

第 104 回 日本眼科学会総会 宿題報告 I

黄斑疾患

滲出型加齢黄斑変性の治療

湯 沢 美都子

日本大学医学部眼科学教室

共同研究者

島田 宏之, 川村 昭之, 中島 正巳, 春山 美穂, 藤田 京子
石原菜奈恵, 松本 容子, 浅山 展也, 森 隆三郎, 李 才源
磯前 貴子, 成瀬 睦子(日本大学医学部眼科学教室)

研究協力者

小田 浩一, 中村 仁美(東京女子大学コミュニケーション学科)
尾崎 哲則(日本大学歯学部衛生学教室)

要 約

I 予 防 的 治 療

片眼性滲出型加齢黄斑変性の対側眼 75 眼にインドシアニンググリーン蛍光造影(IA)を行い経過観察した。IA 後期に過蛍光がみられたものは初診時 19 眼, 経過観察中には計 25 眼になり, うち 9 眼 36% でその後滲出型への移行が確認された。Kaplan-Miere 法では後期に過蛍光がみられた場合, 1 年後 11%, 3 年後 55% が滲出型に移行すると予測された。IA 後期にみられる過蛍光は網膜色素上皮下に潜伏している脈絡膜新生血管であると考えられ, この過蛍光部への直接光凝固が有用であると考えられた。

中心窩を中心に半径 1,500 μm の範囲に軟性ドルーゼンが 10 個以上みられ, IA 後期に過蛍光がみられなかった 21 眼に軟性ドルーゼンの予防的光凝固を行い 6 か月以上経過観察した。大部分の軟性ドルーゼンが消失したものは 48%, 一部消失したものは 18% であった。1 眼 5% でレーザー瘢痕に接して脈絡膜新生血管が発生した。確実に軟性ドルーゼンが消失し, 脈絡膜新生血管が発生しない光凝固法を確立する必要がある。

II 治 療

1996 年から 1999 年までに, フルオレセイン蛍光造影 (FA) で脈絡膜新生血管の一部あるいは全部がオカルトであった 229 眼中, IA で明瞭に造影された中心窩外脈絡膜新生血管に対し光凝固を行ったものが 102 眼 (45%) あり, IA は光凝固の適応を拡大するのに有用であった。IA 所見を指標に光凝固を行った 139 眼の凝固

成功率は, 凝固後 3 か月で 81% であった。Kaplan-Miere 法で成功率の推移を予測すると, 1 年後 78%, 3 年後 71% になった。1 年以上経過観察を行えた成功眼では, 80% に視力の維持改善が得られた。これらの成績は, FA 所見を基準に行った 85 眼の凝固成績と差がなかった。以上のことから, FA で脈絡膜新生血管が明らかでない場合には IA を行い, IA で中心窩に達していない脈絡膜新生血管がみられた場合には積極的に光凝固を行うのがよいと考えた。

中心窩脈絡膜新生血管摘出術によって得られた脈絡膜新生血管に von Willebrand 因子, Ki-67, vascular endothelial growth factor (VEGF) の免疫染色を行い, 摘出前の IA 所見と比較した。IA 所見は I~IV 型に分けた。von Willebrand 因子では I, II 型の IA 所見を示す脈絡膜新生血管では多数の染色がみられ血管腔が多いこと, Ki-67 では I 型で染色が強く増殖能が高いこと, VEGF は, I, II, III 型に多く発現していることが示された。以上のことから, I, II, III 型, 特に I 型の IA 所見を示す脈絡膜新生血管では治療を急ぐ必要があると考えた。一方, IV 型を示す場合には積極的な治療の適応はないと考えた。

感覚網膜下の初発中心窩脈絡膜新生血管に対して, 脈絡膜新生血管摘出術を受けた 52 眼と光凝固を受けた 56 眼の 1 年後の視力を比較した。脈絡膜新生血管が 1 乳頭径以下の場合, 1 年後の平均 the logarithm of the minimal angle of resolution (log MAR) 視力, 視力改善の割合, 0.1 以上の得られる割合はいずれも脈絡膜新生血管

別刷請求先: 101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13 日本大学医学部眼科学教室 湯沢美都子
(平成 12 年 9 月 19 日受付, 平成 12 年 9 月 27 日受理)

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

(Received September 19, 2000 and accepted in revised from September 27, 2000)

摘出術後の方がよかった。以上のことから、1 乳頭径以下の脈絡膜新生血管には光凝固よりも脈絡膜新生血管摘出術を選択するのがよいと考えた。

中心窩脈絡膜新生血管摘出術を受けた 67 眼の術後最高視力に影響する術前要因を検討した。最高視力と関係の深いのは IA 所見、栄養血管が網膜色素上皮をつらぬく部位、脈絡膜新生血管径であり、IA 所見が I, II, III 型で中心窩無血管域外に栄養血管がある小型の脈絡膜新生血管は脈絡膜新生血管摘出術の適応にしてよいと考えた。

III ロービジョンケア

瘢痕期の 90 眼に MN Read J chart による読書試験を行ったところ、読書速度と文字サイズの関係はプラトーを示す 48 眼と示さない 42 眼とに分けられた。プラ

トーを示さないものの方が遠見視力と読書視力は悪く、最大読書速度は遅かった。

両眼瘢痕期症例の優位眼 30 眼に対し、MN Read J chart による読書試験によって得られた臨界文字サイズから予測した場合と、従来の近見視力から予測した場合の各エイドの倍率と患者が満足して実際に処方したエイドの倍率を比較した。その結果、患者が最適のエイドとして選んだ倍率は前者に近く、後者では予測した倍率はすべてが低倍率であった。以上のことから、近用エイドの処方は MN Read J chart の臨界文字サイズを基準に行うのがよいと考えた。(日眼会誌 104:875-898, 2000)

キーワード：加齢黄斑変性、脈絡膜新生血管、治療

A Review

Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration

Mitsuko Yuzawa

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

Abstract

I Prophylactic treatment

We followed 75 eyes contralateral to eyes with exudative age-related macular degeneration (AMD), using indocyanine green angiography (IA), for more than one year. Hyperfluorescent areas in the late phase of IA were seen in 19 eyes at the initial examination, and in 25 eyes during follow-up. Exudative AMD developed in 9 of the 25 eyes. Using timetable analysis, we estimated that 11% of these 27 eyes developed AMD within one year and 55% within three years. The hyperfluorescent areas seen on IA appeared to be latent choroidal neovascularization (CNV) under the retinal pigment epithelium. We propose that photocoagulation aimed at hyperfluorescent areas should be considered in such cases.

We performed prophylactic laser photocoagulation in 21 eyes, which were then followed up for at least six months. These eyes all had 10 or more serous drusen within 1,500 μm of the fovea and did not show hyperfluorescence, suggesting latent CNV in the late phase of IA. The majority or a small fraction of the serous drusen disappeared in 48% and 18% of the 21 eyes, respectively. CNV appeared adjacent to the laser scar in one eye (5%). Judging from these results, it is important to establish a method of definitively abolishing drusen and preventing the development of CNV.

II Treatment of CNV

Of 229 eyes which showed occult CNV in fluorescein angiography (FA), 124 eyes (54%) showed clas-

sic CNV outside the fovea on IA. One hundred and two of the 124 eyes (45%) underwent laser photocoagulation.

We evaluated indocyanine green guided laser photocoagulation of extrafoveal CNV in 139 eyes. The success rate was 81% at 3 months after laser photocoagulation. This was estimated using timetable analyses to have decreased to 78% at one year and 71% at three years. Eighty percent of successfully treated eyes showed maintained or improved visual acuity. These results did not differ significantly from those obtained with laser photocoagulation based on FA findings. When classic CNV is not detected on FA, IA is indicated and if classic CNV is detected outside the fovea, photocoagulation should be performed aggressively.

We compared the histological findings of removed subfoveal CNV with the IA findings prior to removal. IA findings of CNV before removal were divided into four types. Types I and II showed numerous vascular lumina in von Willebrand factor staining. Prominent proliferation in types I and II was demonstrated with Ki-67. Vascular endothelial growth factor (VEGF) showed strong staining in types I, II and III. Therefore, CNV in eyes with types I, II and III, and especially type I, requires urgent treatment.

We compared visual outcomes one year after treatment between 52 eyes that underwent removal and 56 eyes that underwent laser photocoagulation

of subfoveal CNV. When CNV size was one disc diameter or less, mean visual acuity, the percentage of eyes with improved vision and with a visual acuity of 0.1 or more, was significantly greater in operated eyes than in coagulated eyes. Removal is therefore superior to photocoagulation in subfoveal CNV of one disc diameter or less in size.

We evaluated preoperative factors influencing the best corrected visual acuity at least six months after removal of subfoveal CNV in 67 eyes. Factors influencing the best corrected visual acuity were IA findings, feeder vessel ingrowth sites and CNV sizes. Good indications for removal included types I, II and III IA findings, extra foveal location feeder vessel ingrowth sites, and small CNV.

III Low vision care

We performed reading tests using the MN read J chart for 90 eyes with the scar stage of CNV. Reading speed profiles of the 90 eyes were classified into two groups: 48 eyes showing a plateau with a rela-

tively constant reading rate at the maximum level; and 42 eyes showing steadily increasing reading rate without a plateau. Eyes without a plateau had worse visual acuity, worse reading acuity, and slower reading speed.

We evaluated newspaper reading performance by comparing conventional versus new methods based on the critical print size of the MN read J chart. Magnification power based on the critical print size were similar to those finally chosen as the best aid by the patients. On the other hand, magnification power was lower when conventional methods were used. The critical print size of the MN Read J chart appears to be valuable for determining low vision aids which facilitate reading by AMD patients. (J Jpn Ophthalmol Soc 104:875-898, 2000)

Key words: Age-related macular degeneration, Choroidal neovascularization, Therapy

緒 言

我が国では滲出性加齢黄斑変性(AMD)は加齢に伴い黄斑部に脈絡膜新生血管が発育し、出血や滲出を来すものと定義されている¹⁾。滲出型の受療患者数は近年増加傾向が確認されており²⁾、本症は高齢人口の増加に伴い、近い将来には中途失明原因の主要原因疾患になると予想されている。滲出型の前段階所見としては、軟性ドルーゼン、網膜色素上皮の色素脱出と色素沈着が注目されている³⁾。軟性ドルーゼンについては予防的光凝固の有効性が^{4)~6)}検討されているが、中間報告をみるとその効果は否定的である。脈絡膜新生血管が発育し出血や滲出を生ずると、脈絡膜新生血管が中心窩に達していなければレーザー光凝固が行われている。その指標にはフルオレセイン蛍光造影(FA)が用いられてきたが、近年ではインドシアニングリーン蛍光造影(IA)所見を指標にした光凝固も行われている⁷⁾⁸⁾。中心窩に達している脈絡膜新生血管については、米国の Macular Photocoagulation Study Group(MPSG)⁹⁾によって脈絡膜新生血管全体の光凝固を行うと自然経過よりも視力予後が良好であることが報告されたが、凝固によってできる絶対暗点と視力低下のために満足できる視機能は得られない。そこで、脈絡膜新生血管摘出術、黄斑移動術、低線量放射線療法など各種治療が試みられている。しかし、その評価は確立されておらず、治療指針も明確でない。

両眼性症例で脈絡膜新生血管からの出血、滲出が吸収し、中心窩を含む瘢痕が形成されると永続する視力低下と中心暗点に対するロービジョンケアが必要になる。読書に対するエイドの処方 quality of vision の観点から

極めて有用と考えられるが、よい方法論が確立されていない。

我々は上述の問題点をふまえて、脈絡膜新生血管に基づく滲出型 AMD の I 予防的治療、II 脈絡膜新生血管に対する治療、III ロービジョンケアについて検討することにした。

I 予防的治療

1. IA 所見による対側眼の経過観察結果

AMD では加齢に伴って両眼性症例が増えるため²⁾、片眼性症例の対側眼の検討はその前段階所見を解明し、予防的治療を考える上に有用であると考えられる。滲出型の対側眼が滲出型になる割合は、Gass¹⁰⁾は4年で34%、Chandra ら¹¹⁾は22か月で36%、Gregor ら¹²⁾は1年で12~15%、Strahlman¹³⁾は1年で3%、Roy ら¹⁴⁾は4年で23%¹⁴⁾、Lanchoney ら¹⁵⁾は10年で12.4%、MPSG¹⁶⁾は5年で35%、Hanutsaha ら¹⁷⁾はドルーゼンのみを有する場合には平均21.7か月で16%と報告している。前段階所見としては、我々は網膜色素上皮剥離と軟性ドルーゼン¹⁸⁾、MPSG¹⁶⁾は5個以上の軟性ドルーゼン、限局性の色素沈着、1個以上の大型の軟性ドルーゼンに注目した。一方、International ARM Epidemiological Study Group³⁾は、軟性ドルーゼン、網膜色素上皮の色素沈着と色素脱出を AMD の前段階と規定し、早期加齢黄斑症と命名した。IA は網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管の検出に優れているので¹⁹⁾、我々是对側眼を検眼鏡の所見によって分類するとともに IA を行い経過観察し、滲出型の前段階所見を検討した。

対象は、片側性滲出型75例の対側眼75眼である。対象

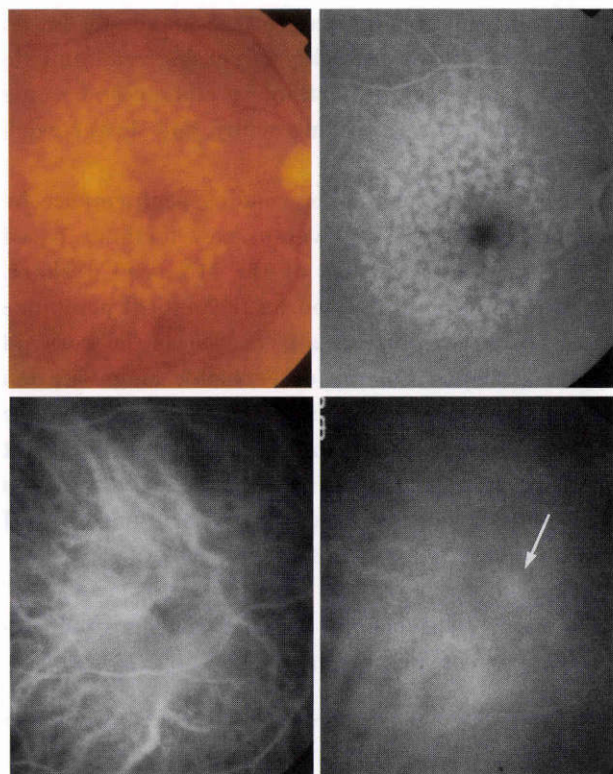


図 1 a IA 後期過蛍光がみられ滲出型になった例。

82歳男性. 初診時. 右眼 = (0.9×+1.25 D cyl-0.75 DA 100°)

上段左: カラー写真 黄斑部に軟性ドルーゼンが多発している.

右: フルオレセイン蛍光造影(FA) ドルーゼンに一致した過蛍光がみられるが, 脈絡膜新生血管(CNV)を示唆する所見はみられない.

下段左: インドシアニングリーン蛍光造影(IA)早期, 右同後期 後期に黄斑下鼻側に斑状過蛍光がある.

の内訳は, 男性 58 名, 女性 17 名で, 年齢は 52~84 歳, 平均 72 歳であった.

75 眼の対側眼の黄斑所見は前述の International AR-M Epidemiological Study Group³⁾の分類に従い, 中心窩を中心に半径 1,500 μm の範囲に軟性ドルーゼン, 網膜色素上皮の色素沈着, 色素脱出がみられる症例は早期加齢黄斑症, 少数の硬性ドルーゼンがみられるものは正常範囲の加齢変化と分類し, 前者 52 眼と後者 23 眼との比較を行った. これらの症例に対し, 初診時, 初診 1 年おき, および黄斑所見に変化をみた時にカラー撮影, IA, FA を行い, IA 所見と滲出型 AMD 発症の関係を調べた. 滲出型の診断は, 出血・滲出など脈絡膜新生血管に基づく黄斑所見がみられ, FA あるいは IA で脈絡膜新生血管がみられた時期に行った. 経過観察期間は 12~50 か月, 平均 26 か月, IA 撮影回数は平均 2 回であった. 有意差検定には対応のない t 検定を用い, 5%未満を有意差ありとした.

