

専門医のための

# 眼科診療クオリファイ

◇シリーズ総編集

大鹿哲郎 筑波大学

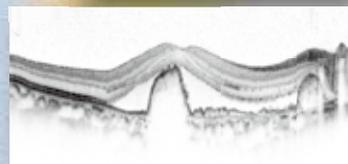
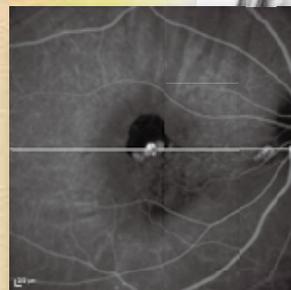
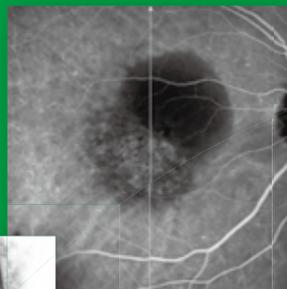
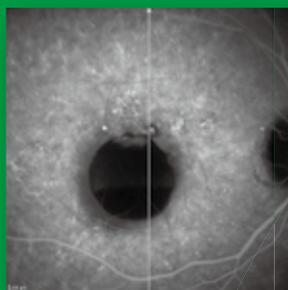
大橋裕一 愛媛大学

4

## 加齢黄斑変性： 診断と治療の最先端

◇編集

瓶井資弘 大阪大学



中山書店

## シリーズ刊行にあたって

21世紀は quality of life (生活の質) の時代といわれるが、生活の質を維持するためには、感覚器を健康に保つことが非常に重要である。なかでも、人間は外界の情報の80%を視覚から得ているとされるし、ゲーテは「視覚は最も高尚な感覚である」(ゲーテ格言集)との言葉を残している。視覚を通じての情報収集の重要性は、現代文明社会・情報社会においてますます大きくなっている。

眼科学は最も早くに専門分化した医学領域の一つであるが、近年、そのなかでも専門領域がさらに細分化し、新しいサブスペシャリティを加えてより多様化している。一方で、この数年間でもメディカル・エンジニアリング(医用工学)や眼光学・眼生理学・眼生化学研究の発展に伴って、新しい診断・測定器機や手術装置が次々に開発されたり、種々のレーザー治療、再生医療、分子標的療法など最新の技術を生かした治療法が導入されたりしている。まさにさまざまな叡智が結集してこそ、いまの眼科診療が成り立つといえる。

こういった背景を踏まえて、眼科診療を担うこれからの医師のために、新シリーズ『専門医のための眼科診療クオリファイ』を企画した。増え続ける眼科学の知識を効率よく整理し、実際の日常診療に役立ててもらうことを目的としている。眼科専門医が知っておくべき知識をベースとして解説し、さらに関連した日本眼科学会専門医認定試験の過去問題を“カコモン読解”で解説している。専門医を目指す諸君には学習ツールとして、専門医や指導医には知識の確認とブラッシュアップのために、活用いただきたい。

大鹿 哲郎

大橋 裕一

## 序

加齢黄斑変性（AMD）は、欧米での高齢者失明原因第一位であり、学術発表数も断トツである。しかし、20年前はこれほど注目される疾患ではなかった。むしろ、皆が診たがらない疾患であった。倒像鏡検査と蛍光眼底撮影ぐらいしか診察方法がなかったし、なにより、治療法が皆無で、患者さんには病名を告げ、あきらめるように伝えることしかできなかったからである。

加齢黄斑変性の診療と治療にパラダイムシフトをもたらしたものは何だったのだろうか？

まず検査法として、非接触型前置レンズの普及により、詳細な黄斑部観察が簡便に行えるようになったことが挙げられる。また、眼底カメラ・蛍光眼底造影の進歩も病態解明に大きく寄与したと思われる。1990年頃に、走査型レーザー検眼鏡（SLO）が登場した。レーザー光源によるスキャンと共焦点光学系の導入により、従来の眼底カメラでは困難だった高解像度の眼底観察と動画撮影を可能にした画期的なものであった。さらにデジタル記録により、撮影後に拡大したり、コントラストを上げることができるようになった。また、ICG造影が一般化し、脈絡膜の病変にスポットが当てられるようになった。そして何より、光干渉断層計（OCT）の登場である。組織切片を見るように網膜の断層像が生体で観察できるとは、当時では夢のような装置であった。そして、これらの観察系の進歩に伴い、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）や網膜内血管腫状増殖（RAP）といった新しい疾患概念が提唱されるに至った。

