

加齢黄斑変性に対する光線力学的療法後の硝子体出血の特徴と術後経過

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: 加齢黄斑変性(AMD)に対する光線力学的療法(PDT)後の硝子体出血を来した症例の特徴とその後の経過について検討した。

対象と方法: 対象は AMD に対し PDT を施行した 690 例 718 眼のうち, PDT 後硝子体出血を来し, 硝子体手術を施行した 12 例 12 眼(全体の 1.7%)。その特徴, 経過をレトロスペクティブに検討した。

結果: ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)が 8 眼(67%)と多く, うち 6 眼ではぶどうの房状ポリープの形態を示していた。初回の病変最大直径(GLD)は平均 4,533 μm で全症例の平均と比較して有意に大きかった。

硝子体手術後も脈絡膜新生血管の活動性が残り PDT を再施行したものは 5 眼, 再出血を来して再手術を実施したものは 3 眼あった。

結論: PDT 後に硝子体出血を来す症例の特徴として PCV や GLD の大きなものがあった。硝子体手術後, 活動性が残り再治療を必要とする症例も存在するため慎重な経過観察を要する。(日眼会誌 113: 498—504, 2009)

キーワード: 加齢黄斑変性, 光線力学的療法, ポリープ状脈絡膜血管症, 硝子体出血, 硝子体手術

Clinical Features of Vitreous Hemorrhage after Photodynamic Therapy for Age-related Macular Degeneration

Tetsuo Ogino, Muneyasu Takeda, Hiroko Imaizumi and Utako Okushiba

Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital

Abstract

Purpose: To study the clinical features of vitreous hemorrhage (VH) after photodynamic therapy (PDT) for age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Twelve patients (12 eyes: 1.7% of the 718 eyes on which PDT was performed) who had vitrectomy due to massive VH after PDT for AMD were studied. Their medical records were reviewed and courses and characteristics were studied.

Results: Eight eyes (67%) were diagnosed as polypoidal choroidal vasculopathy and 7 eyes showed multiple clusters of grape-like lesions. Average greatest linear dimension (GLD) was 4533 μm , larger than common AMD. After vitrectomy, some cases retained choroidal neovascularization. Five eyes had

another PDT and 3 eyes had a second vitrectomy due to recurrent vitreous hemorrhage.

Conclusions: Both PCV and a large GLD are risk factors for a massive vitreous hemorrhage after PDT therapy for AMD. As many cases retain choroidal neovascularization many patients require additional treatment. Continued observation after vitrectomy is essential.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113: 498—504, 2009)

Key words: Age-related macular degeneration, Photodynamic therapy, Polypoidal choroidal vasculopathy, Vitreous hemorrhage, Vitreous surgery

I 緒 言

2004 年 5 月より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, バルテポルフィン(ビスダイン[®])と半導体レーザーとを用いた光線力学的療法(photodynamic

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 20 年 4 月 17 日受付, 平成 20 年 11 月 12 日改訂受理)

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

(Received April 17, 2008 and accepted in revised form November 12, 2008)

表 1 硝子体出血を来した症例の背景

症例	年齢	性	タイプ	FA 所見	IA 所見	最終 PDT から出血の期間	全身合併症	抗凝固剤
1	82	男	PCV	MC	ぶどうの房状	6 か月	HT, 不整脈	-
2	65	女	PCV	MC	瘤状	4 か月	HT, DM, HL	-
3	71	男	PCV	O	ぶどうの房状	3 か月	HT	-
4	71	男	PCV	O	ぶどうの房状	12 か月	なし	-
5	79	男	PCV	O	ぶどうの房状	3 か月	HT, DM	-
6	63	男	PCV	O	瘤状	25 か月	HT, DM, HL	-
7	71	男	PCV	O	ぶどうの房状	1 か月	HT, 心疾患	+
8	70	女	PCV	O	ぶどうの房状	2 か月	HT, 心疾患	-
9	75	女	狭義 AMD	PC		3 か月	HT, HL	-
10	60	女	狭義 AMD	PC		2 か月	なし	-
11	79	男	狭義 AMD	MC		1 週間	HT	-
12	76	女	狭義 AMD	O		2 か月	HT	-

FA : fluorescein angiography (フルオレセイン蛍光眼底造影), IA : indocyanine green angiography (インドシアニングリーン蛍光眼底造影), PCV : polypoidal choroidal vasculopathy (ポリリーブ状脈絡膜血管症), AMD : age-related macular degeneration (加齢黄斑変性), MC : Minimally classic, O : Occult, PC : Predominantly classic, HT : 高血圧, DM : 糖尿病, HL : 高脂血症

therapy : PDT) が開始され, 約 4 年が経過した. PDT が開始されて以来, 国内外で多くの成績が報告^{1)~15)}されており, その有効性が示されている. 一方で PDT 後の高度な硝子体出血による視力低下例は数 % 存在するのが現状であり, PDT の視力経過不良因子としても知られている^{10)~13)}. しかし, その原因や予後について明確にされていない.