初診時には IA で種々の異常所見がみられたが, IA の早期に異常蛍光がみられず, 後期にのみ過蛍光を示したものの(以下, 後期過蛍光)は初診時 19 眼あり, 経過観察中

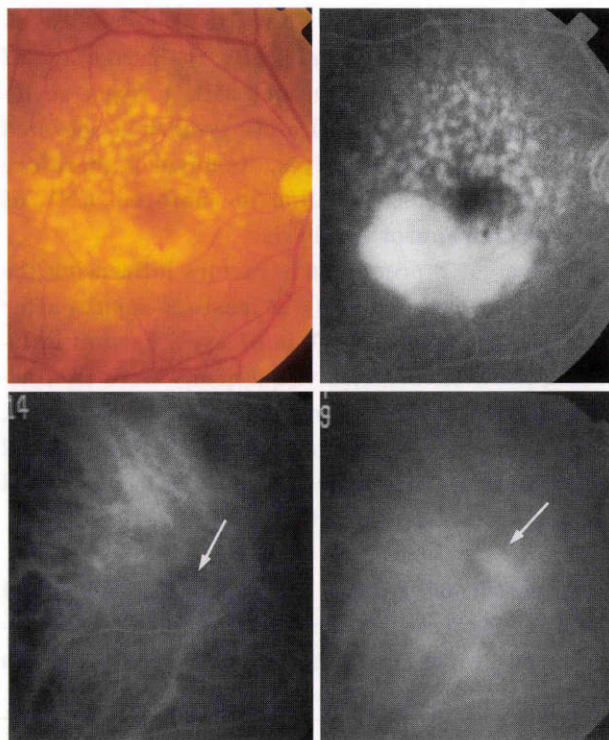


図 1 b 5 か月後.

右眼 = (0.8×+1.5 D cyl-1.0 DA 100°).

上段左: カラー写真 中心窩下方に網膜色素上皮剥離が出現した.

右: FA 網膜色素上皮剥離に一致して色素貯留がみられる.

下段左: IA 早期, 右同後期 後期過蛍光がみられていた部に一致して早期も後期も過蛍光がみられ, 過蛍光は増強拡大している.

6 眼増え 25 眼になった. その 25 眼はそれぞれ早期加齢黄斑症の 52 眼中 20 眼 38%, 正常範囲の加齢変化の 23 眼中 5 眼 22% に相当し, 有意差はなかった ($p=0.1566$). さらに, 経過観察をすると後期過蛍光を示した 25 眼中 9 眼 36% が滲出型になった. 9 眼は早期加齢黄斑症 20 眼中 8 眼 40%, 正常範囲の加齢変化では 5 眼中 1 眼 20% に相当した(図 1). 後期過蛍光がみられてから滲出型発症までの期間は 1~22 か月であった. 後期過蛍光以外の異常所見がみられた眼からは滲出型の発症はなかった. 後期過蛍光と滲出型と診断した時点での脈絡膜新生血管を示す過蛍光とを比較したところ, 部位は 8 眼で一致, 1 眼では後期過蛍光に接していた. 後期過蛍光は, 3 眼では拡大, 1 眼では増強, 4 眼では不変, 1 眼では縮小していた.

今回の検討では IA で後期過蛍光がみられた 25 眼中 9 眼が滲出型になった. 検眼鏡的に前段階である早期加齢黄斑症 52 眼から滲出型になったのは 8 眼であった. そこで, 両者の滲出型の発症率を Kaplan-Meier 法で予測した. 後期過蛍光を示す場合, 1 年後 11%, 3 年後 55% が滲出型になると推測された. 早期加齢黄斑症では, 1 年後 4%, 3 年後 12% と予測され(図 2), IA の後期過蛍光の存

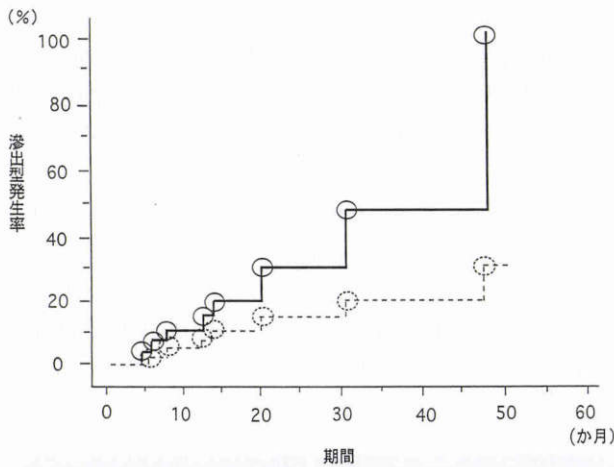


図 2 IA 後期過蛍光と早期加齢黄斑症からの滲出型の発症の予測 (Kaplan-Meier 法).

—: 後期過蛍光 - - : 早期加齢黄斑症

在は検眼鏡的な前段階所見より、確実な滲出型発症の前段階所見と考えられた。

Sarks ら²⁰⁾は病理組織学的検討から、脈絡膜新生血管は漿液性網膜剥離や出血、円板状病巣がみられない老人の眼にも通常みられると指摘している。検眼鏡および 500 μm 前後の波長で観察する FA は網膜色素上皮細胞中の多量のメラニンのブロック効果を受けるために、その下方の脈絡膜新生血管の存在を調べるのには不适当である。一方、インドシアニングリーン (ICG) は長波長であり、網膜色素上皮を透過するため、IA は網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管の検出に優れている¹⁹⁾と考えられた。このことから、IA の後期過蛍光は滲出型になる前に網膜色素上皮下に潜在している脈絡膜新生血管を示していると考えられ、後期過蛍光を示す部に対する直接光凝固は滲出型の発症予防に有用であると考えられた。しかし、光凝固は脈絡膜新生血管を誘発する可能性がある。また、網膜色素上皮下に潜在する脈絡膜新生血管は長期にわたり存在するのみで、長く滲出型に移行しない可能性もある。後期過蛍光がみられた場合の凝固時期や凝固方法について、さらに検討を行う必要があると考えられた。

2. 軟性ドルーゼンの光凝固

加齢に伴い網膜色素上皮の細胞膜と基底膜の間に basal laminar deposit が蓄積する²¹⁾。また、網膜色素上皮の基底膜の外側には網膜色素上皮細胞由来と考えられる basal linear deposit が蓄積し、Bruch 膜は肥厚する²¹⁾。脈絡膜新生血管は、その蓄積物が原因で生じる慢性的炎症反応によって誘発されるとする説がある²²⁾。Basal linear deposit は網膜色素上皮下への脈絡膜新生血管の発育を容易にしてしまうとする説もある²³⁾。軟性ドルーゼンには、病理組織学的にはびまん性の basal laminar deposit を伴う網膜色素上皮剥離、びまん性の basal laminar deposit と basal linear deposit を伴う basal linear material と Bruch 膜の残りの部分の間の剥離、びまん性の basal

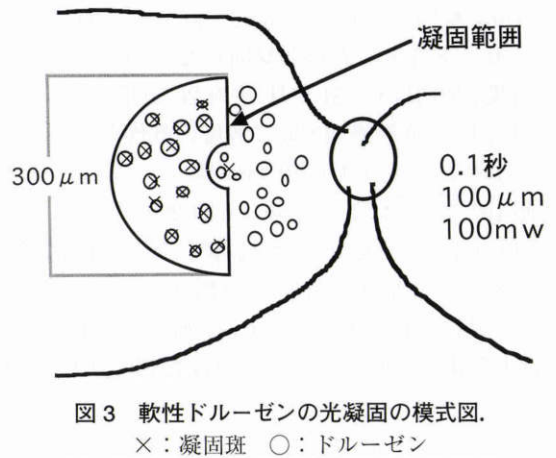


図 3 軟性ドルーゼンの光凝固の模式図。

×: 凝固斑 ○: ドルーゼン

laminar deposit を伴う限局性の basal linear deposit の蓄積の 3 型があり、脈絡膜新生血管の前段階になりやすい²⁴⁾。

Gass¹⁰⁾によって軟性ドルーゼンは光凝固によって消失すると報告されて以来、Wetzig²⁵⁾、Figuerola ら⁴¹⁾²⁶⁾、Little ら⁵⁾、The Choroidal Neovascularization Prevention Research Group⁶⁾などによって軟性ドルーゼンの予防的光凝固が滲出型の発症を予防できるか否かが検討された。しかし、いずれの中間報告でも短期には有用性は証明されておらず、光凝固が脈絡膜新生血管を誘発する場合があります⁴¹⁾²⁷⁾、視力低下が進行している場合や色素塊を伴い網膜色素上皮の変性が進行している場合²⁸⁾には適応するべきではないと考えられている。また、両眼性軟性ドルーゼンよりは滲出型の対側眼の軟性ドルーゼンの光凝固後に滲出型の発症が多いのは対側眼は両眼性の場合よりも病期が進行しており、すでに脈絡膜新生血管が潜んでいる可能性があるためと考案されている⁶⁾。しかし、これらのいずれも検討には IA 後期の過蛍光の有無を加味したものはない。すでに脈絡膜新生血管が網膜色素上皮下に潜在している場合には弱光凝固が脈絡膜新生血管の発育を促進する可能性があると考えられる。光凝固によって軟性ドルーゼンが消失する機序には種々の説²³⁾があるが、光凝固によって脈絡膜新生血管の発育の場である網膜色素上皮細胞の基底膜と内膠原線維層の間の basal linear deposit による開離を消失させる²⁸⁾のが目的であるとすると、すでに脈絡膜新生血管が網膜色素上皮下に潜在している可能性があるもの、すなわち IA で後期過蛍光を示すものは、軟性ドルーゼンの予防的光凝固の検討からは除外すべきと考えられた。

そこで、我々は IA で後期過蛍光がみられず、中心窩から 1,500 μm の範囲に 10 個以上の軟性ドルーゼンがみられる 18 例 21 眼に予防的光凝固を行った。18 眼の内訳は、片眼性の AMD の対側眼 15 例と両眼性症例 3 例 6 眼であった。光凝固は中心窩無血管域にあるものを除き 1,500 μm 以内の外側半分が存在する軟性ドルーゼンに対し、色素レーザーの緑または黄色波長でスポットサイ

ズ 100 μm, 凝固時間 0.1 秒, 出力 100 mW を目処に軟性ドルーゼンを各 1 発直接弱凝固した²⁹⁾(図 3). 光凝固後の経過観察期間は 6~51 か月, 平均 26 か月であった.

その結果, 最終経過観察時に黄斑の軟性ドルーゼンの大部分が消失したのは 10 眼 48%(図 4), 一部消失したのは 4 眼 19%, ほぼ不変のものは 6 眼 29% であった. 1 眼 5% に他の部よりも強かった凝固斑に接して凝固後 5 か月で脈絡膜新生血管が発生した(図 5). 視力は the logarithm of the minimal angle of resolution (log MAR) で 0.2 以上変化した時を改善あるいは悪化, その間を不変

とすると, 全部および一部消失した 14 眼では, 改善 1 眼, 不変 10 眼, 悪化 3 眼, 軟性ドルーゼンが不変の 6 眼では, 不変 5 眼, 悪化 1 眼であった. 悪化の症例の経過観察期間はそれぞれ 51, 44, 36, 9 か月であり, 原因は白内障の進行であった(表 1).

軟性ドルーゼンの自然経過については, 63 μm よりも大きな軟性ドルーゼンは 5 年間で 34% 消失したと報告³⁰⁾されている. また, 63~125 μm 未満の軟性ドルーゼンは 10%, 125~250 μm 未満では 15%, 250 μm 以上では 33% が 5 年間で消失したと報告³¹⁾されている. しかし, 一方で

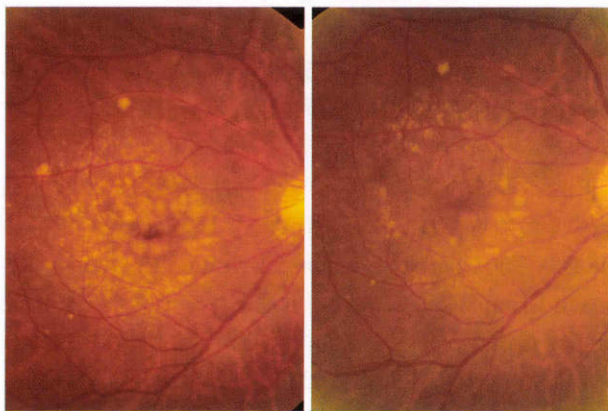


図 4 大部分の軟性ドルーゼンの消失例.

74 歳男性.
左: 凝固前 多数の軟性ドルーゼンがみられた.
右: 6 か月後 大部分の軟性ドルーゼンは消失した.
矯正視力は 0.7 で不変.

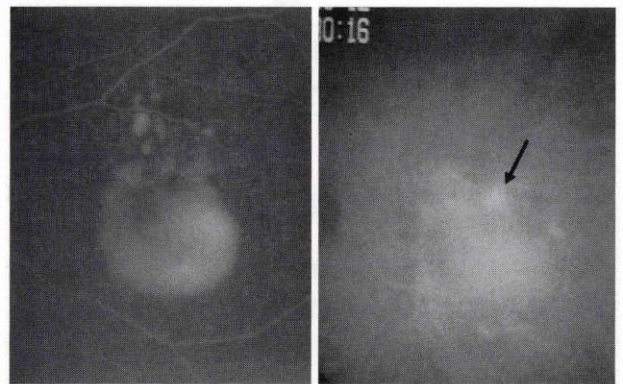


図 5 軟性ドルーゼンの予防的光凝固後に CNV の発生した眼.

75 歳女性, 凝固 5 か月後.
左: FA 網膜色素上皮剥離を示す過蛍光がみられる.
右: IA 他の部位よりも強かった凝固斑に一致して CNV を示す過蛍光がみられる(矢印).

