

加齢黄斑変性

田中 公二 日本大学病院 助教
森 隆三郎 日本大学病院 准教授
中静 裕之 日本大学病院 アイセンター長・診療教授

1. はじめに

加齢黄斑変性は、増加傾向にあり、日本の高齢者の視力障害の原因疾患の一つです。以前は、加齢黄斑変性と診断されても、効果のある治療方法がないため、視力低下の進行を止めることができませんでした。最近では、眼内に薬剤を注射する治療法もあり、以前と比べて、重い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さんも増えています。

2. 原因

目を正面から見ると網膜（カメラのフィルムに相当）のほぼ真ん中に、直径1.5～2mmほどの「黄斑」と呼ばれる部分があります。黄斑は視機能の要となる部分で、物の色や形、大きさを感じる視細胞が集まった最も重要な部位で、その中心の「中心窩」は視力を最大限に引き出す部位です（図1）。加齢黄斑変性は、加齢によって黄斑とその周囲に出血などの異常変化が起こり、視力が低下する病気です（図2）。

もともと欧米で多く、米国では失明率が最

も高い病気として知られています。日本でも食の欧米化、喫煙、紫外線の影響で増えており、目の生活習慣病の一つです。日本では、ここ10年で2倍以上に増加しています。加齢黄斑変性の患者さんは予備軍を含めると700万人以上と言われており、今後も増え続ける事が予想されます。日本人では男性に多く、アメリカでは女性に多いことが知られています。これは日本の男性の喫煙率が女性と比較して高いためと考えられています。原因ははっきりとはわかっていませんが、おおむね次にあげる様々な危険因子が重なって発症すると考えられています（図3）。

1) 加齢

70歳未満の世代と比較して、70歳代は6倍、80歳代は20倍なりやすいと報告がされています。

2) 喫煙

喫煙は加齢黄斑変性の発症に27%程度関与していると報告されており、大きな危険因子となっています。喫煙経験者と非喫煙者と比較すると3～5倍、加齢黄斑変性を生じやすくなります。また、受動喫煙でも1.8倍、危険性が高まると報告されています。

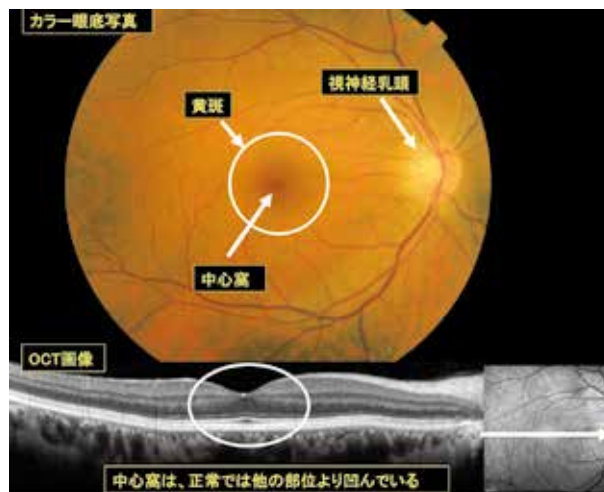


図1 正常眼底 右眼

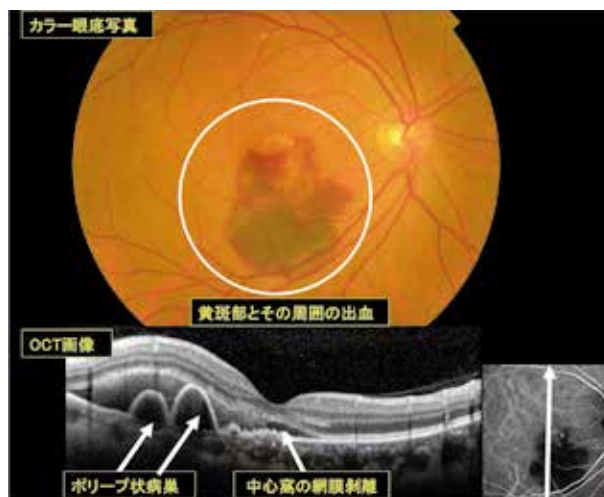


図2 滲出型加齢黄斑変性（ポリープ状脈絡膜血管症）

3) 遺伝

加齢黄斑変性の発症に23%程度関与すると報告されており、こちらも重要な危険因子といわれています。遺伝といっても親子で代々発症してしまうのではなく、遺伝子の一部が変化していることで発症の危険が高まることわかっています。CFH (complement factor H) 遺伝子、ARMS2 (age-related mac-

