

3. 高齢者と加齢黄斑変性

森 隆三郎

要約 加齢黄斑変性は、増加傾向にあり、高齢者の重篤な視力障害の原因疾患の1つである。本邦では50歳以上の80人に1人が罹患している。男性の割合が多く、喫煙は危険因子である。患者は、中心部が見えないため、読み書きがしにくい移動などの支障は少ない。以前は、効果のある治療方法がなかったが、近年、血管内皮細胞増殖因子阻害薬の眼内注射が行われるようになり、重篤な視力障害を生じることがなく、生活を続けることができる患者も増加している。

Key words : 加齢黄斑変性, 滲出型加齢黄斑変性, ロービジョンケア, 抗 VEGF 薬硝子体内注射

(日老医誌 2014; 51: 330-335)

はじめに

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) は、増加傾向にあり、本邦の高齢者の重篤な視力障害の原因疾患の1つである。以前は、AMDと診断されても、効果のある治療方法がないため、視力低下の進行を抑制することができなかったが、近年、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 阻害薬の眼内注射が行われるようになり、重篤な視力障害を生じることがなく、生活を続けることができる患者も増加している。本稿では、AMDの病態、分類と画像所見、疫学、症状、治療について眼科以外の医師が理解できるようにまとめた。

病 態

眼をカメラに例えると、水晶体がレンズで、網膜はフィルムとなる。AMDの黄斑とは、網膜の中心部にあり、さらに中心である中心窩は視力を司る最も重要な部位で(図1)、AMDではこの部位が障害されるので、視力低下が生じる。AMDの眼はフィルムの焦点部分が壊れたカメラのようなものである。

AMDには、滲出型AMDと萎縮型AMDがある。網膜の後面にある網膜色素上皮は、網膜の視細胞の老廃物を貪食する作用があるが、加齢や酸化ストレスなどにより、網膜色素上皮の機能障害が生じると、老廃物が貪食

されずに沈着物質として増加し、VEGFも増加し、滲出型AMDの主な所見である脈絡膜新生血管の出現の基盤になる。網膜の直下で、脈絡膜新生血管から滲出や出血が生じ、黄斑部の網膜が傷害される。活動性のある脈絡膜新生血管は、加療しなければ網膜の不可逆性の機能障害を引き起こし、視力低下の進行も早い。萎縮型AMDは、脈絡膜新生血管はないので滲出性変化は生じず、網膜色素上皮や網膜の視細胞が萎縮するが、進行は緩やかである。AMDの発症原因については、解明されていない。遺伝などの内的因子と環境などの外的因子の両方が係っているとされている。特に、喫煙は、以前から報告されているが、抗酸化物質であるビタミンCを破壊するなど酸化ストレスを助長させ、網膜を傷害する。下記の本邦の疫学調査では喫煙者は、非喫煙者に比べ4倍の発症の危険があることが明らかになっている¹⁾。

分類と画像診断

AMDは、診断基準では、年齢は50歳以上、黄斑部(中心窩を中心とする直径6,000 μ m以内の領域)に病変がみられると規定していて(図1)、上述した滲出型AMD、萎縮型AMDと前駆病変に分類される²⁾(表1)。

診断のために、通常の眼底検査に加え、必要に応じてカラー眼底写真撮影(図1)、光干渉断層計(Optical Coherence Tomography; OCT)(図2)、フルオレセイン蛍光眼底造影(Fluorescein Angiography; FA)、インドシアニングリーン蛍光眼底造影(Indocyanine Green Angiography; IA)の検査が行われる。50歳以上で、カラー眼底写真で黄斑部に出血や漿液性網膜剝離などの

