

## 治療前後でインドシアニングリーン色素の残留組織染の 変化のみられた転移性脈絡膜腫瘍の 1 例

栃谷百合子, 森 圭介, 米谷 新

埼玉医科大学眼科学教室

### 要 約

**目 的：**インドシアニンググリーン(ICG)蛍光眼底造影を経時的に観察した転移性脈絡膜腫瘍の 1 症例を報告する。

**症 例：**43 歳女性の右眼に胸腺癌由来の転移性脈絡膜腫瘍があり、漿液性網膜剝離を伴っていた。ICG 造影の動静脈相では腫瘍部は低蛍光、後期相(静注後約 30 分)、そして超後期相(静注後 24 時間)では、腫瘍部は ICG 色素の残留により過蛍光となった。特に、非腫瘍部での蛍光輝度が減弱する超後期相では周囲とのコントラストが明瞭となった。放射線療法により腫瘍は平坦化し、漿液性網膜剝離も消失した。この時の ICG 造影では静脈相、後期相、超後期相とも治療前にみられた腫瘍

組織内で色素の貯留がなく、周囲に比べ低蛍光を示した。

**結 論：**転移性脈絡膜腫瘍の 1 例において、活動期の ICG 造影の後期相、超後期相とも過蛍光となった。治療により腫瘍の活動性が低下するとともに、腫瘍部での残留蛍光は減弱した。この症例では、超後期相における腫瘍組織内への ICG 蛍光の組織染色が腫瘍の活動性を反映している可能性が考えられた。(日眼会誌 110 : 205—210, 2006)

**キーワード：**転移性脈絡膜腫瘍, インドシアニンググリーン蛍光眼底造影, 超後期相

## The Ultra-Late Phase of Indocyanine Green Angiography in a Case with Metastatic Choroidal Tumor

Yuriko Tochitani, Keisuke Mori and Shin Yoneya

Department of Ophthalmology, Saitama Medical School

### Abstract

**Purpose :** To report a case with metastatic choroidal tumor evaluated with ultra-late phase of indocyanine green (ICG) angiography.

**Cases :** A 43-year-old woman had metastatic choroidal tumor originating from the thymus with an associated serous retinal detachment. ICG video-angiography demonstrated the tumor as hypofluorescent during the arterio-venous phase and hyperfluorescent during the conventional late phase (about 30 minutes after dye injection), and in the ultra-late phase (24 hours after dye injection). The original and metastatic tumors were treated by radiotherapy, resulting in flattening of the choroidal tumor and resolution of the serous retinal detachment. After the treatment, ICG angiography showed decay of ICG fluorescence and no apparent

late accumulation of residual ICG in the tumor.

**Conclusion :** In a case with metastatic choroidal tumor, ICG dye accumulated in the tumor tissue before the treatment, but it decreased after treatment. This finding suggested that dye accumulation may be correlated with the tumor activity and requires a further study, enrolling patients with metastatic choroidal tumor for ICG angiographic evaluation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 205—210, 2006)

**Key words :** Metastatic choroidal tumor, Indocyanine green (ICG) angiography, The ultra-late phase

別刷請求先：350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学眼科学教室 栃谷百合子  
(平成 16 年 12 月 7 日受付, 平成 17 年 5 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to: Yuriko Tochitani, M.D. Department of Ophthalmology, Saitama Medical School. 38  
Morohongo, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

(Received December 7, 2004 and accepted in revised form May 30, 2005)

## I 緒 言

インドシアニンググリーン(ICG)蛍光眼底造影法は、その波長特性から脈絡膜疾患の診断に重要な役割を果たすものとして、近年一定の評価が得られるようになってきた<sup>1)</sup>。一方、悪性腫瘍に対する治療の進歩により長期生存患者が増加し、転移性脈絡膜腫瘍の眼科的診断の重要性がより高くなってきている。眼科で最初に発見される症例はもとより、眼科的所見は遠隔転移の有無につながるため、全身治療の判断の基になることも多い。

ICG 造影により、転移性脈絡膜腫瘍を描出する試みは ICG 造影の黎明期である 1970 年代から始められ<sup>2~4)</sup>、1990 年代には、ICG 造影による脈絡膜腫瘍の鑑別や病態の解釈が数多く報告<sup>5~13)</sup>された。特に、脈絡膜悪性黒色腫と転移性脈絡膜腫瘍は生命予後の点からも、鑑別および治療効果の判定などの情報が得られれば非常に有用である。著者らは、転移性脈絡膜腫瘍の 1 症例において、ICG 造影を動静脈相、静注後 30 分までの通常の後期相に加え、24 時間経過した超後期相まで撮影し、腫瘍部における ICG 色素の集積の程度を観察した結果、特に治療効果や腫瘍の活動性に関する示唆のある所見を得たので報告する。

