

第 114 回 日本眼科学会総会 評議員会指名講演 I

眼画像診断の進歩

黄斑疾患の病態

—画像診断による形態と機能解析—

飯田 知弘

福島県立医科大学医学部眼科学講座

共同研究者

石龍 鉄樹, 丸子 一郎, 小島 彰, 菅野 幸紀, 小山田 紘, 大口 泰治
古田 実, 齋藤 昌晃, 今 陽子, 齋藤 国治, 近藤 剛史, 小笠原 雅

(福島県立医科大学医学部眼科学講座)

古泉 英貴(京都府立医科大学医学部視覚機能再生外科学)

堀口 正之(藤田保健衛生大学医学部眼科学教室)

藤原 貴光(岩手医科大学医学部眼科学講座)

Richard F. Spaide, 今村 裕

(The LuEster T. Mertz Retinal Research Center, Manhattan Eye, Ear, and Throat Hospital
and Vitreous-Retina-Macula Consultants of New York)

要 約

眼底疾患の病態理解の進歩には、画像診断の果たす役割は大きい。眼底画像診断法を用いて、脈絡膜の形態変化、網膜下病変と視細胞・網膜色素上皮(RPE)細胞の障害、視物質密度測定による視細胞機能に関して解析を行い、黄斑疾患の病態を概説する。

Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) の手法を用いて、黄斑疾患の脈絡膜構造の変化について解析した。中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)の患眼と脈絡膜血管の透過性亢進のある傍眼では脈絡膜が肥厚していた。CSC に対する光線力学的療法(PDT)は透過性亢進を抑制して脈絡膜を薄くしたのに対し、レーザー光凝固では脈絡膜厚に変化がなく、これら二つ治療では作用機序が異なることが分かった。ポリープ状脈絡膜血管症でも、PDT 後に脈絡膜は薄くなった。これらの知見は、CSC などの病態生理と治療に対する反応の解明に有用である。急性期 Vogt-小柳-原田病(原田病)では脈絡膜は著しく肥厚しており、脈絡膜厚と網膜剥離高は副腎皮質ステロイド薬治療により急速に薄くなった。EDI-OCT は急性期原田病の脈絡膜病変を評価でき、また原田病の診断と経過観察に有用である。強度近視眼でみられる dome-shaped macula は、黄斑部強膜の局所的な肥厚に原因があり、これは従来の分類

には当てはまらないぶどう腫形態であった。EDI-OCT は脈絡膜と強膜における病態の評価に有用であり、他の方法では得られない情報を非侵襲的に取得することができる。

CSC などの黄斑部網膜剥離における網膜下病変と細胞障害の機序を明らかにするために、CSC で観察される黄色沈着物(点状プレシピテートと網膜下斑状黄色物質)の特徴を眼底自発蛍光と OCT で評価した。黄色沈着物は経過観察中に、OCT では網膜内や網膜下の高反射として、短波長光自発蛍光(SW-AF)では過蛍光として観察された。これらの所見から、黄色沈着物は蓄積した視細胞外節と、マクロファージや RPE 細胞の貪食・代謝により形成されると考えられる。黄色沈着物の部位は長期経過後に SW-AF で低蛍光に変化し、また、赤外自発蛍光を用いた研究では CSC の黄色沈着物は RPE 内のメラニンの減少と機能低下を引き起こすことが分かった。以上のことから、CSC における黄色沈着物の存在は視細胞と RPE 障害を引き起こすものと考えられる。同様の特徴を持つ黄色沈着物は網膜静脈分枝閉塞症などの黄斑部網膜剥離でも観察される。

走査レーザー検眼鏡による SW-AF を応用して、励起光照射による SW-AF 画像の変化から視物質密度が測定

別刷請求先：960-1295 福島市光が丘 1 福島県立医科大学医学部眼科学講座 飯田 知弘 E-mail: iidat@fmu.ac.jp

(平成 22 年 10 月 14 日受付, 平成 22 年 11 月 18 日改訂受理)

Reprint requests to: Tomohiro Iida, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima-shi 960-1295, Japan

(Received October 14, 2010 and accepted in revised form November 18, 2010)

できる新しい検査法である autofluorescence densitometry (AFD) を考案した。AFD では黄斑部の広い範囲の視物質密度分布を表示できる。また、OCT などの他の検査法と組み合わせて評価することも容易である。CSC の急性期と復位時に視物質密度を計測して、CSC の機能障害を検討した。視物質密度は漿液性網膜剝離部で低下しており、復位直後にも回復していなかった。網膜外層が形態的に回復した時点においても視物質密度は低下していることが分かった。AFD では視物質密度を指標

として網膜外層の機能障害を検出することができる。(日眼会誌 115 : 238—275, 2011)

キーワード：黄斑疾患，中心性漿液性脈絡網膜症，enhanced depth imaging optical coherence tomography，眼底自発蛍光，視物質，メラニン，黄斑部網膜剝離，脈絡膜，視細胞，網膜色素上皮

A Review

Pathophysiology of Macular Diseases —Morphology and Function—

Tomohiro Iida

Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine

Abstract

Ophthalmic fundus imaging plays an important role in the advances in the pathophysiology of retinal diseases. Using fundus imaging, we studied morphological changes in the choroid, subretinal pathophysiology and photoreceptor and retinal pigment epithelial (RPE) cell damage, and functional abnormalities of photoreceptor cells in macular diseases.

To evaluate the choroidal changes, we performed enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) for macular diseases. Choroidal thickness both in the affected eyes and in the fellow eyes with choroidal vascular hyperpermeability was thicker in patients with central serous chorioretinopathy (CSC). Photodynamic therapy (PDT) reduced the hyperpermeability and led to choroidal thinning in eyes with CSC, whereas laser photocoagulation did not result in any change in choroidal thickness, suggesting different mechanism of action for these two forms of treatment. PDT also decreased choroidal thickness in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy. These findings will help to elucidate the pathophysiologic features of CSC as well as responses to treatment. Patients with acute Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease have markedly thickened choroids. Both the choroidal thickness and the retinal detachment in these patients decreased quickly with corticosteroid treatment. EDI-OCT can be used to evaluate the choroidal involvement in VKH disease in acute stages and may prove useful in the diagnosis and management of this disease. Dome-shaped macula is the result of a localized thickening of the sclera under the macula in highly myopic patients, and it cannot be categorized into any known

type of staphyloma. EDI-OCT is helpful in monitoring the proposed site of pathophysiologic changes in the choroid and the sclera, and provides noninvasively information not available by other means.

To clarify the subretinal changes and the mechanism of cell damage in macular detachment, we studied the clinical characteristics of yellow deposits (multiple dot-like yellow precipitates and subretinal yellow material) seen in CSC using fundus autofluorescence and OCT. The yellow deposits had highly reflective tissue in the intraretinal and subretinal spaces seen on OCT and hyperfluorescence on short-wave autofluorescence (SW-AF) examinations during the follow-up period. These findings may indicate that formations of yellow deposits are associated with the accumulation of the photoreceptor outer segments and metabolism and phagocytosis by macrophages or RPE cells. SW-AF also demonstrated a hypofluorescence corresponding to the accumulated areas of yellow deposits during the long term follow-up period. Another study using infrared autofluorescence examination demonstrated that the yellow deposits induced a decrease in melanin and the functional decline of RPE cells in CSC. These may indicate that the existence of depositions in eyes with CSC is associated with photoreceptor and RPE cells damage. Similar yellow deposits can also be seen in eyes with macular detachment, e. g. branch retinal vein occlusion.

We report a new method of retinal densitometry using SW-AF examination by scanning laser ophthalmoscope. We named the technique autofluorescence densitometry (AFD). This technique can evalu-

ate photopigment density from serial SW-AF images during exposure to excitation light. This new technique can examine a much broader macular area and create a distribution map of optical density of the photopigments. It is also easy to compare the distribution of the photopigment densities with other retinal imaging devices such as OCT. To investigate functional abnormalities in eyes with CSC, we measured the optical density of the photopigments using AFD in both the acute and quiescent phase. The photopigment density decreased at the serous retinal detachment. The density remained decreased immediately after resolution and showed delayed recovery.

The photopigments decreased even in eyes with a morphologic recovery of the outer retina. AFD could identify the functional impairment of the outer retina as characterized by changes in the photopigments. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 238—275, 2011)

Key words : Macular diseases, Central serous chorioretinopathy, Enhanced depth imaging optical coherence tomography, Fundus autofluorescence, Photopigment, Melanin, Macular detachment, Choroid, Photoreceptor, Retinal pigment epithelium

I 緒 言

診断学は、疾患あるいは患者個々における病態をより深く理解し、その結果を受けた適切な治療の選択と開発のために存在する。

眼底は日常診療でも前置レンズを用いた細隙灯顕微鏡検査を用いれば 10 μ m の精度で観察することができる。しかし、眼底を直接観察できても、現在ではその病理組織所見を得る機会はほとんどなく、眼底疾患学においては画像診断から得られる情報が果たす役割は大きい。1961 年に Novotony と Alvis によってフルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography : FA) が報告され¹⁾ 臨床応用が一気に進んだことで、さまざまな眼底疾患の病態が明らかとなった。FA 所見により構築された疾患概念は、現在でも、その多くがそのまま通用する。さらに、近年のテクノロジーの進歩に伴う眼底画像診断学の進歩は著しく、生体において非侵襲的あるいは低侵襲的に組織や細胞からの情報を得ることを可能とした。これにより、眼底疾患の病態理解が発展して、新しい概念の追加や解釈の修正が行われ、同時に日常診療をも一変させてきている。特に光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) の開発と進化の貢献は大きい^{2)~6)}。しかし、従来の OCT から得られる情報の多くは網膜と網膜硝子体界面の解剖学的構造であり、視細胞をはじめとする網膜の神経活動・機能、脈絡膜の構造を捉えることはできなかった。

中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy : CSC) は、黄斑部の漿液性網膜剝離と FA での網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium : RPE) レベルの蛍光漏出を特徴とし、一見すると単純で、日常診療でよく遭遇するありふれた疾患である。しかし、その病態には未解決の疑問が数多く残されている。どうして漿液性網膜剝離は生じるのか、黄斑部網膜が剝離しているのになぜ急性期の視力は良いのか、予後の良い疾患とされるが本当にそうなのか、網膜下腔では何が起こってい

るのか、病因は何なのか、治療はいつ何を行うのが適切なのか。まだこれらすべての解答は得られていないが、一步でも問題の解決を進め CSC の病態を深く理解していくことは、CSC だけでなく、多くの黄斑疾患の病態理解にもつながると考える。平成 8 年の日本眼科学会創立百周年記念事業で「中心性漿液性脈絡網膜症 (中心性網膜炎) と日本の眼科」⁷⁾ の記念講演が行われたように、CSC は、その研究に古くから日本の眼科医が深くかわってきた疾患でもある⁸⁾。

本稿では、我々がこれまで眼底画像診断法を用いて取り組んできた研究のうち、著者が黄斑疾患の病態理解の基本としている CSC を軸として、① 光干渉断層計による脈絡膜画像診断、② 眼底自発蛍光によるバイオマーカーの評価と網膜下病変・細胞障害の解析、③ 眼底自発蛍光を応用した視細胞機能の解析、の 3 項目から、黄斑疾患の病態について考察する。

II 光干渉断層計による脈絡膜画像診断

CSC をはじめとして、多くの黄斑疾患の病態に脈絡膜が関与している。脈絡膜は血管が豊富な組織であり、眼内循環の多くを占めている。脈絡膜循環を臨床的に評価する方法としてはインドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography : IA) が広く用いられ、そこから得られる情報は多い。しかし IA には、造影剤を用いる侵襲的な検査法であるためくり返しの検査が行いにくいこと、所見の読影が主観的な評価になりやすいこと、立体構造を持つ脈絡膜を二次元的に観察していること、数値化に適さないこと、などの制約があった。一方、脈絡膜構造の画像診断法に関しては、これまで臨床的に活用できる解像度を持つ方法はなかった。超音波断層検査でも脈絡膜を観察することはできるが、その解像度の限界から詳細な解析には不向きである。また、通常の OCT は感覚網膜や網膜硝子体界面の断面構造を観察することが可能であるが、RPE 下の画像情報の取得には限界があった。しかし、最近、市販機 OCT

を用いた enhanced depth imaging (EDI) OCT⁹⁾と、高侵達 OCT^{10)~14)}の開発により、脈絡膜の形態変化を三次元的に評価することが可能となってきた。

CSC をはじめとする黄斑部網膜剥離を来す疾患の病態を解明するために、我々は脈絡膜の変化に関して循環と形態の両面から解析を進めてきた。ここでは、現在研究を進めている EDI-OCT による脈絡膜構造の解析結果について述べるが、その理解には研究の背景となった IA による脈絡膜循環と血管病変に関する研究結果をまず呈示する必要がある。

1. インドシアニングリーン蛍光眼底造影からみた中心性漿液性脈絡網膜症

CSC は、FA で RPE からの点状蛍光漏出がみられることから、本症の主病巣は RPE にあると理解されてきた。しかし、網膜色素上皮裂孔や網膜光凝固斑などでは、より広範な RPE の欠損や障害があるにもかかわらず、網膜剥離は必発ではない。RPE はそのポンプ機能により、網膜下腔から脈絡膜側へ水を吸収しており、RPE の外側血液網膜関門の破綻だけでは網膜下液の貯留が起こらないことは実験的に示されている¹⁵⁾。それではどうして、ごく限局した外側血液網膜関門の破綻しか生じていない CSC で黄斑部に網膜剥離が形成されるのであろうか。これに関しては、RPE での網膜下液吸収能(ポンプ機能)の低下¹⁶⁾や脈絡膜循環障害¹⁷⁾がその機序として推測されていた。

1980 年代後半から本格的に眼科臨床に応用され始めた IA では、励起光とインドシアニンググリーン(indocyanine green: ICG)の発する蛍光とが近赤外領域にあるために眼内組織の侵達性に優れ、FA では観察が困難であった脈絡膜循環動態や脈絡膜血管系の観察が可能となる¹⁸⁾¹⁹⁾。IA は、加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)をはじめとしたさまざまな眼底疾患の臨床研究に用いられ、ポリープ状脈絡膜血管症(polyoidal choroidal vasculopathy: PCV)や網膜血管腫状増殖(retinal angiomatous proliferation: RAP)など新しい疾患概念の確立や、脈絡膜循環障害の解析に大きく貢献してきた^{20)~24)}。

CSC に関しても、IA を用いた研究から病態の理解が飛躍的に進歩し、主病巣は脈絡膜にあり、RPE 障害は二次的変化であることが証明された^{25)~29)}。我々の CSC 症例 104 例 105 眼の IA による検討²⁹⁾では、FA の蛍光漏出部周囲には、脈絡膜充盈の遅延(71%)、脈絡膜静脈の拡張(61%)、脈絡膜血管の透過性亢進(造影中期の過蛍光、96%)が観察された(図 1)。これは RPE の外側血液網膜関門の破綻と脈絡膜病変が密接に関連していることを示している。さらに、脈絡膜血管透過性亢進所見には次のような特徴があった。① 検眼鏡や FA では異常のない部位(55%)や CSC 未発症の僚眼(62%)にもみられる(図 2)。このことから、CSC は片眼の黄斑部に生じ

ることが多い疾患であるが、脈絡膜レベルの異常は黄斑部の RPE 障害部に限局したものでなく、また両眼性にも存在することが理解される。② レーザー光凝固や自然寛解により網膜剥離が吸収されたのちにも長期間(最長 4 年の経過観察)にわたり持続する(図 1)。これは、眼底所見からは治癒したと考えられる寛解時にも、脈絡膜には潜在的に病変が存在していることを示している。③ 再発は脈絡膜血管病変部から起こる。104 例中 5 例では同一眼に当初の漏出部とは別の部位から再発が生じ(図 1)、1 例は未発症であった僚眼に CSC が発症した(図 2)。

以上のような IA による知見から、CSC の発症機序は次のように考えられる(図 3)。CSC では脈絡膜血管レベルの障害が前駆病変として存在する。この潜在的な脈絡膜病変により二次的に RPE が障害される。RPE の外側血液網膜関門の破綻が生じて脈絡膜から網膜下への液成分の移動が可能となるが、脈絡膜では血管透過性亢進により液成分が異常に貯留し組織圧が上昇しており、その圧勾配が網膜下液の供給源になっている。脈絡膜からの水の供給量が RPE による網膜下液の吸収能を上回る。このような機序で漿液性網膜剥離が形成されて、CSC が臨床的に顕在化するものと考えられる。アドレナリン投与により作製された CSC に類似した実験的漿液性網膜剥離の病理組織学的検討では、脈絡毛細血管板あるいは脈絡膜静脈の透過性亢進がみられ、血管外に漏出した液が網膜下に達していることが示されている³⁰⁾³¹⁾。

このように、CSC という疾患は、従来の FA で捉えられていた局所的な RPE 障害だけではなく、広範な脈絡膜血管病であると理解することができる。IA によって得られた病態理解は、その後、病態に即した新しい治療法へとつながることになり、これについては EDI-OCT の項で検討する。

2. インドシアニンググリーン蛍光眼底造影からみた黄斑部漿液性網膜剥離の形成機序

原因は異なるが RPE の外側血液網膜関門破綻と漿液性網膜剥離を来す疾患には、CSC 以外にも Vogt-小柳-原田病(原田病)、妊娠中毒症、高血圧網膜症(脈絡膜症)などがある。これらの疾患の FA では RPE からの蛍光漏出と脈絡膜背景蛍光の充盈遅延が観察され、IA では脈絡膜の充盈遅延、脈絡膜血管の壁染や血管外漏出などの変化がみられる^{32)~40)}(図 4)。妊娠中毒症と高血圧脈絡膜症では脈絡膜の虚血により急性の RPE 障害が生じると考えられており^{41)~43)}、実験的に作製された悪性高血圧では脈絡膜細動脈の収縮と閉塞による脈絡毛細血管板の閉塞と RPE 細胞の壊死が生じている⁴⁴⁾⁴⁵⁾。眼内の炎症は血液眼関門の破綻と血管透過性亢進⁴⁶⁾⁴⁷⁾、血管閉塞⁴⁸⁾を生じ、原田病の RPE 障害も脈絡膜の炎症による循環障害が原因と考えられている⁴³⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。しかし、脈絡膜虚血により RPE の壊死が生じていても、それだけでは網

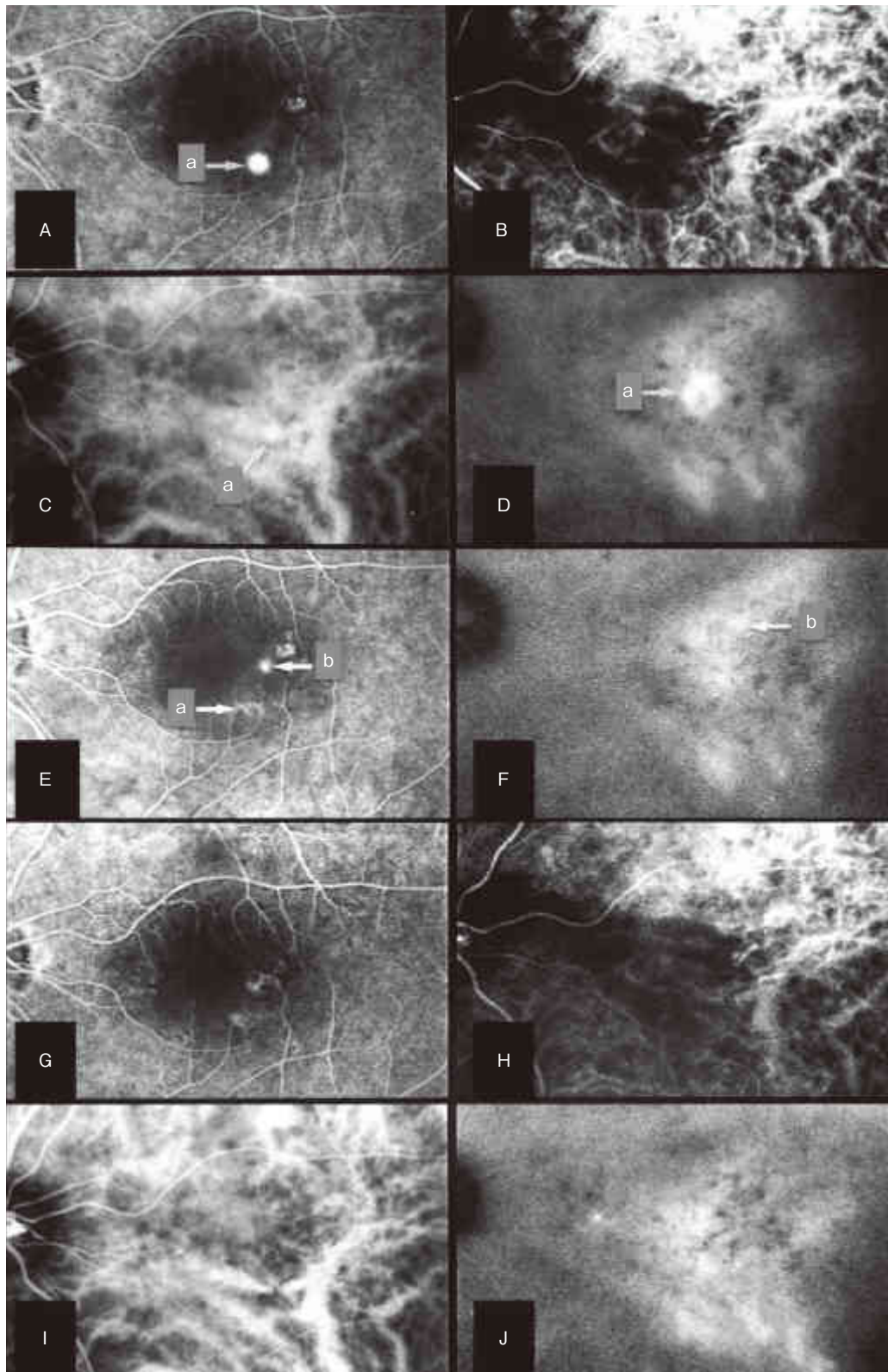


図 1 中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影(IA).

- A～D：急性期 CSC. フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)で円形増大型の蛍光漏出(a)がみられる(A). IAでは、FAでの漏出部(a)周囲に脈絡膜充盈の遅延(B), 脈絡膜静脈の拡張(C), 脈絡膜血管の透過性亢進(造影中期の過蛍光, D)が観察される.
- E, F：同一眼の再発時. 漏出aに対するレーザー光凝固4週後に、別の部位に漏出bが再発した(E). 再発部(b)は4週前のIA(D)でも透過性亢進を示していた領域から生じている(F).
- G～J：同一眼の48か月後. FAでは2箇所漏出は停止しているが(G), IAでは脈絡膜充盈の遅延(H), 脈絡膜静脈の拡張(I), 脈絡膜血管の透過性亢進(J)が急性期と変化なく観察される.

(文献 29 から許可を得て転載)

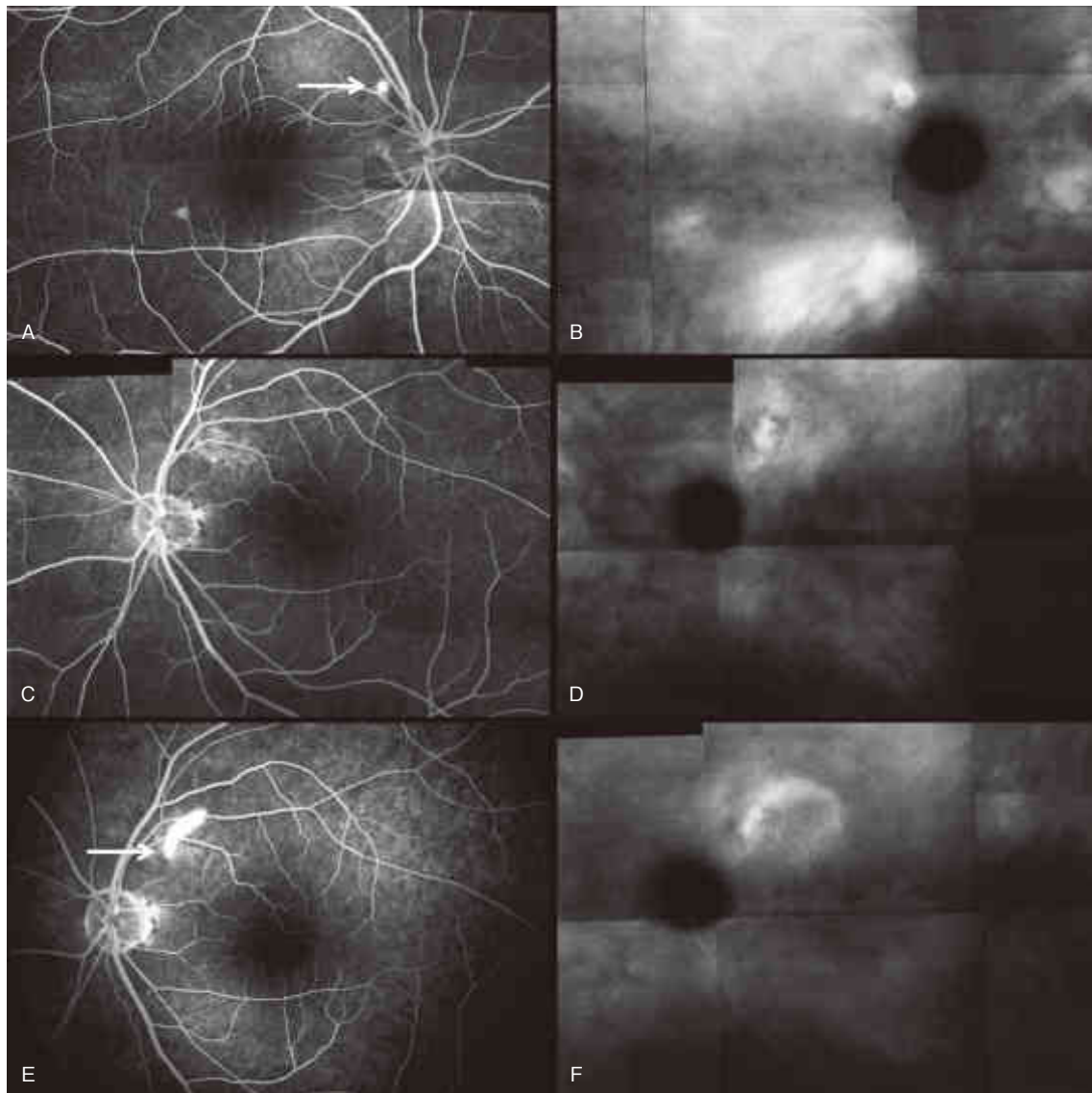


図 2 中心性漿液性脈絡網膜症再発例のインドシアニングリーン蛍光眼底造影.

