

主論文の要旨

**Half-dose photodynamic therapy for chronic
central serous chorioretinopathy evaluated
by focal macular electroretinograms**

〔 黄斑部局所網膜電図により評価された慢性中心性
漿液性脈絡網膜症に対する半量光線力学的療法 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：寺崎 浩子 教授)

大岩 和博

【緒言】

中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）は後極部の漿液性網膜剥離によって特徴付けられる、視力を脅かす疾患である。発症の正確なメカニズムは依然として確定されていないが、近年は脈絡膜血管の透過性亢進が原因と考えられている。脈絡膜血管の透過性亢進は網膜色素上皮（RPE）のバリア機能の破壊を引き起こし、網膜下に液が漏れて感覚網膜が剥離する。CSCのうち、3か月程で自然に網膜剥離が消退し比較的予後良好なものは急性CSCと定義され、網膜下液が再発を繰り返したり遷延したりするものは慢性CSCと定義される。慢性CSCは最終的にRPE萎縮、網膜下フィブリンの形成、視細胞の障害および視力低下をもたらす。よって黄斑の永久的な機能不全を予防するためには、慢性CSCを適切に治療する必要がある。

近年、慢性CSCの治療にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法（PDT）が用いられ、網膜下液の消退や視力の改善につながる事が報告されている。しかし脈絡膜新生血管の発生や重度の脈絡膜虚血、RPE萎縮などの合併症が報告されている。

そこで慢性CSCに対してベルテポルフィン半量PDT（hPDT）を用いると、合併症の発生率が低く、かつ有効であると報告されている。しかし黄斑の生理機能に対するhPDTの直接的影響は確定されていない。

黄斑の生理機能を評価するためには、黄斑部局所網膜電図（FMERGs）が用いられている。本研究の目的は、慢性CSCに対するhPDTが黄斑の生理機能に与える影響を評価することであり、これを達成するために慢性CSC罹患眼でhPDTの前および1年後までに実施されたFMERGsの記録を遡及的に分析した。

【対象および方法】

2009年7月～2010年5月に名古屋大学医学部附属病院で慢性CSCと診断され、hPDTを受けた13例14眼の医療記録を再検討した。

採用基準は、CSCのうち（1）少なくとも3ヶ月間は中心窩を含む網膜下液が存在すること、（2）フルオレセイン血管造影でRPEからの活動的漏出がみられること、および（3）FMERGsが行われた範囲内においてインドシアニングリーン血管造影で脈絡膜血管の透過性亢進がみられることである。既にレーザー光凝固やPDTを受けていた患者は除外した。

hPDT前を基準として、hPDT後4日、1か月、3か月、6か月および12か月で最高矯正視力（BCVA）を測定し、光干渉断層計（OCT）およびFMERGsを実施した。

hPDTは、加齢黄斑変性に使用する手順でベルテポルフィンの用量のみ半量とした。追跡期間中には全ての患者はhPDTを1回しか受けなかった。

BCVAの測定は、4メートルの距離で糖尿病性網膜症早期治療研究（ETDRS）チャートを用いて行った。

中心窩の厚みはOCT画像で測定した。中心窩下の脈絡膜の厚みは、OCT画像でRPEの外側境界から強膜の内側境界までの距離として測定した。

FMERGsはKowa社のER-80を使用して記録した。黄斑の刺激スポットサイズは直

径 15° で、刺激の輝度は 30cd/m²、背景の輝度は 1.5cd/m² だった (Figure2a)。FMERGs の a 波と b 波の振幅と潜時および律動様小波 (OPs) の振幅を解析した (Figure2b)。OPs の振幅は O1、O2 および O3 それぞれの振幅の合計とした。

【結果】

hPDT を受けた慢性 CSC 患者 13 名の特徴を Table1 に示す。1 人が両眼に慢性 CSC を罹患していた。治療前では 1 眼のみ中心窩下に PED を有していた。

