

加齢性黄斑変性における脈絡膜新生血管に対する低線量照射療法

松橋 英昭¹⁾, 高橋 大介¹⁾, 野田 康子²⁾, 真里谷 靖³⁾樽澤 信子³⁾, 吉本 弘志¹⁾, 松山 秀一¹⁾¹⁾弘前大学医学部眼科学教室, ²⁾青森県立中央病院眼科³⁾弘前大学医学部放射線医学教室

要 約

中心窩下または中心窩に近接した脈絡膜新生血管を有する加齢性黄斑変性に対する, 低線量照射療法の効果を検討した. 10 MV の X 線を用いて計 14 Gy を 7 回に分け, 10 例 10 眼に対して照射を行い, 9~18 か月(平均 12 か月)経過観察した. なお, 無治療で 12~24 か月(平均 16 か月)経過観察された 13 例 13 眼を対照群とした. 治療前と最終観察時における視力を比較すると, 照射群では改善が 2 眼(20%), 不変が 3 眼(30%), 悪化が 5 眼(50%)であり, 対照群においては改善 0 眼(0%), 不変 5 眼(32%),

悪化 8 眼(68%)であった. 眼底および蛍光眼底造影所見は, 照射群では改善が 3 眼(30%), 不変が 2 眼(20%), 悪化が 5 眼(50%)であったが, 対照群においては改善 0 眼(0%), 不変 5 眼(32%), 悪化 8 眼(68%)であった. 以上の結果から, 低線量照射療法は本症の治療に有用である可能性が示唆された. (日眼会誌 100: 803-809, 1996)

キーワード: 低線量照射療法, 脈絡膜新生血管, 加齢性黄斑変性

Low-dose Radiation Therapy for Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration

Hideaki Matsuhashi¹⁾, Daisuke Takahashi¹⁾, Yasuko Noda²⁾, Yasushi Mariya³⁾, Nobuko Tarusawa³⁾, Hiroshi Yoshimoto¹⁾ and Shuichi Matsuyama¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Aomori Prefectural Central Hospital³⁾Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

The efficacy of low-dose radiation was evaluated in the treatment of eyes with subfoveal or juxtafoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ten eyes of ten patients received a total dose of 14 Gy of 10 MV X-rays in seven fractions and the mean follow-up time was 12 months (range 9~18 months). Thirteen control eyes of thirteen patients were followed for an average of 18 months (range 12~24 months). Visual acuity was improved in 2 eyes (20%), unchanged in 3 eyes (30%), and deteriorated in 5 eyes (50%) of treated patients, and it was improved in no eyes (0%), unchanged in 5 eyes (32%), and deteriorated in 8 eyes (50%) of the control patients at their last follow-up examina-

tions. Funduscopy and angiographic findings were improved in 3 eyes (30%), unchanged in 2 eyes (20%), and deteriorated in 5 eyes (50%) of treated patients, and they were improved in no eyes (0%), unchanged in 5 eyes (32%), and deteriorated in 8 eyes (50%) of the control patients. These results suggested that low-dose radiation is beneficial for the management of subfoveal or juxtafoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 803-809, 1996)

Key words: Low-dose radiation, Choroidal neovascularization, Age-related macular degeneration

I 緒 言

老人性円板状黄斑変性, すなわち脈絡膜新生血管

(choroidal neovascularization: 以下, CNV) を伴う加齢性黄斑変性は, 高齢者における主要な失明原因の一つである¹⁾²⁾. 本症の治療法として, これまでに有効性が認

別刷請求先: 036 青森県弘前市在府町 5 弘前大学医学部眼科学教室 松橋 英昭

(平成 7 年 12 月 28 日受付, 平成 8 年 6 月 3 日改訂受理)

Reprint requests to: Hideaki Matsuhashi, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki-shi, Aomori-ken 036, Japan

(Received December 28, 1995 and accepted in revised form June 3, 1996)