ulopathy susceptibility 2) 遺伝子の関連は確実で、これらの遺伝子変化があると2倍～5倍発症しやすいことが分かっています。

4) 栄養素欠乏

ビタミンA、C、E、亜鉛などのミネラルやルテイン、 ω 3多価不飽和脂肪酸の欠乏により、発症の危険が高まることが報告され、摂取によって発症の危険が軽減すると報告さ

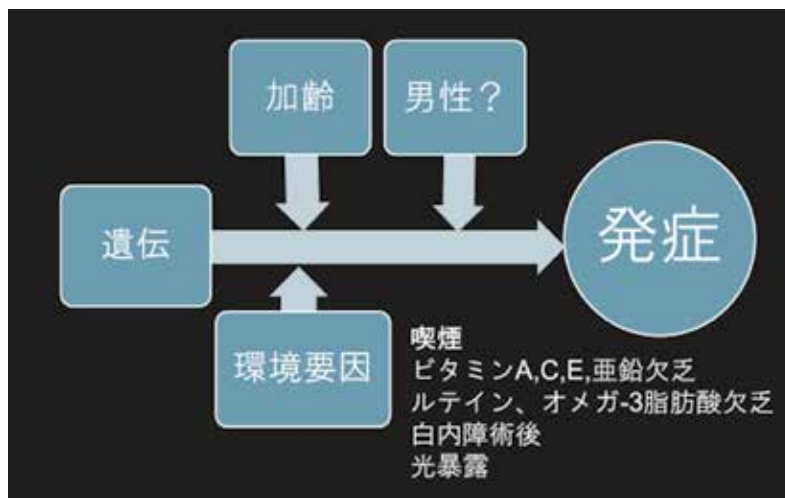


図3 加齢黄斑変性の危険因子

れています。具体的には、ルテインやゼアキサンチン、DHAの摂取がよいとされています。

5) その他

太陽光の暴露もリスクとして知られ、特に青色光（ブルーライト）は黄斑部疾患に傷害を与えると考えられています。また、心血管疾患の既往（特に高血圧の既往）や白内障手術後でリスクが高まると報告されています。

3. 病気のタイプ

加齢黄斑変性は、次の3つに分類されます。

1) 前駆病変（加齢黄斑変性の前段階）

加齢黄斑変性になる前の所見で、黄斑部に軟性ドルーゼンという黄色い「シミ」のようなものがみられます。この時点では自覚症状はありません（図4）。

2) 滲出型加齢黄斑変性

前駆病変から慢性炎症や加齢による血液循環の低下などにより、網膜の外側の脈絡膜から異常な血管（新生血管）が発生します。黄斑は目の中でも新陳代謝が特に多く、そこに新生血管ができます。新生血管の壁は非常に脆いため、それが破れて出血します（図2）。その時点で網膜の視細胞（物を見るのに重要な細胞）が障害され、視力が低下してきます。進行が速いため、放置すると、中心部がほとんど見えなくなる危険もあります。滲出型加齢黄斑変性には典型例の他にポリープ状脈絡膜血管症と網膜血管腫状増殖という2つの特殊型（典型例とは少し違ったタイプの加齢黄斑変性）があります。日本人に最も多いのはポリープ状脈絡膜血管症のタイプです。