## II 症 例

症 例：43 歳，女性。

主 訴：右眼変視症。

既往歴：2003 年 4 月頃から左から中央にかけての胸痛で、近医整形外科で筋肉痛と診断された。

家族歴：父が胃癌で死亡。

現病歴：2003 年 9 月 22 日，右眼変視症を自覚して近医眼科を受診し，右眼隆起性病変の精査目的にて同 26 日当科紹介初診となった。初診時視力は右眼 0.5(1.2 × -1.0 D)，左眼 0.3(1.0 × -1.0 D)，眼圧は右眼 11 mmHg，左眼 13 mmHg，前眼部および中間透光体には異常はなかった。眼底検査では右眼視神経乳頭下方に横約 8 乳頭径，縦約 7 乳頭径大の黄白色の隆起性病変があり，さらに腫瘍下方には漿液性網膜剝離を伴っていた(図 1 A)。超音波検査では B モードで眼球内に隆起した充実性の腫瘍像が視神経乳頭からその下方に観察された(図 1 B)。ICG 蛍光眼底造影では，動脈相および静脈相では腫瘍部は低蛍光を示した(図 1 C)。後期相(静注後 30 分)では腫瘍部の上縁あたりが周囲の背景蛍光に比べ若干過蛍光を示した(図 1 D)。静注後 24 時間を経過した超後期相では，腫瘍辺縁部(特に上縁主体)にドーナツ状の ICG 色素の強い集積と，腫瘍全体への中等度の集積がみられた。腫瘍部以外の網脈絡膜での背景蛍光は経時的に減弱したため，腫瘍辺縁部と非腫瘍部との蛍光輝度のコントラストが明瞭となっていた(図 1 E)。転移性脈絡膜腫瘍の診断の下，全身検査を行った。血液生化学的

学的一般検査では特に異常なかったが，computed tomography(CT)で前縦隔に 83 × 56 mm の辺縁不整，内部不均一な造影効果を示す腫瘤が描出された。骨シンチにて胸骨に異常集積があった。以上の全身検査の結果，胸腺癌と診断され，右眼以外にも，肝臓，腰椎，頸椎に転移していた。放射線療法として，右眼に 30 Gy，原発である胸腺に 60 Gy 照射終了した 2003 年 12 月 26 日に眼科を再診した。視力は右眼矯正視力 0.7，左眼矯正視力 1.2 であった。眼底では，転移性脈絡膜腫瘍の範囲は若干拡大する一方，腫瘍は平坦化し，漿液性網膜剝離は消失した(図 2 A)。超音波検査 B モードでも腫瘍の平坦化が描出された(図 2 B)。この治療後の ICG 造影では，動脈相および静脈相で腫瘍部は低蛍光を示した(図 2 C)。後期相では治療前に比べ，腫瘍部における ICG 蛍光は減弱し，周囲の背景蛍光に比べ低蛍光となっていた。この一方，拡大した部位は周囲よりも過蛍光を呈していた(図 2 D)。超後期相では，その蛍光輝度の差は顕著となり，腫瘍中央部では強い低蛍光となっており，腫瘍の拡大した部位では ICG 色素が集積していた(図 2 E)。

2004 年 2 月から化学療法(cisplatin + vinorelbine)を行った。その後，2004 年 6 月 29 日には腫瘍部は萎縮巣となり，矯正視力も 1.2 まで改善したが，2004 年 8 月上旬，視神経を中心に，腫瘍が右眼眼窩内および眼内に進展した。放射線治療の追加が検討されたが，放射線科から適応なしと判断された。その後，2004 年 9 月 21 日右眼全網膜剝離となり，光覚も消失した。

## III 考 按

今回，転移性脈絡腫瘍 1 症例における腫瘍部への ICG 色素の集積を経時的に観察したが，その結果，ICG 造影の後期相・超後期相とともに腫瘍部は過蛍光となっており，特に背景蛍光の減弱する超後期相で，周囲とのコントラストが明瞭となっていた。また，治療前の超後期相にみられた腫瘍部の過蛍光の大部分は，治療後に漿液性網膜剝離が消失し，腫瘍が平坦化した時期には低蛍光となっていた。さらに，腫瘍辺縁部では一部拡大していたが，この拡大している先端部では ICG 色素が集積する傾向にあった。このように活動性の高い時期，もしくは活動性の残存が推測される箇所において超後期相での ICG 色素の集積がみられたことから，腫瘍組織への ICG 色素の集積は，腫瘍の活動性を反映している可能性が推定された。