表 1 治療群の経過表

症例	年齢/性	照射前の病型	CNVの 大きさ	観察期間 (月)	視力 (前/後)	照射後の 眼底所見
1	74/女性	円板状病巣	大 型	12	0.04/0.1	不 変
2	77/男性	円板状病巣	大 型	12	0.03/0.02	改 善
3	70/男性	網膜色素上皮剝離	大 型	18	0.3 /0.08	悪 化
4	64/男性	漿液性網膜剝離	小 型	12	0.1 /0.05	不 変
5	69/女性	円板状病巣	大 型	12	0.03/0.05	改 善
6	69/男性	網膜色素上皮剝離	中 型	12	0.1 /0.1	悪 化
7	62/男性	漿液性網膜剝離	小 型	12	0.08/0.8	改 善
8	74/女性	漿液性網膜剝離	小 型	12	0.1/0.05	悪 化
9	74/女性	網膜下出血	中 型	6	0.1 /0.05	悪 化
10	71/男性	円板状病巣	中 型	6	0.3 /0.02	悪 化

CNV：脈絡膜新生血管

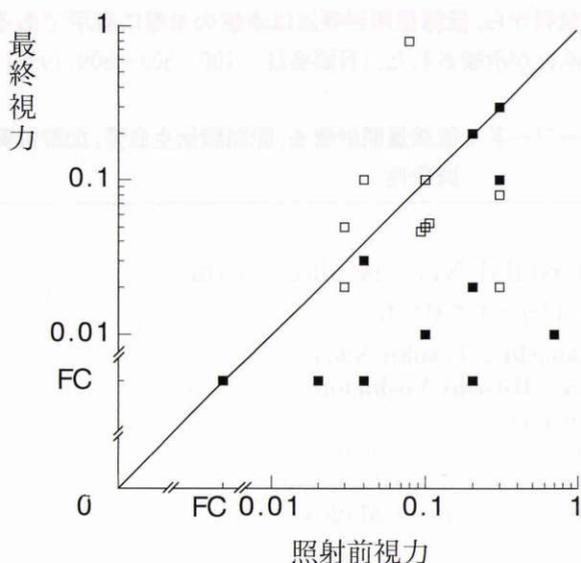


図 1 照射前視力と最終視力。
□：治療群，■：対照群

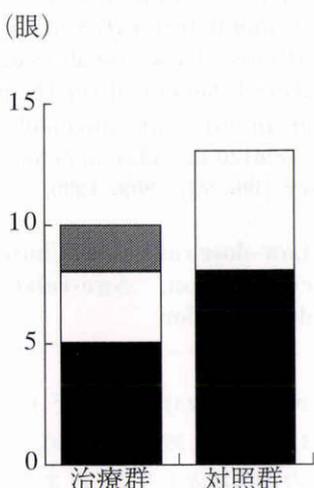


図 2 照射前後の視力の経過。
■：改善，□：不変，■：悪化

められているのは、CNV に対するレーザー光凝固のみであるが、病巣が中心窩に及んでいる場合には光凝固後

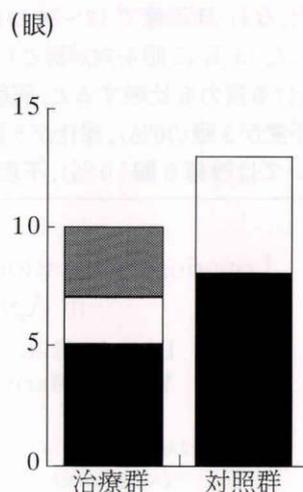


図 3 照射前後の眼底所見の経過。
■：改善，□：不変，■：悪化

の視力低下と絶対暗点の拡大は避け難い。米国の Macular Photocoagulation Study Group (以下、MPS) は、中心窩下の CNV に対しても光凝固を行った方が長期的には無治療よりも悪化を抑えられることを報告したが、その適応は小型の境界鮮明な病巣に限られており、再発も多い^{3)~6)}。黄斑下手術についても、手術操作による色素上皮欠損の問題が未解決であり、これまでに報告⁷⁾⁸⁾されている成績は良好とはいえない。新たな治療法が模索されている中で、最近、Chakravarthy ら⁹⁾の報告した低線量照射療法の成績は驚くほど良好なものであった。

そこで、我々は本療法の有効性と安全性を検証する目的で、以下の研究を実施中である。未だ症例数は少なく観察期間も短い、現在までの成績をここに予報として報告する。

なお、本研究の実施に当たっては弘前大学医学部倫理委員会の承認を得た。

II 対象と方法

本療法の適応条件は、以下のごとくである。① 中心窩下に存在する CNV、または中心窩に近接した CNV で

あること, ② 進行性の視力障害を有すること, ③ 年齢60歳以上であること, ④ CNV 以外の眼底病変が除外できること, ⑤ 光凝固の非適応例, または光凝固を希望しない症例であること, ⑥ インフォームド・コンセントの得られた症例であること。

