

脈絡膜新生血管に対するレーザー凝固斑の長期における拡大

松田 理¹⁾, 張野 正誉²⁾, 岩橋 佳子²⁾, 永谷 周子³⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学講座, ²⁾淀川キリスト教病院眼科, ³⁾ガラシア病院眼科

要 約

目的: 加齢黄斑変性(AMD), 近視性血管新生黄斑症の脈絡膜新生血管(CNV)に対してレーザー凝固を行い, 凝固斑の長期経過を観察した。

対象と方法: 1994年から1999年までに淀川キリスト教病院で傍中心窩もしくは外中心窩のCNVに対してレーザー凝固を施行し, 再発をみず最低2年以上経過を観察できた24例24眼を対象とした。年齢は45~77歳。経過観察期間は, 平均 31.0 ± 13.7 (平均値 \pm 標準偏差)か月(13~60か月)。レーザー凝固は脈絡膜新生血管をその周囲の健常部 $100 \mu\text{m}$ を含めて白く敷き詰めるように行った。凝固斑の大きさは, 写真をImage Analyzerで解析し, 凝固直後の大きさと比較し, 拡大率を計算した。眼軸長を測定して拡大率と比較した。

結果: 24眼中19眼(79.2%)で凝固斑の拡大(atrophic creep)がみられ, 時間の経過とともに凝固斑は拡大する傾向があった。4年以上経過していてもまだ拡大

する症例があったが, 視力が低下したのは1眼(4.2%)のみであった。術後2年の時点で眼軸長が長いほど拡大率は大きいという相関があった($r=0.716$, $p<0.05$)。近視性の症例を除いた21眼でも, 同様に眼軸長と拡大率は相関した($p<0.05$)。Atrophic creepが起こらなかった5眼中3眼に, 凝固斑縁に色素沈着を生じていた。

結論: CNVに対するレーザー凝固後, atrophic creepが生じる可能性は約80%と高いが, 視力障害を生じる率は低い。拡大率と眼軸長は相関し, 眼軸が長い眼では拡大率が高いことを念頭において治療適応を制限する必要がある。凝固斑辺縁の濃い色素沈着はatrophic creepが起こりにくい症例を意味している可能性がある。(日眼会誌 106: 708-713, 2002)

キーワード: Atrophic creep, レーザー凝固, 脈絡膜新生血管, 眼軸長, 長期の凝固癒痕の拡大

Long-term Enlargement of Laser Photocoagulation Scars after Treatment of Choroidal Neovascularization

Satoshi Matsuda¹⁾, Seiyo Harino²⁾, Yoshiko Iwahashi²⁾ and Chikako Nagaya³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Garashia Hospital

Abstract

Purpose: To investigate long-term enlargement of laser photocoagulation scars after treatment of choroidal new vessels(CNV) in age-related macular degeneration or myopic neovascular maculopathy.

Objects and Method: Twenty-four eyes of 24 patients aged between 45 and 77 years were treated with laser photocoagulation for juxtafoveal or extrafoveal choroidal neovascularization in Yodogawa Christian Hospital. There was no recurrence in any of the eyes and the mean follow-up period was 31.0 ± 13.7 (mean \pm standard deviation) months(13~60 months). The laser photocoagulation scar was measured with an image analyzer immediately and once a year after the treatment. We investigated the relationship between scar expansion rate and visual axis measured by A-mode ultrasonography.

Results: Expansion of the coagulation scars (atrophic creep) was observed in 19 eyes(79.2%). The coagulation scar expanded with the length of the period after treatment in most of the patients.

The expansion rate was significantly correlated with the length of the eye at two years after treatment in all 24 eyes and even in 21 of the eyes without high myopia($p<0.05$). A decrease in visual acuity was observed in only one eye(4.2%). Remarkable pigmentation around the scar was found in three eyes of five that did not have atrophic creep.