転移性脈絡膜腫瘍の ICG 造影所見について，竹田ら<sup>10)</sup>は初期は低蛍光，晩期は低蛍光から過蛍光としている。また，松永ら<sup>11)</sup>は造影早期から低蛍光を示し，経過とともに組織染がみられたとしている。このような造影所見の多様性は，腫瘍の状態の違いや，何時までの時相を晩期，もしくは後期としているかによるものと考えら

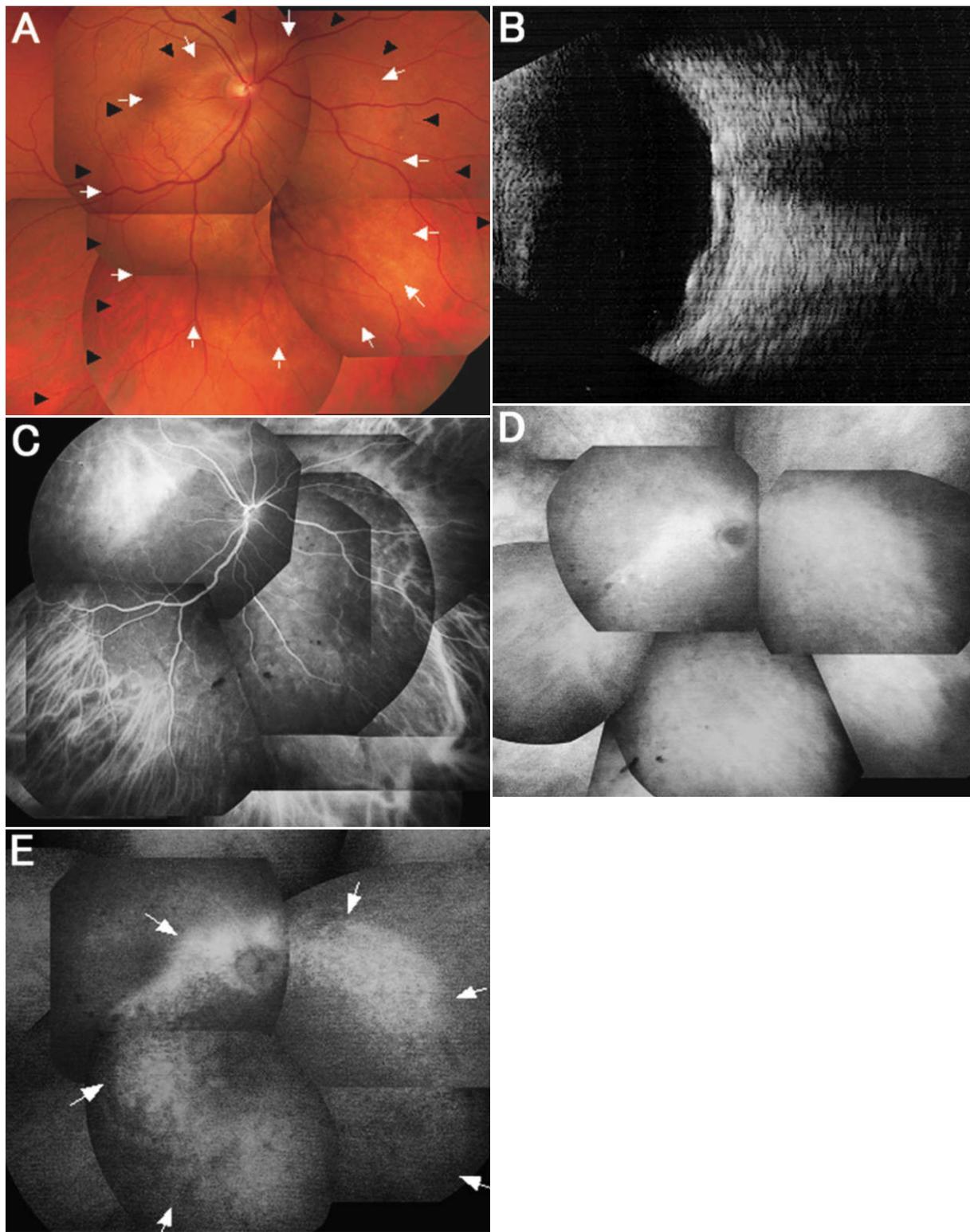


図 1 治療前.