表 1 軟性ドルーゼンの光凝固症例の概要

症例	性別	年齢	経過観察期間 (か月)	変化	凝固前視力 (log MAR)	最終視力 (log MAR)
1	男	73	44	不変	1.0(0.000)	1.5(-0.176)
2	男	69	36	大部分消失	0.7(0.155)	0.3(0.523)
3	男	75	51	大部分消失	1.2(-0.79)	0.8(0.97)
4	女	69	48	大部分消失	0.3(0.523)	0.5(0.301)
5	}	男	8	大部分消失	0.8(0.097)	0.7(0.155)
6			43	大部分消失	0.5(0.301)	0.7(0.155)
7	}	男	25	大部分消失	0.8(0.097)	0.8(0.97)
8			17	大部分消失	0.7(0.155)	0.7(0.155)
9	女	72	43	大部分消失	0.8(0.097)	1.0(0.000)
10	}	女	16	不変	0.3(0.523)	0.3(0.523)
11			29	不変	0.2(0.699)	0.3(0.523)
12	男	79	33	不変	0.8(0.097)	0.8(0.097)
13	女	73	22	一部消失	0.6(0.222)	0.7(0.155)
14	女	73	43	不変	0.5(0.301)	0.7(0.155)
15	男	84	44	不変	0.7(0.155)	0.3(0.523)
16	女	71	17	大部分消失	1.0(0.000)	0.9(0.046)
17	男	75	15	大部分消失	0.7(0.155)	0.6(0.222)
18	女	78	12	CNV, 大部分消失	0.6(0.222)	0.7(0.155)
19	男	70	6	一部消失	1.2(-0.79)	0.8(0.097)
20	女	78	6	一部消失	0.8(0.97)	0.7(0.155)
21	男	76	9	一部消失	0.8(0.97)	0.3(0.301)

log MAR: the logarithm of the minimal angle of resolution

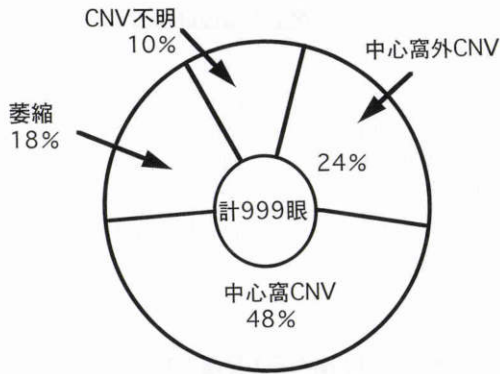


図6 滲出型紹介新患者の概要。

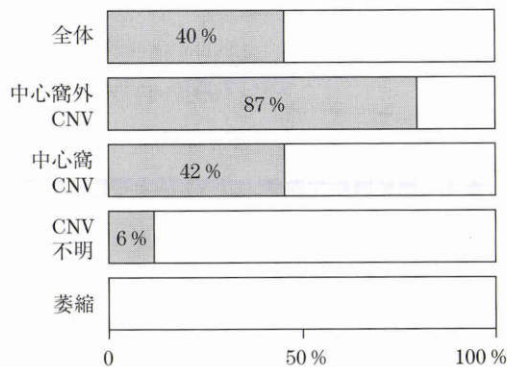


図7 滲出型新患に治療を試みた割合。

■：治療 □：未治療

は軟性ドルーゼンは滲出型あるいは萎縮を主体とする加齢黄斑変性に進展すると報告²⁸⁾³¹⁾³²⁾されている。すなわち、自然に軟性ドルーゼンが消失するとその上方の網膜色素上皮、やがて隣接した視細胞、脈絡毛細血管板の萎縮が生じる³²⁾。病巣はやがて拡大、癒合し萎縮型加齢黄斑変性になり³²⁾、中心窩の軟性ドルーゼンを含む多数の軟性ドルーゼンの消失は視力低下の原因となると考えられる。

現在、軟性ドルーゼンの光凝固は滲出型の予防法として注目されているが、中心窩無血管領域以外の軟性ドルーゼン凝固によって中心窩の軟性ドルーゼンが萎縮を残さず消失するなら、萎縮型による視力低下を予防できる可能性がある。しかし、光凝固前にIA後期に淡い過蛍光がすでにみられ、軟性ドルーゼンの凝固後7か月後にIAで脈絡膜新生血管が明らかになり、網膜色素上皮剥離が生じた1例が報告³³⁾されている。今回の検討では1眼中で他の部分よりも反応が強かった凝固斑に接して脈絡膜新生血管が発生しており、後期過蛍光がみられないものを対象にした場合でも脈絡膜新生血管が生じることが明らかになった。動物眼では条件によっては光凝固で脈絡膜新生血管を作ることができる³⁴⁾。今回の検討では、21眼中6眼では軟性ドルーゼンが消失しなかった。これは、凝固出力が弱すぎた可能性と同じ軟性ドルーゼンでも種

類によっては光凝固に対する反応に差がある可能性とが考えられる。今回の成績を照らし合わせると、軟性ドルーゼンが消失し、かつ脈絡膜新生血管の発生を伴わない弱凝固法を確立する必要があると考えられる。

II 脈絡膜新生血管の治療

1. 4年間の治療の概要

図6に1996年から1999年までの4年間に、著者に紹介された滲出型新患者843例999眼の概要を示した。萎縮には瘢痕の他出血や滲出がみられるが、すでに黄斑に高度の萎縮がみられ、治療の適応にならないものが含まれている。これをみると、治療ができない萎縮が18%、治療が困難な脈絡膜新生血管不明が10%、治療適応が限られ、治療しても視力予後が不良であることが多い中心窩脈絡膜新生血管が48%を占めていた。また、実際に治療が試みられたのは全体で40%、中心窩外脈絡膜新生血管では87%であったが、中心窩脈絡膜新生血管では42%、脈絡膜新生血管不明では6%に過ぎず、いかに治療をすることが難しいかがわかる(図7)。治療の内容は中心窩外脈絡膜新生血管治療では95%が脈絡膜新生血管全体の光凝固であり、残りは低線量放射線療法、脈絡膜新生血管摘出術であった。中心窩脈絡膜新生血管の治療としては、脈絡膜新生血管摘出術が40%、栄養血管光凝固を含む光凝固が28%、低線量放射線療法23%の順であった。脈絡膜新生血管不明では6%すべてが血腫移動術であった。

2. 中心窩外脈絡膜新生血管に対するIA所見を基準にした光凝固

MPSGは脈絡膜新生血管に対するFA所見を基準にしたレーザー光凝固の有用性を報告⁹⁾³⁵⁾³⁶⁾した。しかし、その治療指針に基づいて光凝固の適応になるのは全症例の41%であり、中心窩外に限ると15%にすぎないこと、全体の40%ではFAでは脈絡膜新生血管が不明瞭なために適応になかったことが報告³⁷⁾されている。フルオレセインは網膜色素上皮に吸収されるためにFAでは網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管は検出されにくい。そこで、網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管の検出に優れている¹⁹⁾⁴⁰⁾IAを施行し、その所見を基準に行う光凝固ICG guided laser photocoagulation⁷⁾⁸⁾³⁸⁾³⁹⁾の有用性が検討されている。

我々はIAを導入することによって中心窩外脈絡膜新生血管の光凝固の適応がどれ位拡大したかを調べた。また、IA所見を基準にして行った光凝固成績をFA所見を基準にした場合と比較した。

1) IAによる適応の拡大

1996年から1999年までの4年間に、活動性の脈絡膜新生血管に基づく黄斑異常がみられ、FAで中心窩外に明瞭な脈絡膜新生血管がみられたのは109眼中、うち101眼93%に光凝固を行った。FAで脈絡膜新生血管が

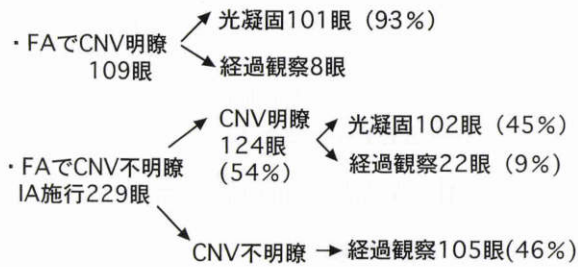


図8 中心窩外CNVに対する光凝固の概要.

表2 病型別凝固成功率

	IA 群	FA 群	p 値
網膜剥離	84%	89%	0.51
漿液性色素上皮剥離	72%	64%	0.71
出血性色素上皮剥離	82%	75%	0.52
その他	90%	88%	0.81

IA: インドシアニングリーン蛍光造影 FA: フルオレセイン蛍光造影

表3 中心窩からの距離と凝固成功率

	IA 群	FA 群	p 値
FAZ 内	77%	71%	0.79
FAZ 辺縁 ≤ <1/3DD	88%	93%	0.63
1/3DD ≤ <1DD	73%	76%	0.69
1DD ≤	88%	99%	0.67

DD: 乳頭径 FAZ: 無血管域

表4 脈絡膜新生血管 (CNV) 径と凝固成功率

	IA	FA	p 値
1DD >	80%	83%	N.S.
1DD ≤	84%	79%	N.S.

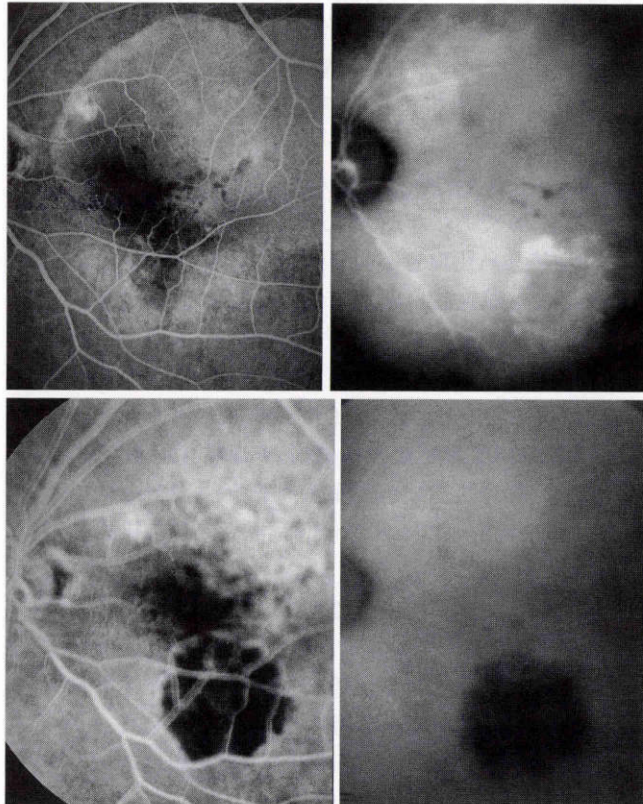


図9 IAを基準に光凝固した例. 77歳男性.

上段左: 凝固前. FA 色素上皮剥離に一致した過蛍光がみられ, CNVの部位は, 不明であった.

矯正視力 0.4

上段右: IA 中心窩の下耳側に CNV 像があった.

下段左: 凝固後2か月. FA 網膜色素上皮剥離を示す過蛍光が消失した.

下段右: IA CNVは閉塞した. 矯正視力 0.5

不明瞭であった229眼中, IAで明瞭な中心窩外脈絡膜新生血管がみられたのは124眼54%であり, 102眼45%に光凝固を行った(図8).

再発例を含まない滲出型AMDで, FAでは不明瞭な脈絡膜新生血管(occult脈絡膜新生血管)の23%⁸⁾, 再発の44%³⁸⁾でIAを行うことにより中心窩外脈絡膜新生血管がみられ, その所見に基づいたレーザー光凝固ができたと報告⁸⁾されている. 今回の検討では, IAを行うこと

によってFAだけでは凝固の適応にならなかった眼の45%で中心窩外脈絡膜新生血管の光凝固が行われたことになり, FAで脈絡膜新生血管が不明瞭な場合, IAは光凝固の適応拡大に有用であることが確認できた.

2) IA所見を基準にした光凝固成績

1992年2月から6年間に, IA所見あるいはFA所見を基準に光凝固し, 4か月以上経過観察のできた139眼(IA群)と85眼(FA群)との凝固成績を比較した. 凝固時の年齢はIA群45~87歳, 平均70歳, FA群51~87歳, 平均69歳, 経過観察期間はIA群4~95か月, 平均25か月, FA群4~84か月, 平均26か月で両群間に差はなかった. 凝固はいずれの群でもアルゴン色素レーザーあるいはクリプトンレーザーを用い, 脈絡膜新生血管全体とその周囲の健常網膜100~200μmを堤防状に強凝固した. そして, 初回凝固3か月後の凝固成績, Kaplan-Meier法による最終凝固成績の予測, 病型による凝固成績の差, 凝固後1年以上経過観察を行った眼では視力予後について比較検討した. 有意差検定は対応のないt検定を用い, 5%未満を有意差ありとした.

FAを基準にしたものは, FAで脈絡膜新生血管が典型像を示したもの, IAでは脈絡膜新生血管が典型像あるいは後期に明瞭に造影されているものとした. FA, IAで所見が同じ場合には, FA群に分類した(図9). 光凝固前の病型はIA群では, 出血性色素上皮剥離型51眼37%, 漿液性色素上皮剥離型36眼26%, 網膜剥離型31眼22%, FA群では網膜剥離型46眼54%, 出血性色素上皮剥離型

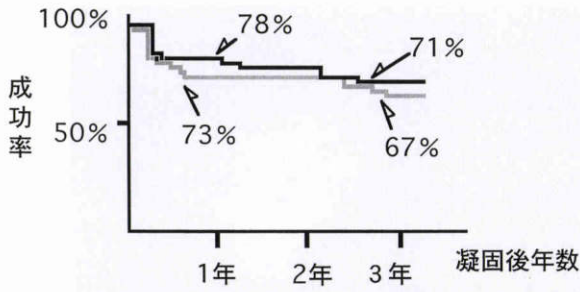


図 10 凝固成功率の推移の予測(Kaplan-Meier 法).
 ■: IA 群 ■: FA 群

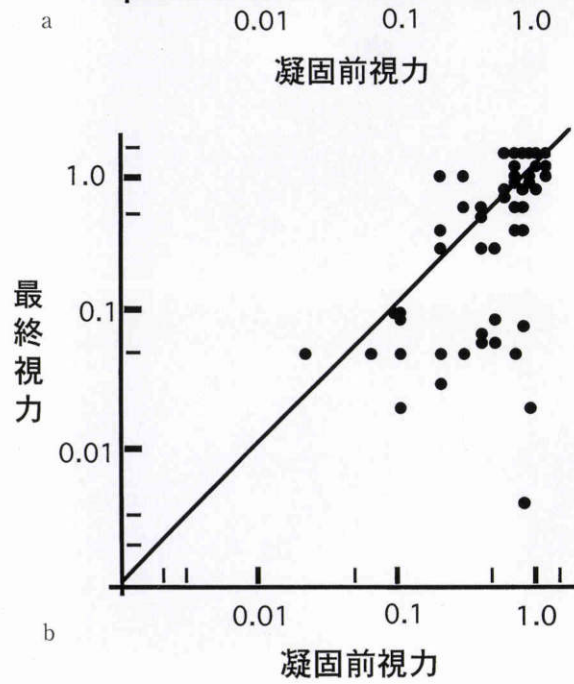
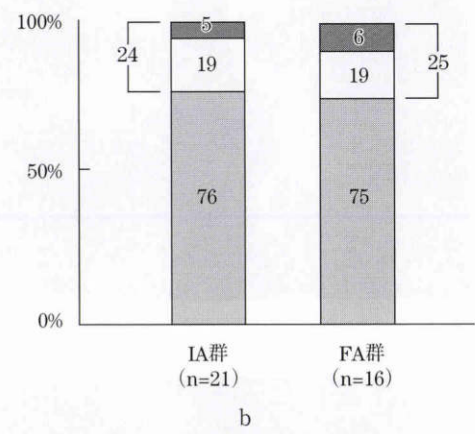
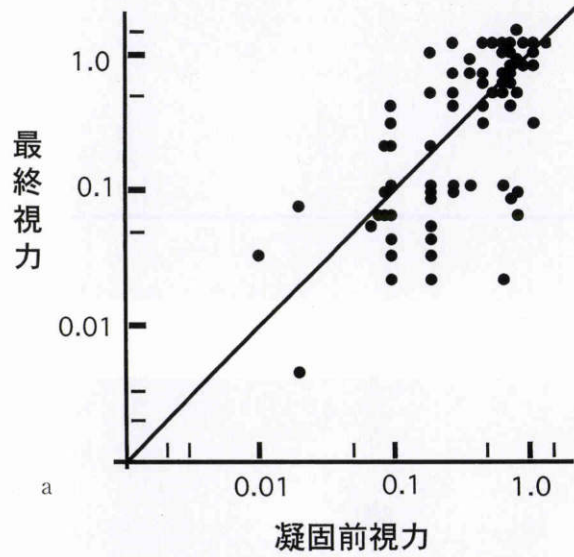
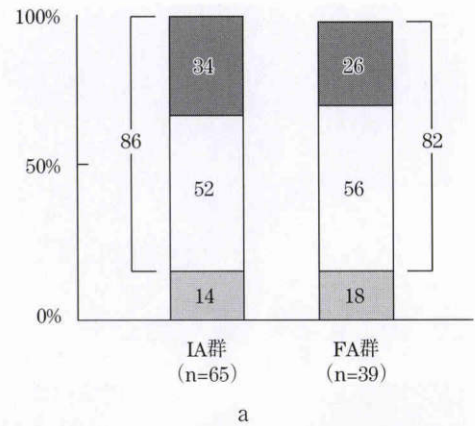