- A, B: 急性期 CSC(右眼). FA で円形増大型の蛍光漏出(矢印)がみられる(A). IA では, 脈絡膜血管の透過性亢進所見が漏出部周囲と乳頭下耳側にも観察される(B).
- C, D: 同一症例の僚眼(左眼). FA では色素上皮の顆粒状過蛍光が乳頭上耳側にみられ(C), その周囲は IA で脈絡膜血管の透過性亢進所見がある(D).
- E, F: 2年後の左眼. 左眼にも CSC が発症した. FA の噴出型蛍光漏出(矢印)は, 2年前の IA(D)で透過性亢進を示していた領域から生じている(E). IA の透過性亢進所見は持続している(F).

(文献 29 から許可を得て転載)

膜剥離は生じない⁴²⁾. 我々は, 原田病, 妊娠中毒症, 高血圧脈絡膜症などの続発性に漿液性網膜剥離が生じる疾患群では, 共通して IA で脈絡膜血管の透過性亢進(血管外漏出)が生じていることから, 前述の CSC と同様に, 透過性亢進による脈絡膜の組織圧上昇で生じた圧勾配が網膜下液の供給源になっていると考えてきた³²⁾³³⁾. それでは, 脈絡膜血管の透過性亢進があると脈絡膜にはどのような構造変化が起こるのか, EDI-OCT を用いて検討を続けた.

3. EDI-OCT による中心性漿液性脈絡網膜症の脈絡膜解析

市販機 OCT の光源は, 波長 820~840 nm のスーパーluminescentダイオードを用いている. このため OCT の測定光は RPE と脈絡膜での吸収や散乱の影響を強く受け, 脈絡膜の画像化はその表層に限られていた. 最近, より長波長の 1,050~1,060 nm (1 μ m) 光を光源として脈絡膜を可視化できる高侵達 OCT が開発されているが, まだ上市はされていない^{10)~14)}. 一方, Spaide らは, 市販機 OCT を用いて, 検査装置の観察部を被検眼に近づけることで OCT 画像を反転させて, 画像

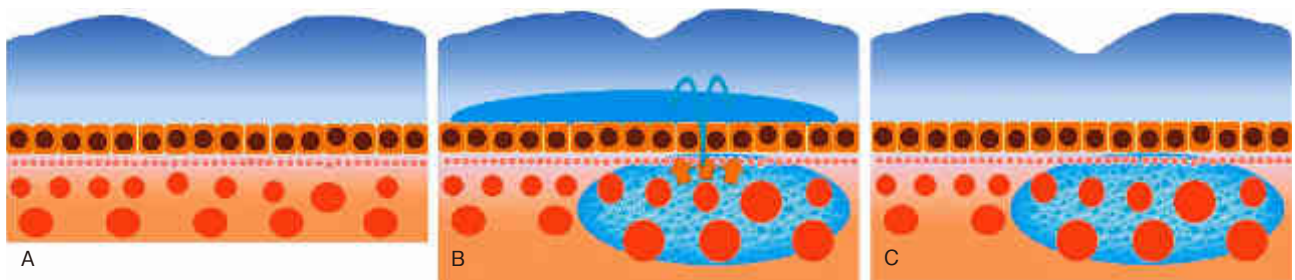


図 3 中心性漿液性脈絡網膜症の病態シェーマ.

A : 正常眼, B : CSC 眼, C : CSC 前駆状態/寛解時と CSC 僚眼. CSC 眼(B)の脈絡膜では血管透過性亢進により液成分が異常に貯留して, 正常眼(A)に比べて肥厚している. その圧勾配が網膜下液の供給源になり, 網膜色素上皮(RPE)の外側血液網膜関門の破綻部から水が網膜下に移動して漿液性網膜剥離が形成される. CSC の発症前や寛解時にも脈絡膜病変は潜在する(C). また, 未発症の僚眼でも脈絡膜病変が潜在することがある(C).

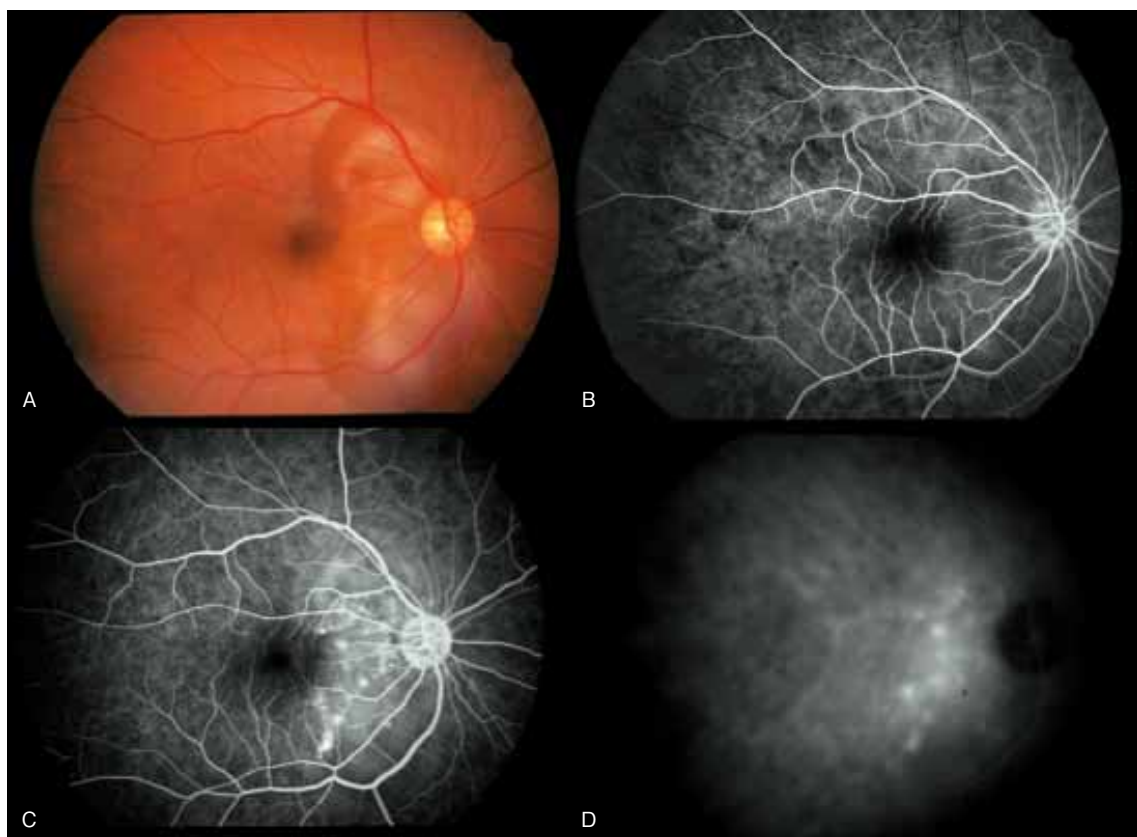


図 4 Vogt-小柳-原田病(原田病)のインドシアニングリーン蛍光眼底造影.

後極部剥離型の原田病. 多房性の漿液性網膜剥離がみられる(A). FA の初期像(B)では局所的な脈絡膜充盈遅延, 後期像(C)では多発性の RPE からの蛍光漏出がみられる. IA (D)では斑状の低蛍光と, 脈絡膜血管からの漏出による過蛍光がある.

(文献 33 から許可を得て転載, 改変)

の脈絡膜側が高感度になるように撮影することで脈絡膜の観察が可能であることを示した⁹⁾. これが EDI-OCT の手法である. 取得された OCT 画像を加算平均して, スペックルノイズを除去することで脈絡膜と強膜の境界が描出できる. 特別なハードウェアおよびソフトウェアは必要ない. 中心窩下脈絡膜厚を EDI-OCT で測定すると, 正常眼 54 眼の平均値は $287 \pm 76 \mu\text{m}$ であった⁵¹⁾.

これに対して, CSC 眼では平均 $505 \pm 124 \mu\text{m}$ であり, 脈絡膜が肥厚していることが報告されている⁵²⁾. ここでは, 片眼性 CSC 症例での CSC 眼と僚眼の脈絡膜厚, および CSC 治療後の脈絡膜厚の変化を調べることで, 前述の IA 所見から行った考察の妥当性を検証するとともに, CSC の病態について述べる.

脈絡膜厚の解析には Heidelberg 社製 Spectralis OCT

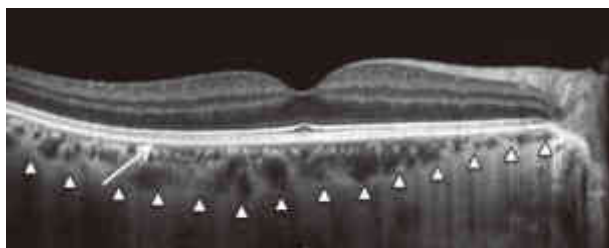


図 5 Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) での脈絡膜厚測定.

EDI-OCT の手法で得られた画像を反転させて、通常の OCT 画像と上下を同じ向きにした図. RPE 高反射帯の外縁(矢印)から脈絡膜—強膜境界(矢頭)までを脈絡膜厚と定義した. 中心窩下脈絡膜厚は $240\ \mu\text{m}$.

を用い、上記の方法で EDI-OCT 画像を取得した. 100 枚の画像で加算平均処理を行い、脈絡膜—強膜境界が鮮明になるようにコントラストを調整して、RPE 高反射帯の外縁から脈絡膜—強膜境界までを脈絡膜厚と定義した. 本稿では EDI-OCT 画像を通常の OCT 画像と上下を同じ向きに反転して示す(図 5).

片眼性 CSC 症例では、CSC 眼の中心窩下脈絡膜厚は僚眼のそれに比べて有意に厚かった⁵³⁾. また、年齢対応させた正常眼と比べると、僚眼の中心窩下脈絡膜厚は有意に厚かった. 日本人 CSC の約 60% で、僚眼でも IA で脈絡膜血管透過性亢進所見がみられると報告されている^{26) 29) 54)}. そこで IA の透過性亢進所見の有無で僚眼の

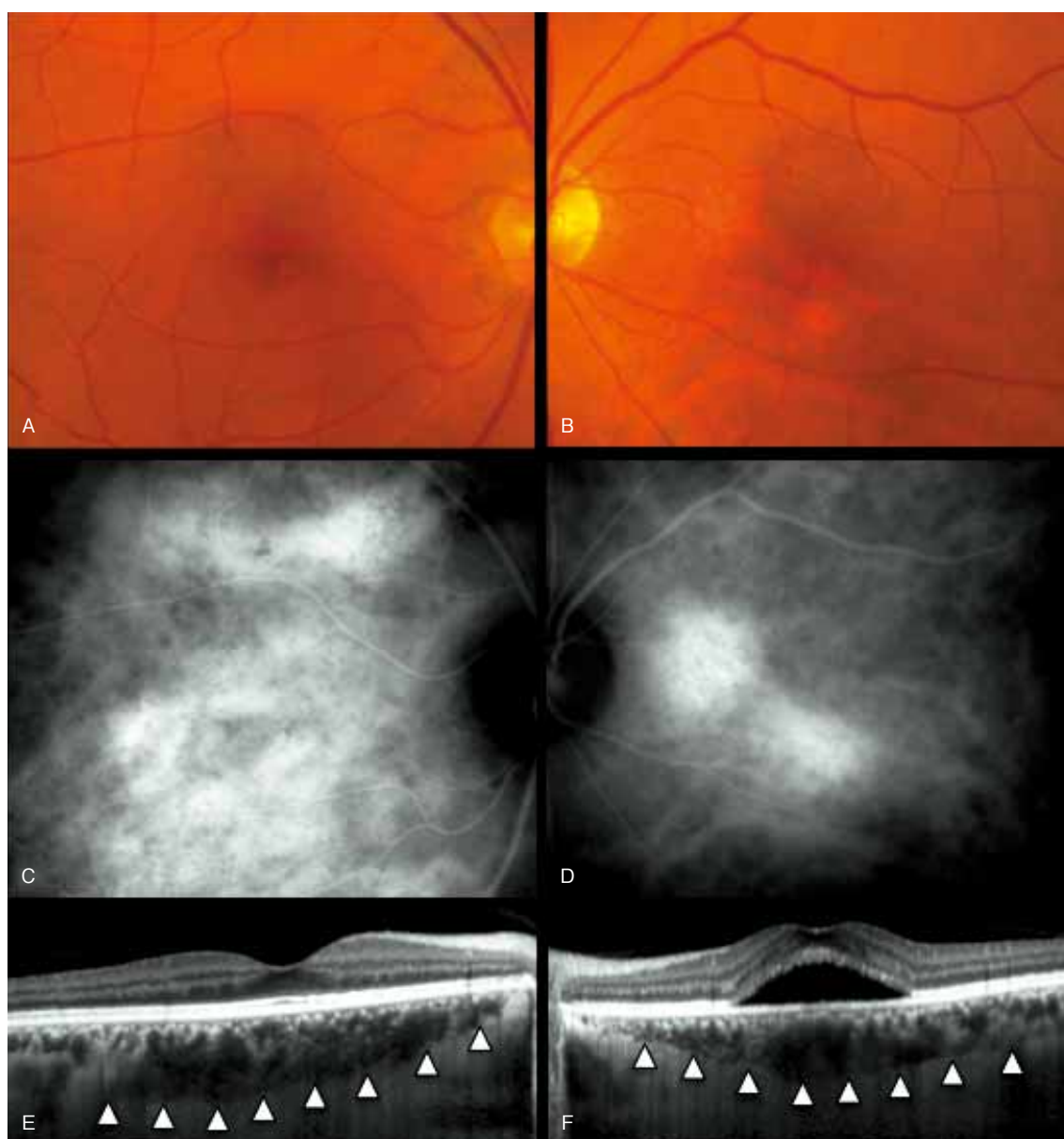


図 6 片眼性中心性漿液性脈絡網膜症の脈絡膜厚.

左眼の CSC. A, B: カラー眼底写真. C, D: 造影中期の IA では、両眼の黄斑部に脈絡膜血管の透過性亢進がみられる. E, F: EDI-OCT では、脈絡膜は両眼ともに厚く、中心窩下脈絡膜厚は右眼 $398\ \mu\text{m}$, 左眼 $379\ \mu\text{m}$ である. 矢頭: 脈絡膜—強膜境界.

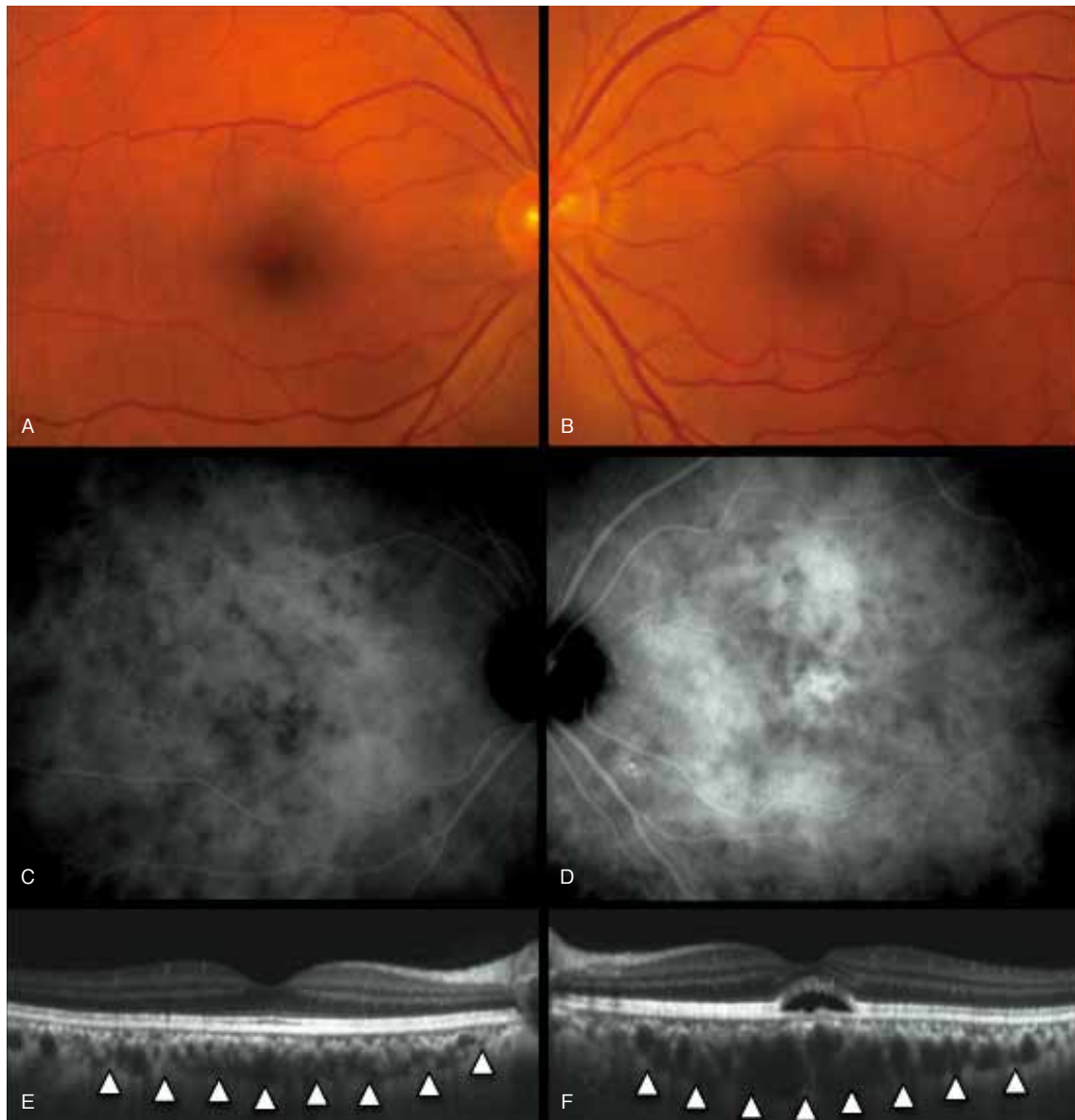


図 7 片眼性中心性漿液性脈絡網膜症の脈絡膜厚.

左眼の CSC. A, B: カラー眼底写真. C, D: 造影中期の IA では, CSC 眼の左眼には脈絡膜血管の透過性亢進がみられるが, 右眼には透過性亢進所見はない. E, F: EDI-OCT では, 左眼の脈絡膜は右眼よりも厚く, 中心窩下脈絡膜厚は右眼 $301\ \mu\text{m}$, 左眼 $408\ \mu\text{m}$ である. 矢頭: 脈絡膜—強膜境界.

中心窩下脈絡膜厚を正常眼と比べると, 透過性亢進のあるものは有意に厚く(図 6), ないものは正常眼と差がなかった(図 7).

以上の結果は, EDI-OCT で測定された脈絡膜厚は IA の脈絡膜血管透過性亢進を反映しており, 脈絡膜厚を測定することで非侵襲的に CSC の一次的原因である脈絡膜血管病変を評価できる可能性を示している. 脈絡膜は血管と間質で構成され, 特別な支持組織がなく弾力を持つため, その厚さは変化しやすいと考えられる. CSC では, 血管透過性亢進により脈絡膜には液成分が大量に貯留しており, その結果として脈絡膜が肥厚していると考えられる(図 3). 前述のように僚眼でも IA の血管透過性亢進領域から CSC が発症することがあり²⁹⁾, また

両眼性 CSC の頻度は観察期間が長くなると増える⁵⁵⁾. CSC 僚眼では将来の CSC 発症に注意が必要であり, 非侵襲的な EDI-OCT で脈絡膜厚を測定することは, その危険性の予測に有用であると考えられる.

