

わかり易い 眼科講座

中高年に多い加齢黄斑変性

河野 通輝
中静 裕之
森 隆三郎

日本大学病院アイセンター

はじめに

加齢黄斑変性は、加齢に伴い、網膜の中心部である「黄斑」が障害され視力低下を引き起こす疾患で、日本における視覚障害の原因疾患の第4位です。2007年の時点での疫学調査では本邦での50歳以上の有病率は1.2%で、女性に比べて男性が4倍以上多いとされています。およそ80人に1人の頻度とする報告があり、老年人口がさらに増加するなかで、今後さらに重要視されるべき疾患です。治療は血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害薬の硝子体内注射が主流であり、通院と治療の継続で、現在は重篤な視力障害を生じることなく生活を続けられる患者さんも増えています。最近ではVEGF阻害薬の種類も増え、今後はより効果的な治療が期待されます。

1. 原因

眼球の奥にはカメラのフィルムに相当する網膜があり、そのほぼ真ん中に、直径6 mmほどの「黄斑」と呼ばれる部分があります（図1）。黄斑は物の色や形、大きさを感じる視細胞が集まった視機能の要の部分です。さらにその黄斑の中心にある中心窩は視力を司る最も重要な部位で、中心窩は光干渉断層計（OCT）検査でみると正常では凹んでいるのが分かります（図1）。加齢黄斑変性はこの中心窩を含む黄斑が新生血管により障害される病気です。新生血管は非常に脆弱で異常な血管であるため、容易に破れ、血管外への水分の漏出や出血を引き起こすことで視力が低下します。

発症原因については現在解明されていない

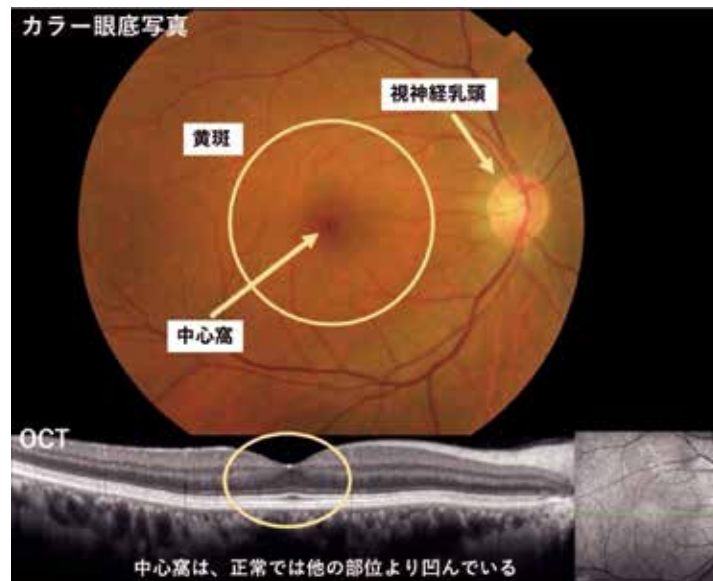


図1 右眼 正常眼底の構造

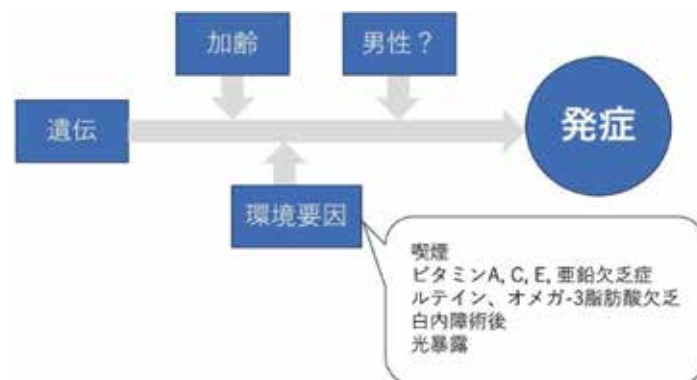


図2 加齢黄斑変性の発症イメージ

部分も多いのですが、環境などの外的因子と、遺伝などの内的因子の両方が関わっている多因子疾患とされています。また慢性炎症に関連した疾患であり、酸化ストレスと関わりがあることがわかっています。多くの研究で唯一共通して発症のリスク因子として挙げられているのが喫煙です。喫煙は、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ます。またタバコに含まれ

るニコチンは、血管の新生を促す血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を高めることで、目の血管の微小循環に悪影響を及ぼします。喫煙者は加齢黄斑変性の発症リスクが非喫煙者の4倍とされています。その他にも人種や性別、遺伝的要因、高血圧・心疾患系疾患、活性酸素などが危険因子として挙げられています（図2）。