現在までに, 10例(男性5例, 女性5例)10眼において, 照射後9~18か月(平均12か月)の経過観察がなされた。治療時の年齢は62~77歳(平均71.0歳)であり, このうち, 1例は光凝固の既往を有する再発例である。

照射方法は Chakravarthy ら⁹⁾の報告に準じ, 10 MV のリニアック X 線を用いて, 斜め側方からの固定一門照射で水晶体への照射を回避し, 標的である眼底後極部が線量分布の90%領域に含まれるようにした。1回2グレイ(以下, Gy)週5回照射の通常分割により, 総標的線量は14 Gy/7 fraction/9~11 days とした。

観察項目として, 照射前と照射後1, 3, 6, 12, 18か月に矯正視力, 眼底写真, フルオレセイン蛍光眼底造影(以下, FAG)を行った。また, インドシアニングリーン蛍光眼底造影(以下, ICG), 細隙灯顕微鏡写真, 静的量的視野検査(Humphrey 自動視野計・プログラム30-2)を照射前と12か月後に行った。

対照群としては, 治療群と同様に中心窩のCNVによる進行性視力障害を有し, 12か月以上無治療で経過観察された症例について, 適切的に視力と眼底写真とFAGを検討した。対照群は13例(男性7例, 女性6例)13眼, 年齢は48~83歳(平均67.8歳), 観察期間は12~24か月(平均16か月)である。

初診時の病型は, 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班の分類²⁾に基づき判定した。治療群は初期病巣とされている漿液性網膜剝離が3眼, 網膜色素上皮剝離が2眼, 典型病巣とされている網膜下出血が1眼, 円板状病巣が4眼であった。対照群は, 漿液性網膜剝離が1眼, 網膜色素上皮剝離が5眼, 結膜下出血が3眼, 円板状病巣が4眼であり, 両群とも初期病巣と典型病巣が約半数ずつであった。また, CNVの大きさは Macular Photocoagulation Study Group⁴⁾の基準による occult CNV を含む大きさを乳頭領域(disk area: 以下, DA)を単位として, 1 DA 以下を小型, 3.5 DA 以上を大型, その間を中型と分類した。治療群におけるCNVの大きさは小型3眼, 中型3眼, 大型4眼であり, 対照群は小型7眼, 中型3眼, 大型3眼であった。

III 結 果

表1に治療群の眼底所見と視力の経過を示す。

自覚的な効果の判定として, 治療前と最終観察時の矯正視力を比較した(図1)。少数視力を LogMAR (the logarithm of the minimal angle of resolution) に換算して0.3以上の差, すなわち, 視角の二倍以上の変化をもって有意とすると, 治療群の成績は改善2眼(20%), 不変3眼

(30%), 悪化5眼(50%)であった。これに対して対照群は, 改善0眼(0%), 不変5眼(32%), 悪化8眼(68%)であった(図2)。

他覚的判定は, CNVの縮小したものを改善, 拡大したものを悪化とし, また, CNVの大きさが不変の場合でも随伴所見, すなわち, 網膜浮腫, 滲出斑, 出血が軽快したものは改善とし, 逆に随伴所見が増加したものは悪化とした。治療群の結果は, 改善3眼(30%), 不変2眼(20%), 悪化5眼(50%)であった(図3)。改善3眼のうち, 症例8においてCNVの退縮が確認された。また, 他の2眼はCNVの縮小は認められないものの, 随伴所見が軽快した。悪化した5眼ではCNVの増大が確認され, 症例3, 7, 9においては後に色素レーザー(波長517 nm)による光凝固を施行した。これに対して, 対照群は視力と同様の経過をたどり, 改善0眼(0%), 不変5眼(32%), 悪化8眼(68%)であった。

治療前後の細隙灯顕微鏡写真, 静的量的視野検査を行い, 放射線による副作用とみられる白内障, 視神経症の有無を検討したが, 現在までに明らかな障害は認められていない。