Conclusion: Although atrophic creep occurs in approximately 80% of eyes after successful laser treatment, visual acuity deterioration is rarely encountered. The rate of expansion is significantly correlated with the axial length among the eyes both with and without high myopia. Heavy pigmentation around scars may be one sign which indicates a low expansion rate of atrophic creep.(J Jpn Ophthalmol Soc 106: 708-713, 2002)

Key words: Atrophic creep, Laser photocoagulation, Choroidal neovascularization, Axial length, Long-term scar expansion

別刷請求先: 533-0032 大阪市東淀川区淡路2-9-26 淀川キリスト教病院眼科 張野 正誉
(平成13年11月12日受付, 平成14年6月20日受理)

Reprint requests to: Seiyo Harino, M. D. Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital, 2-9-26 Awaji Higashi-yodogawa-ku, Osaka 533-0032, Japan

(Received November 12, 2001 and accepted in revised form June 20, 2002)

I 緒 言

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: 以下, AMD)や近視性血管新生黄斑症の脈絡膜新生血管(choroidal new vessel: 以下, CNV)に対するレーザー凝固の有効性はこれまで多くの報告がなされており, 特に外中心窩および傍中心窩の凝固後の成績は良好である^{1)~4)}。しかし, 光凝固が成功しているにもかかわらず, 凝固斑が長期的に徐々に拡大することが知られている^{5)~15)}。そして, ついには中心窩にかかったために視力低下を来した, という合併症も, AMD 症例⁸⁾, 眼ヒストプラズマ症⁶⁾や, 変性近視^{9)~11)}で報告されている。

この凝固斑の拡大は, 1989 年に Morgan ら⁸⁾により, atrophic creep と呼ばれている。このメカニズムはまだ解明されていないが, 網膜へレーザー凝固を施行した際, 熱エネルギーが凝固瘢痕周囲の色素上皮細胞にも吸収され, ゆっくり持続的に萎縮が進行することや, 脈絡膜循環が二次的に障害されて長期的に凝固斑周囲の網膜色素上皮の萎縮が進行すると想像されている¹²⁾。色素上皮の萎縮部位の視細胞の光感受性が失われ, 暗点, 視力低下を引き起こすことになる。我々は以前に走査レーザー検眼鏡の microperimetry を用いて, 凝固斑内と creep 中心部分と周囲で, 視機能について差があることを報告¹⁵⁾した。

これまでに, 近視眼では creep の拡大率が高く, 頻度も高いといわれている⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾が, 眼軸との関係は明らかではない。また, 長期の経過については, Pece¹⁰⁾や Secretan ら¹¹⁾の 6 diopter 以上の近視に対する 5 年間の報告や清水ら¹³⁾の平均 56 か月の報告があるのみである。そこで今回, CNV に対するレーザー凝固斑の長期的変化を眼軸長とともに検討した。

II 対象および方法

対象は, 1994~1999 年までに淀川キリスト教病院で, 傍中心窩もしくは外中心窩の CNV に対してレーザー凝固を施行し, 再発をみず 24 か月以上経過観察できた 24 例 24 眼である。男性 14 眼, 女性 10 眼で, 年齢は 45~77 歳(平均値±標準偏差は 66.6±7.7 歳), 平均観察期間は 31.0±13.7 か月で最高 60 か月であった。AMD が 21 眼, 近視性血管新生黄斑症が 3 眼であった。後者は 6 diopter 以上の近視(等価球面値: -8.5 D, -10.75 D, -9.5 D)であったため近視性としたが, 年齢は 45, 62, 66 歳であり, 加齢性黄斑変性の要素も含まれている可能性は否定できない。すべての症例から, レーザー光凝固を行う前にレーザー治療の作用機序, 効果, 副作用を十分に説明した上で, 本人と親族から承諾書に署名を得てから施行した。

CNV へのレーザー凝固の対象は外中心窩, 傍中心窩の CNV で, ダイレーザーを使用し, 波長は 590~630 nm,

凝固サイズは 150~200 μm , 出力は 0.2~0.35 W, 凝固時間は 0.2~0.4 秒で, 凝固斑が強く白色につく程度に重ねて敷き詰めるようにして凝固した。CNV の外側 100 μm 正常網膜も凝固するようにした。しかし, CNV の辺縁が中心窩に接している時は, CNV 外側 100 μm 正常網膜の凝固は行わず, 中心窩に凝固が及ぶことは極力避けた。凝固が成功, すなわち CNV が瘢痕化して再発をみなかった症例のみを対象として, atrophic creep を計測した。凝固斑の大きさの測定に影響を与える白内障手術や近視手術で屈折が大きく変化した症例はなかった。

