

## 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法の視力経過不良例の検討

荻野 哲男, 竹田 宗泰, 今泉 寛子, 奥芝 詩子

市立札幌病院眼科

### 要 約

**目 的**：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) に対する光線力学的療法 (photodynamic therapy : PDT) 施行後 6~12 か月の視力経過不良因子に関して検討した。

**方 法**：対象は当施設にて PDT を施行し、6 か月以上中断なしに経過観察できた 85 例 88 眼である。全例で視力、眼底、蛍光造影、光干渉断層計検査を行い、検討した。

**結 果**：視力低下例 11 眼のうち術前からの嚢胞様黄斑浮腫 (CME) の合併が 7 眼で、術後広範囲の網膜下出血もしくは硝子体出血が 4 眼であった。CME を伴った

ものは全体と比べると視力経過不良であった。術後広範囲の網膜下出血もしくは硝子体出血を来した症例のうちポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) が 3 眼でみられた。

**結 論**：AMD に対する PDT の視力経過不良例では術前からの CME あるいは PCV が多かった。PCV の一部の症例では術後広範囲の網膜下出血、硝子体出血が多くみられた。(日眼会誌 111 : 309-314, 2007)

**キーワード**：加齢黄斑変性、光線力学的療法、視力経過不良、嚢胞様黄斑浮腫、網膜下出血、硝子体出血

## Study of the Causes of Poor Visual Prognosis in Photodynamic Therapy for Age-related Macular Degeneration

Tetsuo Ogino, Muneyasu Takeda, Hiroko Imaizumi and Utako Okushiba

Sapporo City General Hospital

### Abstract

**Purpose** : To study the factors for poor visual outcome in photodynamic therapy (PDT) for age-related macular degeneration (AMD) patients with subfoveal choroidal neovascularization.

**Materials and Methods** : Medical charts of eighty-five patients (88 eyes) who had AMD with subfoveal choroidal neovascularization were reviewed in the study. All patients were followed up by visual acuity assessment, angiography, and optical coherence tomography at least 6 months after PDT.

**Results** : Out of 11 cases of poor visual outcome, 7 cases showed cystoid macular edema (CME) before treatment and 4 cases showed massive subretinal hemorrhage and/or vitreous hemorrhage after treatment. Some cases with CME had a worse visual

outcome than cases without CME.

**Conclusions** : Some of the factors for poor visual outcome after PDT for AMD are the existence of CME before treatment and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). In some cases, PCV caused massive subretinal hemorrhage and/or vitreous hemorrhage after treatment.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 309-314, 2007)

**Key words** : Age-related macular degeneration (AMD), Photodynamic therapy (PDT), Poor visual outcome, Cystoid macular edema (CME), Subretinal hemorrhage, Vitreous hemorrhage

## I 緒 言

2004 年 5 月から日本で中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration :

AMD) に対し、ベルテポルフィン (ビスグイン®) と半導体レーザーとを用いた光線力学的療法 (photodynamic therapy : PDT) が開始され、約 1 年半が経過した。PDT が開始されて以来、多くの短期成績が報告<sup>1)~4)</sup>されて

別刷請求先 : 060-8604 札幌市中央区北 11 条西 13 丁目 市立札幌病院眼科 荻野 哲男

(平成 17 年 11 月 29 日受付, 平成 18 年 9 月 26 日改訂受理) E-mail : oginot@sapmed.ac.jp

Reprint requests to : Tetsuo Ogino, M. D. Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital. West 13, North 11, Chuo-ku Sapporo 060-8604, Japan

(Received November 29, 2005 and accepted in revised form September 26, 2006)

表 1 対象症例の背景別視力変化

		改善	不変	悪化
全体		29 (33%)	48 (55%)	11 (12%)
CNV のタイプ	Predominantly Classic	4 (14%)	10 (21%)	1 (9%)
	Minimally Classic	13 (45%)	25 (52%)	6 (55%)
	Occult	12 (41%)	13 (27%)	4 (36%)
診断	狭義 AMD	19 (37%)	27 (53%)	5 (10%)
	PCV	9 (28%)	19 (59%)	4 (13%)
	RAP	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
術前の CME	あり	4 (13%)	19 (63%)	7 (24%)
	なし	25 (43%)	29 (50%)	4 (7%)
術後の高度の出血*	あり	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)
	なし	29 (35%)	47 (57%)	7 (8%)
平均年齢 (平均±標準偏差)		70.9±8.2	70.2±9.6	72.6±9.7
性別	男性	17 (59%)	31 (65%)	8 (73%)
	女性	12 (41%)	17 (35%)	3 (27%)
術前平均 logMAR 視力 (平均±標準偏差)		1.04±0.43	0.97±0.38	0.74±0.59
術前 GLD (μm)	0~3,000	14 (38%)	21 (57%)	2 (5%)
	3,010~4,000	6 (27%)	12 (55%)	4 (18%)
	4,010~	9 (31%)	15 (52%)	5 (17%)

