

脈絡膜新生血管の初期病変

その1 老人性円盤状黄斑部変性症 (図4, 表1)

宮部 靖子・竹田 宗泰・中川 喬 (札幌医科大学眼科学教室)

Early Lesion of Choroidal Neovascularization

1. Senile Disciform Macular Degeneration

Yasuko Miyabe, Muneyasu Takeda, Takashi Nakagawa

Dept. of Ophthalmology Sapporo Medical College

要 約

脈絡膜新生血管の原因が不明である現在, 老人性円盤状黄斑部変性症の治療には新生血管の早期発見が必須である。今回, 初診時には新生血管が把握できなかった14例の老人性円盤状黄斑部変性症の初期病変を検討した。初診時の蛍光造影にて黄斑部に顆粒状, 点状あるいは線状の window defect を示す単純過蛍光群 (I 群) 7 眼と粗大な色素増殖を示す低および過蛍光群 (II 群) 7 眼にわけられた。I 群 7 眼のうち 6 眼が II 群へ移行し過蛍光部から新生血管が判明していった。すなわち蛍光造影で見られる低蛍光部は網膜色素上皮の増殖を示し, その中央の過蛍光部は脈絡膜からの新生血管の発芽であると思われた。視力も I 群では正常であったが, II 群へ, さらに脈絡膜新生血管発生へと不可逆的に低下傾向を示し, II 群の時期を逃さなければ光凝固により視力を良好に維持する可能性が高いと思われた。(日眼 92: 1037—1043, 1988)

キーワード: 脈絡膜新生血管, 老人性円盤状黄斑部変性症, 初期病変

Abstract

Since choroidal neovascularization is still of unknown etiology, its early detection is indispensable for the treatment of the senile disciform macular degeneration. On this occasion, 14 cases of senile disciform macular degeneration, which did not demonstrate manifest choroidal neovascularization on the first examination, were examined for early lesions and premonitory symptoms. Fluorescein fundus angiography at the first examination made it possible to separate the simple hyper-fluorescence group (7 eyes) (group I) presenting granular, punctate or striated macular window defect from the hypo- and hyper-fluorescence group (7 eyes) (group II) presenting coarse hyper-pigmentation. Six of 7 eyes of group I converted to group II, in which neovascularization became clear from the hyper-fluorescent region. It was thought that the hypo-fluorescent region represented the proliferation of retinal pigment epithelium and its central hyper-fluorescence represented budding neovascularization from the choroid. Visual acuity was normal for group I, but showed an irreversible decreasing tendency for group II via occurrence of choroidal neovascularization. There is the strong possibility of maintaining good visual acuity by photocoagulation in group II unless the opportunity is allowed to slip by. It seems important that senile disciform macular degeneration, which is still of unknown etiology, should be treated at an appropriate time without missing these early lesions especially for group II. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1037—1043, 1988)

別刷請求先: 060 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学眼科学教室 宮部 靖子
(昭和63年2月6日受付)

Reprint requests to: Yasuko Miyabe, M.D. Dept. of Ophthalmol., Sapporo Medical College
S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

(Accepted for publication February 6, 1988)

Key words: Choroidal neovascularization, Senile disciform macular degeneration, Early lesion

I 緒 言

老人性円盤状黄斑部変性症の本態は脈絡膜由来の血管が網膜下へ侵入するものであるが、その原因は不明である。またその完成像は種々の様相を呈し、一般に進行性で視力予後も不良である。このため本疾患の早期発見、早期治療が望まれる。Gass¹⁾は老人性円盤状黄斑部変性症の前段階として drusen を指摘したが、本邦では drusen の合併は少ない²⁾。また老人性円盤状黄斑部変性症の1病型である網膜色素上皮剝離を伴うものは脈絡膜新生血管が不明なことも多く、Gass³⁾は隠れている新生血管の発見方法を提唱している。しかしながらやはり本邦では網膜色素上皮剝離型は少なく、その臨床経過も網膜色素上皮剝離のないものとは違いこの両者は本疾患の初期病変を論じる場合区別する必要がある。

今回われわれは老人性円盤状黄斑部変性症を網膜色素上皮剝離のないものに限って retrospective に検討し、蛍光造影により本疾患の初期病変を確認したので報告する。