Atrophic creep の計測には, 可能な限り年に一回の間隔で撮影した眼底写真をコンピュータで取り込み, 凝固斑の大きさをコンピュータソフト NIH image(Ver. 1.62)を用いてピクセル数で表し, それぞれの測定時期において視神経乳頭のピクセル数で凝固斑のピクセル数を割り, その比を経時的に比較して拡大率を算出した。ベースラインとして, レーザー凝固直後の写真を使用した。凝固境界は, レーザー凝固で白濁した部分の境界とした。経過中の瘢痕縁は, 脱色素斑か色素沈着外縁とした。眼軸長は, 超音波 A-mode 検査装置(Tomey AL-2000)で 1997~2000 年の間に各症例 1 回測定した。

III 結 果

症例 1: 53 歳, 女性。左眼視力は 0.2。眼軸長は 23.3 mm であった。AMD による CNV に対し, レーザー凝固を施行(波長 630 nm, 凝固サイズ 150 μm , 出力 0.3 W, 凝固時間 0.15 秒)。徐々に凝固斑が拡大していき 4 年後には図のように拡大した(図 1)。しかし, 拡大は中心窩には及んでおらず, 白内障も合併して最終視力 0.1 となった。

症例 2: 65 歳, 女性。右眼視力は 0.4。眼軸長は 22.6 mm であった。AMD による CNV に対し, レーザー凝固施行(630 nm, 200 μm , 0.2 W, 0.25 秒)(図 2)。この症例では凝固部位に色素沈着が起こり, 5 年後も拡大することなく右眼視力 0.4 で変化がなかった。

症例 3: 66 歳, 女性。右眼視力は 0.5。眼軸長は 27.4 mm であった。脈絡膜新生血管に対してレーザー凝固施行(610 nm, 150 μm , 0.28 W, 0.1 秒, 図 3)。凝固後, 徐々に凝固斑が拡大していき, 1 年後には中心窩にかかるようになり, 視力 0.3 に低下。さらに拡大し続け, 4 年後には 0.1 となった。

凝固斑は 24 眼中 19 眼(79.2%)で拡大し, 縮小した例はなかった。拡大がみられた 19 眼中 13 眼で, 経過観察中に拡大は停止していなかった。また, 凝固範囲, 波長, 凝固サイズ, 出力, 凝固時間と拡大率にはそれぞれ有意差はなかった。Atrophic creep のために視力低下を来したのは先の症例 3 の 1 例(4.2%)のみであった。拡大がなかった 5 眼中 3 眼で, 症例 2 のように凝固斑に