今回我々は, AMD に対する PDT 後の硝子体出血の特徴とその後の経過について検討した.

II 対象と方法

対象は 2004 年 5 月~2007 年 12 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 690 例 718 眼のうち, PDT 後硝子体出血を来し, 硝子体出血が約 1~3 か月の間退かなかつたり, 出血性網膜剥離を合併したため, 硝子体手術を施行した 12 例 12 眼 (硝子体出血群 : PDT 施行眼全体の 1.7%) である. 男性 7 眼, 女性 5 眼で年齢は 60~82 (71.8±6.8 : 平均値±標準偏差) 歳であった. 対象症例の内訳は表 1 に示した.

手術方法としては 20 ゲージもしくは 25 ゲージ 3 ポートシステムによる経毛様体扁平部硝子体切除術を施行した. 硝子体出血のみで後極部内の限局性の網膜剥離の場合, 出血のみ除去し, 後極部を越える広範囲な出血性網膜剥離の場合は網膜下出血をできるだけ吸引除去し, シリコンオイルで置換し手術を終了している (6 眼/全体の 50%) (表 1). 1 例 (症例 12) では組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) を網膜下へ注入し, パーフルオロカーボンにより網膜下出血の圧出も施行している. 他に併用術式として水晶体乳化吸引術+眼内レンズ挿入術を 11 眼 (92% ; 症例 1 以外全例) に施行した. 硝子体手術後経過観察期間は 8~15 か月 (平均 9.2 か月) であつた.

表 2 全症例と硝子体出血を来した症例の比較

		全症例	硝子体出血の症例
眼数		718 眼	12 眼
病型	狭義 AMD	406 (57%)	4 (33%)
	PCV	267 (37%)	8 (67%)
	RAP	45 (6%)	0 (0%)
FA 分類	Predominantly classic	111 (15%)	2 (17%)
	Minimally classic	315 (44%)	3 (25%)
	Occult	292 (41%)	7 (58%)
平均 GLD (μm)		4,533	3,094

GLD : greatest linear dimension (病変最大直径), RAP : retinal angiomatous proliferation (網膜血管腫様増殖).

た.

全例で PDT 前, PDT 後 3 か月ごとにフルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography, 以下 FA), インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography, 以下 IA), 光干渉断層計検査 (optical coherence tomography, 以下 OCT) を施行した.

以上対象症例について硝子体手術時の病型, PDT 施行回数, 術式, 手術前後から最終受診時の視力, 全身合併症, 再発の有無などをレトロスペクティブに検討した. 有意差検定として平均値には Mann-Whitney U 検定, 比率には χ^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

硝子体出血を来した症例のまとめについて表 1 に示した. AMD をポリリーブ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy : PCV), 網膜血管腫様増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP), その他の AMD (狭義 AMD) に分類すると, PCV が 12 眼中 8 眼 (67%) で狭義

表 3 硝子体出血を来した症例の経過と術中所見

症例	初回 GLD (μm)	視力			術中所見	SO	再出血	PDT 施行回数	
		VH 前	VH 時	最終				術前	術後
1	4,000	0.2	0.02	0.07				2	0
2	5,000	0.05	手動弁	0.03	RD+	SO 抜去	+	1	0
3	3,500	0.1	光覚弁	0.03				2	3
4	6,100	0.07	手動弁	0.03	RD+	SO 抜去	+	1	1
5	4,000	0.1	手動弁	0.09				2	2
6	3,800	0.3	0.03	0.07	total RD+	SO+	+	2	0
7	5,200	0.1	手動弁	0.08				6	0
8	6,100	0.06	0.01	0.04				2	4
9	3,100	0.1	0.01	手動弁	RD+	SO+		1	0
10	4,000	0.05	0.01	0.03				1	2
11	5,800	0.3	0.02	0.09	totalRD+	SO 抜去		1	0
12	3,800	0.01	0.01	0.02	RD+	SO 抜去		1	0

VH : vitreous hemorrhage (硝子体出血), RD : 後極部を越える広範囲な網膜剥離, total RD : 黄斑部脈絡膜新生血管の部分を除いた網膜全剥離, SO : silicone oil (シリコンオイル), 再出血 : 硝子体手術後, 硝子体出血の再発. 3 例とも広範囲網膜剥離を伴っていた.

