

【第77回生涯教育講座】

加齢黄斑変性の臨床と治療

おお ひら あき ひろ
大 平 明 弘キーワード：加齢黄斑変性，黄斑色素，白内障，危険因子，
共鳴ラマン分光法

加齢黄斑変性とは

ヒトの黄斑は視力に重要な部位で、網膜の中心にある。加齢黄斑変性は加齢に伴い黄斑に障害が生じ、重篤な視力障害を来す疾患である。現在、日本で難病に指定されている121の特定疾患のひとつである。原因は不明であるが、遺伝、心血管疾患、環境あるいは栄養のような素因が複雑に絡み合った多因子疾患と認識されている。

黄斑が一旦、障害されると急激な視力低下、変視症、中心暗点を訴えるようになる。黄斑に限局される病変では、中心視力は障害されるが、それ以外の網膜は機能が保たれるため、完全失明することは少ない。しかし病気が進行し、脈絡膜に新生血管が生じると、網膜下や硝子体に出血が来たり、網膜剥離を起こし、重篤な視力障害を来す。

有病率

本症は欧米では50歳以上の中途失明者で第1位を占めている。米国では、65-74歳の人口の16.1%で、75-86歳では22.6%が中心視力を損ねてい

る¹⁾。日本では増加傾向を示すとされているが、正確な頻度は明らかではない。福岡県久山町での50歳以上の住民を対象にした前向きコホート研究では有病率は男性で1.7%、女性で0.33%だった。また本症は大別すると2つに分類されるが、萎縮型と滲出型がある。久山町の調査ではそれぞれ0.2%と0.67%で計0.87%だった²⁾。これらの性差と病型は欧米の結果とは全く逆を示す。Beaver Dam Eye Study¹⁾、Blue Mountains Eye Study³⁾などの疫学調査が有名で、人種差は明らかである。

加齢黄斑変性の分類

病気の進行から初期と後期に分けられる。初期加齢黄斑症では軟性ドルーゼンと網膜色素上皮の異常が見られる。後期加齢黄斑症には前述の萎縮型と滲出型がある。

萎縮型は脈絡膜新生血管が関与せず、網膜色素上皮細胞が地図状に萎縮し、黄斑の反射が消失している。欧米ではこのタイプが90%を占めている¹⁾。滲出型は脈絡膜新生血管が関与し、網膜色素上皮の剥離や網膜下出血あるいは瘢痕組織が形成される。わが国では77%はこのタイプと言う²⁾。

自覚症状

網膜の中心部が悪くなるため、視野の中心が暗

Akihiro OHIRA

島根大学医学部眼科学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

くなったり (中心暗点), 物が歪んで見えたり (変視症), 病巣が黄斑に局限していれば見ようとすする部位が見えず, 視力低下は避けられない。大きな出血が起これば, さらに見えない範囲が広がる。これらの症状が出現していれば, 既に病変が進行しているため, 元の状態に戻すことは困難な場合が多い。

検査

視力を保つためには自覚症状が出現する前に定期的に眼底検査を行うことが有用である。本症の初期所見 (黄斑の軟性ドローゼンや網膜色素上皮の色素沈着や脱色素) を認める人では危険となる因子を極力回避するように努めることが重要である。

蛍光造影による眼底検査で網膜色素上皮や脈絡膜の状態を調べる。脈絡膜に生じる新生血管の検出には造影検査は有効で, 光線力学療法への適応を決定するために役立つ。

中心視野検査にはアムスラーチャートという格子状になった試験表を用いて, 変視の範囲を抽出する。

光干渉断層計により, 網膜の断層像をみることが出来る。これにより黄斑部の網膜と脈絡膜新生血管の位置関係が分かる。

治療

昔から様々な治療が試みられてきたが, 決定的な治療法は無い。しかしここ数年, 注目されているのが光線力学療法と抗血管新生抑制剤の眼内注入である。

これまでの治療法の変遷を記載する。

1. アルゴンレーザー光凝固⁴⁾

脈絡膜新生血管が中心窩から離れている場合

に適応になる。以前はこの方法に頼るしかなく, 黄斑部に格子状に光凝固を行うグリッド光凝固の有効性が良く論議された。不用意な光凝固では網膜色素上皮と脈絡膜の間にある Bruck 膜を破壊して, 逆に脈絡膜新生血管の網膜内への侵入を促進することもある。レーザーによる神経網膜の破壊が強く, 現在ではあまり行うべきではないと言われる。脈絡膜新生血管の栄養血管を凝固して新生血管を消退させることができれば有効である。適応になる症例は限られている。

