

滲出型加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管検出を目的とした インドシアニングリーン臨床用量の検討

湯沢美都子^{1)*}, 米谷 新^{2)*}, 宇山 昌延^{3)*}, 高橋 寛二^{3)*}
竹田 宗泰^{4)*}, 白神 史雄^{5)*}, 三木 徳彦^{6)**}, 白木 邦彦^{6)**}
林 一彦^{7)**}, 小椋祐一郎^{8)**}, 米虫 節夫^{9)***}, 松井 瑞夫^{1)****}

¹⁾日本大学医学部附属駿河台病院眼科, ²⁾埼玉医科大学眼科学教室, ³⁾関西医科大学眼科学教室

⁴⁾市立札幌病院眼科, ⁵⁾岡山大学医学部眼科学教室, ⁶⁾大阪市立大学大学院医学研究科視覚病態学

⁷⁾はやし眼科(元岩手県立花巻厚生病院眼科), ⁸⁾名古屋市立大学医学部眼科学教室, ⁹⁾近畿大学農学部農芸化学科

*実施医療機関の治験責任医師および症例検討委員, **評価委員

コントローラーおよび症例検討委員, *医学専門家

要 約

目的: 滲出型加齢黄斑変性(以下, 滲出型 AMD)の脈絡膜新生血管(以下, CNV)の検出のために行う血管造影に有用なインドシアニンググリーン(以下, ICG)の臨床用量を明らかにする。

対象と方法: 対象は, 滲出型 AMD 39 例 39 眼である。ICG 2 用量(12.5 mg と 25 mg)2 期の無作為化クロスオーバー法により, ICG 蛍光眼底造影(以下, IA)を行い, 得られた画像で「脈絡膜新生血管の検出の容易さ」を評価した。また, 臨床検査値, 副作用を調べた。

結果: 「脈絡膜新生血管の検出の容易さ」での有効率は 12.5 mg では 21/39 眼(53.8%), 25 mg では 31/39

眼(79.5%)であり, 25 mg が有意に優れていた(P=0.001)。全例臨床検査値などに異常変動はなかった。ICG 25 mg を投与した場合に 1 例で一過性・軽度の「嘔気」があった。

結論: IA による滲出型 AMD の CNV の検出には ICG 25 mg が妥当であり, 安全性についても問題がなかった。(日眼会誌 106: 89-98, 2002)

キーワード: インドシアニンググリーン蛍光眼底造影, フルオレセイン蛍光眼底造影, 滲出型加齢黄斑変性, 脈絡膜新生血管, 臨床試験

Clinical Dose Finding Study of Indocyanine Green to Detect Choroidal Neovascularization in Patients with Exudative Age-related Macular Degeneration

Mitsuko Yuzawa¹⁾, Shin Yoneya²⁾, Masanobu Uyama³⁾, Kanji Takahashi³⁾
Muneyasu Takeda⁴⁾, Fumio Shiraga⁵⁾, Tokuhiko Miki⁶⁾, Kunihiro Shiraki⁶⁾
Kazuhiko Hayashi⁷⁾, Yuichiro Ogura⁸⁾, Sadao Komemushi⁹⁾ and Mizuo Matsui¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University

²⁾Department of Ophthalmology, Saitama Medical School

³⁾Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

⁴⁾Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital

⁵⁾Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

⁶⁾Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Osaka City University Graduate School of Medicine

⁷⁾Hayashi Ophthalmic Clinic (Formerly Iwate Prefectural Hanamaki-Kosei Hospital).

⁸⁾Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

⁹⁾Kinki University School of Agriculture

Abstract

Purpose: To evaluate the proper clinical dosage of indocyanine green (ICG) in angiography for detecting choroidal neovascularization (CNV) of exudative age-related macular degeneration (AMD).

Subjects and Methods: Indocyanine green angiography (IA) was performed using a randomized crossover method with two different doses on two occasions. Ease of detection, side effects and clinical serum data were also evaluated.

Results: Among the 39 eyes, detection of CNV using 12.5 mg and 25 mg was most effective in 21 and 31 eyes respectively, showing a statistically signifi-

cant difference. Slight vomiting was observed temporarily in one patient who had taken 25 mg.

Conclusion: A dose of 25 mg is appropriate for detection of CNV of exudative AMD and this dosage raises no safety concerns. (J Jpn Ophthalmol Soc 106: 89-98, 2002)

Key words: Indocyanine green angiography, Fluorescein angiography, Exudative age-related macular degeneration, Choroidal neovascularization, Clinical trial

別刷請求先: 101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13 駿河台日本大学病院眼科 湯沢美都子
(平成 13 年 5 月 2 日受付, 平成 13 年 8 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to: Mitsuko Yuzawa, M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan
(Received May 2, 2001 and accepted in revised form August 20, 2001)

I 緒 言

滲出型加齢黄斑変性(以下, 滲出型 AMD)は脈絡膜新生血管の発生を本態とする疾患であり, 従来その診断には, 蛍光波長が約 500 nm であるフルオレセイン(Fluo)(フルオレサイト®注射液 1号)を用いる蛍光造影(以下, FA)が行われてきた。しかし, 本症の脈絡膜新生血管(CNV)は網膜色素上皮下に発育することが多く, FAでは蛍光が網膜色素上皮を透過しないため, CNVは不明瞭ないわゆる occult CNVであることが多かった。また, 多量の出血や漿液性網膜色素上皮剝離(以下, PED)を伴う場合にも occult CNVであることが多かった。インドシアニングリーン(以下, ICG)を用いる赤外線 ICG 蛍光造影(以下, IA)では, 蛍光波長が 800 nm と近赤外域にあるため, 網膜色素上皮 CNV の検出に優れていることが報告され, IA 所見と CNV 摘出標本との相関についても確認されている¹⁾²⁾。ICG の用量については 25, 50 mg および 75 mg が CNV の検出に有効であったと報告^{3)~6)}されている。しかし, 25 mg より低用量での有効性は確認されておらず, これまで系統的な用量比較を行った報告はない。この度, 滲出型 AMD の CNV を対象に ICG 12.5 mg と 25 mg の用量比較を行った。また安全性についても調査し, 滲出型 AMD の CNV 検出のためにどちらが臨床的に有用であるかを検討した。