CNV；脈絡膜新生血管

AMD；加齢黄斑変性

PCV；ポリープ状脈絡膜血管症

RAP；網膜内血管腫様増殖

GLD；病変最大直径

CME；嚢胞様黄斑浮腫

logMAR：logarithm of the minimum angle of resolution

高度の出血\*；血管アーケードを超える広範囲網膜下出血もしくは硝子体出血

いずれも logMAR 視力で 0.2 以上の改善を視力改善、0.2 以上の低下を悪化とした。

おり、その有効性が示されている。一方で、PDT 後の視力低下例は 10~20% 存在するのが現状<sup>2)~4)</sup>であり、現在その原因は明確にはされていない。今回我々は PDT 施行後 6~12 か月の視力経過不良例についてその特徴を整理し、経過不良因子について検討した。

## II 対象と方法

対象は 2004 年 5 月~2005 年 9 月に市立札幌病院眼科で中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD の診断を受け、PDT を施行された 205 例 211 眼のうち、6 か月以上中断なしに経過観察できた 85 例 88 眼である (うち男性 57 眼、女性 31 眼)。年齢は 52~91 歳で平均 71.1 歳 (中間値 72 歳) で術後経過観察期間は 6~15 か月 (平均 9.2 か月) であった。

術前、術後 1 週、術後 3 か月、6 か月、9 か月、12 か月、15 か月の時点でフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA)、インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影 (IA)、光干渉断層計 (OCT) を施行した。治療経過ごとの症例数はそれぞれ術前 89 眼、1 週後 82 眼、3 か月後 89 眼、6 か月後 89 眼、9 か月後 71 眼、12 か月後 35 眼、15 か月後 3 眼であった。病変を狭義の AMD とポリープ状脈絡膜

血管症 (Polypoidal Choroidal Vasculopathy：PCV) と網膜内血管腫様増殖 (Retinal Angiomatous Proliferation：RAP) に分けると狭義の AMD は 51 眼 (58%)、PCV は 32 眼 (36%)、RAP は 5 眼 (6%) であった。

脈絡膜新生血管のタイプを Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group<sup>5)6)</sup>の報告に基づいて分類すると predominantly classic が 15 眼 (17%)、minimally classic が 44 眼 (50%)、occult が 29 眼 (33%) であった。

全体の症例について術前視力と術後最終視力との間の変化の数と割合を表 1 に示した。術前、術後最終受診時に測定した小数視力を logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 視力に換算し、logMAR 視力で 0.2 以上の改善を視力改善、0.2 以上の低下を視力悪化とした。改善は 29 眼 (33%)、不変は 48 眼 (55%) であり、これら 2 群を合わせた視力維持率は 88% と、本邦の他の報告<sup>1)~4)</sup>と同様に良好であった。一方、悪化が 11 眼 (12%) にみられた。今回この 11 眼に着目し、その特徴に関して検討した。

年齢、性別、術前視力 (logMAR 視力)、術前の病変最大直径 (greatest linear dimension：GLD)、脈絡膜新

表 2 視力経過症例 11 眼の特徴

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CNV タイプ	MC	MC	O	MC	MC	MC	O	O	PC	O	MC
病変	RAP	PCV	PCV	AMD	AMD	PCV	PCV	AMD	AMD	AMD	RAP
術前の CME	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
術後の出血*	-	+	-	-	+	++	++	-	-	-	-