2. 経瞳孔温熱療法⁵⁾

弱いレーザーを照射して新生血管の血管閉塞を期待して行われていたが, 治療成績はあまり良くない。網膜色素上皮下に存在する新生血管に対し有効と言われていた。

3. 低線量放射線療法⁶⁾

20 Gy 程度の放射線治療が試みられるが, 治療効果はまだ十分に定まっていない。

4. 黄斑移動術⁷⁾

中心窩に脈絡膜新生血管が及んだ症例に対して行う手術治療で, 中心窩網膜を健康な網膜色素上皮の上に移動させることにより, 中心窩の視機能を回復させる手術法だが, 合併症が多く, 現在ではほとんど行われていない。手術方法により網膜全周切開による中心窩移動術と強膜短縮による中心窩移動術がある。

5. 新生血管抜去術⁸⁾

脈絡膜新生血管を抜去する手術方法で, 手術侵襲は黄斑移動術に比べると比較的小さい。傍中心窩に新生血管が存在する症例が最もよい適応となる。中心窩に新生血管が存在する症例では症例の選択により手術成績が大きく異なる可能性がある。これも現在ではあまり行われなく

なった。

6. 光線力学療法⁹⁾

2004年に本邦でも治療が開始された。光感受性物質を点滴し一定時間後に弱いレーザーを照射すると一重項酸素が発生し、血管内に塞栓が形成され、新生血管の壊死により組織を破壊する。これは、網膜網膜色素上皮上に存在する脈絡膜新生血管に有効といわれている。

7. 抗新生血管抑制因子の硝子体内注射

vascular endothelial growth factor (VEGF) に対する抗体が新生血管の消退をもたらす。新しい試みで期待が寄せられている。VEGF が VEGF receptor に結合すると新生血管の増殖が起こるが、モノクロナール抗体が VEGF receptor に結合して新生血管の増生を抑制する¹⁰⁾。

ステロイドの硝子体やテノン囊下の注射も試みられている。光線力学療法との併用が期待されている¹¹⁾。

8. 将来の治療

人工網膜の開発や遺伝子治療の研究開発¹²⁾が行われている。

最近の予防と治療への期待

2001年にアメリカで報告された研究成果ではビタミンC、Eと亜鉛、銅の投与で本症の進行が遅延させることが出来たというものであった¹³⁾。片眼に中等度の加齢黄斑変性がある患者ではこれらの抗酸化物質と微量金属の投与で、重度の加齢黄斑変性への進行を遅らせ、失明の危険を防ぐことが出来た。

黄斑色素とその役割

ヒトやサルは黄斑には色素が存在する。この色

素はルテイン、ゼアキサンチン、メゾゼアキサンチンの3種類から構成されている。これらはカロテノイドの一種で、生体内では合成されず、食物から摂取されて眼では網膜、水晶体に蓄積する。ルテインはケールやホウレンソウなどの緑黄色野菜に多く含まれる。ゼアキサンチン、メゾゼアキサンチンはルテインの構造異性体で、ルテインを摂取すれば生体内で変換される。ルテインはマリーゴールドの花弁から抽出されるが、ルテインとルテインに脂肪酸がエステル結合した2種類がある。食物中に含まれるルテインの80%はフリー体のルテインである。一方、脂肪酸エステル結合型ルテインはこのままの形では体内に吸収されない。

これらの色素は可視光線の中でも短波長の青色から紫色の光線を吸収している。通常、ヒトに害を与える光線としては紫外線が有名であるが、短波長の青から紫色の光線は紫外線に近く、細胞障害を与える。ヒトの眼では角膜、水晶体が紫外線を吸収し、網膜へ到達する紫外線は2%以下と言われている。一方、可視光線は100%網膜に到達する。従って紫外線領域に近い青から紫色の光線が網膜、特に黄斑部に障害を来しやすと考えるのは理に叶っている。黄斑色素は、いわば眼の中におけるサングラスのような役目を果たしている。また光による酸化で活性酸素が産生されるが、ルテインはビタミンEに比べて約10倍の一重項酸素の消去能がある。