II 方 法

1. 対 象

本試験は 1999 年 3 月~2000 年 3 月に, 5 医療機関において「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP), 1997」に準拠して実施した。検眼鏡所見により滲出型 AMD と診断された 50 歳以上の外来患者のうち, 初発病巣の場合は漿液性網膜色素上皮剝離型または出血性網膜色素上皮剝離型, または再発病巣をもつ患者で, 精査のため

に FA および IA がともに必要である患者を対象とし, その他の新生血管黄斑症は除外した。片眼性では罹患眼を, 両眼性では治療予定眼, 両眼ともに治療予定の場合は右眼を評価対象眼とした。

2. 治 験 方 法

1) 治験薬(被験薬および基礎薬)の調製および投与方法

被験薬として ICG 12.5 mg と 25 mg を用いた。ICG は, 25 mg パイアルを添付の注射用蒸留水 2 ml で溶解し, 12.5 mg 投与時は半量の 1 ml を, 25 mg 投与時は 2 ml 全量をシリンジに吸入した。ICG の溶解が不十分であった場合, 悪心, 発熱およびショック様の症状などを起こすことがあるので⁷⁾, 不溶物がパイアル内に残留していないことを十分に確認した。また, ICG の臨床的位置づけを検討するための基礎薬(対照薬)として Fluo 500 mg を用いた。いずれの治験薬についても, 肘静脈から速やかに注射し, その後生理食塩水でフラッシュした。

2) 試験デザインおよびスケジュール

試験デザインは ICG 2 用量(12.5 mg と 25 mg)2 期のクロスオーバー試験とした。試験スケジュールを図 1 に示す。検査 1~3 は, 病態の変化による影響を可能な限り避けるため, 1 週間以内(検査 1 実施から翌週の同曜日まで)に実施した。検査 2 と 3 の実施は, ICG の持ち越し効果を除くため, 24 時間以上の間隔を置いた。

3) 治験薬の無作為化・盲検化

被験者には, 2 つの ICG の投与順序(12.5 mg 先行群: 12.5 mg→25 mg または 25 mg 先行群: 25 mg→12.5 mg)のいずれかを無作為に割付けた。ICG のこの 2 用量の識別不能性が確保できないため, 盲検化は行わなかった。

4) 蛍光眼底造影の撮影

(1) FA

35 mm スティルカメラを用いる眼底撮影装置で, Fluo

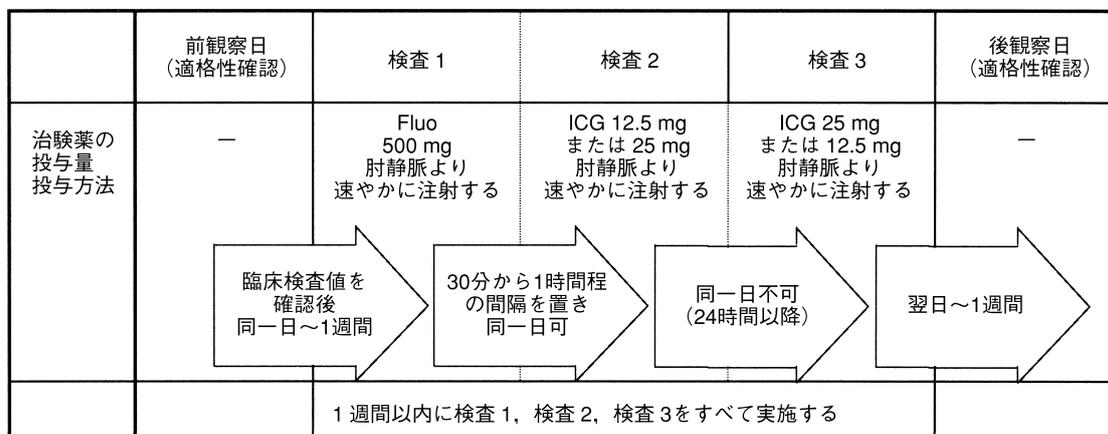


図 1 試験スケジュール。

Fluo: フルオレセイン, ICG: インドシアニングリーン

投与後から約 30 秒, 1, 2, 5, 10 分の 5 時点について撮影した。

(2) IA

励起光にレーザー光源を用いた赤外蛍光眼底造影装置 TOPCON 50-IA(株式会社トプコン)により撮影し, S-VHS ビデオテープにより画像を記録した。ICG 投与後の撮影可能な最も早い時期(30 秒以内), 約 1, 5, 15, 30 分の 5 時点で撮影した。励起光は, 造影早期(脈絡膜血管が造影されている時期, 投与直後から概ね 1 分間)は, 15~20 mW の光量で撮影した。それ以降は適宜増量としたが, 最大光量は 50 mW とした。一人のフォトグラファーが, これらの眼底造影画像(ビデオテープ)から治験責任・分担医師が指定した時点のモニター画面を 35 mm スティルカメラで撮影してスライドを作製した。

5) ショックの予防と対応

患者には Fluo および ICG に対する過去の有害事象, 薬物アレルギーの既往および肝・腎疾患の合併に関して問診を行った。造影検査前に, Fluo の皮内テストおよび ICG の静脈注射テストを実施し, 陽性例では造影検査を実施しなかった。検査時には, 三方活栓の付いた翼状針を肘静脈に留置し, 口のしびれ, 嘔気, 胸内苦悶, 眼球結膜充血, 眼瞼浮腫などの症状に注意した。

