

滲出型加齢黄斑変性に対する光線力学的療法後の形態変化

尾花 明¹⁾²⁾, 郷渡 有子¹⁾, 西村 香澄¹⁾

¹⁾聖隷浜松病院眼科, ²⁾浜松医科大学光量子医学研究センター光化学治療研究部門

要 約

目 的：滲出型加齢黄斑変性を，脈絡膜新生血管が網膜色素上皮層を越えない 1 型と感覚網膜下に広がる 1+2 型に分類して，光線力学的療法後の形態変化をみた。

対象と方法：対象は 104 例 105 眼（年齢 70.2±8.5 歳：平均値±標準偏差）で，眼底立体観察，蛍光造影，光干渉断層計から治療前病巣を分類し，治療後に沈静化した病巣を病変が色素上皮層を越えない色素上皮下ドライ病巣と感覚網膜下の線維性瘢痕となる感覚網膜下ドライ病巣に分類した。

結 果：初回治療 6 か月後には 1 型の 73%，1+2 型の 67% で滲出性変化が消失し，1 年以上の経過観察例

でも，平均観察期間 23.9±8.4 か月に平均治療回数 2.0 および 2.2 回で，1 型の 77%，1+2 型の 89% がドライ病巣となった。1 型は色素上皮下ドライ病巣に，1+2 型は感覚網膜下ドライ病巣になる割合が高く ($p=1.06 \times 10^{-10}$, χ^2 検定)，視力は前者が後者より良好であった。

結 論：1 型は病変が色素上皮下にとどまったまま沈静化し，1+2 型は線維性瘢痕になりやすいと考えた。（日眼会誌 112：863—875，2008）

キーワード：滲出型加齢黄斑変性，光線力学的療法，形態的分類，脈絡膜新生血管，網膜色素上皮

Morphological Changes in Exudative Age-related Macular Degeneration after Photodynamic Therapy

Akira Obana, Yuko Gohto and Kasumi Nishimura

¹⁾Department of Ophthalmology, Seirei Hamamatsu General Hospital

²⁾Photochemical Medicine Department, Photon Medical Research Center, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract

Purpose : Exudative age-related macular degeneration was classified into two types. Type 1 had choroidal neovascularization (CNV) below the retinal pigment epithelium (RPE) and type 1+2 had CNV extended into subretinal space. The morphological changes following photodynamic therapy were investigated for the two types.

Patients and methods : One hundred and five eyes of 104 patients (mean age : 70.2±8.5 (SD) years-old) were classified by clinical findings with stereoscopic fundus observation, fluorescein angiography, and optical coherent tomography. The eyes with no exudative changes after successful treatment were divided into two types : sub-pigment epithelial dry type and sub-sensory retinal dry type. In the former, the lesions remained below the RPE and in the latter, fibrous scars persisted in the subretinal space.

Results : Exudation resolved in 73% of type 1 and in 67% of type 1+2 at 6 months after the initial

treatment. Among eyes followed for more than one year, in 77% of type 1 and in 89% of type 1+2 the lesions became dry in a mean follow-up time of 23.9±8.4 months with mean treatment times of 2.0 and 2.2, respectively. Type 1 improved to sub-pigment epithelial dry type, and type 1+2 to sub-sensory retinal dry type ($p=1.06 \times 10^{-10}$, chi-square test). Visual acuity of the former was better than the latter.

Conclusions : We considered that exudation was resolved with CNV remaining beneath the RPE in type 1, and fibrous scar tissue was favorably formed in type 1+2.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 863—875, 2008)

Key words : Exudative age-related macular degeneration, Photodynamic therapy, Morphological classification, Choroidal neovascularization, Retinal pigment epithelium

別刷請求先：430-8558 浜松市中区住吉 2-12-12 聖隷浜松病院眼科 尾花 明 E-mail : obana@sis.seirei.or.jp
(平成 19 年 11 月 28 日受付，平成 20 年 5 月 29 日改訂受理)

Reprint requests to : Akira Obana, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Seirei Hamamatsu General Hospital, 2-12-12 Sumiyoshi, Naka-ku, Hamamatsu-shi 430-8558, Japan

(Received November 28, 2007 and accepted in revised form May 29, 2008)

I 緒 言

光線力学的療法(Photodynamic therapy, 以下 PDT)後の形態変化は, 通常, フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)で観察される^{1)~6)}. それ以外に, 光干渉断層計(OCT)で滲出液や増殖組織の形態をみた報告があるが⁷⁾, 視力に比べて形態の検討は十分ではない. 当科の PDT 成功例をみると, 沈静化した病巣が検眼鏡的に 2 パターンに分かれるように思われた. すなわち, 増殖組織が網膜色素上皮層を越えて感覚網膜下に広がる線維性瘢痕組織に至るものと, 感覚網膜下に及ばずに網膜色素上皮の隆起にとどまるものである. そこで, 治療前の新生血管形態を, FA のみで predominantly classic, minimally classic, occult with no classic に分類⁸⁾するのではなく, 細隙灯顕微鏡, 光干渉断層計(OCT), FA 所見をもとに, 病理学的概念⁹⁾を加味して分類したところ, 治療前形態と治療後形態の一定関係が示唆された. また, 沈静化病巣をインドシアニングリーン蛍光眼底造影(IA)でみると新生血管網が描出される場合があった. つまり, 新生血管が存在しても滲出性変化が消失したので, その機序も考察した.

II 対象と方法

1. 対 象

対象は, 2004 年 8 月から 2006 年 12 月に聖隷浜松病院で初回 PDT を受けた滲出型加齢黄斑変性のうち, 中心窩下脈絡膜新生血管を有し, 6 か月以上の経過観察を受けたものである. ただし, 1 乳頭径以上の大きな漿液性色素上皮剥離を含む例, すなわち国際分類¹⁰⁾の vascularized pigment epithelial detachment 6 眼と, 1 乳頭径以上の大きな出血性色素上皮剥離を含む hemorrhagic pigment epithelial detachment 6 眼, および網膜内血管腫状増殖(retinal angiomatous proliferation)¹¹⁾3 眼は除いた. 対象数は 104 例 105 眼で, 年齢は 51~88 歳, 平均値±標準偏差: 70.2±8.5 歳, 男性 79 例 80 眼, 女性 25 例 25 眼である. なお, ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)¹²⁾は対象に含めた.

2. 治療および経過観察方法

治療前に視力と眼圧測定, 眼底, FA, IA, OCT(OCT 3000, Zeiss)検査を施行した. 眼底検査はゴールドマンコンタクトレンズと細隙灯顕微鏡で立体的観察を行い, FA, IA には眼底カメラ(TRC 50 IA, トプコン)または走査型レーザー眼底鏡(HRA 2, ハイデルベルグエンジニアリング)を用いた. FA 所見は TAP study 基準⁸⁾に従って predominantly classic, minimally classic, occult with no classic に分類した. IA 所見は造影早期の異常な血管網を脈絡膜新生血管と判断し, さらに, 日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会の診断基準¹²⁾に従って, PCV と狭義の脈絡膜新生血管(以下, CNV)に分けた.

治療はビスダイン®(ノバルティスファーマ)6 mg/m²の注入開始 15 分後に, 689 nm 半導体レーザー(Visulas, Zeiss)を 600 mW/cm², 50 J/cm²照射した.

3 か月後に視力, 眼底, FA, IA, OCT 検査を施行し, 細隙灯顕微鏡と OCT で網膜下液や網膜浮腫がない場合は滲出なしと判定した. どちらか一方で網膜下液や網膜浮腫がある場合は滲出ありとした. さらに, 網膜下増殖組織の線維化の有無を細隙灯顕微鏡検査で判断した. 新生血管再発例には 2 回目 PDT, レーザー光凝固, トリアムシロン(20 mg)テノン嚢内注入または PDT とトリアムシロンテノン嚢内注入の併用治療のいずれかを行った. 以降は原則的に 3 か月ごとに経過観察を行い, 検眼鏡と OCT で再発傾向がみられた時点で FA, IA を施行し, いずれかの再治療(PDT, トリアムシロン(20 mg)テノン嚢内注入, トリアムシロン硝子体内注射, レーザー光凝固, ペバシズマブ硝子体内注射の単独または併用治療)を施行した. すべての治療は十分な説明と同意文書を得て施行した.