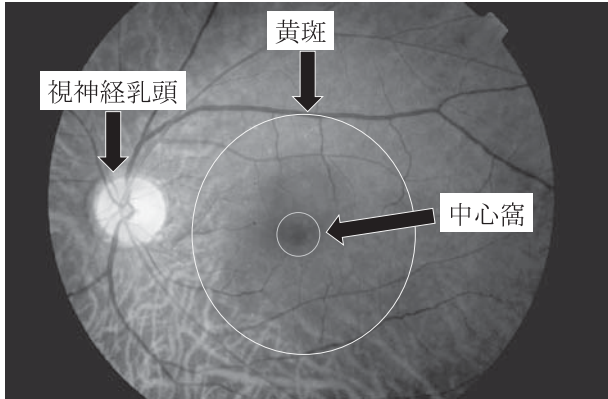


図1 正常眼底写真 左眼

加齢黄斑変性は、中心窩を中心とする直径6,000 μm 以内の黄斑部に病変がみられる場合となっている。外円より内側が黄斑、内円より内側が中心窩。

表1 加齢黄斑変性の分類

1. 前駆病変
1) 軟性ドルーゼン
2) 網膜色素上皮異常
2. 加齢黄斑変性
1) 滲出型加齢黄斑変性
2) 萎縮型加齢黄斑変性

滲出性所見を認めただけでは、他の眼底疾患にもそれらの所見は認められるのでAMDの確定診断とはならない。OCTは、眼底の断面像を非侵襲的に画像化する装置で、その画像は、網膜を光学顕微鏡で観察する組織切片に似ている(図2)。これまでは、FAとIAの造影検査が、AMDなど様々な眼底疾患の診断に不可欠であったが、造影検査であるため造影剤を静脈内に注射することで侵襲的な検査であった。しかし、OCTが1997年に国内で登場し、普及するようになり、侵襲的な造影検査よりも先にOCTが行われ、FAとIAを行わなくてもよい症例が増えている。本稿では、カラー眼底写真とOCT所見のみを掲載する。

1) AMD 前駆病変

網膜に機能障害が生じる前の段階で、網膜色素上皮異常と軟性ドルーゼンの所見がある。軟性ドルーゼンは、網膜色素上皮の直下に沈着する物質で、脈絡膜新生血管の発症の危険因子であり、滲出型AMDへ移行する可能性が高いので注意が必要とされている。カラー眼底写真では、円形や楕円形の黄白色病巣を示し、OCTでは、網膜色素上皮を押しあげ不規則なラインを示すが、網膜の形態的变化は生じていない(図3)。

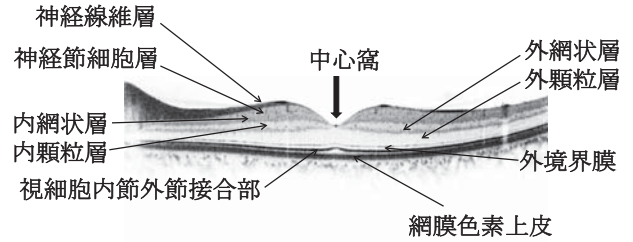


図2 正常光干渉断層計 (OCT) 左眼

上方が硝子体側で下方が強膜側で、網膜内の各層が描出される。中心窩には網膜の内層が存在しないため陥凹している。

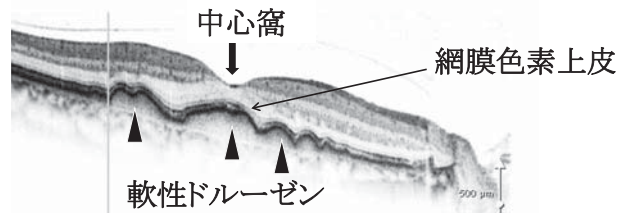
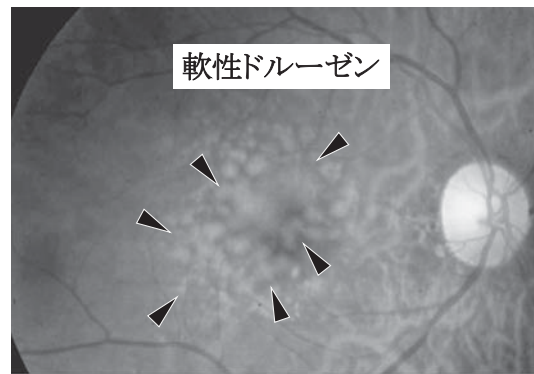


図3 前駆病変 軟性ドルーゼン

眼底写真(上)では、黄斑部に円形や楕円形の黄白色病巣を示し、OCT(下)では、軟性ドルーゼンは網膜色素上皮を押しあげ不規則なラインを示すが、中心窩の網膜の形態的变化は生じていない。

2) 滲出型 AMD

主要所見には、脈絡膜新生血管だけでなく、漿液性網膜色素上皮剝離、出血性網膜色素上皮剝離、線維性瘢痕がある。脈絡膜新生血管からの滲出で正常な網膜の形態は保たれなくなる(図4)。この脈絡膜新生血管が、下記の治療の対象所見となる。

3) 萎縮型 AMD

脈絡膜血管が透見できる程度の網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮を伴うもので、OCTでは、網膜が薄くなっている(図5)。この萎縮が黄斑部の中心である中心窩に拡大しなければ視力低下は生じない。現時点では、萎縮の修復や萎縮の拡大を防ぐ治療方法はない。