II 対象および方法

対象として1977年から1986年までの10年間に札幌医科大学眼科を受診し、6ヵ月以上経過観察した老人性円盤状黄斑部変性症56眼の中で経過観察中に初めて脈絡膜新生血管が確認されたため本症と診断しえた14例(14眼)についてその初診時所見と経時的変化を検討した。ただし網膜色素上皮剝離症例や高度近視などに伴う続発性の脈絡膜新生血管は除外した。また新生血管は不明でも明らかにその存在が疑われたり(occult neovascularization)、明らかな網膜下出血や硬性白斑をもつものも除外した。

対象症例は50~75歳で男性13名、女性1名であった。また初診時から新生血管判明時までの期間は1ヵ月~6年であった。

脈絡膜新生血管の診断には蛍光造影が必須であり、脈絡膜新生血管は、1) 脈絡膜由来の血管網が造影されること、2) 黄斑下血管網が毛細血管レベルの「網」として示されること、3) 新生血管の一般的特徴としてこれからの蛍光漏出が著明にあり、速やかに組織染色が起こることの3条件で判定した。

検討の方法として、1) 脈絡膜新生血管の初期変化を

示す時期の自覚症状の有無により A, B 群の2群に分けた。具体的には症状があつて受診したもの6眼(A群)、このうち初診時すでに他眼が老人性円盤状黄斑部変性症だったものは2眼、経過観察中に健眼も老人性円盤状黄斑部変性症になったもの1眼であった。初診時全く症状がなく、他眼の病変で受診したもの8眼(B群)、他眼の疾患は6眼が老人性円盤状黄斑部変性症、1眼は網膜静脈分枝閉塞症であった。初診時は急性網膜色素上皮炎でこれが治癒したのちに本症を発症したものの1眼であった。

2) 初期所見については以下のように I, II 群に分類した。初診時の蛍光眼底造影にて黄斑部に顆粒状、点状あるいは線状の window defect を示す「単純過蛍光群」(I群)7眼と粗大な色素増殖を示す低蛍光部に囲まれたり、あるいは低蛍光部が混在する過蛍光部を認める「低および過蛍光群」(II群)7眼に分けた。

3) これらの病変の黄斑部無血管野の中心からの距離と I, II 群あるいは A, B 群との関係を検討した。黄斑部無血管野の中心からの距離は perifoveal, parafoveal, juxtafoveal の3種とした。

4) 以上の分類をもとにして、初期病変の特徴、随伴所見、経時的変化、視力変化および自覚症の有無などの関係について分析した。

III 結 果

1. 初期病変の特徴と随伴所見

I, II 群とも脈絡膜新生血管の出現してくる病変を主病変とすると、主病変の大きさは I 群では微細点状から1乳頭径以内で、II 群ではやや大きく1/3乳頭径から2乳頭径であった。

黄斑部無血管野の中心から主病変の辺縁までの距離は14眼全体で、4眼は500 μ m以上(perifoveal)、4眼は200~500 μ m(parafoveal)、6眼は200 μ m以下(juxtafoveal)で、中心窩を含むもの(subfoveal)は4眼であった。perifovealはI, II群それぞれ2眼、parafovealはI群2眼、II群1眼、juxtafovealはI, II群それぞれ3眼であり病変部位とI, II群との間には特に明らかな関係はみられなかった。次にA, B群との関係はperifovealはすべてB群であった。しかしparafovealはA群3眼、B群1眼、juxtafovealはA, B群それぞれ3眼でありたとえsubfovealにあつても(2眼)症状のない症例もあつた。初発病変における随

伴所見として、点状出血はI, II群とも各1眼にみられた。drusenは両群とも各5眼(70%)で、その数はII群の1例を除いて少数であった。また蛍光造影でみられる芯(中心の低蛍光)を伴う過蛍光⁴⁾はI群で4眼(57%)に対し、II群で7眼全例(100%)にみられた。ただしこのdrusenや芯から直接新生血管が出現したものはなかった。

2. 初期病変の経時的变化

1) I群の経時的变化：I群7眼のうち6眼がII群に移行した。1眼のみ再診時に網膜下出血を起こし、II群への移行は確認できなかった。このためこの症例は黄斑部周囲にhard drusenが多発していたがdrusenから脈絡膜新生血管への移行は不明であった。