図 12

a: 凝固成功眼の視力予後.
 ■: 改善 □: 不変 ■: 悪化 p=0.95
 b: 凝固不成功眼の視力予後.
 ■: 改善 □: 不変 ■: 悪化 p=0.20

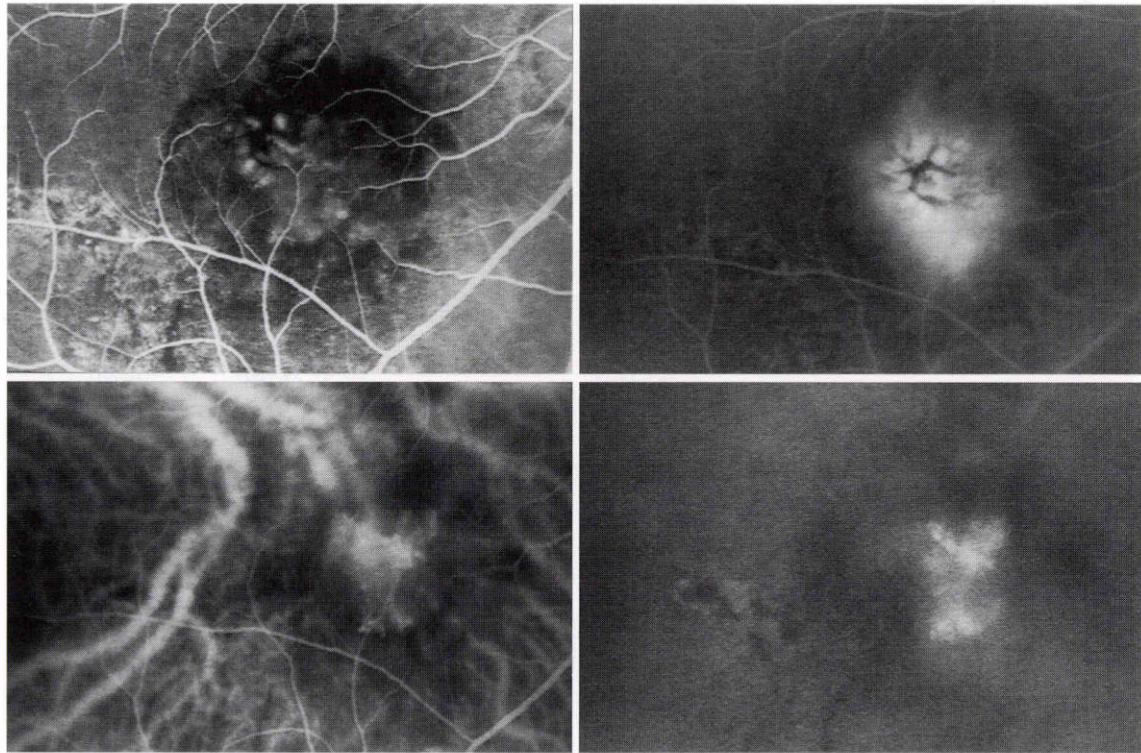
図 11 光凝固後の視力予後.

a: IA 群 (n=86) 改善・不変 71%
 b: FA 群 (n=55) 改善・不変 65%

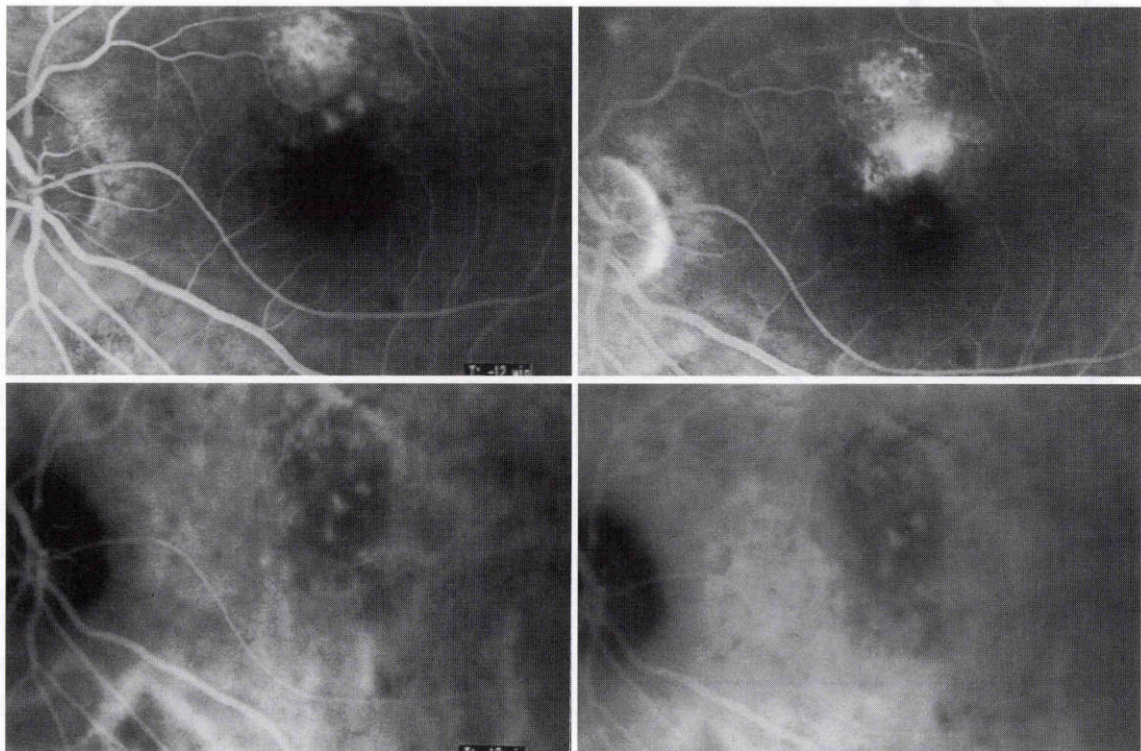
20 眼 24%, 漿液性色素上皮剥離型 11 眼 13% であり, IA 群では漿液性および出血性色素上皮剥離の割合が多かった.

脈絡膜新生血管が閉塞していたものを凝固成功とすると, 初回凝固 3 か月後の凝固成功率は IA 群 113 眼 81%, FA 群 70 眼 82%, 遺残血管が生じ 3 か月間に 2 回以上凝固したものは IA 群 56 眼 40%, FA 群 42 眼 49% であり, 有意差はなかった.

凝固成功率と①病型(表 2), ②中心窩から脈絡膜新生血管辺縁までの距離(表 3)³⁾, ③蛍光造影でみられる脈絡膜新生血管を示す最長径を乳頭の縦径で除したものを脈絡膜新生血管径とした場合の脈絡膜新生血管径(表 4)との関係を両群間で比較したが差はなかった. 再発を含む脈絡膜新生血管に対する光凝固を行い, 最終経過観察時に脈絡膜新生血管が閉塞していたものを凝固成功, 脈絡膜新生血管が中心窩に達したものあるいは何らかの理由で追加凝固を打ち切ったものを凝固不成功とした場合, 凝固成功は凝固後 1 年では, IA 群 78%, FA 群 73%, 3 年で IA 群 71%, FA 群 67% と予測された(図 10). log MAR 視力で 0.2 以上変化したものを改善あるいは悪化, その間を不変とすると, 1 年以上経過観察した IA 群 86 眼, FA 群 55 眼の最終経過観察時の視力は視力改善・不変が IA 群 71%, FA 群 65% であり, 差はなかった(図 11).



a



b

図 13

a: IA I型を示す CNV.

上段左: FA 早期 上段右 同 後期

下段左: IA 早期 下段右 同 後期

いずれも過蛍光である.

b: IA IV型を示す CNV.

IA では早期(下段左), 後期(下段右)とも過蛍光を示さない.

成功眼と不成功眼に分けて最終視力を比較すると、成功眼では視力の改善・不変が IA 群 56 眼 86%, FA 群 32 眼 82% であった。不成功眼の場合には IA 群 16 眼 76%, FA 群 12 眼 75% が悪化していた(図 12)。以上のことから、IA 所見を基準にした光凝固は、FA を基準にした場合と同様に成功率が高く、視力もよく保たれていることがわかった。

IA 所見を基準にした中心窩外の初発脈絡膜新生血管の光凝固後 6 か月で完全に滲出が吸収したのは 56%, 視力が維持改善したのは 66%⁸⁾、再発脈絡膜新生血管の場合は 62% に滲出の消失と視力の維持改善がみられたとする報告³⁸⁾がある。評価方法、評価時期が異なるため単純には比較できないが、今回の成績はこれより少しよいと思われる。また、我が国の中心窩脈絡膜新生血管を含む多数例の検討でも改善率は 50% 以上であり³⁹⁾、IA 所見を基準にした光凝固は有用であると考えられた。以上のことから、FA で脈絡膜新生血管が不明瞭であった場合には IA を行い、中心窩に達していない脈絡膜新生血管が明らかになった場合には積極的に凝固をした方がよいと考えた。

3. 中心窩脈絡膜新生血管の治療

1) 摘出脈絡膜新生血管の免疫組織学的検討結果からみた治療適応

我々は脈絡膜新生血管の IA 所見を 4 型に分けている。すなわち、I 型は早期、後期とも過蛍光を示すもの、II 型は早期のみ過蛍光を示すもの、III 型は後期のみ過蛍光を示すもの、IV 型は早期も後期も過蛍光を示さないものである⁴⁰⁾⁴¹⁾(図 13)。そこで、このような造影所見の差がどのような組織学的所見の差異に基づくかを報告⁴¹⁾したが、さらに免疫組織学的検討を行い⁴²⁾⁴³⁾、IA 所見が手術適応を決める目安になるかを検討した。

対象は、脈絡膜新生血管摘出術によって得られた滲出型 48 眼 48 個の中心窩の感覚網膜下に発育していると考えられた脈絡膜新生血管であった。方法は、手術 1 週間前に施行した IA の所見を脈絡膜新生血管の造影所見によって 4 型に分類した。48 個の脈絡膜新生血管の IA 所見の内訳は、I 型が 35 眼、II 型が 4 眼、III 型が 6 眼、IV 型が 3 眼であった。なお、FA 所見はいずれも典型像を示した。脈絡膜新生血管摘出術は Thomas ら⁴⁴⁾の方法に準じて行った。すなわち、pars plana に 3 port を作製し後極部の有形硝子体切除を行い、後部硝子体剥離を作製した。そして、36 G サプレチナルスパーテルを用いて網膜に小切開創を作製し、32 G カニューラで balanced salt solution (BSS plus[®]) を注入し、脈絡膜新生血管と網膜色素上皮および感覚網膜との分離を行った後、サプレチナル鉗子で膜を把持し、切開創から摘出した。摘出した膜は直ちに 10% ホルマリン・リン酸緩衝液 (pH 7.4) で固定し、型通りにエタノール系列で脱水、パラフィン包埋し、4 μm の連続切片を作製した。その後、免疫組織染色を行

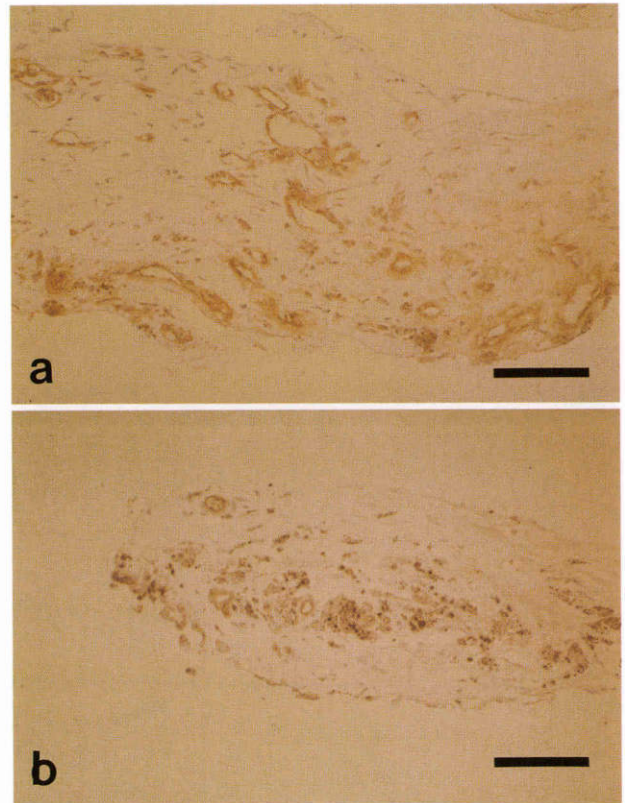


図 14 von Willebrand 因子。

a: I 型 血管腔への染色がみられる。バーは 100 μm

b: IV 型 染色はみられるものの僅かである。バーは 100 μm

い、光学顕微鏡で観察した。免疫組織染色に使用した一次抗体は von Willebrand 因子、ki-67, vascular endothelial growth factor (VEGF) である。免疫組織染色はこれらの抗体を用い、切片を labelled streptavidin biotin (LSAB) 法で染色を施した。Ki-67 染色、VEGF 染色には前処理として切片をクエン酸緩衝液 (0.01 ml/l, pH 6.0) に浸してマイクロウェーブ照射を行った。LSAB 法にはダコ LSAB キット (DAKO 社) を用い、ペルオキシダーゼの発色には 3,3'-ジアミノベンチジン四塩酸塩 (和光純薬工業) を用いた。

von Willebrand 因子は血管内皮細胞の同定に用いられ、血管腔の数をみるのに用いられる。すべての脈絡膜新生血管、特に、I, II 型を示す膜では膜全体に染色部位が多数みられた(図 14 a)。III, IV 型を示す膜にも染色はみられたが、線維化の進んだ部では染色部位は小数であった(図 14 b)。Grossniklaus ら⁴⁵⁾は von Willebrand 因子は摘出脈絡膜新生血管の 50% にみられたと報告した。今回の検討では 100% にみられたが、I, II 型を示す膜では血管腔が豊富で、III, IV 型では少ないことが明らかになった。

脈絡膜新生血管の増殖能を調べるための増殖マーカーである Ki-67 抗原は正常、腫瘍を問わずヒトの増殖細胞核に存在し、増殖期 (G₁-S-G₂-M) のマーカーであり、非増殖期 (G₀) には反応しない⁴⁶⁾。Ki-67 抗原はすべての脈絡

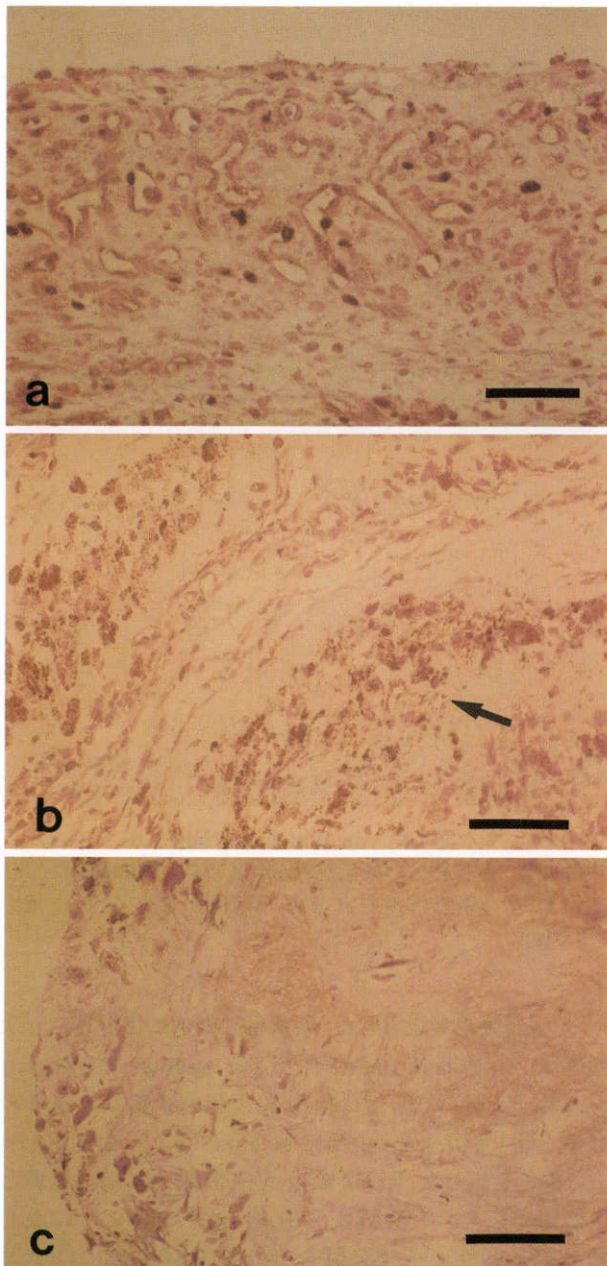


図 15 Ki-67.