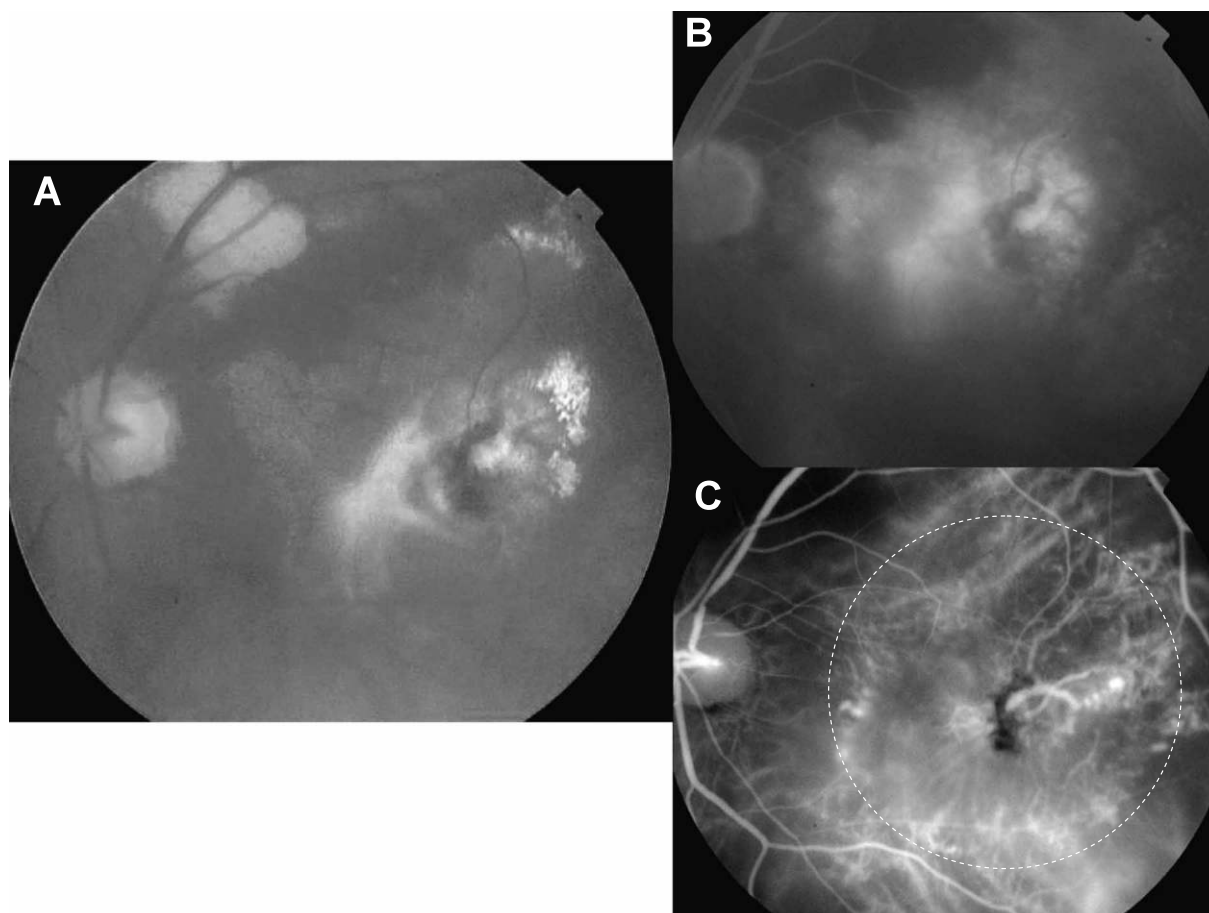


図 1 代表症例の初診時所見. 症例は 71 歳男性 (症例 4).

- A : 左眼眼底写真. 中心窩下脈絡膜新生血管, 血管アーケードを越える網膜下出血, 網膜下滲出物を認めた.
- B : フルオレセイン蛍光眼底造影写真 (FA) 後期 (12 分 7 秒). 脈絡膜新生血管からの蛍光漏出と嚢胞様黄斑浮腫を認める.
- C : インドシアニングリーン蛍光眼底造影写真 (IA) 初期 (0 分 47 秒). 黄斑部を含んで約 4 乳頭径大のぶどうの房状のポリープ状病巣を認める. 点線 : 病変最大直径.