2) II群の経時的变化：低蛍光に囲まれた過蛍光部から表1に示すように2カ月から6年の経過で全ての症例で新生血管が出現した。すなわち蛍光造影で過蛍光部からの漏出が確認されるとともに網膜下出血や漿液性網膜剥離が出現した。

3. A, B群と初期病変との関係

自覚症状の有無によるA, B群と初期病変の進行度(I, II群)とは明らかな関係はなかった。しかしA群では、初期病変発現時の視力が1.0は1眼のみで、他の5眼は0.8以下であったがB群では全て1.0であった。

4. 視力とその経過

1) I群の視力：初診時1.0が6眼、0.3が1眼で、新生血管判明時(6眼はII群への移行時)では視力不変

表1 I群およびII群の各症例

I群 (単純過蛍光群)								
症例	性	年齢	症状	初診時視力最終 ⁵⁾	初診から新生血管判明までの期間	新生血管出現時の随伴所見	随伴所見(芯の有無)	光凝固治療
1.	♂	66歳	A	0.3 0.06	1年	漿液性網膜剥離	+	
2.	♂	50歳	A	1.0 0.07	10ヶ月	漿液性網膜剥離 出血	-	
3.	♂	60歳	B	1.0 0.4	2年	出血	-	
4.	♂	70歳	B	1.0 1.0	1ヶ月	漿液性網膜剥離	+	○
5.	♂	61歳	B	1.0 0.05	2ヶ月	漿液性網膜剥離	+	
6.	♀	66歳	B	1.0 1.0	1.5ヶ月	出血	-	○
7.	♂	62歳	B	1.0 0.3	5年	出血性網膜色素 上皮剥離	+	○
II群 (低および過蛍光群)								
1.	♂	70歳	A	0.4 0.3	2ヶ月	漿液性網膜剥離	+	
2.	♂	72歳	A	0.8 0.01	2ヶ月	出血	+	
3.	♂	66歳	A	0.1 F.C.	6ヶ月	漿液性網膜剥離	+	
4.	♂	74歳	A	0.5 0.2	2年	出血	+	
5.	♂	58歳	B	1.0 1.0	2年	漿液性網膜剥離	+	○
6.	♂	75歳	B	1.0	2年	出血性網膜色素 上皮剥離	+	
7.	♂	55歳	B	1.0 0.2	6年	漿液性網膜剥離 出血	+	

A, B: 本文参照

は2眼のみで、2, 4, 5および7段階低下がそれぞれ1眼、0.3から0.07になったものが1眼であった。

2) II群の視力: 初診時は0.1~1.0とさまざまで新生血管判明時は不変1眼のみで、1段階低下2眼、3, 6および7段階低下それぞれ1眼0.1から0.01になったもの1眼であった。

3) I, II群とも新生血管が判明するまでには視力低下はなく、判明した時点から光凝固症例を除いては急速に視力低下し、表1に示すように最終視力はすべて0.4以下であった。1眼は硝子体出血を起こしている。

5. 両群の新生血管出現時の随伴所見

I群7眼のうち6眼がII群へ移行しており新生血管が出現しているが、この時の随伴所見は漿液性網膜剝離が4眼、網膜下出血が3眼であった。他の1眼は新生血管出現時には出血性網膜色素上皮剝離および網膜下出血を呈していた。

II群では漿液性網膜剝離が4眼、網膜下出血が3眼、網膜下血腫が1眼であった(表1)。

IV 代表的症例

症例 I-1 (自覚症状を訴えて受診した症例): 66歳, 男性。1週間前からの左中心暗点があり、初診時視力

は左0.1(0.3×+1.75D)であった。眼底は蛍光造影にて中心窩耳側に顆粒状の window defect (I群) が認められた。また中心窩鼻側には芯を伴う房状の過蛍光像に認められる(図1)。左視力は徐々に低下し、1年後には0.03 (0.06×+1.0D) で図1に示すように網目状の低蛍光に囲まれた過蛍光 (II群) に移行していた。漿液性網膜剝離があり網膜下硬性白斑も多くみられるがこの時点ですらはっきりした漏出像はみられなかった。組織染色は強く認められた。