CNV ; choroidal neovascularization, 脈絡膜新生血管

PC ; Predominantly Classic

MC ; Minimally Classic

O ; Occult

AMD ; age-related macular degeneration, 加齢黄斑変性

PCV ; polypoidal choroidal vasculopathy, ポリプ状脈絡膜血管症

CME ; cystoid macular edema, 嚢胞様黄斑浮腫

注 ; \*出血の項で, + ; 血管アーケードを超える網膜下出血

++ ; 硝子体出血

生血管のタイプ, 病型(狭義の AMD, PCV, および RAP), 術前の嚢胞様黄斑浮腫(CME)の有無, 術後に血管アーケードを超えるような広範囲の網膜下出血もしくは硝子体出血などの高度な出血の有無に関して, 視力低下した 11 眼の群と視力維持(視力改善または不変)の群で比較した。有意差検定には平均値には t 検定, 比率には  $\chi^2$  検定もしくは Fisher's exact test を用い, 有意確率 5 % 未満を有意と判断した。

### III 結 果

logMAR 視力で 0.2 以上視力低下した 11 眼のまとめを表 2 に示す。脈絡膜新生血管のタイプを視力低下群と視力維持群とで比較すると, predominantly classic CNV では視力低下群 11 眼中 1 眼(9%)であり, 視力維持群 77 眼中 14 眼(18%)と比較すると若干少ないが有意差は認めなかった。他にも minimally classic CNV では視力低下群 11 眼中 6 眼(55%), 視力維持群 77 眼中 38 眼(49%), occult CNV では視力低下群 11 眼中 4 眼(36%), 視力維持群 77 眼中 25 眼(32%)といずれも有意差を認めなかった(表 1)。

次に病変を狭義の AMD と PCV と RAP に分けて logMAR 視力で 0.2 以上低下した頻度をみると, 狭義の AMD は 51 眼中 5 眼(10%), PCV は 32 眼中 4 眼(13%), RAP は 5 眼中 2 眼(40%)という結果が得られたが各群の症例数が少なく, 3 群間の比率での有意差は認めなかった。

術前の CME の合併について検討したところ視力低下した群は 11 眼中 7 眼(64%)で, 視力維持群では 77 眼中 23 眼(30%)であり, 2 群を比較したところ視力低下した群には有意に CME が多く( $p=0.027$ ), 術前に CME を伴うものの方が視力経過は不良であった(表 1)。術前に見られた CME は最終受診時点で 30 眼中 21 眼は消失, 8 眼は減少, 1 眼は不変で悪化はなかった。

他に視力経過の悪いものとして, 術後に血管アーケ-

ドを超えるような広範囲の網膜下出血や硝子体出血が 4 眼にみられた。これらの症例のうち 3 眼が術前に PCV であった。広範囲の網膜下出血の 2 眼はそのまま経過観察となり, 硝子体出血を来した 2 眼は硝子体手術を施行し, 現在は PDT を追加施行せず経過観察中である。いずれの症例も最終的に出血はほぼ消失したが, 視力は術前までには回復しなかった(表 2)。一方, 術後視力維持群で広範囲網膜下出血は 77 眼中 1 眼のみで, 視力低下の 11 眼中 4 眼と比較すると有意に少なかった( $p=0.00006$ )。

PCV 32 眼のうち術後に網膜下出血や硝子体出血を来したものは 3 眼(9.4%)であり, PCV 以外 56 眼では 1 眼(1.8%)しか合併しておらず, PCV での出血が明らかに多かったものの症例数が少なく, 術後網膜下出血や硝子体出血を来した症例における PCV の有無には有意差は認めなかった。

また, 術前に PCV と診断された 32 眼のうち視力低下群は 4 眼(13%)であり, 視力維持群 77 眼における PCV の比率(28 眼:36%)と視力低下群 11 眼における PCV の比率(4 眼:36%)の間には有意差を認めなかった。

以上の他にも年齢, 性別, 術前視力(logMAR 視力)で視力低下群と視力維持群で比較したところ, 有意差は認めなかった(表 1)。

術前の GLD 値を 0~3,000  $\mu\text{m}$ , 3,010~4,000  $\mu\text{m}$ , 4,010  $\mu\text{m}$  以上の 3 群に分けて視力の変化(logMAR 視力で 0.2 以上の改善, 不変, 悪化)を検討したところ, GLD 値が 3,000  $\mu\text{m}$  以下の群では視力維持群の頻度が高かったが, 今回の症例では各群間での有意差は認めなかった(表 1)。

代表症例(症例 2, 9)を示す(図 1, 図 2)。症例 2 は 69 歳男性の PCV の症例に起きた術後広範囲網膜下出血の症例である。術前左視力は 0.4 で中心窩下に脈絡膜新生血管を認め, 周囲には網膜下出血, 漿液性網膜剝離を伴っていた。中心窩下耳側に橙赤色隆起病変を認めた。FA 後期では脈絡膜新生血管からの蛍光漏出を認め, IA