3) 萎縮型加齢黄斑変性

欧米に多く、日本人には比較的少ないタイプです。黄斑部が萎縮してしまうタイプで



図4 前駆病変

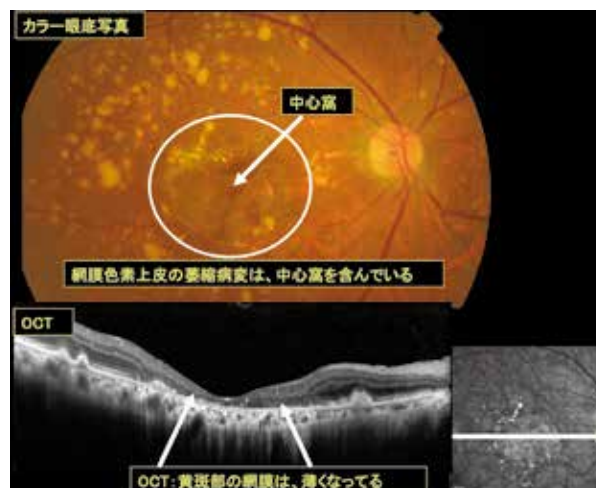


図5 萎縮型加齢黄斑変性

す。進行は滲出型に比べて緩やかですが、萎縮した部位が中心に拡大するとやがて視力は低下します（図5）。

4. 症状

加齢黄斑変性の症状は、物の歪み、中心暗点（見たいところが見えない）、視力低下です。図6は実際に加齢黄斑変性の患者さんの見え方です。

1) 歪み

本来直線であるものが、曲がって見えたり、格子状のものが格子にならなくなったりします。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見える〉などです（図7、8）。



図6 加齢黄斑変性の患者さんの見え方



図7 歪みと中心暗点

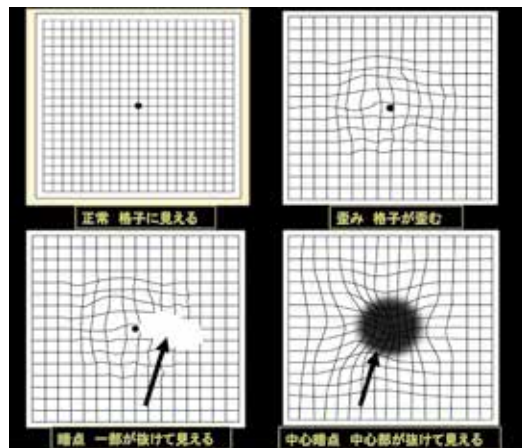


図8 アムスラーチャートによる歪みと中心暗点

2) 中心暗点

最も鮮明に認識できるはずの中心部が見えなくなります。両眼に中心暗点があると、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〉、〈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〉などです。歩行や日常生活はできます

が、読み書きができないため、社会的失明と表現されることもあります（図7、8）。

3) 視力低下

病気の進行状態によって軽度のものから、上記の社会的失明にいたるほどの重度のものまで様々です。光を失うこと（医学的失明）はほとんどありませんが、日常生活でストレスを感じたり、生活の質が大きく低下したりします。

これらの症状はその程度にもよりますが、自覚症状は徐々に自覚される事が多いです。なぜなら、日常生活では、両眼で物を見ているために、片眼の歪みなどには気が付かないことがあるからです。何かのきっかけで、片眼を隠して物を見た時に、たまたま自覚することも多いのです。早期発見のためには、アムスラーチャートという格子状の紙を使っての自己チェックが勧められています。片眼を隠してもう片眼だけでこの格子の中央を見ます。その時に、格子が歪んだり、中心が見にくかったりした場合には、加齢黄斑変性を含めた黄斑部の病気が生じている可能性があります（図8）。

5. 検査と代表症例

1) 検査

加齢黄斑変性の診断には瞳を広げての眼底検査の他に画像検査が不可欠です。眼底画像検査には眼底カラー写真撮影と光干渉断層計（Optical Coherence Tomography: OCT）検査があります。また、従来から行われている

造影剤を使用したフルオレセイン蛍光眼底造影（Fluorescein Angiography; FA）とインドシアニングリーン蛍光眼底造影（Indocyanine Green Angiography; IA）検査は、加齢黄斑変性の視力低下の主な原因となる脈絡膜新生血管の検出に今でも有用な検査です。さらに、最近では、造影剤を使用せずに新生血管を検出できる光干渉断層血管撮影（Optical coherence tomograph angiography: OCTA）が、加齢黄斑変性の診断に活用されるようになってきました。

i) カラー眼底写真

定期健康診断でも行われますが、その際は、瞳を開かずに無散瞳の状態撮影されることが多いですが、瞳を大きくする散瞳薬を点眼後に撮影した方がより鮮明に眼底を撮影できます。視神経乳頭が右側にあれば右眼の眼底写真です（図1）。

