

黄斑部網膜色素上皮萎縮の自然経過と黄斑部網膜循環

菌村有紀子¹⁾, 張野 正誉²⁾, 岩橋 佳子²⁾, 石田 美幸³⁾

¹⁾大阪府済生会中津病院眼科, ²⁾淀川キリスト教病院眼科, ³⁾切通眼科

要 約

目的: 黄斑部の網膜色素上皮の異常が主体である症例の自然経過について検討した。黄斑部の網膜血流について測定し, 正常の他眼との比較検討を行った。

対象と方法: 黄斑部網膜色素上皮萎縮がみられて 2 年以上経過観察を行った 19 眼について, 初診時, 最終受診時における視力, 眼底所見, 造影所見について比較検討した。また, 他眼は正常と診断された症例 19 例につき, ブルーフィールドシュミレーションシステムで黄斑部の白血球血流を測定した。

結果: 今回の経過観察期間では進行は極めて緩やかであり, 眼底に著しい変化を来したものはなく, 脈絡膜新生血管は発生しなかった。また, 黄斑部網膜色素上皮

萎縮は男性 15 例, 女性 2 例と, 男性に多かった。視力も変化のみられないものが多く, 2 段階以上の視力低下および病変の拡大を来したものは 1 例のみであった。黄斑部網膜血流は, 患眼では健眼と比較して有意に白血球密度および白血球速度×密度が低下していた。

結論: 黄斑部網膜色素上皮萎縮は極めて進行が遅いことがわかった。また, 網膜の黄斑部白血球血流は低下しており, 網膜循環も障害されている可能性が推定された。(日眼会誌 108: 593-599, 2004)

キーワード: 黄斑部網膜色素上皮萎縮, ブルーフィールドシュミレーション

The Clinical Course and Macular Retinal Circulation of Macular Retinal Epithelium Atrophy

Yukiko Sonomura¹⁾, Seiyo Harino²⁾, Yoshiko Iwahashi²⁾ and Miyuki Ishida³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Kiritoshi Eye Clinic

Abstract

Purpose: To investigate the clinical course of age-related maculopathy that mainly consists of retinal pigment epithelial abnormality and macular retinal circulation between the affected eye and the fellow normal eye.

Patients and Methods: Seventeen patients (19 eyes) with age-related maculopathy were followed for more than two years. We investigated visual acuity, ocular fundus appearance, and fundus angiographic findings. We studied macular retinal leukocyte blood flow measured by blue field simulation in 19 patients whose fellow eye was normal.

Results: Age-related maculopathy in 18 eyes (95%) showed no change and choroidal neovascularization did not occur during the observation period. Male patients (88%) were more affected than female patients (12%). The visual acuity in the 18 eyes (95%) did not change. Only one case lost two lines of

visual acuity, and the area of macular degeneration increased. Macular retinal leukocyte circulation expressed by the leukocyte density, and leukocyte density multiplied by the leukocyte velocity in the affected eyes deteriorated compared to the normal fellow eyes.

Conclusion: We demonstrated that progression of age-related maculopathy is very slow, and macular retinal leukocyte circulation measured by blue field simulation may be disturbed in age-related maculopathy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108: 593-599, 2004)

Key words: Dry-type age-related macular degeneration, Age-related maculopathy, Blue field simulation

別刷請求先: 530-0012 大阪市北区芝田 2-10-39 大阪府済生会中津病院眼科 菌村有紀子
(平成 15 年 11 月 21 日受付, 平成 16 年 4 月 9 日改訂受理)

Reprint requests to: Yukiko Sonomura, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital,
2-10-39 Shibata Kita-ku, Osaka 530-0012, Japan

(Received November 21, 2003 and accepted in revised form April 9, 2004)

I 緒 言

加齢黄斑変性は加齢に伴い網膜色素上皮や脈絡膜毛細血管板の変性を来す疾患であるが、脈絡膜新生血管がみられる滲出型と脈絡膜新生血管がない萎縮型(非滲出型)に大きく分けられる。そのうち、萎縮型(非滲出型)では脈絡膜毛細血管板まで著明な萎縮を来し、高度の視力低下を伴う地図状萎縮(geographic atrophy)と網膜色素上皮の異常を主体とする non-geographic atrophy に区別される¹⁾。