一方、治療に関しては、従来の手術概念ではアンタッチャブルと考えられていた黄斑にメスが入り、網膜下血腫除去術や脈絡膜新生血管（CNV）除去術、そして、黄斑移動術といった外科的治療が登場した。それまでまったく治療法がなかったAMDに夢と希望を与えた手術療法は一世を風靡したが、新しい内科的療法の登場で治療地図は塗り替えられることになった。経瞳孔温熱療法（TTT）の次に登場した光線力学的療法（PDT）は、光感受性物質からラジカルを放出させ、CNVを内側から退縮させようという理に適った治療法であった。そして、血管新生の主要誘導因子であるVEGFを叩く抗VEGF療法が相次いで認可され、国際的な前向き臨床試験が次々と発表されている。結果をフォローするだけで一苦勞であるが、そのネーミングの面白さには思わず膝を叩いてしまうものがある。本書でも“エビデンスの扉”としてトライアル結果を網羅したので、ぜひとも一読してもらいたい。

このような歴史を経て、今、最もホットなAMD診療を本書で学んでいただき、そこから発展して、読者が次世代の治療を開発する一助になれば、编者としては望外の喜びである。

2011年3月

# 目次

## 1 基礎

黄斑部の解剖	大谷倫裕	2
加齢黄斑変性の分類と診断基準（厚生労働省研究班による）	高橋寛二	6
特徴的所見／ドルーゼン	大島裕司, 石橋達朗	11
特徴的所見／脈絡膜新生血管	ココモン読解 20 臨床 18	15
特徴的所見／網膜色素上皮剥離	ココモン読解 18 一般 45	22
特徴的所見／地図状萎縮病巣	湯澤美都子	28
特徴的所見／円板状瘢痕病巣	園田康平	31
特殊病型／ポリープ状脈絡膜血管症		
ココモン読解 19 一般 48 21 臨床 23	上野千佳子, 五味 文	34
特殊病型／網膜内血管腫状増殖	丸子一朗	39
EV わが国の加齢黄斑変性の有病率	安田美穂	43
EV 加齢黄斑変性に関わる遺伝子	山城健児	47

## 2 検査と診察

診察手順	白木邦彦	52
フルオレセイン蛍光造影読影の要点	ココモン読解 18 一般 44 18 臨床 45	56
インドシアニングリーン蛍光造影読影の要点	籠川浩幸, 高宮 央, 吉田晃敏	64
OCT 検査の要点	佐藤 拓	70
マイクロペリメーター（MP-1 <sup>®</sup> ）による微小視野検査	佐柳香織	77
眼底自発蛍光	ココモン読解 20 一般 40	80

**ココモン読解** 過去の日本眼科学会専門医認定試験から、項目に関連した問題を抽出し解説する“ココモン読解”がついています。（凡例：21 臨床 30→第 21 回臨床実地問題 30 問, 19 一般 73→第 19 回一般問題 73 問）試験問題は、日本眼科学会の許諾を得て引用転載しています。本書に掲載された模範解答は、実際の認定試験において正解とされたものとは異なる場合があります。ご了承ください。

**EV** “エビデンスの扉”は、関連する大規模臨床試験について、これまでの経過や最新の結果報告を解説する項目です。

<b>CQ</b>	病巣を認めるが、視力良好なときはどうしますか？	古泉英貴	84
<b>CQ</b>	網膜色素上皮裂孔と microrips について教えてください	安川 力	86

### 3 鑑別を要する疾患

特発性黄斑下脈絡膜新生血管		辻川明孝	92
近視性脈絡膜新生血管	<b>カコモン読解</b> 20 臨床 41	佐柳香織	97
中心性漿液性脈絡網膜症	<b>カコモン読解</b> 18 一般 48	上野千佳子, 五味 文	101
網膜色素線条		沢 美喜	106
	<b>カコモン読解</b> 18 臨床 21	上野千佳子, 五味 文	109
特発性傍中心窩毛細血管拡張症		丸子一郎, 飯田知弘	110
網膜静脈分枝閉塞症		飯島裕幸	115
網膜細動脈瘤		崎元 晋, 坂口裕和	119
続発性脈絡膜新生血管		橋田徳康	122
成人発症卵黄状黄斑ジストロフィ		近藤峰生	127
	<b>カコモン読解</b> 19 一般 43	橋田徳康	129