ii) 光干渉断層計（OCT）

OCTは、眼底の断面像を非侵襲的に画像化する装置で、超音波検査装置と似ていますが、測定波は超音波ではなく近赤外線領域の波長の低干渉波で、1画像数秒で撮影できます。その画像は、網膜を光学顕微鏡で観察する組織画像に似ています。黄斑部中心の中心窩は正常では他の部位よりも凹んでいます（図1）。脈絡膜新生血管からの水漏れで網膜にむくみや網膜剥離が生じると凹みの形態が変わったり、無くなったりします（図2）。

iii) フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) と インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (IA)

蛍光眼底造影は蛍光色素を腕の静脈に注射し、眼底に表れる蛍光色素を撮影する検査です。加齢黄斑変性では新生血管と、この新生血管からの水漏れが造影されます。FAでは、網膜全体の異常を検出でき、IAはFAと比べ脈絡膜新生血管の検出に優れています(図9)。

iv) 光干渉断層血管撮影 (OCT angiography)

2015年頃から登場した新しい機器で、造影剤を使用することなく血管を検出できます。OCTを応用したもので、眼底の中で動きがある部位とない部位の差を検出し、画像化します。眼底の中で動きがあるものは赤血球などの血流がある血管ですので、眼底の血管が画像化されます。造影剤の静脈注射が不要なため、副作用がありません。この機器がさらに進化し、より鮮明な血管構造が確認できるようになると、将来的に、造影検査は必要なくなるかもしれません(図9)。

2) 代表症例

i) 前駆病変

図4は自覚症状がなく健康診断の眼底検査で異常が指摘された前駆病変の症例です。前駆病変の所見には軟性ドレーゼン、網膜色素上皮異常があります。軟性ドレーゼンは、カラー眼底写真では、黄斑部に黄白色の病巣が散在し大きさは様々です。OCTでは、網膜と脈絡膜の間の網膜色素上皮を押しあげ不規則なラインを示しますが、網膜にむくみ等の

滲出性所見を伴わないので、この段階では加療の必要はありません(図4)。

ii) 滲出型加齢黄斑変性

図2は、滲出型加齢黄斑変性の中でも日本人に多く認めるタイプ、ポリープ状脈絡膜血管症の症例です。カラー眼底写真では、黄斑部に出血があります。OCTでは、出血の原因となるポリープ状病巣が網膜色素上皮のラインを急峻に押し上げて、水漏れによる網膜剝離や網膜浮腫の所見を示します。造影検査のFAでは異常血管からの造影剤の染み出しによる過蛍光、IAでポリープ状病巣が検出できます。OCT angiographyでも、ポリープ状病巣と異常血管が検出できています(図9)。

iii) 萎縮型加齢黄斑変性

図5は萎縮型加齢黄斑変性の症例です。カラー眼底写真で、網膜の下の脈絡膜血管が透けて見えるほど網膜色素上皮が萎縮しています。OCTでは、新生血管がないので隆起した所見はありませんが、網膜が薄くなっているのが分かります(図5)。

6. 治療

日本における加齢黄斑変性の治療指針が2012年に日本眼科学会により作成されています。そのなかで、治療の対象となるのは、滲出型加齢黄斑変性のうち脈絡膜新生血管を伴う症例です。脈絡膜新生血管の活動性(出血や水漏れにより網膜を障害する状態)を抑