欧米の分類では萎縮型は、Leibowitz ら²⁾では視力 20/30 以下で網膜色素上皮の萎縮とドルーゼンがみられるものと定義されている。また、1995 年の国際分類³⁾では、early age-related maculopathy (ARM) と late ARM に分類されている。Early ARM の中には、軟性ドルーゼン、色素上皮の色素沈着、脱色素が含まれる。Dry age-related macular degeneration (AMD) とは、late ARM のうちの geographic atrophy のことである。

日本では地図状萎縮は経験上欧米の 0.6%⁴⁾と比べて、0.2% と比較的少なく⁵⁾、網膜色素上皮の萎縮のみを所見とする黄斑症がしばしばみられる。

今回、我々は non-geographic atrophy のうち、色素上皮の萎縮のみを所見とする黄斑病変が中心窩にかかり、症状のある症例について長期の自然経過を検討した。また、このような黄斑疾患での網膜の血流状態についての報告は調べた限りにおいてないため、ブルーフィールドシミュレーションシステムを用いて、黄斑部の網膜血流を測定し、健眼との比較検討を行った。

II 対象と方法

1. 自然経過

1993 年 2 月から 2003 年 5 月までに淀川キリスト教病院眼科を受診し、2 年以上の経過観察期間を満たす 50 歳以上の患者について、眼底検査、フルオレセイン蛍光眼底造影検査(FA)、インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査(IA)によって行った。診断は以下の項目を満足する症例とした。

1) 出血、滲出がなく、脈絡膜新生血管やポリープ状脈絡膜血管症がみられない、網膜色素上皮の異常を主体とする non-geographic atrophy。

2) 地図状萎縮(geographic atrophy)と診断される境界鮮明な脈絡膜毛細血管板の萎縮を伴わないもの。

3) 病変が中心窩にかかり、自覚症状のあるもの。

対象は 17 例 19 眼で、そのうち男性は 15 例、女性 2 例であった。年齢 53~74 歳、平均 61.8 歳。観察期間 24~112 か月、平均 52.1 か月。主訴は 12 眼が視力低下、7 眼が変視であった。初診時および最終受診時の視力変化、眼底所見、FA、IA 所見の変化について検討した。IA にはジアグノグリーン 50 mg を生理食塩水で溶

解して静注し、TRC-50 IAL(トプコン)ビデオシステムおよび画像向上装置 DVS-1000(浜松ホトニクス)を用いて撮影した。また、萎縮部の長径は眼底写真で乳頭径と比較した。

2. 黄斑部網膜循環の測定症例

1997 年 4 月から 1999 年 11 月までに淀川キリスト教病院眼科を受診して、片眼に黄斑部網膜色素上皮萎縮があり、他眼が正常と診断された 19 例を対象とした。全例男性であり、年齢は 53~76 歳、平均 62.9±6.2(平均値±標準偏差)歳であった。診断は、対象 1 の 1)~3)と同様である。

ブルーフィールドシミュレーションシステムで黄斑部の網膜血流の測定方法は、比較暗室で無散瞳、近方 40 cm 矯正の状態で行った。測定器械(Oculix, Inc., BFS-2000)は、シミュレーション像を映すテレビモニター、シミュレーション装置、コンピュータ、ブルーフィールド装置から構成されている。波長 430 nm の均一な青い光で網膜を照らされると、内視現象によって黄斑部毛細血管の白血球の動きが見える。その白血球の動きにコンピュータのシミュレーション画面を極力近似させることによって、黄斑部網膜の血流状態を間接的に測定するものである⁶⁾。この方法では、中心窩から 8.3° 以内にある網膜毛細血管内の白血球の数と速度が測定可能である。見えた内視現象をコンピュータ画面で近似するように合わせて測定する方法である。今回近似させるパラメータは白血球速度(velocity mm/s)および密度(density 個/視野)とした。測定は連続して 5 回行い、変動係数が 30% 以内であれば 5 回の平均値を測定値として採択した。

得られた白血球速度、密度、および血流量を近似すると考えられる速度×密度について、健眼と患眼で比較した。また、視力とこれらのパラメータについても相関があるかどうかを検討した。有意差の検討は Mann-Whitney U 検定を用い、危険率 5% 未満を有意とした。