- A：眼底写真。右眼乳頭から下鼻側方向にかけて8×7乳頭径大の隆起性脈絡膜腫瘍(白矢印)と下方に流れる漿液性網膜剥離(黒矢頭)がある。
- B：超音波 B モード画像。乳頭から下方にかけて、眼球内に隆起性病変がある。
- C：インドシアニングリーン(ICG)造影静脈相。腫瘍部位は低蛍光。背景の脈絡膜血管の透見は不良。
- D：ICG 造影後期相。腫瘍部に ICG 色素が集積しつつあり、ボール状の淡い過蛍光となっている。
- E：静注後 24 時間の経過した超後期相。周囲(非腫瘍部)の蛍光が減弱するため、腫瘍部、特に辺縁部の過蛍光とのコントラストがより明瞭となる(白矢印)。

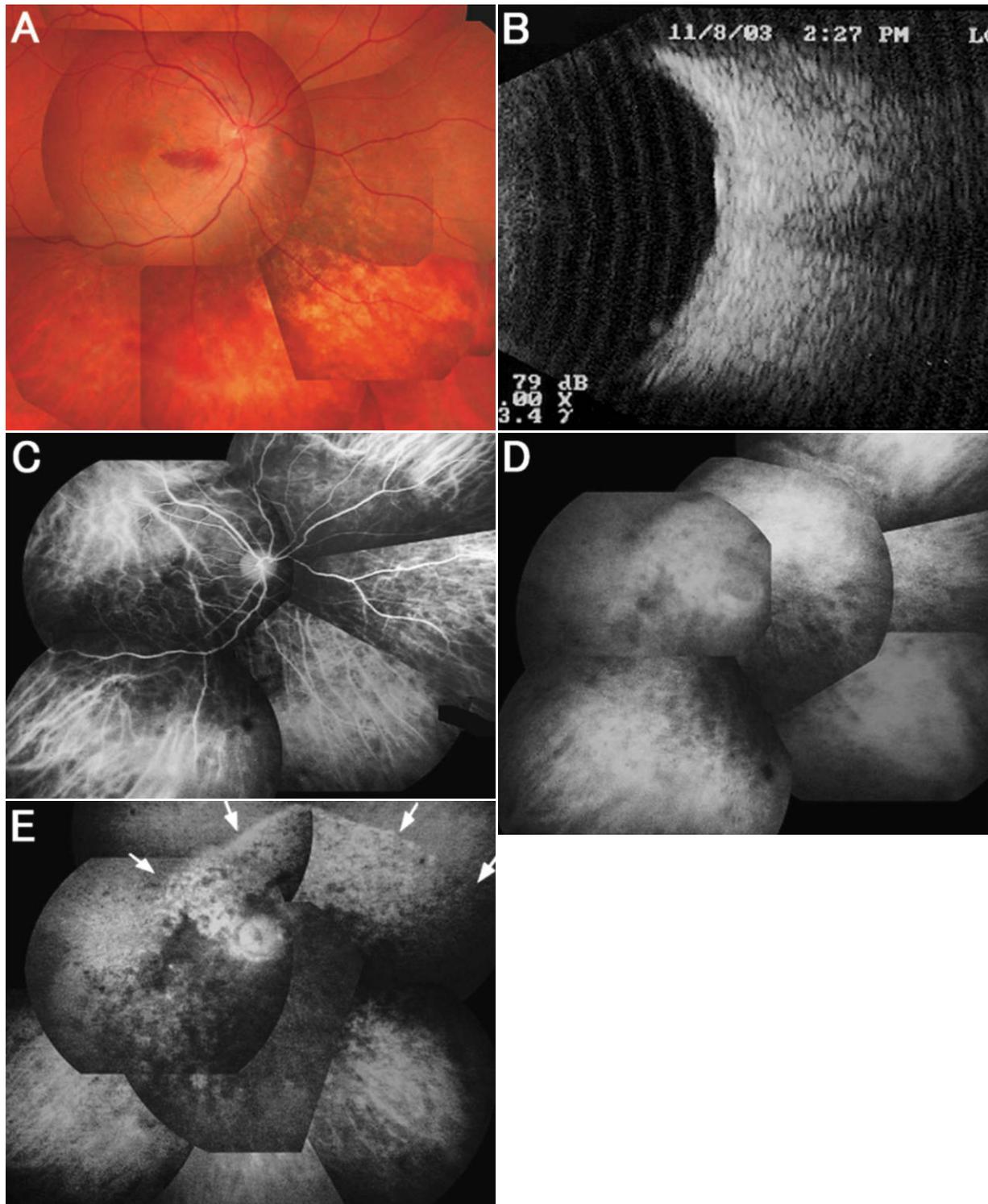


図 2 治療後。

- A : 眼底写真。転移性脈絡膜腫瘍の範囲は若干拡大するも、腫瘍は平坦化し、漿液性網膜剝離も消失した。  
 B : 超音波 B モード画像。腫瘍が平坦化している。  
 C : ICG 造影静脈相。腫瘍部位は低蛍光。背景の脈絡膜血管の透見も良くなっている。  
 D : ICG 造影後期相。腫瘍が一部拡大している所では過蛍光、腫瘍中心部では低蛍光となっている。  
 E : 超後期相。腫瘍拡大部(白矢印)は ICG 蛍光が残留しているが、腫瘍中心部は周囲に比べ低蛍光となっている。

れる。いずれにしろ、双方の報告とも初期は低蛍光で、その後、極めてゆっくりと組織染が進行していく過程を表現したものと考えられる。我々の経験した症例においても、初期は低蛍光、静注 30 分までの通常の後期相まで薄いベール状過蛍光として観察された。この ICG 色素の集積による腫瘍組織染は、周囲組織の蛍光輝度の減弱する超後期相においても強いままで維持されていたため、周囲とのコントラストはより明瞭となっており、この所見が転移性脈絡膜腫瘍の ICG 造影の特徴的所見であると考えられた。

ICG 色素の腫瘍組織への集積メカニズムとして、まず活動期と非活動期の腫瘍内新生血管の密度および血管からの透過性の程度の違いが考えられる。一般に、悪性腫瘍が成長する過程では、血管新生が先行する<sup>14)15)</sup>。旺盛な増殖のある腫瘍ほど血管に富んでいて、しかもその血管は未熟であり、血管内皮成長因子などのサイトカインに富んでいるため、血管からの透過性は亢進している<sup>14)~17)</sup>。一方、放射線療法により腫瘍が退縮していく過程<sup>18)</sup>では、この腫瘍新生血管は退縮し、透過性も低下するため、腫瘍組織染が低下したものと考えられる。