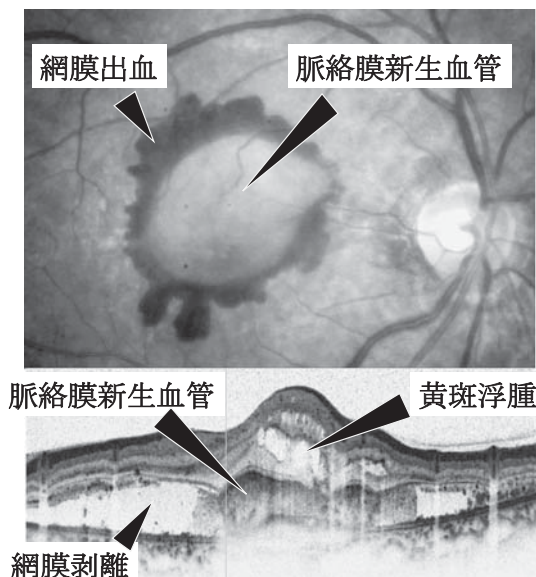


図4 滲出型加齢黄斑変性 脈絡膜新生血管
眼底写真(上)では、灰白色の隆起病巣と網膜出血を認め、OCT(下)では、脈絡膜新生血管を示唆する高反射塊、黄斑浮腫、網膜剥離がみられる。

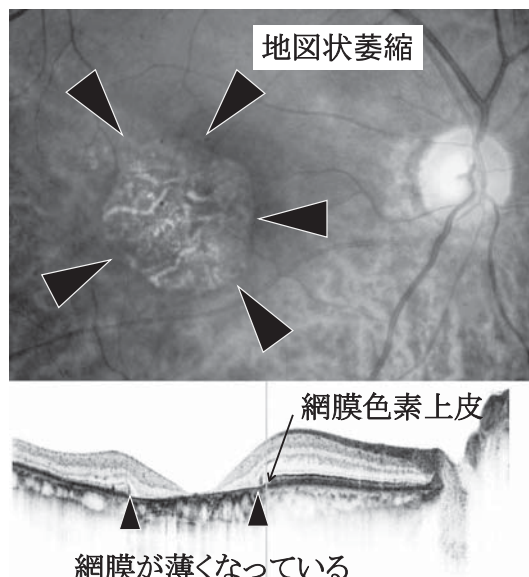


図5 萎縮型 AMD
眼底写真(上)では、黄斑部に脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮を認め、OCT(下)では、その範囲は網膜色素上皮のラインは認めず、網膜が薄くなっている。

疫 学

本邦の AMD の罹患率のデータは、九州大学が中心に行っている福岡県久山町の住民を対象に行っている久山町研究によるものが使用されることが多い¹⁾。1998 年に行われた調査では AMD の有病率は 0.9% であったのが、2007 年には 1.3% に増加している。おおよそ 50 歳以上の 80 人に 1 人の割合である。上述した萎縮型 AMD は 0.1% であるのに対して滲出型は 1.2% となっている。また、男性が 2.2%、女性が 0.7% で男性が 3 倍罹患しやすいこともわかっている。

症 状

AMD の症状は、歪み、中心暗点、視力低下である。症状が出現しても、自覚までに時間が経過し、病状が進行していることも多い。その理由として、通常、症状がなければ両眼で物を見ているため、片眼に異常が生じても気がつかないからである。それ故、AMD の早期発見、あるいは、すでに罹患している場合の病態の進行の有無の確認の自己チェックは、片眼を隠して、もう片眼だけで見えることを勧める。

・歪み 本来直線であるものが、曲がってみえる。格子状のものが格子になっていない。例えば、<ビルなどの直線的構造物が歪んで見える>、<パソコンの表計算ソフトで作業をしていると枠が曲がってみえる(図6)>

など。

・中心暗点 最も鮮明に認識できるはずの中心部が見えない。両眼を罹患している場合ではあるが、例えば、<向かって歩いてくる人の顔の判別ができない>、<相手の表情がわからない>、<運賃表の所在は確認できるが、駅と料金の文字が認識できない(図7)>、<新聞を含め読書ができない>、<書類、手紙などに字を書くことができない>など。