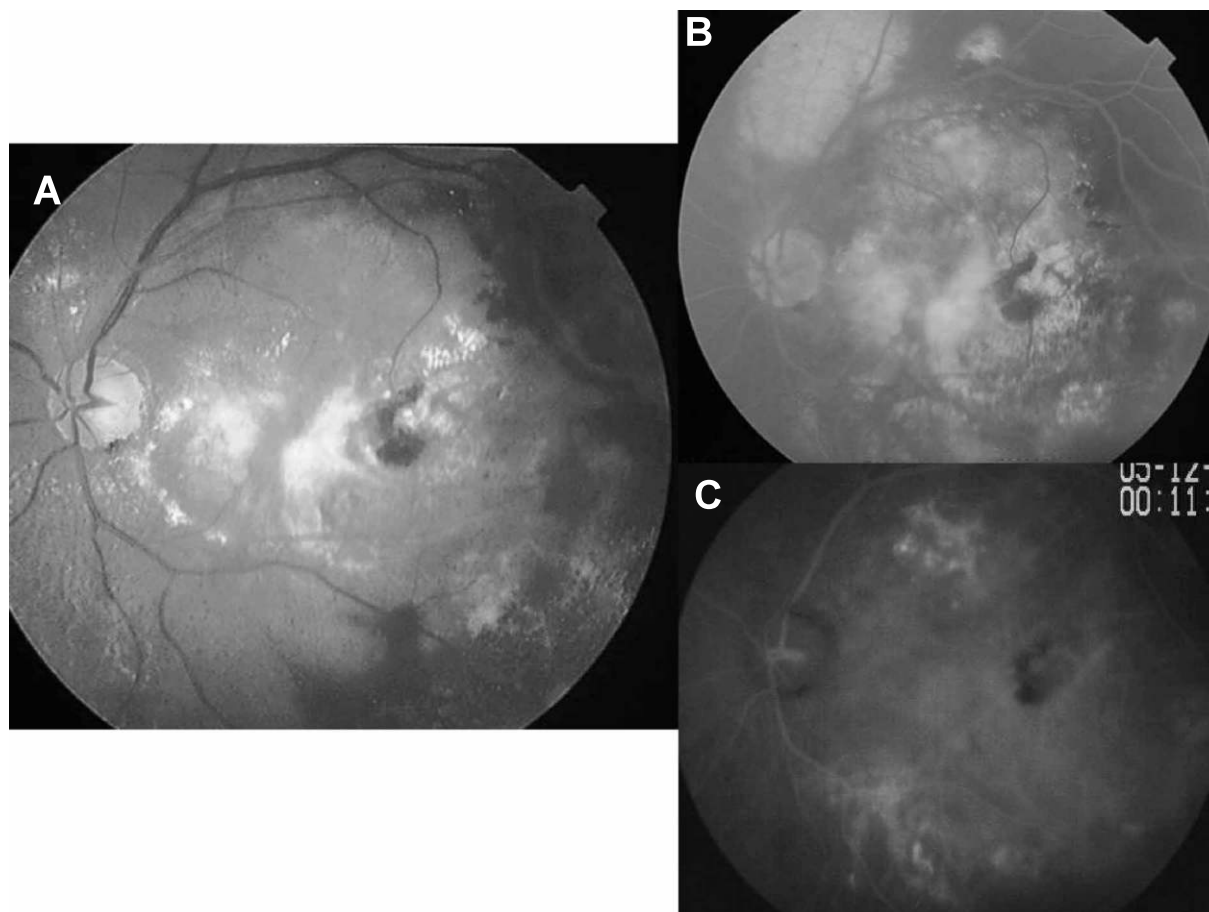


図 2 代表症例の硝子体手術 3 か月後の所見.

- A : 眼底写真. 脈絡膜新生血管は一部癒着している.
 B : FA 後期(14 分 11 秒). 脈絡膜新生血管からの蛍光漏出は減少しているが軽度残存している.
 C : IA 後期(11 分 0 秒). 血管アーケード付近にポリープ状病巣は残存している.

AMD が 4 眼 (33%) であった. 対象症例全体の 690 例 718 眼 (PDT 施行眼) の内訳は PCV 37%, RAP 6%, 狭義 AMD が 57% であり (表 2), 今回の硝子体出血を来した症例では有意に PCV が多く認められた ($p=0.036$).