- a: I 型 膜全体に著しい染色がみられる. パーは 150 μm
 b: II 型 膜全体に染色はみられるが, 膜内に網膜色素上皮細胞が入り込んでおり, 血管腔の囲い込みが始まっている部もみられる (矢印). パーは 50 μm
 c: IV 型を示す CNV 線維成分の多い部では染色はごく僅かである. パーは 50 μm

膜新生血管膜で染色がみられた. 染色は膜内の血管内皮細胞, 線維芽細胞様細胞にみられたが, 特に I 型を示す膜では脈絡膜新生血管膜全体に多数の染色がみられた (図 15 a). II 型も多数の染色がみられたが, I 型に比較して網膜色素上皮細胞による血管腔の囲い込みが始まっていた (図 15 b). III, IV 型では I, II 型に比べ染色部位は少数であった (図 15 c). 石川ら⁴⁷⁾は IA で顕著な漏出がみられ

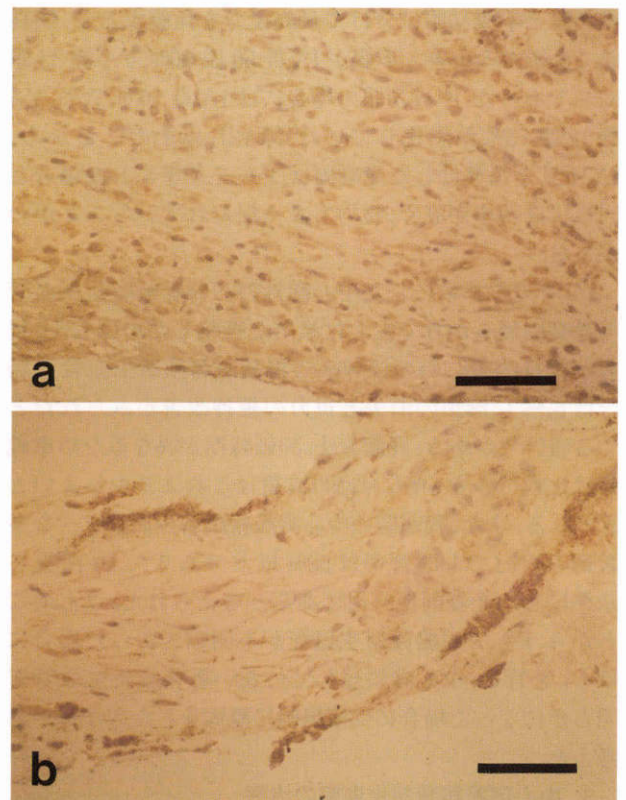


図 16 Vascular endothelial growth factor (VEGF).

- a: I 型 膜全体に染色がみられる. パーは 100 μm
 b: IV 型 I 型に比べ染色性に乏しい. パーは 100 μm

ない部では小血管腔を形成する内皮細胞が Ki-67 染色陽性を示し, 逆に初期から色素漏出による過蛍光を示す血管が多数存在する部で ki-67 染色陽性細胞は観察されなかったと報告している. 我々の検討では膜内の血管内皮細胞, 線維芽細胞様細胞にみられた. 血管腔が多い I, II 型を示す膜で強い染色がみられ, 血管腔の少ない III, IV 型を示す膜では染色性に乏しかったことから, I, II 型は増殖能が高い膜であると考えた. 脈絡膜新生血管では網膜色素上皮細胞による囲い込みが起ると滲出が止まると報告⁴⁸⁾されている. I 型は II 型に比べ網膜色素上皮細胞による血管腔の囲い込みが少ないため新生血管は活動性が高く, さらに増殖していく可能性が高く, 予後不良であると考えられた.

VEGF は強力な血管新生作用を有する血管内皮増殖因子である^{49)~51)}. VEGF に対する染色の結果は I, II, III 型では同程度の染色がみられた (図 16 a). VEGF は血管内皮細胞, 間質の線維芽細胞様の細胞に発現していた. IV 型では VEGF の発現がほとんどみられない部分があった (図 16 b). VEGF は脈絡膜新生血管のすべての過程において促進的に働き, VEGF の発現と脈絡膜新生血管の活動性は相関するとされている^{49)~51)}. 我々の結果では, I, II, III 型では VEGF の発現に明らかな差がなかつ

たことから、脈絡膜新生血管の活動性については差がないと考えられた。一方、IV 型では VEGF の発現が低く、脈絡膜新生血管の活動性も低いと考えられた。VEGF は強い血管透過性亢進作用を有している⁵²⁾。IV 型で IA 後期に過蛍光を示さないことは IV 型では VEGF が少ないため血管透過性も低く、色素漏出が少ないことの一因にもなっていると考えた。

以上まとめると、I, II, III 型を示す膜では VEGF の発現は同等にみられたが、I, II 型を示す脈絡膜新生血管では血管腔が多く、II 型に比べ網膜色素上皮細胞の囲い込みの少ない I 型では増殖能が高いと考えられた。一方、IV 型では VEGF の発現は少なく、血管腔も少なく、増殖能も低いと考えられた。Obana ら⁵³⁾は IA 早期に境界鮮明な過蛍光がみられ、後期には色素の漏れを示す我々の IA 分類の I 型に相当する脈絡膜新生血管を有する AMD 患者は視力予後が不良であると報告している。我々の脈絡膜新生血管摘出術後の術後視力の検討では、I, II, III 型を示す場合には術後視力は有意に改善したのに対し、IV 型を示す場合には視力の改善が得られなかった⁵⁴⁾。以上のことから I, II, III 型、特に I 型を示す脈絡膜新生血管では早期治療が必要であると考えた。一方、IV 型を示す脈絡膜新生血管には手術の積極的な適応はないと考えた。

2) 中心窩脈絡膜新生血管の臨床からみた中心窩脈絡膜新生血管摘出術の治療適応

米国の MPSG によって AMD の中心窩脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固後の視力予後は病巣が小さく、視力が悪いあるいは中等度の場合、病巣が中等度で視力が悪い場合に自然経過よりは常に良好であることが明らかにされているが、満足できるものではない⁵⁵⁾⁵⁶⁾。そこで、各種治療が試みられている。中心窩脈絡膜新生血管摘出術は感覚網膜下に発育した脈絡膜新生血管に対する治療法として注目されているが、良好な視力の得られていることは少ない⁵⁴⁾。我々は中心窩脈絡膜新生血管に対し、脈絡膜新生血管摘出術あるいは脈絡膜新生血管全体の光凝固を行った患者の 1 年後の視力を比較し、その有用性を比較した。また、術後最高視力からみた脈絡膜新生血管摘出術の適応について検討した。

(1) 中心窩脈絡膜新生血管に対する光凝固と新生血管摘出術の術後 1 年の視力の比較

光凝固、脈絡膜新生血管摘出術の治療の適応はいずれも中心窩に初発した脈絡膜新生血管が主に感覚網膜下に発育していると考えられた場合であり、以下の条件を満たすものとした。すなわち、① 50 歳以上、② 細隙灯顕微鏡検査では網膜色素上皮の上に灰白色病巣があり、感覚網膜下の出血や網膜剥離を伴う、③ 網膜色素上皮剥離や網膜色素上皮出血をみない、④ FA で早期には境界明瞭な過蛍光がみられ、後期には旺盛な色素の漏れを示す、⑤ 矯正視力 0.3 以下である。1991 年 5 月から 1995 年 2 月までに、これらを満たした 51 眼には光凝固を行った。

表 5 治療前要因の比較

	光凝固群	手術群	p 値
1乳頭径より大			
平均年齢	64.7±7.8	64.8±8.2	0.94
平均 CNV (DD)	0.65±0.16	0.73±0.19	0.11
平均 log MAR 視力	1.07±0.37	1.04±0.32	0.79
1乳頭径以下			
平均年齢	68.6±10.1	68.0±7.6	0.80
平均 CNV (DD)	1.54±0.52	1.47±0.40	0.78
平均 log MAR 視力	1.24±0.32	1.42±0.41	0.09

平均値±標準偏差

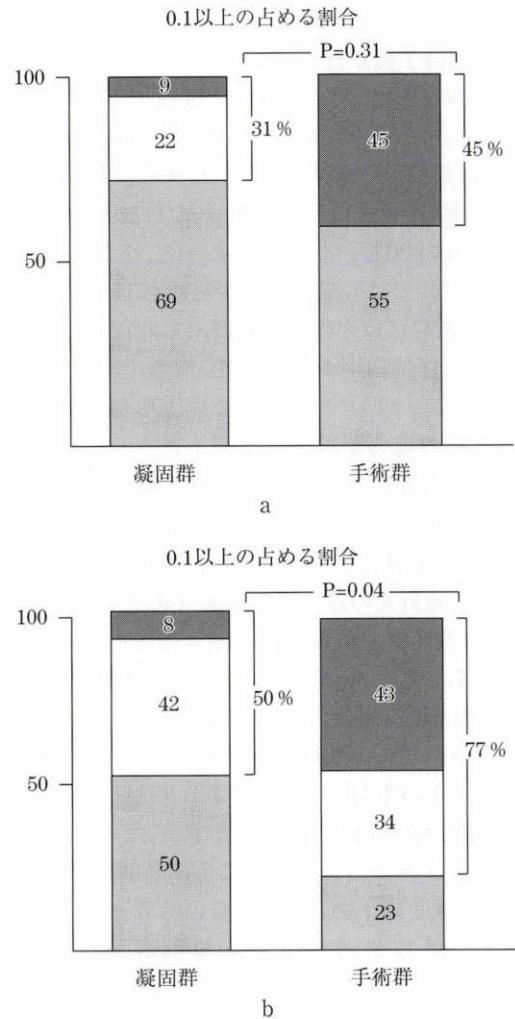


図 17 1 年後の視力分布.

a: 1 乳頭径より大きい CNV の場合 b: 1 乳頭径以下の CNV の場合.

■ : 0.3~ □ : 0.1~0.2 ▒ : ~0.09

中心窩脈絡膜新生血管に対する摘出術が行われるようになり、その有用性が広く検討され始めた 1995 年 3 月から 1998 年 6 月までの 52 眼には脈絡膜新生血管摘出術を行ったが、その間に手術を希望しなかった 11 眼には光凝固を行った。レーザー光凝固は脈絡膜新生血管全体と、その辺縁の健常部 100~200 μm の範囲を強凝固した⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

表 6 1年後の視力の比較

	光凝固群	手術群	p 値
1乳頭径より大			
平均 log MAR 視力	1.16 ± 0.33	1.09 ± 0.33	0.40
視力改善	8 (25%)	12 (60%)	<0.01
0.1以上	10 (31%)	9 (45%)	0.31
1乳頭径以下			
平均 log MAR 視力	1.03 ± 0.31	0.73 ± 0.35	<0.01
視力改善	8 (33%)	22 (69%)	0.01
0.1以上	12 (50%)	24 (75%)	0.04

脈絡膜新生血管摘出術は前述の方法で行った。2眼は手術時すでに人工水晶体眼内レンズ挿入眼であり、43眼では白内障同時手術が行われた。これらのうち、治療後1年以上経過観察を行えたものは、光凝固を行った(以下、光凝固群)場合には1乳頭径以下24眼、1乳頭径より大きいもの32眼、計56眼、脈絡膜新生血管摘出術を行った(以下、手術群)場合には1乳頭径以下32眼、1乳頭径より大きいもの20眼、計52眼であった。なお、治療後1年間に光凝固群では5眼に再発がみられ、4眼では追加凝固した。手術群には4眼に再発がみられ、2眼では再度脈絡膜新生血管摘出術が行われた。治療1年後の平均 log MAR 視力、log MAR 視力が0.2以上あがった場合を改善とした時の視力改善の割合、0.1以上の占める割合を凝固群と手術群に分けて、脈絡膜新生血管が1乳頭径よりも大きい場合と1乳頭径以下の場合に分けて比較した。脈絡膜新生血管径は造影早期にみられる脈絡膜新生血管を示す過蛍光の最長径を乳頭の縦径で除したものを用了。有意差検定には unpaired t 検定を用い、5%未満を有意差ありとした。治療前の年齢、脈絡膜新生血管径、平均 log MAR 視力は、1乳頭径よりも大きい場合、1乳頭径以下のいずれの場合にも差はなかった(表5)。

治療後1年の視力は1乳頭径よりも大きい場合には平均 log MAR 視力は両群間で有意差はなかった($p=0.40$)。視力改善の割合は有意に手術群が良好であった($p<0.01$)。0.1以上の占める割合には有意差はなかった($p=0.31$) (図17a)。0.3以上は、凝固群では3眼9%にみられたが、手術群ではみられなかった。1乳頭径以下の場合には平均 log MAR 視力($p<0.01$)、視力改善の割合($p<0.01$)、0.1以上の占める割合($p=0.04$)のいずれもが手術群の方が有意に良好であった。0.3以上の視力は、凝固群で2眼8%、手術群で14眼43%に得られた(図17b) (表6)。

中心窩脈絡膜新生血管に対する治療後1年の視力は、脈絡膜新生血管が1乳頭径以下の場合に平均 log MAR 視力、視力改善の割合、0.1以上の視力の占める割合のすべてが手術群で有意に良好であった。その理由を考えてみた。正常眼では視力は中心窩で100%、その周囲で急峻に低下し、中心窩から1°では60%、5°では30%に低下し、その後は緩慢に低下し、視神経乳頭付近では10%前後に

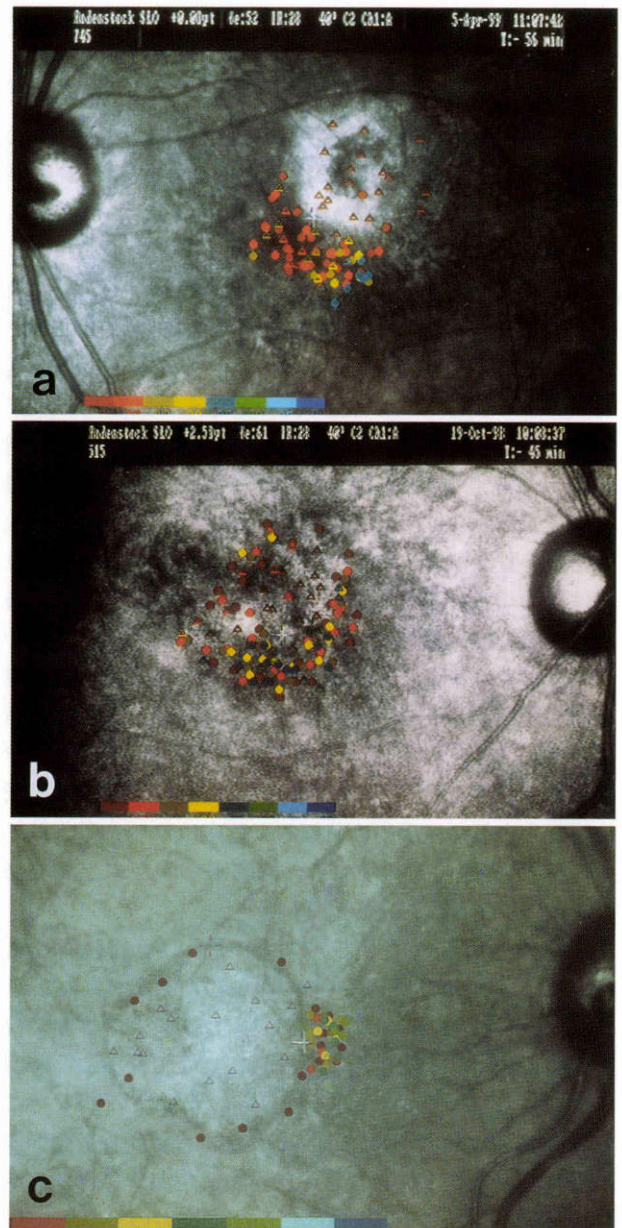


図 18 固視点と癍痕の関係。

- a: 凝固後 固視点は凝固斑に相当する絶対暗点の辺縁にあり、矯正視力は0.1。
 b: 手術後 固視点はCNVが存在していた範囲内にあり、矯正視力は0.7。
 c: 手術後 固視点は大きな癍痕の辺縁にあり、矯正視力は0.1。