III 結 果

1. 自然経過

症例の一覧を表 1 に示す。両眼罹患が 2 例、片眼罹患が 15 例であった。網膜色素上皮変性の初診時変性部の長径は 0.3~3.0 乳頭径であった。ドルーゼンについては条件に含めていなかったが、19 眼ともに眼底にドルーゼンはなかった。また、中心性漿液性網脈絡膜症の既往のある患者はいなかった。

FA では、全例において変性部の window defect による過蛍光がみられた。そのうち、病変が 2 か所以上に分かれているものは 8 眼であった。IA では、充盈遅延が 19 眼中 10 眼(53%)、静脈拡張が 19 眼中 11 眼(58%)にみられた(表 1)。

経過観察中に 1 眼では漿液性網膜剥離が生じたが新生

表 1 自然経過について検討した症例一覧

症例	年齢	性別	経過観察期間(月)	初診時視力	最終時視力	眼底所見			FA 蛍光眼底造影所見		IA 蛍光眼底造影所見		
						変性部長径(DD)	変性の拡大	ドルーゼン	流入遅延	window defect	充盈遅延	静脈拡張	CNV
1	66	男	112	0.3	0.2	1.1	-	-	-	+	+	+	-
2	71	男	80	0.7	0.6	1.3	-	-	-	+	-	-	-
3	55	男	67	0.6	0.7	1.0	-	-	-	+	*	*	-
4	55	男	39	0.8	0.8	0.5	-	-	-	+	+	-	-
5	74	女	40	0.5	0.5	1.7	-	-	-	+	+	+	-
				0.8	0.9	1.2	-	-	-	+	+	+	-
6	63	男	62	0.7	0.7	3.0	-	-	-	+	-	-	-
				1.0	0.9	3.0	-	-	-	+	-	-	-
7	59	男	91	0.8	0.9	0.8	-	-	-	+	-	-	-
8	59	男	53	1.0	0.8	1.0	+	-	-	+	-	+	-
9	62	男	29	1.0	1.2	0.3	-	-	-	+	+	+	-
10	64	男	32	0.7	0.6	0.6	-	-	-	+	+	+	-
11	60	男	53	1.0	1.0	0.7	-	-	-	+	+	+	-
12	53	男	57	0.7	0.7	1.0	-	-	-	+	+	+	-
13	63	女	24	0.7	0.8	0.3	-	-	-	+	-	+	-
14	54	男	49	1.0	1.0	2.0	-	-	-	+	+	+	-
15	54	男	38	0.8	0.8	1.2	-	-	-	+	-	+	-
16	72	男	38	0.2	0.15	2.0	-	-	-	+	-	-	-
17	53	男	24	0.8	0.7	0.5	-	-	-	+	+	-	-

FA：フルオレセイン蛍光眼底造影検査 IA：インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査 CNV：脈絡膜新生血管 *未施行

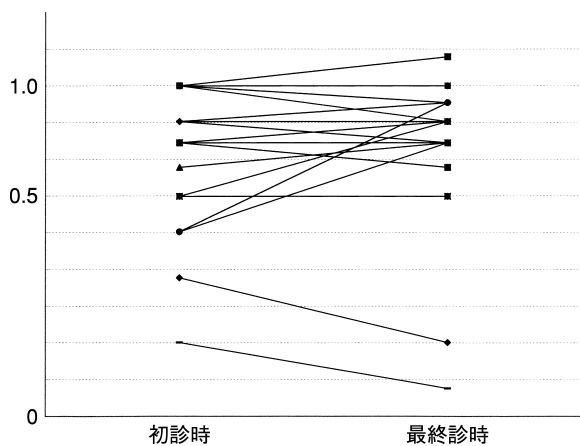


図 1 初診時と最終受診時の視力変化。

血管はなく、最終受診時には消退した。また、1 眼では網膜色素上皮剥離が出現したが新生血管を示す所見はなく、消退した。最終受診時に変性部の拡大がみられたのは 1 眼のみで、後の 17 眼には初診時と比べ、拡大などの変化はなかった。視力は初診時と最終受診時と比べて変化はみられず、2 段階以上の視力低下したのは 1 眼のみであった(図 1)。