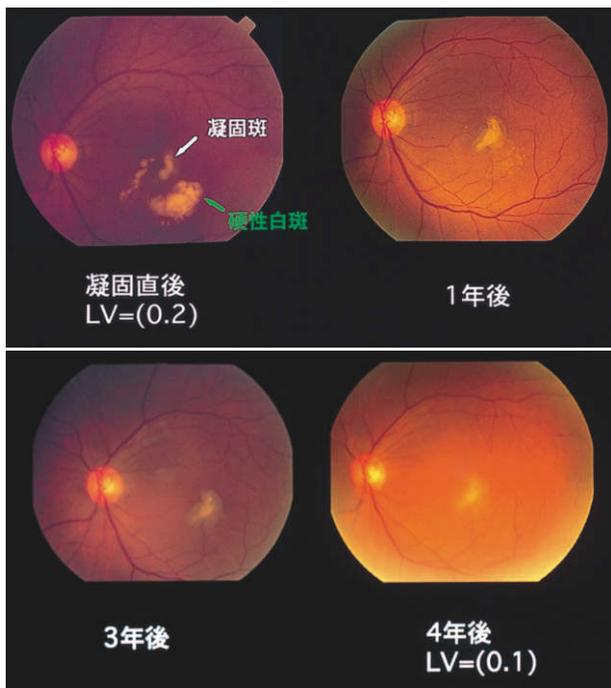


図 1 53 歳女性のレーザー光凝固瘢痕の経過。徐々に拡大したが中心窩には及んでいない図 4 の橙色●の症例。

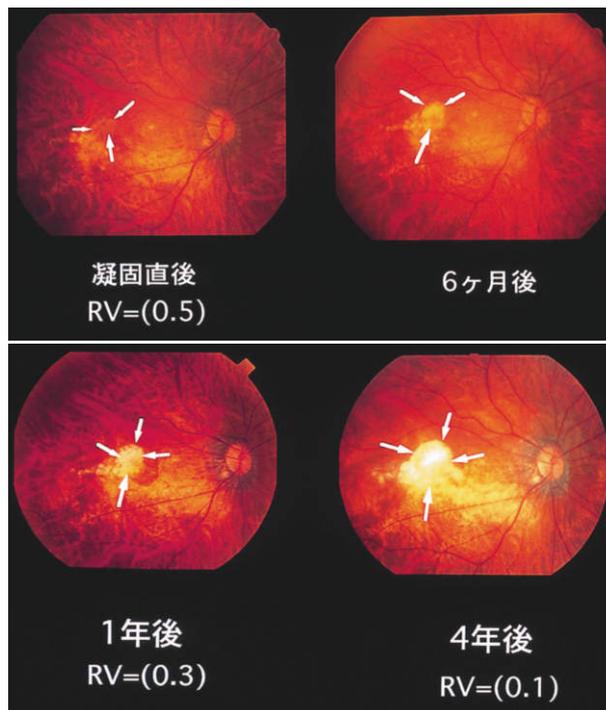


図 3 66 歳女性。高度近視で凝固瘢痕が極端に拡大した症例。眼軸長 27.4 mm。図 4 の白■の一番上の症例。

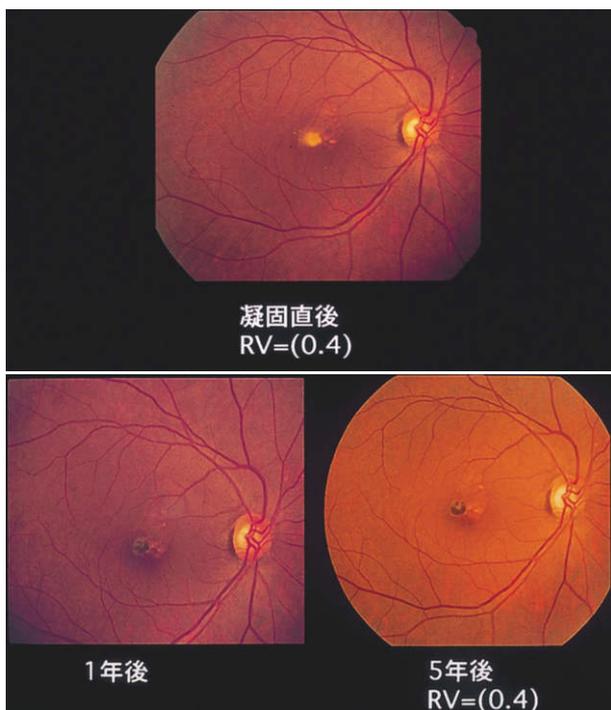


図 2 65 歳女性。凝固瘢痕の大きさが変化していない症例。図 4 の赤▲の症例。凝固瘢痕に色素沈着がみられる。

色素沈着がみられた。

3 年以上経過観察できた 9 例の atrophic creep の大きさの経時変化を図 4 に示した。次第に拡大傾向がなくな

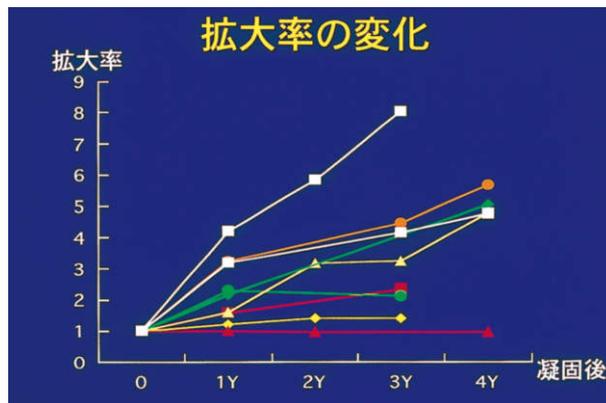


図 4 長期経過観察ができた代表 9 例の凝固瘢痕拡大率の推移(横軸は年, 縦軸は拡大率)