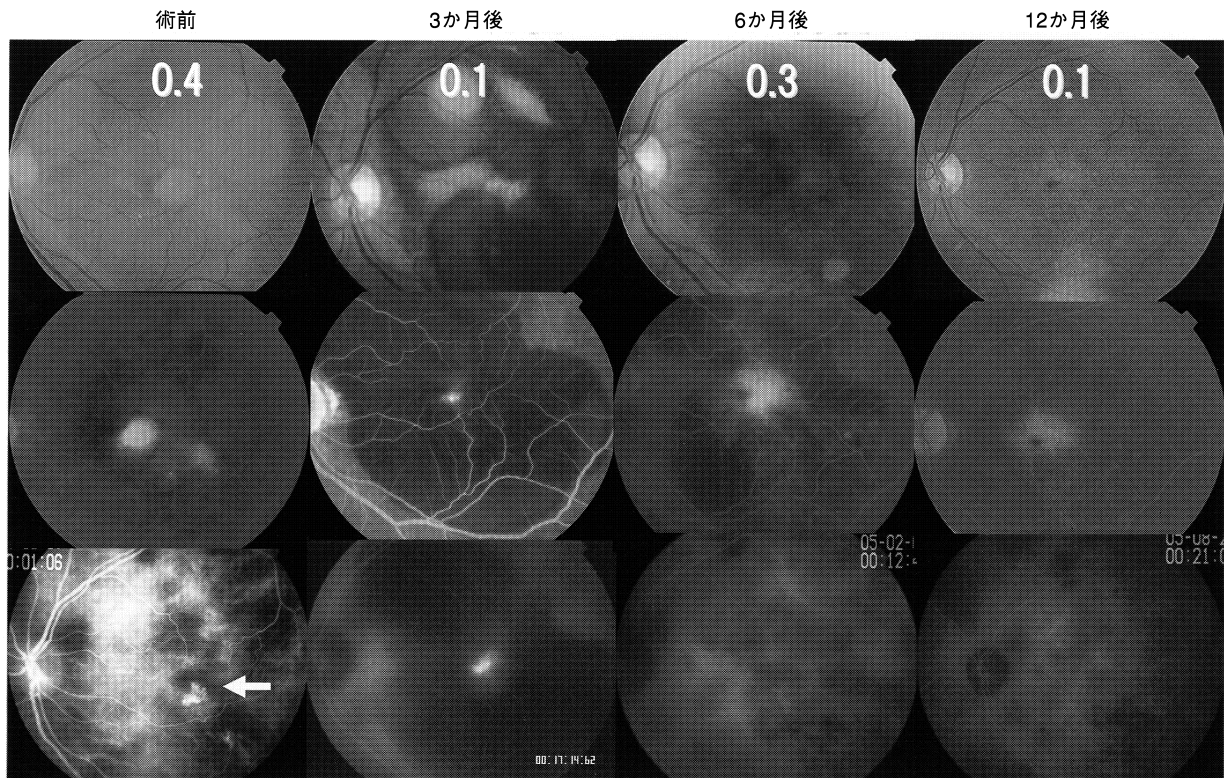


図 1 術後に広範囲網膜下出血を来したポリープ状脈絡膜血管症の代表症例。症例は 69 歳男性。上段はカラー写真，中段はフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) の後期，下段はインドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影 (術前のみ初期，3，6，12 か月は後期)。左から光線力学的療法 (PDT) 施行前，3 か月後，6 か月後，12 か月後の順に横に並んでいる。