次に, 治療後に CSC では脈絡膜にどのような変化が起きているのかを検討する. CSC の漿液性網膜剥離は自然吸収されることがあるが, 自覚症状が強く日常生活に支障を来したり, 網膜剥離が遷延する場合には, レーザー光凝固や光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)が行われる. FA の蛍光漏出部を光凝固することで網膜剥離の消失が得られるが, 光凝固が実施不可能な中心窩無血管域内の漏出やびまん性漏出を示す CSC 症例に対しては, PDT が有効であることが報告されてい

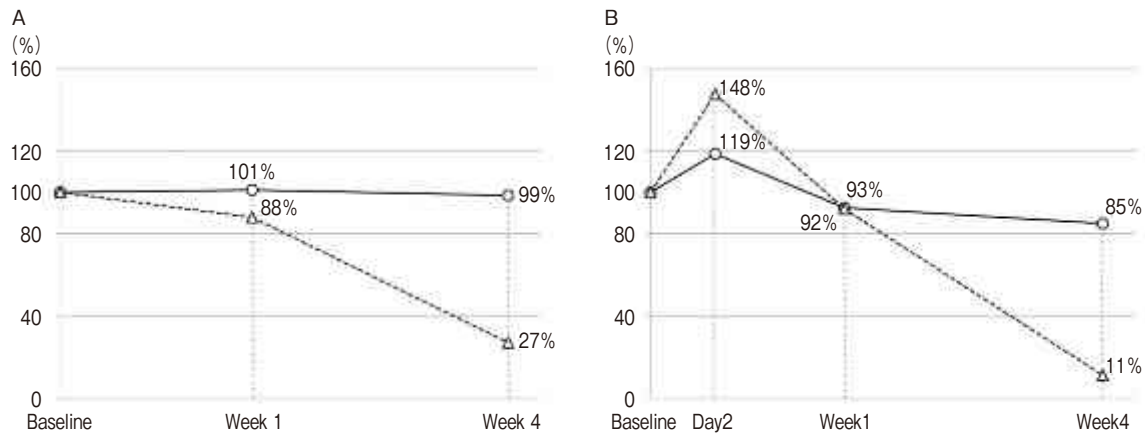


図 8 中心性漿液性脈絡網膜症に対する治療後の脈絡膜厚と網膜剥離高の変化。

治療前のベースライン値を 100% としたときの平均中心窩下脈絡膜厚(—○—)と平均中心窩網膜剥離高(---△---)の経時の変化。A: レーザー光凝固群(12 眼)。脈絡膜厚に変化はないが、網膜剥離高は治療後 1 週目、4 週目と減少している。B: 光線力学的療法(ベルテポルフィン半量 PDT)群(8 眼)。脈絡膜厚と網膜剥離高は治療後 2 日目に一過性に増加しているが、1 週目、4 週目と減少している。

(文献 60 から許可を得て転載)

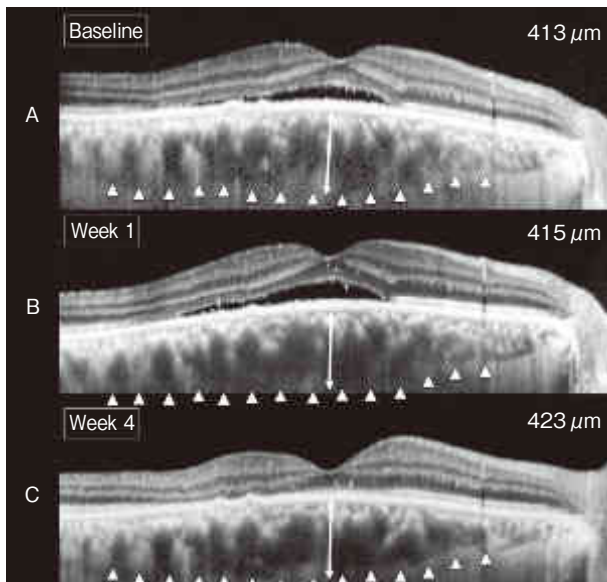


図 9 中心性漿液性脈絡網膜症に対するレーザー光凝固後の EDI-OCT。

中心窩下脈絡膜厚(矢印)は、治療前のベースライン(A)が 413 μm 、治療後 1 週目(B)が 415 μm 、4 週目(C)が 423 μm と変化はないが、漿液性網膜剥離は 4 週目に消失している。矢頭: 脈絡膜—強膜境界。

(文献 60 から許可を得て転載)

る^{56)~59)}。

我々は、レーザー光凝固を行った 12 眼とベルテポルフィン半量 PDT を行った 8 眼に対して、EDI-OCT で治療前後の中心窩下脈絡膜厚と網膜剥離の高さを測定し、また IA で観察される脈絡膜血管透過性亢進の変化につき検討した⁶⁰⁾。レーザー光凝固は淡い灰白色の凝固斑が得られる凝固条件で行った。またベルテポルフィン半量 PDT は Chan らの報告⁵⁸⁾に従い、通常の PDT で使

用されるベルテポルフィン量の半分量(3 mg/m^2)を静脈内注射し、静注後 10 分から通常のレーザー出力(5 J/cm^2)で 83 秒間、IA の脈絡膜血管透過性亢進領域を照射した。網膜下液は治療後 2 か月以内に全例で吸収された。平均中心窩下脈絡膜厚と平均中心窩網膜剥離高の推移を図 8 に示す。平均中心窩下脈絡膜厚(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、レーザー光凝固群では、治療前が $345 \pm 127 \mu\text{m}$ 、治療後 4 週が $340 \pm 124 \mu\text{m}$ で、有意差はなかった($p=0.2$, t 検定)(図 9)。これに対して PDT 群では、治療前の $389 \pm 106 \mu\text{m}$ から治療後 2 日には一過性に $462 \pm 124 \mu\text{m}$ へと有意に増加し($p=0.008$)、1 週間には $360 \pm 100 \mu\text{m}$ 、4 週間には $330 \pm 103 \mu\text{m}$ と治療前に比べて有意に減少した(ともに $p<0.001$)(図 10)。また、PDT 群の全例で、治療後 3 か月の IA で透過性亢進所見は抑制されていた(図 11)。これに対して、治療後に IA を行った光凝固群では変化はなかった。

このように、PDT では治療後に脈絡膜厚の減少と血管透過性亢進の抑制が得られた。PDT は、脈絡毛細血管板の閉塞や脈絡膜中大血管の障害を来することが知られている^{56)~59)61)~65)}。このような PDT の脈絡膜への影響は、CSC 眼に関してはむしろ治療効果として作用していると考えられる。CSC に対する PDT の作用機序は、一次的原因となっている脈絡膜血管の透過性亢進を抑制することで、脈絡膜厚は減少し、同時に脈絡膜からの液成分の供給がなくなって網膜下液が消失すると考えられる。これに対してレーザー光凝固では治療後に脈絡膜厚の変化は生じず、IA でも以前に検討した結果²⁹⁾と同様に脈絡膜血管透過性は持続していた。光凝固は漏出部の RPE 障害を修復して、脈絡膜からの水の移動を止める、言わば「蓋をする」治療とたとえることができ、主病巣である脈絡膜には作用しない。網膜下液は RPE のポン

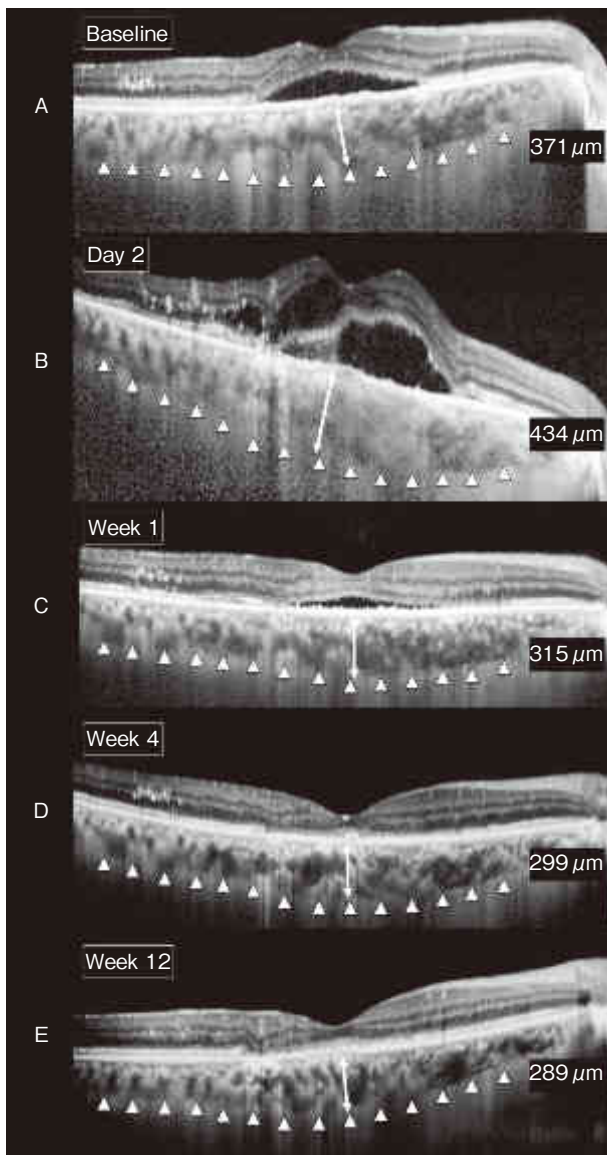


図 10 中心性漿液性脈絡網膜症に対するベルテポルフィン半量 PDT 後の EDI-OCT.

中心窩下脈絡膜厚(矢印)は、治療前のベースライン(A)が $371\ \mu\text{m}$ で、治療後 2 日目(B)に $434\ \mu\text{m}$ に増加し、治療後 1 週目(C) $315\ \mu\text{m}$ 、4 週目(D) $299\ \mu\text{m}$ 、12 週目(E) $289\ \mu\text{m}$ と減少している。PDT 後 2 日目には網膜下に高反射物質が出現しているが、漿液性網膜剥離は 4 週目に消失している。矢頭：脈絡膜—強膜境界。

(文献 60 から許可を得て転載)

ブ機能で吸収される。

ここまで述べてきた IA と EDI-OCT による脈絡膜の研究から、CSC 患者では漿液性網膜剥離が生じて臨床的に顕在化する前から、脈絡膜には発症の準備状態が潜在的に存在しているといえる。CSC 発症にはストレスや副腎皮質ステロイド薬投与などが深く関与していることが知られている^{66)~72)}。その作用機序は不明であるが、これらを直接的な原因と考えるよりは、CSC は素因のある状態にストレスや副腎皮質ステロイド薬などが誘因

として加わって発症する疾患ではないかと推測する。今後、臨床研究や基礎研究、また遺伝子解析が進むことで、CSC の発症メカニズムが解明されることを期待する。

4. EDI-OCT による光線力学的療法後の脈絡膜変化の解析

前述のように CSC に対するベルテポルフィン半量 PDT 直後には一過性の網膜厚と脈絡膜厚の増加が観察された⁶⁰⁾(図 8, 10)。同様な網膜の滲出性変化の増加は滲出型 AMD に対する PDT 直後にも生じ、治療直後の視力低下の一因になっている^{65)73)~77)}。そこで、PCV に対して通常の方法(ベルテポルフィン $6\ \text{mg}/\text{m}^2$)で行った PDT に関しても、治療後の網膜と脈絡膜の変化を検討した⁷⁸⁾。対象は PCV 症例 27 例 27 眼で、16 眼は PDT 単独療法、11 眼はラニビズマブ併用 PDT 療法を行った。PDT 後に全例でポリープ状病巣は閉塞した。PDT 群とラニビズマブ—PDT 群の治療後の平均中心窩下脈絡膜厚と平均中心窩網膜厚の推移を図 12 に示す。両群とも CSC のときと同様に、PDT 直後に脈絡膜厚と網膜厚は一過性の増加がみられ、その後は減少した(図 13)。この両者の一過性増加は PDT による脈絡膜血管の障害^{61)~65)}、特に透過性亢進⁷⁷⁾が関与していると考えられ、脈絡膜での滲出増加により網膜でも滲出性変化の増加が起こったと考えられる。PDT 後には血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現が亢進する⁷⁶⁾ことから、本研究では抗 VEGF 薬であるラニビズマブの硝子体内注射を PDT 前に併用した症例(ラニビズマブ—PDT 群)でも検討したが、この一過性反応は症例によっては抑制されず(図 12)、VEGF だけでなく、それ以外のサイトカインの関与も考えられた。

また、PCV では IA で脈絡膜血管の透過性亢進がみられることがあり⁷⁹⁾、透過性亢進を示す群では示さない群よりも治療前の脈絡膜は有意に肥厚していた(それぞれ $323 \pm 99\ \mu\text{m}$, $191 \pm 60\ \mu\text{m}$, $p < 0.001$, Mann-Whitney U test)。このうち脈絡膜が肥厚していた症例では、PDT 後に脈絡膜厚が減少するのに伴い、網膜厚減少の程度が大きい傾向がみられた。これは PCV においても脈絡膜血管透過性亢進が、その網膜への滲出の程度に影響を与えている可能性を示唆している。PDT はポリープ状病巣を閉塞するだけでなく脈絡膜血管透過性亢進を抑制できる点が、PCV に効果的な治療である理由の一つかもしれない。

以上のように、PDT は脈絡膜を薄くする作用があり、これが CSC や PCV の治療効果にも関係している。PDT 後の脈絡膜の変化を EDI-OCT で観察することで、再発や治療効果判定に役立つ可能性がある。また、PDT の脈絡膜に対する作用はまだ不明な部分も多く、今後、EDI-OCT で長期観察を含めて検討することで、より安全な PDT 治療につなげることが必要である。

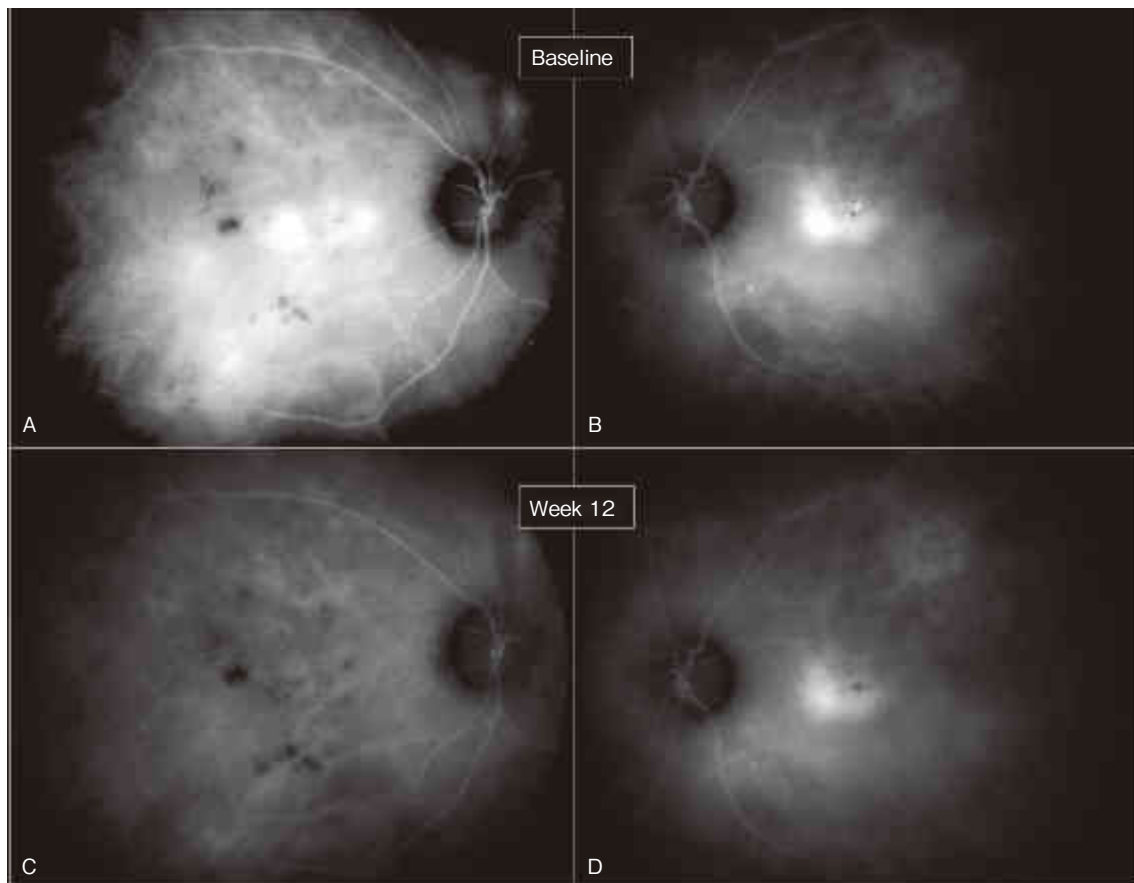


図 11 中心性漿液性脈絡網膜症に対するベルテポルフィン半量 PDT 後のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影。

図 10 と同一症例で右眼の CSC. A, B: 治療前(ベースライン). 両眼に脈絡膜血管の透過性亢進がみられる. C, D: 右眼に対する PDT 後 12 週. 右眼では透過性亢進所見が消失しているが, 僚眼の左眼では持続している.

(文献 60 から許可を得て転載)

5. EDI-OCT による原田病の脈絡膜解析

原田病は色素細胞に対する自己免疫疾患で, 急性期には眼底に視神経乳頭の発赤・腫脹と漿液性網膜剝離を生じる. 病理組織所見では脈絡膜のびまん性細胞浸潤と著しい脈絡膜の肥厚がみられる⁸⁰⁾⁸¹⁾. 超音波断層検査でも脈絡膜の肥厚が観察される⁸²⁾⁸³⁾が, 解像度に乏しいため詳細な観察はできなかった. そこで, EDI-OCT を用いて急性期原田病の治療前後の脈絡膜構造の変化を検討した.

急性期の原田病 8 例 16 眼を対象として, 治療前と副腎皮質ステロイド薬パルス療法開始から経時的に, EDI-OCT で中心窩下脈絡膜厚と網膜剝離高を測定した⁸⁴⁾. 脈絡膜厚が測定限界を超えて脈絡膜—強膜境界が観察できないときには $1,000\ \mu\text{m}$ とした. 15 眼は漿液性網膜剝離が観察され, 残りの 1 眼は乳頭浮腫型であった. 16 眼の平均中心窩下脈絡膜厚(平均値 $\pm$ 標準偏差)は, 治療前は $805\pm173\ \mu\text{m}$ と著しく厚く, パルス療法開始後には全例で急速に減少して, 1 日目 $695\pm175\ \mu\text{m}$ ($p<0.001$, t 検定), 3 日目 $524\pm151\ \mu\text{m}$ ($p<0.001$), 14 日目 $341\pm$

$70\ \mu\text{m}$ ($p<0.001$) と治療前に比べて有意に薄くなった(図 14, 15). 網膜剝離高も治療開始後に減少して, 14 日目には 12 眼で, 1 か月目には全例で網膜剝離は消失した.

原田病の急性期に脈絡膜が著しく肥厚しているのは, 炎症細胞浸潤と炎症により生じた血管障害, すなわち IA でも示された血管透過性亢進による滲出液の貯留³²⁾³³⁾のためと考えられる. そして, 副腎皮質ステロイド薬により脈絡膜での炎症が消退することで脈絡膜厚は急速に減少し, それに伴って網膜剝離も吸収された. このように, EDI-OCT による脈絡膜観察は原田病での治療効果判定に有用である. 非侵襲的な検査であることからくり返しの検査が可能であり, 副腎皮質ステロイド薬を減量する際や経過観察に有用な検査法であると考えられる. また, 乳頭浮腫型が 1 眼あったが, この症例は僚眼には網膜剝離が生じており, 眼底所見として網膜剝離が生じる前駆状態であった可能性がある. この 1 眼も急性期には脈絡膜厚は $575\ \mu\text{m}$ と著しく肥厚しており, 治療により急速に減少した. 乳頭浮腫型は, 時に視神経炎などと

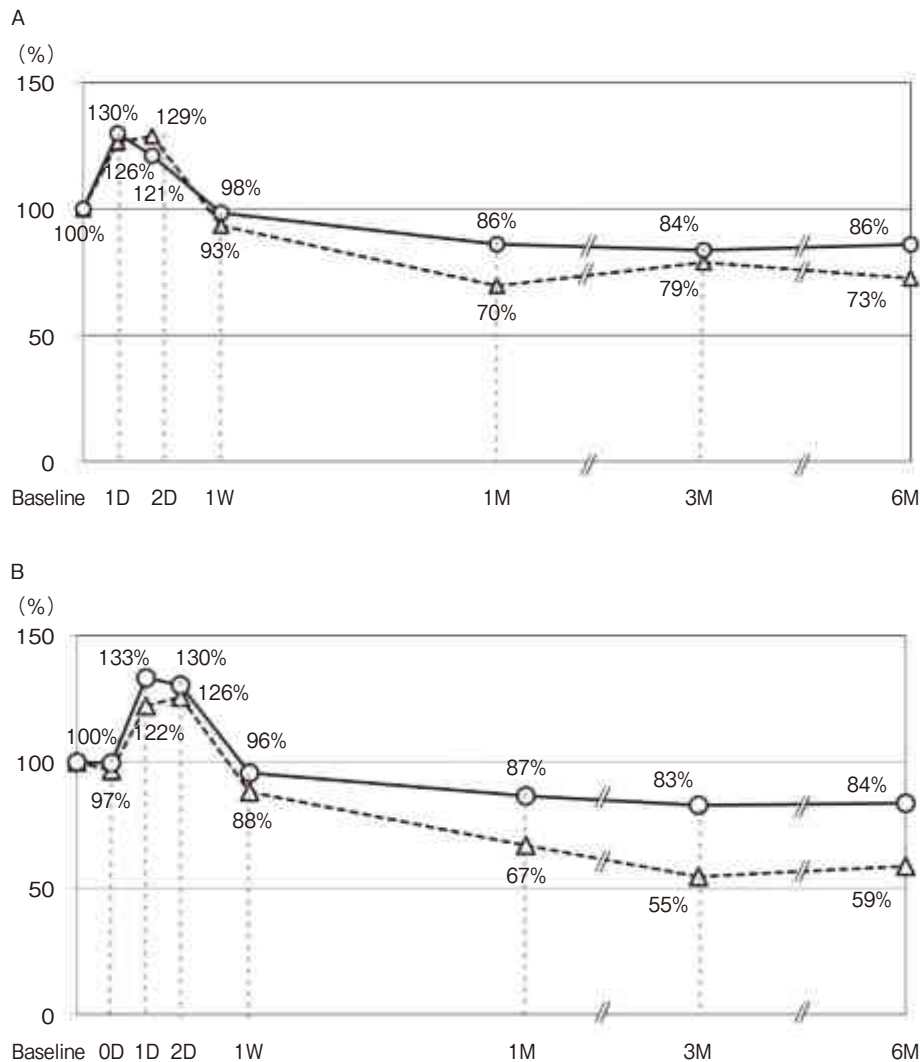


図 12 ポリプ状脈絡膜血管症(PCV)に対する PDT 後の脈絡膜厚と網膜厚の変化。

治療前のベースライン値を 100% としたときの平均中心窩下脈絡膜厚(—○—)と平均中心窩網膜厚(---△---)の経時的变化。A: PDT 群(16 眼), B: ラニビズマブ-PDT 群(11 眼)。両群ともに、脈絡膜厚と網膜厚は PDT 後 1 日目と 2 日目に一過性に増加し、その後は減少している。脈絡膜厚は両群で同じような変化を示し、治療後 1 か月目、3 か月目、6 か月目にはベースラインと比較して減少している。網膜厚はラニビズマブ-PDT 群の方が低い傾向がある。

(文献 78 から許可を得て転載)

の鑑別が難しいことがあるが、EDI-OCT で脈絡膜の状態を観察することは、原田病の診断にも有用であると考えられる。

6. EDI-OCT による強度近視眼の眼球形態の評価

最近、強度近視眼の 10.7% で、後部ぶどう腫内で黄斑部が前方に凸状に隆起した dome-shaped macula と呼ばれる新しい黄斑形態の異常が、OCT で観察されることが報告された⁸⁵⁾。Dome-shaped macula では黄斑部の RPE 萎縮が生じ、また FA の点状漏出と黄斑部漿液性網膜剝離が合併することがある。この黄斑部隆起は黄斑部の脈絡膜が肥厚しているためと推測されている⁸⁵⁾。この仮説が正しいのであれば、網膜剝離の形成機序は CSC と同様なものを考えることもできる。

しかし、強度近視眼では眼軸長延長や後部ぶどう腫の

ために眼球が伸展されて、脈絡膜が菲薄化していることが EDI-OCT⁸⁶⁾ と通常の OCT⁸⁷⁾ による測定で示されている。強度近視眼では脈絡膜が薄いため測定光の吸収と散乱が少ない。このため通常の OCT でも脈絡膜-強膜境界が観察できるが、EDI-OCT を用いるとより深部の強膜外縁まで観察でき、強膜厚の測定も可能となる(図 16)。そこで、dome-shaped macula を持つ強度近視眼 15 例 23 眼(平均屈折値は -13.6 ± 5.0 ジオプトリー)の眼球後部の形態を EDI-OCT で観察して、脈絡膜厚と強膜厚を測定し、dome-shaped macula のない平均屈折度数の等しい強度近視眼 15 例 25 眼と比較した⁸⁸⁾。Dome-shaped macula のない近視眼も全例で後部ぶどう腫があった。

Dome-shaped macula 眼の平均中心窩下強膜厚(平均

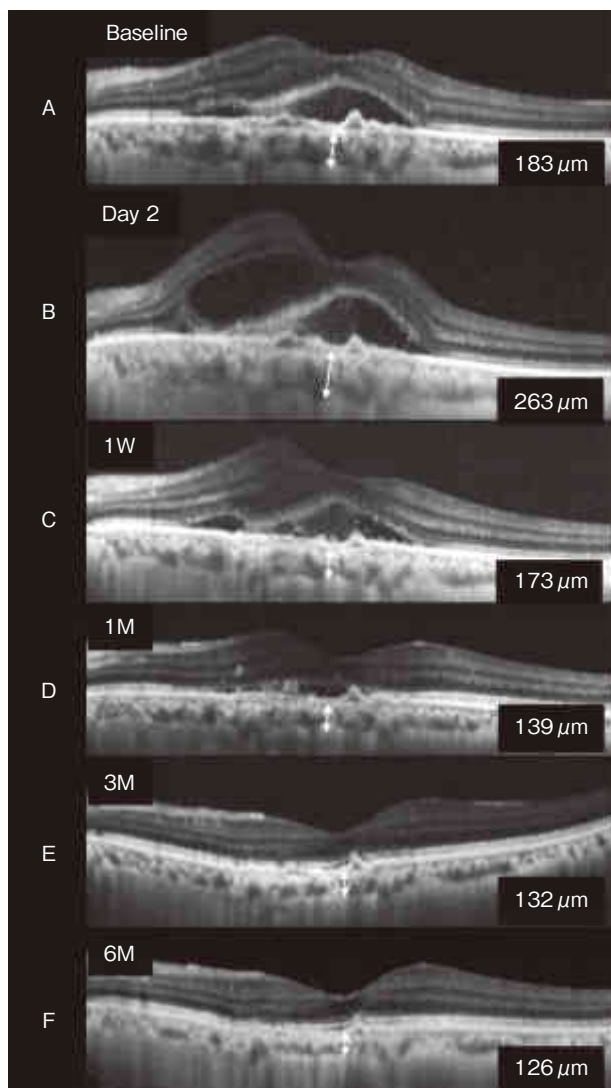


図 13 ポリープ状脈絡膜血管症に対する PDT 後の EDI-OCT.