なるとされている⁵⁸。中心窩を含む小さな脈絡膜新生血管とその周囲100~200 μmの健常網膜を凝固すると凝固部は絶対暗点になり、固視点は絶対暗点辺縁の比較的健常な網膜部に移動する⁵⁷ (図18a)。一方、脈絡膜新生血管摘出術では脈絡膜新生血管が存在していた部位で術後固視が可能な例があると報告⁵⁹されている(図17b)。脈絡膜新生血管摘出術後の脈絡膜新生血管の存在していた部内の網膜感度は視力と相関すると報告⁶⁰されている。以上のことから、脈絡膜新生血管の存在していた部内、特

表7 CNV 摘出術の合併症

網膜出血	6眼(9%)
網膜剥離	5眼(7%)
黄斑円孔	3眼(4%)
黄斑上膜	2眼(3%)
増殖性硝子体網膜症	1眼(1%)
重複あり	

表8 術後最高視力の分布

最高視力	眼数
0.7以上	6
0.6	5
0.5	5
0.4	7
0.3	6
0.2	15
0.1	10
0.1未満	13
67	

に中心窩付近で術後固視が可能なお場合には視力が良好であると考えた。また、脈絡膜新生血管が網膜色素上皮上に存在していれば脈絡膜新生血管摘出時に網膜色素上皮がともに抜去されても、その範囲は脈絡膜新生血管の大きさをはるかに超えることはないと考えられる。術後網膜色素上皮を欠く部の脈絡膜萎縮が進み二次的に視細胞が障害され、脈絡膜新生血管の存在していた部が絶対暗点になり、固視点はその辺縁に移動したとしても凝固に比較し健常部凝固の100~200 μ m分だけ中心窩に近くなり、凝固よりも良好な視力が得られると考えられる。

脈絡膜新生血管が大きい場合には、凝固後には大きな絶対暗点辺縁の視力の悪い部で固視するようになる。手術の場合、脈絡膜新生血管部の網膜色素上皮や脈絡毛細血管板の障害はすでに進行しており⁶⁾、術後脈絡膜新生血管の存在していた部内で良好な視力は得られにくいと考えられる。また、術後脈絡膜新生血管の存在していた部が全部絶対暗点になり、その辺縁で固視するとしても、その部位は中心窩から遠いため視力は悪く、健常部凝固の100~200 μ mの差は視力の差に大きな影響を与えないと考えられる(図17c)。

以上のことから、我々の適応を満たす1乳頭径以下の主に感覚網膜下の中心窩脈絡膜新生血管では光凝固よりも脈絡膜新生血管摘出術を選択した方がよいと考えられるが、これを確認するためには無作為前向き臨床試験が必要である。

(2) 術後最高視力からみた手術適応

前述の手術適応を満たす初発あるいは再発中心窩脈絡膜新生血管に対し、1995年3月から1999年3月までに脈絡膜新生血管摘出術を受けたものは81例82眼であ

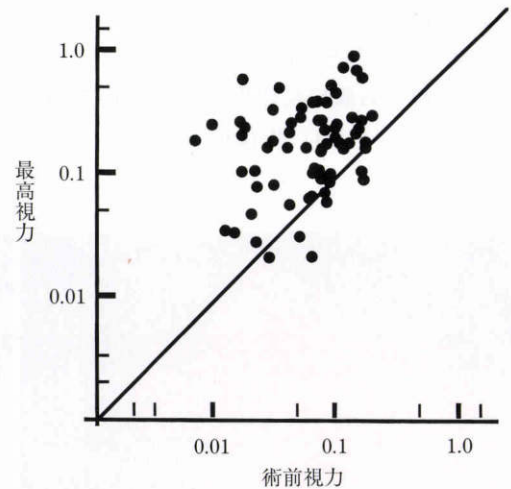


図19 中心窩CNV摘出術の術前後の視力の変化。
n=67

り、術前のFA, IA写真が明瞭であり、そのうち、術後6か月以上経過観察を行った66例(男性45例, 女性21例)67眼について以下の検討をした。脈絡膜摘出術の術式は前述の通りであるが、すでに水晶体摘出術と眼内レンズ移植術を他院で受けていたものは4眼、同時手術を行ったものは52眼、脈絡膜新生血管摘出術後14~40か月に白内障の手術がなされたものは7眼、白内障手術未施行は7眼であった。再発は10眼にみられ、2眼では経過観察、5眼ではレーザー光凝固、1眼では低線量放射線療法、2眼では再手術がされた。手術合併症としては、術中黄斑円孔3眼(4%)、術後網膜剥離5眼(7%)、増殖性硝子体網膜症1眼(1%)などがあった(表7)。6か月以降の術後最高視力はlog MAR視力で0.2以上変化した場合を改善あるいは悪化、その間を不変とすると改善、不変が94%であった(図19, 20)。また、0.3以上は29眼43%、0.1~0.2は25眼37%、0.1未満は13眼20%であった(表8)(図19)。そこで、67眼の術後最高視力と術前要因の関係を変数減少法で変数選択・重回帰分析した。

術前要因は、年齢(52~84歳)、術前視力(0.01~0.3, log MAR視力で2.0~0.52)、脈絡膜新生血管径(0.4~2.5乳頭径)、IA所見(IV型とそれ以外)、栄養血管が網膜色素上皮を貫く部位(以下、栄養血管の位置: 無血管域外と無血管域内および不明)、光凝固の既往とした。また、中心窩から脈絡膜新生血管辺縁までの最短距離を測定できた53眼では、その距離と最高視力の関係を求めた。有意差検定には対応のないt検定を用いた。

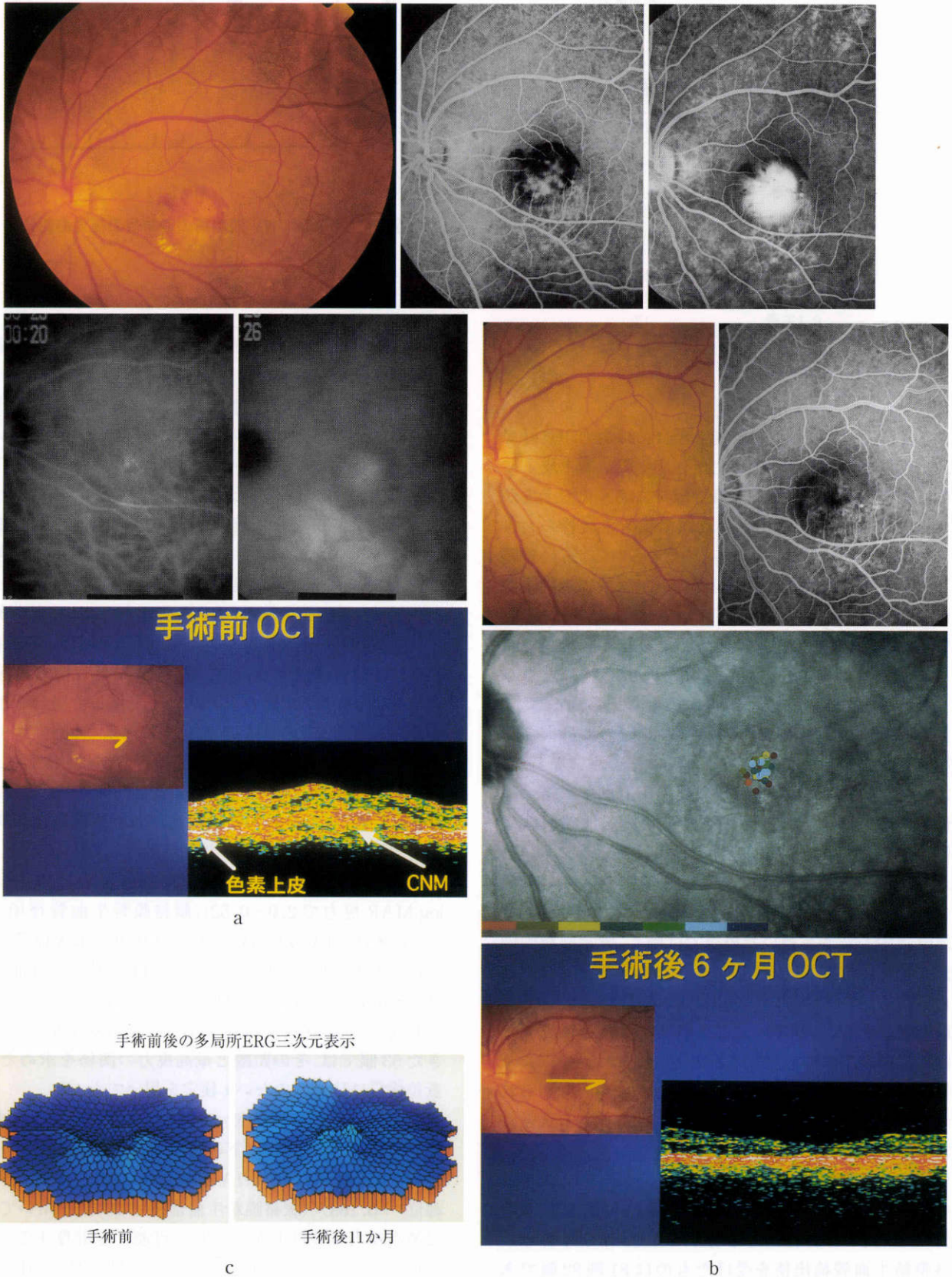
重回帰分析の結果は $R=0.358$ で、1%の危険性で有意な正の相関がみられ、以下の回帰式が得られた。術後最高視力 $=0.323+0.346 \times (\text{IA 所見})+0.195 \times (\text{栄養血管の部位})+0.163 \times (\text{脈絡膜新生血管径})$ 。この式を用いて、術後最高視力0.3以上が得られる可能性を計算すると、A所見がIV型なら可能性はなく、IA所見がIV以外、栄養

血管が無血管域外なら脈絡膜新生血管は 1.2 乳頭径以下である必要があることが推定された。

また、中心窩から脈絡膜新生血管辺縁までの最短距離が 500 μm 以内であれば、術後最高視力が 0.1 以上にな

る可能性が高かった ($p=0.0027$) (図 20)。

中心窩脈絡膜新生血管摘出術後の視力予後は不良であると報告⁶¹⁾⁶²⁾されている。Thomas ら⁶⁾は滲出型 AMD では 80% 以上が最終視力 0.1 以下であり、一時的に視力の



c

b

改善が 27% にみられたが、それを維持できたのは 12% にすぎなかったと報告している。Merrill ら⁶³⁾の報告では術後最終経過観察時に視力の維持改善が 72% に得られているが、その平均視力は 0.05 である。これらの原因としては、AMD の脈絡膜新生血管は網膜色素上皮の下に主に存在しており、脈絡膜新生血管の摘出術後に広範囲の著明な網膜色素上皮の欠損を生じ、二次的に脈絡毛細血管板と視細胞が変性してしまうためと考えられている⁶¹⁾⁶⁴⁾。また、脈絡膜新生血管が網膜色素上皮上にあっても脈絡膜新生血管の除去後に脈絡膜新生血管の範囲にすでに存在していた、あるいは術中に生じた脈絡毛細血管板の萎縮が進行し、二次的に網膜色素上皮、視細胞も障害されると報告^{65)~67)}されている。さらに、脈絡膜新生血管摘出時に網膜色素上皮の除去も必発であり⁶⁸⁾、二次的な脈絡毛細血管板萎縮と視細胞の二次的変性がさげられないと考えられているし、術中の器具の挿入部に一致して萎縮巣が形成されることも報告⁶⁹⁾されている。

術後視力に影響する要因として、荻野ら⁷⁰⁾は術前視力と年齢を、Merrill ら⁶³⁾は術後視力の改善要因としてより視力が悪く、より大きな脈絡膜新生血管、出血が微量であること、島田ら⁷¹⁾は術前視力が良いこと、術前期間が短いこと、脈絡膜新生血管径が小さいことをあげており、報告者により差がみられる。これらは対象や検討要因の差、さまざまな検討要因が複雑に影響しあっていることに基づくと考えられ、中心窩脈絡膜新生血管摘出術では術後視力の予測が難しいことを示している。我々の検討では、術後最高視力 0.3 以上は 43% を占めていた。これは、これまでの報告例を比較して最大でも 2.5 乳頭径以下と、小型の網膜色素上皮上に限局していると考えられる脈絡膜新生血管を対象にしたためと考えられる。網膜色素上皮上の脈絡膜新生血管の特徴として、Grossniklaus ら⁷²⁾は網膜下の色素輪あるいは脈絡膜新生血管の部の色素板、

隆起性の脈絡膜新生血管複合体、脈絡膜新生血管複合体を越えて網膜色素上皮の隆起がないことおよび比較的年齢が若いことをあげ、その臨床診断は病理組織学的検討結果と照らしあわせて信頼できるものであると結論した。今回の対象には色素輪と色素板は含まれないが、脈絡膜新生血管を推定する灰白色病巣とその周囲の網膜下出血、網膜色素上皮剥離を伴わないことは一致していた。近年、光干渉断層計は感覚網膜下の脈絡膜新生血管の検出に優れていると報告⁷³⁾されている。今後、これらの所見も加えて、さらに正確に脈絡膜新生血管の存在部位を明らかにする必要があると考えられる。

術後最高視力が良いことと関係が最も深いのは IA 所見が IV 型以外であった。IA 所見の IV 型を示す脈絡膜新生血管は先に述べたように活動性が低く、積極的な手術適応はないと考えられる。さらに、前報のアザン染色の結果では、IV 型を示す膜では線維成分が多いことを報告⁴¹⁾している。したがって、IV 型を示す脈絡膜新生血管は感覚網膜や網膜色素上皮との癒着が強く、摘出時にはこれらの隣接組織が除去される可能性が高いと考えられる。また、それらが除去されなくても網膜色素上皮や脈絡毛細血管板には萎縮変性が進行している可能性が高く、良好な術後視力が期待できないと考えられた。

脈絡膜新生血管の栄養血管が網膜色素上皮を破って感覚網膜下にでてくる位置が中心窩である場合、あるいは不明の場合には 71% が最終視力 0.1 以下になったと報告⁷⁴⁾されている。栄養血管が網膜色素上皮を貫く部位では、摘出の際に網膜色素上皮および Bruch 膜の損傷がさげられない可能性が高い。我々の検討でも同様の結果が得られた。今回の検討では栄養血管が明らかであったものは 52% であった。走査レーザー検眼鏡による栄養血管の検出率は 22%⁷⁵⁾、立体 IA では 76%⁷⁶⁾と報告されている。今後、立体 IA を常時行い、栄養血管が感覚網膜下に

図 20 中心窩 CNV 摘出術前後の所見の変化。

a: 55 歳女性。術前左眼矯正視力は 0.3。

上段左: カラー写真 黄斑部には網膜下出血、硬性白斑を伴う網膜剥離があった。

上段右: FA 早期 中心窩にかかる 1.2 乳頭径の CNV を示す過蛍光があった(左)。

同 後期 旺盛な色素の漏れがみられ、典型所見を示した(右)。

中段左: IA 早期

右: 同 後期

IA は早期も後期も過蛍光で、I 型の所見を示した。

下段: 光干渉断層計(OCT) CNV は網膜色素上皮を示す反射の上方に赤い塊としてみられた。

b: 術後 術後 7 か月。最高視力は 1.0。

上段左: カラー写真 黄斑部の出血、滲出斑、網膜剥離は吸収した。

上段右: FA 網膜色素上皮の高度の障害を示す所見はみられない。

中段: 走査レーザー検眼鏡(SLO)のマイクロペリメトリー 中心窩に固視点があり、網膜感度は 35 dB であった。

下段: OCT 中心窩の陥凹ができていた。

c: 多局所網膜電図(ERG)の経過。

左: 手術前。右: 手術後 9 か月。

術後 9 か月では波型が増大しているのがわかる。

MNREAD ACUITY CHART J 0

M size	pt size	D.A.	logMAR
8.0	55	for 30cm (12 inches)	
		0.05	1.3

世界中のすべての人が
みんな幸せにくらせる
ような未来を作りたい

6.3	44	0.06	1.2
-----	----	------	-----

女の子がかわいい洋服
を着せられて出かける
ところに出会いました

5.0	35	0.08	1.1
-----	----	------	-----

太陽がしずんで辺りが
暗くなると秋の虫たち
がそろって鳴き出した

図 21 MN Read J chart の例.

