

漿液性網膜色素上皮剝離の自然経過

白 柏 麻 子

新潟大学医学部眼科学教室

要 約

血管アーケード内の漿液性網膜色素上皮剝離 (PED), 21 例 25 眼の自然経過を調べ, PED から新生血管 (NVM) が発生する危険因子に関して解析した (平均年齢 55.8 ± 10.4 歳, 経過観察期間 18.8 ± 10.3 か月). NVM 未発生 (I) 群と NVM 発生 (II) 群に分けて検討したところ, I 群は 16 例 19 眼 (76.0%), II 群は 5 例 6 眼 (24.0%) であった. PED から NVM が発生しやすい有意な初診時危険因子は, 年齢が 60 歳以上, PED の大きさが 1 乳頭径以上, PED が中心窩を含むことであった. 経過中, 神経上皮剝離が不変または拡大した症例に NVM の危険性が有意に高く, II 群は I 群に比し, 有意に視力予後が不良であった. 生命表法 (Kaplan-Meier) による NVM 発生率は, 3 か月 8%, 6 か月 16%, 9 か月 24% であった. 年齢の因子の他, PED の大きさ及び存在部位, 神経上皮剝離の経過が PED の予後を決める重要な因子であることが示唆された. (日眼会誌 96: 677-682, 1992)

キーワード: 漿液性網膜色素上皮剝離, 脈絡膜新生血管, 危険因子

The Natural History of Serous Retinal Pigment Epithelial Detachment

Asako Shirakashi

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Abstract

The natural history of 25 eyes of 21 patients with serous retinal pigment epithelial detachment (PED) within the vascular arcade was retrospectively studied to clarify the risk factors for development of choroidal neovascular membranes (NVM) from PED (mean age 55.8 ± 10.4 years; mean follow-up 18.8 ± 10.3 months). During the follow-up period, 6 eyes (24%) developed NVM. The significant risk factors for NVM development at the first visit were: older patient age (>60 years): larger PED size (>1 disc diameter): presence of PED in the fovea. Eyes with sensory retinal detachment that did not decrease during the follow-up had a significant high risk for NVM development. Eyes with NVM development showed significantly worse visual prognosis as compared to those with no NVM development. Life-table analysis (Kaplan-Meier method) showed that the incidence of developing NVM was 8% at 3 months, 16% at 6 months, and 24% at 9 months. These results suggested that the size and location of PED and clinical course of sensory retinal detachment in addition to the patient age may be important determinants of the prognosis of PED. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 677-682, 1992)

Key words: Serous retinal pigment epithelial detachment, Choroidal neovascular membrane, Risk factor

別刷請求先: 951 新潟市旭町通一番町 新潟大学医学部眼科学教室 白柏 麻子
(平成3年8月19日受付, 平成3年11月6日改訂受理)

Reprint requests to: Asako Shirakashi, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine, Ichibancho, Asahimachidōri, Niigata 951, Japan

(Received August 19, 1991 and accepted in revised form November 6, 1991)

I 緒 言

漿液性網膜色素上皮剝離（以下 PED と略す）は、1966年、Gass¹⁾が、老人性円板状黄斑変性症あるいは、中心性漿液性脈絡網膜症の前駆病変として注目して以来、様々な臨床研究が行われている。特に、最近になって、老年人口の増加する中、PED は加齢黄斑変性症（以下、ARM D と略す）の一所見としてクローズ・アップされている^{2)~7)}。PED から新生血管の発生する確率は、報告者により多少の違いはあるものの、初診後1年で26~33%と報告されている³⁾⁴⁾⁸⁾。PED に対する光凝固治療も、1968年 Watzke ら⁹⁾の報告以来、様々の報告があるが、その有効性に関しては、今のところ、賛否両論がある^{10)~12)}。今回、我々は PED の臨床的特徴と自然経過、特に、PED から新生血管が発生する危険因子に関して retrospective に検討した。

