

滲出型加齢黄斑変性への低線量放射線治療の長期成績

水谷 武史, 安川 力, 所 真由美, 吉田 宗徳, 小椋祐一郎

名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学

要 約

目 的：滲出型加齢黄斑変性(AMD)に対して以前に行った低線量放射線治療の長期成績について追跡調査した。

対象および方法：対象は、1998年3月から2003年10月にかけて当院で放射線治療を施行した滲出型AMDの80例80眼(男性54眼, 女性26眼), 年齢は平均値±標準偏差：69±8.1歳。2Gy/日×10日間の計20Gyのphoton beamの照射を行った。治療後の平均経過観察期間は5年6か月(13か月～113か月)であった。視力経過, 追加治療の有無, 合併症の有無について後ろ向き調査を行った。

結 果：術後最高視力を得るまでの平均観察期間は10か月であった。治療後の最良視力は, 改善20眼(25.0

%), 不変56眼(70.0%), 悪化4眼(5.0%)であったが, 最終視力には, 改善9眼(11.3%), 不変25眼(31.3%), 悪化46眼(57.5%)と悪化症例が増加した。追加治療を要した症例は24眼(30.0%)あった。合併症は, 9眼(11.3%)で著明な網膜下出血を認め, それらの症例に対して硝子体手術を施行したが重篤な視力低下を認めた。

結 論：低線量放射線治療に関して, 短期的な治療効果は認められたが, 最終的には視力が悪化する症例が多く, 長期的な治療効果は乏しいものと考えられた。(日眼会誌 115: 681—685, 2011)

キーワード：加齢黄斑変性, 低線量放射線治療, 長期成績

Long-term Outcome of Radiation Therapy for Exudative Age-related Macular Degeneration in Japan

Takeshi Mizutani, Tsutomu Yasukawa, Mayumi Tokoro, Munenori Yoshida and Yuichiro Ogura

Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Abstract

Purpose : To evaluate the long-term outcome of radiation therapy in eyes with exudative age-related macular degeneration (AMD).

Methods : Eighty eyes of 80 patients (54 men and 26 women) with exudative AMD, which underwent radiation therapy with a photon beam of 20 Gy (2 Gy per day for 10 days) between 1998 and 2003, were retrospectively reviewed. Average age was 69±8.1 and follow-up period was 66 months. Best-corrected visual acuity (BCVA), additional therapies and complications were assessed.

Results : Mean duration till the best value of postoperative BCVA could be reached was 10 months. The best BCVA was improved in 20 eyes (25.0%), stabilized in 56 eyes (70.0%), and deteriorated in 4 eyes (5.0%). On the final visit visual improvement

was observed in 9 (11.3%), stabilization in 25 (31.3%), and deterioration in 46 eyes (57.5%). Additional therapies for exudative AMD were performed in 24 eyes (30.0%). Severe subretinal hemorrhage was observed in 9 eyes (11.3%), which resulted in severe vision loss despite additional vitrectomy.

Conclusions : Low-dose radiation therapy for exudative AMD achieved short-term efficacy but seemed less effective in the long-term.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 681—685, 2011)

Key words : Age-related macular degeneration, Low-dose radiation therapy, Long-term observation

別刷請求先：467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学 水谷 武史
(平成 22 年 9 月 30 日受付, 平成 23 年 2 月 22 日改訂受理) E-mail: t-mizu@med.nagoya-cu.ac.jp

Reprint requests to: Takeshi Mizutani, M.D. Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan

(Received September 30, 2010 and accepted in revised form February 22, 2011)

I 緒 言

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration : AMD)は、先進諸国において、成人における法的失明の主な原因である¹⁾²⁾。AMDの中でも脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization : CNV)の発生を主病態とする滲出型は、放置すると多くの場合、新生血管からの滲出液や出血、線維性瘢痕形成などにより不可逆的な視力障害をもたらす。かつては網膜光凝固のみがCNVに対する唯一の確立された治療手段であった。しかしながら、AMDに伴うCNVの中で網膜光凝固の適応となるような境界の明瞭な中心窩外のCNVの症例はごく一部に限られ、多くの症例は、occult CNV成分が予想より広い範囲に存在していてレーザー照射後に再発することがある他、適応外の中心窩下CNVを認める症例である^{3)~12)}。その後、低線量放射線治療^{13)~18)}、黄斑移動術¹⁹⁾²⁰⁾、経瞳孔温熱療法²¹⁾、CNV抜去術²²⁾²³⁾などさまざまな治療法が考案され、以前は国内外において施行されていた。その後、光線力学的療法(PDT)^{24)~28)}や抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法²⁹⁾が認可されて、これまでにない良好な成績のため現在の標準治療の2本柱となった。しかし、PDTや抗VEGF療法に抵抗する症例や合併症や費用などの問題点も存在する。現在でも、従来の治療法、例えば網膜光凝固の良い適応と考えられる症例は存在し、その他の治療法に関してもそれぞれの治療成績や適応についてよく把握しておく必要がある。