3. 評価項目および評価方法

1) 評価委員会の設置

画像データの評価について客観性を確保するために, 評価委員会を設置した。評価の際には, 画像データはコントローラーが無作為化し, 医療機関名および ICG の用量を盲検化した。

2) 臨床用量の検討(用量ごとの CNV 検出の容易さの評価)

検査 2, 3 で得られた IA 初期(投与直後から約 1 分後)および後期(投与から約 30 分後)の造影所見(画角 50°)を評価し, その組み合わせによって「CNV 検出の容易さ」を評価した(表 1)。評価の基準は下記の通りに行った。

(1) 造影早期に得られる CNV の初期造影像

CNV の初期造影像は, A: 鮮明に観察可能である, B: 観察可能である, C: 不鮮明である。または, 観察されなかった, の 3 段階で評価した。

(2) 造影後期に得られる後期造影像での CNV の過蛍光の程度

後期造影像での CNV の過蛍光の程度を, A: 明瞭な過蛍光が観察される, B: 淡い過蛍光が観察される, C: 低蛍光が観察される(造影されないものを含む), の 3 段階で評価した。

(3) CNV 検出の容易さ(主要評価項目)

「(1)CNV の初期造影像」, 「(2)後期造影像での CNV の過蛍光の程度」の評価を総合して, 表 1 に従い, 1: 検出が極めて容易である, 2: 検出が容易である, 3: 検

表 1 CNV 検出の容易さ

	(1) CNV の初期造影像			
	A	B	C	
(2)後期造影像での CNV の過蛍光の程度	A	1	2	2
	B	2	2	3
	C	3	4	4

CNV: 脈絡膜新生血管

出がやや困難である(使用可能な範囲で), 4: 検出が困難である, の 4 段階で評価した。

3) 臨床的位置づけの検討

検査 2, 3 の造影画像と Fluo の造影画像で, CNV が検出されているか否かについて以下の 4 種類に分類した。

1: ICG, Fluo のいずれでも検出されている。

2: Fluo で検出されているが, ICG では検出されていない。

3: ICG で検出されているが, Fluo では検出されていない。

4: ICG, Fluo のいずれでも検出されていない。

4) 安全性の評価

安全性に関する検査・観察は図 2 に示すスケジュールで実施し, 症状・所見および臨床検査値から, 臨床的に意味のある変動を示したものを有害事象として取り扱った。

4. データの取り扱いおよび解析方法

1) データの取り扱い

症例検討委員会および評価委員会においてデータの取扱いを決定した。

2) 解析方法

クロスオーバー法の解析手順に従い, 順序効果, 時期効果および用量効果について解析した。用量効果において 2 標本として取り扱った場合は Mann-Whitney の U 検定を, 1 標本として取り扱った場合は Wilcoxon 1 標本検定を用いた。有効率の比較において 2 標本として取り扱った場合は補正付き χ^2 検定を, 1 標本として取り扱った場合は McNemar 検定を用いた。また, 臨床検査値の変動の比較には対応のある t 検定を用いた。

なお, 検定の有意水準は, 両側 5% とした。

III 結 果

1. 解析対象

文書同意を取得した 62 例のうち, 治験薬割付け前に中止した 2 例および検査 1 の皮内テストのみで中止した 2 例を除外し, 58 例を安全性解析対象集団とした。投与例数は, Fluo 58 例, ICG 12.5 mg 57 例, 25 mg 57 例であった。本試験では血腫, PED または再発病巣を伴う滲出型 AMD を対象としたが, IA(検査 2 および 3)によりポリープ様の所見が明らかになった 5 例について

項目	前観察日	検査 1 実施日		検査 2 実施日		検査 3 実施日		後観察日	中止時
		検査前	検査後	検査前	検査後	検査前	検査後		
文書同意取得	○								
被験者背景	○								
皮内テストまたは静脈注射テスト		○		○		○			
検眼鏡による眼底所見(両眼)	○	○		○		○		○	○
矯正視力(両眼)	○	○		○		○		○	○
眼圧(両眼)	○							○	○
血圧・脈拍数(座位)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
注射部位の所見			○		○		○		
臨床検査(血液・尿)	○							○	○
検査 1, 2, 3 より得られた所見に関するコメント			○		○		○		○
有害事象(観察・問診)	← ○ →								

図 2 安全性に関する検査・観察スケジュール。

表 2 有効性解析対象集団における被験者背景

項目	分類	12.5 mg 先行群 (19 例)	25 mg 先行群 (20 例)	計 (39 例)	
性別	男	17	18	35	
	女	2	2	4	
年齢	50 歳以上, 60 歳未満	0	2	2	
	60 歳以上, 70 歳未満	9	8	17	
	70 歳以上, 80 歳未満	7	9	16	
	80 歳以上, 90 歳未満	3	1	4	
	65 歳未満	4	4	8	
	65 歳以上	15	16	31	
	平均値±標準偏差(歳) 最小値~最大値(歳)	70.8±6.5 60~83	69.8±6.1 59~80	70.3±6.3 59~83	
体重	40 kg 以上, 50 kg 未満	1	1	2	
	50 kg 以上, 60 kg 未満	8	6	14	
	60 kg 以上, 70 kg 未満	7	8	15	
	70 kg 以上, 80 kg 未満	2	4	6	
	80 kg 以上, 90 kg 未満	1	1	2	
	平均値±標準偏差(kg) 最小値~最大値(kg)	60.9±9.4 49~83	63.4±8.6 48~82	62.2±9.0 48~83	
	対象眼の 診断名 (病型)	初発(出血性網膜色素上皮剥離型)	7	8	15
初発(漿液性網膜色素上皮剥離型)		5	6	11	
再発		7	6	13	
(再発の内訳)					
辺縁		5	5	10	
辺縁(網膜下血腫型)		0	1	1	
独立(出血性網膜色素上皮剥離型)		1	0	1	
独立(漿液性網膜剥離)		1	0	1	
眼の 合併症		無	6	10	16
		有	13	10	23
全身の 合併症	無	7	7	14	
	有	12	13	25	

