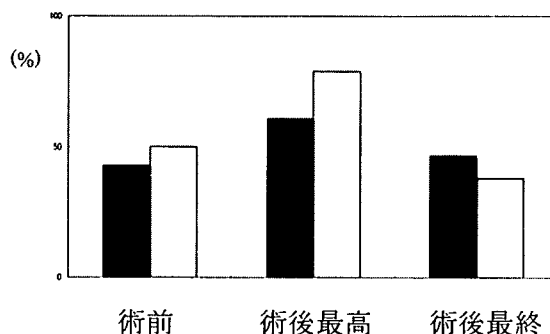


図 2 視力 0.1 以上の割合 (■AMD、□高度近視)

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 1. 参考文献

1. Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Pesin SR, Lowe MA: Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 99:952-968, 1992
2. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al: Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology* 111:1967-1980, 2004
3. Falkner CI, Leitich H, Frommlet F, Bauer P, Binder S: The end of submacular surgery for age-related macular degeneration? A meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:490-501, 2007

## 16. 黄斑移動術後の眼底自発蛍光

沢 美喜、五味 文、辻川元一、田野保雄  
(大阪大)

**研究要旨** 網膜全周切開の黄斑移動術(FMT)後における、新しい黄斑の眼底自発蛍光 (FAF) の特徴について検討した。1999年から2005年にFMTを施行された近視性血管新生黄斑症31例31眼を対象とし、FMTから最終FAF撮影までの平均期間は58ヶ月(8~94ヶ月)であった。29眼では術後、2眼では術前後にFAF撮影をおこなった。新しい黄斑におけるFAFの所見として、ほぼ正常なFAF像は5眼(16%)、境界明瞭な過蛍光は23眼(74%)、低蛍光は3眼(10%)でみられた。境界明瞭な過蛍光は円形~楕円形を呈し、過蛍光を示した23眼中、2眼では術前のCNVと、5眼では網膜下出血と関連し、6眼では術前のCNV・網膜下出血の範囲よりも大きな過蛍光を示していた。術前にCNVが存在していた網膜色素上皮部位は、低蛍光あるいは自発蛍光欠損が30眼、正常FAFが1眼でみられ、過蛍光を示した症例はなかった。新しい黄斑における過蛍光は、網膜側に残存したFAF異常に由来していると考えられた。

### A. 研究目的

眼底自発蛍光(Fundus Autofluorescence, FAF)は、網膜色素上皮細胞(RPE)内に存在するリポフスチンを反映すると考えられている。<sup>1)</sup> 網膜全周切開による黄斑移動術(Full Macular Translocation Surgery, FMT)後における、新しい黄斑でのFAF所見の特徴について検討する。

### B. 研究方法

対象は1999年から2005年にFMTを施行された近視性血管新生黄斑症31例31眼(男7例、女24例)、平均年齢は60歳(45歳~73歳)であった。FAF撮影はレーザー走査型検眼鏡を用い、波長488nmで撮影した。29眼では術後、2眼では術前後にFAF撮影をおこない、その変化について術前の脈絡

膜新生血管(Choroidal neovascularization, CNV)に関連した病変と比較した。

### (倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントをおこない、患者の同意を得た上で、FAF撮影をおこなった。

### C. 研究結果

FMTから最終FAF撮影までの平均期間は58ヶ月(8~94ヶ月)。全例において、新しい黄斑にCNVや漿液性網膜剥離はみられなかった。新しい黄斑におけるFAFの所見として、ほぼ正常なFAF像は5眼(16%)、境界明瞭な過蛍光は23眼(74%) (図1)、低蛍光は3眼(10%)でみられた。境界明瞭な過蛍光は円形~楕円形を呈し、過蛍光を示

した 23 眼中、2 眼では術前の CNV と、5 眼では網膜下出血と相関していた。16 眼では術前の CNV・網膜下出血の範囲よりも大きな過蛍光を示していた。術前に CNV が存在していた網膜色素上皮部位は、低蛍光あるいは自発蛍光欠損が 30 眼、正常 FAF が 1 眼でみられ、過蛍光を示した症例はなかった。