低線量放射線治療については、Chakravarthyら¹³⁾がその有効性について報告し、国内でも、万代ら^{14)~16)}が20 Gyの治療群と自然経過群との比較で2年間の経過観察において有意な改善を認めたと報告し、その後の多施設無作為割付け比較対照試験において1年間の経過観察で有意な視力向上とCNV縮小効果が確認された¹⁷⁾。さらに亀田らは万代らが報告した群のうち4年以上経過を追えた症例について追加検討し、統計学的有意差はみられなかったが、無治療群より放射線照射群の方が一部視力の改善があったと報告している¹⁸⁾。しかし、その後の追試で視力改善効果は経過観察に従って徐々に減弱したという報告や³⁰⁾³¹⁾、2004年にPrettenhoferら³²⁾は低線量放射線治療を受けた46人のAMD患者を4年間前向きに経過観察したところ、視力結果は不良であり、AMDの自然経過と差がなかったと報告している。そこで、今回、我々は当院で放射線治療を施行した症例に関して、長期的な治療効果について調査したので報告する。

II 対象および方法

対象は、1998年3月から2003年10月の間に名古屋市立大学病院で滲出型AMDに対し低線量放射線治療を施行し、後ろ向き調査にて1年以上経過を追うことができた80例80眼である。年齢は平均値±標準偏差：69

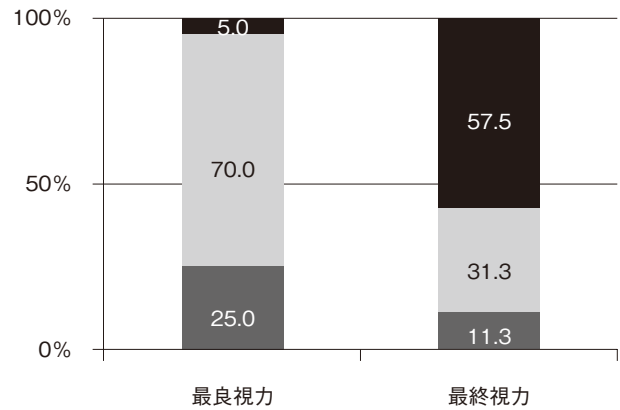


図1 術後最良視力と最終視力の改善率。視力改善率、維持率の低下を認めた。■：悪化、□：不変、■：改善。

±8.1歳(49歳~91歳)で、男性54例、女性26例であった。すべての症例に1日2 Gyを10日間、合計20 Gyのphoton beamの照射を行った。低線量放射線治療に関して院内倫理審査委員会の承認を得た後、各患者からインフォームド・コンセントを得たうえで治療を行った。放射線治療後の平均経過観察期間は5年6か月(13か月~113か月)であった。検討項目は視力経過、合併症出現の有無、追加治療の有無である。後ろ向き調査し、視力は治療後最良視力と最終視力について、logarithmic minimum angle of resolution(logMAR)に換算して0.3以上の変化があったものを、改善あるいは悪化とし、合併症はカラー写真または眼底スケッチより確認した。

III 結 果

対象眼の病型はclassic 35眼、occult 28眼、ポリープ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy : PCV) 10眼、不明なものが7眼であった。当時、predominantly classicとminimally classicの分類がなされていなかったため、明らかなclassic成分を有する眼はclassicに分類されている。治療後最良視力に関しては、改善したものが20眼(25.0%)、不変が56眼(70.0%)、悪化したものが4眼(5.0%)であった。一方、外来通院中の最終視力では、改善が9眼(11.3%)、不変が25眼(31.3%)、悪化が46眼(57.5%)で、視力改善率、維持率の低下を認めた(図1)。5年以上経過観察できた33眼の視力経過について調べたlogMAR視力の平均値のグラフを図2に示す。治療直後は視力が維持されていたが、その後徐々に悪化しているのが分かる。病型別に視力の推移をみるとclassicでは最終視力においても比較的視力維持されていたが、occult、特にPCVにおいては最終視力の悪化を認めた(図3)。