表 3 用量効果(2 標本)

投与群	時期別評価の差 ¹⁾						計	Mann-Whitney の U 検定	
	2>>>3	2>>3	2>3	2=3	2<3	2<<3			2<<<3
12.5 mg 先行群	0	1	2	9	6	1	0	19	Z =3.296
25 mg 先行群	0	6	7	6	1	0	0	20	p=0.001**

1) 2:検査2 3:検査3 >>>:3ランク差あり >>:2ランク差あり >:1ランク差あり
=:差なし ** : p<0.01

表 4 用量効果(1 標本)

25 mg	12.5 mg 検出が極めて容易である	検出が容易である	検出がやや困難である	検出が困難である	有効率(%) ¹⁾
検出が極めて容易である	5	4	0	0	
検出が容易である	2	8	5	7	25 mg 31/39 (79.5)
検出がやや困難である	0	1	2	4	
検出が困難である	0	1	0	0	
有効率(%) ¹⁾	12.5 mg 21/39(53.8)				
Wilcoxon 1 標本検定 Z =3.080 p=0.002 ** (検定例数 24)					
McNemar 検定 $\chi^2_{(1)}=5.786$ p=0.016 * (検定例数 14)					

1) : 「検出が極めて容易である」+「検出が容易である」の割合 * : p<0.05 ** : p<0.01

表 5 用量効果(1 標本, ICG 12.5 mg および 25 mg の後期造影の評価が、ともに「C:低蛍光が観察される」の症例を有効性解析対象集団に加えた集団)

25 mg	12.5 mg 検出が極めて容易である	検出が容易である	検出がやや困難である	検出が困難である	有効率(%) ¹⁾
検出が極めて容易である	5	4	0	0	
検出が容易である	2	8	5	7	25 mg 31/46 (67.4)
検出がやや困難である	0	1	2	5	
検出が困難である	0	1	1	5	
有効率(%) ¹⁾	12.5 mg 21/46(45.7)				
Wilcoxon 1 標本検定 Z =3.040 p=0.002 ** (検定例数 26)					
McNemar 検定 $\chi^2_{(1)}=5.786$ p=0.016 * (検定例数 14)					

1) : 「検出が極めて容易である」+「検出が容易である」の割合 * : p<0.05 ** : p<0.01

は, polypoidal choroidal vasculopathy を滲出型 AMD の亜型とみなし対象とした。

検査 2 と 3 の画像データが対で評価可能な 39 例を有効性解析対象集団とした。

2. 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景を表 2 に示す。

3. 有効性

1) 臨床用量の検討(主要評価項目)

(1) 用量効果

2 標本として取り扱い、同一症例の検査 2 と 3 の評価の差を優劣両極尺度に分類した用量効果を表 3 に示す。12.5 mg 先行群では、検査 3 が検査 2 より優れる症例が

多く、25 mg 先行群では、検査 2 が検査 3 より優れる症例が多く、25 mg が 12.5 mg に比べ有意に優れていた(Mann-Whitney の U 検定 p=0.001)。

1 標本として取り扱った用量効果を表 4 に示す。2 標本の結果と同様に、25 mg が 12.5 mg に比べ有意に優れていた。「検出が極めて容易である」および「検出が容易である」を「有効」とした場合の有効率は、12.5 mg 53.8%(21/39 例)、25 mg 79.5%(31/39 例)であり、25 mg が 12.5 mg に比べ有意に優れていた(Wilcoxon 1 標本検定 p=0.002, McNemar 検定 p=0.016)。また、12.5 mg で CNV が検出されなかったが、25 mg で検出されたものが 30.8%(12/39 例)であった。代表症例 2 例