脈絡膜新生血管の病変を TAP Study Group¹⁾ の報告に基づいて分類すると硝子体出血群では predominantly classic が 2 眼 (17%), minimally classic が 3 眼 (25%), occult が 7 眼 (58%) であった. 一方, 全体での症例の割合は predominantly classic が 15%, minimally classic が 44%, occult が 41% であった. 硝子体出血を来した 12 眼では occult が 58% と全体の症例よりもやや多くみられた (表 2). また, PCV 8 眼をポリープ状脈絡膜血管症の診断基準¹⁶⁾ を参考に IA の特徴から瘤状, ぶどうの房状の 2 タイプに分類したところ, ぶどうの房状が 6 眼 (75%) とその割合が高くみられた.

最終 PDT から硝子体出血を来した期間は 1 週間~25 か月とさまざまで, 平均 5.3 か月であった. 硝子体出血を来すまでの期間とその対象の背景に相関はなかった. その内訳は表 1 に示しているが, 3 か月以内が 8 眼

(75%) と多く, PDT 後比較的早期に硝子体出血を来している傾向があった. 全身合併症は 10 例 (83%) で高血圧, 糖尿病, 循環器疾患など何らかの基礎疾患を持つものが多いものの, 抗凝固剤の内服は症例 7 の 1 眼 (8%) のみであった.

病変最大直径 (greatest linear dimension : GLD) 値, 硝子体出血前, 硝子体出血時と術後最終視力, 手術終了時シリコンオイルを注入したか否かを表 3 に示した. シリコンオイル注入は硝子体出血に加えて血管アーケードを越える広範囲な網膜剥離を合併していたものに施行しており, 「SO 抜去」は術後数か月でシリコンオイルを抜去したものの, 「SO+」は現在もシリコンオイルが眼内に入っているものである. 初回 GLD 値は平均 $4,533 \mu\text{m}$ で大半が $4,000 \mu\text{m}$ 以上であった. 硝子体手術後も広範囲な網膜剥離を伴う硝子体出血再発例は 3 眼 (25%) あり, 術後 AMD の活動性が停止せず, PDT を再施行したものは 5 眼 (42%) あった. 特に症例 8 は硝子体手術前に 2 回, 術後も 4 回 PDT を施行している. 視力は全例で術後最終視力は 0.1 未満と不良のものが多く, 半数が 0.03 以下であった.