でてくる部位の検出率を上げる必要がある。

小さい脈絡膜新生血管を摘出した場合、その新生血管は新しいと考えられるので、栄養血管が中心窩無血管域になれば脈絡膜新生血管下の網膜色素上皮や脈絡毛細血管板の障害が軽く、術後脈絡膜新生血管の存在していた部で固視が可能になる場合がある。仮に、脈絡膜新生血管部の網膜色素上皮、脈絡毛細血管板の変性が進んでおり、術後にその部に高度の瘢痕が形成され絶対暗点ができたとしても、出血、滲出の吸収後に瘢痕辺縁部のできる固視点は中心窩に近く、その部の網膜色素上皮や視細胞の障害の進行が軽ければ、比較的良好な視力が得られると考えられる。中心窩から脈絡膜新生血管辺縁までの最短距離が 500 μm 以内であると、術後最高視力は 0.1 以上になる可能性が高いことがわかった。この値は中心窩脈絡膜新生血管全体の光凝固を行った場合、0.1 以上の視力が得られる要因の一つとして新生血管の辺縁が中心窩から 500 μm より短いこと⁵⁷⁾と近似していて興味深い。以上の病理組織学および臨床的検討結果から、IA 所見が I, II, III 型、特に I 型、中心窩無血管域外で栄養血管が網膜色素上皮を貫いており、脈絡膜新生血管は小型であれば、我々の適応を満たす感覚網膜下の中心窩脈絡膜新生血管は脈絡膜新生血管摘出術の適応にしてよいと考えた。しかし、先に述べたように脈絡膜新生血管摘出術が行われたものは 40%、脈絡膜新生血管摘出術後最高視力 0.3 以上が得られたものが 24% であることを考え合わせると、難治の中心窩脈絡膜新生血管に対する、さらなる治療法の検討が必要である。

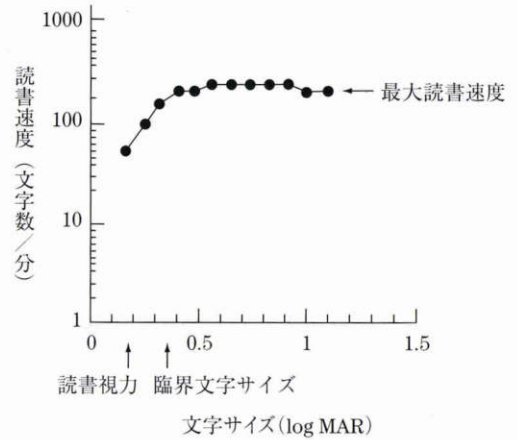
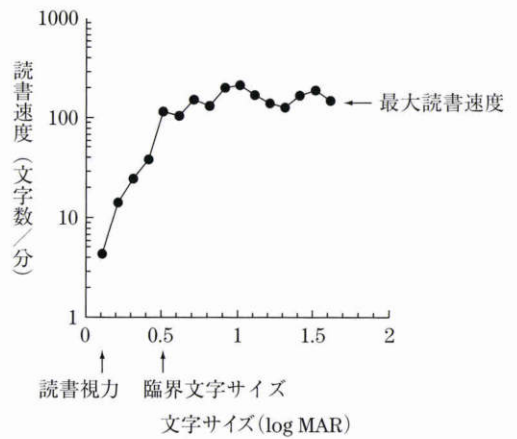
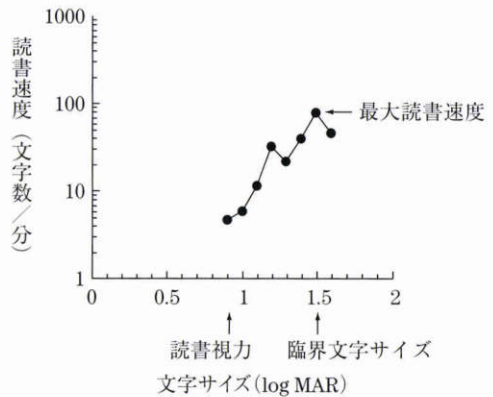


図 22 正常視機能眼のスコアリングシートの基本モデル.



a



b

図 23 瘢痕期症例のスコアリングシート.

a: プラトー群のスコアリングシート 最大読書速度は 120 文字/分程度で、正常人と同様にプラトーがあり、臨界文字サイズは log MAR 視力 0.5.

b: 非プラトー群のスコアリングシート 文字サイズが大きくなるのに従い、読書速度は速くなり、プラトーがみられない。最大読書速度は 100 文字/分。臨界文字サイズは log MAR 1.5.

III ロービジョンケア

1. MN Read J chart (Minnesota read Japan chart) による読書評価

瘢痕期には中心暗点と視力低下のために読書が困難になる。AMD では読書速度が遅くなると報告⁷⁷⁾されている。読書に対するエイドを処方するには読書能力を直接評価する必要がある。これまでに我が国では良い評価法がなかった。MN Read J chart はすでに米国でロービジョンエイドの読書能力の評価に用いられる Minnesota read chart^{78)~80)}の日本語版として、小田^{81)~83)}がミネソタ大学と協同で作成した読みの評価チャートであり、信頼性と再現性に問題がないことが報告されている。

MN Read J chart は読書速度が一定になるように用意された、漢字を含む 30 文字から成る 19 の文章からできている (図 21)。文章を 30 cm の距離で読んだ時に文字サイズが 1.3~0.5 log MAR まで 0.1 log MAR ずつ小さくなっている。大きな文字サイズから小さな文字サイズまで順に一文字も読めなくなるまで音読してもらい、各文字サイズの読書速度を算出する⁸⁴⁾。横軸に文字サイズ、縦軸に読書速度をとってプロットすると、視覚正常者では文字サイズを大きくするとある程度までは読書速度は速くなるが、それ以降は文字サイズを大きくしても読書速度が増加しない。すなわち最大読書速度が存在し、それ以降はプラトーになる⁷⁹⁾⁸²⁾ (図 22)。最大読書速度で読める最小文字サイズは臨界文字サイズと呼ばれ、読書に最も適した文字サイズといえる。

我々は滲出性 AMD 瘢痕期の MN Read J chart による読書評価を行った。対象は、男性 60 例、女性 17 例、両眼性 50 例、片眼性 27 例の計 90 眼であり、年齢は 51~85 歳、平均 72 歳で、矯正視力は 0.01~0.6 であった。30 cm の距離で近視矯正し、80 cd/m² の輝度で MN Read J chart による読書試験を行い、読書視力、読書速度と文字サイズの関係を求め、プラトーの有無を調べた。また、プラトーの有無と関係する要因を検討した。読書視力はそれほど困難なく読める文字サイズであり、近視視力に近似する。検定には Mann-Whitney の U 検定を用い、5% 未満を有意とした。

結果は、90 眼はプラトーがみられたプラトー群 48 眼と、プラトーのみられない非プラトー群 42 眼に分けられた (図 23)。プラトー群は非プラトー群に比較して有意に遠視視力は良く ($p < 0.001$)、読書視力は良く ($p < 0.001$)、最大読書速度は速かった ($p = 0.001$) (表 9)。

以上の結果から、プラトー群では臨界文字サイズは大きく、最大読書速度は低下したパターンを示しているが、読書速度と文字サイズの関係は基本的には視覚正常眼と同じであり、MN Read J chart の文字サイズの範囲内で正確に最大読書速度と臨界文字サイズの関係を求めることができると考えられた。一方、非プラトー群では遠視矯

表 9 プラトー群と非プラトー群の要因の比較

	プラトー群	非プラトー群	p 値
遠視視力 (log MAR)	0.301~1.155	0.398~2.000	<.001
読書視力 (log MAR)	0.17~1.210	0.013~1.256	<.001
最大読書速度 (文字/分)	45~298	30~283	.001

正視力、読書視力、最大読書速度、のすべてが不良であった。このことは、非プラトー群では実際にプラトーが存在しないのではなく、MN Read J chart の文字サイズの範囲を超えたより大きな文字サイズで最大読書速度が存在し、さらに文字サイズを拡大すればプラトーが得られるのではないかと考えた。現在、我々は MN Read J chart の文字サイズを拡大するためのプラズマビジョンの作成を検討中である。

2. 読書用エイドの処方の検討

現在、読書用のロービジョンエイドの選定には、読みたい文字サイズを読むのに必要な近視視力を患者の近視視力で除したものが指標に用いられている⁸⁵⁾。一方、MN Read J chart による読書試験で得られる臨界文字サイズは最大読書速度で読める最小の文字サイズであり、読書に最も適した文字サイズと考えられる。我々⁸⁶⁾と少数例についての臨界文字サイズを指標にしたエイドの処方の有用性を報告したが、今回は症例数を増やして検討した。

対象は、69~86 歳、平均 78 歳の両眼性瘢痕期症例 30 例 (男性 23 例、女性 7 例) である。良い方の視力は 0.3~1.15 log MAR であった。エイドの選定の目的は「新聞を読む」ことに統一した。方法は、臨界文字サイズの M サイズを指標にしたエイドの拡大率と近視視力を指標にした従来の方法で得られる拡大率を求め、実際に種々のエイドを試してから、最終的に患者が希望して処方したエイドの拡大率と比較した。M サイズは 1 m の距離で視角 5 分のサイズになる大きさを基準にした単位であり、30~40 cm の距離で新聞を読むのに必要な拡大率を示している。MN Read J chart による読書評価で臨界文字サイズが得られると、その文字サイズの左端に書いてある M サイズの値が新聞用エイドの倍率になる。MN Read J chart による 30 眼の成績は、読書視力 0.15~1.7 log MAR (平均 0.7 ± 0.4 log MAR)、臨界文字サイズ 0.4~2.4 log MAR (平均 1.1 ± 0.4 log MAR)、最大読書速度 39.3~298.9 文字数/分 (平均 14.5 ± 66.3 文字数/分) であった。

処方したエイドの倍率は 1.5~79.4 倍 (10.1 ± 16.0) で、エイドの種類は至近距離眼鏡 2 例、眼鏡式拡大鏡 2 例、据置き型拡大鏡 10 例、手持ち型拡大鏡 9 例、拡大読書器 7 例であった。

M サイズを指標にした場合の結果を図 24 a に示す。横軸は M サイズから予測される拡大率、縦軸は実際に処方された拡大率であり、45°の線上であれば M サイズから

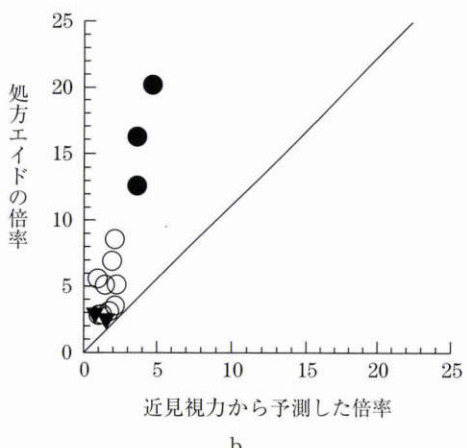
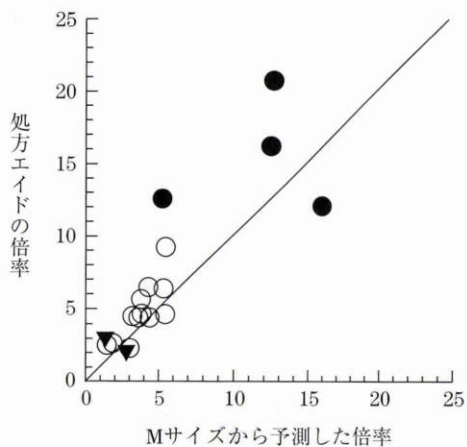


図 24

a: M サイズを指標にしたエイド.

b: 近見視力を指標にしたエイド.

●: 拡大読書器 ○: 拡大鏡 ▼: 眼鏡

予測した拡大率と実際に処方された拡大率が同じであり理想的である。M サイズから予測した拡大率は45°の線に近く、処方されたエイドの拡大率に近かった。このことから、M サイズから予測した拡大率を基準にしたエイドを処方する場合、短時間に適切なエイドが処方できると考えた。一方、近見視力から予測した拡大率は、いずれも45°の線の上方にあり処方された倍率より低かった。この傾向は必要な倍率が高くなるほど、いい換えると視力が低いほど、著明であった(図 24 b)。このことは、近見視力から予測した場合、患者が満足するエイドを処方するのに時間がかかり過ぎたり、エイドが低倍率で処方され、十分な読書速度が得られない可能性があり、特に低視力者では適切な処方が難しいことを示していると考えられた。特に低視力者で近見視力から予測されたエイドの倍率と処方エイドの倍率が異なるのは、低視力者では中心窩から離れた部に固視点ができていることが多く、周辺にいくほど像の拡大率が高くなり、解像度が悪くなることと関係があると考えられた。

今回のエイドの目的を新聞を読むことにしたが、臨界

文字サイズの M サイズを読みたい文字サイズの M サイズで除すると、すべての文字サイズの読書用のエイドの拡大率に対応でき、広く応用できるので、今後それらについても検討を続けていく予定である。

以上をまとめると、癍痕期の近見用ロービジョンエイドに対しては、MN Read J chart で直接患者の読書能力を測定し、臨界文字サイズを求め、その M サイズを指標にし、エイドを処方するのがよいと考えられた。

終わりに

滲出型 AMD の予防的治療、脈絡膜新生血管に対する治療、ロービジョンケアについて得られた結果をまとめた。

両眼性の軟性ドルーゼンの患者に 10% 有効な予防的治療、脈絡膜新生血管に対し MPSG の適応に沿った光凝固、またはその両方を適応したとすると MPSG の適応に沿った脈絡膜新生血管に対する光凝固だけを行った場合に比較して法的盲の発生を 2 倍以上予防でき、33% 有効な予防的治療を行った場合には法的盲を半減させることができる」と報告⁸⁷⁾されており、予防的治療の必要性が痛感される。IA 後期にみられる過蛍光は網膜色素上皮下に潜んでいる脈絡膜新生血管を示しており、これに対する直接光凝固は有用であると考えられる。しかし、光凝固後には絶対暗点ができる。また、IA 後期に過蛍光のみられない軟性ドルーゼンに対する予防的光凝固の有用性はまだ明らかでない。さらに、光凝固は脈絡膜新生血管を誘発する可能性がある。これらの現状をふまえ、より確実な予防的治療法とその施行時期を明らかにする必要がある。