これらのルテインを含む黄斑色素には光に対するフィルター効果と抗酸化作用があることから、黄斑色素が様々な眼疾患や加齢変化に関係していることが予測されてきた。加齢黄斑変性の発症とルテインの関係を1994年に Seddon et al. が初めて報告した¹⁴⁾。6 mg/day 相当のルテインを食事

から摂取していたヒトは0.5 mg/day 摂取していたヒトより加齢黄斑変性の発症リスクが57%低いことが報告された。

ヒトの黄斑色素を測定するには、いくつかの方法がある (表1)。液体高速クロマトグラフィーによる測定は剖検眼を対象としなければならない、研究には制限がある。他の4つの方法は生体眼での測定が可能である。特に共鳴ラマン分光法の測定はルテイン含有量を非侵襲的、他覚的に測定できるため、有用である。われわれは日本人における黄斑色素密度の加齢性変化を検討した。20代から70代の健常眼のラマン測定値を調べたところ、年齢とともに低下する。20代から30代の若い世代では眼底に異常を認めないにも拘らず、色素密度にバラツキがある。原因は明らかでないが、若い世代での食生活の乱れが影響している可能性は否定できない。低いヒトは将来の加齢黄斑変性の予備軍ではないかと推察される。黄斑色素密度はルテインの食事やサプリメントの摂取で正常域に近くなることが報告されている¹⁵⁾。

加齢黄斑変性の初期と晩期では黄斑色素密度は病気の進行に伴い減少する。この他、近視の程度が強いヒトほど、黄斑色素密度は同じく減少する。

初期病変に見られるドルーゼンの意義

ドルーゼンとは網膜色素上皮の下に沈着する老廃物の一種で黄色のイボのように見える物質で、リポフスチンである。リポフスチンは過酸化脂質あるいはその分解産物の malondialdehyde とアミノ酸との結合物で蛍光を発する。

硬性ドルーゼンは網膜色素上皮細胞の機能障害で加齢現象であり、病的意義はない。一方、軟性ドルーゼンは硬性ドルーゼンに比べ、大きく、境

表1 黄斑色素の測定方法

-HPLC (液体高速クロマトグラフィー)
-Heterochromatic flicker photometry
-Fundus reflectometry
-Autofluorescence spectroscopy
-Raman Spectroscopy

界が不鮮明で、ゆっくりと拡大し、融合して加齢黄斑変性の前駆症状と考えられており、病的意義がある。従って、その数、大きさ、位置は重要とされる。この初期段階で見られる軟性ドルーゼンと網膜色素上皮の色素沈着や脱色素の所見は重要である。これらの所見を有する患者では後述する危険因子となることを可能な限り避け、本症の進行を予防することが極めて大事である。

危険因子

高齢になるほど、患者の罹患は多くなるため、加齢が最も影響している。この他、性差、高血圧、人種差、遠視、喫煙、高コレステロール血症、心疾患などが指摘されている。白人 (1.6-1.9%) に多く、黒人 (0.22-0.6%) には少ない。日本人 (0.87%) はその中間に位置する。しかしわが国での有病率が増加傾向を示し、遺伝因子と環境因子が複雑に絡み合っていることが伺える。これらの相関関係は明らかではない。喫煙者では有意に多く、避けることが出来る危険因子である。

1. 加齢

欧米では66歳から74歳の約10%に黄斑変性を認め、75歳から85歳では30%にも及ぶという報告がなされていることから、加齢は最大の危険因子と言われる。

2. 喫煙

黄斑変性とタバコ喫煙者では明らかな相関を示す。喫煙者では黄斑変性の進行を促進し、βカロテンを含むビタミンの服用は肺がんの危険を増すため、服用できない。このため一層の拍車が掛かっている可能性がある。

3. 家族歴

黄斑変性の遺伝子について黄斑変性で指摘されている。晩期の黄斑変性ではおよそ25%に遺伝子の関与があるという。親族に黄斑変性患者がいる家系では無い家系に比べて実に40倍近い危険性がある。従って黄斑変性の親を持つ第2世代の子供達は将来、黄斑変性に至る危険度が高い。

4. 遺伝子

加齢黄斑変性に関連する遺伝子多型を調べるために、96症例と対照50例のゲノム全体に渡りスクリーニングが行われ、遺伝子型を特定した116,204種のSNP（一塩基多型）の中で、補体H因子遺伝子（CFH）のイントロン共通変異が、加齢黄斑変性と強く関連している（名目的P値 $<10^{-7}$ ）ことがわかった。米国では加齢黄斑変性の患者の半数はこの遺伝子が関与していると言われている。