経過観察期間に追加治療を必要とした症例は、24眼(30.0%)あった。その追加治療の内容は、経瞳孔温熱療法が9件、CNV抜去術が8件、PDTが7件、トリウム

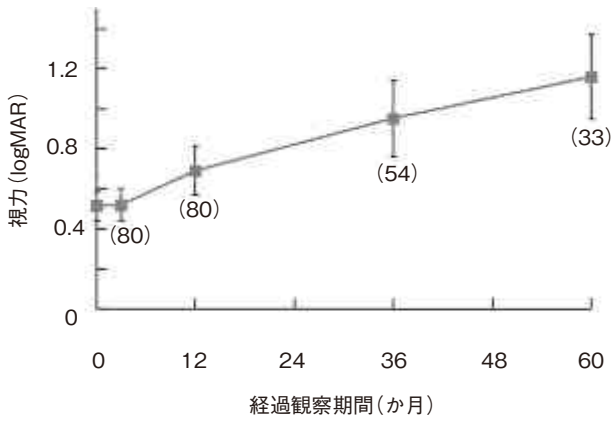


図 2 平均視力の推移.

視力維持効果を認めたが5年の経過で徐々に悪化を認めた。()内は各症例時期の症例数.

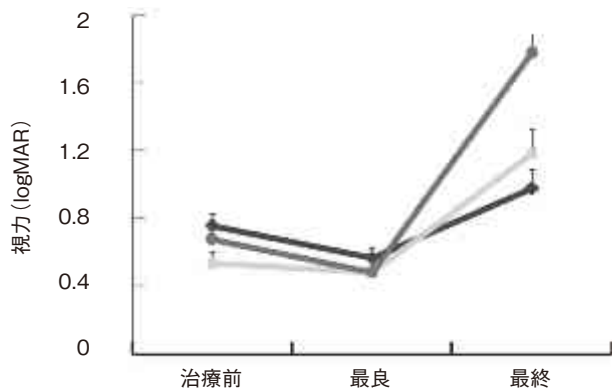


図 3 病型別の平均視力の推移.

Classic では比較的最終視力は維持されたが, occult 病変, 特にポリープ状脈絡膜血管症(PCV)では最終視力の悪化を認めた. ●: classic, ■: occult, ●: PCV.

シノロン硝子体内投与が3件, 網膜光凝固が1件であった(表1). 9眼(11.3%)でアーケード血管を越える著明な網膜下出血が出現し, そのうち5眼(6.3%)では硝子体出血も伴った(図4). 網膜下出血を生じた9眼のうち5眼に硝子体手術を施行したが, いずれも最終視力は0.1未満であった. 網膜下出血以外に, 放射線治療との因果関係の明確な合併症は認めなかった.

IV 考 按

我々は滲出型 AMD に対する低線量放射線治療の長期成績について検討した. まず, 滲出型 AMD の視力予後の他の報告と比較してみた. ラニビズマブ(ルセンチニス®)の硝子体内投与の有効性を調査した MARINA study における sham 注射群を参考にすると, 2年間の自然経過では改善が3.8%, 不変が49.1%, 悪化が47.1%であったと報告している²⁹⁾. PDT の視力予後については, TAP study では PDT 5年後の視力は改善が12.0%, 不変が53.0%, 悪化が35.0%と報告されている²⁷⁾. また,

表 1 追加治療の内訳

追加治療	症例数
経瞳孔温熱療法	9
CNV 剥去術	8
PDT	7
トリアムシロン硝子体内投与	3
網膜光凝固	1

CNV: 脈絡膜新生血管, PDT: 光線力学的療法.