#### D. 考察

リポフスチンの構成成分として、A2E が主要な自発蛍光物質と考えられ、その前駆物質も自発蛍光を有すると報告されている。<sup>2, 3)</sup> しかしながら、健常な RPE 上に移動した新しい黄斑には CNV の再発や漿液性網膜剥離はみられないものの、多数の症例において境界明瞭な過蛍光が観察された。また、術前に CNV が存在していた RPE 部位は低蛍光が観察された。すなわち、FMT 後の新しい黄斑における過蛍光は RPE 内に存在するリポフスチンを反映するものではなく、CNV と関連した FAF 変化が網膜側に存在し、FMT 後に過蛍光として観察されると推察された。



図 1 FMT 前のフルオレセイン蛍光眼底造影 (A・C), FMT 後の FAF 像 (B・D)。

#### E. 結論

新しい黄斑では境界明瞭な過蛍光を示した例が多くみられ、網膜側に残存した FAF 異常に由来していると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿中

##### 2. 学会発表

沢 美喜 他：網膜色素線条の自発蛍光.  
第 45 回日本網膜硝子体学会総会，東京都、  
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. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ: *n vivo* fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 718-729, 1995
2. Reinboth JJ, Gautschi K, Munz K, Eldred GE, Reme CE: Lipofuscin in the retina: quantitative assay for an unprecedented autofluorescent compound (pyridinium bis-retinoid,

A2-E) of ocular age pigment. *Exp Eye Res* 65: 639-643,1997

3. Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, Nakanishi K, Sparrow JR: The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem* 275: 29354-29360,2000



## 17. ポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学療法の 中期成績（両眼性症例と片眼性症例の比較）

倉重由美子、大谷篤史、淀井有子、佐々原学、林 寿子、中西秀雄、尾島優美子  
岩間大輔、後藤謙元、愛川裕子、田村 寛、辻川明孝、吉村長久  
(京都大)

**研究要旨** ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対する光線力学療法(PDT)の1年成績は良好であることが、数多く報告されているが、治療後1年以上安定していた症例の中には、再発を認める症例も存在する。今回は、PCVに対するインドシアニングリーン蛍光眼底造影ガイドPDTの治療後、1年以上安定していた症例の中期経過を検討し、予後に関する因子を検索することを目的とした。44眼中37眼ではPDT治療後、12ヶ月時点で視力が維持・改善されていたが、その後9眼(24.3%)で視力低下が生じた。そのうち7眼(77.8%)は両眼性の症例であり、4眼は1回のPDTで12ヶ月以上視力が維持されていた症例であった。両眼性症例と片眼性症例を比較すると、両眼性症例では、治療開始時点の視力が不良であった。また、治療経過に伴い、片眼性症例では視力が維持されているのに対し、両眼性症例では視力の低下傾向が認められた。PDTはPCVを一旦沈静化させることが出来るが、再発の可能性もあり、長期的な変化に注意して観察する必要がある。特に両眼性症例ではPDT治療後の視力予後が片眼性症例より悪い可能性があるため注意が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)に対する光線力学療法(PDT)の1年成績は良好であることが、数多く報告されているが、治療後1年以上安定していた症例の中には、再発を認める症例も存在する。今回は、PCVに対するインドシアニンググリーン蛍光眼底造影ガイドPDTの治療後、1年以上安定していた症例の中期経過を検討し、予後に関する因子を検索することを目的とした。

### B. 研究方法

対象は、京大病院眼科にてPCVと診断され、PDTを施行し、18ヶ月以上経過観察が可能であった41例44眼(男性31眼、女性13

眼)。平均年齢は72.6±7.5歳であり、そのうち両眼性PCVは17眼、片眼性PCVは27眼であった。

PDT治療領域は、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影を参考に決定した。経過観察においては、視力検査、検眼鏡検査、HRA2によるフルオレセイン蛍光眼底造影・インドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査、OCT検査を行った。PDT施行回数、視力経過を検討するとともに、予後に関する臨床所見・病像の違いおよび関連因子を検索した。(倫理面への配慮)

全ての患者に対し、十分なインフォームドコンセントをとり、治療を行った。本研究は、レトロスペクティブな研究である。

### C. 研究結果

PDT 施行回数は平均 1.6 回、再治療率は 36.4%であった。平均 log MAR 視力は、治療前  $0.55 \pm 0.38$ 、治療後 12 ヶ月  $0.44 \pm 0.40$ 、18 ヶ月  $0.51 \pm 0.44$ 、最終視力  $0.53 \pm 0.42$  であった。37 眼では、PDT 治療後、12 ヶ月時点で視力が維持・改善されていたが、その後 9 眼 (24.3%) で視力低下が生じた。そのうち 7 眼 (77.8%) は両眼性の症例であり、4 眼は 1 回の PDT で 12 ヶ月以上視力が維持されていた症例であった。