以下に, 代表例を示す。

症例7: 62歳, 男性。

現病歴: 1か月前から左眼に中心暗点を自覚。

既往歴: 特記すべきことなし。

照射前の所見: 左眼視力0.08(矯正不能)。中間透光体に異常なし。左眼底には中心窩に隣接して大きさ1 DA 以下の典型的なCNVが認められ, 周囲に少量の網膜下出血, 点状硬性白斑, 黄斑を越えて広がる漿液性網膜剝離を伴っていた(図4左)。FAGではCNVが明瞭に充盈され, 黄斑全体に淡い顆粒状過蛍光が認められた(図5左)。ICGでもCNVは明瞭に充盈され, また, 黄斑下方にもCNVを思わせる点状過蛍光が認められた(図6左)。

経過: 照射から3か月後にはすでに改善傾向がみられた。6か月後には視力0.7となり, 眼底のCNVは退縮し, 出血および硬性白斑が減少, 漿液性網膜剝離は消失していた(図4右)。FAGでもCNVの縮小が確認され(図5右), ICGでも黄斑下方の過蛍光点を残すのみとなっていた(図6右)。12か月後には視力は0.8に達し, 再発は認められていない。

症例8: 74歳, 女性。

現病歴: 3か月前から左眼視力低下。

既往歴: 高血圧につき加療中。白内障につき点眼加療中。

照射前の所見: 視力は, 右眼0.5(矯正0.6), 左眼0.1(矯正不能)。両水晶体に軽度の皮質混濁を認めた。右眼底には軽度の網膜細動脈硬化所見を認めた。左眼底は黄斑に漿液性網膜剝離を認め, その中に少量の網膜下出血と硬性白斑を認めた(図7左)。FAGでは蛍光漏出を伴った中心窩下の過蛍光点としてCNVが明瞭に造影さ