症例 I-7 (老人性円盤状黄斑部変性症の他眼に初期病変を認めた症例): 62歳, 男性。初診時右眼底は蛍光造影にて中心窩上耳側に window defect (I群, 顆粒状過蛍光) を認め(図2左), 左眼は網膜下血腫型の老人性円盤状黄斑部変性症がみられた。約5年後突然の右視力低下(1.0から0.3に低下)し、右眼底は図2の右に示すごとく網膜下血腫型老人性円盤状黄斑部変性症を認めた。

症例 II-2 (自覚症状を伴って受診した症例): 72歳, 男性。3年前からの両視力低下があり、視力右0.8(矯正不能), 左0.8(矯正不能)であった。右眼底は蛍光造影にて黄斑部に顆粒状の window defect がある他にその上耳側に低蛍光に囲まれた線状過蛍光 (II群)

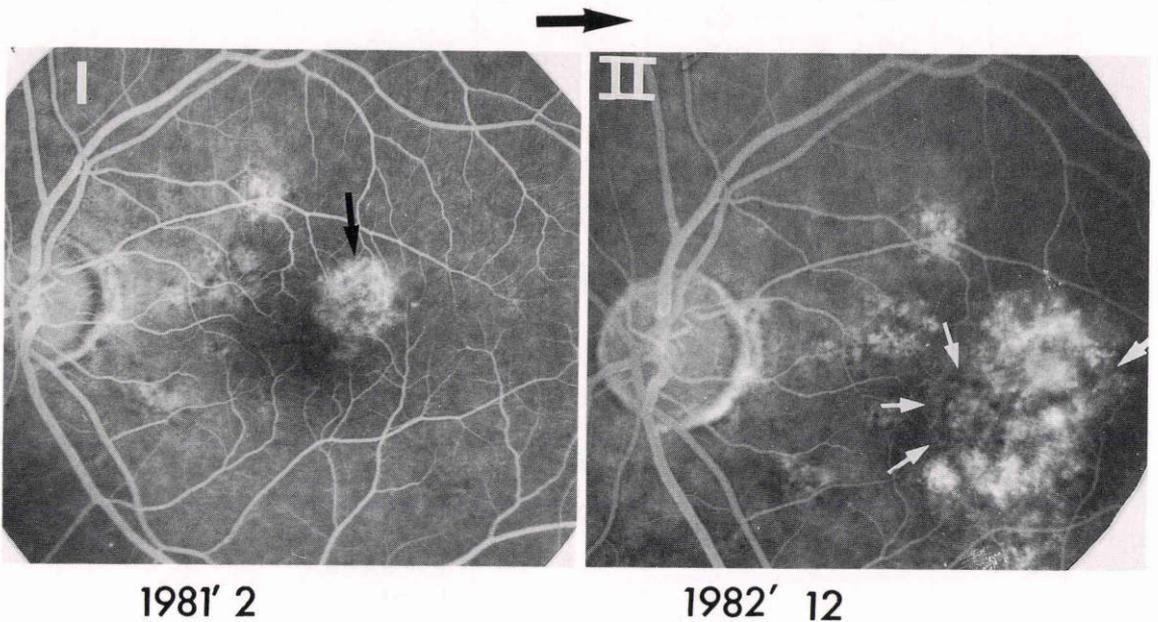


図1 症例 I-1の蛍光造影写真。左: 初診時で中心窩上耳側に window defect (矢印) と中心窩鼻側に芯を伴う房状の過蛍光像を認める(I群)。右: 約1年後で網目状の低蛍光で囲まれた過蛍光 (II群) を認めた。