症例 2：71 歳，男性。初診時矯正視力は 0.7。検眼鏡的には網膜色素上皮の萎縮があり、ドルーゼンなどの変

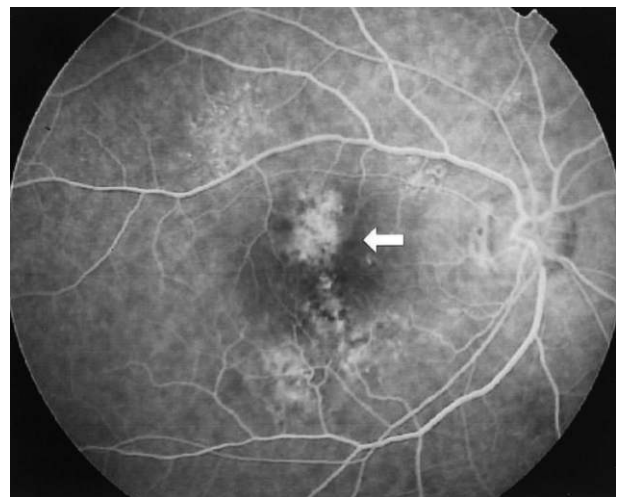


図 2 症例 2(71 歳男性)の初診時 FA(初期 47 秒)。変性部には中心窩を含み window defect による過蛍光(矢印)がみられる。

FA：フルオレセイン蛍光眼底造影検査

化はなかった。FA では、中心窩を含み window defect による過蛍光がみられた(図 2)。IA では、脈絡膜毛細血管板の透過性亢進による過蛍光がみられた(図 3)。80 か月後の最終受診時には矯正視力 0.6。検眼鏡的にも造影検査においても変化はなかった(図 4, 5)。

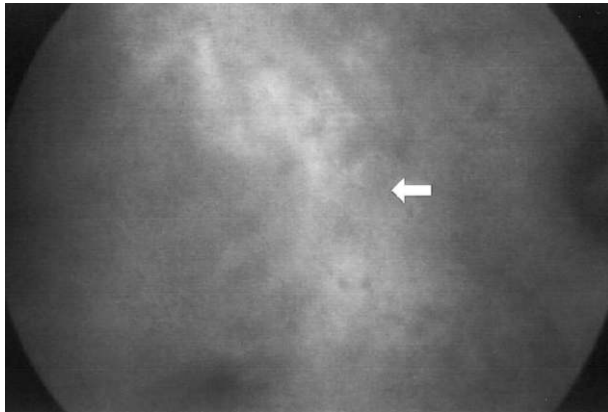


図 3 症例 2 の初診時 IA (後期 20 分 41 秒).
脈絡膜血管透過性亢進による過蛍光(矢印)がみられる。
IA: インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査