治療前後で最小分離角の対数値の差が 0.2 以上減少した場合は視力上昇, 0.2 以上増加した場合は低下, 0.2 未満は変化なしと定義した.

3. 治療前病巣の分類方法

治療前の新生血管病巣分類は, 病理標本から新生血管を網膜色素上皮細胞層下にとどまるタイプ 1 と, 網膜色素上皮細胞層を越えて感覚網膜下に伸展するタイプ 2 に分類した Gass の報告⁹⁾を参考にした. すなわち, 網膜下の隆起病巣が網膜色素上皮層下にとどまると考えられた場合を 1 型, 病巣の一部でも感覚網膜下に及ぶと考えられた場合を 1+2 型とした. 実際の診断は以下のように行った. 眼底の立体的観察で茶褐色か赤色調の比較的境界不鮮明な色素上皮の不規則隆起を呈する病巣や PCV の橙赤色隆起病巣¹²⁾は, 病変が色素上皮を越えない(すなわち色素上皮下病巣)とし, 病巣の一部または全体が境界の比較的明瞭な増殖組織で, 周囲の色素上皮層より網膜側, すなわち感覚網膜下に存在すれば色素上皮を越える病巣と判断した. OCT では, 病巣周囲からつづく色素上皮層のラインが隆起病巣の上縁を覆う場合は色素上皮下病巣とし, 色素上皮のラインが途切れてそれより感覚網膜側に増殖組織が伸展していたり, 増殖組織の脈絡膜側に色素上皮のラインが確認できる場合は色素上皮を越える病巣と判断した. FA で occult with no classic であり, 検眼鏡と OCT 所見が色素上皮下病巣なら, その病巣を 1 型(図 1 A, 2 A)と判定した. FA で minimally classic か predominantly classic であり, 検眼鏡と OCT 所見で色素上皮を越える場合は 1+2 型(図 3 A)とした. FA, 検眼鏡, OCT の所見に整合性がない場合は 2 つの所見の合致する型とした. また, 1+2 型の増殖組織が白色調の場合は線維化病変と考えた.

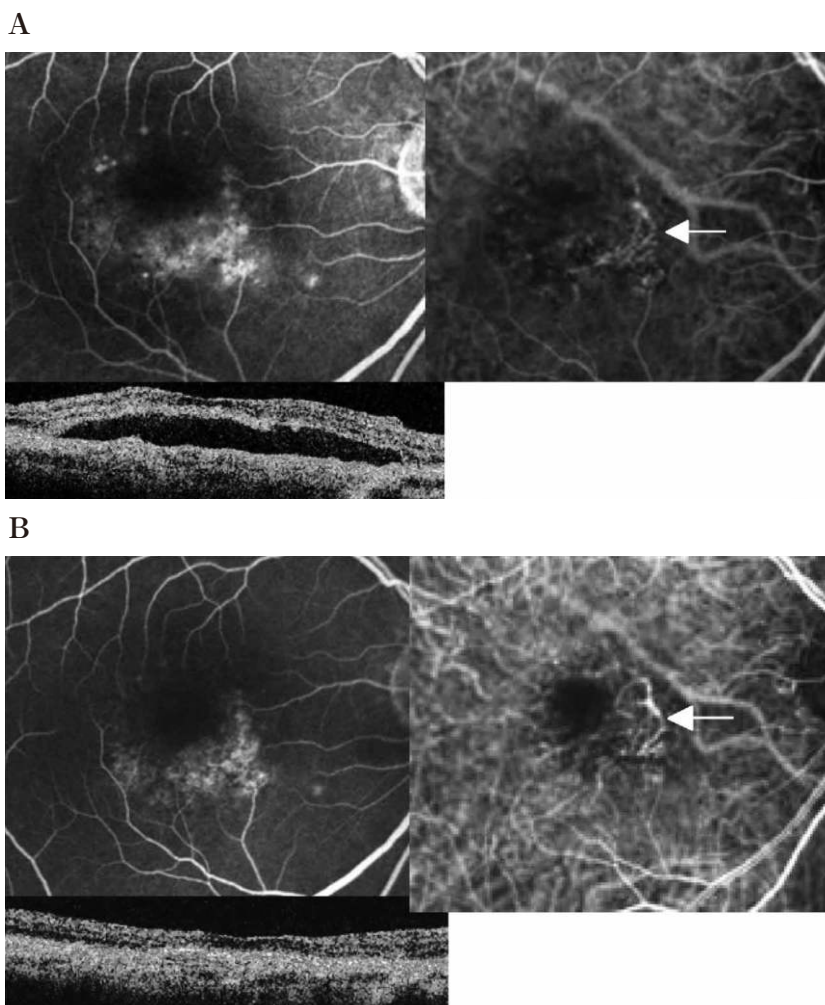


図 1 71 歳女性右眼.

A: 治療前, 1 型. 左上; フルオレセイン蛍光眼底造影写真. Occult 型脈絡膜新生血管からの蛍光色素漏出を認める. 右上; インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. 狭義の脈絡膜新生血管網(矢印)がみられる. 下; 光干渉断層計写真. 網膜下液貯留がみられ, 色素上皮層は表面が不整でわずかな隆起を認める. B: 光線力学的療法 6 か月後. 色素上皮下ドライ病巣. 左上; フルオレセイン蛍光眼底造影写真. 過蛍光はあるが色素漏出はほぼ消失している. 右上; インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. 新生血管(矢印)は開存している. 下; 光干渉断層計写真. 網膜下液は消失し色素上皮の隆起がみられる.

4. 治療後病巣の分類方法

治療後に滲出性変化の消失した病巣は 3 種類に分類された. 一つは細隙灯顕微鏡で病巣全体が茶褐色か赤色調の境界不鮮明な色素上皮の不規則隆起として観察され, OCT で色素上皮層が種々の程度に隆起するが病巣が感覚網膜下に拡大しない場合である. この病巣は新生血管が網膜色素上皮層下にとどまったまま漿液性網膜剝離や網膜浮腫が消失したものと考えられ, 以後これを色素上皮下ドライ病巣と呼ぶ(図 1B, 2B). 二つ目は境界明瞭な線維性増殖組織が感覚網膜下にみられ, OCT で色素上皮層を越えて感覚網膜下に広がる隆起性病変が観察される場合である. これは線維化した増殖組織が感覚網膜下に広がったと考えられ, 以後, 感覚網膜下ドライ病巣と呼ぶ(図 3B). 三つ目は色素上皮の萎縮が顕著で, OCT では色素上皮隆起はなく感覚網膜が薄くなる場合

で, 以後, 萎縮性病巣と呼ぶ. また, 滲出性変化持続例も病巣が網膜色素上皮下にとどまるものと, 感覚網膜下に線維性組織を生じるものがあり, 前者を色素上皮下ウエット病巣, 後者を感覚網膜下ウエット病巣と呼ぶ.

III 結 果

1. 症例の内訳

内訳は表 1 のように, 1 型 47 例 48 眼(男性 38 例 39 眼, 女性 9 例 9 眼), 1+2 型 57 例 57 眼(男性 41 例 41 眼, 女性 16 例 16 眼)であった. FA 所見は表 1 に示した. 1+2 型の 1 眼はフルオレセイン皮内テスト陽性のため FA を施行しなかった. 1 型のうち CNV は 23 眼, PCV は 24 眼で, 1+2 型のうち CNV は 42 眼, PCV は 15 眼であった. 1 型の 1 眼はヨードアレルギーのため IA を施行できず PCV か否かの判定が不能であった.