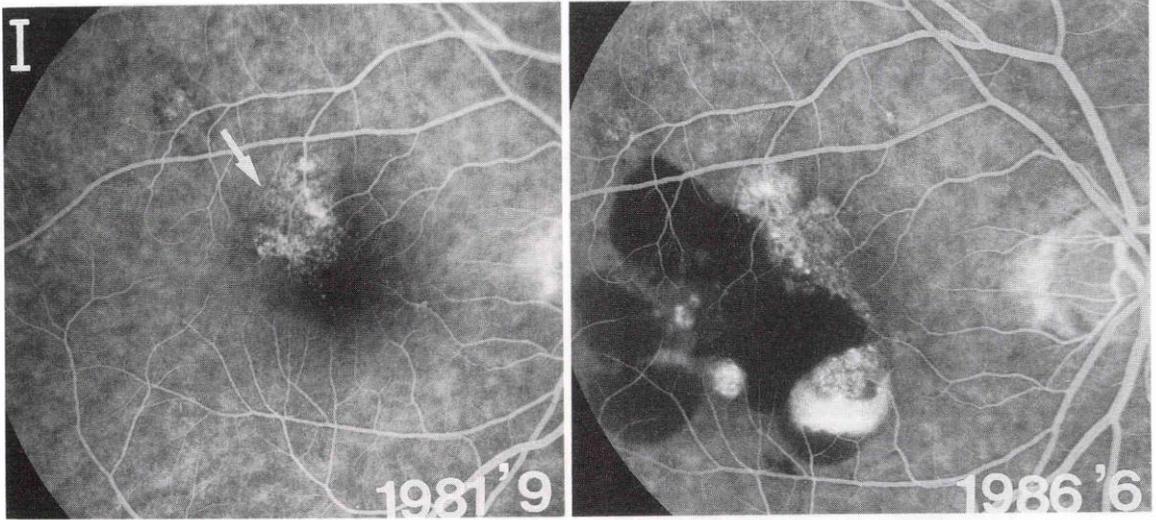


図2 症例 I-7 の蛍光造影写真。左：初診時で矢印に示す window defect を中心窩上耳側に認める (I 群)。右：約 5 年後で網膜下血腫が出現している。

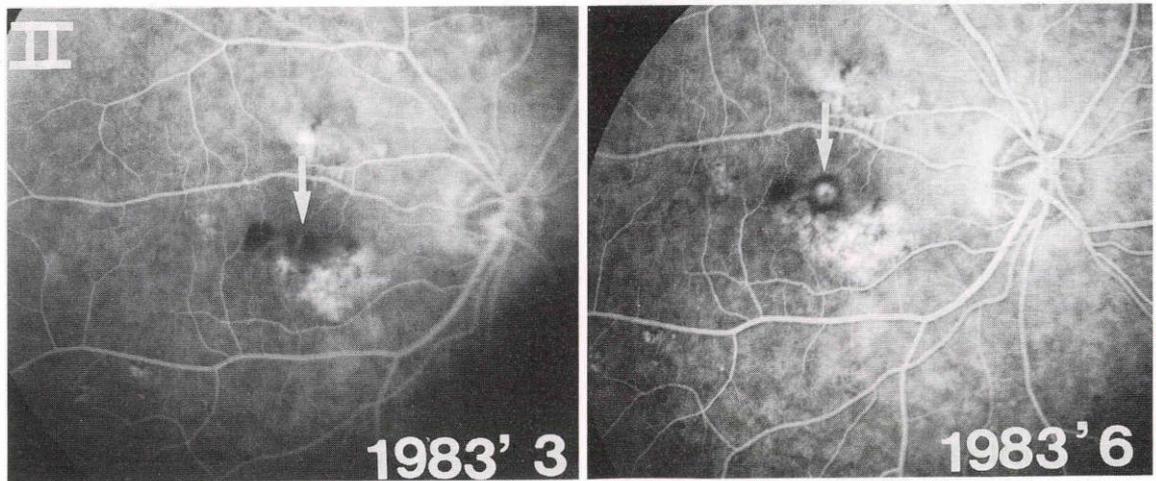


図3 症例 II-2 の蛍光造影写真。左：初診時で矢印で示すように低蛍光で囲まれた線状の過蛍光を認める。右：その 3 カ月後で過蛍光部は拡大し漏出した (II 群)。

を認める。その耳側には点状出血がある(図3左)。約2ヵ月後線状過蛍光は拡大、過蛍光部に漏出を認め、漿液性網膜剝離を起こした(図3右)。最終的には網膜下瘢痕となり視力0.01となった(図4)。

V 考 案

老人性円盤状黄斑部変性症は近年高齢化社会に伴い増加しており欧米では失明原因の主要疾患である。本疾患の治療には従来 argon blue-green laser が使用され黄斑部無血管野の中心から新生血管の辺縁までの距