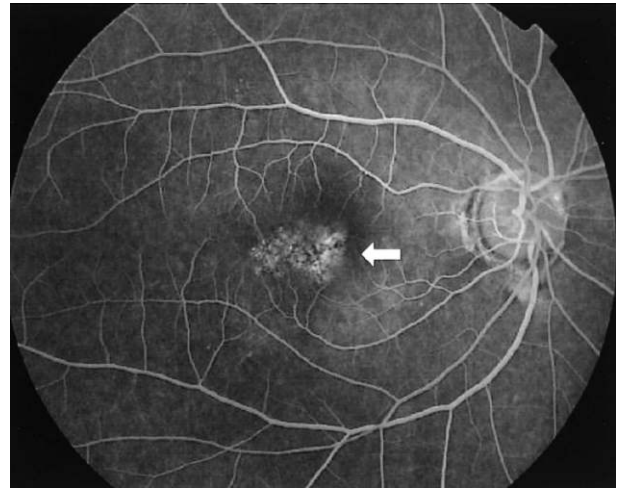


図 6 症例 11 (60 歳男性) の初診時 FA (初期 35 秒).
変性部には window defect による過蛍光(矢印)がみられる。

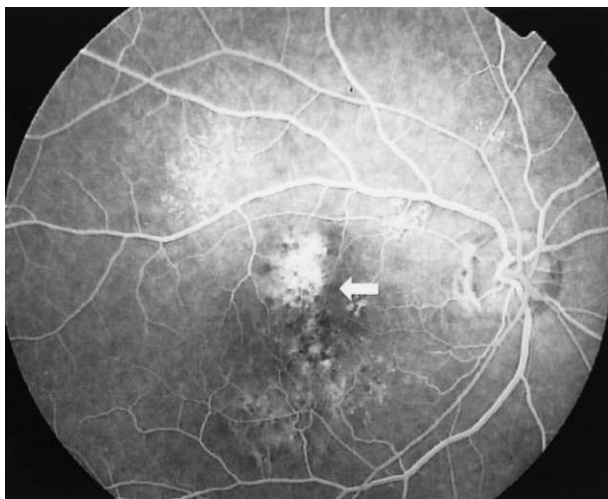


図 4 症例 2 の最終受診時 (80 か月後) FA (初期 37 秒).
変性部には中心窩を含み window defect による過蛍光(矢印)がみられる。

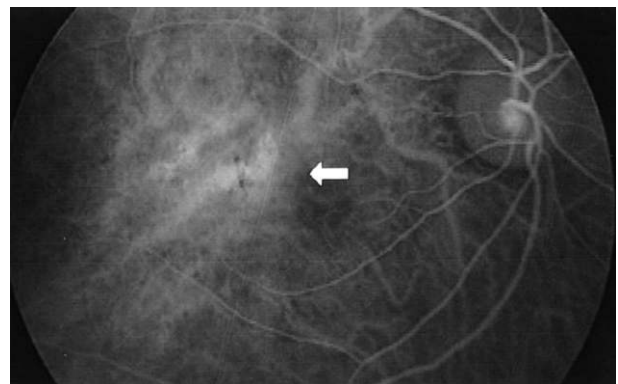


図 7 症例 11 の初診時 IA (初期 1 分 21 秒).
脈絡膜静脈の拡張(矢印)がみられる。

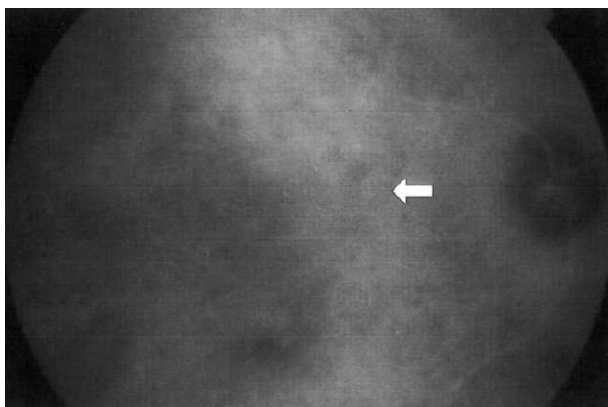


図 5 症例 2 の最終受診時 IA (後期 19 分 34 秒).
脈絡膜血管透過性亢進による過蛍光(矢印)がみられる。

症例 11: 61 歳, 男性. 初診時矯正視力は 1.0. 検眼鏡的には網膜色素上皮の萎縮があり, ドルーゼンはみられなかった. FA では中心窩を含み window defect によ

る過蛍光がみられた(図 6). IA では脈絡膜静脈の拡張, 口径不同がみられた(図 7). 53 か月後の最終受診時には矯正視力 0.8. 検眼鏡, FA で変性の上下方向への拡大を僅かにみられた(図 8, 9).

2. 黄斑部網膜循環

1) 白血球速度 (V: velocity)

両群の白血球速度の分布を図 10 に示す. 白血球速度は健眼が 0.74 ± 0.26 (平均値 \pm 標準偏差) mm/s, 患眼が 0.65 ± 0.16 mm/s となり, 2 群間で有意差はなかった ($p = 0.24$).

2) 白血球密度 (D: density)

両群の白血球密度の分布を図 11 に示す. 白血球密度は健眼が 107.1 ± 73.0 (平均値 \pm 標準偏差) 個/視野, 患眼が 75.3 ± 72.2 個/視野と健眼で有意に高かった ($p = 0.0002$).