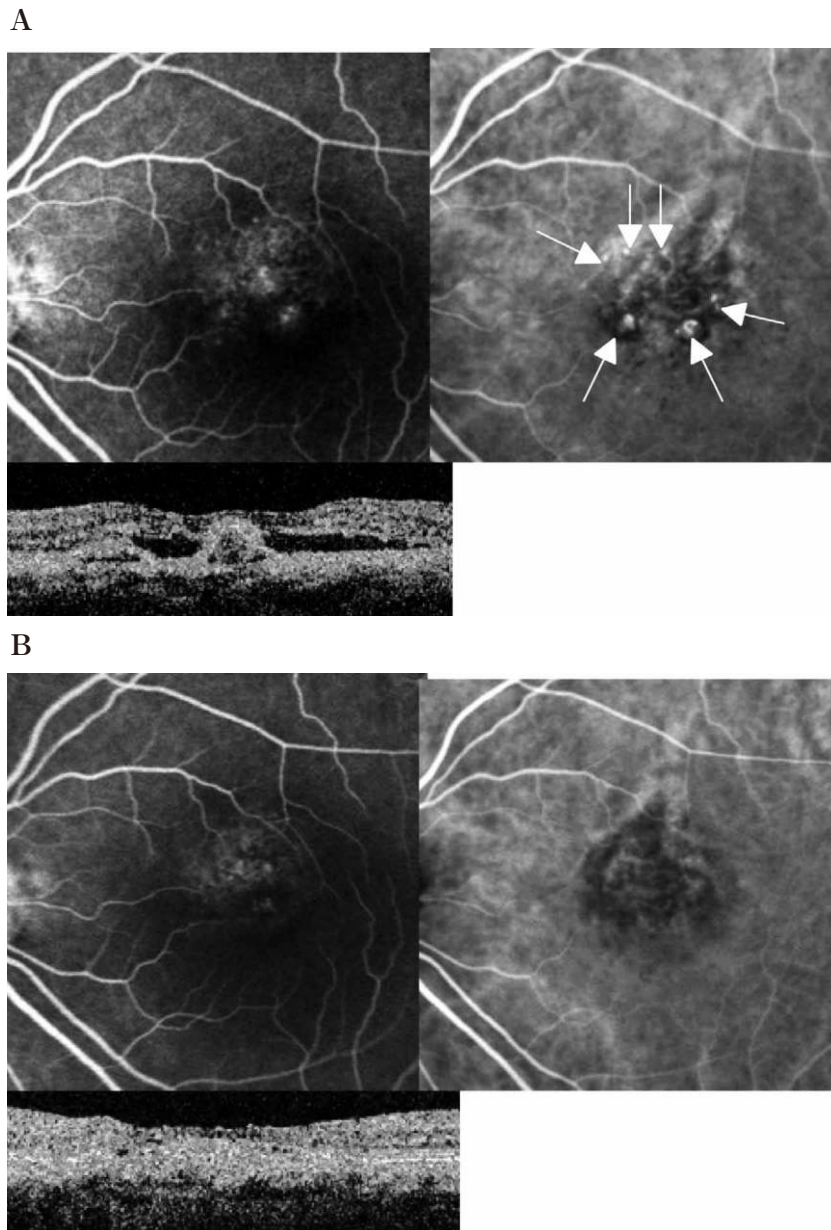


図 2 69 歳女性左眼.

A: 治療前, 1 型. 左上; フルオレセイン蛍光眼底造影写真. Occult 型新生血管からの色素漏出を認める. 右上; インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. 眼底の橙赤色隆起病巣に一致したポリープ状血管(矢印)と異常血管網がみられる. 下; 光干渉断層計写真. 網膜下液貯留と急峻な色素上皮隆起を認める. B: 光線力学的療法 6 か月後, 色素上皮下ドライ病巣. 左上; フルオレセイン蛍光眼底造影写真. 色素漏出は消失している. 右上; インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. ポリープ状血管は閉塞しているが異常血管網は開存している. 下; 光干渉断層計写真. 網膜下液は消失し, 色素上皮の不整な隆起がみられる.

なお, 1+2 型の 14 眼では治療前から増殖組織の一部に線維化と思われる検眼鏡所見がみられた.

2. 初回治療から 6 か月後の所見

1) OCT および検眼鏡所見

初回 PDT のみでドライ病巣になったのは, 1 型の 48 眼中 29 眼(60%), 1+2 型の 57 眼中 28 眼(49%)で, 両型に差はなかった($p=0.327$, χ^2 検定). 6 か月以内の再治療は 1 型の 6 眼(13%)に施行され, 内容は 2 回目 PDT 5 眼, レーザー光凝固 1 眼であった. 1+2 型では 10 眼(18%)に施行され, 内容は PDT 6 眼, PDT とト

リアムシノロンテノン嚢内注入の併用 2 眼, レーザー光凝固 1 眼, トリアムシノロンテノン嚢内注入 1 眼であった. 再治療例も含めると 1 型は 48 眼中 35 眼(73%)で, 1+2 型は 57 眼中 38 眼(67%)でドライ病巣となり, 両型に差はなかった($p=0.488$, χ^2 検定). 1 型の CNV は 23 眼中 17 眼(74%)が, PCV は 24 眼中 17 眼(71%)がドライ病巣になった($p=0.813$, χ^2 検定). 1+2 型の CNV は 42 眼中 29 眼(69%)が, PCV は 15 眼中 9 眼(60%)がドライ病巣になった($p=0.523$, χ^2 検定). なお, 萎縮性病巣は 1 型の 2 眼(CNV 1 眼, PCV 1 眼)と

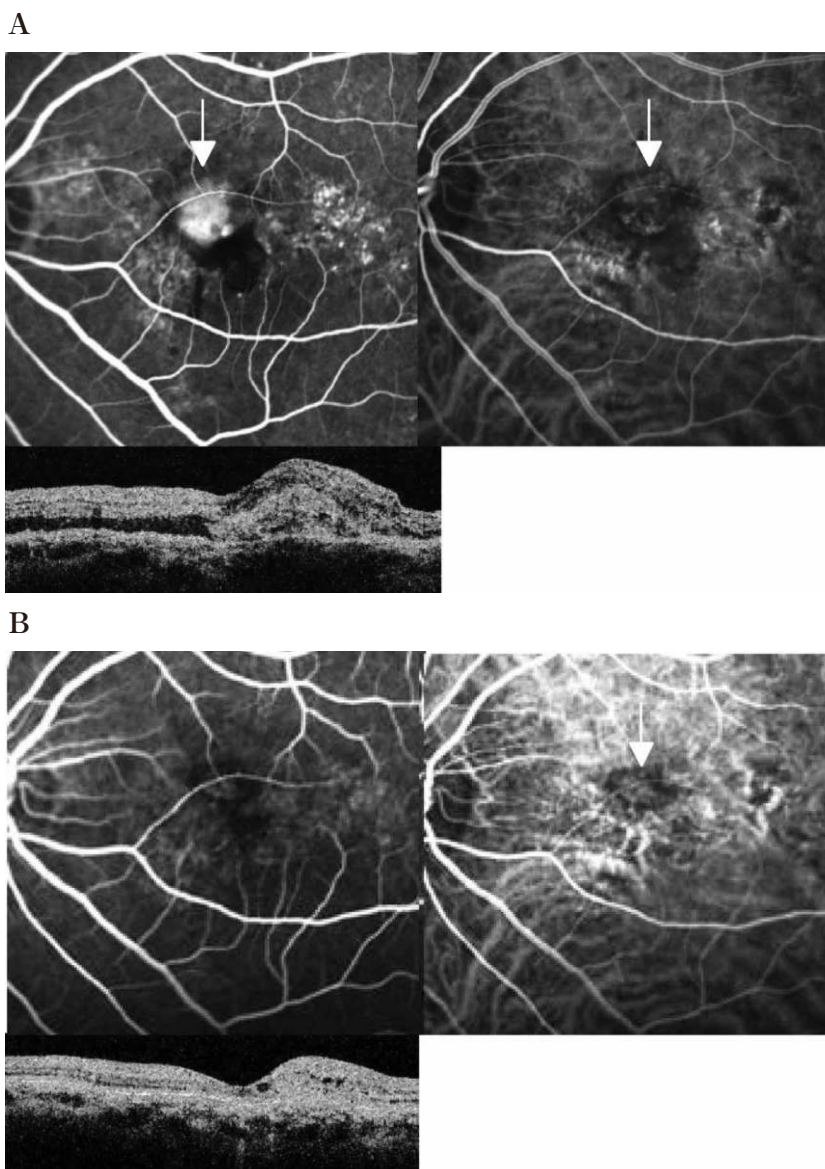


図 3 66 歳女性左眼.