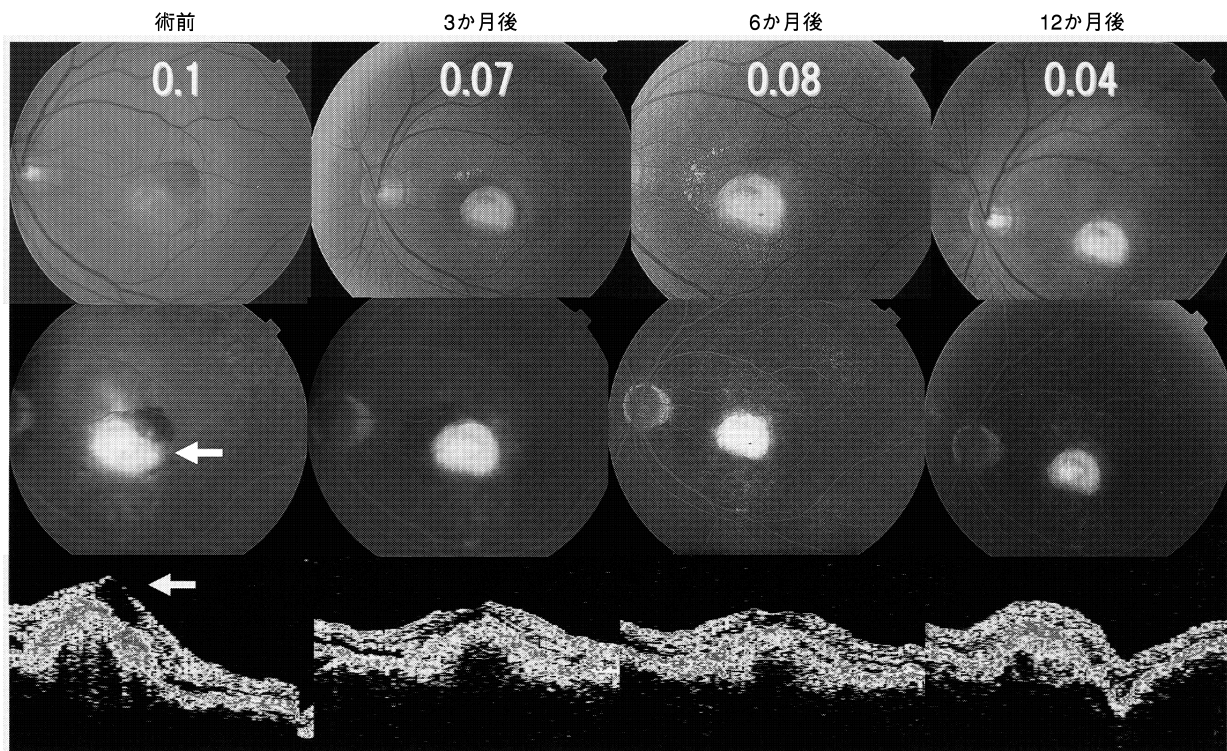


図 2 術前に嚢胞様黄斑浮腫を認めた代表症例。症例は 62 歳男性。上段はカラー写真，中段は FA の後期，下段は中心窩を横切るように撮った光干渉断層計 (OCT) 像。左から PDT 施行前，3 か月後，6 か月後，12 か月後の順に横に並んでいる。FA，OCT の左図白矢印の部分に嚢胞様黄斑浮腫が認められる。

では黄斑部下耳側に異常血管網を伴うポリープ状病巣があり(図1矢印), 脈絡膜新生血管を伴った PCV と診断し, GLD 3,700  $\mu\text{m}$  で初回の PDT を施行した. 3 か月後自覚症状の悪化はあまりみられなかったが, 血管アーケードを超える広範囲な網膜下出血を認め, 経過観察となった. 網膜下出血は徐々に消失し, 術前からの FA での蛍光漏出も徐々に消退傾向で, 術前にみられたポリープ状病変(図1矢印)は 6~12 か月の所見では消失したが, 視力は 0.1 へと低下した.

症例 9 は 62 歳男性で, 術前に CME がみられた症例である. 術前左視力は 0.1 で, 約 1.5 乳頭径大の中心窩下脈絡膜新生血管を認め, 嚢胞様黄斑浮腫を伴っていた(図2矢印). 周囲には網膜下出血を認めた. GLD 3,100  $\mu\text{m}$  で初回 PDT を施行した. 3 か月後, 左視力は 0.07 で FA での蛍光漏出は残存し, 嚢胞様黄斑浮腫も軽度残存していたため, 2 回目の PDT を GLD 3,200  $\mu\text{m}$  で施行した. 6 か月後左視力 0.08 で FA での過蛍光はみられるが組織染のみで, 追加の PDT は施行しなかった. その後も病変は線維化してきており, 12 か月後には嚢胞様黄斑浮腫と網膜下出血は消失した. FA での悪化傾向はなく, 脈絡膜新生血管の活動性はほぼ消失したが, 左眼視力は 0.04 へと低下した.