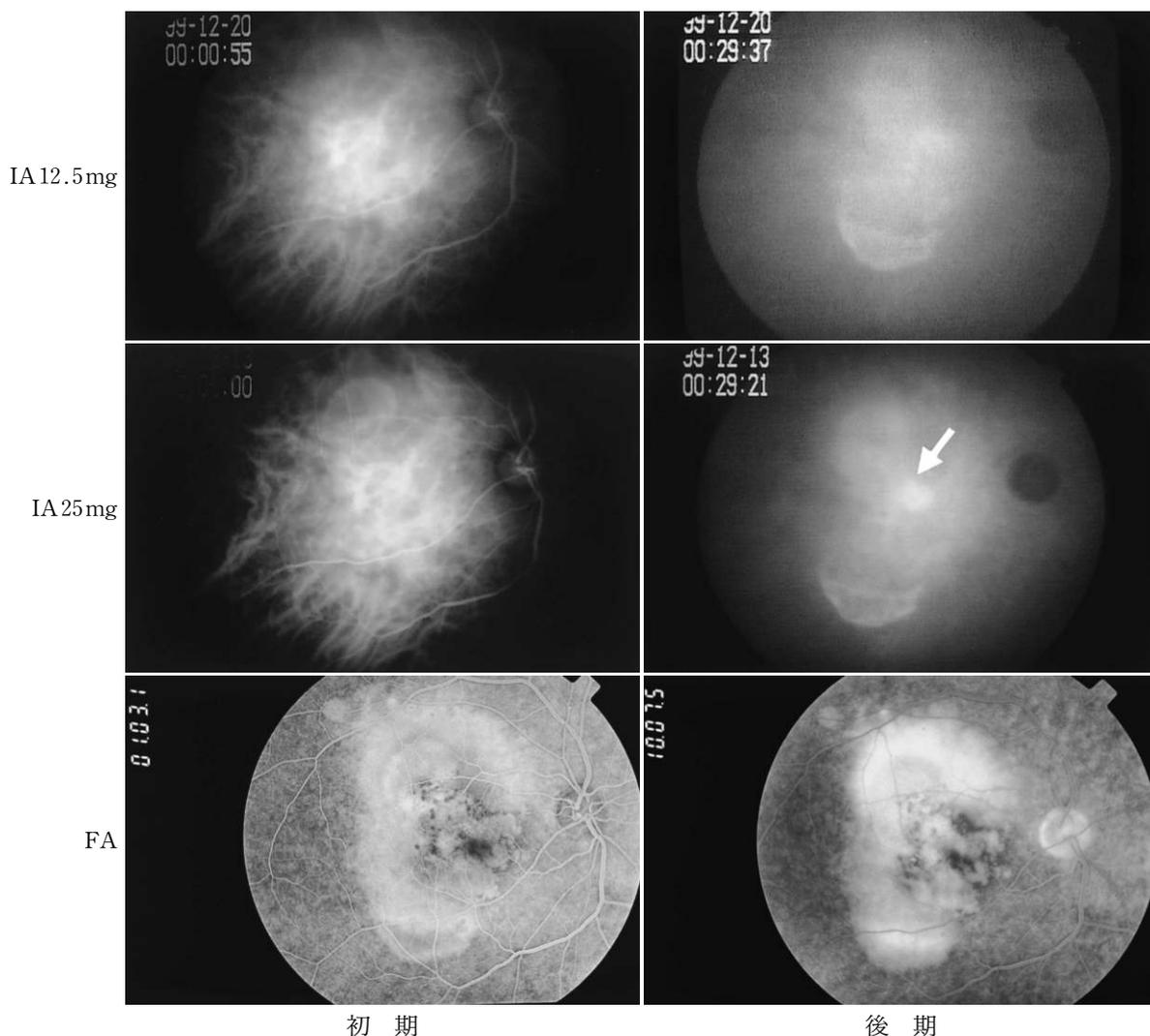


図3 代表症例1のインドシアニングリーン蛍光眼底造影(以下, IA)およびフルオレセイン蛍光眼底造影(以下, FA)の所見.

ICG 12.5 mg(上段)は, 脈絡膜新生血管(以下, CNV)が初期(左), 後期(右)とも観察されず, 評価は初期「C」と後期「C」, CNV 検出の容易さ「検出が困難である」であった. 25 mg(中段)では, 初期(左)には観察されず「C」であったが, 後期(右)には中心窩領域にCNVと推定される過蛍光(矢印)がみられ, 後期(右)は「A」, CNV 検出の容易さ「検出が容易である」であった. FA(下段)では網膜色素上皮剝離を示す過蛍光はみられるが, CNV は検出されなかった.

のIA所見およびFA所見を図3, 4に示す.

なお, 12.5 mg および 25 mg の後期造影像の評価がともに「C: 低蛍光が観察される」の7例を除いたが, これらはCNVの線維化が進んだ症例である可能性が高く, 臨床用量の比較には適さないことが理由であった. そこで, この7例はデータとして対比較が可能であるため, 有効性解析対象集団39例に加えた46例の結果を表5に示す. 有効性解析対象集団と同様の成績であった.

(2) 順序効果および時期効果

クロスオーバー試験の用量効果の解析に当たっては, 順序効果および時期効果がないことが前提となる. 順序効果および時期効果の有無を検討した結果, 時期効果の影響が示された($p < 0.15$)ため, クロスオーバー法の解

析手順に従い, 時期効果の影響のない検査2のみで用量効果を比較した. その結果を表6に示す. 「(1)用量効果」と同様に, ICG 25 mg が 12.5 mg に比べ有意に優れるという成績が得られた(Mann-Whitney の U 検定 $p = 0.034$).

2) 病型別の有効率

ICG 12.5 mg と 25 mg の有効率は, 漿液性網膜色素上皮剝離型 54.6, 81.8%, 出血性網膜色素上皮剝離型 66.7, 93.3% および再発病巣 38.5, 61.5% であり, 再発病巣の有効率が他の病型に比べ低かった.

3) 臨床的位置づけの検討(副次評価項目)