### 4 治療

レーザー光凝固	<b>カコモン読解</b> 18 一般 98	白神史雄	132
光線力学的療法／作用機序		白神千恵子	138
光線力学的療法／手順と手技	<b>カコモン読解</b> 18 一般 99 20 一般 39 21 一般 100	白神千恵子	142
光線力学的療法／わが国での PDT ガイドライン		澤田智子, 大路正人	148
抗 VEGF 療法／ペガブタニブ		小沢洋子	151
抗 VEGF 療法／ベバシズマブ		石田 晋	156
抗 VEGF 療法／ラニズマブ		佐藤 拓	162
抗 VEGF 療法／VEGF Trap-Eye <sup>®</sup>		安川 力, 小椋祐一郎	168
併用療法 (PDT+anti VEGF/TA)		石川浩平	172
ロービジョンケア	<b>カコモン読解</b> 21 一般 20	阿曾沼早苗	176
サプリメント		佐々木真理子, 小沢洋子, 坪田一男	182
将来期待される新治療薬		有村 昇, 坂本泰二	187
<b>EV</b>	PDT 臨床試験：TAP Study, VIP Study, JAT	平山真理子, 湯澤美都子	189
<b>EV</b>	ラニズマブ臨床試験：MARINA, ANCHOR, PIER, PrONTO	森 隆三郎	198

**CQ** “クリニカル・クエスチョン”は、診断や治療を進めていくうえでの疑問や悩みについて、解決や決断に至るまでの考え方、アドバイスを解説する項目です。

<b>EV</b>	ベバシズマブ臨床試験	吉田紀子	204
<b>EV</b>	ペガブタニブ臨床試験：V. I. S. I. O. N. 試験	鈴木三保子	208
<b>EV</b>	PDT 併用抗 VEGF 療法臨床試験：SUMMIT Study	齋藤昌晃, 飯田知弘	211
<b>CQ</b>	治療の合併症についての説明はどうしますか？		
	<b>カコモン読解</b> 18-般 40	西川真生, 永井由巳	214
<b>CQ</b>	黄斑下出血が起こったときの対処法を教えてください	荒川 明, 門之園一明	217
<b>CQ</b>	加齢黄斑変性患者への白内障手術の適応, 注意点を教えてください	柳 靖雄	220
	文献*		223
	索引		239

---

\* “文献” は、各項目でとりあげられる引用文献、参考文献の一覧です。

## OCT 検査の要点

### スペクトラルドメイン方式によって有用性が向上した OCT

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration ; AMD) に対する画像診断は, 光干渉断層計 (optical coherence tomograph ; OCT) の進歩により劇的に変化してきている。タイムドメイン方式の OCT (time-domain OCT ; TD-OCT) からスペクトラルドメイン方式の OCT (spectral-domain OCT ; SD-OCT) に機器が進歩したことにより, 検査スピードが格段に速くなり, AMD 患者で生じやすい固視不良の問題が改善され, 三次元撮影や高速に数本のスキャン画像が得られるため, 病巣部位を測定できていないことなども大幅に減ってきている。従来, AMD 診断機器として必須ではなかった OCT が, 診断の有用性が造影検査と同等の検査機器となり, 視覚的に訴える患者へのモニテラや治療効果の判定, 再治療の判断基準など必須の検査になってきている。

### AMD 診療に役立つ SD-OCT の有用性

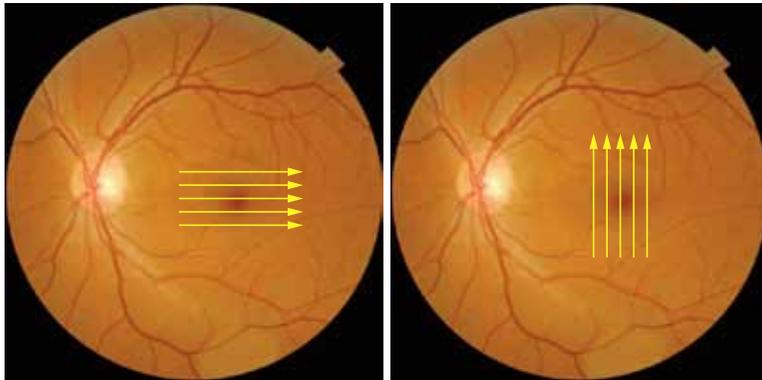
フルオレセイン蛍光造影による脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization ; CNV) からの蛍光漏出と TD-OCT と SD-OCT の異常所見を比較した報告がある。異常所見を網膜内の間質液, 嚢胞様変化, 網膜下液として検討すると, TD-OCT の異常所見は感度 59%, 特異度 63% であるのに対して, SD-OCT では感度 90%, 特異度 47% であり, より異常所見の検出に優れていることが示されている<sup>1)</sup>。また, SD-OCT の加算平均処理により, 深さ方向の解像度が 3  $\mu$ m ultrahigh-resolution OCT に迫るスキャン画像を得られることも報告されている<sup>2)</sup>。