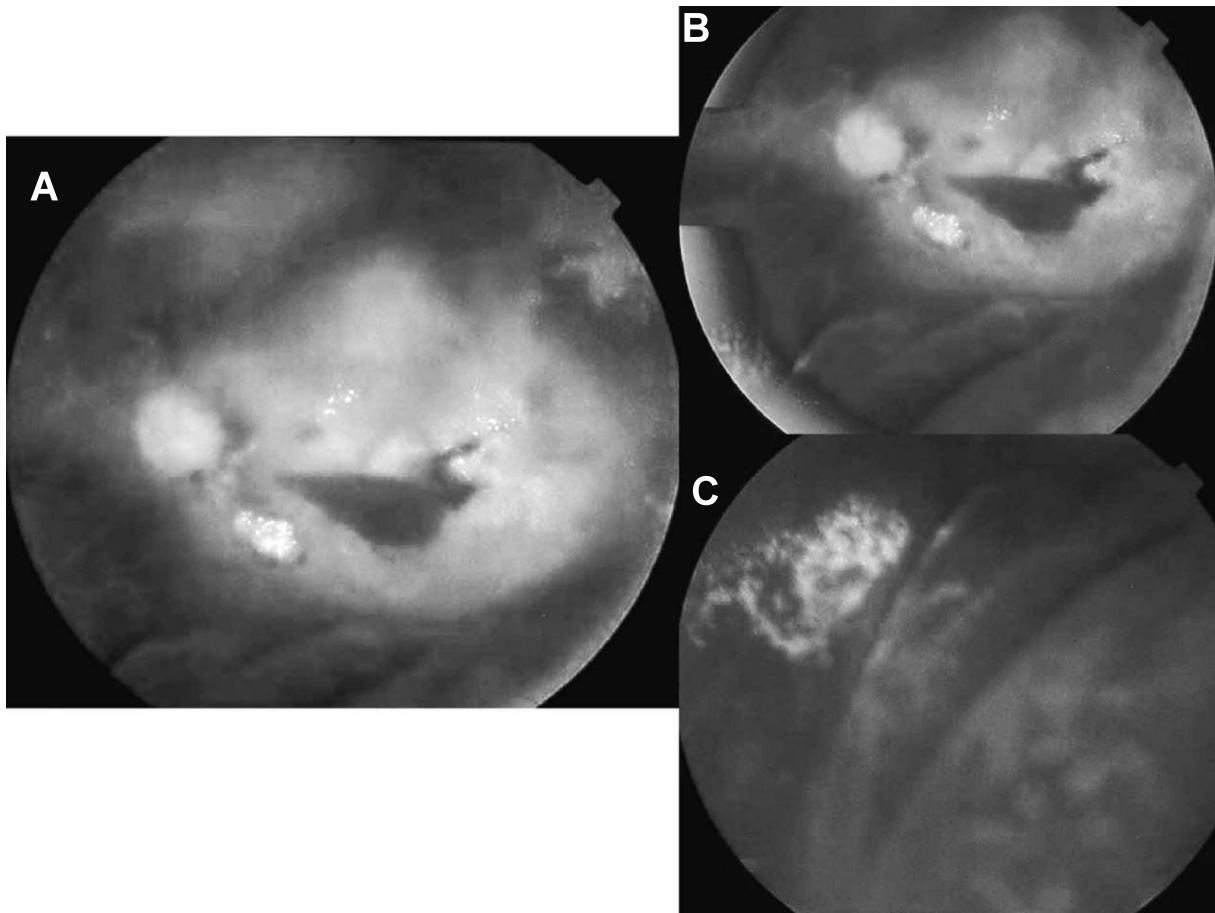


図 3 代表症例の 2 回目の硝子体出血時の眼底写真。
黄斑部を除いてほぼ全周出血性網膜剥離があり，下方は胞状網膜剥離を呈している。

代表症例を示す(症例 4: 図 1~4)。症例は 71 歳男性。初診時左視力は 0.07 で中心窩を含んだ脈絡膜新生血管と血管アーケードを越える網膜下出血，網膜下滲出物を認めた。FA でも classic 成分を含んだ脈絡膜新生血管を認め，嚢胞様黄斑浮腫を伴っていた。IA では約 4 乳頭径大に及ぶ広範囲のおどりの房状のポリープ状病巣を認め，PCV と診断した(図 1)。FA 所見では血管アーケードを越える照射範囲となるため，IA-guided として GLD 6,100 μm で初回 PDT を施行した(図 1C)。その 12 か月後，硝子体出血を来したため左視力は手動弁へと低下し，眼底は一部透見するのみであった。もう片眼視力も 0.02 と不良であったため，左硝子体手術を施行した。術後左視力は 0.03 へと改善し，FA，IA，OCT を施行したところ(図 2)，滲出性変化は残存していたが 3 か月後まで経過観察した。その後一時通院が中断し，硝子体手術から 1 年後左視力低下で再診したときは図 3 のように出血性網膜剥離を来し，左視力は手動弁へと低下していた。再度左硝子体手術(広範囲網膜下出血と網膜下液除去+シリコンオイル注入)を施行した。術後網膜は復位し，左視力も 0.03 へと改善した。その半年後シリコンオイルを抜去し，FA，IA，OCT を施行したところ(図 4)，滲出性変化が強く残っており，GLD

6,100 μm で 2 回目 PDT(トリアムシノロンのテノン嚢下注射併用)を施行した。その 3 か月後の現在，左視力 0.03 であり経過観察中である。

IV 考 按

現在まで AMD に対する PDT の治療成績は比較的良好で全体の約 8 割以上で視力の維持，改善が得られたと報告されている^{7)~10)}。一方，視力経過不良例について，術後では血管アーケードを越える広範囲の網膜下出血，硝子体出血の合併が原因の一つであると報告されている¹⁰⁾。AMD で大量出血を起こす因子として全身的に高血圧，心疾患，抗凝固療法などが挙げられており¹⁷⁾¹⁸⁾，肝機能障害に発症した報告もある¹⁹⁾。しかし，今回の症例では全身疾患の合併はみられたが，抗凝固療法は 1 例(8%)とまれであった。また，硝子体出血を来した時期については PDT 後 3 か月以内が 8 眼(75%)と比較的多く，PDT 後活動性が残存した状態で何らかの破綻性出血が起こり硝子体へ大量出血を来した可能性が考えられる。

また，PCV は網膜下，網膜色素上皮出血を高頻度で来すことが特徴であり，硝子体出血も来しやすいとの報告もある^{10)~12)16)~18)}。今回の結果は症例の 67% が PCV