加齢黄斑変性と白内障の関係

古くから白内障手術を行うと、加齢黄斑変性が進行すると言われてきた。その理由として、水晶体は角膜と並び、紫外線を吸収して網膜への直接の進入を防ぐと考えられている。現在の白内障手術は水晶体超音波吸引術を行い、アクリルやPMMAなどの樹脂からなる眼内レンズを挿入する。

ヒトの角膜、水晶体は紫外線Aを吸収し、1-

2%のみが水晶体を通過して眼内へ到達すると言われている。紫外線Bはほぼ水晶体で吸収される。従って現在、行われている白内障手術により紫外線は角膜で吸収される短波長以外の紫外線が眼内に入ることから網膜への直接的障害が危惧される。

最近、注目されているyellow IOLは青色光を吸収するため、網膜への光障害の防御に効果的という。しかし紫外線カットの眼内レンズはイエローレンズを含めて、ヒトの水晶体ほどの青色、紫色の光を吸収することは出来ない。術後はサングラスの着用で網膜光障害を防ぐべきという報告も見られる。黄斑には光が集光するが、ルテインやゼアキササンチンなどの黄斑色素がその障害を防御していると考えられる。しかし長期に渡る光環境の結果、黄斑の障害は生じ、恐らくこの部位に存在する黄斑色素の量の低下することが予測される。疫学的研究では白内障術後に黄斑変性は約13-23%の患者で進行することが指摘されている¹⁷⁾。この予防のためにサングラスの着用や、黄斑色素の増加を促すサプリメントの服用は有効であろう。

おわりに

本症に対する様々な治療法が開発され、期待も寄せられているが、黄斑が障害されると元の状態に戻す事は困難である。従って危険因子となる喫煙や過度の光環境を避ける事は重要である。また、いわゆる生活習慣病の危険因子は本症の発症にも関連しているようである。バランスの取れた食生活と危険因子と言われる要因を避けることが予防として重要と思われる。

参 考 文 献

- 1) Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol.* 2001 Feb ; 119(2): 246-50.
- 2) Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005, 46: 1907-10.
- 3) Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular Risk Factors and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007, 114: 1143-50.
- 4) No authors listed. Argon green vs krypton red laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. The Canadian Ophthalmology Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993 Feb; 111(2): 181
- 5) Myint K, Armbrrecht AM, Mon S, Dhillon B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006, 84: 328-32.
- 6) Gripp S, Stammen J, Peterson C, Hartmann A, Willers R, Althaus C. Radiotherapy in age-related macula degeneration. *Int J Radat Oncol Biol Phys.* 2002, 52: 489-95.
- 7) Seaber JH, Machemer R. Adaptation to monocular torsion after macular translocation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997, 235: 76-81.
- 8) de Juan E, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1988 Jan 15; 105(1): 25-9.
- 9) Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, Zografos L, Birngruber R, van den Bergh H, Strong A, Manjuris U, Fsadni M, Lane AM, Piguët B, Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998 May; 236(5): 365-74.
- 10) Lazic R, Gabric N, Dekaris I, Gavric M, Bosnar D. Photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab (Avastin) in treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Coll Antropol.* 2007 Jan; 31 Suppl 1: 71-5.
- 11) Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2006 Jan; 113(1): 14-22.
- 12) Cashman SM, Bowman L, Christofferson J, Kumar-Singh R. Inhibition of choroidal neovascularization by adenovirus-mediated delivery of short hairpin RNAs targeting VEGF as a potential therapy for AMD. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2006 Aug; 47(8): 3496-504.
- 13) 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 Oct; 119(10): 1417-36.
- 14) Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 1994 Nov 9; 272(18): 1413-20.
- 15) Obana A, Hiramitsu T, Gohto Y, Ohira A, Mizuno S, Hirano T, Bernstein PS, Fujii H, Iseki K, Tanito M, Hotta Y. Macular carotenoid levels of normal subjects and age-related maculopathy patients in a Japanese population. *Ophthalmology* (in press)
- 16) Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Nouredine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr 15; 308(5720): 419-21.
- 17) Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2006 Nov; 113(11): 2020-5.