A: 治療前. 1+2 型. 左上; フルオレセイン蛍光眼底造影写真. Classic 型新生血管 (矢印) からの蛍光色素漏出を認める. 右上; インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. 狭義の脈絡膜新生血管 (矢印) がみられる. 下; 光干渉断層計写真. 色素上皮層を越えて感覚網膜下に広がる増殖組織がみられ, 漿液性網膜剝離が広がる. B: 2 回目の光線力学的療法 6 か月後. 感覚網膜下ドライ病巣. 左上; フルオレセイン蛍光眼底造影写真. 増殖組織の組織染色がみられるが色素漏出はない. 右上; インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真. 増殖組織に血管網 (矢印) がみられる. 下; 光干渉断層計写真. 網膜下に増殖組織がみられるが, 漿液性網膜剝離はみられない. 網膜内の浮腫液貯留がわずかにみられる.

1+2 型の 1 眼 (PCV) にみられ, これら 3 眼は滲出性変化の消失したドライ病巣に含めた.

6 か月後には図 4 のごとく, 1 型の 31 眼 (CNV 15 眼, PCV 15 眼, 不明 1 眼) が色素上皮下ドライ病巣に, 2 眼 (CNV 1 眼, PCV 1 眼) が感覚網膜下ドライ病巣になり, 1+2 型の 6 眼 (CNV 3 眼, PCV 3 眼) が色素上皮下ドライ病巣に, 31 眼 (CNV 25 眼, PCV 6 眼) が感覚網膜下ドライ病巣になった. 1 型と 1+2 型で色素上皮下ドライ病巣と感覚網膜下ドライ病巣になる割合に有意差がみられた ($p=7.9 \times 10^{-11}$, χ^2 検定). CNV と PCV に分け

ても, 両者で色素上皮下ドライ病巣と感覚網膜下ドライ病巣になる割合に有意差がみられた ($p=0.012$, χ^2 検定) (図 5).

6 か月後まで滲出性変化が持続したのは 32 眼 (1 型 13 眼, 1+2 型 19 眼) であった. そのうち 1 型の 8 眼, 1+2 型の 17 眼が再治療を受けていた. 再治療内容は, 1 型は 2 回目 PDT 6 眼, PDT とトリウムシノロンテノン嚢内注入の併用 1 眼, レーザー光凝固 1 眼で, 1+2 型は PDT 10 眼, PDT とトリウムシノロンテノン嚢内注入の併用 4 眼, PDT とレーザー光凝固併用 1 眼, トリア

表 1 症例の内訳

	1 型	1+2 型	計	
男(眼)	39	41	80	
女(眼)	9	16	25	
計	48	57	105	
年齢(平均値±標準偏差)	70.6±8.1	69.9±8.9	70.2±8.5	
FA 所見 (眼)	Predominantly classic	4	22	26
	Minimally classic	0	15	15
	Occult with no classic	44	19	63
IA 所見 (眼)	CNV	23	42	65
	PCV	24	15	39
線維化あり(眼)	0	14	14	

FA：フルオレセイン蛍光眼底造影，IA：インドシアニングリーン蛍光眼底造影，CNV：狭義の脈絡膜新生血管，PCV：ポリープ状脈絡膜血管症。1+2型の1眼はFA施行せず。1型の1眼はIA施行せず。

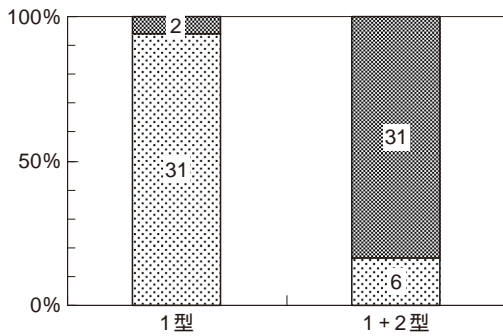


図 4 治療前病型と治療 6 か月後の色素上皮下および感覚網膜下ドライ病巣の割合。

■：感覚網膜下ドライ
 □：色素上皮下ドライ
 グラフ内の値は眼数。

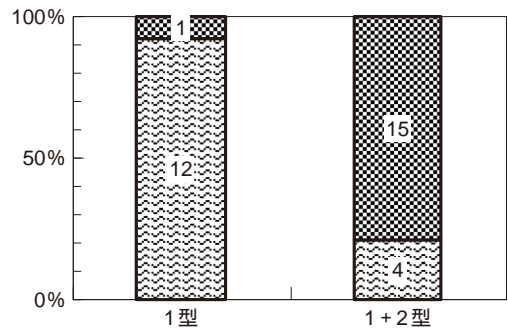


図 6 治療前病型と治療 6 か月後の色素上皮下および感覚網膜下ウエット病巣の割合。

■：感覚網膜下ウエット
 □：色素上皮下ウエット
 グラフ内の値は眼数。

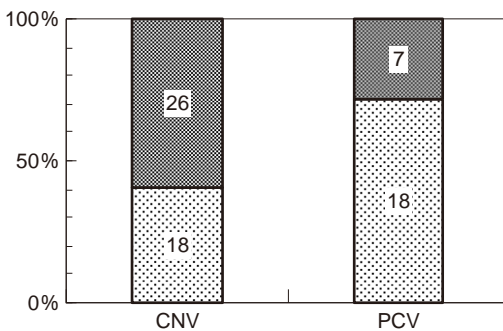


図 5 狭義の脈絡膜新生血管およびポリープ状脈絡膜血管における治療 6 か月後の色素上皮下および感覚網膜下ドライ病巣の割合。

CNV：狭義の脈絡膜新生血管，PCV：ポリープ状脈絡膜血管。

■：感覚網膜下ドライ
 □：色素上皮下ドライ
 グラフ内の値は眼数。

ムシノロンテノン嚢内注入 2 眼であった。6 か月後には図 6 のごとく、1 型の 12 眼 (CNV 5 眼、PCV 7 眼) が色素上皮下ウエット病巣に、1 眼 (CNV 1 眼) が感覚網膜下ウエット病巣になり、1+2 型の 4 眼 (CNV 3 眼、PCV 1 眼) が色素上皮下ウエット病巣に、15 眼 (CNV 10 眼、PCV 5 眼) が感覚網膜下ウエット病巣になった。1 型と 1+2 型で色素上皮下ウエット病巣と感覚網膜下ウエット病巣になる割合に有意差がみられた。(p=7.5×10⁻⁵, χ²検定)。しかし、CNV と PCV では色素上皮下ウエット病巣と感覚網膜下ウエット病巣になる割合に有意差はなかった。(p=0.280, χ²検定)

2) 蛍光造影所見

1 回の PDT で 6 か月後に色素上皮下ドライ病巣になった 31 眼について、治療 3 か月後の造影所見を検討した。FA の蛍光色素漏出消失 (図 1 B, 2 B) が 22 眼、

表 2 3 か月後のフルオレセインおよびインドシアニンググリーン蛍光眼底造影結果

A : 色素上皮下ドライ病巣				B : 感覚網膜下ドライ病巣					
	FA 所見	FA 所見		計		FA 所見	FA 所見		計
		漏出消失	漏出残存				漏出消失	漏出残存	
IA 所見	新生血管閉塞	12	2	14	IA 所見	新生血管閉塞	5	3	8
	新生血管開存	10	5	15		新生血管開存	1	14	15
計		22	7	29	計		6	17	23

表 3 3 か月後のフルオレセインおよびインドシアニンググリーン蛍光眼底造影結果

A : 狭義の脈絡膜新生血管				B : ポリープ状脈絡膜血管					
	FA 所見	FA 所見		計		FA 所見	FA 所見		計
		漏出消失	漏出残存				漏出消失	漏出残存	
IA 所見	新生血管閉塞	12	3	15	IA 所見	新生血管閉塞	5	12	17
	新生血管開存	5	2	7		新生血管開存	6	6	12
計		17	5	22	計		11	18	29