ベルテポルフイン通常量の PDT を行った PCV 症例。中心窩下脈絡膜厚(矢印)は、治療前のベースライン(A)が $183\mu\text{m}$ で、治療後 2 日目(B)に $263\mu\text{m}$ に著明に増加し、治療後 1 週目(C) $173\mu\text{m}$ 、1 か月目(D) $139\mu\text{m}$ 、3 か月目(E) $132\mu\text{m}$ 、6 か月目(F) $126\mu\text{m}$ と減少している。漿液性網膜剝離は 3 か月目には消失している。

(文献 78 から許可を得て転載)

値±標準偏差)は $570\pm 221\mu\text{m}$ で、ない眼の $281\pm 85\mu\text{m}$ に比較して有意に厚かった($p<0.001$, Mann-Whitney U test)。しかし、中心窩から $3,000\mu\text{m}$ 耳側の強膜厚には両方で差がなかった。このように、dome-shaped macula 眼では黄斑部に局所的な強膜の肥厚があり、これが黄斑部の前方隆起の原因であることが分かった(図 17)。一方、平均中心窩下脈絡膜厚(平均値±標準偏差)は、dome-shaped macula 眼は $58.1\pm 43.8\mu\text{m}$ で、ない眼の $35.7\pm 32\mu\text{m}$ に比べて厚かった($p=0.048$)が、その差はわずかであり、OCT 画像からも黄斑部を隆起させる原因とはなりえない。Curtin は後部ぶどう腫の形

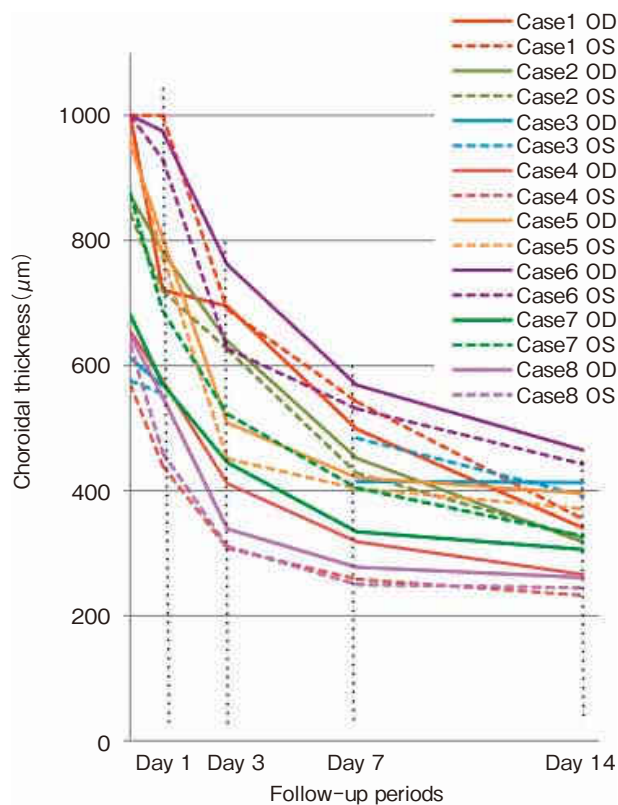


図 14 原田病治療後の脈絡膜厚の変化。

中心窩下脈絡膜厚は、急性期には著しく厚く、副腎皮質ステロイド薬パルス療法により急速に減少している。8 例 16 眼の平均脈絡膜厚は、治療前のベースライン値を 100% とすると、治療後 1 日目に 86%、3 日目に 65%、7 日目に 51%、14 日目に 42% である。

(文献 84 から許可を得て転載)

態を 10 種類に分類している⁸⁹⁾。今回 dome-shaped macula でみられた黄斑部強膜の局所肥厚は、これまでの分類には当てはまらない新しい眼球形態の異常であり、眼軸長延長時に黄斑部のみ強膜が伸展されなかった可能性が考えられる。そして、黄斑部網膜剝離は、この肥厚した強膜により脈絡膜液の排出が障害された結果と推測され、強膜が肥厚した小眼球で生じる uveal effusion⁹⁰⁾と類似した機序を考えている。EDI-OCT は、今後、近視眼の眼球伸展の過程や黄斑合併症の発症機序の解明に有用であると考えられる。

Ⅲ 眼底自発蛍光によるバイオマーカーの評価と網膜下病変・細胞障害の解析

CSC は、視機能障害と形態変化の関係の解析が進んだ代表的疾患といえる。これは、CSC では網膜剝離以外の出血や滲出物など視機能に影響する他の要素を伴いにくいことが幸いしている。CSC で得られる感覚網膜や網膜下の変化に関する知見は黄斑部網膜剝離を生じるさまざまな疾患の病態を考える際に応用できると考える。

CSC における感覚網膜と網膜下の形態変化に関する

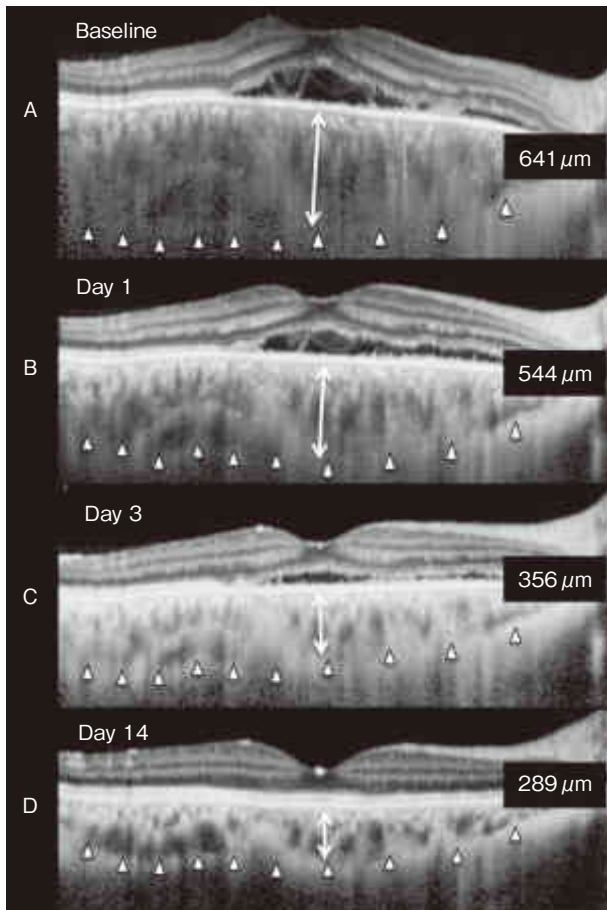


図 15 原田病治療後の EDI-OCT.

中心窩下脈絡膜厚(矢印)は、治療前のベースライン(A)が $641\ \mu\text{m}$ で、副腎皮質ステロイド薬パルス療法を開始して1日目(B)に $544\ \mu\text{m}$ 、3日目(C)に $356\ \mu\text{m}$ 、14日目(D)に $289\ \mu\text{m}$ と急速に減少している。網膜剥離は14日目には消失している。矢頭：脈絡膜—強膜境界。

(文献 84 から許可を得て転載)

知見は、OCT による研究で著しく発展した^{91)~104)}。急性期 CSC では、感覚網膜は RPE からただ単に剥離しているのではなく予想以上に形態変化が起きていた。OCT が臨床応用された当初から網膜が厚くなっていることが指摘されていたが⁹²⁾、OCT が高解像度になったことでより詳細な網膜層構造の変化が観察できるようになり、網膜外層の不整、顆粒状変化や視細胞外節の延長などが生じていることが分かってきた^{97)99)~101)105)106)}(図 18)。しかし、これらの変化も裂孔原性網膜剥離での剥離網膜の形態変化に比べると軽微であり、黄斑剥離があっても急性期 CSC で視力が良好に保たれていることの形態的裏付けになる¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾。視細胞内節外節接合部(junction between photoreceptor inner and outer segment: IS/OS)の状態は網膜下液が吸収されたあとの視力に関係し、CSC の視力不良例では IS/OS の不整がみられる⁹⁹⁾¹⁰⁴⁾。漿液性網膜剥離が遷延すると、剥離網膜、特に視細胞の減少に伴い外顆粒層が薄くなることもあり、そのような症例では網膜の復位が得られたとしても視力予後は不良



図 16 強度近視眼の EDI-OCT.

-12 ジオプトリーの強度近視眼。中心窩下脈絡膜厚は $55\ \mu\text{m}$ と著しく薄い。強膜は高反射帯として観察され、その外縁も観察できる。強膜は後方に凸のカーブを描いている。

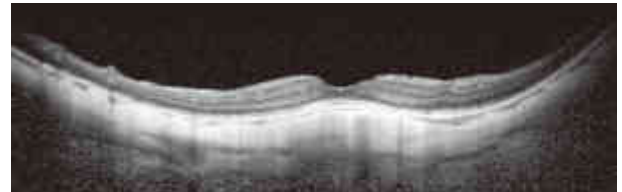


図 17 Dome-shaped macula の EDI-OCT.

Dome-shaped macula では黄斑部が前方に凸状に隆起している。黄斑部に局所的な強膜の肥厚がある。中心窩下脈絡膜厚は $36\ \mu\text{m}$ と著しく薄い。

となる⁹³⁾⁹⁵⁾¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。さらに、数年にわたる剥離の持続は感覚網膜の嚢胞様変化(嚢胞様黄斑変性)を生じ、通常 0.1 以下の高度の視力低下を来す⁹⁴⁾。

それでは、CSC ではなぜこのような網膜外層を主体とした感覚網膜の形態変化が生じるのであろうか。視細胞外節は RPE に貪食されて約 10 日で入れ替わる。網膜剥離、すなわち感覚網膜が RPE から剥離することは、RPE による視細胞外節の貪食が行われなくなった状態である。CSC では貪食されない外節が網膜外層に蓄積することになる。CSC における視細胞障害と RPE 障害の機序を明らかにすることは、本症の治療にもつながる。そこで、CSC 症例を OCT と眼底自発蛍光(fundus autofluorescence: FAF)で観察し、網膜外層と網膜下で生じている変化について検討した。

1. 青色光自発蛍光による中心性漿液性脈絡網膜症の網膜下病態と細胞障害の解析

青色光で励起される FAF は、主に RPE 細胞内のリポフスチンに由来し、その有無や多寡により自発蛍光の輝度が変化するため、RPE の機能評価に応用されている。RPE では旺盛な視細胞外節の貪食に伴い prydinium bisretinoid(A2E)などを含んだリポフスチンが産生され、細胞内に蓄積されて青色光励起で蛍光を発する。また、視細胞外節内にはレチノール代謝産物で A2E の前駆物質である phosphatidylpyridinium bisretinoid(A2-PE)などがあるが、これも青色光励起で蛍光を発生する¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾。ただし、その蛍光が臨床的にどの程度 FAF 所見に影響しているのかは不明である。最近、青色光以外の励起光を用いた自発蛍光も用いられるようになった

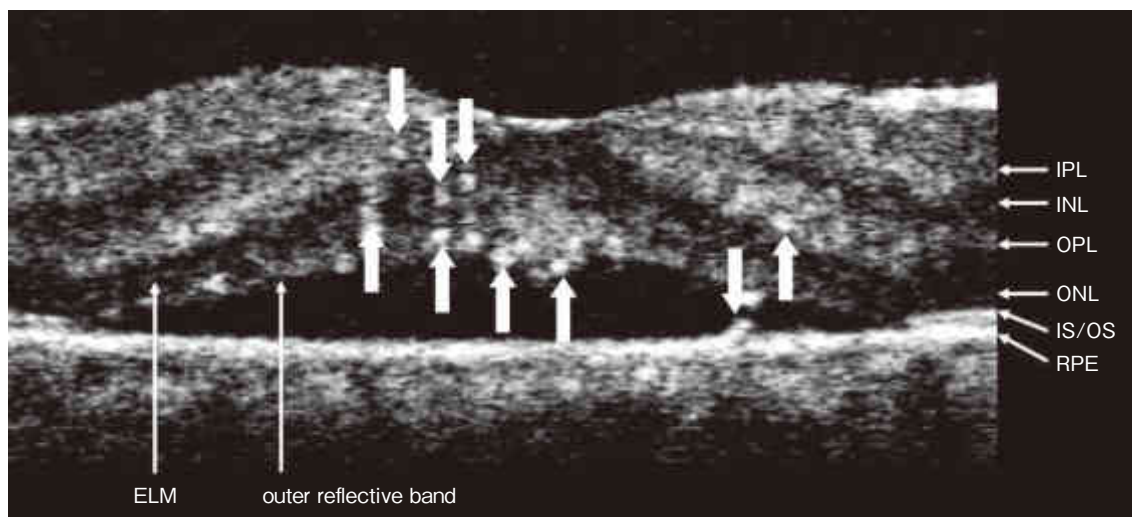


図 18 黄色点状プレシピテートを持つ中心性漿液性脈絡網膜症の垂直断 OCT 像。
プレシピテートに一致した高反射点(矢印)が網膜外層内, 剥離網膜後面, RPE 上にある。視細胞外節に相当する outer reflective band は肥厚(外節の延長)し, 不整になっている。IPL: 内網状層, INL: 内顆粒層, OPL: 外網状層, ONL: 外顆粒層, ELM: 外境界膜, IS/OS: 視細胞内節外節接合部, RPE: 網膜色素上皮。

(文献 101 から許可を得て転載)

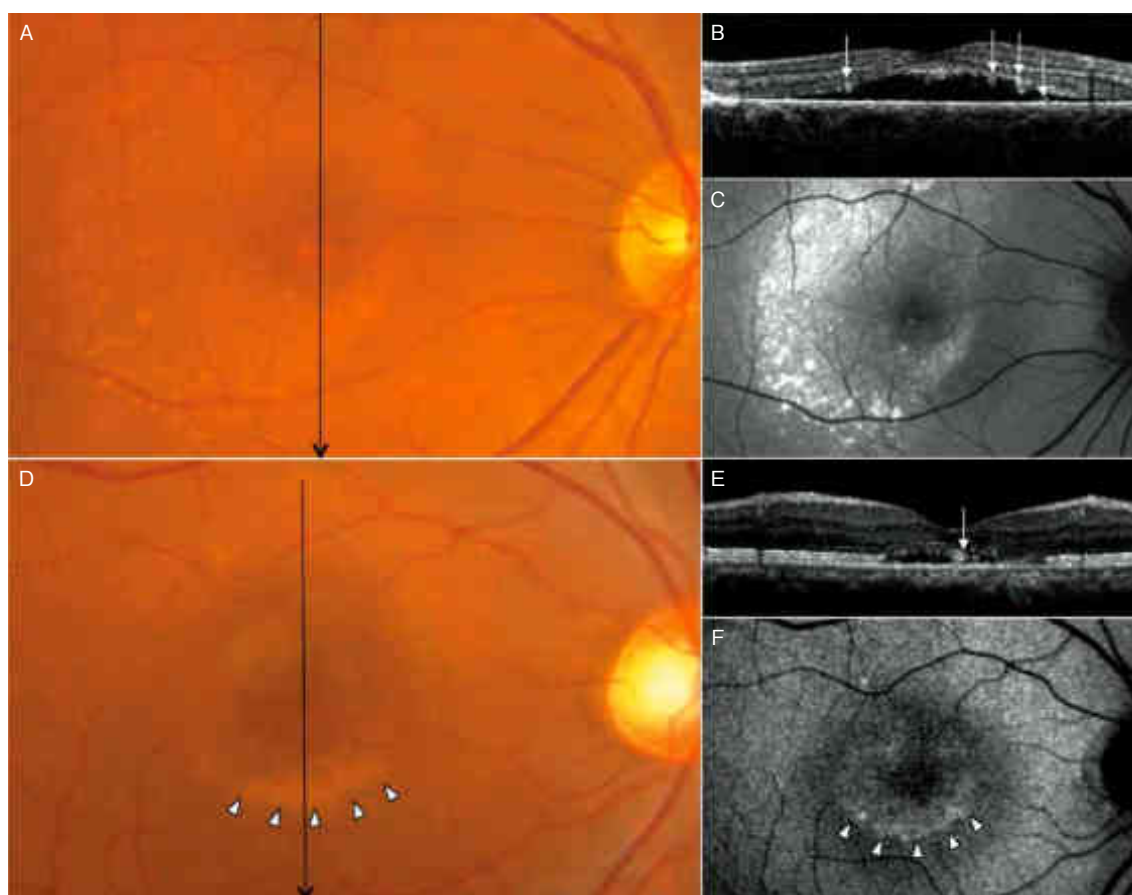


図 19 中心性漿液性脈絡網膜症の黄色沈着物。

黄色の点状プレシピテート(A)と斑状の網膜下黄色物質(D)。A, D の黒矢印の部の OCT 画像をそれぞれ B, E に示す。A は点状プレシピテートが多発している CSC で, OCT では中心窩に視細胞外節の延長があり, 網膜外層と RPE 上の高反射点(白矢印)もみられる(B)。488 nm の青色光励起による短波長光自発蛍光(SW-AF)ではプレシピテートは過蛍光点として観察される(C)。D は斑状黄色物質のある CSC で, OCT では黄色物質に一致して網膜下の高反射塊(白矢印)がみられる(E)。SW-AF では斑状黄色物質は過蛍光を示す(F)。

(文献 118 から許可を得て転載)

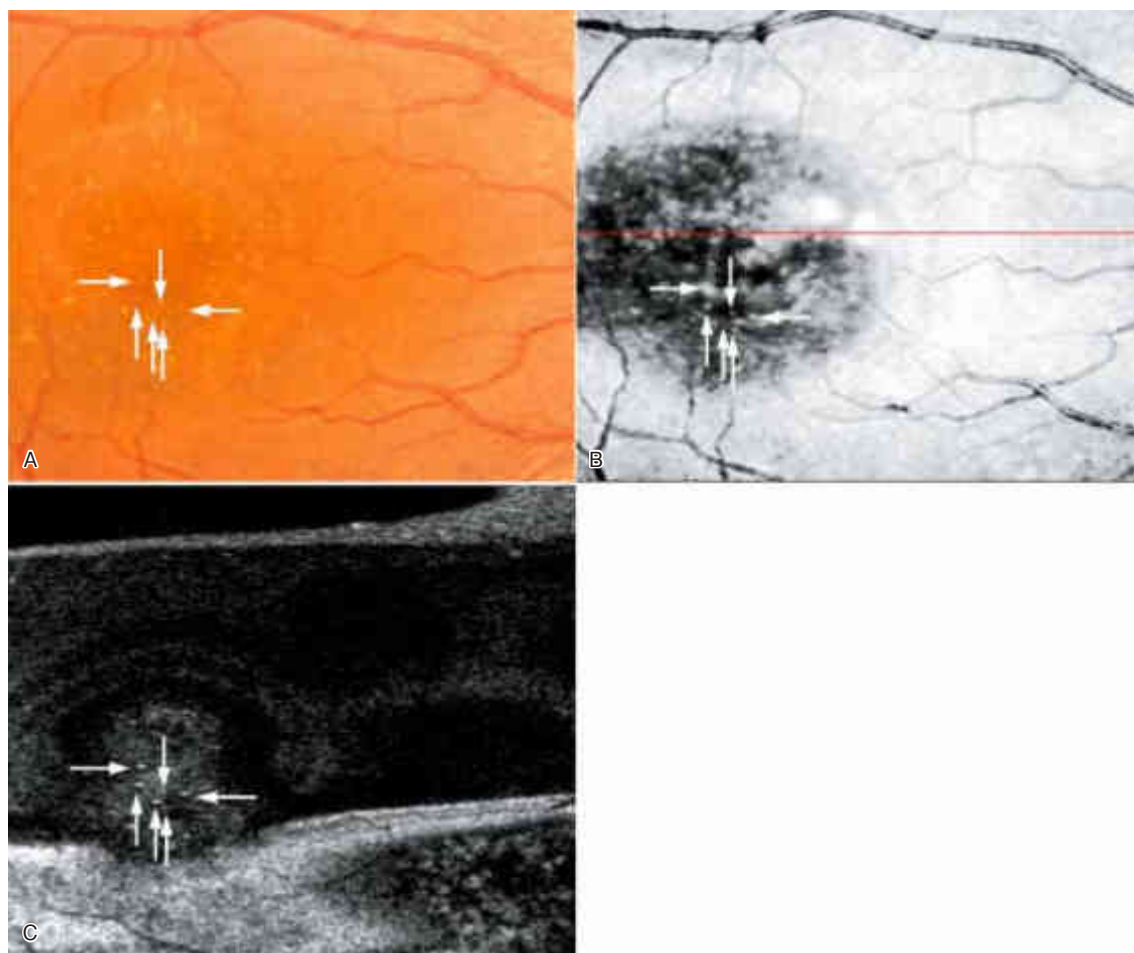


図 20 黄色点状プレシピテートを持つ中心性漿液性脈絡網膜症の水平断 OCT 像.

プレシピテート(矢印)が多発している CSC 症例(A). 走査レーザー検眼鏡(SLO)画像(B)と水平断 OCT 画像(C)は 1 対 1 対応している. プレシピテートは SLO 画像でも白色点(矢印)として観察され, 網膜内を通る OCT 水平断ではそれに一致した高反射点(矢印)がみられる. プレシピテートは網膜内にもあることが分かる.

(文献 101 から許可を得て転載, 改変)

め, 青色光自発蛍光は短波長光自発蛍光(short-wave autofluorescence: SW-AF)とも呼ばれ, 本稿では SW-AF の名称を用いる.

CSC では漿液性網膜剝離の領域内に黄色の点状プレシピテートや比較的大型で斑状の網膜下黄色物質がしばしば観察され^{17)101)111)~116)}(図 19), 我々はその成因について注目してきた¹⁰¹⁾¹¹⁴⁾. 最近, プレシピテートは SW-AF で過蛍光を示すことが報告され⁹⁷⁾¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾, また, 我々も眼底所見と OCT 所見の 1 対 1 対応から, プレシピテートは OCT で高反射点として観察されて, それは従来考えられていた剝離網膜後面だけでなく網膜外層内や RPE 上にもあることを示した¹⁰¹⁾(図 18, 20). これらのことから, プレシピテートは, 貪食されずに蓄積した視細胞外節自体, あるいはその外節を貪食したマクロファージに由来し, 外節に含まれる A2PE などのレチノール代謝産物の蓄積が蛍光の起源として推測されるようになった⁹⁷⁾¹⁰¹⁾¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾. しかし, その機序はまだ明らかではな

かった. また, A2PE や A2E などは細胞傷害性のある物質であり¹¹⁷⁾, その蓄積は視細胞や RPE の障害につながる可能性がある. そこで, 黄色点状プレシピテートと斑状の網膜下黄色物質の形成機序, さらに細胞障害機序に関する研究を進めた.

75 例 80 眼の CSC を対象として平均 17.6 か月の経過観察を行い, 点状プレシピテートと斑状黄色物質の臨床的特徴と, その経時的変化を検討した¹¹⁸⁾. SW-AF の観察には Heidelberg 社製 Heidelberg Retina Angiograph 2 (HRA 2) の青色光(488 nm)を用いた. 眼底所見ではプレシピテートと斑状黄色物質(本稿では両者を総称して黄色沈着物と呼ぶ)の両者もしくは一方が 80 眼中 52 眼(65.0%)で観察され, 高頻度であった. 経時的にプレシピテートは漏出部周囲から網膜剝離内に拡散し, 癒合して(図 21), なかには斑状の黄色物質を形成した症例もあった. これら黄色沈着物の多くが OCT では高反射を示し, SW-AF では 52 眼中 50 眼で黄色沈着物に一致し

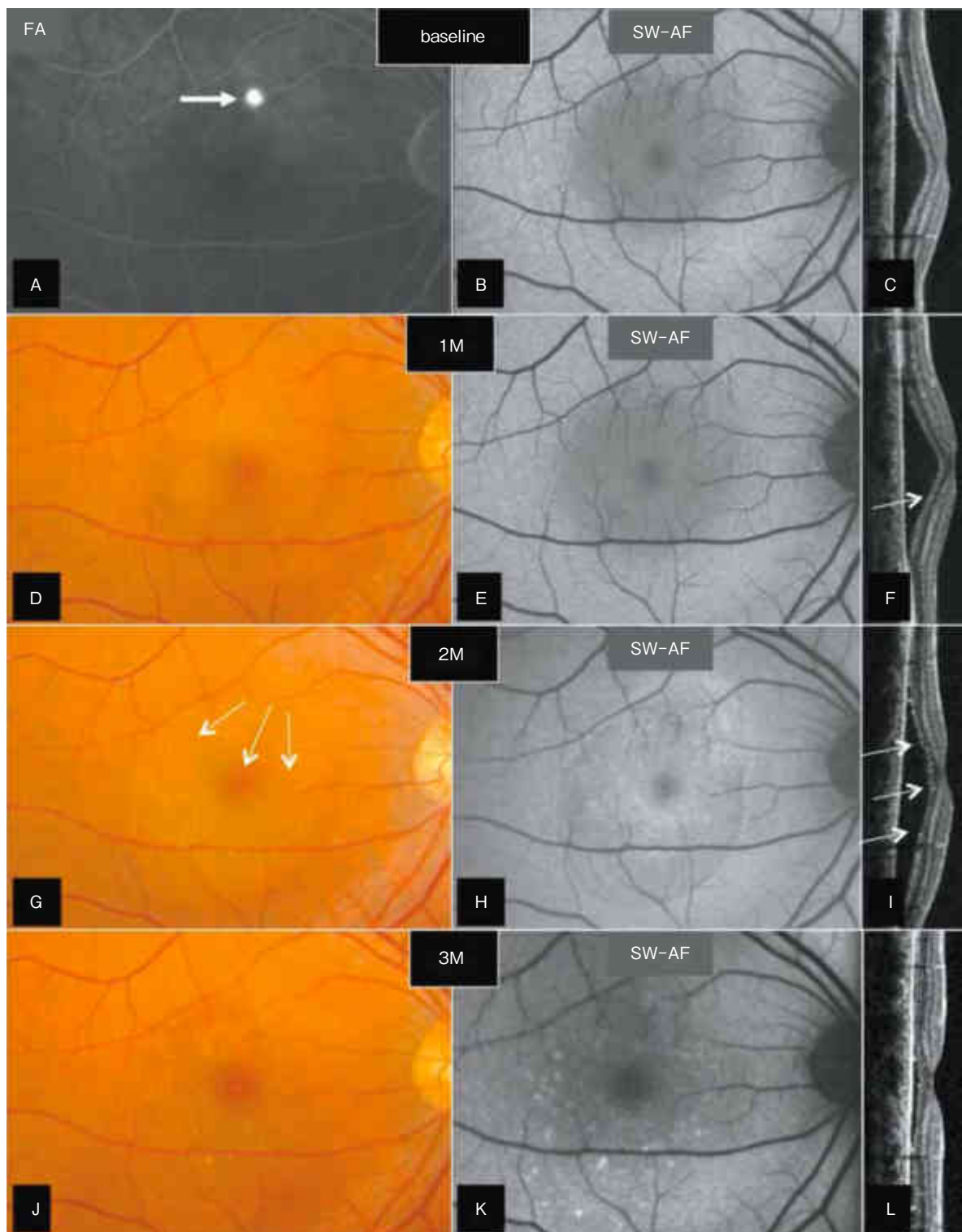


図 21 中心性漿液性脈絡網膜症のプレシピテートの経時的変化.