IA は中心窩外脈絡膜新生血管に対する光凝固の適応の拡大に有用であり、IA 所見を基準にした光凝固は FA 所見を基準にした場合と同等の成績が得られることが明らかになった。IA が普及すると中心窩外脈絡膜新生血管を有する患者の視力予後を改善できると考えられる。中心窩脈絡膜新生血管に対して、病理学および臨床的側面からみた脈絡膜新生血管摘出術の適応について述べた。本術式が有効と思われるものは少数であり、網膜色素上皮下に存在する脈絡膜新生血管、網膜色素上皮上にあっても IA 所見が IV 型、栄養血管が中心窩無血管域内、大型の脈絡膜新生血管に対しては視力改善を期待できる治療法が確立されていない。光線力学療法、経瞳孔的温熱療法、黄斑移動術、脈絡膜新生血管摘出術後の色素上皮移植術など種々の治療法が試みられており、さらに遺伝子治療や抗血管新生薬の可能性も期待できる。中心窩脈絡膜新生血管に対するよりよい視力予後を得るための治療法を検討し、治療指針を明確にしていく必要がある。

視機能の観点から優れた治療法を確立することは急務であるが、現時点ではロービジョンに対する対応も必要である。MN Read J chart によって読書能力を評価し、その成績に基づいて近用エイドを処方することはロービ

ジョンケアの専門家でなくても行うことができる。ロービジョン患者の読書困難を軽減するために積極的に取り組んでいく必要がある。

稿を終えるに当たり宿題報告の機会を下さいました日本眼科学会評議員各位、第104回日本眼科学会総会会長本田孔士教授ならびに座長の労をお取り下さいました三宅養三教授に心より感謝申し上げます。ご指導、ご校閲くださいました松井瑞夫名誉教授に深謝します。種々ご指導を下さいました宇山昌延名誉教授(関西医大)、本田孔士教授(京都大学)、玉井信教授(東北大学)、三宅養三教授(名古屋大学)、石橋達朗助教授、村田敏規講師(九州大学)、佐藤幸裕講師に感謝します。本研究は日本大学眼科学教室同窓会、厚生省科学研究費(感覚器-007)、文部省科学研究費(基盤研究c)、厚生省特定疾患網膜脈絡膜神経萎縮調査研究班の補助を受けた。

文 献

- 1) 小椋祐一郎, 本田孔士: 加齢黄斑変性(Age-related macular degeneration)の病名統一について, 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班. 平成7年度研究報告書. 84—85, 1995.
- 2) Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Uyama M, Honda Y: Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol* 21: 1—3, 1997.
- 3) The International ARM Epidemiological Study Group: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 39: 367—374, 1995.
- 4) Figueroa MS, Reueras A, Bertlanda JB: Laser photocoagulation for macular drusen. Update results. *Retina* 17: 378—384, 1997.
- 5) Little HL, Showman JM, Brown BW: A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 104: 623—631, 1997.
- 6) The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group: Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 105: 11—23, 1998.
- 7) Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, et al: Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 12: 191—223, 1992.
- 8) Slakter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA: A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112: 465—472, 1994.
- 9) Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 112: 500—509, 1994.
- 10) Gass JDM: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 90: 206—217, 1973.
- 11) Chandra SR, Gragoudas ES, Friedman E, Buskirk EMB, Klein ML: Natural history of disciform degeneration of the macula. *Am J Ophthalmol* 78: 579—582, 1974.
- 12) Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH: Senile disciform macular degeneration in the second eye. *Br J Ophthalmol* 61: 141—147, 1977.
- 13) Strahlman ER, Fine SL, Hillis A: The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 101: 1191—1193, 1983.
- 14) Roy M, Kaiser-Kupfer M: Second eye involvement in age-related macular degeneration: A four-year prospective study. *Eye* 4: 813—818, 1990.
- 15) Lanchoney DM, Maguire MG, Fine SL: A model of the incidence and consequences of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 116: 1045—1052, 1998.
- 16) Macular Photocoagulation Study Group: Risk factors for choroidal neovascularization in the second eyes of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 115: 741—747, 1997.
- 17) Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA, Naging A, Slakter JS, Sorenson JS, et al: Indocyanine green videoangiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology* 105: 1632—1636, 1998.
- 18) Yuzawa M, Hagita K, Egawa T, Minato T, Matusi M: L Macular lesions predisposing to senile disciform macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 35: 87—95, 1991.
- 19) Yuzawa M, Kawamura A, Matsui M: Clinical evaluation of indocyanine green video-angiography in the diagnosis of choroidal neovascular membrane associated with age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2: 115—121, 1992.
- 20) Sarks SH: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol* 57: 951—965, 1973.
- 21) Sarks SH: Aging and degeneration in macular region. A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 60: 324—341, 1976.
- 22) Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH: Senile macular degeneration: The involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 223: 69—76, 1985.

- 23) **Abdelsolam A, Del Priore L, Zarbin MA** : Drusen in age-related macular degeneration. Pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 44 : 1—29, 1999.
- 24) **Green WR, Enger C** : Age-related macular degeneration, Histopathological studies. *Ophthalmology* 100 : 1519—1535, 1996.
- 25) **Wetzig PC** : Treatment of drusen-related aging macular degeneration by photocoagulation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 86 : 276—290, 1988.
- 26) **Figuroa MS, Regueras A, Bertrand J** : Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina* 14 : 391—396, 1994.
- 27) **Owens SL, Guymer RH, Gross, Jendroska M, Bird AC** : Fluorescein angiographic abnormalities after prophylactic macular photocoagulation for high-risk age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 127 : 681—689, 1999.
- 28) **Sarks SJP, Sarks SH, Killingsworth MC** : Morphology of early choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eye* 11 : 512—522, 1997.
- 29) **石原菜奈恵, 湯沢美都子** : 集合性軟性ドルーゼンに対する光凝固. *臨眼* 51 : 1109—1111, 1997.
- 30) **Bressler NM, Munoz B, Marium MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR** : Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. *Waterman Study. Arch Ophthalmol* 113 : 301—308, 1995.
- 31) **Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM** : The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. *The Beaver Dam Eye study. Ophthalmology* 104 : 7—21, 1997.
- 32) **Sarks SH, Sarks JP** : Age-related macular degeneration-atrophic form. *Retina* 2 : 1071—1102. In : Ryan SJ (Ed) : Mosby, St Louis, 1998.
- 33) **Brancato R, Trabucchi G, Introini U, Avanza P** : Hyperfluorescent plaque lesions in the late phase of indocyanine green angiography : A possible contraindication to the laser treatment of drusen. *Am J Ophthalmol* 124 : 554—557, 1997.
- 34) **Lyan SJ** : Subretinal neovascularization. Natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol* 100 : 1804—1809, 1982.
- 35) **Macular Photocoagulation Study Group** : Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy : Five year results from randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 109 : 1109—1111, 1991.
- 36) **Macular Photocoagulation Study Group** : The influence of treatment extent on the visual acuity of eyes treated with Krypton laser for juxtafoveal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 113 : 190—194, 1995.
- 37) **Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, Treister G** : The impact of macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 113 : 185—189, 1995.
- 38) **Sorrenson JA, Yannuzzi LA, Slakter JS** : Pilot study of digital indocyanine green video angiography for recurrent occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112 : 473—479, 1994.
- 39) **高橋寛二** : インドシアニングリーン蛍光眼底造影の脈絡膜新生血管への臨床応用. *眼紀* 47 : 621—628, 1996.
- 40) **川村昭之, 正田美穂, 湯沢美都子, 松井瑞夫** : ビデオ赤外蛍光眼底造影法の臨床応用, 老人性円板状黄斑変性症. *臨眼* 45 : 1355—1359, 1991.
- 41) **中島正巳, 島田宏之, 佐藤 節, 湯沢美都子** : 加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管膜におけるインドシアニングリーン蛍光造影所見と病理組織学的所見との比較. *日眼会誌* 101 : 584—592, 1997.
- 42) **中島正巳, 島田宏之, 佐藤 節, 湯沢美都子** : 加齢黄斑変性での脈絡膜新生血管膜のインドシアニングリーン蛍光造影と免疫組織学的所見の比較. *日眼会誌* 103 : 252—258, 1999.
- 43) **浅山展也, 島田宏之, 湯沢美都子** : 加齢黄斑変性のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見と摘出脈絡膜新生血管膜における血管内皮増殖因子の発現. *日眼会誌* 104 : 390—395, 2000.
- 44) **Thomas MA, Ksplan HJ** : Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 111 : 1—7, 1991.
- 45) **Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternverg P Jr, Capone A Jr, et al** : Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 114 : 464—472, 1992.
- 46) **Brown DC, Gatter KC** : Monoclonal antibody Ki-67 : It's use in histopathology. *Histopathology* 17 : 489—503, 1990.
- 47) **石川克也, 鮎沢伸介, 蒲田孝一, 米谷 新** : 摘出脈絡膜新生血管の病理組織とインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見の相関. *日眼会誌* 102 : 179—188, 1998.
- 48) **福島伊知郎, 高橋 寛, 大熊 紘, 松原 孝, 岸本直子, 西村哲哉** : インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見による脈絡膜新生血管の色素漏出. *日眼会誌* 99 : 878—888, 1995.
- 49) **王 英泰, 高木 均, 大谷篤史, 鈴間 潔, 高木史子** : 老人性黄斑変性における脈絡膜新生血管の組織学的検討. *臨眼* 52 : 1921—1926, 1998.
- 50) **Dorey CK, Aoudidi S, Reynaud X, Dvorak HF, Brown LF** : Correlation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor with ex-

- traretinal neovascularization in the rat. *Arch Ophthalmol* 114: 1210—1217, 1996.
- 51) **Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR**: Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 855—868, 1996.
- 52) **Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF**: Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 50: 1774—1778, 1990.
- 53) **Obana A, Gohto Y, Matsumoto M, Miki T, Nishiguti K**: Indocyanine green angiographic features prognostic of visual outcome in the natural course of patients with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 83: 429—437, 1999.
- 54) 磯前貴子, 島田宏之, 中島正巳, 湯沢美都子: 加齢黄斑変性におけるインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見と硝子体手術との比較. *日眼会誌* 103: 741—747, 1999.
- 55) **Macular Photocoagulation Study Group**: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112: 480—488, 1994.
- 56) 森隆三郎, 湯沢美都子: 加齢黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管全体のレーザー光凝固の視力予後. *臨眼* 53: 1180—1184, 1999.
- 57) **Yuzawa M, Tamakoshi A, Ueda M, Kawakubo H**: Factors influencing visual acuity for subfoveal choroidal neovascularization of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 103: 2037—2041, 1996.
- 58) **Westheimer G**: Visual acuity. *Adler's Physiology of the eye*. 9th ed. In: Hart WM (Ed): Mosby, St Louis, 531—547, 1994.
- 59) **Loewestien A, Sunnes JS, Bressler NM, Marsh MJ, de Juan E**: Scanning laser ophthalmoscope fundus perimetry after surgery for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 125: 657—665, 1998.
- 60) **Tsujikawa M, Tsujikawa K, Lewis JM, et al**: Change in retinal sensitivity due to excision of choroidal neovascularization and its influence on visual acuity outcome. *Retina* 19: 135—140, 1998.
- 61) **Ormerod LD, Puklin JE, Franck RN**: Long-term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 101: 1201—1210, 1994.
- 62) **Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS**: Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 103: 1384—1394, 1996.
- 63) **Merrill PT, LoRusso FJ, Lomeo MD, Saxe SJ, Khan SJ, Lambert HM**: Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 106: 782—789, 1999.
- 64) **Gass JDM**: Biomicroscopic and histopathologic consideration regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 118: 285—298, 1994.
- 65) **Castellarin A, Nasir M, Sugino IK, et al**: Progressive choriocapillaris atrophy after surgery for age-related macular degeneration. *Retina* 18: 143—149, 1998.
- 66) **Desai CN, Priore LVD, Kaplan HU, et al**: Choriocapillaris atrophy after submacular surgery in presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 113: 409—410, 1995.
- 67) **Nasire Ma, Sugino I, Zarbin M**: Decreased choriocapillaris perfusion following excision of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 81: 481—489, 1997.
- 68) **Lee BL, Lim JI, Grossniklaus HE**: Clinico-pathologic features of indocyanine green angiography images, surgically excised choroidal neovascular membranes. *Retina* 16: 64—69, 1996.
- 69) **Tsujikawa M, Sawa M, Lewis JH, et al**: Chorioretinal damage caused by excision of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 126: 348—357, 1998.
- 70) 荻野誠周, 渥美一成, 栗原秀行, 塩屋美代子, 西村晋: 加齢黄斑変性黄斑下新生血管の硝子体手術適応の限界. *眼科手術* 10: 569—571, 1997.
- 71) 島田宏之, 磯前貴子, 清水早穂, 湯沢美都子: 滲出型加齢黄斑変性の術後視力に影響する要因. *日眼会誌* 104: 489—494, 2000.
- 72) **Grossniklaus HE, Gass DM**: Clinicopathologic correlation of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 126: 59—63, 1998.
- 73) **Ip M, Szwartz J, Puliafito CA**: Optical coherence tomography. Age-related macular degeneration. In: Berger JW, et al (Eds): Mosby, St Louis, 179—206, 1999.
- 74) **Melberg NS, Thomas MA, Burgess DB**: The surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization. Ingrowth site as a predictor of visual outcome. *Retina* 16: 190—195, 1995.
- 75) **Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, Takasu I, Matsuo N**: Feeder vessel photocoagulation of subretinal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 105: 662—669, 1998.

- 76) 川村昭之, 松本容子, 矢部浩也, 春山美穂, 中島正巳, 川口笛美, 他: 脈絡膜新生血管の立体 ICG. 蛍光眼底造影所見. 臨眼 52: 313—316, 1998.
- 77) Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler MN, Marush MJ, Haukins BS, et al: Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of macula and good visual acuity. Ophthalmology 104: 1677—1691, 1997.
- 78) Ahn SJ, Legge GE, Luebker A: Printed card for measuring low-vision reading speed. Vision Res 35: 1939—1944, 1995.
- 79) Legge GE, Ross Ja, Luebker A, LaMay JM: Psychophysics of reading. - VIII. The Minesota low-vision reading test. Optom Vis Sci 66: 843—853, 1989.
- 80) Ahn SJ, Legge GE: Psychophysics of reading - XIII. Predictors of magnifier-aided reading speed in low vision. Vision Res 35: 1931—1938, 1995.
- 81) Oda K, Mansfield JS, Legge GE: Effect of character size on reading Japanese. Invest Ophthalmol Vis Sci 39: 175, 1998.
- 82) 小田浩一, 藤田知世, Stephan M, Gordon EL: ロービジョンエイドを処方するための新しい読書検査法 MN Read J(2). 第8回視覚障害リハビリテーション研究発表大会論文集: 97—100, 1999.
- 83) Cka K, Fujita K, Mansfield JS, Legge GE: Does memory affect reading acuity measurement with MN Read J? Vision 99 International conference on low vision abstract book, 249, 1999.
- 84) 小田浩一: ミネソタ読書チャート MN Read J. 丸尾敏夫編著: 眼科診療プラクティス 57, 79, 光文堂, 東京, 2000.
- 85) 湖崎 克: 弱視レンズの処方と使用法. 眼科 7: 893—909, 1965.
- 86) 中村仁美, 小田浩一, 藤田京子, 湯沢美都子: MN Read Jを用いた加齢黄斑変性症患者に対するロービジョンエイドの処方. 日本視機能訓練士協会誌 28: 253—261, 2000.
- 87) Lanchony DM, Maguire MG, Fine SL: A model of the incidence and consequences of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Comparative effects on current treatment and potential prophylaxis on visual outcomes in high-risk patients. Ophthalmology 116: 1045—1052, 1998.
-