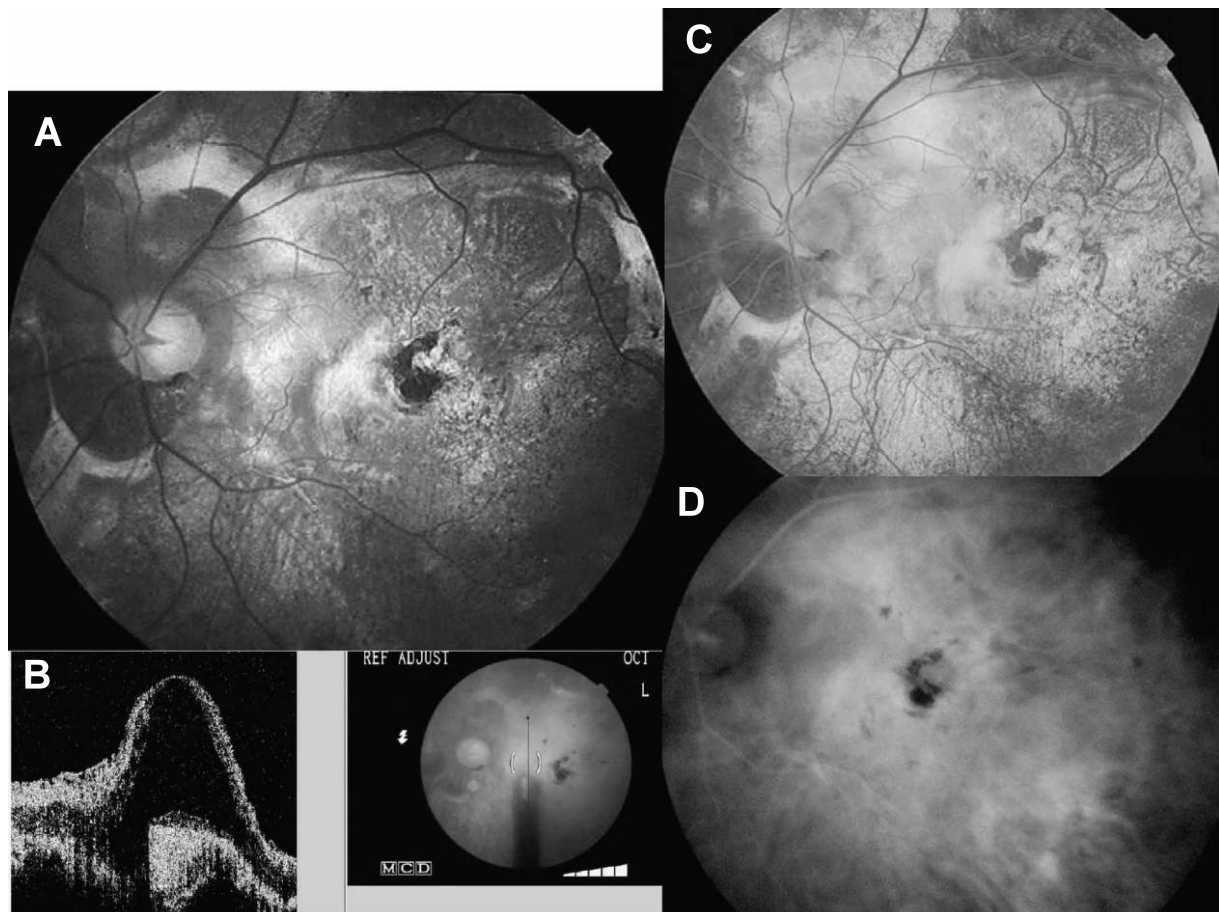


図 4 代表症例のシリコンオイル抜去後.

- A : 眼底写真. 脈絡膜新生血管は一部瘢痕化しているが, まだ滲出性変化は残存している.
 B : 黄斑部光干渉断層計所見. 中心窩下に脈絡膜新生血管と思われる高輝度像があり, 嚢胞様変化を伴った漿液性網膜剝離を認める.
 C : FA 後期(12分12秒). 脈絡膜新生血管からの蛍光漏出は残存している.
 D : IA 後期(13分45秒). 血管アーケード付近にポリープ状病巣は残存している.

であり, PDT 治療後も PCV では硝子体出血を来しやすいことに注意が必要である. PCV の IA によるポリープの形態も瘤状ではなく, 特におどこの房状のものが PCV 中 75% と多く, IA でおどこの房状を示す症例は PDT 後出血のリスクファクターと考えられた.