II 対象および方法

対象は、新潟大学病院眼科外来で6か月以上経過観察可能であった網膜血管アーケード内に存在する PED, 21例25眼(男性19例23眼, 女性2例2眼)である。初診時平均年齢は55.8±10.4歳(平均値±標準偏差), 平均経過観察期間は18.8±10.3か月であった。原則として、3か月毎に視力検査, 検眼鏡検査及び蛍光眼底造影検査を行った。ただし、以下の基準に属する症例は除外した。1) 初診時, 検眼鏡的あるいは蛍光眼底造影写真上で明らかな新生血管が認められたもの, また網膜・網膜下出血が認められ新生血管の存在が強く疑われたもの, 2) 光凝固治療の既往あるいは経過観察中の光凝固施行例, 3) 中心性漿液性脈絡網膜症, 4) 眼ヒストプラズマ症, 5) 網膜色素線条症, 6) 高度近視, 7) 中間透光体の混濁が視力に影響を及ぼしていると考えられるもの。対象を、経過観察期間中に、新生血管を発生しなかった I 群(新生血管未発生群)と新生血管を発生した II 群(新生血管発生群)とに大別して検討した。なお、新生血管発生とは、検眼鏡的に明らかな新生血管を認めるか、網膜・網膜下出血が認められその存在が強く疑われるもの、また、蛍光眼底造影写真上、新生血管に典型的な蛍光色素の漏出を認めるものとし、notch sign¹³⁾を認める場合、その部に新生血管の存在する可能性が強いが、それだけでは新生血管発生としなかった¹⁴⁾。統計学的解析には、t 検定あるいは Fisher の直接確率計算法¹⁵⁾を用い、有意水準5%未満で統計学的有意とした。さらに、統計学

的に有意であった各臨床因子において、感度と特異度を算出し、各因子間で比較検討した。また、新生血管発生率の予測には生命表法 (Kaplan-Meier 法)¹⁶⁾を用いた。

III 結 果

I 群は、25眼中19眼(76%) (男性14例17眼, 女性2例2眼) で、II 群は25眼中6眼(24%) (男性5例6眼) であった。平均経過観察期間は、I 群19.7±11.0か月, II 群16.0±6.9か月で、I・II 群間に統計学的有意差をみなかった ($p>0.05$)。I 群の初診の平均年齢は、II 群に比して有意に低く ($p<0.01$)、また、60歳以上の割合は、I 群が10.5%であるのに対し、II 群は100%と、I 群に比してII 群において有意に高かった ($p<0.01$) (表1)。初診時視力を、1.2~0.8, 0.7~0.2, 0.1以下の3段階に分けて比較したところ、各段階における症例の割合には I・II 群間に有意差はみられなかった ($p>0.05$) (表2)。

初診時の1眼あたりの PED 数は、I 群では PED 1個が19眼中13眼(68.4%)で、2個が3眼(15.8%)、3個以上が3眼(15.8%)であった。II 群では PED 1個が6眼中5眼(83.3%)で、2個が1眼(16.7%)で、3個以上の PED を認めた症例はなかった。1眼あたりの平均 PED 数は、I 群で1.6±1.2個, II 群で1.2±0.4個であり、I・II 群間に有意差をみなかった ($p>0.05$)。これに対し、初診時の各 PED の大きさを比較してみると、初診時1乳頭径以上の PED をみたのは、I 群で16.1%, II 群で57.1%であり、I 群に比してII 群において有意に高い ($p<0.05$) 結果となった (表3)。

表1 初診時年齢

	I 群(19眼)	II 群(6眼)	
平均年齢(歳)	52.3±8.7	67.0±6.8	$p<0.01$
年齢(歳)	眼数(%)	眼数(%)	$p<0.01$
<60	17(89.5)	0 (0.0)	
60≤	2(10.5)	6(100.0)	

表2 初診時視力

	I 群(19眼)	II 群(6眼)	
	眼数(%)	眼数(%)	$p>0.05$
1.2~0.8	17(89.5)	4(66.7)	
0.7~0.2	1 (5.3)	2(33.3)	
≤0.1	1 (5.3)	0 (0.0)	

表3 初診時における各 PED 径

	I 群(31 個)	II 群(7 個)	
	PED 数(%)	PED 数(%)	p<0.05
<1 PD	26(83.9)	3(42.9)	
1 PD≤	5(16.1)	4(57.1)	