#### IV 考 按

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD に対してのベルテポルフィンと半導体レーザーを用いた PDT の出現により現在では PDT が AMD に対する治療の主流になってきている. 従来からの治療であるレーザー光凝固, 脈絡膜新生血管除去, 黄斑移動術, 経瞳孔温熱療法などは適応症例が少なく, 合併症や PDT と比較した治療効果の点で劣っており, これらの治療は適応例の少ないレーザー光凝固を除いては PDT が施行できない症例に対する第 2, 第 3 の治療の選択肢へと変わりつつあると思われる.

日本で 2004 年 5 月に眼科 PDT が認可され, 現在の時点でその治療成績はおおむね良好で全体の約 8 割以上で視力の維持, 改善ができて<sup>1)~4)</sup>. 今回視力経過不良例の特徴を挙げてみると, 術前では CME を合併している例が 11 例中 7 例(64%)と多く, 術後では血管アーケードを超える広範囲の網膜下出血, 硝子体出血の合併 4 例(36%)で, これらの合併症を合わせると 11 例中 10 例(91%)であり, LogMAR 視力で術後 0.2 以上低下した視力経過不良例は術前の CME, 術後広範囲の網膜下出血, 硝子体出血のいずれかを合併していることが分かった. また, 術後網膜下出血もしくは硝子体出血を来した症例 4 眼のうち 3 眼は PCV を有していた. PCV の症例は自然経過あるいは PDT 術後でも全体的に視力経過が良好とされている<sup>7)</sup>が, 他の報告においても PCV の一部の症例では PDT 後の広範囲な網膜下出血, 硝子

体出血を来し, 高度の視力低下に至るとされている<sup>8)</sup>. CME 合併症例および PCV の症例では慎重な治療, 経過観察が必要と思われた. CME 合併例では PDT 施行後, 代表症例に示したように経過を追うごとに CME が消失していくものも多く, 病変自体の活動性は抑制されるが, 視力の改善には至らないものがあつた. その原因として CME を伴う AMD の症例は一般的にその視力経過は不良<sup>9)</sup>で, 脈絡膜新生血管あるいは変性した網膜色素上皮層が感覚網膜と接着していることが多く, 視細胞が直接障害されたり, CME の持続による器質的障害があると推定される. したがって, その他の治療すなわち脈絡膜新生血管除去, 黄斑移動術, 経瞳孔温熱療法などを行っても視力経過不良の可能性がある. 症例 5 では CME, PCV のいずれも合併していなかったが, 3 回 PDT の施行後の脈絡膜新生血管の活動性が残存し, 視力低下が進行したと思われた.

術前の GLD と視力経過の関係については海外での報告<sup>5)6)</sup>と同様 GLD 値 3,000  $\mu\text{m}$  以下の群での治療成績は良好な傾向があつたが有意差は認めなかった. この点はさらに症例数を増やして長期経過を検討する必要があると思われる.

また, 代表症例に示すように病変が線維化して瘢痕形成してしまうと最終的に視力改善が不能となると考えられる.

PDT 施行後 6~12 か月の視力予後不良例に関して検討した. 特徴的な所見として術前に CME を伴うもの, 術後広範囲の網膜下出血, 硝子体出血を来した症例が有意に多かった. 網膜下出血, 硝子体出血を来した症例には PCV が多かった. これらの症例に対しては術前からの慎重な治療計画, 経過観察が必要になると思われた.

#### 文 献

- 1) **Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial(JAT) Study Group**: Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 136: 1049-1061, 2003.
- 2) 高橋寛二, 永井由巳, 正 健一郎, 有澤章子: 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法(PDT)の短期治療効果. *眼科手術* 18: 189-192, 2005.
- 3) 五味 文: 加齢黄斑変性に対する光線力学的療法の長期成績と問題点. *眼科手術* 18: 325-329, 2005.
- 4) 高橋寛二: 滲出型加齢黄斑変性に対する光線力学的療法. *臨眼* 59: 789-798, 2005.
- 5) **Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy(TAP) Study Group**: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal

- neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin : one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. *Am J Ophthalmol* 117 : 1329—1345, 1999.
- 6) **Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group** : Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration : additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes—TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol* 120 : 1443—1454, 2000.
- 7) **Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al** : Polypoidal choroidal vasculopathy : natural history. *Am J Ophthalmol* 133 : 639—648, 2002.
- 8) **Ojima Y, Tsujikawa A, Otani A, Hiramami Y, Aikawa H, Yoshimura N** : Recurrent bleeding after photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 141 : 958—960, 2006.
- 9) **Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer CH, Toth CA, et al** : Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 120 : 731—737, 2002.
-