漏出残存が7眼(減少6眼, 持続1眼), 検査非施行が2眼で, IA で新生血管の全体閉塞が14眼, 一部または全体開存が15眼(図1B, 2B), 検査非施行が2眼であった。同じく, 6か月後に感覚網膜下ドライ病巣となった24眼では, FA の漏出消失(図3B)が6眼, 残存17眼(減少12眼, 持続5眼), 検査非施行1眼で, IA で全体閉塞が8眼, 一部または全体開存15眼(図3B), 検査非施行1眼であった。病巣ごとのFAの色素漏出の有無とIAの新生血管閉塞の有無を表2に示した。また, CNV と PCV のそれらを表3に示した。なお, 再治療を受けた41眼はすべて3か月後のFAで蛍光漏出がみられ, IA で新生血管網が観察された。

3) 視力変化

治療前の平均視力は1型が1+2型より良好であった($p=0.002$, t-test)(表4)。また, 1型の6か月後視力は治療前より良好で($p=0.002$, t-test), 1+2型では改善傾向はあるが有意差はなかった($p=0.061$, t-test)。視力の上昇または不変を視力維持とすると, 視力維持率は1型と1+2型で有意差はなかった($p=0.080$, χ^2 検定)。CNV と PCV の視力維持率も差はなかったが, 1+2型のCNVで低かった。

治療後病巣ごとの6か月後平均視力は, 色素上皮下ドライ病巣が感覚網膜下ドライ病巣より良好であった($p=0.00007$, t-test)。また, 色素上皮下ドライ病巣, 感覚網膜下ドライ病巣とも6か月後視力が治療前より良好であったが(色素上皮下ドライ病巣; $p=0.00005$, 感覚網膜下ドライ病巣; $p=0.050$, t-test), 視力維持率に有意差はなかった($p=0.175$, χ^2 検定)。色素上皮下ウエット病巣と感覚網膜下ウエット病巣の6か月後視力は,

感覚網膜下ウエット病巣の方が不良であった($p=0.039$, t-test)。ただし, 両型とも治療前と6か月後の間で差はなく(色素上皮下ウエット病巣; $p=0.280$, 感覚網膜下ウエット病巣; $p=0.261$, t-test), 視力維持率も有意差はなかった($p=0.070$, χ^2 検定)。

3. 初回治療から1年以上経過した例の最終所見

1) OCT および検眼鏡所見

99眼が12か月以上経過観察された。99眼の経過観察期間は12~43か月, 平均値±標準偏差: 23.9 ± 8.4 か月であった。

最終受診時までの形態変化を6か月後の病巣ごとに図7に記した。滲出性変化の再発が色素上皮下ドライ病巣の14眼(39%)と感覚網膜下ドライ病巣の14眼(44%)にみられた。一方, 色素上皮下ウエット病巣の2眼(15%)と感覚網膜下ウエット病巣の4眼(27%)は, その後に再治療を受けることなくドライ病巣になった。萎縮性病巣の3眼中2眼に滲出性変化の再発がみられ, 1眼は再度のPDT後に感覚網膜下ドライ病巣になり, 1眼は再治療を受けずウエット病巣となった。

再発時には再治療がなされ, 最終的に1型の44眼中34眼(77%), 1+2型の55眼中49眼(89%)がドライ病巣になり, 両型で有意差はなかった($p=0.112$, χ^2 検定)。1型のCNVは21眼中17眼(81%)が, PCVは22眼中16眼(73%)がドライ病巣になった($p=0.523$, χ^2 検定)。1+2型のCNVは40眼中35眼(88%)が, PCVは15眼中14眼(93%)がドライ病巣になった($p=0.537$, χ^2 検定)。1型の治療回数は1~7回で(図8A), 21眼(48%)が何らかの再治療を受け, 最終受診時までの平均治療回数は2.0回であった。1+2型の治療回数は1~5回で

表 4 6 か月後の視力

		治療前視力 (平均値±標準偏差)	6 か月後視力 (平均値±標準偏差)	視力上昇	視力不変	視力低下	視力維持率 [#] (%)
治療前形態 (眼数)	1 型 (48)	0.03~0.8 (0.26±0.47)	0.02~1.2 (0.34±0.40)	17	28	3	94
	1 型 CNV (23)	0.03~0.7 (0.22±0.43)	0.02~1.2 (0.26±0.33)	8	13	2	91
	1 型 PCV (24)	0.1 ~0.8 (0.30±0.53)	0.1 ~1.0 (0.43±0.53)	9	14	1	96
	1+2 型 (57)	0.01~0.6 (0.16±0.38)	0.01~0.8 (0.20±0.34)	21	26	10	82
	1+2 型 CNV (42)	0.01~0.6 (0.14±0.35)	0.01~1.2 (0.18±0.32)	17	16	9	79
	1+2 型 PCV (15)	0.06~0.5 (0.19±0.51)	0.08~1.0 (0.27±0.37)	4	10	1	93
6 か月後形 態(眼数)	色素上皮下ドライ 病巣 (37)	0.08~0.8 (0.31±0.53)	0.04~1.2 (0.48±0.48)	18	17	2	95
	感覚網膜下ドライ 病巣 (33)	0.01~0.6 (0.14±0.36)	0.02~1.2 (0.19±0.35)	11	17	5	85
	萎縮性ドライ病巣 (3)	0.03 → 0.08 → 0.4 →	0.02 0.3 0.8	2	1	0	100
	色素上皮下ウエツ ト病巣 (16)	0.02~0.6 (0.21±0.28)	0.04~0.6 (0.24±0.45)	3	12	1	94
	感覚網膜下ウエツ ト病巣 (16)	0.04~0.5 (0.16±0.51)	0.01~0.5 (0.12±0.38)	4	7	5	69

[#]: 視力の上昇または不変を視力維持とした。平均視力は対数視力を少数に変換したものである。*: 統計学的有意差あり。

(図 8 B), 37 眼 (67%) が再治療を受け, 平均治療回数は 2.2 回であった。

ドライ病巣のタイプは図 9 のように, 1 型は色素上皮下ドライ病巣になる割合が高く, 1+2 型は感覚網膜下ドライ病巣になる割合が高く, 両者に有意差がみられた。($p=1.06 \times 10^{-10}$, χ^2 検定)。CNV は 17 眼が色素上皮下ドライ病巣になり, 34 眼が感覚網膜下ドライ病巣になった。PCV ではそれぞれ 15 眼と 14 眼で, 両者で色素上皮下ドライ病巣と感覚網膜下ドライ病巣になる割合に有意な差はなかった ($p=0.107$, χ^2 検定)。滲出性変化の残存病巣も 1+2 型は感覚網膜下ウエツト病巣になる割合が高かった (図 10) ($p=0.002$, χ^2 検定)。

2) 視力変化

治療前視力と最終受診時視力を比べると, 1 型は上昇 18 眼, 不変 19 眼, 低下 7 眼, 1+2 型は上昇 20 眼, 不変 19 眼, 低下 16 眼で, 視力維持率は 1 型が 84%, 1+2 型が 71% であった ($p=0.122$, χ^2 検定)。1 型と 1+2 型について, 病巣ごとの 6 か月後と最終受診時視力および視力維持率を表 5 にまとめた。

IV 考 按

本研究では, 50 歳以上で特徴的眼底所見と FA の脈

絡膜新生血管像を有する場合を加齢黄斑変性と診断した。ただし, 網膜内血管腫状増殖¹¹⁾は新生血管初発部位が通常の脈絡膜新生血管とは異なり, vascularized pigment epithelial detachment¹⁰⁾, hemorrhagic pigment epithelial detachment¹⁰⁾は新生血管存在範囲の診断が難しく新生血管全体を治療するという同一条件が満たされない可能性があるため, 対象から除外した。PCV は IA で CNV と異なる所見を示し¹²⁾, CNV と区別して加齢黄斑変性に含めないとの考え方がある。しかし, CNV と PCV が病因論的に異なるか否かの結論は得られていないので, 本研究では上記の診断法に従って PCV も対象に含めた。ただし, CNV と PCV で PDT 効果が異なるとの報告があること¹³⁾¹⁴⁾, 両者の違いが結果に影響した可能性もあるため, CNV と PCV に分けた検討も加えた。