表4 初診時の随伴所見(重複あり)

	I 群(19 眼)	II 群(6 眼)	
	眼数(%)	眼数(%)	p>0.05
なし	13(68.4)	4(66.7)	
硬性ドレーゼン	6(31.6)	1(16.7)	
軟性ドレーゼン	0(0.0)	0(0.0)	
網膜色素上皮萎縮	2(10.5)	1(16.7)	

初診時の加齢変化を示す随伴所見をみると、I・II 群とも随伴所見を認めないものが、各々68.4%、66.7%と多くを占め、初診時、硬性ドレーゼン、軟性ドレーゼン、あるいは網膜色素上皮萎縮が認められた症例の割合は、I・II群間に有意差をみなかった(p>0.05)(表4)。また、初診時、神経上皮剝離を認めたのはI群の19眼中5眼(26.3%)、II群の6眼中4眼(66.7%)であり、I・II群間に有意差をみなかった(p>0.05)。

初診時の PED の存在部位は、中心窩から直径1乳頭径以内に含まれる PED の数が、I 群では PED 31 個中10個(32.3%)、II 群では PED 7 個中6個(85.7%)で、PED が中心窩から直径1乳頭径以内に存在する割合は、I 群に比してII群において有意に高かった(p<0.05)。ただし、中心窩から直径1乳頭径以内に含まれる PED は全例、中心窩を含んでいた。

PED の経過を検討すると、I 群では PED 31 個中8個(25.8%)が縮小あるいは消失し、20個(64.5%)が不変、3個(9.7%)が拡大した。II 群では、PED 7 個中1個(14.3%)は縮小、4個(57.1%)が不変、2個(28.6%)が拡大した。経過観察中、PED 径の変化に関して、I・II群間で有意差をみなかった(p>0.05)。また、経過中、I 群では19眼中2眼で PED 数が増加したが、II 群では PED 数の増加したものはなかった。神経上皮剝離の経過であるが、初診時神経上皮剝離を認めた I 群の5眼は、全例、経過中に縮小あるいは消失したのに対し、II 群の初診時神経上皮剝離を認めた4眼中3眼は、経過中神経上皮剝離が不変あるいは拡大しており、神経上皮剝離が縮小あるいは消失した症例の割合は I 群に比して II 群において有意に低かった(p<0.05)。

新生血管の発生した位置 (II 群の6眼) をみると、PED 内部に発生したものが4眼(66.7%)あり、このうち、蛍光眼底造影写真上、notch sign の部より発生したものが2眼あった。PED 外縁から発生したものが1眼、残りの1眼は、出血性網膜色素上皮剝離を生じたため新生血管の発生部位を同定できなかった。また、I 群で notch sign を認めた症例が19眼中3眼(15.8%)あったが、いずれも経過中に新生血管を発生しなかった。

図1に視力の変化を示す。2段階以上の視力低下を示した症例の割合は、I 群に比してII群において有意

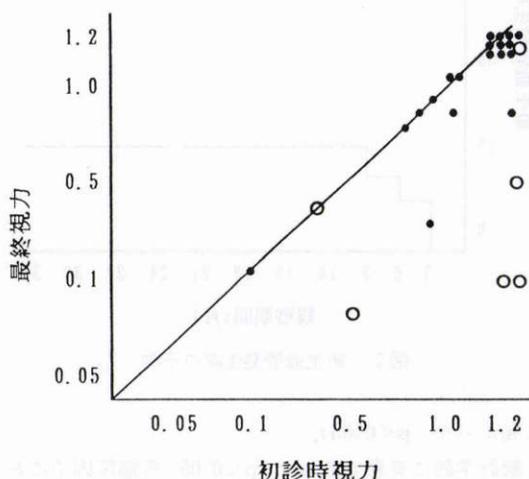


図1 経過中の視力の変化。

● : I 群 (新生血管未発生群), ○ : II 群 (新生血管発生群)