離が200 μ m以上の症例ではその有効性が確認されている⁵⁾。最近では argon green laser, krypton red laser, dye laser が普及し、より中心窩に近い新生血管の治療が可能となっている⁶⁾。しかしながらすでに中心窩に及んでいるものは現時点では光凝固が不可能である。また視力が0.1以下のものではたとえ新生血管が閉塞されても視力が改善することは少ない。本症の原因が不明な現在、治療成績を改善するためには新生血管が小さく中心窩に及んでいない初期段階で本症を発見し早期に治療することが必要である。



CASE 3 1984 12.6

図4 症例II-2の最終所見。中心窩に約1.5乳頭径大の網膜下瘢痕を認める(上：レッドフリー眼底写真，下：蛍光造影写真)。

初診時には脈絡膜新生血管を把握できなかった症例をそれが判明した時点から retrospective にさかのぼって検討し、脈絡膜新生血管の初期病変の特徴を明らかにした。

本症の初期病変として脈絡膜新生血管が蛍光造影でも認められない時期に、I群とII群とに分けた網膜色素上皮の病変が出現する。しかもI群(単純過蛍光群)からII群(低および過蛍光群)へ1例を除いて移行したがII群からI群への移行はみられなかった。その後この低蛍光で囲まれた過蛍光部から新生血管が判明していく(過蛍光部の漏出および漿液性網膜剝離)という経過が確認された。このうちI群でみられた単純過蛍光は他疾患でもみられる非特異的病変であるのに対し、II群での輪状、線状の低蛍光で囲まれた過蛍光は脈絡膜新生血管の発芽を示す特異的所見である。すな

わち蛍光造影で見られる低蛍光部は網膜色素上皮の増殖を示し、その中央の過蛍光は脈絡膜からの新生血管の発芽の開始を示すものと思われる。この病変は検眼鏡ではとらえることが不可能であり蛍光造影でのみ検出可能であった。ただし Gass⁷⁾が指摘するように潜在的脈絡膜新生血管が注意深い細隙灯顕微鏡検査により網膜色素上皮の隆起としてとらえられたものが1例あった。

主病変(脈絡膜新生血管の出現してくる病変)と中心窩無血管帯の中心との距離は自覚症状のない症例が、自覚症状のある症例より、離れて認めることが多い。したがって自覚症状のない時期に発見することが重要である。本症は両眼性が多いため、一眼に老人性円盤状黄斑部変性症をもつ症例では他眼病変の発見のため、アムスラーチャートによる自己チェックだけでなくさらに早期発見のため定期検査を重要視する必要がある。

視力もI群では正常であったが、II群へ、さらに脈絡膜新生血管発生へと不可逆的に低下傾向を示した。

今回の検討により本症の最も初期の病変として顆粒状過蛍光が最初の兆候であり、この中から脈絡膜新生血管が発生する過程で、その周囲に色素増殖を起こすことが、臨床的に蛍光造影にて確認できた。

これまでの報告における脈絡膜新生血管の特徴は典型例では蛍光血管陰影を示すレース状パターンと著明な蛍光漏出で、確実な徴候(sure sign)として網膜下出血、浸出物および漿液性網膜剝離が挙げられる。非典型例では Shatz⁸⁾は中心性漿液性網膜脈絡膜症との誤診例を挙げ蛍光漏出が円形拡大型ではなくびまん性であるとのべている。Patz⁹⁾は蛍光漏出が周辺から中心部に広がる特徴を、Folk¹⁰⁾は網膜深層のしみ状の(oozing)蛍光漏出がありその中に hot spot を認め、また点状出血をみおとさないことを忠告している。このように非典型例では注意深い観察や蛍光造影の読みが必要である。

従来より指摘されている drusen の存在は少なくとも今回の症例では70%が随伴していたが、脈絡膜新生血管の直接的な原因となっている症例は認めなかった。これは Sarks¹¹⁾の組織像と一致した。またこのことは本邦では欧米と異なり本症の発生頻度や臨床経過の差だけでなく、脈絡膜新生血管発生の機序自体にも相違があるのかは不明である。また芯を伴う蛍光像(限局性色素上皮の増殖)が特にII群に高率にみられることは興味深い。