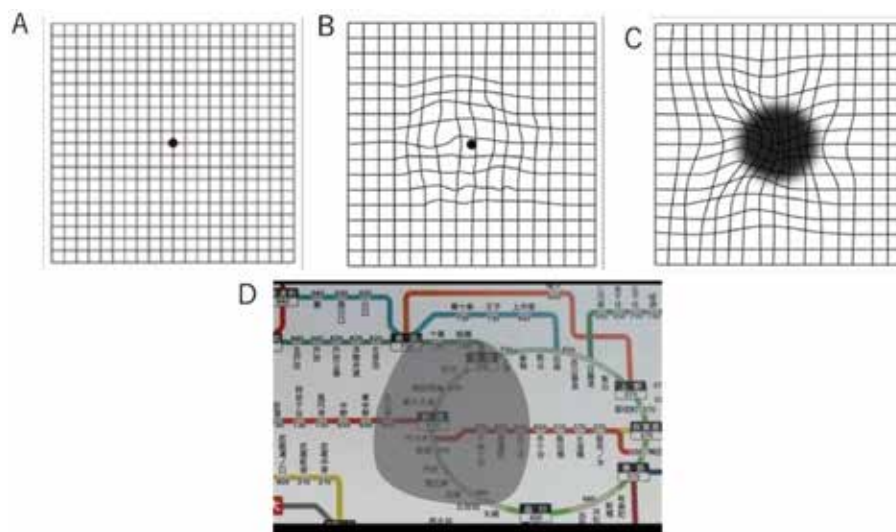


図3 加齢黄斑変性の症状（アムスラーチャート）

- A：アムスラーチャート。正常な見え方。
B：中心部の歪視。
C：中心暗点。
D：鉄道路線図と運賃表。中心暗点で、駅名と料金の文字が認識できない。

2. 症 状

物の中心が歪んで見える変視と、視野の一部が欠ける暗点、中心が暗く見える中心暗点が出現し、進行に伴い視力が低下していきます（図3）。歪みは本来直線であるはずのものが曲がって見えることです。たとえば「ビルなどの直線構造物が曲がって見える」、「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。中心暗点は、最も鮮明に認識できるはずの中心部が見えない見え方です。たとえば「相手の顔が判別できない、表情がわからない」「駅などで運賃表の所在は確認できるが、駅名と料金の文字が認識できない」「読書ができない」「書類や手紙などに字を書くことができない」などで

す。最初は周辺部の視野は保たれているため、歩行や日常生活はできるものの読み書きができないと訴えることが多いです。

加齢黄斑変性の患者さんは、視機能の低下を自覚症状として認識するまでに時間が経過していることが多いです。日常生活では、両眼で物を見ているために、片眼の見え方で歪みなどが生じていても気付かないことが多いからです。何かのきっかけで、たまたま片眼で物を見たときに初めて視力低下に気付くことが多くあります。早期発見のために、アムスラーチャートという、格子が印刷されている紙を使つ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。格子になっていなかったら、この加齢黄斑変性を含め黄斑部に病気が生じている可能性があります（図3）。