Gass⁹⁾は病理組織学的検討から脈絡膜新生血管を, 新生血管が網膜色素上皮層下にとどまるタイプ 1 と, 新生血管が色素上皮層を越えて感覚網膜下に伸展するタイプ 2 に分類した。一般的には FA の classic 型はタイプ 2 で, occult 型はタイプ 1 と考えられるが, この関係は必ずしもすべてに当てはまらない。そこで, 本研究では病巣の立体的観察と, OCT でも新生血管が色素上皮層を

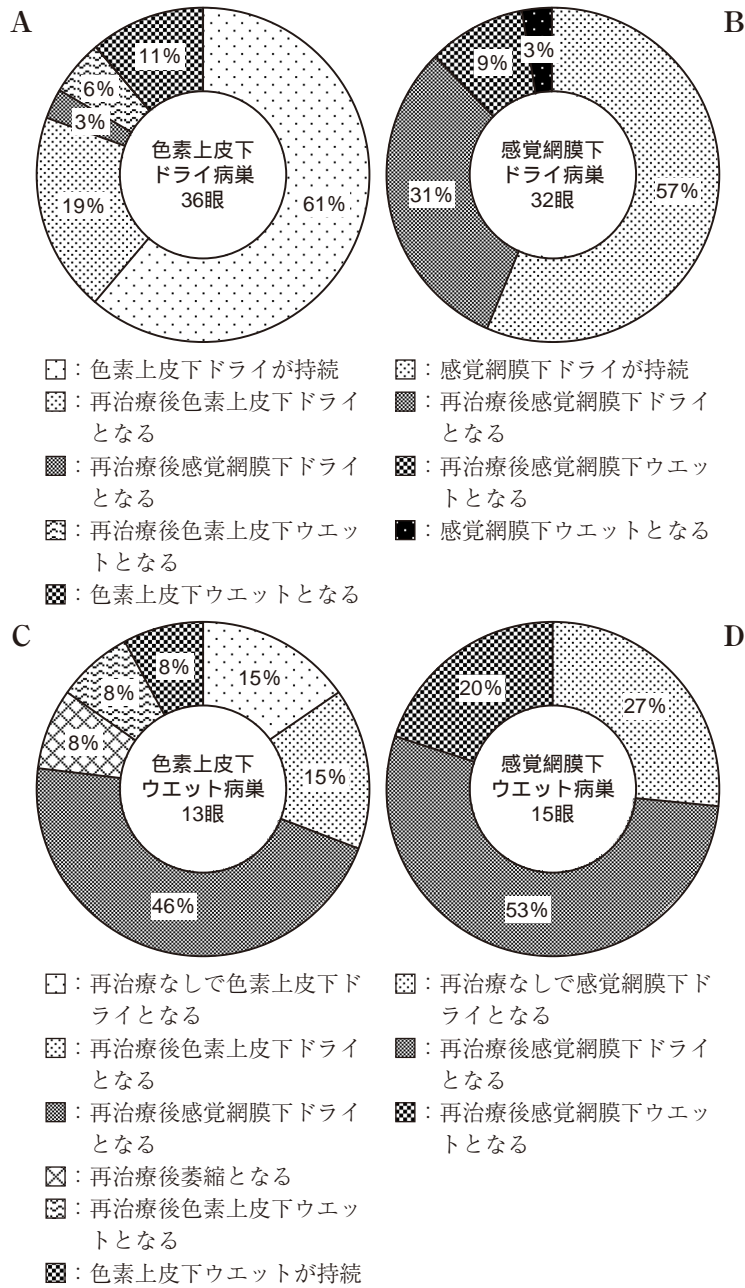


図 7 治療 6 か月後病巣ごとの最終受診時までの経過と最終病型.

A: 色素上皮下ドライ病巣, B: 感覚網膜下ドライ病巣, C: 色素上皮下ウエット病巣, D: 感覚網膜下ウエット病巣.

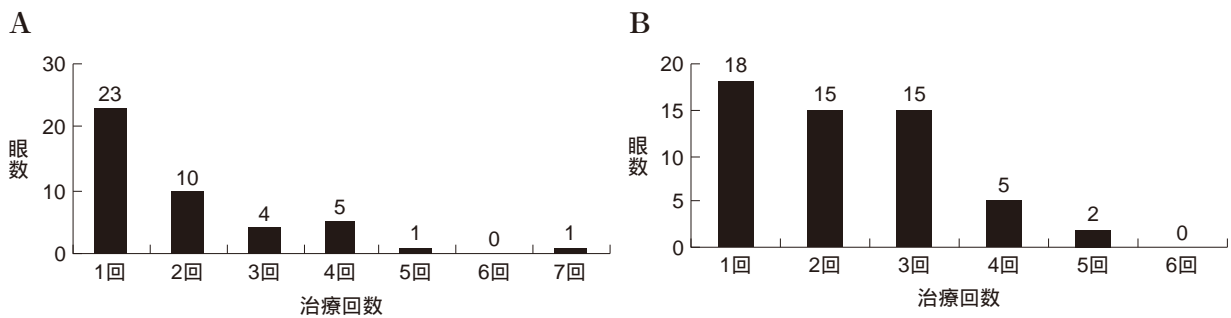


図 8 12 か月以上経過観察例の最終受診時までの治療回数.

A: 1型, B: 1+2型.

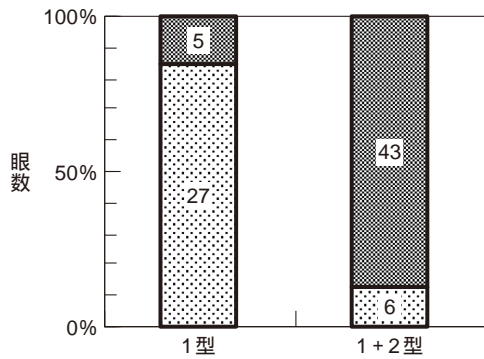


図9 12か月以上経過観察例の治療前病型と最終受診時の色素上皮下および感覚網膜下ドライ病巣の割合。

■：感覚網膜下ドライ
 □：色素上皮下ドライ
 グラフ内の値は眼数。

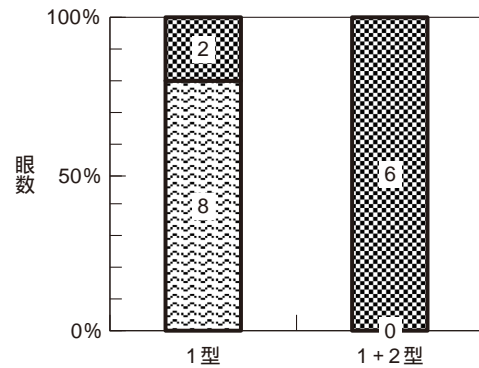


図10 12か月以上経過観察例の治療前病型と最終受診時の色素上皮下および感覚網膜下ウエット病巣の割合。

■：感覚網膜下ウエット
 □：色素上皮下ウエット
 グラフ内の値は眼数。

越えるか否かを判断し、FAのoccult with no classic病巣が検眼鏡とOCTで色素上皮下と判断されれば1型、predominantly classic, minimally classic病巣が検眼鏡とOCTで感覚網膜下に伸展すると判断されれば1+2型として術前病型を分類した。3つの所見に整合性がない場合は2つの所見の合致する型とした。実際、表1のようにclassicを含む41眼中4眼は1型と判定され、occult with no classicの63眼中19眼は1+2型と判定された。この分類方法には問題がある。細隙灯顕微鏡観察とFA読影には検者の主観が入り、細隙灯顕微鏡観察では網膜下出血や網膜浮腫の強い部位での診断が難しい。また、使用したOCTの解像度では色素上皮細胞が必ずしも明瞭ではなく、色素上皮細胞が増殖組織全体を覆うか否かが不確かである。以上から、治療前の病巣診断には不正確さが残り、臨床的に病理学的概念を加味した分類を行うにはさらなる診断技術の向上が要求される。