表5 感度と特異度の定義

	新生血管発生 (II 群)	新生血管未発生 (I 群)
臨床因子陽性	a (真陽性)	b (偽陽性)
臨床因子陰性	c (偽陰性)	d (真陰性)

a, b, c, d (眼数)

ある臨床因子 (基準) の陽性・陰性により、新生血管発生・未発生眼が表のように分布した場合、新生血管が発生したものを“陽性”と判定する率 ($\{a/(a+c)\} \times 100(\%)$) を感度 (sensitivity) と定義し、新生血管が発生しなかったものを“陰性”と判定する率 ($\{d/(b+d)\} \times 100(\%)$) を特異度 (specificity) と定義する。すなわち、感度の高い臨床因子 (基準) では、偽陰性率 (1-感度) が低く (新生血管発生を陰性とする) が少なく、特異度の高い臨床因子 (基準) では、偽陽性率 (1-特異度) が低い (新生血管未発生を陽性とする) が少ない。

表6 各臨床因子における感度と特異度

	感度(%)	特異度(%)
年齢(歳)60≦	100.0	89.5
PED径1PD≦	57.1	83.9
PEDが中心窩を含む	85.7	67.7
神経上皮剝離が不変あるいは拡大	75.0	100.0
2段階以上の視力低下	66.7	84.2

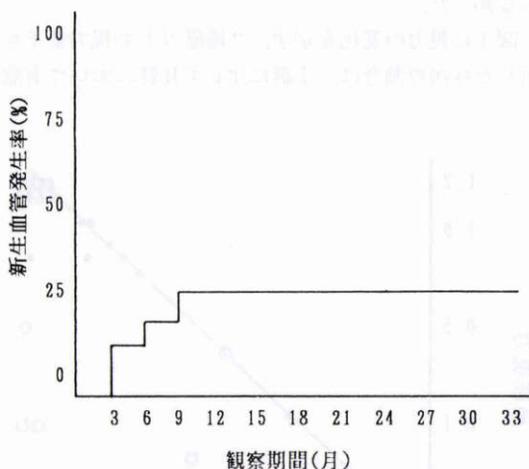


図2 新生血管発生率の予測。

に高かった ($p < 0.05$).

統計学的に有意であった ($p < 0.05$) 各臨床因子において、新生血管発生と未発生を識別する相対的な能力を感度と特異度として算出し(表5)、各因子間で比較検討した(表6)。感度、特異度ともに高率であったのは、年齢が60歳以上、経過中、神経上皮剝離が不変あるいは拡大するものであった。

新生血管発生率の予測をKaplan-Meierの生命表法によって検討したところ、新生血管発生率は3か月で8%、6か月で16%、9か月以降は24%であった(図2)。

IV 考 按

高齢化社会の進行に伴い、ARMDが老人の失明原因として増加している。ARMDには、様々な黄斑異常が含まれるが、その分類も多岐にわたり、最近になって湯沢ら⁷⁾はARMDを以下の3つのタイプに分類した。1) atrophic, 2) predisciform(PED, 軟性ドレーゼンを含む), 3) senile disciform macular degeneration,

PEDは通常離れることの少ない網膜色素上皮とブルフ膜の接着がゆるみ、網膜色素上皮がドーム状に円形に隆起した状態であるが、そのメカニズムに関しては様々の論争がある。老化したブルフ膜の透過性の異常に加え、網膜色素上皮それ自体が下液を産生した結果、PEDを生じたとする説¹⁷⁾がある一方で、PEDは脈絡膜新生血管の続発病変であるという説¹⁸⁾もある。1984年、Gass¹³⁾は、脈絡膜新生血管を光凝固治療することで、それに隣接するPEDを平坦化し、さらには、視力維持できることを提唱した。1990年、Maguireら¹²⁾も中心窩を含むPEDとそれに隣接する脈絡膜新生血管の存在する14例14眼に対し、光凝固治療を施し、14眼中8眼(57%)で光凝固後脈絡膜新生血管が消退し、それに引き続いてPEDも消退したと報告している。光凝固は、脈絡膜新生血管に対してのみ施行したという。