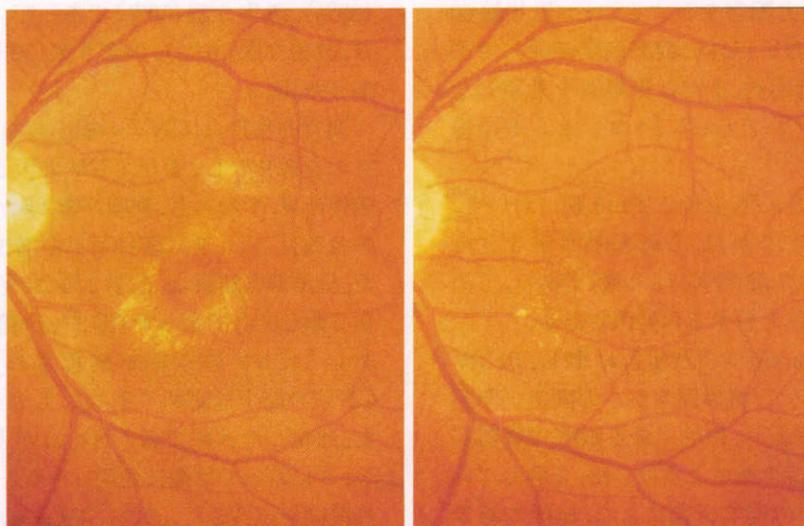


図4 症例7左眼の眼底写真。
左：照射前，右：6か月後

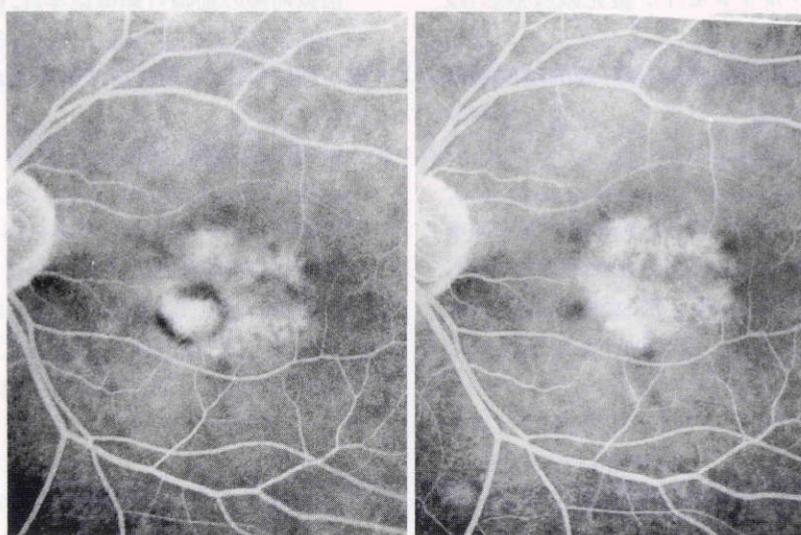


図5 症例7左眼のフルオレセイン蛍光眼底造影。
左：照射前，右：6か月後

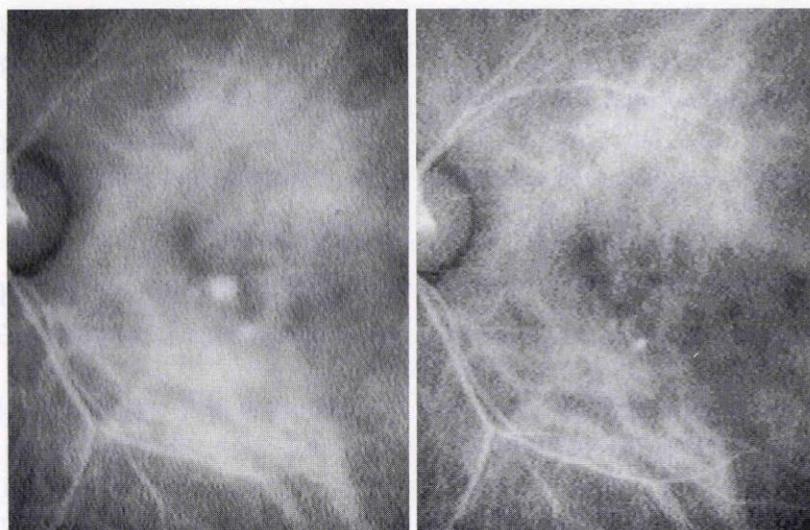


図6 症例7左眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影。
左：照射前，右：6か月後

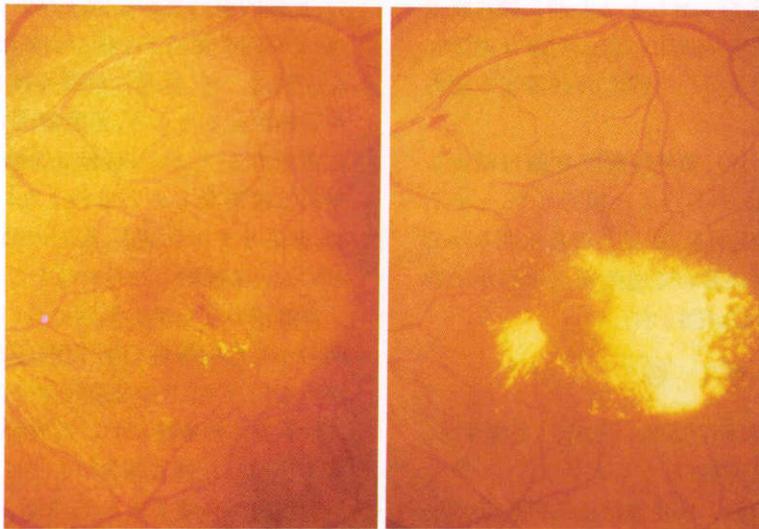


図7 症例8左眼の眼底写真。
左：照射前，右：12か月後

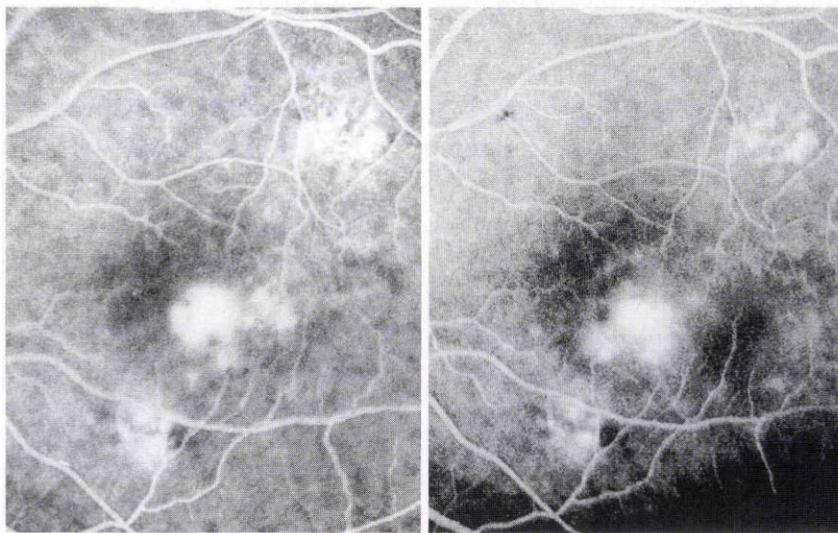


図8 症例8左眼のフルオレセイン蛍光眼底造影。
左：照射前，右：12か月後

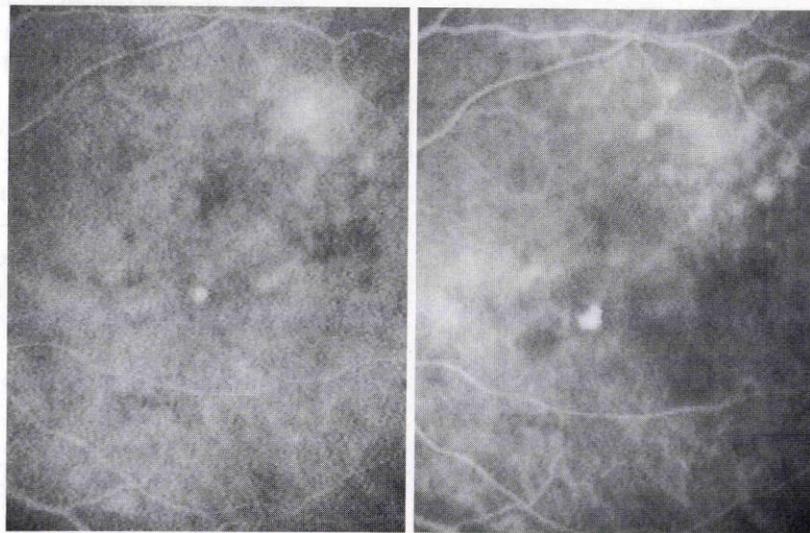


図9 症例8左眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影。
左：照射前，右：12か月後

れ、また、中心窩の耳側と黄斑の外にも2か所に顆粒状過螢光を認めた(図8左). ICGでは中心窩に明瞭な過螢光点が認められ、耳上側の黄斑外にも軽度の過螢光を認めた(図9左).

経過: 左眼への照射の後、漿液性網膜剥離は減少したが、硬性白斑は増加し、12か月後には視力0.05と低下した(図7右). FAGでは照射前の所見との差は明らかでなかった(図8右). ICGにおいて過螢光点が僅かに増大していることが確認された(図9右).

IV 考 察