両眼性症例と片眼性症例を比較すると、両眼性症例では、治療開始時点の視力が不良であった。また、治療経過に伴い、片眼性症例では視力が維持されているのに対し、両眼性症例では視力の低下傾向が認められた。

### D. 考察

PCV に対する PDT の 1 年成績は本研究においても良好であったが、治療後 1 年以上安定していた症例の中には、再発を認め視力低下をきたした症例もあった。治療予後に関係する因子としては、両眼性症例、治療開始時点での視力不良例が考えられた。

PDT は PCV を一旦沈静化させることが出来るが、再発の可能性もある。PCV の沈静化が得られた後も、長期的に経過観察し、必要に応じて追加治療の検討も行うべきである。特に両眼性症例では、PDT 治療後の視力予後が片眼性症例より悪い可能性があるため、注意が必要であると考えられた。

### E. 結論

PDT は PCV を一旦沈静化させることが出来るが、再発の可能性もあり、長期的に経過

観察する必要がある。また、両眼性症例では PDT 治療後の視力予後が悪い可能性があるため、注意が必要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

倉重由美子 他：1 年以上観察したポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学療法の成績. 第 46 回日本網膜硝子体学会, 青森市, 2007

### 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: Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 144:7-14, 2007

## 18. ポリープ状脈絡膜血管症に対する 光線力学療法の長期成績

赤座英里子、森隆三郎、湯澤美都子  
(日本大)

**研究要旨** 目的：ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）に対する光線力学療法（PDT）施行後2年以上の長期治療成績を評価する。

対象と方法：対象は、PDTを施行し24か月以上経過観察されたPCV47例47眼である。経過観察期間は24-29か月であり、PDT施行前、施行後3か月、12か月後、最終経過観察時点で視力検査、前置レンズを装用した細隙灯顕微鏡検査を行った。また、FA、IAは、12か月の時点では9眼の脱落症例があったが、PDT施行前、施行後3か月、最終経過観察時では全眼で行い、視力、IAおよび眼底所見の変化につき検討した。

結果：最終経過観察時の視力の維持・改善は79%にみられた。ポリープ状病巣の再発をみたのは30眼（64%）であった。ポリープ状病巣が再発したのは、PDT施行後12か月以前6眼（13%）、13か月以降24眼（51%）であり、そのうち2眼では、12か月以前、13か月以降のいずれにも異なる場所に再発した。異常血管網は、全ての経過で残存しており、29眼（62%）では、最終経過観察時に拡大した。30眼中26眼では、ポリープ状病巣は新たに拡大した異常血管網の辺縁に出現した。

結論：PCVでは、約半数でPDT後も異常血管網は拡大し、その辺縁にポリープ状病巣の再発をみとめることから、長期的に経過観察を続ける必要がある。

### A. 研究目的

2005年7月にわが国のポリープ状脈絡膜血管症の診断基準が作成された<sup>1)</sup>。また、2007年に提唱された厚生労働省の網膜脈絡膜視神経萎縮調査研究班の分類ではPCVは滲出性加齢黄斑変性（AMD）の特殊型に分類されている。

AMDの治療として、わが国では2004年5月から健康保険の適応可能となった光線力学療法（PDT）がある。海外ではAMDに対してだけでなく、PCVに対するPDT治療成績が多数報告されている<sup>2)</sup>。前報で我々はPCVのPDT12か月後の経過を