- A, B, C : ベースライン. FA (A) で点状蛍光漏出 (矢印) のある CSC. SW-AF (B) では過蛍光はなく, OCT (C) で漿液性網膜剝離が観察される.
- D, E, F : 1 か月後. 漏出点周囲にプレシピテートがみられる (D). SW-AF (E) ではプレシピテートは過蛍光を示さず, OCT (F) では高反射点 (矢印) がみられる.
- G, H, I : 2 か月後. プレシピテートは漏出部周囲から網膜剝離内に拡散しており (G), プレシピテートに一致して SW-AF (H) での過蛍光, OCT (I) での多発する高反射点 (矢印) がみられるようになっている.
- J, K, L : 3 か月後. プレシピテートは癒合して大型になっており (J), SW-AF (K) での過蛍光, OCT (L) での網膜下高反射がみられる.

(文献 118 から許可を得て転載, 改変)

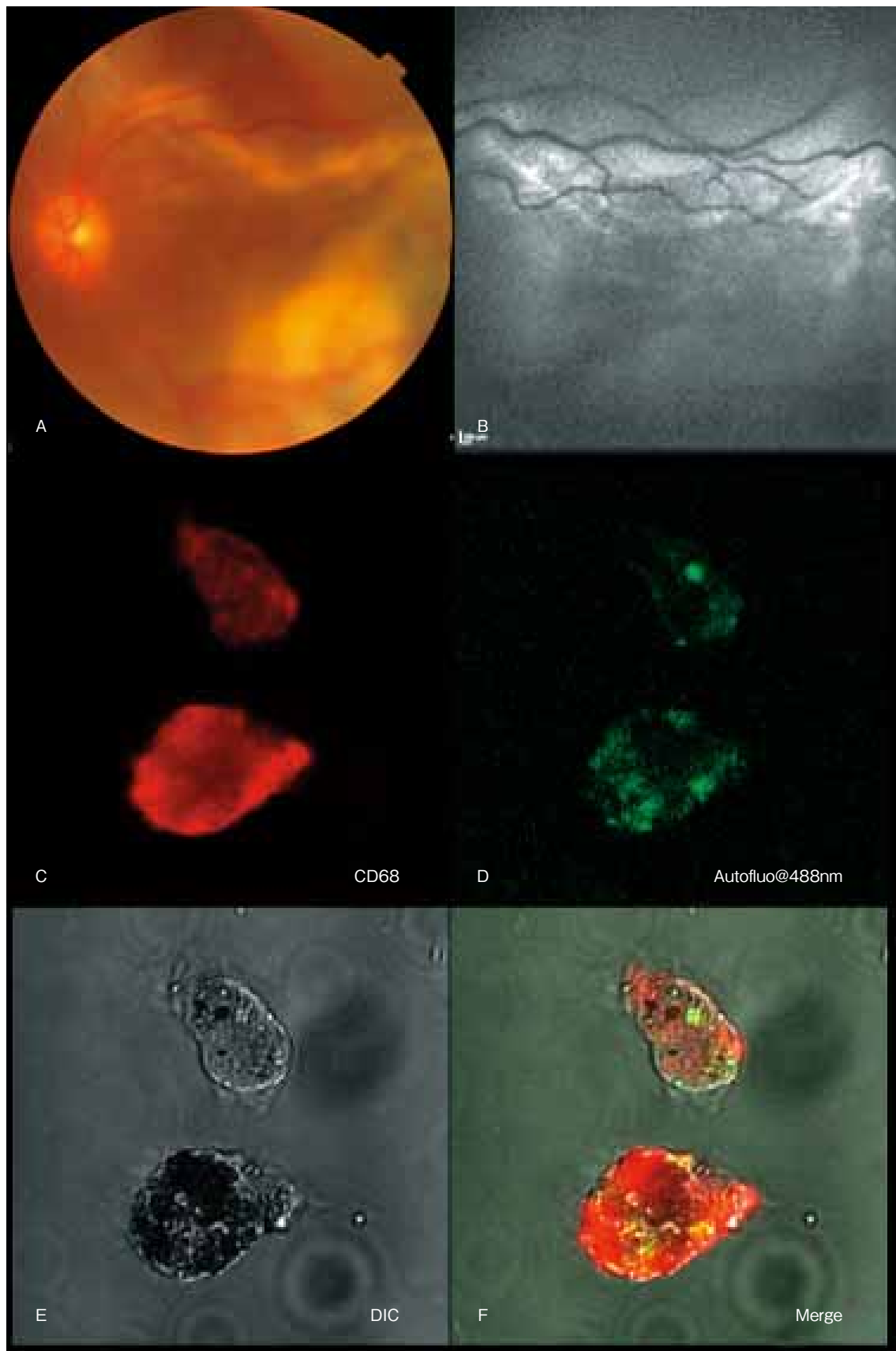


図 22 網膜下液中の CD 68 陽性細胞の自発蛍光.

A: 網膜下に黄色沈着物のある裂孔原性網膜剥離. B: SW-AF で黄色沈着物は過蛍光を示す. C~F: 網膜復位術の術中に採取した網膜下液の共焦点レーザースキャン顕微鏡所見. 網膜下液中には CD 68 免疫染色で陽性となる細胞が出現し(C), その細胞は 488 nm 励起で自発蛍光を発している(D). 位相差顕微鏡像(E). C, D, E の重ね合わせ像(F).

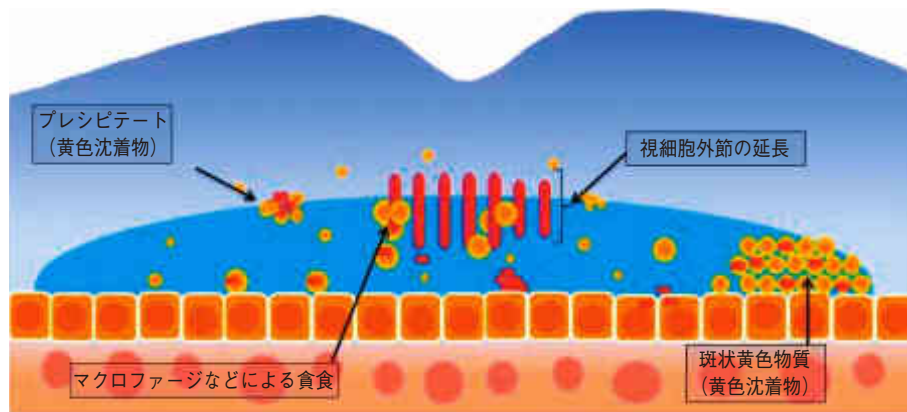


図 23 中心性漿液性脈絡網膜症の黄色沈着物の形成機序。

網膜下腔では視細胞外節が延長し、網膜外層と網膜下には外節とその代謝産物が異常蓄積している。マクロファージやマイクログリアが遊走して、これがプレシビテートとして沈着する。遊走細胞が外節やその代謝産物を貪食して、SW-AF で自発蛍光を発するようになる。さらに、プレシビテートが集簇・沈着して、RPE による貪食も起こり、斑状黄色物質が生じる。

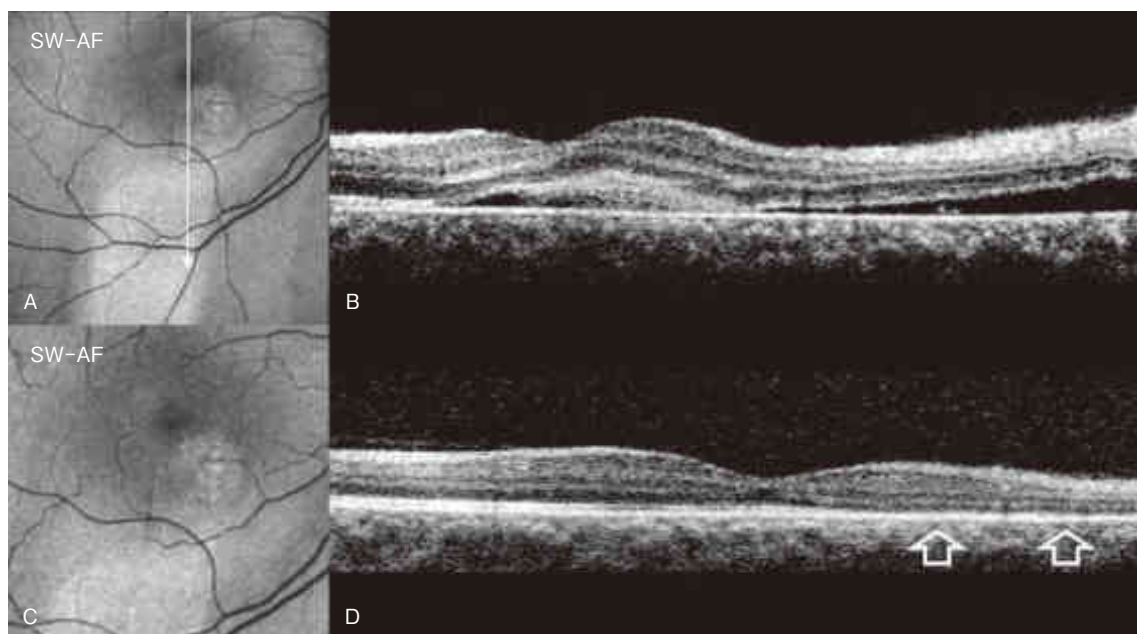


図 24 中心性漿液性脈絡網膜症での短波長光自発蛍光(SW-AF)の過蛍光と視細胞障害。

遷延した漿液性網膜剥離部はSW-AFで過蛍光を示す(A)。Aの白矢印の部位のOCT画像(B)。網膜復位後もSW-AF過蛍光は持続しており(C)、そこに一致してOCT(D)ではIS/OSが消失している(矢印)。過蛍光部では視細胞障害が生じていることが分かる。

た過蛍光が観察された(図18)。しかし、SW-AFで過蛍光がみられた50眼のうち23眼では、初診時には黄色沈着物は過蛍光を示さず、経過観察中にそれに一致した過蛍光が出現した(図21)。興味深いことに、OCTでプレシビテートによる高反射点や外節延長がみられても、SW-AFでは当初は過蛍光を示さず、経過中にプレシビテートに一致した過蛍光が観察されるようになった。このことは、視細胞外節の蓄積だけでは臨床的に捉えることのできる十分な蛍光を発しないことを示している。

我々はマクロファージなどの遊走細胞が外節を貪食・

代謝することで蛍光を発するようになると考え、網膜下液に関する基礎実験を行った。図22は網膜剥離が長期間持続した裂孔原性網膜剥離の症例で、網膜下の黄色沈着物とそれに一致したSW-AFの過蛍光がみられる。網膜復位術の術中に採取した網膜下液を用い、マクロファージのマーカーであるCD68免疫染色と自発蛍光について共焦点レーザースキャン顕微鏡で調べた。網膜下液中にはCD68陽性細胞が出現しており、その細胞は青色光488nmで自発蛍光を発していた。これは網膜下液中のマクロファージがSW-AFで過蛍光の起源になっている

ることを示している。裂孔原性網膜剥離や網膜剥離を伴った網膜芽細胞腫と悪性黒色腫の病理学的検討でも、網膜下液中のマクロファージが外節を含んでいることが報告されている^{119)~121)}。同様に CSC でも、網膜下液中に遊走したマクロファージやマイクログリアが視細胞外節を貪食・代謝して、蛍光を発すると考えられる。また、CSC で斑状の網膜下黄色物質を持つ約 1/3 の症例では網膜復位後に過蛍光が明瞭になったことから、RPE による貪食も SW-AF 過蛍光の起源になっていると考えられる¹¹⁸⁾。

以上から、網膜下と網膜内にみられる黄色沈着物の形成機序を考察する(図 23)。網膜剥離部では RPE による視細胞外節の貪食が行われない。このため、外節が延長し、網膜外層と網膜下には外節とその代謝産物が異常蓄積し、マクロファージやマイクログリアが遊走して、これがプレシピテートとして沈着する。これらの遊走細胞が外節やその代謝産物を貪食して、SW-AF で自発蛍光を発するようになると考えられる。さらに、プレシピテートが集簇・沈着して、RPE による貪食も起こり、斑状の網膜下黄色物質が生じる。検眼鏡的に観察できる黄色沈着物はこのような機序で形成されることができると考えられる。

それでは、黄色沈着物の出現はどのような臨床的意味を持つのか。沈着物は異常蓄積した視細胞外節が貪食されたものであり、そこには A2E や A2PE が含まれている。

まず、マクロファージなどが外節を貪食していることが、CSC での網膜外層障害の原因の一つになっていると考えられる。剥離網膜では interleukin(IL)-6, IL-8, monocyte chemotactic protein(MCP)-1 など多数のサイトカインが産生されることが裂孔原性網膜剥離の切除硝子体標本からの研究で明らかとなった¹²²⁾。MCP-1 は、剥離網膜内へのマクロファージの遊走と視細胞のアポトーシスを誘導することが動物実験で証明されている¹²³⁾。CSC 症例では遷延した網膜剥離部は SW-AF 過蛍光を示し、復位後も過蛍光が持続し¹⁰⁶⁾、OCT ではそこに一致した IS/OS の消失がみられる(図 24)。CSC におけるプレシピテートの出現、網膜下での集簇・沈着、IS/OS の消失に至るまでの一連の変化は、マクロファージによる視細胞障害の過程を観察している可能性がある。

もう一つ、SW-AF の蛍光物質は A2PE や A2E などの細胞傷害性物質¹¹⁷⁾を含んでいることから、蛍光物質が直接、視細胞と RPE 細胞を傷害している可能性も考慮する必要がある。視細胞外節の貪食が障害されている RCS(Royal College of Surgeon)ラットでは、網膜下に蛍光物質が蓄積し網膜変性が進行することが知られており、網膜下蛍光物質による視細胞の障害が疑われている¹²⁴⁾。また、黄色沈着物の部位は長期経過後に SW-AF で低蛍光に変化することがあり、この低蛍光は RPE の欠損・消失が生じたことを示している¹¹⁸⁾(図 25)。そこ

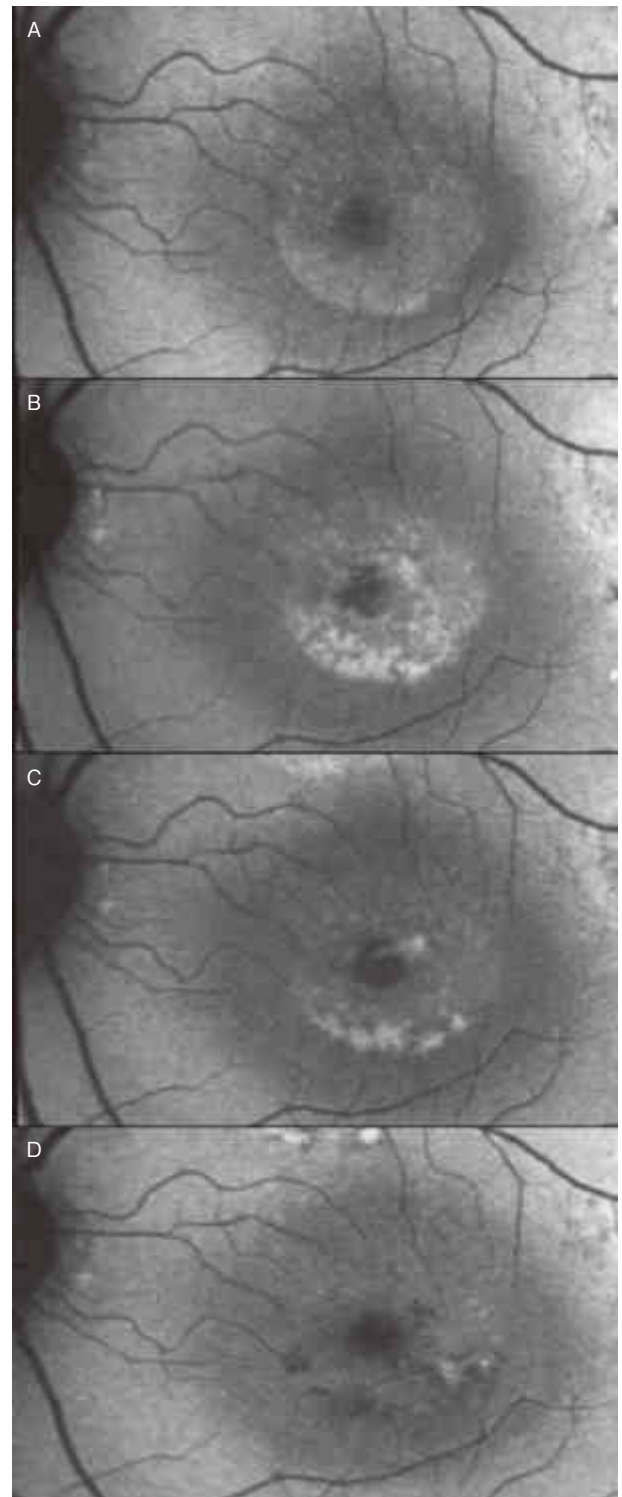


図 25 中心性漿液性脈絡網膜症の短波長光自発蛍光(SW-AF)の経時的変化。

A: 初診時。プレシピテートに一致して過蛍光がみられる。B: 2 か月後。漿液性網膜剥離内の過蛍光は強くなっており、癒合して斑状になった黄色沈着物の過蛍光もみられる。C: 8 か月後。網膜剥離内の過蛍光は弱くなり、網膜剥離下縁に黄色沈着物の過蛍光がみられる。D: 1 年後。黄色沈着物の蓄積していた部位は SW-AF で低蛍光に変化した。この部位では RPE の欠損・消失が生じたことを示している。

(文献 118 から許可を得て転載)

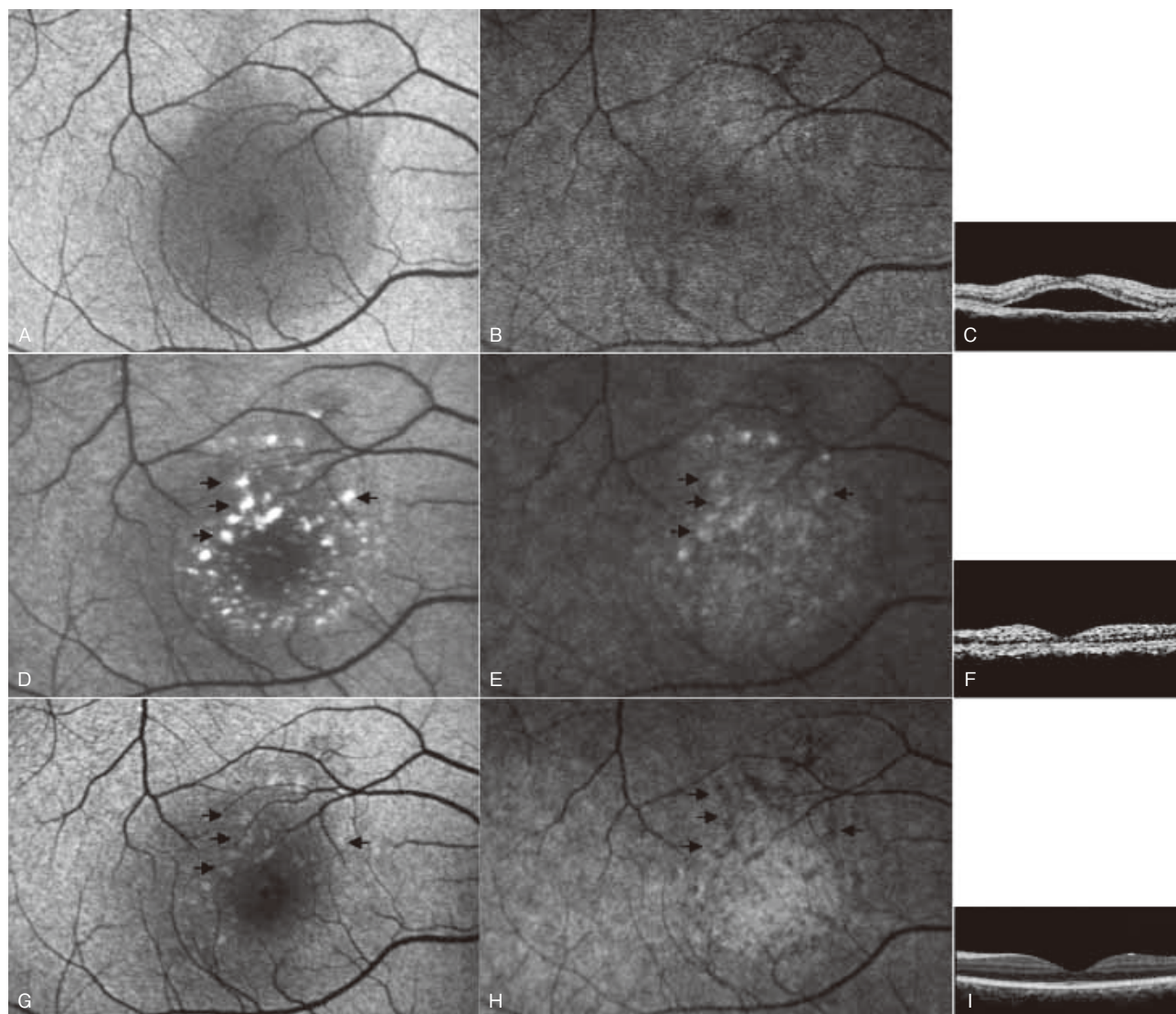


図 26 中心性漿液性脈絡網膜症の短波長光自発蛍光(SW-AF)と赤外光自発蛍光(IR-AF)の経時的変化.

- A～C：発症 2 週後の CSC. 漿液性網膜剝離の範囲は SW-AF (A) と IR-AF (B) で低蛍光を示す. OCT で漿液性網膜剝離がみられる (C).
 D～F：10 週後. 網膜剝離は自然経過で消失している (F). SW-AF (D) と IR-AF (E) は黄色沈着物 (矢印) に一致した過蛍光を示している.
 G～I：復位後 18 か月. 黄色沈着物 (矢印) の部位は, SW-AF で蛍光が弱まり (G), IR-AF では低蛍光に変化した (H). この部位では RPE 内のメラニンが減少または変性したことを示している.

(文献 137 から許可を得て転載, 改変)

で, 次に CSC でみられる RPE 障害の機序について検証する.

2. 赤外光自発蛍光による中心性漿液性脈絡網膜症の網膜色素上皮細胞障害の解析

リポフスチンに含まれる A2E をはじめとしたレチノール代謝産物が光酸化作用により RPE を傷害していることは以前から指摘されていた^{125)～129)}. 光酸化による細胞障害は, 最終的には細胞死による RPE の欠損・消失という形で観察されると考えられるが, 生体眼では細胞死に至る過程を観察することはできなかった.