放射線による組織障害は照射線量に依存して発生し、ヒト網膜の許容線量は30~35 Gyといわれている¹⁰⁾¹¹⁾. しかし、放射線に対する組織の感受性はその細胞が幼稚で未分化であるほど高いため、血管新生の過程にある内皮細胞の増殖も、健常網膜の許容するより低い線量によって抑制される可能性がある. 臨床的には悪性腫瘍以外の眼科疾患に対して照射が行われることは稀であるが、漿液性網膜剥離を伴った脈絡膜血管腫に対して12~20 Gyの低線量照射を行い、血管腫の縮小と網膜剥離の消失をみたことがPlowmanら¹²⁾、Scottら¹³⁾により報告されている. これらの臨床報告と、実験的穿孔性眼外傷における創傷治癒および眼内増殖が放射線照射により抑制されるという自らの実験結果¹⁴⁾¹⁵⁾に基づき、1993年、Chakravarthyら⁹⁾は中心窩下にCNVを有する加齢性黄斑変性患者19例に対して総線量10または15 Gyの低線量照射を行い、12か月の経過観察で63%において視力が維持または改善し、77%においてCNVが縮小したと報告した. その後、Berginkら¹⁶⁾は照射方法と線量を変えて8, 12, 18, 24 Gyの照射を行い、CNVの退縮はみられなかったものの、12 Gy以上の照射が視力維持に有効であったと報告した.

我々の治療群における視力および眼底所見の改善および不変が約50%という成績はBerginkらの報告とほぼ同等であるが、明らかにCNVが縮小し視力の改善した1例(症例7)を経験したことは、我々を勇気づけるものであった. これに対して、対照群においては改善例が全く認められず、しかも悪化例の半数以上が視力0.01以下に低下していた. 症例が少なく統計学的検討の段階ではないが、低線量照射療法は加齢性黄斑変性における中心窩のCNVに対する治療として有効である可能性が示唆された.