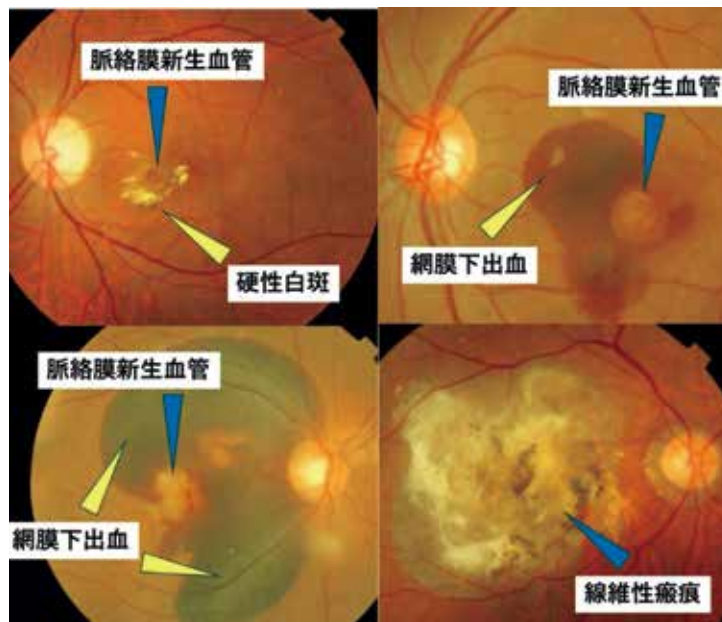


図4 滲出型加齢黄斑変性の眼底写真
滲出型加齢黄斑変性は様々な所見を呈する。

3. 所見

3-1 検査

加齢黄斑変性の診断には眼底画像検査が不可欠です。代表的な眼底画像診断検査は、短時間で簡単に行い、その場で確認できる眼底カラー写真撮影と OCT 検査です。また、従来から行われている造影剤の静脈注射が必須となる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) 検査は、加齢黄斑変性の視力低下の主な原因となる新生血管の検出に有用です。最近では、造影剤を用いることなく脈絡膜新生血管を検出できる光干渉断層血管撮影 (OCTA) も普及しています。これらの検査を組み合わせ、加齢黄斑変性の診断と治療に生かします。

3-2 加齢黄斑変性の分類と所見

加齢黄斑変性は滲出型と萎縮型の2つに分類されます。滲出型は、脈絡膜という部位に新生血管が発生し、そこからの漏出や出血によって視力が低下します。萎縮型は、網膜色素上皮細胞層 (10 層になっている網膜の 10 層目) という部位が萎縮することで黄斑の機能が低下します。日本人の加齢黄斑変性は 90% 以上が滲出型です。

滲出型加齢黄斑変性は、活動性の違いから滲出や出血の程度が様々で、所見も症例によって大きく異なります (図4)。その中で、日本人の滲出型加齢黄斑変性の半数を占めるポリープ状脈絡膜血管症は、新生血管がポリープ状に隆起し、特に広範囲に急激な出血を引き起こします (図5)。

萎縮型加齢黄斑変性は、新生血管はないの

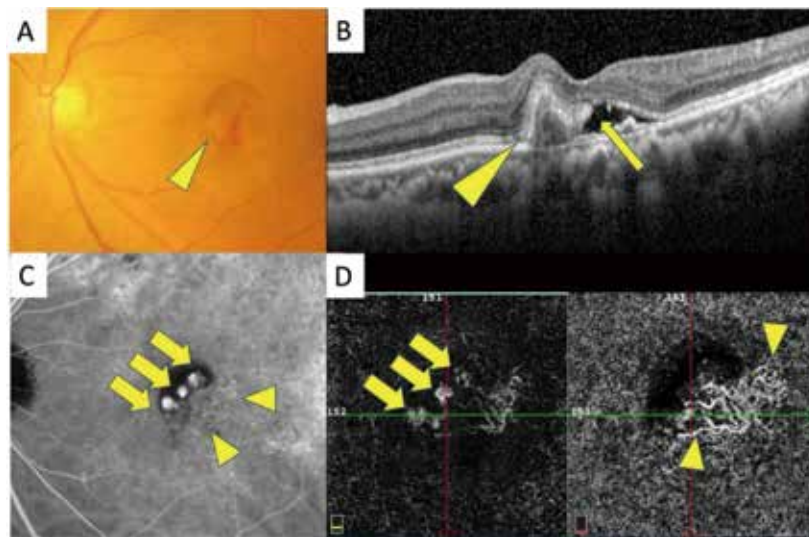


図5 ポリープ状脈絡膜血管症

- A：カラー眼底写真。黄斑部に網膜下出血を伴うポリープ状病巣（矢頭）を認める。
B：OCT。漿液性網膜剝離（矢印）とポリープ状病巣（矢頭）を示唆する網膜色素上皮の隆起病巣を認める。
C：インドシアニングリーン蛍光造影（IA）。3つのポリープ状病巣（矢印）と異常血管網（矢頭）を認める。
D：OCT angiography。3つのポリープ状病巣（矢印）と異常血管網（矢頭）を認める。

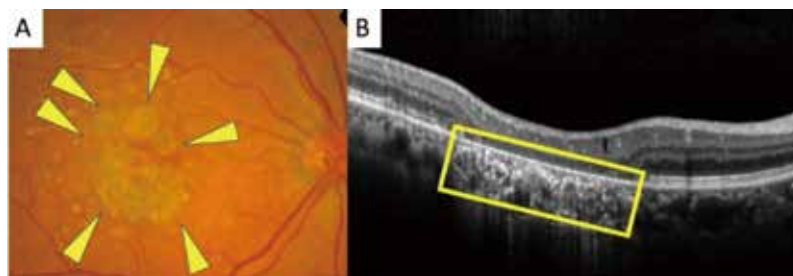


図6 萎縮型加齢黄斑変性

- A：カラー眼底写真。黄斑部に境界鮮明な網膜色素上皮の地図状萎縮（矢頭）を認める。
B：OCT。滲出性所見はなく、網膜色素上皮の菲薄化（□）を認める。

で滲出性変化は生じません。網膜や網膜の視細胞が萎縮しますが、進行は緩やかです（図6）。

これらの滲出型と萎縮型に進行する前段階の所見は、加齢黄斑変性前駆病変とされています。軟性ドルーゼン（加齢変化による網膜のシミ）はその典型所見で、自覚症状はないため、健康診断で行われる眼底検査で診断されることも多いです（図7）。