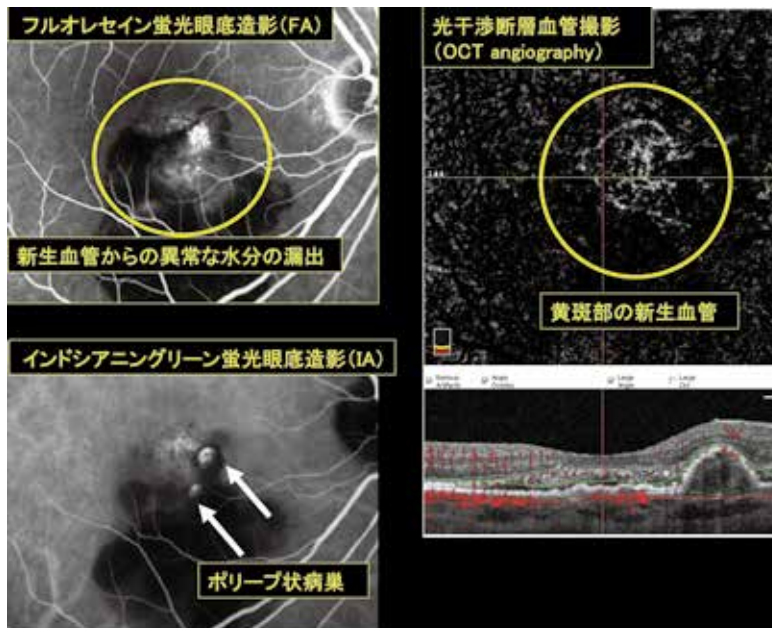


図9 造影検査 (FA と IA)、OCT angiography
 < 図2の滲出型加齢黄斑変性 (ポリープ状脈絡膜血管症)>

えることが治療になります。

治療方法には次の3つがあります。①眼内に抗 VEGF 薬（新生血管を抑える薬剤）を注射する方法、②光線力学的療法、③レーザー光凝固です。詳細は後述します。

滲出型加齢黄斑変性で視力が低下していても脈絡膜新生血管の活動性がなければ治療の適応にはなりません。また、前駆病変や萎縮型加齢黄斑変性も治療の適応にはなりません。この場合は、予防法として緑黄色野菜の積極的な摂取や加齢黄斑変性用サプリメントの摂取を勧めます。脈絡膜新生血管の出現の有無を確認するために定期診察は必要です。喫煙は加齢黄斑変性の発症の危険因子ですので喫煙者には禁煙を指導します。

1) サプリメント

眼科医が推奨する加齢黄斑変性に関するサ

プリメントは、医学的に根拠のあるデータに基づくものです。そのデータは、加齢黄斑変性と白内障に対して、抗酸化物質と亜鉛投与の有効性を米国で検証した The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) です。この研究では5年の調査期間で、抗酸化物質と亜鉛の内服を継続すると、加齢黄斑変性の進行を抑制することが実証されました。さらに、その後に行われた AREDS2 の試験から、ルテインやゼアキサンチンなどの黄斑色素の有効性も確認されました。特にルテインは、黄斑部を障害する太陽光に含まれる青色光を抑制するので、黄色いサングラスと同じような働きを網膜内ですと考えられ、注目されています。ルテインの必要量を摂取するには、大量のほうれん草やケールを食べなければならない、サプリメントとして内服するほうが簡単です。これらから抗酸化物質（ビタミンC、

ビタミンE)、亜鉛、ルテイン、ゼアキサンチンを加えたサプリメントが推奨されるようになっていきます。

2) 抗 VEGF 薬眼内注射

滲出型加齢黄斑変性の治療の中で、最も良好な治療効果が得られているのが抗 VEGF 薬眼内注射（硝子体内注射）です。VEGF は血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor）の略で、体内では正常血管の形成、維持などに重要ですが、その一方で加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管のように病的な作用をきたすことがあります。

この VEGF の作用を抑制する薬が抗 VEGF 薬で、抗 VEGF 薬の眼内注射により、脈絡膜新生血管からの滲出や出血が抑制されます。抗 VEGF 薬眼内注射の治療が開始されてから 10 年になりますが、それまでは視力改善効果のある治療方法はありませんでした。この抗 VEGF 薬眼内注射が、現時点では最初に選択される治療法となっています。

投与方法は、抗 VEGF 薬を角膜の辺縁から 4 mm 外側の部位から眼内（硝子体内）に非常に細い針で注射します。消毒や眼局所麻酔を含めても数分で終了します。眼内注射は、治療開始時は導入期として 3 か月間（月 1 回を連続 3 回）、その後は維持期として、再発など追加治療の適応がある時のみに眼内注射を行う方法と、再発予防目的で定期的に継続して行う方法があります。