3) 白血球速度 \times 密度 (V \times D)

両群の速度 \times 密度の分布を図 12 に示す. 速度 \times 密度は健眼が 83.6 ± 75.8 , 患眼が 52.2 ± 58.0 と健眼で有意

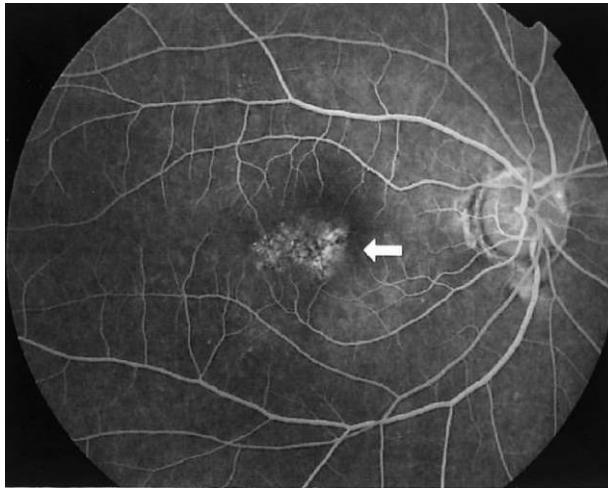


図 8 症例 11 の最終受診時 (53 か月後) FA (初期 42 秒). 変性部には window defect による過蛍光 (矢印) がみられる. 初診時に比べて window defect が上下方向にわずかに拡大している.

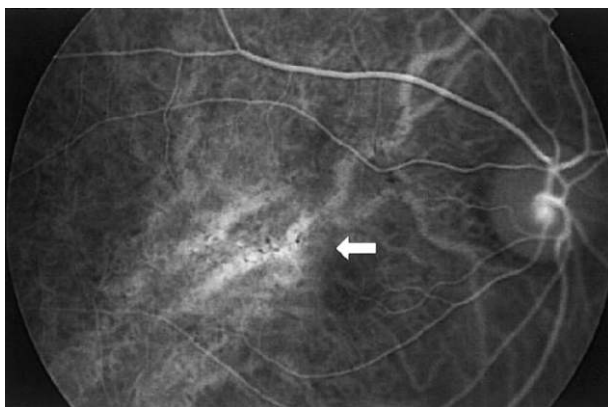


図 9 症例 11 の最終受診時 IA (初期 1 分 12 秒). 脈絡膜静脈の拡張 (矢印) がみられる.

に高かった ($p=0.0005$).

4. 視力と黄斑部血流 (V, D, $V \times D$) の関係
視力と黄斑部血流の間には相関関係はなかった.

IV 考 按

加齢黄斑変性の非滲出型については, 欧米では geographic atrophy に関する報告⁷⁻¹¹⁾が多く様々な報告がある. 欧米では dry-type AMD と geographic atrophy は同義であり, またドルーゼンの関与するものが多くを占めている. 今回対象とした, 網膜色素上皮萎縮のみが主な病態であるものは, Chesapeake Bay Waterman Study¹⁾ では non-geographic atrophy に当たり, また international classification³⁾ では early AMD の pigmentary abnormality の範疇に入るものではないかと思われるが, 明確には定義されていない. 日本で行われ

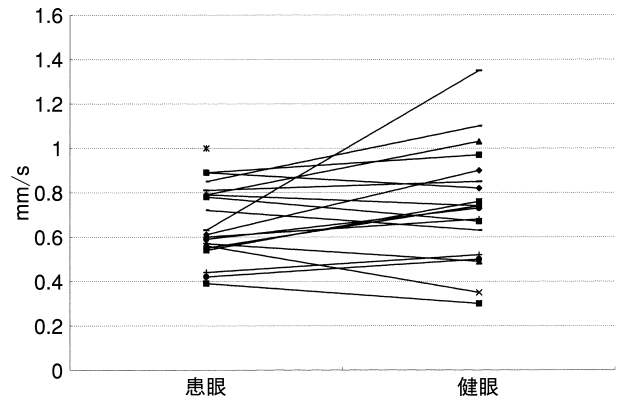


図 10 白血球速度 (V) の患眼と健眼の比較.

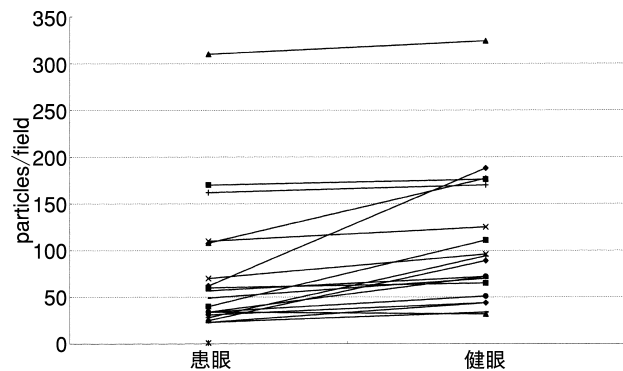


図 11 白血球密度 (D) の患眼と健眼の比較.