る症例もあったが、持続的に拡大している症例もあった。次に、経過観察で症例数が最も多かった凝固 2 年後における atrophic creep の拡大率と眼軸長の関係を図 5 に示す。拡大率と眼軸長は正の相関を示した。また、近視性の脈絡膜新生血管が疑われた 3 例を除いた検討でも、同様に拡大率と眼軸長に有意な相関があった(図 6)。

IV 考 按

Atrophic creep の概念は 1989 年に初めて Morgan ら⁸⁾により提唱されて以後、それに関する報告が多くなされてきた。特に、近視眼では脈絡膜が薄く、より障害

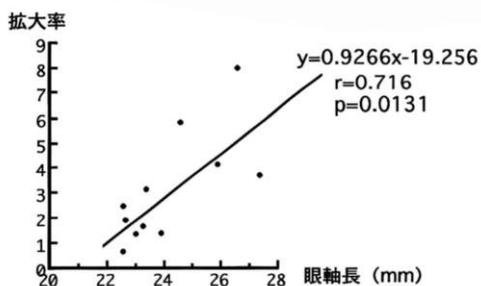


図 5 2年後の creep 拡大率と眼軸長の関係 (近視例を含む)。

凝固瘢痕と拡大率と眼軸長の間には有意な相関があった。

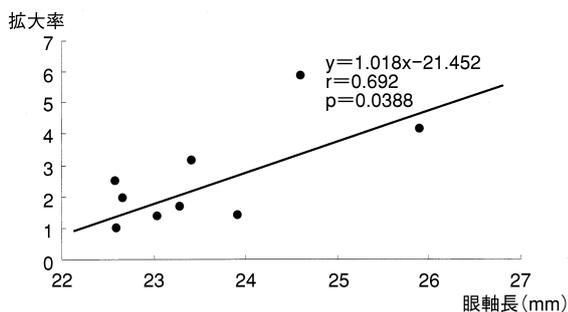


図 6 2年後での creep 拡大率の比較(近視例を除く)。

近視例除いても凝固瘢痕の拡大率と眼軸長の間には有意な相関があった。

されやすいため、atrophic creep が起こりやすいと報告⁹⁾¹⁰⁾されてきたが、今回の我々のデータも眼軸が長いと拡大率が大きく有意に相関するという結果を得た。このことは、加齢黄斑変性の症例に限って検討しても、図 6 のように同様の結果であった。Atrophic creep の頻度について、Morgan ら⁸⁾は近視以外の網膜下新生血管症 174 例で、レーザー凝固斑の 70% に拡大を生じたと報告しており、さらに近視眼では 95% 以上とほぼ全例でみられるといわれている⁹⁾¹⁰⁾。今回の我々の検討でも近視と加齢黄斑変性が混じっているが、約 80% と頻度に関しては同様であった。

視力が低下したのは 1 例(4.2%)のみであった。Morgan ら⁸⁾は 2~81 か月の経過観察で、3% のみに視力低下が起こり、Pecce ら¹⁰⁾も最長 5 年の経過観察で 0% であったと述べている。したがって、高頻度で atrophic creep が生じる割には視力の障害は起こりにくいといえる。しかし、拡大が継続している症例もあるので、さらに長期の経過をみれば、視力が低下する症例の割合が増加する可能性はある。

凝固後の期間と拡大率との関係は、これまで 1 年以内では、3 か月毎に拡大率は低下するという報告⁹⁾や、ヒストプラズマ症の中心窩外レーザー光凝固の後、2 年間経過観察できた subgroup 18 眼について、その拡大率は

初めの 2 年目までは年間に 50.1%、2 年目以後は年に 4.6% と、初めの 2 年間に拡大率が大きく、徐々に小さくなるとの報告⁹⁾がある。しかし、今回の症例の中には図 4 のように 4 年経過しても継続的に拡大している症例があったことから、以前考えられていたよりも長期に拡大することが危惧された。