### 治療効果判定や追加治療の指標として有用<sup>\*1</sup>

近年, AMD の治療は光線力学的療法 (photodynamic therapy ; PDT) に加えて, 薬物療法特に抗血管新生療法が広く普及されはじめてきた。抗血管新生療法 (ルセンテイス<sup>®</sup>, マクジェン<sup>®</sup>, アバス

文献は p.226 参照。

**\*1** AMD 治療が近年, 薬剤による抗血管新生療法中心になってきており, すべての治験プロトコールに OCT が入ってきている。過去のフルオレセイン造影による判定よりも重要視されてきており, AMD 検査で OCT は最も重要な検査となってきた。

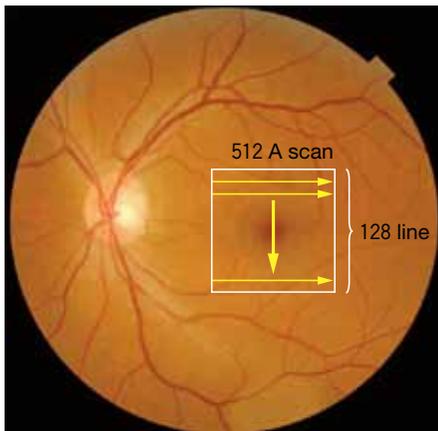


a. 水平

b. 垂直

### 図1 HD 5 Line Raster

5本の1024 A scanを4回測定して加算平均処理をする撮影モードで、任意の方向で撮影可能である。加算平均処理した画像で黄斑部病巣や中心窩の撮り漏れが少なくなる。  
 (撮影方法：Cirrus™ OCTの場合 HD 5 Line Raster 6mm 垂直, 水平, Macular Cube 512×128)



### 図2 Macular Cube 512×128

512 A scanを128本、縦にスキャンして黄斑部のマップを得るモード。中央のクロス部分は1024 A scanとなる。  
 (撮影方法：Cirrus™ OCTの場合 HD 5 Line Raster 6mm 垂直, 水平, Macular Cube 512×128)

チン®)では、維持期の治療ではOCTを用いたプロトコール（いわゆるOCT guided 療法）で、必要に応じた（pro re nata ; PRN）投与が主流になりつつある。現在、いかに治療回数を減らして、同等の効果を得られるか検討されており、その鍵としてOCTが用いられている。

## AMD患者における撮影方法

基本となるのは黄斑部（中心窩）を通るスキャンで水平方向と垂直方向、可能ならマップ撮影をする（図1, 2）。raster scan（ラインスキャン5本撮影）があれば、病巣部の撮影漏れが減少して便利である。マップ撮影であれば、治療前後の浮腫の増減を比較すること

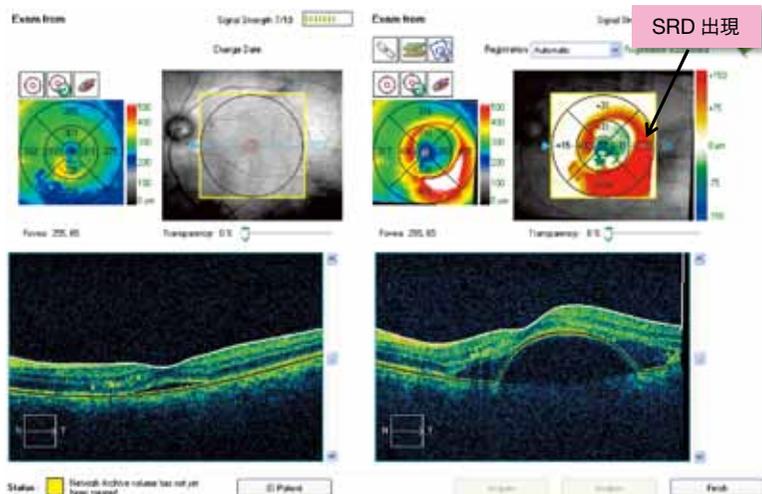


図3 Macular Change Analysis

任意の2回分の Macular Cube における Retinal Thickness Map の変化を解析してくれる機能である。左側が2008年10月の所見、右側が2009年1月の所見である。二つの所見を比較して漿液性網膜剥離や網膜浮腫の増加は暖色系で表示される。  
SRD：漿液性網膜剥離（serous retinal detachment）