治療後病巣はまず滲出性変化の有無で分類した。その際、FAの蛍光色素漏出と組織染色の区別に客観性を欠くので¹⁵⁾、FAで色素漏出があると判定されても、検眼鏡とOCTにて網膜浮腫や漿液性網膜剝離のない場合は滲出性変化がないと判断した。次に、ドライ病巣を色素上皮下ドライ病巣、感覚網膜下ドライ病巣、萎縮性病巣の3つに分類したが、この判定は術前の病型分類よりも正確性が高いと考えた。なぜなら、線維化した感覚網膜下増殖組織は、特徴的な色調と性状から検眼鏡で比較的容易に判定できるし、OCTでも厚みのある高反射病巣として描出される⁷⁾。また、滲出液や出血がないのでOCTで色素上皮層の観察が比較的容易なためである。萎縮巣は特徴的な脱色素病巣として観察され、診断は容易である。ただし、萎縮性病巣では一部に色素上皮下ドライ病巣や線維性病巣を含んでいたが、萎縮範囲が広い場合に限って萎縮性病巣とした。6か月後に萎縮性病巣と判定されたのは3眼のみであり、1回のPDTでは萎

縮には至りにくいと考えられた。

1型の13%、1+2型の18%で再治療を要したものの、両型とも約7割の症例で治療開始6か月後には滲出性変化が消失したが、その後、平均経過期間24か月の間に約4割で滲出性変化が再発することが分かった。この成績は1型と1+2型およびPCVとCNVの間で差はなかった。一方、6か月後に滲出性変化があっても、その後、再治療を受けずに自然にドライ化する例が少数ながらみられ、再治療の判断には慎重さを要する。最終的には、再治療を行うと1型の77%、1+2型の89%で滲出性変化が消退して形態的沈静化が得られたわけで、PDTの有効性を示す結果と考えた。ただし、再治療は再発時の状態に応じて、PDT単独ではなくトリムシノロンテノン嚢内注入やレーザー光凝固などを組み合わせた。したがって、結果のすべてがPDT単独の効果とはいえない。PDT効果の検証にはPDT単独治療を繰り返すのが望ましいが、単独治療による高い再発率^{1)~4)}やトリムシノロン併用効果¹⁶⁾が検討されている現在、PDT単独に固執することは臨床的に不相当であると考えた。

今回の検討で最も興味深い結果として、術前病巣形態により沈静化病巣の形態に明らかな違いがみられ、1型は色素上皮下ドライ病巣に、1+2型は感覚網膜下ドライ病巣になりやすかったことがあげられる。つまり、治療前に新生血管が色素上皮層下にとどまる病巣は、治療後も新生血管が色素上皮層を越えることなく沈静化され、治療前に既に色素上皮層を越えていた病巣では、治療後新生血管が感覚網膜下に広がる線維性瘢痕組織になりやすく、この結果は治療6か月後および最終受診時の両方で確認された(図4, 9)。PCVがCNVより色素上皮下ドライ病巣になりやすかったのは、PCVはCNVより1型を示す比率が高かったためと考えた(表1)。また、滲出性変化残存例でも、1型は病巣が色素上皮下に

表 5 病巣形態と視力

治療前病型(眼数) 視力	6 か月後病巣 (眼数)	6 か月後視力 (平均値±標準偏差)	6 か月後視力維 持率/実数*	最終病巣 (眼数)	最終視力 (平均値±標準偏差)	最終視力維持 率/実数*
1 型 (48)	色素上皮下ド ライ (31)	0.04~1.2 (0.44±0.47)	94%	色素上皮下ド ライ (27)	0.04~1.2 (0.45±0.44)	93%
	感覚網膜下ド ライ (2)	0.08, 0.5	不変 2	感覚網膜下ド ライ (5)	0.08~0.4 (0.15±0.54)	40%
	色素上皮下ウ エット (12)	0.09~0.6 (0.26±0.48)	100%	色素上皮下ウ エット (8)	0.02~1.2 (0.23±0.28)	88%
	感覚網膜下ウ エット (1)	0.07	低下 1	感覚網膜下ウ エット (2)	0.05, 0.1	不変 1, 低下 1
	萎縮 (2)	0.02, 0.8	上昇 1, 不変 1	萎縮 (2)	0.08, 0.7	上昇 2
1+2 型 (57)	色素上皮下ド ライ (6)	0.5 ~1.2 (0.78±0.72)	100%	色素上皮下ド ライ (6)	0.3 ~1.0 (0.56±0.58)	83%
	感覚網膜下ド ライ (31)	0.02~1.2 (0.19±0.34)	84%	感覚網膜下ド ライ (43)	0.02~1.2 (0.15±0.36)	70%
	色素上皮下ウ エット (4)	0.04, 0.2, 0.3, 0.4	上昇 1, 不変 2, 低下 1	色素上皮下ウ エット (0)	—	—
	感覚網膜下ウ エット (15)	0.01~0.5 (0.12±0.37)	73%	感覚網膜下ウ エット (6)	0.06~0.3 (0.12±0.56)	67%
	萎縮 (1)	0.3	上昇 1	萎縮 (0)	—	—

* : 眼数が少ない場合は実際の視力変化数を記載した。

とどまる色素上皮下ウエット病巣になりやすいことが分かった(図 6, 10)。この結果と次の蛍光造影結果をあわせて PDT の作用機序について後述する。

3 か月後の蛍光造影所見で、色素上皮下ドライ病巣の 24%、感覚網膜下ドライ病巣の 74% に FA の色素漏出があると判断された理由については、実際に多少の漏出が残っていても検眼鏡と OCT で捉えられる滲出性変化は消失するのか、前述のように FA 読影上の問題から実際は漏出がないものをありと判断した可能性¹⁵⁾が考えられる。特に、感覚網膜下ドライ病巣で漏出残存率が高いのは組織染色と漏出の区別がつきにくいためと思われた。IA で新生血管の状態を観察すると、色素上皮下ドライ病巣で FA の色素漏出消失例の約半数で新生血管網が観察された。すなわち、色素上皮下に新生血管が開存していても、FA の漏出がなく滲出性変化が消退することが分かった。また、感覚網膜下ドライ病巣の 65% に新生血管網が描出されたことから、血管が残存しても増殖組織の線維化が進めば滲出性変化が軽減するものと考えた。一方、PCV では PDT 後にポリープ状部分は閉塞しても異常血管網は残存しやすい。今回の検討で残存していた新生血管も PCV の異常血管網である可能性がある。しかし、表 3 に示すように CNV と PCV 双方に残存血管がみられたことから、残存血管は PCV の異常血管網だけでなく狭義の脈絡膜新生血管もあると考えた。

以上の形態変化と造影結果から、PDT による新生血管の沈静化機序を推察した。1 型の新生血管が PDT でいったん閉塞すると、炎症細胞浸潤は収まり網膜下液は吸収される。柵機能を持たない病的網膜色素上皮細胞は

PDT で壊死し、健全な色素上皮細胞が新生血管を覆うと、その後、IA でみられた新生血管の再疎通または再発があっても色素上皮の柵機能によって滲出性変化のない状態が維持される(図 11 A)。このように IA で新生血管が確認されても FA で漏出のない例は PDT を行っていない症例でも経験し、視力が長期間維持されることが多い。一方、1+2 型では 2 型部分が小さければ色素上皮による囲い込みもあるが¹⁷⁾、ある程度の大きさでは色素上皮が囲い込めない。その場合、新生血管と感覚網膜が接すると、まだ不明の生体反応により線維化が進行して瘢痕組織が形成され、滲出性変化が消退するのではないかと考えた(図 11 B)。ただし、以上はあくまでも仮説である。

視力をみると、術前平均視力は 1 型が 1+2 型より良好で、6 か月後視力も色素上皮下ドライ病巣が感覚網膜下ドライ病巣より良好であった(表 4)。12 か月以上の経過観察例でも 1 型から最終的に色素上皮下ドライ病巣になった例は、比較的良好な視力が最終受診時まで維持された(表 5)。一方、感覚網膜下ドライ病巣は色素上皮下ドライ病巣より視力が不良であるとともに、最終受診時の視力維持率が 6 か月後より低下していた。これは瘢痕組織により網膜機能が徐々に低下するためと考えた。ただし、比較的小さな瘢痕組織が中心窩から外れた部位に形成された症例では視力は良好だったが、多くの場合は中心窩下に位置した。例数は少ないが、1+2 型から色素上皮下ドライ病巣になった 6 例(CNV 3 例, PCV 3 例)の視力予後が良かった。この理由として、感覚網膜下の CNV が治療後に色素上皮で覆われる程度の小さなものであったか、PCV では 2 型と判断された部位が本