報告した<sup>3)</sup>が、今回は症例数を増やしPDT24か月以降まで経過観察をおこなった結果を検討した。

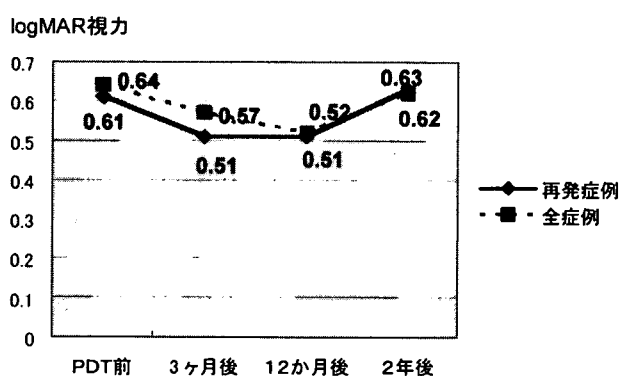
### B. 研究方法

対象は2004年6月から2005年1月までに当科でPCVと診断され、PDTを行った47例47眼である。男性29例、女性18例で、年齢は52~90歳（平均71歳）であった。これらの症例は初回PDT後少なくとも24か月経過観察され、全ての眼でPDT施行前、施行後3か月、12か月後、最終経過観察時点で視力検査、前置レンズを装用した細隙灯

顕微鏡検査を行った。また、FA, IA は、12 か月の時点では 9 眼で施行できなかったが、PDT 施行前、施行後 3 か月、24 か月以上経過した時点では全眼で行った。視力は、PDT 前の視力と最終経過観察時の視力を比較し、log MAR 視力にて 0.3 以上の変化で改善、悪化として評価した。前置レンズを装用した細隙灯顕微鏡所見は網膜剥離、網膜色素上皮剥離、出血の減少・消失を認めた場合に改善と評価した。FA で蛍光漏出の有無、IA で異常血管網の最大直径の変化、ポリープ状病巣の消失と再発の有無と再発部位につき評価した。異常血管網は範囲を比べ、PDT 前になかった範囲が新たにみとめられ、その範囲最大直径が PDT 前 1.2 倍以上であった場合を異常血管網の拡大、0.8 倍) 以下であった場合を縮小、それ以外を不変と判定した。

### C. 研究結果

(図)



初回 PDT 前の GLD は 900~6000  $\mu\text{m}$  (平均 3717  $\mu\text{m}$ ) であった。FA で漏出が消失したのは PDT 3 か月後、1 年後、最終経過観察時でそれぞれ 47 眼中 20 眼 (42%)、38 眼中 29 眼 (69%)、47 眼中 39 眼 (83%) であった。視力の維持、改善率は PDT 後 3 か月、1 年後、最終経

過観察時視力でそれぞれ維持が 33 眼 (70%)、36 眼 (77%)、33 眼 (70%)、改善が 9 眼 (19%)、6 眼 (13%)、4 眼 (9%) であった。PDT 前の Log MAR 視力は平均 0.64、PDT 後 3 か月、12 か月後、最終経過観察時視力でそれぞれ 0.57、0.52、0.62 であった (図)。眼底所見の改善をみたのは、PDT 3 か月後は 20 眼 (42%) に対し、1 年後は 34 眼 (74%)、最終経過観察時は 37 眼 (79%) であった。最終経過観察時に出血、滲出をみとめなかったものは 37 眼 (79%) であった。また、経過観察中にポリープ状病巣の再発は IA で 30 眼 (64%) にみられた。再発時期は、初回 PDT 試行後 3 か月にはなく、12 か月後までにみられたのは 6 眼であった。それ以降最高 29 か月までに出現したものは 24 眼であった。

ポリープ状病巣の再発をみた 30 眼の視力の維持、改善率は PDT 後 3 か月、1 年後、最終経過観察時視力でそれぞれ維持が 24 眼 (80%)、25 眼 (83%)、22 眼 (73%)、改善が 3 眼 (10%)、2 眼 (7%)、2 眼 (7%) であった。PDT 前の Log MAR 視力は平均 0.61、PDT 後 3 か月、12 か月後、最終経過観察時視力でそれぞれ 0.51、0.51、0.62 であった (図)。IA では、全ての時点で異常血管網は全眼で残存していた。異常血管網の平均最大直径は、PDT 前、3 か月後、12 か月後、最終経過観察時でそれぞれ、4152  $\mu\text{m}$ 、4376  $\mu\text{m}$ 、4521  $\mu\text{m}$ 、5124  $\mu\text{m}$  であり、異常血管網の拡大をみたのは 3 か月後、12 か月後、最終経過観察時でそれぞれ、6 眼/47 眼 (13%)、11 眼/38 眼 (29%)、29 眼/47 眼 (62%) であり、不変であったのはそれぞれ、41 眼/47 眼 (87%)、27 眼/38 眼 (71%)、18 眼/47 眼 (38%)、縮小は全ての時点で 0 眼であった。ポリープ状病巣は 30 眼中 26 眼で