今回は、初診時、検眼鏡的にも蛍光眼底造影写真上でも新生血管を認めないPEDのみを対象とし、その自然経過を追跡したが、経過観察期間中、新生血管を発生したのは5例6眼(全体の24%)であった。この6眼中2眼は初診後3か月以内に、4眼は6か月以内に新生血管を生じ、最終的に1年以内に6眼全例に新生血管が発生した。1979年、BraunsteinとGass⁹⁾の報告によれば、1年以内に新生血管を発生したのは24眼中8眼(33.3%)であった。また、1986年、Polinerら⁴⁾はPEDから新生血管の発生する確率は1年で26%、3年で49%に達するとし、同年、Elmanら³⁾も平均1年で32%の症例でPEDから新生血管が発生したと報告している。いずれもほぼ同様の結果を得ている。

では、どのようなPEDから新生血管が発生するのか、今回の検討から初診時の新生血管危険因子を以下に列挙する。1) 年齢が60歳以上、2) PEDの大きさが1乳頭径以上、3) PEDが中心窩を含む。また、経過中、神経上皮剝離が不変あるいは拡大する症例に新生血管発生の危険性が高かった。1987年、八尾¹⁴⁾は、今回の研究と同様の検討を行っているが、新生血管危険因子として統計学的に有意と記されたものは、高年齢と蛍光眼底造影写真上のnotch signのみであった。また、他の過去の報告例をみると、前述の因子のほか、他眼に円盤状病変を認めるものに新生血管発生の危険性が高い⁴⁾とされているが、今回の片眼症例で初診時他眼に新生血管を認めたのはI群の13眼中2眼(15.4%)、II群の4眼中2眼(50.0%)であり、統計学的に有意差はみられなかった ($p > 0.05$)。

蛍光眼底造影写真上, hot spot, late filling, notching, irregular filling を認める症例に新生血管発生の危険性が高いという報告がある¹⁷⁾。実際, 今回の症例でもII群の6眼のうち, 3眼に notch sign を認め, そのうちの2眼で notch の部から新生血管を生じた。残りの1眼は, 出血性網膜色素上皮剝離となり, 新生血管の局在を明らかにできなかった。

最後に, PEDの視力予後について考えてみる。新生血管を発生したものは明らかに視力予後は悪く, 今回の症例でも, II群の6眼中4眼(66.7%)で2段階以上の視力低下を示した。I群では, 19眼中3眼(15.8%)で2段階以上低下して, このうち1眼はPEDは消失したが, 後に網膜色素上皮萎縮を残した症例であり, 1眼はPEDは不変であったが経過中に神経上皮剝離を合併したものであり, もう1眼はPEDが不変のまま特に随伴症状もなく視力が低下した症例である。たとえ, 新生血管を発生しないタイプのPEDであっても, 年齢が55歳以上で, かつPEDが中心窩に進展しているものは視力予後は悪い¹⁹⁾とされており, また, PEDが自然消退すると大半の例で後に網膜色素上皮萎縮を残し視力は低下する¹⁹⁾²⁰⁾。今回の症例の中でも, I群の1眼では, 視力低下の原因は不明であったが, 年齢は67歳と比較的高齢で, PEDが中心窩を含んでいた。

以上, PEDの臨床的特徴と自然経過に関して検討を加えた。高齢者にみられるPEDは, 将来新生血管を発生し老人性円板状黄斑変性症へと進行していくものが多く, 中年から初老期にみられるPEDは, 新生血管を発生することなくそのままの形態を維持するかあるいは自然消退するものが多く⁴⁾¹⁴⁾, 中心性漿液性脈絡網膜症の原因になることもある²¹⁾。今回のII群は前者に, I群は後者に多く含まれると考えられるが, 年齢の因子の他にもPEDの大きさ及び存在部位, 神経上皮剝離の経過等がPEDの予後を決める重要な因子になっていることが示唆された。今後さらに症例数を増やし, より長期の経過について検討を重ねたい。

本論文の要旨は, 第95回日本眼科学会総会において発表した。稿を終えるに当たり, ご校閲を賜りました岩田和雄教授ならびに安藤伸朗講師に深謝致します。また, ご指導いただいた川野修司先生に深謝致します。

文 献

1) Gass JD: Serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 70: 990-1015, 1966.