国内の PDT 試験である JAT study では PDT 1年後の視力は, 改善が20.0%, 不変が66.0%, 悪化が14.0%と報告している²⁸⁾. エントリー時の視力などの基準に相違があり, 単純に比較することはできないが, 我々の調査では, 低線量放射線治療の術後の最良視力をみると, 改善25.0%, 不変70.0%, 悪化5.0%と JAT study の PDT の成績に近い成績が得られていたが, その後, 約5年の経過観察で, 最終視力の改善は11.3%, 不変が31.3%, 悪化が57.5%で, TAP study の海外の PDT の治療成績より劣り, むしろ自然経過に近い結果となった.

今回の我々の検討では, 初めの1年においては国内で実施された多施設無作為割付け比較対照試験¹⁷⁾と同様の平均視力の推移を示したが, その後の経過観察で, Zambarakji らや Prettenhofer らの報告と同様に長期的には良い成績は得られなかった³¹⁾³²⁾. Chakravarthy ら¹³⁾や万代ら^{14)~16)}や亀田ら¹⁸⁾や国内での多施設無作為割付け比較対照試験¹⁷⁾の結果が示しているように, 低線量放射線治療は, 短期的には効果を認めるものの, 長期的には AMD 本来の自然経過に近くなり, 単独治療の効果は乏しいものとする. 放射線治療の問題点は周囲の正常な網脈絡膜組織への影響を考慮すると追加治療は難しいところであるが, PDT が国内で認可されたのが平成16年5月で本研究の80例中7例に追加治療として用いられたのみであった. このように, 抗 VEGF 療法も認可された現状とは大きく状況が異なっている. 本研究で11.3%に著明な網膜下出血を認め, 6.3%に硝子体出血, 6.3%で硝子体手術を要したことは放射線の脈絡膜血管への影響が関連している可能性は否定できない. Spaide らが低線量放射線治療を行った193眼中19眼(9.8%)に異常形態の CNV を認めたと報告している³³⁾. 今回, 病型別にみると classic に比べ, occult, さらに PCV の視力予後が不良であったことは異常な脈絡膜血管新生が関連している可能性もある. 以上, 従来の低線量放射線治療のプロトコルでは, 単独治療では十分な有効性が得られず, また, 脈絡膜血管への悪影響の可能性が考えられた. しかしながら, これらの問題点を克服できる可能性を示す研究が最近報告されている. 2009年に Avila らは線源としてストロンチウム-90を眼内に



図 4 68 歳男性の左眼。

A : 治療前. B : 低線量放射線治療の 38 か月後, 経瞳孔温熱療法を施行した. その 14 か月後に硝子体出血 (*) を伴う網膜下血腫 (矢印) を認めた. C : 硝子体手術を行ったが, 黄斑部萎縮のため最終視力は指数弁となった.

挿入し網膜上から局所に β 線を照射する新しい装置を使用し, 26 人の滲出型 AMD 患者の CNV に対して 24 Gy の低線量放射線眼内照射治療を施行し, 12 か月の経過観察を終了した時点で 10.3 文字の平均視力改善が得られたと報告している³⁴⁾. Avila らは同様に 34 人の滲出型 AMD 患者の CNV に対して, ベバシズマブ (アバスタチン[®]) の硝子体内注入を併用した 24 Gy の β 線の低線量放射線眼内照射治療の 12 か月の経過観察で 38% の症例で視力改善が得られ, 平均視力で 8.9 文字の改善が得られたと報告している³⁵⁾. このように, 今後, 放射線照射方法の改良や他の治療法との併用により, また, 例えば classic などの病型に限定するなど適応を絞って, AMD に関連した CNV に対する放射線治療の意義が見直される可能性は残っているものと考えられる. しかしながら, 放射線の正常組織への影響を中心に長期的な成績について十分な検討が必要と考える.

利益相反 : 利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al : The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 106 : 17—32, 1976.
- 2) Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, Jong PT : Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population : the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 116 : 653—658, 1998.
- 3) Macular Photocoagulation Study Group : Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 109 : 1220—1231, 1991.
- 4) Macular Photocoagulation Study Group : Subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 109 : 1245—1257, 1991.
- 5) Macular Photocoagulation Study Group : Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesion in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 109 : 1232—1241, 1991.
- 6) Macular Photocoagulation Study Group : Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 111 : 1200—1209, 1993.
- 7) Macular Photocoagulation Study Group : Evaluation of argon green vs. krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 112 : 1176—1184, 1995.
- 8) Macular Photocoagulation Study Group : Laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 112 : 500—509, 1994.
- 9) Macular Photocoagulation Study Group : Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112 : 489—499, 1994.
- 10) Macular Photocoagulation Study Group : Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 112 : 480—488, 1994.
- 11) Lopez PF, Lambert HM, Grossniklaus HE, Sternberg P Jr : Well-defined subfoveal choroidal neovascular membranes in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 100 : 415—422, 1993.
- 12) Moisseiev J, Alhal A, Masuri R, Treister G : The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related

- macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 113 : 185—189, 1995.
- 13) **Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB** : Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy : a pilot study. *Br J Ophthalmol* 77 : 265—273, 1993.
 - 14) 万代道子, 高橋政代, 宮本秀樹, 廣芝直子, 木村英也, 小椋祐一郎, 他 : 加齢黄斑変性に対する放射線治療の長期経過. *臨眼* 52 : 567—571, 1998.
 - 15) 万代道子, 高橋政代, 松村美代, 笹井啓資, 小椋祐一郎, 本田孔士 : 加齢黄斑変性に対する放射線治療の効果に影響を与える因子についての検討. *臨眼* 54 : 509—513, 2000.
 - 16) **Mandai M, Takahashi M, Miyamoto H, Hiroshiba N, Kimura H, Ogura Y, et al** : Long-term outcome after radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization associated age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 530—537, 2000.
 - 17) 低線量放射線照射による加齢黄斑変性治療研究班 : 滲出型加齢黄斑変性に対する低用量放射線治療の効果に関する多施設無作為割付け比較対照試験 : 中間報告. *日眼会誌* 107 : 326—330, 2003.
 - 18) 亀田隆範, 野網祥代, 秋田 穰, 種村 舞, 西嶋一晃, 愛川裕子, 他 : 滲出性加齢黄斑変性の自然経過と放射線治療の 2 年から 6 年の長期経過. *眼臨* 96 : 1061—1065, 2002.
 - 19) **Ohji M, Fujikado T, Kusaka S, Hayashi A, Hashida N, Tano Y** : Comparison of three techniques of foveal translocation in patient with subfoveal choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 132 : 888—896, 2001.
 - 20) **Wolf S, Lappas A, Weinberger AW, Kirchhof B** : Macular translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascularizations in patients with AMD : first results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 51—57, 1999.
 - 21) **Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al** : Trans-pupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106 : 1908—1914, 1999.
 - 22) **Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS** : Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 101 : 1384—1396, 1994.
 - 23) **Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators** : Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration : I. Ophthalmic outcomes. *Am J Ophthalmol* 130 : 387—407, 2000.
 - 24) 高橋寛二 : 光線力学的療法. *あたらしい眼科(臨増)* 24 : 91—100, 2007.
 - 25) **Ogino T, Takeda M, Imaizumi H, Okushiba U** : Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in Japanese patients : results after one year. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 210—215, 2007.
 - 26) **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.
 - 27) **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group** : Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 117 : 1329—1345, 1999.
 - 28) **The Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group** : 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.
 - 29) **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al** : MARINA Study Group : Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1419—1431, 2006.
 - 30) **Marcus DM, Peskin E, Maguire M, Weissgold D, Alexander J, Fine S, et al** : AMDRT Research Group : The age-related macular degeneration radiotherapy trial (AMDRT) : one year results from a pilot study. *Am J Ophthalmol* 138 : 818—828, 2004.
 - 31) **Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, Gauthier D, Goitein M, Adams JA, et al** : Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113 : 2012—2019, 2006.
 - 32) **Prettenhofer U, Haas A, Mayer R, Stranzl H, Oechs A, Hackl A** : Long-term results after external radiotherapy in age-related macular degeneration. A prospective study. *Strahlenther Onkol* 180 : 91—95, 2004.
 - 33) **Spaide RF, Leys A, Herrmann-Delemazure B, Stalmans P, Titti M, Yannuzzi LA, et al** : Radiation-associated choroidal neovascularopathy. *Ophthalmology* 106 : 2254—2260, 1999.
 - 34) **Avila MP, Farah ME, Santos A, Kapran Z, Woodward BW, Nau J** : Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina* 29 : 157—169, 2009.
 - 35) **Avila MP, Farah ME, Santos A, Duprat JP, Woodward BW, Nau J** : Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 93 : 305—309, 2009.