本疾患の原因はいまだ不明である。吉岡久春¹²⁾は脈絡膜循環障害を示唆する症例をあげ脈絡膜新生血管の原因であるとしているが、われわれの症例やその他の報告では明らかな脈絡膜循環障害の証明はない。網膜色素上皮—Bruch膜—脈絡膜の barrier が破壊されていることは臨床上、組織学的検索上明らかであり、加齢変化が加味されていることは充分考えられる。Bruch膜と網膜色素上皮の加齢変化の報告には Hogan¹³⁾や Ring¹⁴⁾の報告がある。Ring¹⁴⁾は老人に高率に Bruch膜の裂孔を通して網膜色素上皮と Bruch膜の間に新生血管を認めている。さらにこのような組織像と蛍光所見との比較検討を Small¹⁵⁾や Sarks¹⁶⁾が行っており、彼らは今回のII群に示したような低蛍光で囲まれた過蛍光の組織像は網膜色素上皮下の新生血管であることを報告している。また山岸¹⁷⁾の実験によれば網膜色素上皮細胞の増殖能が阻害されると新生血管を覆うことができなくなって新生血管は拡大すると述べた。加齢による網膜色素上皮細胞の機能障害は新生血管の進展を助長する因子となるかもしれない。

何らかの原因で発生した脈絡膜からの新生血管が Bruch膜の裂孔を通して網膜色素上皮下に及ぶ。その後網膜下に侵入した新生血管は拡大し漿液性網膜剝離、網膜下瘢痕をつくり不可逆的視力低下を示す。従来このような網膜下の新生血管の臨床診断は容易であり、治療もこの時期になされてきた。今回はこの時期の前つまり網膜色素上皮下に留まっている新生血管を臨床的に把握できたと考える。蛍光造影で顆粒状 window defect (I群, 新生血管前段階)に引き続いて低蛍光で囲まれた過蛍光 (II群, 新生血管初期)を認めた場合、点あるいは線状過蛍光を取りかこむように低蛍光が出現した場合は網膜色素上皮下に新生血管がありその周囲に色素増殖がおきたとみなすことができる。この時期を逸さずに光凝固治療を施行し、新生血管を閉塞すれば重篤な視力低下を残さずに本疾患を治療できる可能性がある。老人性円盤状黄斑部変性症の原因が不明の現在いかに早期に新生血管を発見するかが大切であり、臨床上、今回示したII群の時期をみのがさないことが重要である。

文 献

- 1) Gass JDM: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 70: 409—436, 1972.
- 2) 宮部靖子, 竹田宗泰: 脈絡膜新生血管の臨床的研究. その3. 特発性黄斑部下新生血管の他眼病変.

- 眼紀 34: 2309—2315, 1983.
- 3) Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch: A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 4: 205—220, 1984.
- 4) 吉岡久春: 高血圧性脈絡膜症. *眼紀* 35: 352—358, 1984.
- 5) Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.* 100: 912—918, 1982.
- 6) Coscas G, Soubrane G: The effects of red krypton and green argon laser on the foveal region. A clinical and experimental study. *Ophthalmol.* 90: 1013—1022, 1983.
- 7) Gass JDM: Stereoscopic atlas of macular disease. The C.V. Mosby Company, 788—789, 1987.
- 8) Schatz H, Yannuzzi LA, et al: Subretinal neovascularization following argon laser photocoagulation treatment for central serous chorioretinopathy: Complication or misdiagnosis? *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 83: 893—906, 1977.
- 9) Patz A, Finkelstein D, et al: Disease of the macula: The diagnosis and management of choroidal neovascularization. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 83: 468—476, 1977.
- 10) Folk JC: Aging macular degeneration: Clinical features of treatable disease. *Ophthalmol.* 92: 594—602, 1985.
- 11) Sarks SH: Aging and degeneration in the macular region. *Br. J. Ophthalmol.* 60: 324—341, 1976.
- 12) 吉岡久春: 脈絡膜虚血を伴う黄斑部脈絡膜新生血管. *臨眼* 41: 455—460, 1987.
- 13) Hogan MJ: Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 76: 64—80, 1972.
- 14) Ring HG, Fujino T: Observation on the anatomy and pathology of the choroidal vasculature. *Arch. Ophthalmol.* 78: 431—444, 1967.
- 15) Small ML, Green WR, et al: Senile macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 94: 601—607, 1976.
- 16) Sarks SH: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in the senile eyes. *Br. J. Ophthalmol.* 57: 951—965, 1973.
- 17) 山岸和矢, 大熊 廣: 網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連. *眼紀* 37: 1154—1157, 1986.