RPE 内の色素顆粒にはリポフスチンの他にメラニンが存在する. RPE 内のメラニンは, 光遮蔽効果や, 抗

酸化作用, フリーラジカル除去などにより, 光毒性から RPE 細胞を保護する重要な役割を持つとされる^{130)～132)}. メラニンは加齢とともに減少することが知られており, 加齢黄斑変性との関連も疑われている¹³³⁾¹³⁴⁾. これらの研究は剖検眼で行われてきたが, 最近, 赤外光自発蛍光 (infrared autofluorescence : IR-AF) を用いて RPE や脈絡膜のメラニンの状態を生体眼で評価できることが報告された¹³⁵⁾¹³⁶⁾. 我々は, 光毒性を助長するリポフスチンやそこに含まれる A2E などのレチノール代謝産物と, 光傷害に対する防御システムとしてのメラニンとの関係を検討する目的で, CSC 眼の SW-AF と IR-AF 所見を比較して, CSC における RPE の光酸化傷害所見は IR-

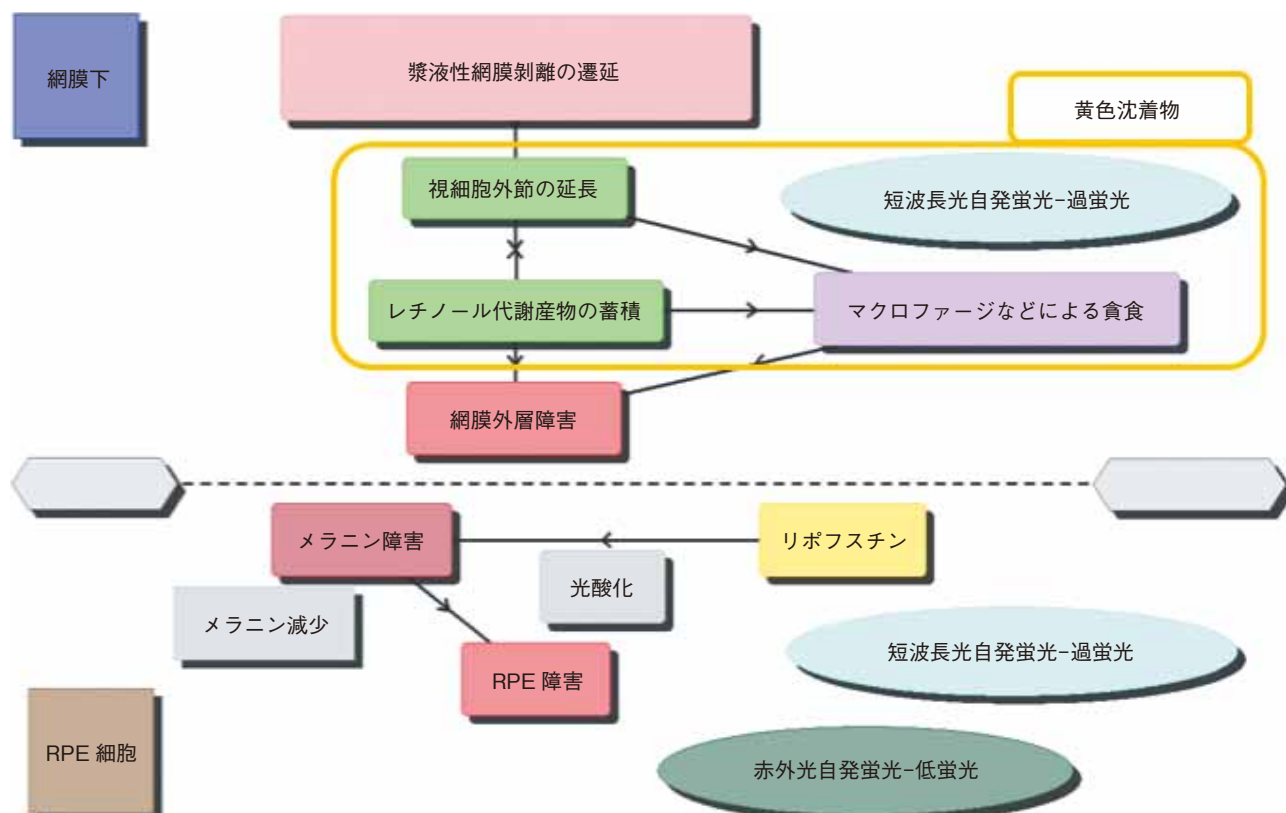


図 27 中心性漿液性脈絡網膜症の網膜外層と網膜下の病態。

漿液性網膜剥離が遷延すると網膜下には視細胞外節の延長が起こり、これはレチノール代謝産物の蓄積を起こす。同時にマクロファージなどの遊走細胞による貪食が加わり、網膜外層障害が生じる。このような変化は臨床的には黄色沈着物や SW-AF の過蛍光として観察される。RPE 内ではリポフスチンの異常蓄積が起こり、その光酸化作用でメラニン障害が生じる。メラニン減少から RPE 障害を来す。このような変化は臨床的には SW-AF の過蛍光、IR-AF の低蛍光として観察される。

(文献 137 から許可を得て転載、改変)

AF 所見として捉えられる可能性を見出した¹³⁷⁾。

CSC 症例 80 例 83 眼で HRA 2 を用い SW-AF と IR-AF を同時撮影した。SW-AF は前述のように 488 nm 光源で観察し、IR-AF は 787 nm 光源を用い IA モードで撮影した。SW-AF 過蛍光を示した黄色沈着物は、IR-AF では過蛍光、無蛍光、低蛍光の 3 通りの蛍光特性を示した。CSC 発症早期にみられるプレシビテートによる SW-AF の点状過蛍光は、IR-AF では低蛍光を示した。漿液性網膜剥離が持続し出現する斑状の黄色物質は SW-AF と IR-AF の両方で過蛍光であった。この病巣を 1 年以上の長期にわたり観察すると SW-AF 過蛍光は過蛍光のままであったが、IR-AF では蛍光輝度が次第に低下し、最終的には低蛍光となった(図 26)。IR-AF はメラニンを示すので、SW-AF 過蛍光部位ではメラニンの減少または変性が生じたと解釈できる。SW-AF の起源が光酸化作用を有する A2E などのレチノール代謝産物であることから、RPE 内のメラニンが光酸化により変化した所見であると考えた。SW-AF 過蛍光部位が長期の経過で RPE の欠損による低蛍光となる¹¹⁸⁾(図 25)のは、メラニンによる細胞保護作用の減弱により RPE 障

害が生じた可能性も考えられる。

以上、今回の SW-AF と IR-AF、OCT 所見の検討から考えられる CSC の網膜外層と網膜下で生じている変化、さらには網膜外層障害と RPE 障害の機序を図 27 にまとめた。点状プレシビテートと斑状黄色物質などの黄色沈着物の存在は視細胞や RPE 障害を引き起こすことから、その出現は治療時期を判断する材料になる可能性がある。同様の特徴を持つ網膜下黄色沈着物は、網膜静脈分枝閉塞症など他の黄斑疾患でも漿液性網膜剥離内にみることができる(図 28)。そこでは CSC と同じような変化が網膜下で起こっていると考えられ、今後、視機能との関係をさらに検討していく必要がある。

以上のように、SW-AF と IR-AF では、それぞれリポフスチンやレチノール代謝産物、メラニンからの蛍光をバイオマーカーとして、非侵襲的に組織や細胞からの情報を得ることができる。眼内にはこれら以外にも自発蛍光物質および細胞の存在が推測され、今後、「自発蛍光を用いたバイオマーカーの画像診断法」という新しい分野が発展することが期待される。

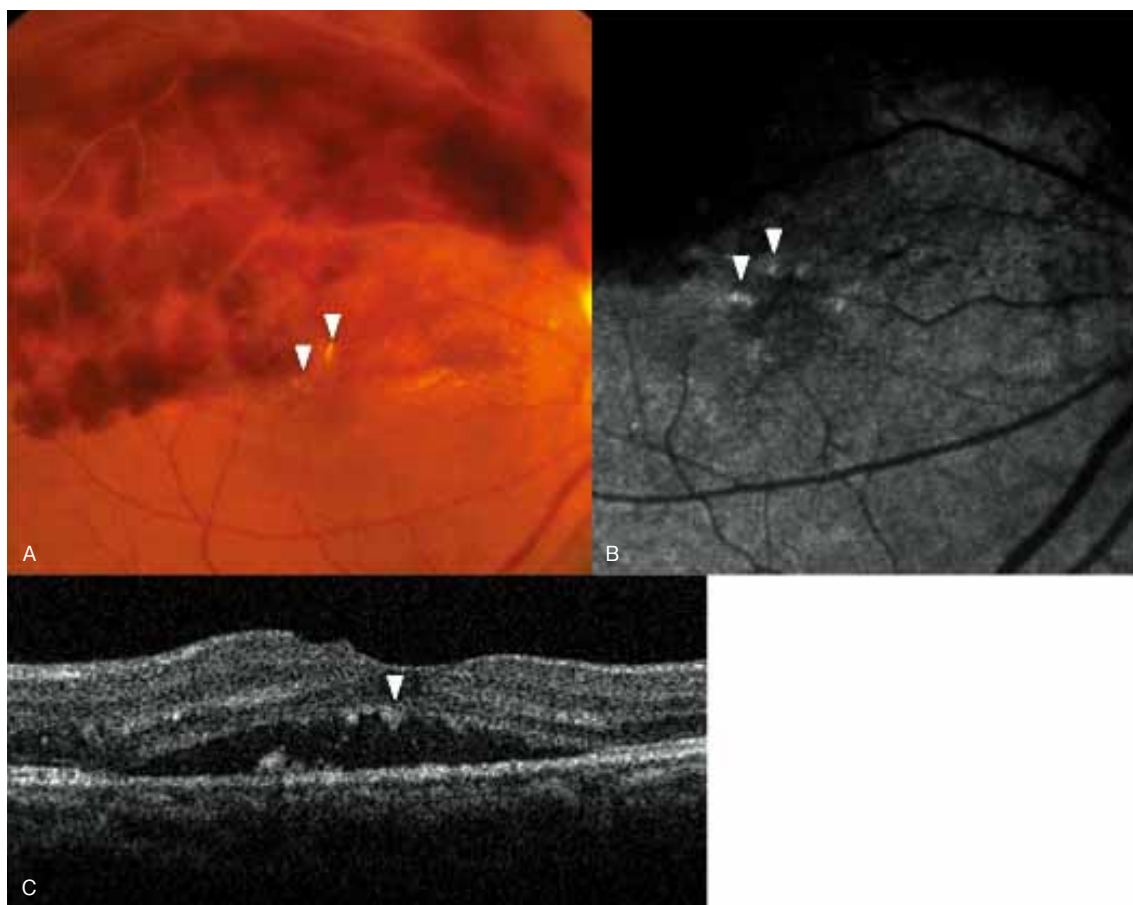


図 28 網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫での黄色沈着物.

急性期網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫(A). 漿液性網膜剝離内には黄色沈着物(矢頭)が生じ(A), それに一致してSW-AF(B)で過蛍光(矢頭), OCT(C)で網膜下高反射(矢頭)がみられる. 網膜下腔ではCSCと同様の变化が生じていると考えられる.

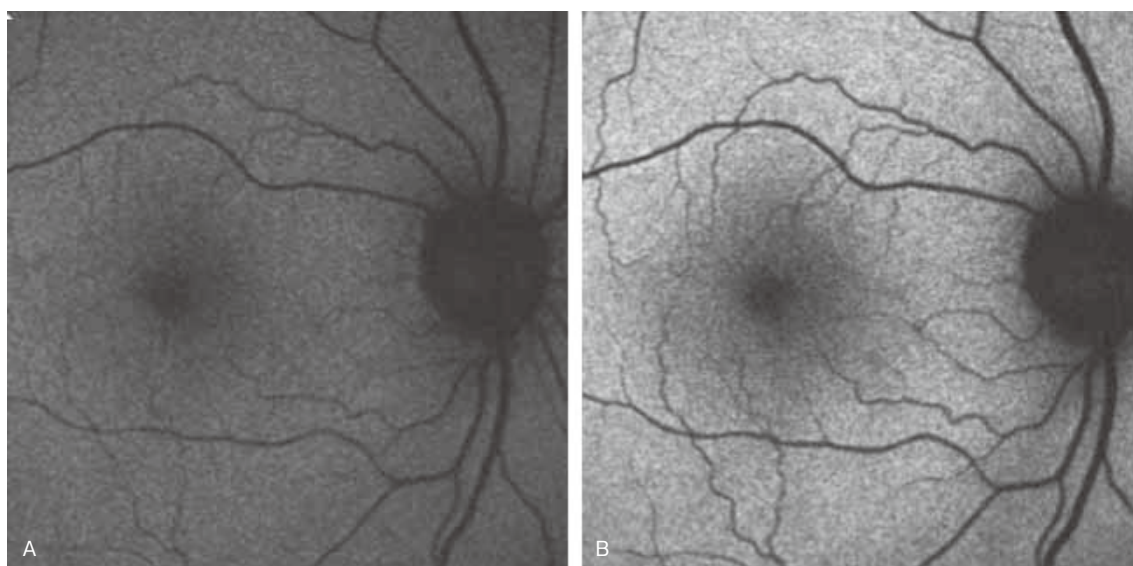


図 29 短波長光自発蛍光(SW-AF)撮影時の蛍光輝度変化.

A: Heidelberg Retina Angiograph 2(HRA 2)でSW-AF撮影開始時の画像. B: 撮影40秒後の画像. 視物質の褪色により蛍光輝度が上昇している.

(文献 146 から許可を得て転載)

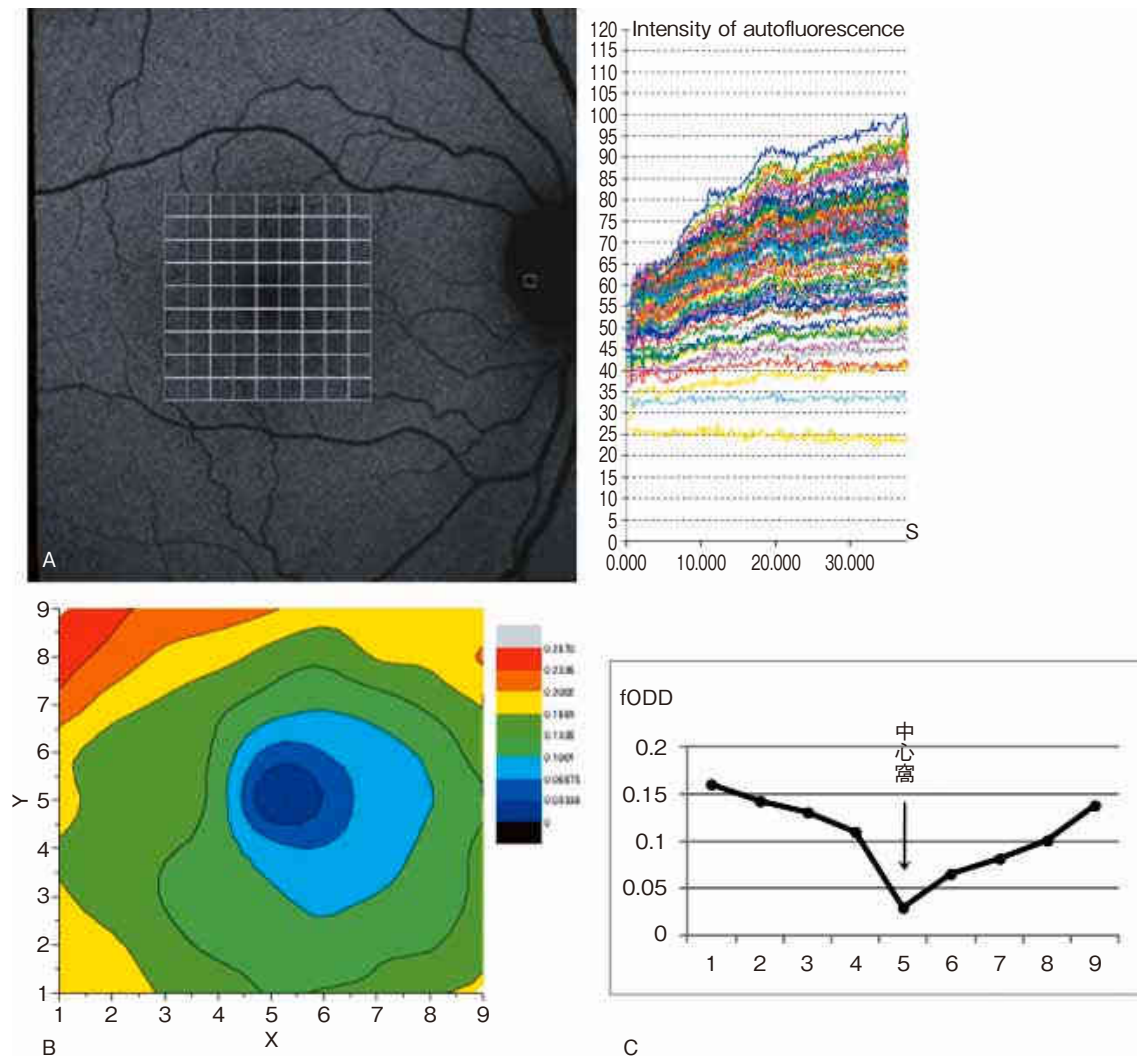


図 30 正常眼の autofluorescence densitometry (AFD) の測定.

A : SW-AF 画像. 中心窩周囲の白枠四角内を 9×9 の 81 箇所に分割した各マス目で, 経時的に輝度変化を測定すると, 右のグラフのように各マス目の輝度(縦軸)は時間(横軸)とともに上昇する. 視神経乳頭を基準点とする. 中心窩では輝度変化が著しく少ない. この輝度変化から視物質密度を求める. B : A の白枠の四角内での視物質相対的密度分布の偽カラー表示. 視物質高密度を暖色系, 低密度を寒色系で表示. 正常眼では同心円状のパターンを示す. C : A の中心窩を通る水平方向の視物質密度のプロファイル表示. 正常眼では中心窩で低値となり, 鼻側と耳側になるに従って高値となる.

(文献 146 から許可を得て転載, 改変)

IV 眼底自発蛍光を応用した視細胞機能の解析

視細胞の最も重要な機能である光受容により惹起される光伝達機構はレチノイドサイクルによりもたらされる. 錐体視細胞外節と杆体視細胞外節には, それぞれ視物質であるコーンオプシンとロドプシンが存在し, 光の吸収により活性化される. 杆体視物質であるロドプシンは, 蛋白質であるオプシンに, ビタミン A 誘導体である 11-*cis*-retinal が色素部分として結合している. ロドプシンに光が吸収されるとオプシンと all-*trans*-retinal に分解される. all-*trans*-retinal は外節から RPE に輸送されて 11-*cis*-retinal が再合成され, 再び外節に輸送されてロドプシンが再生される. 錐体の光受容メカニズム

も杆体とよく似ている.

光の吸収により 11-*cis*-retinal が all-*trans*-retinal に光異性化されると, 褪色(bleaching)が起こり, 網膜の色調が変化する. これは, ロドプシンの最大吸収波長が 498 nm であるのに対して, all-*trans*-retinal とオプシンに分解されると短波長の 387 nm に移動することによる¹³⁸⁾. Retinal densitometry は, このような褪色と再生現象を利用して視物質の密度を測定して, 視細胞の評価を行う検査法である. Retinal densitometry には, single spot 照射による方法^{139)~142)}が古くから用いられていたが, その後, 眼底カメラや走査レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope : SLO)を用いて広範囲の観察ができる imaging retinal densitometry が登場した^{142)~145)}.

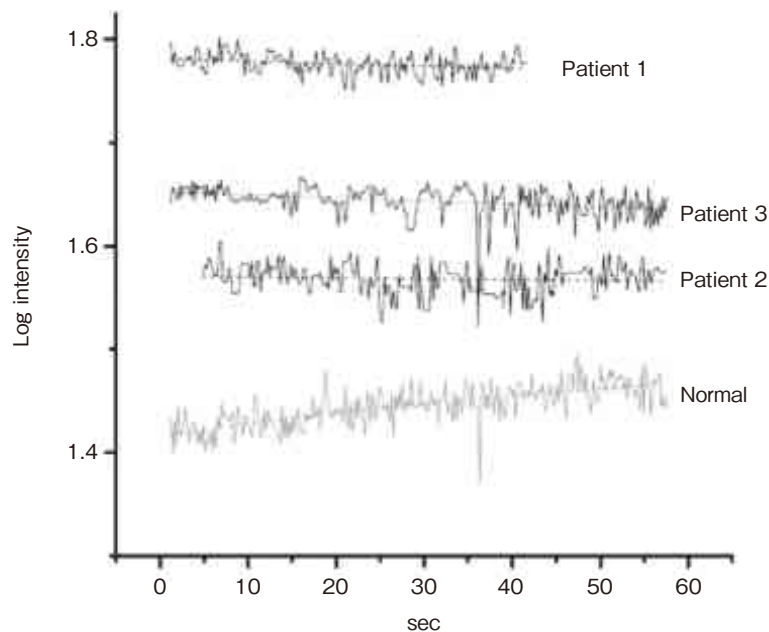


図 31 黄斑円孔の autofluorescence densitometry (AFD)。

3 眼の黄斑円孔底の蛍光輝度は、正常眼の中心窩に比べて撮影開始時から高値であり、時間経過でも変化がなくほぼ一定である。正常眼の中心窩では軽度の輝度上昇がみられる。

(文献 146 から許可を得て転載)

しかし、これらは眼底からの反射光を利用しており、反射によるノイズや感度の点で臨床応用には課題があった。我々はこれらの欠点を補うために、高感度 SLO 装置による SW-AF を応用して、視物質密度を計測できる autofluorescence densitometry (AFD) という新しい検査法を考案し、それが臨床応用可能であることを報告した¹⁴⁶⁾。AFD では視物質密度を眼底画像上に二次元表示することで、視細胞機能障害の局在を画像表示することができる。

1. Autofluorescence densitometry の原理と検査方法

青色光 488 nm 励起による SW-AF では、蛍光は主に RPE に由来するが、488 nm 光は感覚網膜内のキサントフィルなどの黄斑色素や視物質に吸収されるため、その有無や密度により自発蛍光の輝度に変化が生じる。視物質の褪色により SW-AF が変化することは報告されていた^{147)~149)}が、それを視物質密度の測定として臨床へ応用する試みはなされていなかった。

青色光 488 nm 励起による SW-AF を連続的に観察していると、蛍光輝度が次第に強くなる(図 29)。これは光照射で起こった視物質の褪色のためである。すなわち、前述のように、光吸収によりロドプシンが分解されると吸収波長は短波長側に変化する。488 nm の励起光はロドプシン(最大吸収波長 498 nm)に吸収されるため、ロドプシン濃度が高いと RPE に達する量は少ない。したがって RPE からの蛍光輝度は弱い。ところが、ロドプシンが分解されて濃度が低下する、すなわち褪色が起ると、488 nm 光は感覚網膜を透過して RPE に大量に

到達するようになり、RPE 細胞内のリポフスチンからの蛍光が発せられるようになる。このため蛍光輝度が強くなる。このように、ロドプシン濃度の多寡により蛍光輝度は変化する。この現象を利用して、光照射による視物質の褪色で生じる自発蛍光の輝度変化から視物質密度を計測する方法が AFD である。

方法は、暗順応後に、HRA 2 で 488 nm 励起による SW-AF を約 40 秒間連続撮影する。HRA 2 の設定条件は FA を撮影するときと同じであり、造影剤を用いないことだけが異なる。光照射により蛍光輝度が変化して、正常眼では画像は次第に明るくなる(図 29)。撮影画面を図 30 A のようにマス目状に分割して 9×9 の 81 箇所を経時的に輝度変化を測定すると、正常眼ではグラフ(図 30 A)のように時間とともに輝度が上昇し、その変化から計算で視物質密度を求めることができる¹⁴⁶⁾。中心窩は黄斑色素により励起光がブロックされて輝度変化は著しく少なく、視神経乳頭は基準点とする。ここから得られた視物質の相対的密度分布を眼底像と対応して二次元表示することができる(図 30 B)。偽カラー表示では高密度を暖色系、低密度を寒色系で表示した。もし視細胞が障害されて視物質が少なければ、輝度上昇は起こらず寒色系で示されるため、視細胞機能障害の局在を画像表示することができる。また、OCT 所見と対応した部位の視物質密度をプロファイル表示(図 30 C)すれば、視細胞の機能と形態変化を比較することができる。正常眼の視物質密度は、二次元表示では同心円状のパターンを示し、中心窩は低値で周辺になるに従って高値とな

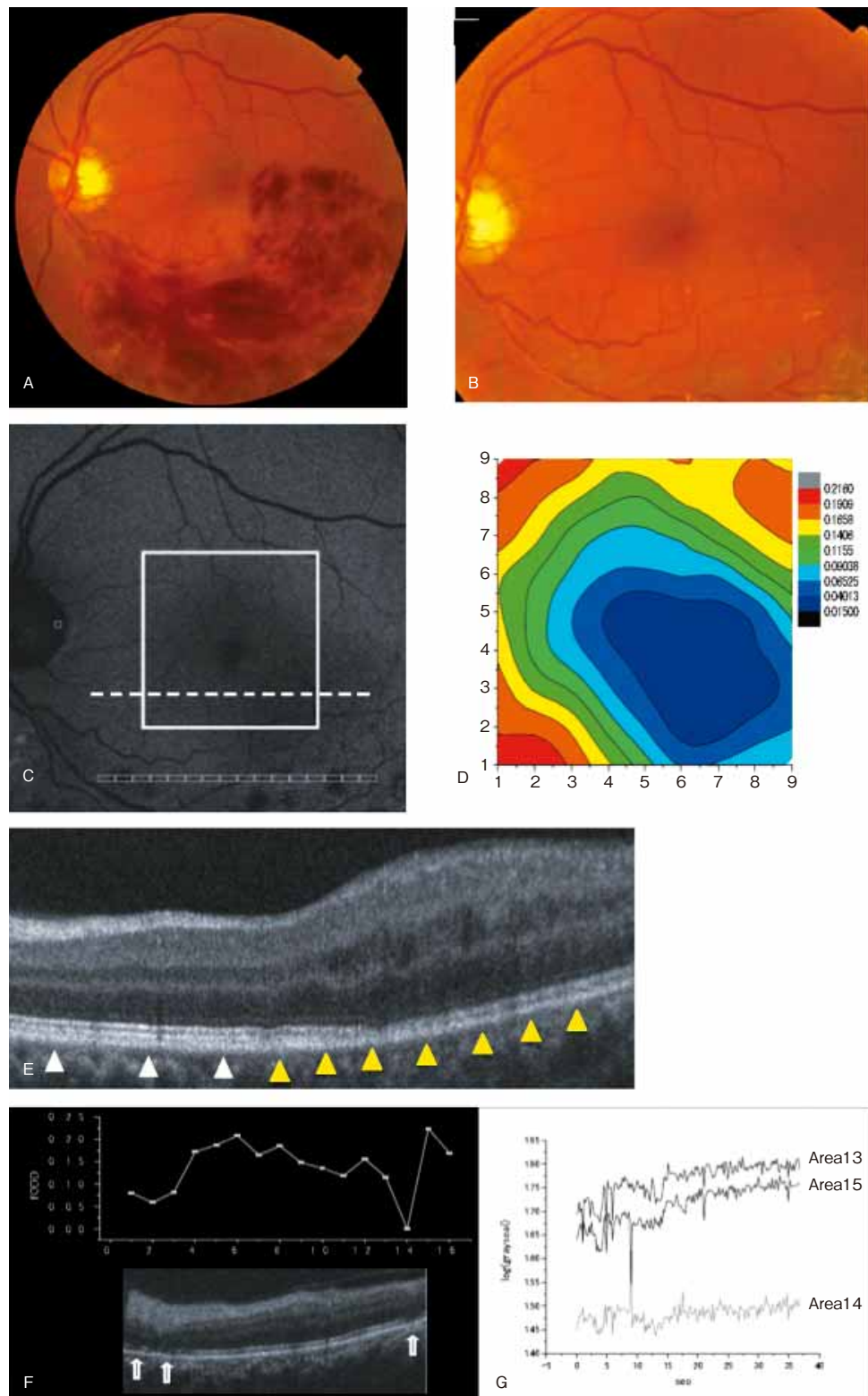


図 32 陳旧性網膜静脈分枝閉塞症の autofluorescence densitometry (AFD).