このように、物を見る中心に症状がでるので、読み書きを中心とした日常生活に支障がでる。視力が低下しても、その周りは見えていることが多く、通常の歩行などは可能であり、最近では、IC カード乗車券の普及のため、運賃表を見て切符を購入するという視力障害の患者には困難な行為をしなくてもよくなっている。外出することの限界は少なくなっている。しかし、AMD で視力障害を生じていても、他人にそれを理解してもらえず、他人に「普段、眼が見えないと言いながら、普通に歩いている」、「すれ違って挨拶をしない」など言われていると思ひ込み、外出が控えめになる患者も多い。また、うつ状態になる割合も健常の高齢者よりも多いとする報告もある³⁾⁴⁾。

時間をかけて読み書きをすることが眼を酷使して、病態の悪化が生じると思ひ込んでいる患者やその家族も多く、文字の読み書きをすることを諦めたりする患者も多

歪み 本来直線であるものが、曲がってみえる。

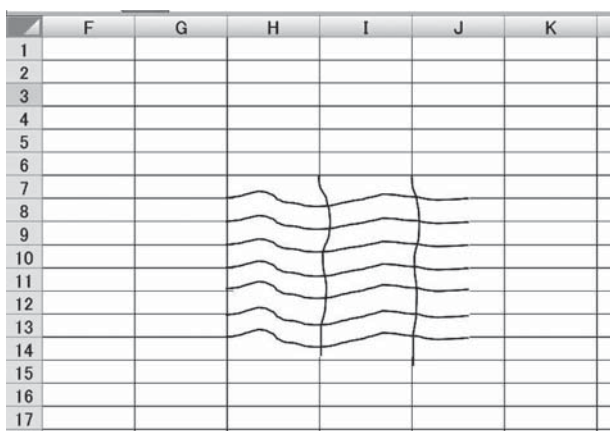


図6 歪み 本来直線であるものが、曲がってみえる。格子状のものが格子になっていない。＜パソコンの表計算ソフトで作業をしていると枠が曲がってみえる＞

いが、患者の視機能に合わせたルーペなどの拡大鏡や文字をテレビ画面などに映してみる拡大読書器を使用するロービジョンケアの分野も発展しているので、それらを利用し、患者に生涯、文字の読み書きを続けてもらうことが大切である。

治療

本邦のAMDの治療指針が2012年に作成されている⁵⁾。そのなかで、治療の対象となるのは、滲出型AMDのうち脈絡膜新生血管を伴う症例である。前駆病変や現時点で治療方法がない萎縮型AMDは、経過観察となり、喫煙者には禁煙を指導するなどライフスタイルと食生活の改善やEvidence-based medicine (EBM)に基づくサプリメント摂取をすすめる。滲出型AMDで脈絡膜新生血管が存在する場合は治療の適応となる。

1. サプリメント

前駆病変の患者へのサプリメントを推奨しているが、そのEBMになっているのが、The Age-Related Eye Disease Study (AREDS)である⁶⁾⁷⁾。AREDSは、AMDと白内障に対して高用量の抗酸化物質と亜鉛の投与の臨床効果を検証することを目的として米国で行われたプラセボ群を対照とした大規模な多施設無作為二重盲検試験である。被験者は3,640人で、黄斑所見と視力によって3グループに分け、次の4種類の製剤が無作為に割付され投与された。＜①抗酸化物質(ビタミンC 500 mg, ビタミンE 400 IU, βカロテン 15 mg), ②亜鉛(酸化亜鉛 80 mg) ③抗酸化物質+亜鉛(①+②), ④プラセボ＞5年でプラセボ群に対し、③抗酸化物質+亜鉛群で、有

中心暗点 最も鮮明に認識できるはずの中心部が見えない



図7 中心暗点 最も鮮明に認識できるはずの中心部が見えない。＜運賃表の所在は確認できるが、駅と料金の文字が認識できない＞

意に脈絡膜新生血管を伴う滲出型AMDや萎縮型AMDへの進行を抑制することが実証され、その後に行われたAREDS2から、ルテインやゼアキサントレンなどの黄斑色素の効果も示唆された。また、βカロテンは喫煙者の肺癌の発症率が高いことから、βカロテンを除き抗酸化物質+亜鉛にルテインやゼアキサントレンを加えたサプリメントが推奨されるようになってきている。AMDの患者にブルーベリーなどの食品を積極的に推奨するEBMはない。

2. レーザー光凝固

脈絡膜新生血管が中心窩以外に存在する場合は適応となる。従来から行われている治療で、脈絡膜新生血管を焼きつぶすことを目的とする。しかし、レーザー照射した部位の網膜への熱反応による組織破壊性が高いために機能障害が生じ、医原性暗点となる。そのため、脈絡膜新生血管が中心窩に及んでいる場合はレーザー光凝固を行うと中心暗点を生じさせてしまうので行うことができない。