この他に、ICG の腫瘍組織に対する親和性により ICG 色素が集積した可能性がある。斎藤ら<sup>19)</sup>、Yoneya ら<sup>20)</sup>は ICG 色素は fluorescein sodium と異なり、血中蛋白、特にリポ蛋白と結合することを報告した。このリポ蛋白のうち、特に ICG 色素との親和性の高いのが high-density lipoprotein (HDL) と low-density lipoprotein (LDL) であり、この特性が超後期相の造影所見に影響があると我々は推定した<sup>21)</sup>。つまり静注後、長い時間が経過すると、組織内で free である ICG 色素はそのまま washout されるが、HDL もしくは LDL に結合した ICG 色素は HDL や LDL の組織内の分布に従って集積・残存するものと考えた。腫瘍組織では LDL receptor が正常組織に比べ多く発現するため、LDL が特異的に集積する<sup>22)23)</sup>。そのため、LDL に結合した ICG 色素は腫瘍組織に選択的に集積し、長期残留していることが考えられる。この LDL receptor は悪性度/活動性の高いものほど多く発現すると推測されるため、本症例のように、治療により活動性が低下した時に ICG 色素の集積がみられなかったことも理論的に矛盾がない。また、ICG 色素は腫瘍辺縁部に集積して、ドーナツ状の過蛍光像を呈していたが、これは活動性の高い悪性腫瘍は中心部は壊死となり、周辺部に新生血管や LDL receptor が多くみられていたものと推測される。いずれのメカニズムによるのか、もしくは双方とも関係するのかは明らかでないが、ICG 造影は転移性脈絡膜腫瘍の診断だけでなく、治療効果や予後を推測する上でも重要な性状を描出可能な検査法である可能性が示された。このことから、転移性腫瘍の ICG 造影超後期相の多数例による検討の妥当性が確認された。