A: 急性期のカラー眼底写真. B: 10 か月後のカラー眼底写真. 出血は消失し, 下方血管アーケード付近にはレーザー光凝固斑がある. C: SW-AF 画像. 白枠の四角内の視物質密度分布を D, 点線の部位の OCT 画像を E に示す. 下方血管アーケード付近の帯の部位の OCT 画像と視物質密度を F, G に示す. D: 視物質相対的密度分布の偽カラー表示. 静脈閉塞領域では視物質密度が低下している. E: OCT 画像. 網膜外層の第3のラインは, 健常部では明瞭に観察される(白矢頭)が, 静脈閉塞領域では不明瞭である(黄色矢頭). F: グラフは C の帯部分での各マスの視物質密度. 光凝固斑(矢印)は OCT で IS/OS が欠損しており, その部に相当する視物質密度は低値となっている. G: 経時的な輝度変化. 光凝固斑 (Area 14) は変化がないが, それに隣接する部位 (Area 13, 15) では輝度が上昇している.

(文献 146 から許可を得て転載, 改変)

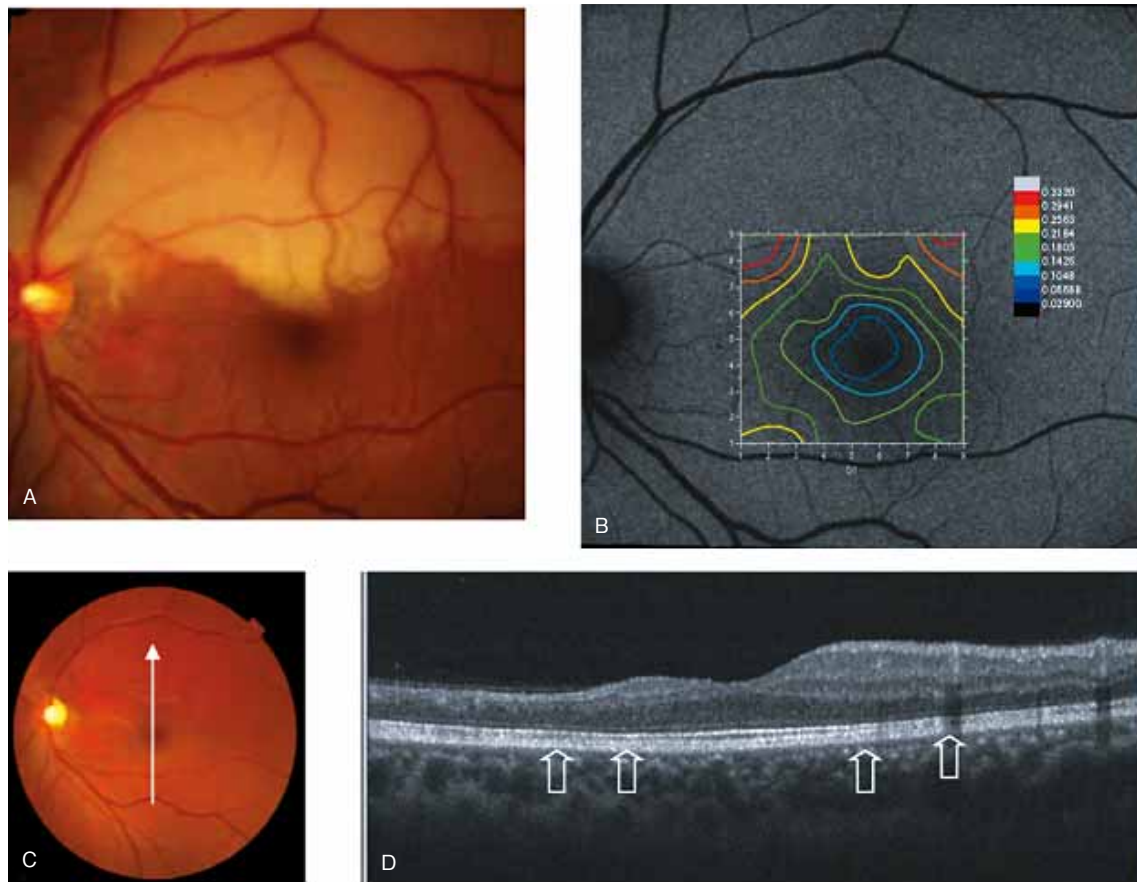


図 33 陳旧性網膜動脈分枝閉塞症の autofluorescence densitometry (AFD)。

A：急性期のカラー眼底写真。上耳側領域の網膜は動脈閉塞のため白濁している。B：5 か月後の SW-AF 画像に、AFD で測定した視物質密度分布を重ね合わせた図。動脈閉塞領域では視物質密度の低下はない。C：5 か月後のカラー眼底写真。網膜の混濁は消失。D：C の白矢印の部の OCT 画像。動脈閉塞領域では網膜内層が菲薄化しているが、網膜外層は保たれている(矢印)。

(文献 146 から許可を得て転載)

る。488 nm 励起による AFD で表示される視物質の分布は、ドナー眼球で測定された杆体視細胞密度とよく一致しており¹⁵⁰⁾、主にロドプシン密度であると考えられる。また、一部は黄斑色素が影響していると考えられる。AFD は、反射によるノイズが少なく、HRA 2 が高感度であり、正常眼では良好な再現性が得られ、臨床応用が可能である。

2. Autofluorescence densitometry の臨床応用

本格的な AFD の臨床応用に向けて、網膜障害部位が異なる症例で検査結果を評価した¹⁴⁶⁾。感覚網膜が欠損している黄斑円孔底では時間経過で輝度に変化がなくほぼ一定であった(図 31)。このことから、RPE からの蛍光だけでは蛍光輝度は一定であり、輝度変化は感覚網膜の状態を反映していることが確認された。陳旧性網膜静脈分枝閉塞症の OCT で網膜外層障害がみられる部位では輝度変化が少なく、視物質相対的密度分布を二次元表示すると、その領域は視物質密度が低下しており偽カラー表示で寒色系に表示された。レーザー光凝固斑も視細胞が破壊されていて、輝度変化は生じなかった(図

32)。一方、網膜内層障害を来すが外層は保たれている陳旧性網膜動脈分枝閉塞症を AFD で評価すると、正常パターンを示した(図 33)。このように、輝度変化は視細胞障害を反映しており、そこから得られる二次元表示により障害の局在を眼底像と対応して評価可能であることが確認できた。

急性帯状潜在性網膜外層症(acute zonal occult outer retinopathy：AZOOR)は、視野異常が眼底所見では説明がつかず網膜外層障害を生じる原因不明の疾患である¹⁵¹⁾¹⁵²⁾。多局所網膜電図(electroretinogram：ERG)で視野異常に一致した応答密度の低下がみられるが、OCT により本症の主病巣は視細胞外節障害であり、それに視細胞(外顆粒層)の障害が加わることもあることが分かってきた¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾。本症を AFD で観察すると、視野と多局所 ERG で異常を示し、OCT で網膜外層の IS/OS と第 3 のラインが不明瞭になっている部位に一致して視物質密度が低下していることが確認できる(図 34)。

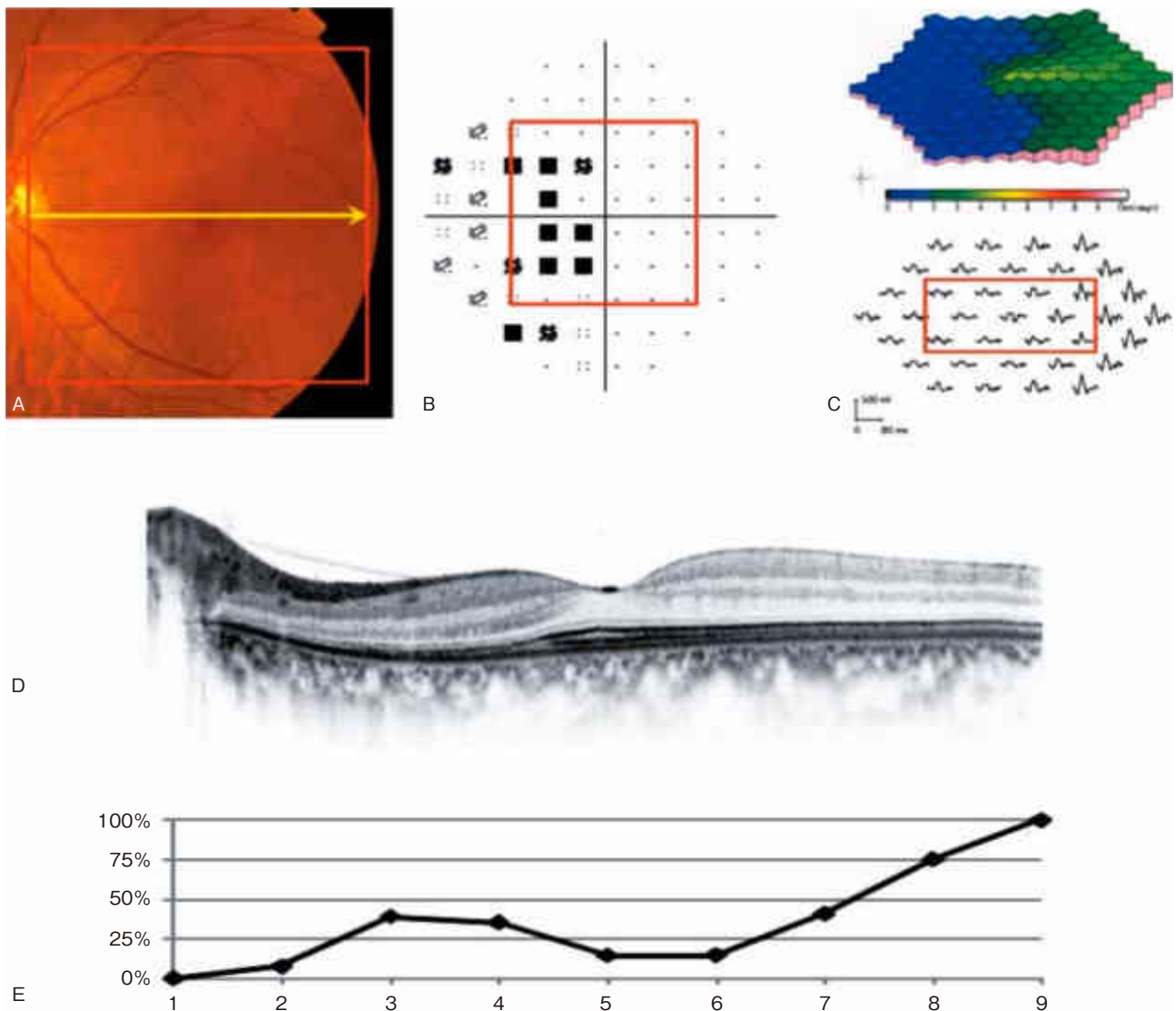


図 34 急性帯状潜在性網膜外層症 (AZOOR) の autofluorescence densitometry (AFD)。

カラー眼底写真 (A) の赤枠の四角に相当する部位を静的自動視野所見 (B) と多局所網膜電図 (ERG) 所見 (C) に示した。A の黄色矢印の部位の OCT (D) と AFD で測定した視物質密度のプロファイル表示 (E)。視野異常と ERG の応答密度低下を示す所は、OCT で網膜外層の IS/OS と第 3 のラインが不明瞭であり (D)、視物質密度も低下している (E)。

3. 中心性漿液性脈絡網膜症における視物質密度の解析

前述のように、CSC では遷延化した漿液性網膜剥離において網膜外層の障害が生じ、OCT では IS/OS が消失する。しかし、漿液性網膜剥離が短期間であっても OCT 上、一過性に IS/OS が消失する症例がある¹⁵⁵⁾。原因としては、実際に視細胞外節が消失している可能性があるが、OCT の光学的特性による見かけ上の変化である可能性も考えられる。CSC の漿液性網膜剥離回復期における視細胞の形態変化と機能障害との関係を明らかにする目的で、OCT 像と AFD とを比較検討した¹⁵⁶⁾。

HRA 2 の 488 nm 光源を用いた AFD では、黄斑色素のブロックにより中心窩に局限した変化は捉えることが難しいため、中心窩を含む漿液性網膜剥離で剥離範囲の

長径が 3 乳頭径以上の CSC 症例を対象とした。網膜剥離時には剥離部に一致して視物質密度が低下していた (図 35 A, B)。網膜復位直後でも全例で剥離範囲は視物質密度の低下を示した (図 35 C)。この結果から、漿液性網膜剥離の吸収直後は、視細胞外節は消失または縮小していると考えられる。動物モデルでは、実験的網膜剥離の復位直後には、視細胞外節が縮小することが知られており¹⁵⁷⁾、同様の変化が CSC においても起きているものと考えられる。視細胞外節短縮の原因としては、網膜剥離による外節の変性に伴って復位後には RPE による外節貪食が亢進していることや、視細胞機能低下による外節の産生低下などが考えられるが、現時点では不明である。いずれにせよ剥離範囲で視物質密度が低下しているということは、この範囲の網膜感度は低下していると

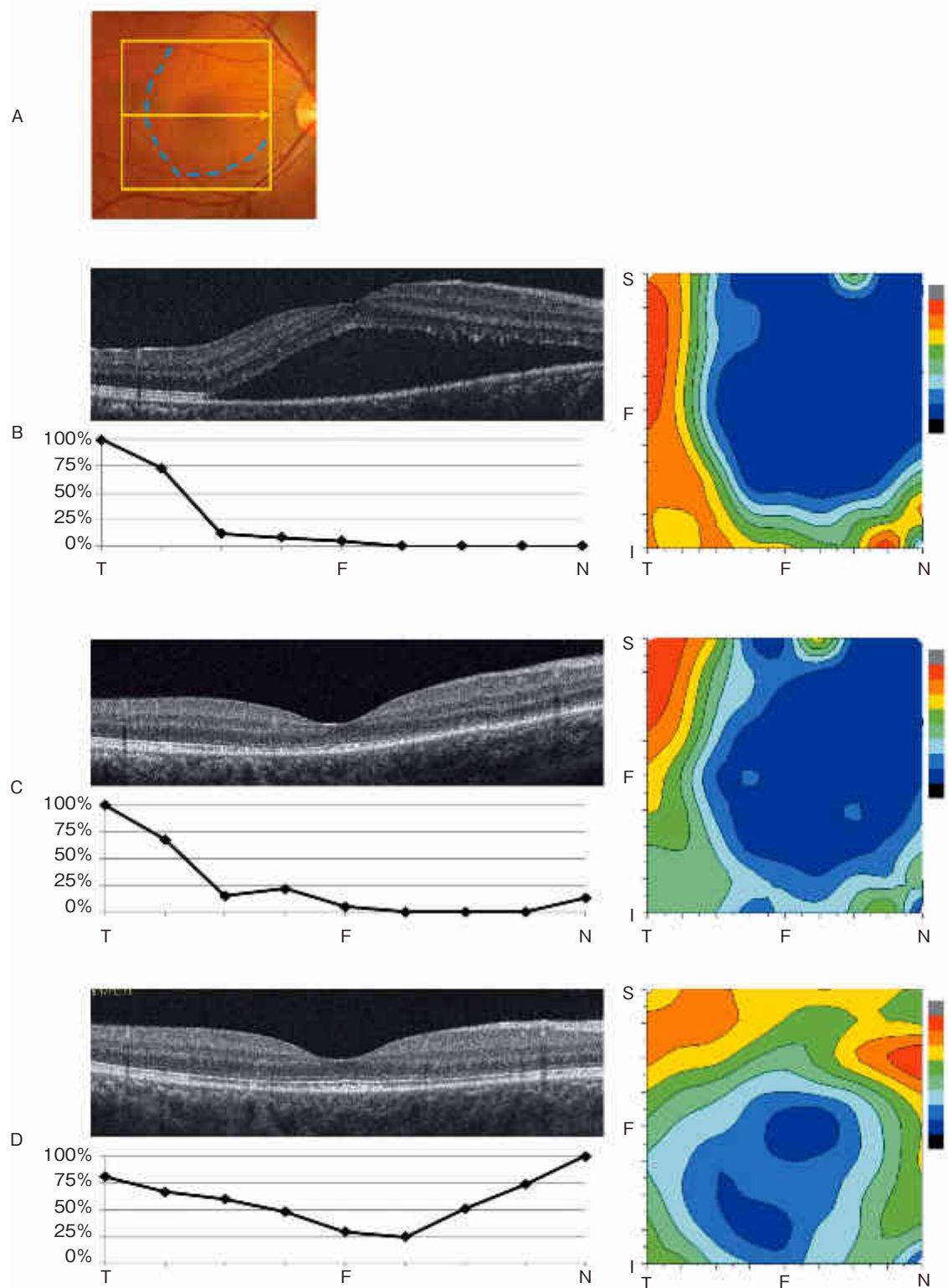


図 35 中心性漿液性脈絡網膜症の autofluorescence densitometry (AFD) の経時的変化.

- A: 急性期 CSC のカラー眼底写真. 網膜剥離の範囲を青点線で示す. B, C, D それぞれに, 黄色矢印の部位の OCT と視物質密度を左に, 黄色枠の四角内の視物質密度分布を右に, 経時的に示す.
- B: 急性期. OCT で網膜剥離のある部位では視物質密度は低下している. 右の二次元表示では, 剥離の範囲に一致して視物質密度が低下している.
- C: 網膜復位直後. 剥離のあった部は, OCT では IS/OS が不明瞭で, 視物質密度も低値である. 右の二次元表示でも視物質密度分布は回復していない.
- D: 復位後 3 か月: 剥離のあった部は, OCT では IS/OS が観察されるようになり, 視物質密度も回復している. 二次元表示でも視物質密度分布が回復している.

考えられ、CSC 患者が訴えることが多い復位後の中心視野感度低下や色覚障害などの視機能障害^{158)~160)}を説明できると考えている。多局所 ERG でも網膜復位後に振幅低下が残存していることが報告されている¹⁶¹⁾。また、復位後の経過を追うと、IS/OS の回復とともに AFD 所見は回復した(図 35 D)。しかし、IS/OS は正常化したにもかかわらず視物質密度は低下したままの症例があった。AFD では視物質密度を指標として視細胞外節の機能を評価することで、OCT では検出できない外節障害を検出できる可能性がある。今後、AFD による客観的な機能評価と、OCT や現在研究が進められている補償光学を用いた SLO とを組み合わせることにより、視細胞の機能低下、回復過程に関するより詳細な病態把握ができると考える。

以上、AFD の臨床応用とその有用性を述べてきたが、HRA 2 の 488 nm を用いた AFD では中心窩視細胞の評価は難しかった。我々は、緑色光(532 nm)を励起光としてキサントフィルなどの黄斑色素の影響を除去した AFD 装置を試作しており、現在、本装置で中心窩視細胞機能についても同様の解析を進めている。

V おわりに

中心性漿液性脈絡網膜症を中心に、脈絡膜の形態変化、網膜下病変と視細胞・RPE 細胞の障害、視物質密度測定による視細胞機能の解析について、眼底画像診断法を用いて取り組んできた研究結果を概説し、黄斑疾患の病態に関する我々の考えを論じてきた。黄斑部網膜剝離はさまざまな眼底疾患で生じ、視機能障害に直結する病変である。この病変を単純化した疾患が CSC といえる。CSC 研究から得られる情報は、CSC だけにとどまらず、多くの黄斑疾患で生じている病態を紐解く糸口となり、また治療法の開発と発展にもつながるものと考えられる。眼底画像診断法の進歩は加速しており、形態評価に加えて機能変化を解析することも可能になってきている。さらには細胞レベルでの評価も現実のものとなりつつある。今後、黄斑疾患の病態解明がさらに進み、適切な治療に結びついていくことを期待する。

稿を終えるにあたり、疾患の考え方、研究のご指導をいただきました清水弘一名誉教授(群馬大学)、岸 章治教授(群馬大学)、Laurence A. Yannuzzi 先生(Manhattan Eye, Ear, and Throat Hospital)に心より感謝を申し上げます。また、評議員会指名講演の機会を与えていただきました日本眼科学会評議員の先生方、第 114 回日本眼科学会総会長の寺崎浩子教授、座長の労をお執りいただきました大鹿哲郎教授、多大なご支援を賜りました福島県立医科大学医学部眼科学講座後援会の諸先生と福島県立医科大学医学部眼科学講座の諸先生に厚く御礼申し上げます。本研究は文部科学省科学研究費補助金などにより行われました。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Novotony HR, Alvis DL : A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 24 : 82—86, 1961.
- 2) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al : Optical coherence tomography. *Science* 254 : 1178—1181, 1991.
- 3) Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al : Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113 : 325—332, 1995.
- 4) Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G, El-Zaiat SY : Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Opt Commun* 117 : 43—48, 1995.
- 5) Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF : *In vivo* human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 7 : 457—463, 2002.
- 6) Nassif NA, Cense B, Park BH, Pierce MC, Yun SH, Bouma BE, et al : *In vivo* high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express* 12 : 367—376, 2004.
- 7) 塚原 勇 : 中心性漿液性脈絡網膜症(中心性網膜炎)と日本の眼科. 日本眼科学会百年史 [昭和 62 年~平成 8 年]. *日眼会誌* 100 : 32—41, 1996.
- 8) 戸張幾生 : 中心性漿液性脈絡網膜症. メディカル薬出版, 東京, 2009.
- 9) Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC : Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 146 : 496—500, 2008.
- 10) Huber R, Adler DC, Srinivasan VJ, Fujimoto JG : Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultra-high-speed optical coherence tomography of the human retina at 236,000 axial scans per second. *Opt Lett* 32 : 2049—2051, 2007.
- 11) Povazay B, Hofer B, Torti C, Hermann B, Tumlinson AR, Esmacelpour M, et al : Impact of enhanced resolution, speed and penetration on three-dimensional retinal optical coherence tomography. *Opt Express* 17 : 4134—4150, 2009.
- 12) Yasuno Y, Miura M, Kawana K, Makita S, Sato M, Okamoto F, et al : Visualization of sub-retinal pigment epithelium morphologies of exudative macular diseases by high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 405—413, 2009.
- 13) de Bruin DM, Burnes DL, Loewenstein J, Chen Y, Chang S, Chen TC, et al : *In-vivo* three-dimensional imaging of neovascular age-related