また, 初回 GLD 値は平均 $4,533 \mu\text{m}$ で大半が $4,000 \mu\text{m}$ 以上であった. 対象症例全体の 718 眼では初回平均 GLD 値 $3,094 \mu\text{m}$ であり, 有意に病変サイズが大きかった ($p=0.008$).

硝子体出血や出血性網膜剝離に対する硝子体手術後の視力は黄斑部瘢痕のため不良とされているが¹¹⁾¹²⁾¹⁷⁾, 今までその後の経過に関する報告はなかった. 術後脈絡膜新生血管の活動性が低下し, 落ち着くものもあるが, その一方で活動性は依然残っており, 再度 PDT を必要とするもの, さらに再度硝子体出血や出血性網膜剝離を来し再手術を余儀なくされる症例が過半数に達した. 硝子体出血後の最終視力はきわめて不良で, 今回の症例では全例 0.1 未満で半数は 0.03 以下であった. 一般的に

PCV に対する PDT の効果は良好で, AMD の他の病型よりも視力経過が良いとされる報告が数多くみられるが¹⁴⁾¹⁵⁾, 一方で今回の症例群のように硝子体出血を来し視力予後不良となる症例も少なくないことを念頭に置いて患者に対するインフォームドコンセントを行い, 注意深く経過観察をしていく必要がある.

PDT 後に硝子体出血を来す症例の特徴は PCV や GLD の大きなものであった. 硝子体出血に対する硝子体手術後, 活動性は低下し, 瘢痕形成して沈静化するものもあるが, 活動性が続き再発や再治療を必要とする症例も半数近く存在する. このため, 硝子体手術後も慎重な経過観察を要すると思われた.

文 献

- 1) Bressler NM : 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 : two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 119 : 198—207, 2001.
- 2) **Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group** : Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial—VIP report no. 1. *Ophthalmology* 108 : 841—885, 2001.
 - 3) **Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, et al ; Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group ; Verteporfin in Photodynamic Therapy study group** : Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration : TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 136 : 407—418, 2003
 - 4) **Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al ; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group ; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group** : 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.
 - 5) **Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Burdan A, Haynes L, et al ; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group ; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group** : Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin : case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no. 3. *Am J Ophthalmol* 137 : 683—696, 2004.
 - 7) **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—1461, 2003.
 - 8) **Ogino T, Takeda M, Imaizumi H, Okushiba U** : Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in Japanese patients : Result after 1 year. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 210—215, 2007.
 - 9) 荻野哲男, 竹田宗泰, 今泉寛子, 奥芝詩子, 静川紀子 : 日本人の加齢黄斑変性に対する光線力学的療法の経過. *眼紀* 57 : 49—53, 2006.
 - 10) 荻野哲男, 竹田宗泰, 今泉寛子, 奥芝詩子 : 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. *日眼会誌* 111 : 309—314, 2007.
 - 11) **Ojima Y, Tsujikawa A, Otani A, Hirami Y, Aikawa H, Yoshimura N** : Recurrent bleeding after photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 141 : 958—960, 2006
 - 12) **Hirami Y, Tsujikawa A, Otani A, Yodoi Y, Aikawa H, Mandai M, et al** : Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 27 : 335—341, 2007.
 - 13) 森隆三郎 : 光線力学療法 (PDT) の長期予後. *眼科* 48 : 1215—1222, 2006.
 - 14) **Akaza E, Yuzawa M, Matsumoto Y, Kashiwamura S, Fujita K, Mori R** : Role of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 270—277, 2007.
 - 15) **Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Tano 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, 2007.
 - 16) 日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会 : 日本ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準. *日眼会誌* 109 : 417—427, 2005.
 - 17) 今泉寛子, 竹田宗泰, 奥芝詩子, 荻野哲男, 木下貴正, 宮本寛知, 他 : 加齢黄斑変性に続発した広範な網膜剥離. *眼紀* 58 : 166—172, 2007.
 - 18) **el Baba F, Jarrett WH 2nd, Harbin TS Jr, Fine SL, Michels RG, Schachat AP, et al** : Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. Clinicopathologic correlation and role of anticoagulants. *Ophthalmology* 93 : 1581—1592, 1986.
 - 19) 山崎厚志, 佐々木勇二, 隈上武志, 馬場高志, 長谷川次郎, 長田正夫, 他 : 加齢黄斑変性に伴う漏斗状網膜下血腫に対し血腫除去術を行った 1 例. *眼臨* 95 : 957—959, 2001.
-