3. 光線力学的療法 (Photodynamic therapy : PDT)

PDTは、静脈から投与した光感受性物質であるベルテポルフィンを10分かけて投与し、脈絡膜新生血管に集積させ、投与から15分後に689 nmの波長のレーザー光を83秒間照射し、光化学反応による組織障害を起こして、視細胞に損傷を起こさずに病巣を選択的に退縮させる治療法である。抗VEGF硝子体注射が承認される前は、中心窩に脈絡膜新生血管が存在する場合の唯一の治療法であったが、抗VEGF硝子体注射に比べ、視力の維持・改善効果が低いことから、現在は、抗VEGF

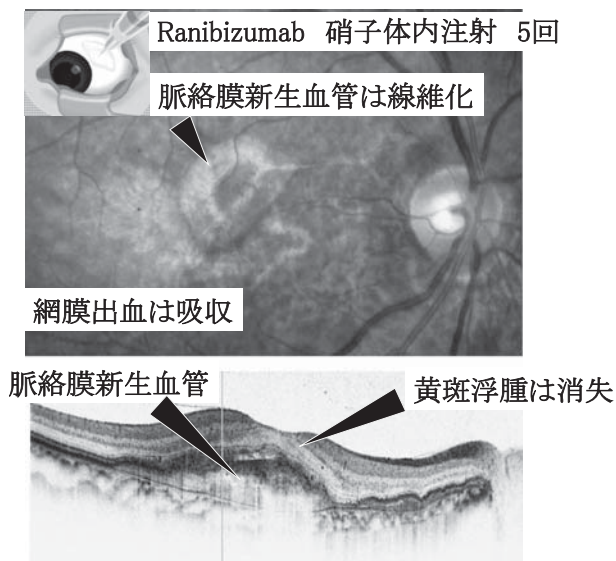


図8 滲出型加齢黄斑変性 図4の症例に対してRanibizumab硝子体内注射後(5回施行)
眼底写真(上)では、脈絡膜新生血管は線維化し、網膜出血は吸収、OCT(下)では、脈絡膜新生血管は残存しているが黄斑浮腫は消失している。

硝子体注射ができない症例や抗VEGF硝子体注射の単独療法では抵抗性を示す症例に行われる。PDTは、レーザー照射後の患者指導が重要である。バルテポルフィン投与後48時間は光線過敏状態にあるので、投与後は48時間の全身への直射日光や蛍光灯以外の強い室内光は絶対に避けなければならない、さらに3日後までの遮光を続けることが望ましい。

4. 抗VEGF薬硝子体内注射

VEGFは、正常血管の形成、維持などに必要な生理学的な作用と血管新生、血管透過性亢進、炎症などの病的な作用をきたすことが知られているが、眼内では、VEGFの血管新生の作用により脈絡膜新生血管が生じる。抗VEGF薬硝子体内注射により脈絡膜新生血管からの滲出や出血は抑制される。

抗VEGF薬硝子体内注射は、抗VEGF薬を角膜の辺縁から後方4mmの辺りから硝子体内に直接注射する治療で、消毒や眼局所麻酔を含めても数分で終了する。承認された眼科領域の抗VEGF薬には、Pegaptanib(マクゼン[®])、Ranibizumab(ルセンチス[®])、Aflibercept(アイリーア[®])がある。また、抗癌剤として開発、使用されているBevacizumab(アバスタチン[®])は、眼内使用は未認可であるが、各施設の倫理委員会承認のもとで使用される場合もある。これらの薬剤は、創薬デザイン、分子量が異なり、VEGFの阻害分子も異なる。抗VEGF薬として、2008年に保険治療薬として始めて認可され