CNV 検出の可否について, ICG の各用量と Fluo を対比した結果を表7, 8に示す. 検出率は ICG 12.5 mg

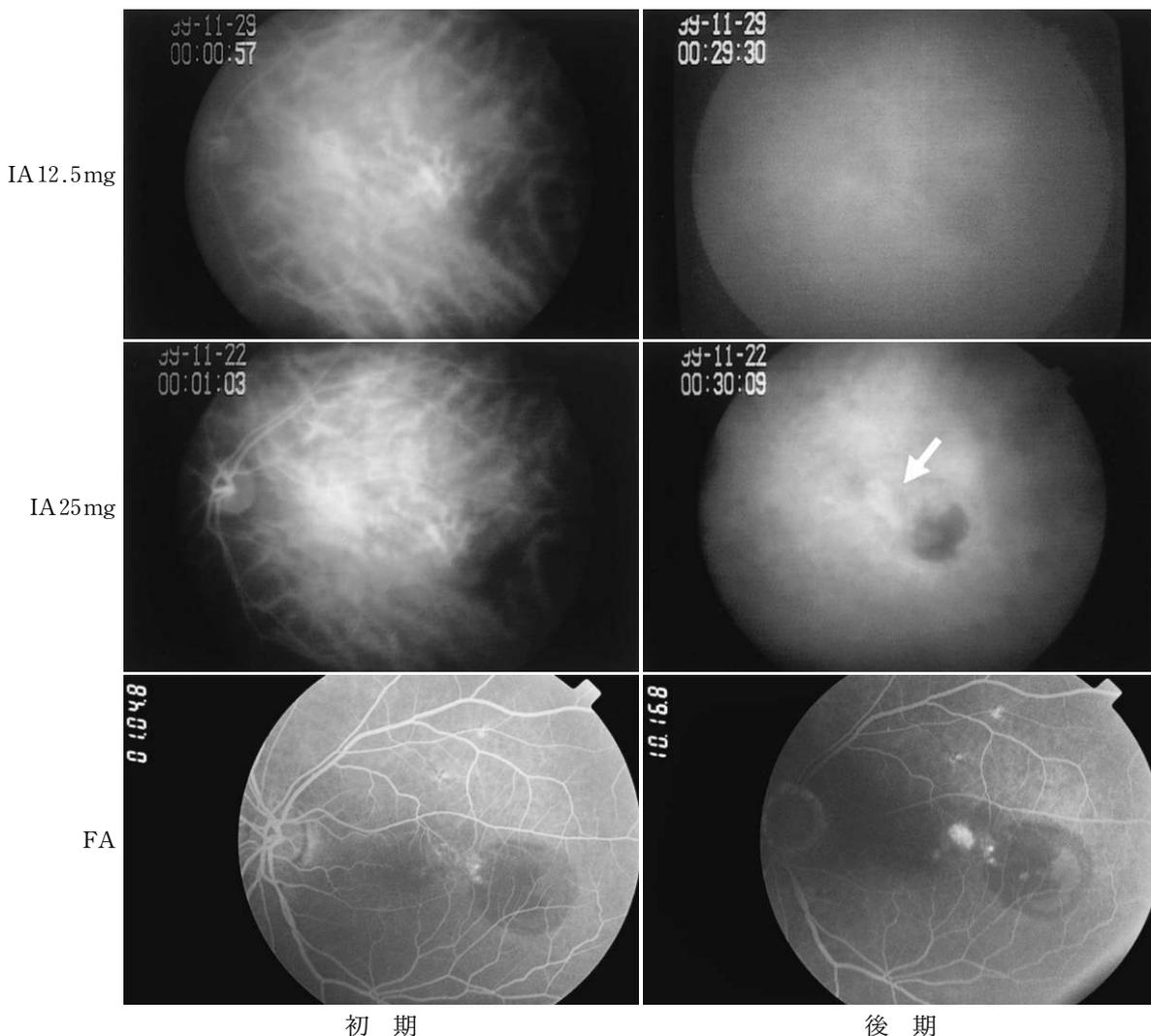


図 4 代表症例 2 の IA および FA の所見.

ICG 12.5 mg(上段)は, CNV が初期(左), 後期(右)とも観察されず, 評価は初期「C」と後期「C」, CNV 検出の容易さ「検出が困難である」であった. 25 mg(中段)では, 初期(左)には観察されず「C」であったが, 後期(右)には過蛍光(矢印)が観察されたため, 後期(右)は「A」, CNV 検出の容易さ「検出が容易である」であった. FA(下段)では, ICG 25 mg の後期の CNV を推測する過蛍光部に一致して, 網膜色素上皮の萎縮を示す過蛍光と, その中に一部色素貯留を示す過蛍光がみられるが, CNV は検出されなかった.

表 6 CNV 検出の容易さ(検査 2 のみの用量効果)

薬剤 (用量)	検出が極めて 容易である	検出が容易 である	検出がやや 困難である	検出が困難 である	計	有効率 (%) ¹⁾	Mann-Whitney の U 検定	補正付き χ^2 検定
12.5 mg	3	8	5	3	19	57.9	Z =2.122	$\chi^2_{(1)}=3.718$
25 mg	6	12	2	0	20	90.0	p=0.034*	p=0.054 NS

1) : 「検出が極めて容易である」+「検出が容易である」の割合 * : p<0.05 NS : Not Significant (p>0.05)

71.8% (28/39 例), 25 mg 97.4 % (38/39 例)であり, Fluo 30.8% (12/39 例)に比べ高い検出率であった(図 3, 4).

4. 安全性

安全性解析対象集団 58 例における検討結果を以下に示す.

1) 有害事象・副作用

ICG 投与後に発現した有害事象は, 嘔気 1 例, 注射部着色 2 例, 注射部腫脹 1 例, 下痢 1 例で, すべて軽度であった. このうち, ICG との因果関係が否定されなかった有害事象(副作用)は, 25 mg 投与直後の一過性・軽度の嘔気 1 例のみであり, 発現率は 1.8% (1/57 例)で

表 7 CNV 検出に関する ICG 12.5 mg と Fluo の対比

Fluo	12.5 mg 検出可	検出不可	検出率 (%) ¹⁾
検出可	9	3	Fluo 12/39 (30.8)
検出不可	19	8	
検出率 (%) ¹⁾	12.5 mg 28/39(71.8)		

1) : 「検出可」の割合

表 8 CNV 検出に関する ICG 25 mg と Fluo の対比

Fluo	25 mg 検出可	検出不可	検出率 (%) ¹⁾
検出可	11	1	Fluo 12/39 (30.8)
検出不可	27	0	
検出率 (%) ¹⁾	25 mg 38/39(97.4)		