- 2) 松井瑞夫: 老人の黄斑疾患. *日眼会誌* 93: 883-907, 1989.
- 3) Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, et al: The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 224-230, 1986.
- 4) Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, et al: Natural history of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 93: 543-551, 1986.
- 5) 湯沢美都子, 黄 智申, 松井瑞夫: 2, 3の黄斑部疾患に関する考案. 中高音にみられるドルーゼン, 小型の漿液性色素上皮剝離および色素上皮の萎縮. *臨眼* 42: 558-560, 1988.
- 6) 湯沢美都子, 麻生伸一, 高橋良子, 他: 老人性円板状黄斑変性症の前段階と考えられる黄斑所見. その1. 網膜色素上皮症様症例. *臨眼* 44: 1094-1095, 1990.
- 7) Yuzawa M, Hagita K, Egawa T, et al: Macular lesions predisposing to senile disciform macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 35: 87-95, 1991.
- 8) Braunstein RA, Gass JDM: Serous detachment of the retinal pigment epithelium in patients with senile macular disease. *Am J Ophthalmol* 88: 652-660, 1979.
- 9) Watzke RC, Snyder WB: Light photocoagulation for hemorrhagic disciform degeneration of the macula. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 72: 389-395, 1968.
- 10) The Moorfields Macular Study Group: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: A controlled trial of argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 66: 1-16, 1982.
- 11) Singermann LJ: Laser photocoagulation for choroidal new vessel membrane complicating age-related macular degeneration associated with pigment epithelial detachment. *Retina* 8: 115-121, 1988.
- 12) Maguire JJ, Benson WE, Brown GC: Treatment of foveal pigment epithelial detachments with contiguous extrafoveal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 109: 523-529, 1990.
- 13) Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. *Retina* 4: 205-220, 1984.
- 14) 八尾雅章: 中高音に見られる漿液性網膜色素上皮剝離に関する臨床的研究. その1. 漿液性色素上皮剝離と網膜下新生血管との関連. *眼紀* 38: 1922

—1928, 1987.

15) **Colton T**: Statistics in Medicine. Boston. Little, Brown, 164—165, 1974.

16) **Kaplan EL, Meier P**: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457—481, 1958.

17) **Casswell AG, Kohen D, Bird AC**: Retinal pigment epithelial detachment in the elderly: Classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 69: 397—403, 1985.

18) **Sarks SH**: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J*

Ophthalmol 57: 951—965, 1973.

19) **Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM**: Natural history of serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 88: 643—651, 1979.

20) **Bird AC, Marshall J**: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105: 674—682, 1986.

21) **西村哲哉, 宇山昌延**: 日本眼科学会生涯教育通信講座, No 2. 眼底—黄斑疾患. 3. 漿液性網膜色素上皮剝離. 松井端夫編, 東京, 日本眼科学会専門医制度委員会, 1986.

19) **Watanabe M, Kawanishi K, Takano T, et al**: The clinical features of serous detachment of the retinal pigment epithelium in patients with central seroid chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 74: 662—669, 1979.

20) **Brannstrom RA, Gass JDM**: Serous detachment of the retinal pigment epithelium in patients with central seroid chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 74: 662—669, 1979.

21) **Watanabe M, Kawanishi K, Takano T, et al**: The clinical features of serous detachment of the retinal pigment epithelium in patients with central seroid chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 74: 662—669, 1979.

22) **The Macular Health Study Group**: The macular health study group: A controlled trial of argon laser photocoagulation for idiopathic macular detachment. *N Engl J Med* 305: 1207—1215, 1981.

23) **Stangor AA, Brown WE, Brown DL**: Treatment of serous retinal detachment associated with central seroid chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 78: 117—122, 1983.

24) **Gass JDM**: Serous retinal pigment epithelial detachment with a macula. *Retina* 4: 202—210, 1984.

25) **Gass JDM**: Serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Trans Am Acad Ophthalmol Opt* 78: 909—915, 1984.