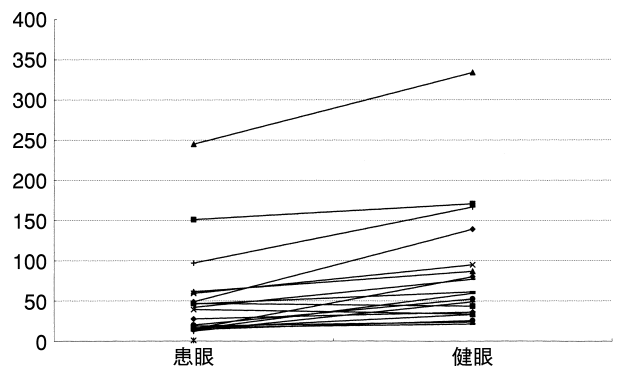


図 12 白血球速度 (V) × 白血球密度 (D) の患眼と健眼の比較.

た統計, 九州大学の久山町研究⁵⁾では, 色素異常が 3.2%, 地図状萎縮が 0.2% という結果であったと報告されている. 今回は加齢に伴う黄斑変性であることを前提とするため, 50 歳以上で中心性漿液性網脈絡膜症の既往のない人を対象とした. 今回の症例はいずれも geographic atrophy には当たらず, ドルーゼンの有無については判断基準には入れていなかったが, 全例にみられなかった. 日本では非滲出型加齢黄斑変性の蛍光眼底造影所見について石川ら¹²⁾や平野ら¹³⁾が報告しているが, いずれも網膜色素上皮の異常を主体とするものについてで

あった。また、中国では Wen ら¹⁴⁾が dry-type AMD の自然経過について述べているが、これらも視力がよく網膜色素上皮萎縮が主体と考えられ、アジアと欧米では黄斑変性の type が異なるのではないかと推測された。

今回は 17 例中 15 例は男性と、男性に多い結果となった。久山町研究⁵⁾では色素異常のうち hypopigmentation は男性に多くみられたが、有意差はないという結果であり、石川ら¹²⁾の結果では男性 15 例、女性 8 例、平野らの結果¹³⁾では男性 8 例、女性 3 例であった。欧米での geographic atrophy に関する報告では女性に多い傾向があり、非滲出型の黄斑症ではあるが異なる結果であった。この観点からも、欧米での geographic atrophy, dry-type AMD とは病態が異なる可能性が高い。

今までに日本では非滲出型加齢黄斑変性の蛍光眼底造影所見について石川ら¹²⁾や平野ら¹³⁾が報告しているが、いずれも網膜色素上皮の異常を主体とする non-geographic atrophy についてであり、今回の対象と同様であると判断し、造影所見について比較検討を行った。石川ら¹²⁾は造影所見では脈絡膜充盈遅延は 100%、脈絡膜静脈の拡張、口径不整は 70% にみられたと述べているが、今回、充盈遅延は 19 眼中 10 眼 (53%)、静脈拡張は 19 眼中 11 眼 (58%) にみられた。この差についての理由は明確ではないが、症例で網膜色素上皮の異常が軽度のもも含んだ可能性が考えられた。

脈絡膜静脈の拡張、口径不整がみられたことから、慢性型中心性網脈絡膜症との鑑別が問題となる。慢性型中心性網脈絡膜症では脈絡膜静脈の透過性亢進が起り、漿液性網膜剥離が繰り返し、または長期間続くために網膜色素上皮の変性が惹き起こされる¹⁵⁾。加齢黄斑変性では脈絡膜毛細血管板の循環障害や網膜色素上皮障害の二次的变化として脈絡膜静脈の拡張が生じ、また脈絡膜毛細血管板の狭細化により脈絡膜静脈が拡張して見えやすい可能性もある¹²⁾。今回は急性型の既往のある対象はなかった。既往がはっきりしている場合、または atrophic tract¹⁵⁾があれば、慢性型中心性網脈絡膜症である可能性が高く、またそれらがなく、高齢発症であれば加齢黄斑変性の可能性が高いが、完全に鑑別することは困難であり、重複症例はあると思われる。