1) : 「検出可」の割合

表 9 臨床検査値の変動

項目	例数	前観察日 平均値±標準偏差	後観察日 平均値±標準偏差	後観察日-前観察日 平均値±標準偏差	対応のある t 検定 p 値	
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	56	445.6±45.0	438.1±40.8	-7.5±14.1	0.000 ** ↓	
白血球数(/mm ³)	56	6989±1778	6619±1862	-370±1476	0.066 NS	
ヘモグロビン量(g/dl)	56	14.20±1.33	13.99±1.16	-0.21±0.44	0.001 ** ↓	
ヘマトクリット値(%)	56	42.31±3.82	41.64±3.42	-0.67±1.42	0.001 ** ↓	
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	56	21.49±4.78	21.27±4.97	-0.22±1.98	0.414 NS	
白血球 分画	好中球(%)	56	60.86±9.47	59.88±9.08	-0.98±8.59	0.397 NS
	好酸球(%)	56	2.65±1.86	3.10±1.94	0.45±1.07	0.003 ** ↑
	好塩基球(%)	56	0.54±0.36	0.59±0.38	0.04±0.29	0.256 NS
	単球(%)	56	6.60±1.78	6.93±2.10	0.33±1.56	0.119 NS
	リンパ球(%)	56	29.35±8.52	29.50±8.21	0.15±7.24	0.876 NS
GOT [AST] (IU/l)	56	22.9±6.4	21.5±5.3	-1.4±3.5	0.004 ** ↓	
GPT [ALT] (IU/l)	56	19.1±8.3	18.6±8.7	-0.4±3.5	0.348 NS	
Al-P(1) (IU/l)	5	105.0±13.0	110.4±16.1	5.4±13.3	0.416 NS	
Al-P(2) (IU/l)	50	226.2±54.1	223.1±51.9	-3.1±19.9	0.277 NS	
LDH (IU/l)	54	228.3±90.9	223.1±86.7	-5.1±20.7	0.074 NS	
総ビリルビン(mg/dl)	56	0.63±0.23	0.59±0.18	-0.05±0.18	0.064 NS	
総蛋白(g/dl)	56	7.22±0.40	7.02±0.41	-0.19±0.32	0.000 ** ↓	
アルブミン(g/dl)	56	4.39±0.37	4.28±0.39	-0.10±0.22	0.001 ** ↓	
総コレステロール(mg/dl)	55	210.0±26.2	204.5±28.3	-5.5±16.7	0.018 * ↓	
BUN(mg/dl)	56	16.24±3.76	16.40±4.13	0.16±3.03	0.689 NS	
クレアチニン(mg/dl)	55	0.83±0.18	0.83±0.18	-0.01±0.08	0.541 NS	
尿酸(mg/dl)	56	5.44±1.22	5.39±1.33	-0.05±0.75	0.595 NS	
Na(mEq/l)	56	141.6±2.2	141.4±2.0	-0.2±2.4	0.515 NS	
K(mEq/l)	56	4.23±0.35	4.17±0.34	-0.06±0.29	0.109 NS	
Cl(mEq/l)	56	105.5±2.5	105.3±3.0	-0.2±2.5	0.588 NS	

↑ : 上昇・増加 ↓ : 低下・減少 * : p<0.05 ** : p<0.01 NS : Not Significant (p>0.05)

あった。

Fluo 投与後に発現した副作用は、嘔気3例、嘔吐2例、脈拍数増加1例、注射部疼痛1例であり、すべて軽度であった。発現率は12.1%(7/58例)であった。

2) 臨床検査値およびその他の検査値

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数(以上、造影前後値比較)、血圧・脈拍数および臨床検査(以上、治験前後値比較)について、臨床的に問題となる変動はなかった。臨床検査の変動を表9に示す。

IV 考 按

滲出型 AMD では、黄斑部の加齢変化を基盤として CNV が発生する。CNV は血管壁が脆弱であるために出血あるいは血漿成分の滲出が生じやすく、出血や漿液貯留によって網膜剝離や網膜色素上皮剝離が発生し、こ

れが中心窩に及ぶと中心視力が低下する。治療法としては、レーザーによる CNV の光凝固あるいは外科的除去などが行われるが、そのためには、まず CNV の部位と広がりを持つための血管造影が必須となる。

本邦では、1978 年から本症に対し血管造影剤として Fluo が用いられてきた。しかし、脈絡毛細血管板、網膜色素上皮(RPE)、感覚網膜という層状構造には吸光特性があり、短波長は表層で主として吸収され、長波長は深層にまで達する。このため、約 500 nm の Fluo の励起光は網膜表層のみに達し、網膜色素上皮下の病巣や出血部位のように色素を多く含む組織下への到達は少ない。また、Fluo は分子量が小さいために脈絡毛細血管板から急激に漏出し、これにより脈絡膜血管の病変が遮蔽されるため、再発や網膜色素上皮剝離を伴う病変では CNV の検出には限界がある⁸⁾。

本試験では、滲出型 AMD の CNV を対象として ICG の臨床用量を検討するとともに Fluo との CNV の検出状態を比較した。CNV の検出は IA の早期造影像での CNV の鮮明さと後期造影像での CNV の過蛍光の明瞭さを 3 段階で評価し、それらを総合して「CNV 検出の容易さ」を 4 段階で判定した。評価の設定に当たって、IA の特徴的所見である「CNV の初期造影像(の鮮明さ)」と「後期造影像での CNV の過蛍光の程度」の観察により「CNV 検出の容易さ」を評価することが適切であると考えた。また、初期造影像では脈絡膜血管構築を観察することで血管異常を検出でき、後期造影像では CNV の色素漏出を観察することで CNV の活動性を把握でき、治療の要否および治療範囲の決定が可能となる。このように、初期造影像および後期造影像ともに重要な所見であるが、治療の要否および治療範囲の決定は診断後の治療に直結することから後期造影像がより重要な所見と考えられている。これらのことから、「後期造影像での CNV の過蛍光の程度」をより重視した「CNV 検出の容易さ」の評価系を設定した。

その結果、臨床用量の検討については、有効率は ICG 12.5 mg 53.8%、25 mg 79.5% であり、ICG 25 mg が 12.5 mg に比べて、「CNV 検出の容易さ」で有意に優れていた。有意差がみられたことから、滲出型 AMD の CNV 検出には ICG 12.5 mg よりも 25 mg が推奨されることが確認された。また、12.5 mg で CNV が検出されなかったが、25 mg で検出された症例は 30.8% であったことから、ICG 12.5 mg では不十分であると考えられた。有効率を病型別にみた場合では、ICG 12.5 mg および 25 mg とともに、初発病巣(出血性網膜色素上皮剥離型および漿液性網膜色素上皮剥離型)に比べて再発病巣の有効率が低かった。再発病巣では病態が複雑であることから CNV が検出されにくかった可能性が考えられる。