4. 治療法

病巣に活動性がある状態、つまり新生血管が確認できれば治療を行います。前駆病変など病巣に活動性がない状態では治療は行わず、滲出型への移行がみられないか注意深く経過を観察していきます。

一方で、萎縮型については現時点で治療法

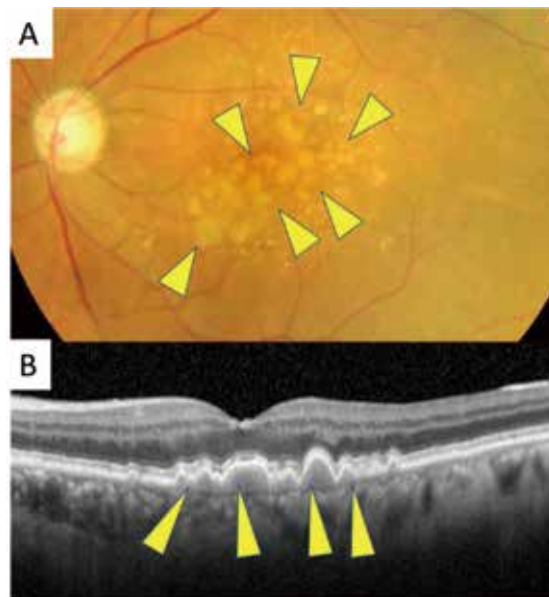


図7 前駆病変

A：カラー眼底写真。黄斑部に多発する黄白色の軟性ドレーゼンを認める。

B：OCT。滲出性所見はなく、軟性ドレーゼンに伴う網膜色素上皮の隆起（矢頭）を認める。

がなく、滲出型でも進行した瘢痕病巣に対しては有効な治療法はなく改善の見込みもないため経過観察となります。

滲出型加齢黄斑変性は、無治療で経過した場合、個人差はあるものの多くの場合は経時的に悪化することが多いため、新生血管が出現した時点で治療を行います。ただし、現在行われている治療の目標は視機能の維持です。治療が奏功すれば多少の視機能改善は可能ですが正常に戻るわけではありません。そのため早期発見、早期治療を行い、悪化する前に視機能を維持していくことが重要です。

以下に、滲出型加齢黄斑変性の具体的な治療法を挙げます。

4-1 VEGF 阻害薬硝子体内注射

VEGF 阻害薬を眼内に注射し、新生血管を退縮させます。角膜（黒目）の辺縁より

4 mm 外側の辺りから眼内（硝子体内）にとっても細い針で直接注射する治療で、消毒や目薬の麻酔を含めても数分で終了します。これは新生血管を完全に消失させるわけではなく新生血管の活動性を止める治療です。そのため一定期間の治療を実施後も、病巣の活動性を観察しながら維持期として治療を継続していく必要があります。現在使用されている主な VEGF 阻害薬には、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ブロールシズマブ、ファリシマブなどがあります。新生血管を退縮させる目的は同じですが、それぞれに異なった特徴をもっており、患者さんの状態に合わせて薬剤を選択します。使用方法は薬剤によって多少の違いはあるものの、治療開始時（導入期）には1か月毎に1回、連続3回ないしは4回投与するのが基本となっています。その後は維持期として、再発など悪化時のみに硝子体