清水ら¹³⁾は AMD の漿液性網膜剝離期にレーザー凝固を行った症例で、平均観察期間が 56 か月の 11 眼中 3 眼に atrophic creep がみられたと報告している。今回の検討に比べて経過観察期間が長いにもかかわらず頻度が低いのは、漿液性網膜剝離期に限っているため、まだ CNV が小さかったことが考えられる。

眼軸長との関係は、これまで漠然と近視の方が拡大しやすいといわれていたが、今回の検討で、拡大率と眼軸長は相関する傾向がみられた(図 5)。この事実は、近視性の脈絡膜新生血管を除き、加齢黄斑変性の症例だけでも同様の結果であった(図 6)。眼軸の長い眼の CNV を凝固する時は、中心窩への影響を考えて、極力凝固斑と中心窩との距離を長くとることが望ましいと考えられる。図 5 から判断すると、24 mm 以上の眼軸長の眼では特に注意を要すると思われた。また、波長に関しては脈絡膜をより障害しやすい長波長の方が atrophic creep が拡大しやすいという報告¹²⁾と、拡大率と波長とは無関係である⁸⁾⁹⁾との報告があるが、今回の我々のデータでは波長には有意な関係はなかった(データは未掲載)。これは CNV に対するレーザーは強凝固で、さらに重ねて敷き詰めるように行うためにレーザー波長による差が現れにくいためと考えられる。

Brancato ら⁹⁾は凝固斑の拡大方向は視神経乳頭から広がるコーヌスの方向に一致していることを報告⁹⁾した。しかし、今回我々が検討したところによると、そのような傾向はなかった。我々の分析では、凝固後に色素沈着が生じた所は拡大しにくいことがわかった。これは症例 2 で顕著に示されている。この現象は、atrophic creep がみられなかった 5 眼中 3 眼で生じていた。おそらく、色素沈着が起こった場所は網膜色素上皮の増殖能力が高かったことを意味している。色素上皮が出すサイトカインに脈絡膜毛細血管の生存を助ける作用を有することが示されているので^{16)~18)}、色素上皮の増殖がレーザーによる脈絡膜障害を保護する働きがあるものと推察される。ただ、凝固を行う前には色素沈着を起こす場所は予測できなかったため、意図的に色素沈着を起こすこともできなかったが、今後さらに atrophic creep を予防できる凝固方法に改善できる余地があるかもしれない。

無治療で近視性 CNV を放置すると、数年後にはほぼ全例中心窩に CNV が拡大し、大きく視力低下を来すと報告¹¹⁾されている。また、同論文でレーザー凝固を施行し、dry になったものはレーザー凝固の回数にかかわら

ず視力予後良好であった。今回のデータは最長でも経過観察が5年で、さらに、creepが拡大を続けている例もあり、レーザー光凝固後の視力低下の危惧はあるが、近視眼に対してもレーザー凝固は有効な治療法の一つである。

最近になり、新生血管除去術^{19)~22)}や中心窩移動術^{23)~25)}が外科的治療法として注目されている。手術器具、技術の進歩によって手術成績は向上している。しかし、新生血管除去術は除去時に網膜色素上皮を傷害したり、除去後に網膜色素上皮や脈絡膜毛細血管の萎縮が進行する恐れがあること、中心窩移動術は術後網膜剥離、増殖硝子体網膜症などの合併症が起こる可能性があるなどまだ十分安全とはいえない。したがって、CNVが中心窩下または傍中心窩にある時や、眼軸長が長い症例は、手術とどちらが良いか、多数例の無作為の検討が必要である。結論として、CNVに対するレーザー凝固後のatrophic creepは、凝固斑が時間の経過とともに拡大すること、眼軸長が長いほど拡大率が大きいことを考慮して、初回の治療をする必要がある。また、atrophic creepが年余に渡って拡大し続けている症例があり、長期間にわたる経過観察が必要である。