注意点や問題点もあります。第一にとて稀ですが、脳卒中を誘発する可能性があり得るとされており、脳卒中既往歴のある患者さ

んでは慎重に投与を検討する必要があります。第二に高額な治療費用の問題があります。今後、薬剤費が多少は安くなる可能性があります。現在の 13～15 万円から大幅に下がることは期待できません。3 割負担の患者さんにとって、頻回に治療することは経済的負担が大きくなります。また、抗 VEGF 薬眼内注射は、病態の進行を抑制するものであり、見え方の著しい改善はありません。再発により再治療が繰り返し必要となる症例もあります。これらのことを治療前に十分に理解していただく必要があります。

図 10 は図 2 に抗 VEGF 薬硝子体内投与を導入期の 3 か月間に連続 3 回行った例です。その後再発がなく、治療開始から 1 年後には、出血も吸収しました。OCT では中心窩の網膜の浮腫はなく、陥凹が保たれています（図 10）。

3) 光線力学的療法

光線力学的療法（Photodynamic therapy: PDT）は、光感受性物質であるベルテポルフィンという薬を静脈から 10 分かけて投与します。光感受性物質は脈絡膜新生血管に集積し易い特性があります。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、網膜に損傷を起こさずに脈絡膜新生血管を選択的に退縮させる治療法です。

抗 VEGF 眼内注射が承認される以前、PDT 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した。しかし、抗 VEGF 眼内注射に比べて、視力の維持・改

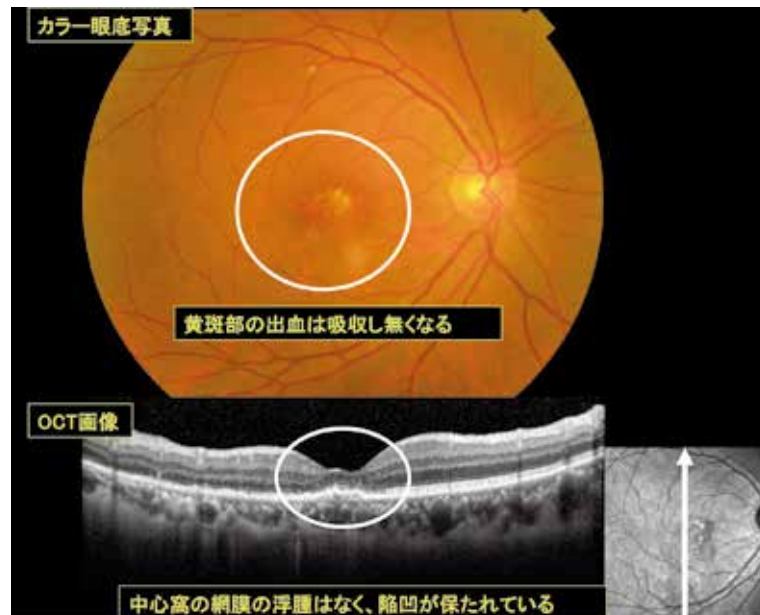


図 10 抗 VEGF 薬眼内投与治療開始 1 年後
 <図 2 の滲出型加齢黄斑変性 (ポリープ状脈絡膜血管症)>

善効果が低いことから、現在は抗 VEGF 薬眼内注射ができない症例や効果がなかった症例に行われています。また、抗 VEGF 薬眼内注射と PDT を同時に行うことで、治療効果の増強と眼内注射の回数を減らすことが可能となる症例もあります。PDT は、光感受性物質が体内に存在する 3 日間は、全身に太陽光など強い光に当たってはいけないため、外出ができないといった日常生活の制限があります。

4) 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に適応となります。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します。しかし、レーザー照射した網膜への熱反応により視細胞障害が生じ、暗点(見えない部位)が生じます。そのため、脈

絡膜新生血管が中心窩付近に及んでいる場合はレーザー光凝固を行うことができません。

7. さいごに

加齢黄斑変性は高齢化に伴い、今後も増加が予想される病気です。現在は滲出型加齢黄斑変性に対しては、抗 VEGF 薬硝子体内投与による治療が可能となりました。治療開始から 2 年間は、治療前より視力が改善したとする臨床治験や臨床研究の報告があります。

しかし、5 年、7 年となると改善した視力は低下し、治療開始時と同レベルになるとの報告もでてきています。このことは、治療開始時の視力が良ければそれを維持できるということにもなりますので、早期発見、早期治療開始が重要です。