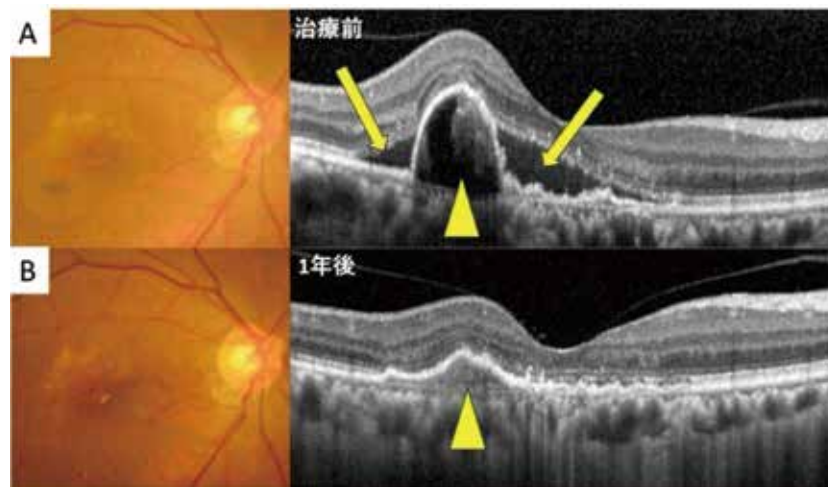


図8 ポリープ状脈絡膜血管症に対する VEGF 阻害薬 治療前後

A：治療前。黄斑部にポリープ状病巣（矢頭）と漿液性網膜剝離（矢印）を認める。

B：1年後。ポリープ状病巣は縮小し（矢頭）、漿液性網膜剝離は消失した。

内注射を行う方法（PRN）と、再発予防目的である一定期間に継続して行う方法（TAE）のいずれかで治療を行います。TAEでは、病勢や所見により、投与間隔を調整します。

副作用も少なく安全性の高い治療ですが、投与後は結膜下出血、一過性の眼圧上昇、異物感などを生じることがあります。そのほかに稀な合併症としては網膜剝離、硝子体出血、眼内炎（感染性、非感染性）があります。また VEGF 阻害薬に起因する動脈血栓塞栓症に関連する心筋梗塞、虚血性脳卒中などの報告があるため、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者さんでは慎重投与となっています。

VEGF 阻害薬の硝子体内注射の前後の所見を示します（図8）。治療前に見られた滲出性病変や隆起性病変、出血が消退していることがわかります。

VEGF 阻害薬治療の問題として、高額な薬剤費のことが挙げられます。最も高額な薬剤は約 17 万円で、保険適用で 1 割から 3 割負担ですが、多くの患者さんにとって経済的負担が非常に大きいといえます。最近では後発品も発売されていますが、それでも 10 万円を超えてしまいます。進行を抑制できても正常に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ります。治療を中止すればさらに見えにくくなり生活に大きく支障が生じることを患者さんに理解してもらい、通院加療を継続していただくことが重要です。

4-2 光線力学療法

光線力学療法（PDT）は、光感受性物質（ベルテポルフィリン）を静脈注射し、弱い出力のレーザー光を病変部に照射することで新生血管に到達した薬剤と化学反応を起こ

し、新生血管を退縮させる方法です。光線過敏症を起こす可能性があるため、治療後 48 時間は、帽子、サングラス、マスク、長袖、長ズボン、手袋などで物理的に外部の光を遮断する必要があります。PDT は、視力が良い症例では、治療後に視力低下を生じることもあるため、VEGF 阻害薬治療を行うことができない場合や VEGF 阻害薬治療で効果が得られない場合に選択されています。

4-3 黄斑部出血について

VEGF 阻害薬や PDT で効果が得られず悪化した場合、黄斑部に多量の出血を生じることがあります。この場合、以下のような治療を行うことがあります。

・手術療法

硝子体中に出血が拡散した場合には硝子体手術を行い、拡散した出血を直接的に除去します。

・血腫移動術

黄斑部に出血が限局して認める場合は、眼内にガスを注入し、数日間うつぶせの体位をとりガスの浮力により網膜出血を黄斑部からより周辺部へ移動させ、中心部の視機能の改善を試みます。

5. 予防とサプリメント

予防は、原因の項で触れた内容に注意することになります。喫煙されている方は、まず禁煙が重要です。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。外出時は、紫外線カットだけでなく、ブルーライトをカットできる黄色のサングラスが推奨されています。食事に関しては、ビタミン A、C、E、亜鉛などのミネラルやルテイン、オメガ 3 多価不飽和脂肪酸の欠乏により、発症リスクが高まることが報告され、それらの摂取によってリスクが軽減できると報告されています。ほうれん草などの緑黄色野菜を多く摂取することが予防になりますが、サプリメントによる代替も効果があります。米国で行われた大規模臨床試験である加齢性眼疾患研究（AREDS）で、サプリメント摂取による新生血管の抑制に対する有効性が実証されており、この AREDS 処方のサプリメント摂取が強く推奨されています。日本でも AREDS 処方を基に日本人に適した量のルテインを含むサプリメントが販売されています。治療法のない萎縮型や前駆病変で経過観察の段階での服用が強く推奨されています。

おわりに

加齢黄斑変性について概説しました。高齢化社会にあって、加齢黄斑変性治療の社会的な重要性はますます高まっています。早期発見・早期治療に加えて、継続的な診察と治療が社会的失明を防止するために必要であることを認識していただければ幸いです。