文 献

- 1) **Macular Photocoagulation Study Group** : Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 108 : 816—824, 1990.
- 2) **Macular Photocoagulation Study Group** : Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 109 : 1109—1114, 1991.
- 3) **Macular Photocoagulation Study Group** : Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 112 : 500—509, 1994.
- 4) **Macular Photocoagulation Study Group** : The influence of treatment extent on the visual acuity of eyes treated with krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol 113 : 190—194, 1995.
- 5) **Rice TA, Murphy RP, Fine SL** : Stability of size of argon laser scars in ocular histoplasmosis. Management of retinal vascular and macular disorders, Baltimore, Williams and Wilkins, 187—190, 1983.
- 6) **Shah SS, Schachat AP, Murphy RP, Fine SL** : The evolution of argon laser photocoagulation scars in patients with the ocular histoplasmosis syndrome. Arch Ophthalmol 106 : 1533—1536, 1988.
- 7) **Bottoni F, Hendrikse F, Hoyng C, et al** : A long-term follow-up study of scar formation after laser treatment of subretinal neovascular membrane. Laser and Light in Ophthalmology 2 : 253—258, 1989.
- 8) **Morgan CM, Schatz H** : Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. Ophthalmology 96 : 96—103, 1989.
- 9) **Brancato R, Pece A, Avanza P, Radrizzani E** : Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia. Retina 10 : 239—243, 1990.
- 10) **Pece A, Brancato R, Avanza P, Camesasca F, Galli L** : Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia : Long-term results. Int Ophthalmol 18 : 339—344, 1995.
- 11) **Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G** : Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia : Natural history and laser treatment. Eur J Ophthalmol 7 : 307—316, 1997.
- 12) **Dastgheib K, Bressler SB, Green WR** : Clinicopathologic correlation of laser lesion expansion after treatment of choroidal neovascularization. Retina 13 : 345—352, 1993.
- 13) 清水敬子, 中村 仁, 鈴木岳彦, 戸張幾生 : 老人性円板状黄斑変性症, 色素レーザーによる傍中心窩光凝固斑の長期経過. あたらしい眼科 12 : 1013—1015, 1995.
- 14) **Bressler SB, Pieramici D, Marsh MJ, Hiner CJ, Maguire MG, Bressler NM** : Laser scar expansion in pathologic myopia and ocular histoplasmosis following treatment of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 33 : 1207, 1992.
- 15) **Oshima Y, Harino S, Tano Y** : Scanning laser ophthalmoscope microperimetric assessment in patients with successful laser treatment for juxtafoveal choroidal neovascularization. Retina 18 : 109—117, 1998.
- 16) **Liu X, Ye X, Yanoff M, Li W** : Extracellular matrix of retinal pigment epithelium regulates choriocapillaris endothelial survival *in vitro*. Exp Eye Res 65 : 117—126, 1997.
- 17) **Li W, He Z, Li Y, Yanoff M** : Vascular endothelial growth factor regulates both apoptosis and angiogenesis of choriocapillaris endothelial cells. Microvasc Res 59 : 286—289, 2000.
- 18) **Itaya H, Hayashi A, Usui S, Hosohata J, Takahashi T, Fujikado T, et al** : Basic fibroblast growth factor inhibits choriocapillaris atrophy in rabbit. Am J Ophthalmol 132 : 94—100, 2001.
- 19) **Thomas MA, Kaplan HJ** : Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. Am J Ophthalmol 111 : 1—7, 1991.
- 20) **Bottoni F, Airaghi P, Perego E, Ortolina S,**

- Carlevaro G, De Molfetta V** : Surgical removal of idiopathic, myopic and age-related subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234 : S 42—50, 1996.
- 21) **島田宏之** : 脈絡膜新生血管の手術療法. *臨眼* 51 : 1525—1530, 1997.
- 22) **Merrill PT, LoRusso FJ, Lomeo MD, Saxe SJ, Khan MM, Lambert HM** : Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106 : 782—789, 1999.
- 23) **Machemer R, Steinhorst UH** : Retinal separation, retinotomy, and macular relocation : II. a surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 635—641, 1993.
- 24) **Ninomiya Y, Lewis JM, Hasegawa T, Tano Y** : Retinotomy and foveal translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 122 : 613—621, 1996.
- 25) **De Juan E Jr, Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J** : Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization : a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol* 125 : 635—646, 1998.
-