が可能な機種もある。また造影検査後であれば、CNVを通るスキャンが必要なというまでもない。

### 撮影機能 (1) Cirrus™ OCT

**HD 5 Line Raster**：5本の1024 A scanを4回測定して加算平均処理をする撮影モードで、測定時間は0.76秒と短時間である。病巣部を捜査する可能性が高く黄斑疾患に有用である（図1）。

**Macular Change Analysis (変化解析)**：任意の2回分の Macular Cube における Retinal Thickness Map の変化を解析してくれる機能である。この機能により、以前のデータとの比較が容易になるため浮腫や網膜剥離の増減が一目瞭然であり、治療の効果判定、再治療判定の手助けになる（図3）。

### 撮影機能 (2) spectralis

spectralisは、実は深さ方向の解像度が $7\mu\text{m}$ と、ほかのSD-OCT機器に比べてきわめて高いわけではない。しかし、得られるスキャン画像は加算平均処理を100枚で行っているため、きわめて鮮明な画像である。

**dual laser scanning system**による同時・同期画像：5種類の共焦点SLO画像とOCT画像を同時に取得できる。蛍光造影画像と同

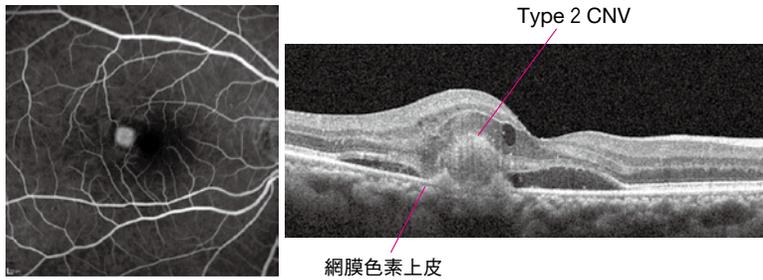


図4 狭義AMDにみられる Type 2 CNV

フルオレセイン造影（左図）で classic CNV が検出されている。SD-OCT（右図）では網膜下に突出する高反射塊として検出され、その深部の網膜色素上皮が明瞭である。周囲に網膜下液と網膜浮腫がある。

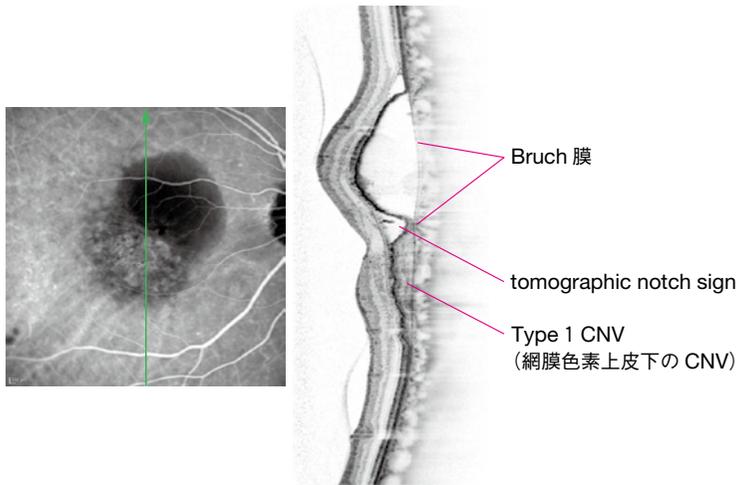


図5 狭義AMDにみられる Type 1 CNV と tomographic notch sign

インドシアニングリーン造影（左図）で網膜色素上皮内の CNV が検出されている。SD-OCT 所見（右図）では網膜色素上皮のラインに CNV によるくびれ、tomographic notch sign がみられる。網膜色素上皮の下の CNV とその深部の Bruch 膜が検出される。

時に OCT 画像も撮影できる（図5～8）。

**eye tracking system** : SLO 画像の血管照合により、眼球の動きに合わせて X, Y, Z 方向を追尾して、一定位置へ自動補正して加算平均処理を行う。spectralis の eye tracking 機能により固視微動などの問題が解決され 100 枚もの画像で加算平均処理することが可能になっている。

### 画像所見 (1) 滲出型 AMD

Type 2 CNV の所見を示す（図4）。Gass Type 2 CNV は網膜色素上皮の上に存在し、フルオレセイン蛍光造影では classic CNV を呈することが多い。OCT 所見は網膜色素上皮の上の CNV 自体が中～