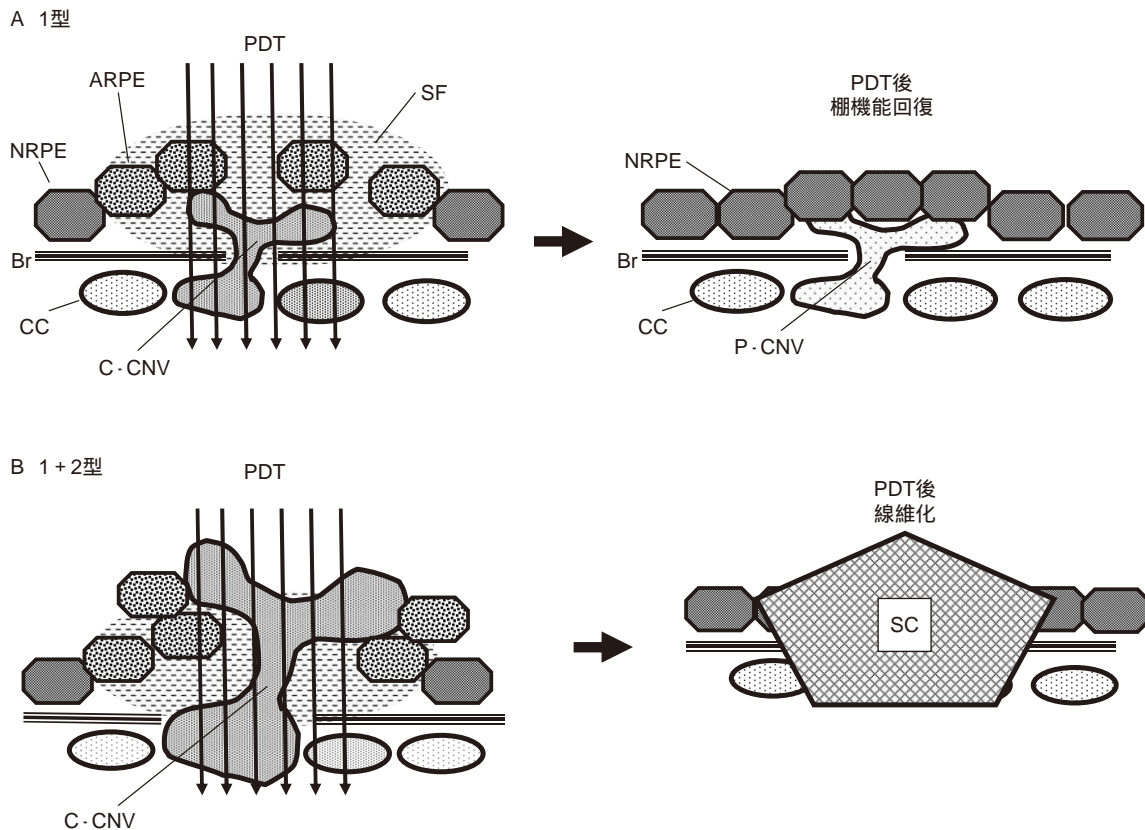


図 11 光線力学的療法による新生血管の沈静化機序。

A : 1 型の場合. 左図 : 光線力学的療法で新生血管が閉塞し, その周囲の柵機能を持たない色素上皮細胞も障害される. 右図 : 滲出液は吸収され, 柵機能を有する色素上皮細胞が病巣を覆う. その後, 新生血管が再疎通または再発しても, 色素上皮細胞の柵機能により滲出性変化のない状態が維持される. B : 1+2 型の場合. 左図 : 光線力学的療法で新生血管が閉塞する. 右図 : 滲出液は吸収され, 線維化の進行により線維性瘢痕組織が形成される.

NRPE : 柵機能を有する健常な色素上皮細胞, ARPE : 柵機能を持たない病的色素上皮細胞, PDT : 光線力学的療法, C-CNV : 閉塞した脈絡膜新生血管, P-CNV : 開存した脈絡膜新生血管, CC : 脈絡膜毛細血管, Br : Bruch 膜, SF : 網膜下液, SC : 線維性瘢痕組織.

当は新生血管ではなくフィブリンの析出¹⁸⁾であった可能性があげられる. 以上から, 病巣が色素上皮下にとどまる方が感覚網膜下に広がる場合より視力が良いといえる. また, ウエット病巣の6か月後の視力は, 視力維持率だけみるとドライ病巣と変わらないが, 平均視力は改善していない. したがって, 視力改善を得るには滲出性変化の消退が重要となる. PCV と CNV についてみると, 視力維持率の差はないが術前術後視力とも PCV が CNV より良好で(表4), これは他の報告¹⁴⁾と同様であった. 以上から考えると, より良い視力を得るには1型の状態で治療を行い, 色素上皮下ドライ病巣に至らせることが望ましい. 1+2型が1型から進展するとすれば, 1+2型に進行する前に病気を発見してPDTを施行する方が, 進行してから行うより良好な視力を得られる可能性があるといえる.

本研究から, 治療前の病巣形態によって治療後の形態に特徴があることが分かった. また, 新生血管が色素上皮層を越えない1型の段階でPDTを行い, 色素上皮下

ドライ病巣に至らせることが良好な視力を得るために重要であることが分かった. これらの結果は患者の治療にあたって予後を推測しながら行うのに役立つ情報であると考えた.

最後に本研究の問題点を述べる. 治療前病巣を Gass の病理学的概念⁹⁾に従って分類するには, 現在の診断技術では前述のように精度的問題がある. また, 今回の分類は著者の一人(AO)が行ったもので, 最終所見を伏せたうえで第三者が判定したのではないことから判定法としては不備がある. また, 検討は診療記録を調べたもので前向き研究ではない. したがって今回の結果は, より精度の高い臨床診断技術が開発された段階で再検討する必要がある.

文 献

- 1) Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group : Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neo-

- vascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 119 : 198—207, 2001.
- 2) **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 3. *Arch Ophthalmol* 120 : 1443—1454, 2002.
 - 3) **Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group** : Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 131 : 541—560, 2001.
 - 4) **Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group** : Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 123 : 448—457, 2005.
 - 5) **The Japanese Age-related Macular Degeneration Trial 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.
 - 6) 尾花 明, 郷渡有子, 永瀬康規 : 光線力学療法を施行した滲出型加齢黄斑変性の臨床経過. *臨眼* 60 : 461—466, 2006.
 - 7) **Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, Puliafito CA** : Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 134 : 566—576, 2002.
 - 8) **Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups** : Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin. Fluorescein Angiographic Guidelines for Evaluation and Treatment-TAP and VIP Report No.2. *Arch Ophthalmol* 121 : 1253—1268, 2003.
 - 9) **Gass JDM** : Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 118 : 285—298, 1994.
 - 10) **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.
 - 11) **Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-CH, Slakter J**, et al : Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21 : 416—434, 2001.
 - 12) 日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会 : ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準. *日眼会誌* 109 : 417—427, 2005.
 - 13) **Chan WM, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y**, et al : Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy. One-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 111 : 1576—1584, 2004.
 - 14) **Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y**, et al : One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 115 : 141—146, 2008.
 - 15) **van Velthoven ME, de Smet, Schlingemann RO, Magnani M, Verbraak FD** : Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 1119—1123, 2006.
 - 16) **Augustin AJ, Schmidt-EU** : Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113 : 14—22, 2006.
 - 17) **Miller H, Miller B, Ryan SJ** : The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 1644—1652, 1986.
 - 18) **Tamura H, Tsujikawa A, Ohtani A, Gotoh N, Sasahara M, Kameda T**, et al : Polypoidal choroidal vasculopathy appearing as classic choroidal neovascularisation on fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 91 : 1152—1159, 2007.
-