ICG 25 mg の有効率は、川村ら⁹⁾52%、川村ら³⁾68%、奥芝ら¹⁰⁾69%、林¹¹⁾85% と報告されている。本試験結果では新たな評価系を用いたが、これらと近似した成績であり、臨床現場との乖離がない評価系であったといえる。

本試験では、出血や滲出を伴う網膜色素上皮下に存在すると考えられる CNV と発見が困難な凝固縁再発を対象とした。Fluo の励起光および蛍光(約 500 nm、短波長)はブロックされやすく、脈絡毛細血管板からの血管外漏出が急速であるため、網膜色素上皮下の CNV や再発では FA での検出が困難であると考えられる。一方、ICG の励起光および蛍光(約 800 nm)はブロックされ難く、血管外漏出が緩徐なため、IA では CNV の検出が容易であると考えられる。ICG と Fluo の臨床的位置づけについては、CNV 検出率が ICG のいずれの用量も Fluo に比べ高かった。個々の症例でも、Fluo で検出さ

れず ICG で検出される割合が多く、多くの症例で ICG が必要であった。両剤は、励起光および蛍光の波長特性から造影される部位(層)¹²⁾¹³⁾が異なること、分子量および蛋白結合率の違いから血管透過性・漏出速度が異なる^{14)~16)}こと、結合する血漿蛋白が異なることが報告されており、眼底造影所見が異なり造影によって得られる情報の質は異なる。FA と IA を組み合わせて実施することで、病態に関するより多くの情報が得られると考えられ、両検査は相補的な関係にあり、両者の併用は不可欠と考えられた。

安全性について、ICG の副作用は 25 mg 投与直後の一過性・軽度の「嘔気」1 例(1.8%)のみであり、臨床検査値などの異常変動はなかった。

以上の本試験成績から、ICG は滲出型 AMD の CNV 検出に有用な検査薬であり、その臨床用量は 25 mg であると考えられた。しかし、低頻度ながら重篤な副作用としてショックの報告¹⁷⁾¹⁸⁾もあるため、事前の問診および発現時に備えた血管確保などの措置を講じ、安全性確保に努めることが必要である。

本臨床試験にご参加下さいました日本大学医学部 川村昭之、春山美穂、浅山展也、埼玉医科大学 村山耕一郎、大木隆太郎、針谷 紀、伊藤洋子、阿部友厚、森 圭介、石川克也、関西医科大学 福島伊知郎、松永裕司、松原 孝、藤関義人、正健一郎、木枕美涼、永井由巳、尾辻 剛、伊田宜史、福地俊雄、市立札幌病院 今泉寛子、奥芝詩子、岡山大学医学部 岡野内俊雄、土田陽三の諸先生に深謝します。

文 献

- 1) 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の比較. 日眼会誌 101: 584—592, 1997.
- 2) 石川克也, 鮎沢伸介, 鎌田孝一, 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.
- 3) 川村昭之, 湯沢美都子, 正田美穂, 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. 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成 2 年度研究報告書. 144—147, 1990.
- 4) 本多貴一, 本松 薫, 坂本真紀, 石橋達朗: 走査レーザー検眼鏡による老人性円板状黄斑変性症の検討. 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成 4 年度研究報告書. 150—152, 1992.
- 5) 福島伊知郎, 大熊 紘, 宇山昌延: ICG 赤外蛍光眼底造影による老人性円板状黄斑変性症の脈絡膜新生血管の検出. 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成 3 年度研究報告書. 159—162, 1991.
- 6) 福島伊知郎, 松原 孝, 松永裕史, 山田晴彦, 北村拓也, 高橋寛二, 他: 赤外蛍光眼底造影による老人性円板状黄斑変性症の脈絡膜新生血管の検出. 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成

- 5 度研究報告書. 116—118, 1993.
- 7) 第一製薬株式会社, ジアグノグリーン® 注添付文書, 2001 年 2 月改訂 (第 2 版).
 - 8) 飯田知弘: ICG 蛍光眼底検査法の基礎. 臨眼 52: 209—213, 1998.
 - 9) 川村昭之, 湯沢美都子, 正田美穂, 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 その 2—. 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成 3 年度研究報告書. 156—158, 1991.
 - 10) 奥芝詩子, 竹田宗泰, 宮部靖子: インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影による脈絡膜新生血管の検出. 臨眼 46: 631—635, 1992.
 - 11) 林 一彦: 赤外蛍光眼底撮影法. 眼科 32: 1079—1089, 1990.
 - 12) Flower RW: Infrared absorption angiography of the choroid and some observations on the effects of high intraocular pressures. Am J Ophthalmol 74: 600—614, 1972.
 - 13) Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. Invest Ophthalmol 12: 248—261, 1973.
 - 14) Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, De Laey JJ: Clinical application of indocyanine green angiography to choroidal neovascularization. Jpn J Ophthalmol 33: 57—65, 1989.
 - 15) 齊藤民也, 小松慶子, 森 茂, 出口達也, 小山岩雄, 米谷 新: インドシアニングリーン色素と結合する血清蛋白分画の検討—免疫電気泳動法, 赤外蛍光眼底ビデオ装置を用いた方法—. 日眼会誌 100: 617—623, 1996.
 - 16) 飯田知弘, 村岡兼光, 田中隆行, 萩村徳一, 高橋慶: 赤外蛍光造影による網膜血管透過性. 臨眼 48: 473—479, 1994.
 - 17) Wolf S, Arend O, Schulte K, Reim M: Severe anaphylactic reaction after indocyanine green fluorescence angiography. Am J Ophthalmol 114: 638—639, 1992.
 - 18) Olsen TW, Lim JI, Capone A jr, Myles RA, Gilman JP: Anaphylactic shock following indocyanine green angiography. Arch Ophthalmol 114: 97, 1996.
-