## 文 献

- 1) **Stanga PE, Lim JI, Hamilton P** : Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases : Indications and interpretation : An evidence-based update. *Ophthalmology* 110 : 15—21, 2003.
- 2) **Orth DH, Patz A, Flower RW** : Potential clinical applications of indocyanine green choroidal angiography—preliminary report. *Eye Ear Nose Throat Mon* 55 : 15—28, 1976.
- 3) **Bonnet M, Habozit F, Magnard G** : The value of infrared angiography with indocyanine green in the clinical diagnosis of angiomas of the choroid (anatomical-clinical report). *Bull Soc Ophthalmol Fr* 76 : 713—716, 1976.
- 4) **Chopdar A, Turk AM, Hill DW** : Fluorescent infra-red angiography of the fundus oculi using indocyanine green dye. *Trans Ophthalmol Soc U K* 98 : 142—146, 1978.
- 5) **Harino S, Miyamoto K, Okada M, Ogawa K, Saito Y, Tada R, et al** : Indocyanine green videoangiographic findings in choroidal metastatic tumor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233 : 339—346, 1995.
- 6) **Shields CL, Shields JA, De Potter P** : Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *Br J Ophthalmol* 79 : 237—245, 1995.
- 7) 近間泰一郎, 杉原いつ子, 鈴木 亮, 村上知之, 浅山琢也 : 脈絡膜悪性黒色腫インドシアニンググリーン蛍光眼底造影所見. *臨眼* 48 : 1863—1866, 1994.
- 8) 原田敬志, 神原行浩, 野川秀利, 澤 夕香, 馬嶋慶直 : 脈絡膜腫瘍における赤外蛍光眼底造影法. *臨眼* 48 : 1899—1903, 1994.
- 9) 竹田宗泰, 奥芝詩子, 関根伸子, 吉田富士子, 宮部靖子, 今泉寛子 : 脈絡膜腫瘍の ICG 赤外蛍光眼底造影所見. その 1 脈絡膜血管腫. *眼紀* 43 : 721—728, 1992.
- 10) 竹田宗泰, 奥芝詩子, 今泉寛子, 柴田久仁子, 佐藤義成, 志賀 満, 他 : 脈絡膜腫瘍の ICG 赤外蛍光眼底造影所見. その 2 転移性脈絡膜腫瘍. *眼紀* 45 : 631—636, 1994.
- 11) 松永裕史, 松原 孝, 福島伊知郎, 北村拓也, 山田晴彦, 木本高志, 他 : 脈絡膜腫瘍のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影. *臨眼* 50 : 820—826, 1996.
- 12) 紛澤伸介, 森 圭介, 大木隆太郎, 米谷 新 : 脈絡膜骨腫内異常血管のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影. *臨眼* 50 : 756—758, 1996.
- 13) **Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E** : Indocyanine green angiography of circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina* 16 : 19—28, 1996.
- 14) **Folkman J** : Tumor angiogenesis : Therapeutic implications. *N Engl J Med* 285 : 1182—1186, 1971.
- 15) **Hanahan D, Folkman J** : Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86 : 353—364, 1996.
- 16) **Ferrara N, Houck L, Jakeman L, Leung DW** : Molecular and biological properties of the vascu-

- lar endothelial cell growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 13 : 18—32, 1992.
- 17) **Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM** : Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J pathol* 146 : 1029—1039, 1995.
  - 18) **Sassmannshausen J, Bornfeld N, Foerster MH, Sauerwein W, Schreiber T, Wessing A** : Metastases of malignant extra-ocular tumors into the choroid. Diagnosis and fractionated radiation therapy. *Fortschr Ophthalmol* 87 : 69—73, 1990.
  - 19) 斎藤民也, 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. *日眼会誌* 100 : 617—623, 1996.
  - 20) **Yoneya S, Saito T, Komatsu Y, Koyama I, Takahashi K, Duvoll-Young J** : Binding properties of indocyanine green in human blood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 1286—1290, 1998.
  - 21) **Mori K, Gehlbach PL, Nisiyama Y, Deguchi T, Yoneya S** : The Ultra-late phase of indocyanine green angiography for healthy subjects and patients with age-related macular degeneration. *Retina* 22 : 309—316, 2002.
  - 22) **Vitols S** : Uptake of low-density lipoprotein by malignant cells-possible therapeutic applications. *Cancer Cells* 3 : 488—495, 1991.
  - 23) **Niendorf A, Beisiegel U** : Low-density Lipoprotein receptors. *Curr Top Pathol* 83 : 187—218, 1991.
-