視力については変化のみられないものが多く、2 段階以上の視力低下を来す割合は 19 眼中 1 眼であり、その 1 眼も 1.0~0.8 と軽度の視力低下であった。眼底にドルーゼンはなく、眼底所見の変化もほとんどみられず、最終受診時に萎縮の拡大がみられたのは 1 例のみであった。今回の平均 52.1 か月の経過観察期間においては進行は極めて緩やかであり、geographic atrophy や滲出型加齢黄斑変性に進行したものはなく、中心視力の低下を来すことは稀であることがわかった。

今回の症例は、脈絡膜新生血管の発生もなく、主に網膜色素上皮の萎縮の進行は緩徐なものである。新生血管

の発生がない限り、蛍光眼底造影検査は網膜色素上皮の萎縮がわかるのみで、病勢を知る上での有力な手がかりとはならず、視力も萎縮巣の位置に左右されるため、病勢の指標とはなりがたい。そのため我々は黄斑部血流について、ブルーフィールドシミュレーションシステムで検討した。また、黄斑網膜循環は加齢による変化があり¹⁶⁾、自覚的な検査であり個人差があるため、片眼が AMD で僚眼が正常である症例を選んだ。自然経過観察症例群と黄斑部網膜循環測定群では 9 例が重複している。

今回の結果では、黄斑部網膜色素上皮萎縮眼の黄斑部網膜血流速度は健眼と差がなかったが、白血球密度や血流量は正常眼に比べて有意に低下していた。色素上皮の萎縮の範囲は小さかったが、脈絡膜の血流低下と網膜色素上皮の変性により、視細胞が減少、機能低下して、代謝需要が低下することによって網膜血流が低下することが推定された。視力と黄斑部血流の間には相関関係はなかった。ブルーフィールドシミュレーションは、個人によって信頼性が異なるなど、すべての対象で測定はできないが、非侵襲的に測定が繰り返し可能であるので、得られた網膜血流の結果が今回のような症例の評価の一助になる可能性があると思われた。

文 献

- 1) Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay Waterman. Arch Ophthalmol 107: 847-852, 1989.
- 2) Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al: The Framingham Eye Study monograph. Surv Ophthalmol 24(Suppl): 335-610, 1980.
- 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) Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL, et al: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. Ophthalmology 102: 205-210, 1995.
- 5) Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T: Prevalence of age related maculopathy in representative Japanese population: The Hisayama study. Br J Ophthalmol 85: 1153-1157, 2001.
- 6) Riva CE, Petrig B: Blue field entoptic phenomenon and speed of blood in the retinal capillaries of the human eyes. J Opt Soc Am 70: 1234-1238, 1980.
- 7) Sunness JS: The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-

- related macular degeneration. *Molecular Vision* 5 : 25—29, 1999.
- 8) **Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schutt F, Volker HE** : Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1051—1056, 2001.
 - 9) **Maguire P, Vine AK** : Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 102 : 621—625, 1986.
 - 10) **Shatz H, McDonald R** : Atrophic macular degeneration rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 96 : 1541—1551, 1989.
 - 11) **Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC** : Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 2 : 552—577, 1988.
 - 12) 石川克也, 出口達也, 米谷 新 : 非滲出型加齢黄斑変性のインドシアニングリーン蛍光眼底造影と初期脈絡膜充盈所見. *臨眼* 52 : 1664—1669, 1998.
 - 13) 平野美恵子, 岩崎琢也, 川原純一, 白井正彦 : 非滲出型加齢黄斑変性の ICG 赤外蛍光眼底造影. *あたらしい眼科* 13 : 793—795, 1996.
 - 14) **Wen F, Wu D, Wu L** : The natural history of dry type of age-related macular degeneration. *Eye Science* 9 : 31—33, 1993.
 - 15) **Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YI, Altomonte MA** : Peripheral retinal detachment and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 91 : 1554—1572, 1984.
 - 16) **Grunwald GE, Piltz J, Patel N, Bose S, Riva CE** : Effect of aging on retinal macular microcirculation : A blue field simulation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 3609—3613, 1993.
-