- macular degeneration using optical frequency domain imaging at 1050 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 4545—4552, 2008.
- 14) **Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y** : Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 : 2173—2176, 2010.
- 15) **Negi A, Marmor MF** : Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch Ophthalmol* 102 : 445—449, 1984.
- 16) **Marmor MF** : New hypotheses on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 : 548—552, 1988.
- 17) **Gass JDM** : Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. II. Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 63 : 587—615, 1967.
- 18) **Flower RW, Hochheimer BF** : A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. *Invest Ophthalmol* 12 : 248—261, 1973.
- 19) **Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T** : Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 9 : 37—41, 1986.
- 20) **Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA** : The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 115 : 478—485, 1997.
- 21) **Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, et al** : Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 117 : 1503—1510, 1999.
- 22) **Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA** : Polypoidal Choroidal Vasculopathy : A Review. *Surv Ophthalmol* 55 : 501—515, 2010.
- 23) **Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al** : Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21 : 416—434, 2001.
- 24) **Iida T, Spaide RF, Kantor J** : Retinal and choroidal arterial occlusion in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 133 : 151—152, 2002.
- 25) **Scheider A, Nasemann JE, Lund OE** : Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 115 : 50—56, 1993.
- 26) 飯田知弘, 村岡兼光, 荻村徳一, 高橋 慶 : 中心性漿液性網脈絡膜症における脈絡膜血管病変. *臨眼* 48 : 1583—1593, 1994.
- 27) **Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D** : Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 112 : 1057—1062, 1994.
- 28) **Piccolino FC, Borgia L** : Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 14 : 231—242, 1994.
- 29) **Iida T, Kishi S, Hagimura N, Shimizu K** : Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina* 19 : 508—512, 1999.
- 30) **Yoshioka H, Katsume Y** : Experimental central serous chorioretinopathy. III : ultrastructural findings. *Jpn J Ophthalmol* 26 : 397—409, 1982.
- 31) 岩城陽一, 杉田 新, 望月 學, 吉岡久春 : アドレナリン静脈内注射による実験的家兎脈絡網膜症の病理組織学的研究. *日眼会誌* 96 : 74—84, 1992.
- 32) 飯田知弘, 荻村徳一, 大谷倫裕, 池田史子, 村岡兼光 : 赤外蛍光造影による漿液性網膜剥離の脈絡膜血管病変. *日眼会誌* 100 : 817—824, 1996.
- 33) **Spaide RF, Goldbaum M, Wong DW, Tang KC, Iida T** : Serous detachment of the retina. *Retina* 23 : 820—846, 2003.
- 34) **Yuzawa M, Kawamura A, Matsui M** : Indocyanine green video-angiographic findings in Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 37 : 456—466, 1993.
- 35) **Oshima Y, Harino S, Hara Y, Tano Y** : Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 122 : 58—66, 1996.
- 36) **Kohno T, Miki T, Shiraki K, Kano K, Matsushita M, Hayashi K, et al** : Subtraction ICG angiography in Harada's disease. *Br J Ophthalmol* 83 : 822—833, 1999.
- 37) **Valluri S, Adelberg DA, Curtis RS, Olk RJ** : Diagnostic indocyanine green angiography in preeclampsia. *Am J Ophthalmol* 122 : 672—677, 1996.
- 38) **Iida T, Kishi S** : Choroidal vascular abnormalities in preeclampsia. *Arch Ophthalmol* 120 : 1406—1407, 2002.
- 39) **MacCumber MW, Flower RW, Langham ME** : Ischemic hypertensive choroidopathy. Fluorescein angiography, indocyanine green videoangiography, and measurement of pulsatile blood flow. *Arch Ophthalmol* 111 : 704—705, 1993.
- 40) 須藤勝也, 飯田知弘, 荻村徳一, 岸 章治 : 高血圧性脈絡膜症のインドシアニングリーン蛍光造影所見. *臨眼* 55 : 146—148, 2001.
- 41) **Fastenberg DM, Fetkenhour CL, Choromokos E, Shoch DE** : Choroidal vascular changes in toxemia of pregnancy. *Am J Ophthalmol* 89 : 362—368, 1980.
- 42) **Gaudric A, Coscas G, Bird AC** : Choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol* 94 : 489—498, 1982.
- 43) **Bird AC** : Pathogenesis of serous detachment of the retina and pigment epithelium. In : Ryan SJ, et al (Eds) : *Retina*, 4th ed. Mosby, St Louis, 971—977, 2006.
- 44) **Kishi S, Tso MO, Hayreh SS** : Fundus lesions in malignant hypertension. I. A pathologic study of experimental hypertensive choroidopathy. *Arch*

- Ophthalmol 103 : 1189—1197, 1985.
- 45) **Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS** : Fundus lesions in malignant hypertension. VI. Hypertensive choroidopathy. *Ophthalmology* 93 : 1383—1400, 1986.
 - 46) **Edamitsu S, Matsukawa A, Ohkawara S, Takagi K, Nariuchi H, Yoshinaga M** : Role of TNF α , IL-1, and IL-1ra in the mediation of leukocyte infiltration and increased vascular permeability in rabbits with LPS-induced pleurisy. *Clin Immunol Immunopathol* 75 : 68—74, 1995.
 - 47) **Green K, Paterson CA, Cheeks L, Slagle T, Jay WM, Aziz MZ** : Ocular blood flow and vascular permeability in endotoxin-induced inflammation. *Ophthalmic Res* 22 : 287—294, 1990.
 - 48) **Sanders MD, Graham EM** : Retinal vasculitis. *Postgrad Med J* 64 : 488—496, 1988.
 - 49) **Shimizu K** : Fluorescein Microangiography of the Ocular Fundus. Igaku Shoin, Tokyo, 91—100, 1974.
 - 50) **Young NJA, Bird AC, Sehmi K** : Pigment epithelial diseases with abnormal choroidal perfusion. *Am J Ophthalmol* 90 : 607—618, 1980.
 - 51) **Margolis R, Spaide RF** : A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 147 : 811—815, 2009.
 - 52) **Imamura Y, Fujiwara F, Margolis R, Spaide RF** : Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 29 : 1469—1473, 2009.
 - 53) **Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T** : Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010 (in press).
 - 54) 奥芝詩子, 竹田宗泰 : インドシアニングリーン蛍光造影による中心性漿液性網脈絡膜症における脈絡膜血管障害の検討. *日眼会誌* 101 : 74—82, 1997.
 - 55) **Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP** : The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology* 115 : 169—173, 2008.
 - 56) **Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, et al** : Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy : a pilot study. *Retina* 23 : 288—298, 2003.
 - 57) **Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM** : Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 23 : 752—763, 2003.
 - 58) **Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS** : Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy : one-year results of a prospective study. *Retina* 28 : 85—93, 2008.
 - 59) **Chan WM, Lai TY, Lai RY, Liu DT, Lam DS** : Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy : one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 115 : 1756—1765, 2008.
 - 60) **Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogawara M, Spaide RF** : Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 117 : 1792—1799, 2010.
 - 61) **Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R** : Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 101 : 1953—1961, 1994.
 - 62) **Kramer M, Miller JW, Michaud N, Moulton RS, Hasan T, Flotte TJ, et al** : Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy : selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 103 : 427—438, 1996.
 - 63) **Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GO** : Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 120 : 835—844, 2002.
 - 64) **Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, Laqua H, Michels S, Schmidt-Erfurth U** : Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 748—757, 2002.
 - 65) **Isola V, Pece A, Parodi MB** : Choroidal ischemia after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 142 : 680—683, 2006.
 - 66) **Wakakura M, Ishikawa S** : Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol* 68 : 329—331, 1984.
 - 67) **Yannuzzi LA** : Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84 : 799—845, 1986.
 - 68) 吉岡久春 : 中心性漿液性脈絡網膜症の病因. *日眼会誌* 95 : 1181—1195, 1991.
 - 69) **Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al** : Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 128 : 63—68, 1999.
 - 70) **Iida T, Spaide RF, Negrão SG, Carvalho CA, Yannuzzi LA** : Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol* 132 : 423—425, 2001.
 - 71) **Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, et al** : Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 109 : 1834—1837, 2002.
 - 72) **Haimovici R, Rumelt S, Melby J** : Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 110 : 698—703, 2003.

- 73) Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H : Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 830—841, 2002.
- 74) 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.
- 75) Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, Calucci D, Williams GA : Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 23 : 159—165, 2003.
- 76) Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Curcio C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GO : Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 4473—4480, 2003.
- 77) Koizumi H, Iida T, Nagayama D, Saito M, Sekiryu T : Indocyanine green angiography in eyes with substantially increased subretinal fluid 1 week after photodynamic therapy. *Retin Cases Brief Rep* 2 : 12—14, 2008.
- 78) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T : Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2011 ; doi : 10.1016/j.ajo.2010.10.030.
- 79) Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K, Gotoh N, Otani A, Mandai M, et al : Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 142 : 601—607, 2006.
- 80) 生井 浩, 広石 恂, 古吉義彦 : 特発性葡萄膜炎の 2 割検例. *日眼会誌* 56 : 1079—1091, 1952.
- 81) 猪俣 孟 : フォークト・小柳・原田病. *臨眼* 41 : 1214—1215, 1987.
- 82) Forster DJ, Cano MR, Green RL, Rao NA : Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol* 108 : 1421—1426, 1990.
- 83) Hewick SA, Fairhead AC, Culy JC, Atta HR : A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. *Br J Ophthalmol* 88 : 551—555, 2004.
- 84) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al : Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2010 ; doi : 10.1097/IAE.0b013e3181eef053.
- 85) Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, Haouchine B, Puech M, Cohen SY, et al : Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 145 : 909—914, 2008.
- 86) Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF : Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 148 : 445—450, 2009.
- 87) Ikuno Y, Tano Y : Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 3876—3880, 2009.
- 88) Imamura Y, Iida T, Maruko I, Zweifel SA, Spaide RF : Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 151 : 297—302, 2011.
- 89) Curtin BJ : The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 75 : 67—86, 1977.
- 90) Uyama M, Takahashi K, Kozaki J, Tagami N, Takada Y, Ohkuma H, et al : Uveal effusion syndrome : clinical features, surgical treatment, histologic examination of the sclera, and pathophysiology. *Ophthalmology* 107 : 441—449, 2000.
- 91) Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, et al : Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 120 : 65—74, 1995.
- 92) Iida T, Hagimura N, Sato T, Kishi S : Evaluation of central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 129 : 16—20, 2000.
- 93) Wang MS, Sander B, Larsen M : Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 133 : 787—793, 2002.
- 94) Iida T, Yannuzzi LA, Borodoker N, Spaide RF, Carvalho CA, Negrão S : Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 23 : 1—7, 2003.
- 95) Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF : Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Retina* 25 : 417—421, 2005.
- 96) Saito M, Iida T, Kishi S : Ring-shaped subretinal fibrinous exudates in central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 49 : 516—519, 2005.
- 97) Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al : The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 139 : 87—99, 2005.
- 98) Mitarai K, Gomi F, Tano Y : Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 1415—1420, 2006.
- 99) Ojima Y, Hangai M, Sasahara M, Gotoh N, Inoue R, Yasuno Y, et al : Three-dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high-speed optical

- coherence tomography. *Ophthalmology* 114 : 2197—2207, 2007.
- 100) **Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T** : Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 145 : 162—168, 2008.
 - 101) **Kon Y, Iida T, Maruko I, Saito M** : The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina* 28 : 864—869, 2008.
 - 102) **Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y** : Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 115 : 1494—1500, 2008. e 1—2, 2008.
 - 103) **Furuta M, Iida T, Kishi S** : Foveal thickness can predict visual outcome in patients with persistent central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 223 : 28—31, 2009.
 - 104) **Matsumoto H, Sato T, Kishi S** : Outer nuclear layer thickness at the fovea determines visual outcomes in resolved central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 148 : 105—110, 2009.
 - 105) **Spaide RF, Klancnik JM Jr** : Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 112 : 825—833, 2005.
 - 106) **Spaide R** : Autofluorescence from the outer retina and subretinal space : hypothesis and review. *Retina* 28 : 5—35, 2008.
 - 107) **Hagimura N, Sutoh K, Iida T, Kishi S** : Optical coherence tomography of the neurosensory retina in rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 129 : 186—190, 2000.
 - 108) **Maruko I, Iida T, Sekiryu T, Saito M** : Morphologic changes in the outer layer of the detached retina in rhegmatogenous retinal detachment and central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 147 : 489—494, 2009.
 - 109) **Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, Nakanishi K, Sparrow JR** : The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem* 275 : 29354—29360, 2000.
 - 110) **Fishkin N, Jang YP, Itagaki Y, Sparrow JR, Nakanishi K** : A2-rhodopsin : a new fluorophore isolated from photoreceptor outer segments. *Org Biomol Chem* 1 : 1101—1105, 2003.
 - 111) **Gass JDM** : Stereoscopic atlas of macular diseases : diagnosis and treatment. 4th ed. Mosby, St Louis, 52—72, 1997.
 - 112) **Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL** : Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 68 : 815—820, 1984.
 - 113) **Quillen DA, Gass DM, Brod RD, Gardner TW, Blankenship GW, Gottlieb JL** : Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology* 103 : 72—79, 1996.
 - 114) **Iida T, Spaide RF, Haas A, Yannuzzi LA, Jampol LM, Lesser RL** : Leopard-spot pattern of yellowish subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 120 : 37—42, 2002.
 - 115) **Perkins SL, Kim JE, Pollack JS, Merrill PT** : Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology* 109 : 262—266, 2002.
 - 116) **Wang M, Sander B, la Cour M, Larsen M** : Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 83 : 691—696, 2005.
 - 117) **Kim SR, Nakanishi K, Itagaki Y, Sparrow JR** : Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. *Exp Eye Res* 82 : 828—839, 2006.
 - 118) **Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T** : Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010 : doi : 10.1097/IAE.0b013e3181fbce8e.
 - 119) **Feeney L, Burns RP, Mixon RM** : Human subretinal fluid. Its cellular and subcellular components. *Arch Ophthalmol* 93 : 62—69, 1975.
 - 120) **Toti P, Morocutti A, Sforzi C, De Santi MM, Catella AM, Baiocchi S** : The subretinal fluid in retinal detachment. A cytologic study. *Doc Ophthalmol* 77 : 39—46, 1991.
 - 121) **Takagi T, Tsuda N, Watanabe F, Noguchi S** : Subretinal precipitates of retinal detachments associated with intraocular tumors. *Ophthalmologica* 197 : 120—126, 1998.
 - 122) **Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al** : Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 4 : e 8158, 2009.
 - 123) **Nakazawa T, Hisatomi T, Nakazawa C, Noda K, Maruyama K, She H, et al** : Monocyte chemoattractant protein 1 mediates retinal detachment-induced photoreceptor apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 2425—2430, 2007.
 - 124) **Sanyal S, Hawkins RK** : Development and degeneration of retina in rds mutant mice : altered disc shedding pattern in the heterozygotes and its relation to ocular pigmentation. *Curr Eye Res* 8 : 1093—1101, 1989.
 - 125) **Dontsov AE, Glickman RD, Ostrovsky MA** : Retinal pigment epithelium pigment granules stimulate the photo-oxidation of unsaturated fatty acids. *Free Radic Biol Med* 26 : 1436—1446, 1999.
 - 126) **Dontsov AE, Sakina NL, Golubkov AM, Ostrovsky MA** : Light-induced release of A2E photooxidation toxic products from lipofuscin granules of human retinal pigment epithelium. *Dokl Biochem Biophys* 425 : 98—101, 2009.
 - 127) **Fishkin NE, Sparrow JR, Allikmets R, Nakanishi**

- K** : Isolation and characterization of a retinal pigment epithelial cell fluorophore : an all-*trans*-retinal dimer conjugate. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 7091—7096, 2005.
- 128) **Hammer M, Richter S, Guehrs KH, Schweitzer D** : Retinal pigment epithelium cell damage by A2E and its photo-derivatives. *Mol Vis* 12 : 1348—1354, 2006.
- 129) **Wu Y, Yanase E, Feng X, Siegel MM, Sparrow JR** : Structural characterization of bisretinoid A2E photocleavage products and implications for age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 7275—7280, 2010.
- 130) **Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M** : The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45 : 115—134, 2000.
- 131) **Hu DN, Simon JD, Sarna T** : Role of ocular melanin in ophthalmic physiology and pathology. *Photochem Photobiol* 84 : 639—644, 2008.
- 132) **Rozanowska M, Jarvis-Evans J, Korytowski W, Boulton ME, Burke JM, Sarna T** : Blue light-induced reactivity of retinal age pigment. *In vitro* generation of oxygen-reactive species. *J Biol Chem* 270 : 18825—18830, 1995.
- 133) **Boulton M, Docchio F, Dayhaw-Barker P, Ramponi R, Cubeddu R** : Age-related changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes and lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 30 : 1291—1303, 1990.
- 134) **Sarna T, Burke JM, Korytowski W, Rózanowska M, Skumatz CM, Zareba A, et al** : Loss of melanin from human RPE with aging : possible role of melanin photooxidation. *Exp Eye Res* 76 : 89—98, 2003.
- 135) **Weinberger AW, Lappas A, Kirschkamp T, Mazinani BA, Huth JK, Mohammadi B, et al** : Fundus near infrared fluorescence correlates with fundus near infrared reflectance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 3098—3108, 2006.
- 136) **Keilhauer CN, Delori FC** : Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus : visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 3556—3564, 2006.
- 137) **Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Saito K, Kondo T** : Infrared fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 : 4956—4962, 2010.
- 138) **Duke-Elder S** : System of Ophthalmology. Vol IV, The physiology of the eye and of vision. Henry Kimpton, London, 480—487, 1968.
- 139) **Rushton WA, Campbell FW** : Measurement of rhodopsin in the living human eye. *Nature* 174 : 1096—1097, 1954.
- 140) **Alpern M, Pugh EN, Jr** : The density and photosensitivity of human rhodopsin in the living retina. *J Physiol* 237 : 341—370, 1974.
- 141) **van Norren D, van der Kraats J** : A continuously recording retinal densitometer. *Vision Res* 21 : 897—905, 1981.
- 142) **Liem AT, Keunen JE, van Norren D** : Clinical applications of fundus reflection densitometry. *Surv Ophthalmol* 41 : 37—50, 1996.
- 143) **Tornow RP, Stilling R, Zrenner E** : Scanning laser densitometry and color perimetry demonstrate reduced photopigment density and sensitivity in two patients with retinal degeneration. *Vision Res* 39 : 3630—3641, 1999.
- 144) **Kemp CM, Faulkner DJ** : Rhodopsin measurement in human disease : fundus reflectometry using television. *Dev Ophthalmol* 2 : 130—134, 1981.
- 145) **Elsner AE, Burns SA, Beausencourt E, Weiter JJ** : Foveal cone photopigment distribution : small alterations associated with macular pigment distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2394—2404, 1998.
- 146) **Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Horiguchi M** : Clinical application of autofluorescence densitometry with a scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 2994—3002, 2009.
- 147) **Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ** : *In vivo* fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 718—729, 1995.
- 148) **Prieto PM, McLellan JS, Burns SA** : Investigating the light absorption in a single pass through the photoreceptor layer by means of the lipofuscin fluorescence. *Vision Res* 45 : 1957—1965, 2005.
- 149) **Theelen T, Berendschot TT, Boon CJ, Hoyng CB, Klevering BJ** : Analysis of visual pigment by fundus autofluorescence. *Exp Eye Res* 86 : 296—304, 2008.
- 150) **Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE** : Aging of the human photoreceptor mosaic : evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 3278—3296, 1993.
- 151) **Gass JDM** : Acute zonal occult outer retinopathy. Donders Lecture : The Netherlands Ophthalmological Society, Maastricht, Holland, June 19, 1992. *J Clin Neuroophthalmol* 13 : 79—97, 1993.
- 152) **Gass JDM, Agarwal A, Scott IU** : Acute zonal occult outer retinopathy : a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 134 : 329—339, 2002.
- 153) **Li D, Kishi S** : Loss of photoreceptor outer segment in acute zonal occult outer retinopathy. *Arch Ophthalmol* 125 : 1194—1200, 2007.
- 154) **Spaide RF, Koizumi H, Freund KB** : Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases. *Am J Ophthalmol*

- 146 : 111—120, 2008.
- 155) **Ojima Y, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N** : Restoration of outer segments of foveal photoreceptors after resolution of central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 55—60, 2010.
- 156) **Ojima A, Iida T, Sekiryu T, Maruko I, Sugano Y** : Photopigments in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010(in press).
- 157) **Lewis GP, Charteris DG, Sethi CS, Leitner WP, Linberg KA, Fisher SK** : The ability of rapid retinal reattachment to stop or reverse the cellular and molecular events initiated by detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 2412—2420, 2002.
- 158) **Folk JC, Thompson HS, Han DP, Brown CK** : Visual function abnormalities in central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol* 102 : 1299—1302, 1984.
- 159) **Maaranen TH, Tuppurainen KT, Mäntyjärvi MI** : Color vision defects after central serous chorioretinopathy. *Retina* 20 : 633—637, 2000.
- 160) **Ojima Y, Tsujikawa A, Hangai M, Nakanishi H, Inoue R, Sakamoto A**, et al : Retinal sensitivity measured with the micro perimeter 1 after resolution of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 146 : 77—84, 2008.
- 161) **Chappelov AV, Marmor MF** : Multifocal electroretinogram abnormalities persist following resolution of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 118 : 1211—1215, 2000.
-

Comment : 戸張 幾生

本論文の主題・目的は、眼底画像診断法を用いて、① 脈絡膜の形態変化、② 網膜下病変と視細胞、網膜色素上皮細胞の障害、③ 視細胞機能、の解析である。光干渉断層計 (OCT) の開発と進歩により、網膜と網膜硝子体界面の解剖学的構造の解明が進んでいるが、視細胞、網膜色素上皮細胞、脈絡膜の神経活動・機能については未解決の分野が広がっている。

本論文は、① について enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) を用い、② を短波長光自発蛍光 (SW-AF) および赤外光自発蛍光 (IR-AF) で検討し、③ を新しく考案した autofluorescence densitometry (AFD) を用いて報告した。黄斑部網膜剥離による網膜下病変と細胞障害の機序を解明するには、中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) の病態を理解することにより、他の多くの黄斑疾患の病態理解にもつながる。そこで CSC を中心に、本論文は 3 つの画像診断法を用いて眼底病変を解説している。従来、CSC は蛍光眼底造影および赤外蛍光眼底造影により、網膜色素上皮細胞、脈絡膜の変化を捉え、治療の手段が選択されてきた。また OCT の発展により、漿液性網膜剥離の病態や視細胞外節の障害などが報告されている。しかし、脈絡膜の全体像や視細胞の病態・機能については不明な点が多かった。

本論文は、第一に、EDI-OCT を用いて、黄斑疾患の脈絡膜構造の変化について解説している。まず、CSC では脈絡膜が肥厚していることを証明した。CSC の治療で、光線力学的療法 (PDT) は、脈絡膜血管の透過性亢進を抑制して脈絡膜を薄くする。一方、レーザー光凝固治療は蛍光漏出部の色素上皮の障害を修復し、脈絡膜側の水の移動を止めるが、主病巣である脈絡膜には作用しないと報告した。ポリープ状脈絡膜血管症に対する PDT や急性期 Vogt-小柳-原田病に対する副腎皮質ステロイド治療も、脈絡膜の肥厚を抑制することで治療につながると述べた。また強度近視眼では、脈絡膜が菲薄化しており黄斑部が前方に凸に隆起している dome-shaped macula は局所的な強膜の肥厚であると説明した。

第二の眼底自発蛍光による網膜下病変と視細胞障害について、CSC で観察される黄色沈着物を、SW-AF と IR-AF により解析した。黄色沈着物は、蓄積した視細胞外節とマクロファージや色素上皮細胞の貪食・代謝により形成され、長期経過後に SW-AF では低蛍光に変化し、IR-AF で色素上皮内のメラニンの減少と機能低下を起こしていることを証明した。以上から CSC の黄色沈着物の存在は、視細胞と色素上皮細胞の障害を引き起こすと結論した。

第三は新しく考案した AFD により、黄斑の広範囲の視物質密度の分布を解明したことである。CSC の漿液性網膜剥離の吸収直後は、視細胞外節は消失ないし縮小しているが、復位後の中心感度の低下や色覚障害などの視機能の障害は、剥離範囲で視物質密度が低下していることがその原因であると解説した。

黄斑疾患の画像診断は、OCT に代表される器質的・形態的变化について主として論じられてきた。視細胞や脈絡膜の形態的变化は分かりにくく、まして機能的変化による視細胞や色素上皮の障害について言及した論文は少ない。本論文は、EDI-OCT および眼底自発蛍光、新しく考案した AFD による網膜・脈絡膜の器質的・機能的障害について、新知見を発表した優れた論文である。