照射療法の効果は、治療前の病型やCNVの大きさにより影響を受けると予想される. 症例2のように大型のCNVを有し高度に視力の低下した進行例においては、網膜浮腫・滲出斑・出血などの他覚的所見が改善しても、視機能の回復する可能性は少ない. しかし、そのような症例はすでに光凝固も非適応であるから、眼底所見の鎮静化を期待して照射を行うのも選択肢の一つであろう. 一

方、比較的視力良好な例、CNVがまだ小さい例に対しては、光凝固や黄斑下手術の実施はためらわれる. このような症例にこそ、健全な網膜を傷害せずに選択的にCNVを退縮させるという、照射療法の可能性を期待したいところである. しかし、症例8の結果が示すように、照射の効果は確実なものとはいえない. 今後、さらに症例を重ね、適応とすべき病型、視力の基準、効果的な照射線量などについて検討しなければならないと考えている.

本療法の安全性の問題については、現在までのところ明らかな放射線性の副作用は認められておらず、照射量が少ないため、その危険性は少ないと思われる. しかし、悪性腫瘍の治療後における放射線網膜症は照射後3年を経て出現した例も報告¹¹⁾されており、今後さらに長期の経過観察が必要であろう. なお、今回は放射線による発癌の危険性を考慮して、適応を60歳以上に限定した. この年齢設定については検討の余地があるが、少なくとも若年者の血管新生黄斑症に対する照射は控えるべきである. また、放射線網膜症は血管閉塞に起因することが螢光眼底造影所見や病理学的所見から示されており¹⁷⁾¹⁸⁾、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症などにおいては、低線量といえども照射により網膜障害が増強される恐れがある. したがって、これらの虚血性網膜疾患の合併例に対しても、照射は避けるべきと考えている.

本論文の要旨は第49回日本臨床眼科学会において講演した.

文 献

- 1) **Murphy RP:** Age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 969-971, 1986.
- 2) 湯沢美都子: 老人性円板状黄斑変性症. 増田寛次郎(編): 眼科学大系5A, 網膜・硝子体: 中山書店, 東京, 281-293, 1992.
- 3) **Macular Photocoagulation Study Group:** Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 109: 1220-1231, 1991.
- 4) **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.
- 5) **Macular Photocoagulation Study Group:** Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 112: 480-488, 1994.
- 6) **Macular Photocoagulation Study Group:** Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112: 489-499, 1994.

- 7) **Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dahliwal RS**: Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membrane. *Ophthalmology* 101: 1384—1396, 1994.
- 8) **Ormerod LD, Puklin JE, Frank RN**: Long-term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 101: 1201—1210, 1994.
- 9) **Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB**: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 77: 265—273, 1993.
- 10) **本村幸子**: 薬物・放射線・光による眼障害, 放射線, 増田寛次郎(編): 眼科学大系5A, 網膜・硝子体: 中山書店, 東京, 281—293, 1992.
- 11) **Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ**: Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 89: 1494—1501, 1982.
- 12) **Plowman PN, Harnett AN**: Radiation in benign orbital disease. I: Complicated ocular angiomas. *Br J Ophthalmol* 72: 286—288, 1988.
- 13) **Scott TA, Augsburger JJ, Brady LW, Hernandez C, Woodleigh R**: Low dose irradiation for diffuse choroidal hemangiomas associated with bullous nonrhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 11: 389—393, 1991.
- 14) **Chakravarthy U, Gardiner TA, Archer DB, Maguire CJF**: A light microscopic and autoradiographic study of non-irradiated and irradiated ocular wounds. *Curr Eye Res* 8: 337—348, 1989.
- 15) **Chakravarthy U, Biggart JH, Gardiner TA, Archer DB, Maguire CJF**: Focal irradiation of perforating injuries. *Curr Eye Res* 8: 1241—1250, 1989.
- 16) **Bergink GJ, Deutman AF, van den Broek JFCM, van Daal WAJ, van der Maazen RWM**: Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232: 591—598, 1994.
- 17) **Hayreh SS**: Post-radiation retinopathy. A fluorescence fundus angiographic study. *Br J Ophthalmol* 89: 1494—1501, 1982.
- 18) **西尾 功, 尾島 真, 長谷川栄一, 平井健一**: 放射線網膜症の病理組織学的検討. *眼紀* 41: 1824—1827, 1990.