たPegaptanibに続いて2009年に認可されたRanibizumabは、海外で行われた2つの臨床試験の結果では、4週ごとにRanibizumabの硝子体注射を行うと2年間治療前の平均視力が改善できることが明らかにされた⁸⁾⁹⁾。Ranibizumabの登場により、AMDの第一選択の治療方法が抗VEGF療法に変わった。Ranibizumabの硝子体内注射は、治療開始時は導入期として月1回を連続3回、その後は維持期として毎月の診察で追加治療の適応があれば、硝子体内注射を行う(図8)。2012年に認可されたAfliberceptは、同様に導入期は3回行うが、維持期は所見に係わらず2カ月に1回、硝子体注射を行う。抗VEGF薬硝子体内注射によりデンマークでは1年間にAMDに起因して起こる、50歳以上人口10万人当たりの新たな重篤な視力障害者は、2000年から2010年に52.2人から25.7人に半減したとの報告もある¹⁰⁾。本邦でもRanibizumabやAfliberceptの良好な治療成績について幾つかの報告があるが、両者とも全ての症例に効果がでるわけではなく、始めから治療に抵抗を示す無反応症例や始めは効果がでていたが経過観察中に効果が無くなる耐性症例もある。そのような症例に対しては、他の抗VEGF薬に変更あるいは、PDTと抗VEGF薬硝子体内注射の併用療法が選択される。しかし、問題点もある。抗VEGF薬硝子体内注射は、病態の進行を抑制するもので著しい視機能の改善はない、また、根治ではないため、複数回連続して行わなければならない症例や再発による再治療の適応となる症例もある。今後、他の疾患への適応拡大がなされたことにより薬剤費が下がる可能性があるが、現在の15万から18万円の薬剤費が大幅に下がることは期待できない。3割負担の患者にとって頻回に行わなければならないことになると経済的負担が非常に大きい。進行を抑制できても見えるようになるわけでもなく、治療を自己中断してしまうケースもあるが、治療を中止すればさらに視機能の機能障害が進行することを患者に理解して、通院加療を継続させなくてはならない。

おわりに

AMDは、高齢化に伴い、ますます増加していく疾患である。眼科の主治医でなくても、AMDを罹患している患者がいたら、病態、症状などを理解してあげ、眼科への通院の継続や、読み書きの継続を勧めただけから幸いである。

文 献

- 1) Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al: Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology* 2009; 116 (11): 2135-2140.
- 2) 高橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 湯澤美都子: 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ: 加齢黄斑変性の分類と診断基準. *日眼会誌* 2008; 112: 1076-1084.
- 3) Mathew RS, Delbaere K, Lord SR, Beaumont P, Vaegan, Madigan MC: Depressive symptoms and quality of life in people with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31 (4): 375-380.
- 4) Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X, et al: Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (9): 1249-1254.
- 5) 高橋寛二, 小椋祐一郎, 石橋達朗, 白神史雄, 湯澤美都子: 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループ: 加齢黄斑変性の治療指針. *日眼会誌* 2012; 116: 1150-1155.
- 6) Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (10): 1417-1436.
- 7) Age-Related Eye Disease Study Research Group: Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309 (19): 2005-2015.
- 8) 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* 2006; 355 (14): 1419-1431.
- 9) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al; ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 (14): 1432-1444.
- 10) Bloch SB, Larsen M, Munch IC: Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012; 153 (2): 209-213.

理解を深める問題

- 問題 1. 加齢黄斑変性の症状について正しいものを2つ選べ.
- a 中心暗点
 - b 眼痛
 - c 歪み
 - d 視野狭窄
 - e 飛蚊症
- 問題 2. 本邦の加齢黄斑変性の特徴について正しいものを2つ選べ.
- a 喫煙が危険因子のひとつである.
 - b 女性が男性より罹患しやすい.
 - c 滲出型加齢黄斑変性よりも萎縮型加齢黄斑変性が多い.
 - d 近年, 患者数は増加している.
 - e 50 歳以上の 1,000 人に 1 人の罹患率である.
- 問題 3. 加齢黄斑変性の治療について次の組み合わせで誤っているものを1つ選べ.
- a サプリメント—ブルーベリー
 - b 脈絡膜新生血管が中心窩以外に存在—レーザー光凝固
 - c 脈絡膜新生血管が中心窩に存在—抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 薬硝子体内注射
 - d 脈絡膜新生血管が中心窩に存在—光線力学的療法 (PDT)
 - e 萎縮型 AMD—治療方法がない
- 問題 4. 加齢黄斑変性について誤っているものを1つ選べ.
- a 加齢黄斑変性には, 滲出型加齢黄斑変性と萎縮型加齢黄斑変性がある.
 - b 滲出型加齢黄斑変性の治療には, 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 阻害薬の眼内注射が行われる.
 - c 脈絡膜新生血管は, 萎縮型加齢黄斑変性の主要所見のひとつである.
 - d 本邦の加齢黄斑変性の罹患率はおおよそ 50 歳以上の 80 人に 1 人の割合である.
 - e 加齢黄斑変性の症状は歪み, 中心暗点, 視力低下である.