BCVA および OCT の測定

hPDT 後 1 ヶ月で、BCVA は治療前より有意に良好だった (Table2)。hPDT 後 12 ヶ月で、BCVA は治療前より 10.1±0.9 文字増加した。hPDT 後に BCVA が悪化した患者はいなかった。

中心窩の厚みは、治療前と比較して治療後 1 か月で有意に減少した。12 カ月の追跡調査中に網膜浮腫がみられた患者はおらず、減少の大部分は網膜下液の消退によるものだった (Table2)。

中心窩下脈絡膜の厚みも hPDT 後 1 か月で有意に減少し (Table2)、12 ヶ月で治療前から約 20.3%減少した。

hPDT 後 1 ヶ月で網膜下液が 14 眼のうち 10 眼で消退したが、そのうち 1 眼に再発がみられた (Figure1)。他の 3 眼では網膜下液は 3 か月から 6 ヶ月で消退し、残りの 1 眼は 12 ヶ月の追跡期間中、網膜下液を保持していた。

FMERG における変化

結果を Table2 に示す。a 波の振幅は hPDT 後 12 ヶ月で治療前の 1.28±0.09 倍に有意に上昇した。b 波の振幅は hPDT 後 12 カ月で上昇したが、有意ではなかった (P = 0.055)。a 波の潜時は hPDT 後 6 ヶ月と 12 ヶ月で有意に短縮した。同様に b 波の潜時は hPDT 後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月で有意に短縮した。OPs の振幅は有意には変化しなかった。

代表的な OCT 画像および FMERGs を示す (Figure2c、d および e)。網膜下液は hPDT 後 4 日では依然として残存し、FMERGs の成分はいずれも hPDT 後 4 日では改善しなかった。中心窩下で PED を有する 1 眼は、治療前と比較して hPDT 後 4 日で a 波の振幅が 56.3%、b 波の振幅が 7.9%低下した (図 2e、患者 11)。しかし a 波および b 波の潜時は延長されず、BCVA の減少もなかった。

【考察】

眼における PDT の作用機序は、脈絡膜新生血管や正常な脈絡膜血管および脈絡毛細管板を塞ぐ能力であると考えられている。したがって慢性 CSC に対する hPDT の作用機序は、一過性の脈絡毛細管板低灌流および脈絡膜血管リモデリングを引き起こすことと考えられている。

CSC に対する PDT は網膜下液を解消するが、脈絡膜虚血および急性炎症反応を含む PDT に関連する合併症が報告されている。過去の研究では、PDT 直後に急性炎症反応

が始まり、数日後に網膜下液貯留がピークに達することが示されている。さらに我々は加齢黄斑変性に対する PDT で、FMERGs の a 波および b 波の振幅が脈絡膜循環の減少と相関して PDT 後 1 週間で低下したが、PDT 後 1 か月から 3 か月で PDT 前の基準に改善したことを過去に報告した。本研究では、hPDT は hPDT 後 4 日および 1 ヶ月という急性期においても FMERGs の成分を抑制しなかった。よって hPDT は標準用量 PDT よりも安全な治療であると考えられる。

Lai らは、CSC に PED を有する眼では hPDT 後 4 日で多局所網膜電図の一過性の減弱を示したが、PED を有さない眼では hPDT 後に減弱を示さなかった。我々の研究では、中心窩下に PED を有した 1 眼で PDT 後に a 波と b 波の振幅が一過性に低下した。a 波と b 波の振幅が hPDT 後 1 ヶ月で治療前の基準にまで改善したにもかかわらず、両波の振幅は hPDT 後 12 カ月経ても完全には正常にまでは改善しなかった。さらに、a 波および b 波の潜時は、hPDT 後に短縮した。これらの知見は、中心窩下 PED を有する CSC の症例では薬物動態に違いがあることを示唆している。したがって中心窩下 PED を有する慢性 CSC では、hPDT 後の網膜機能は完全には改善されないことを覚えておく必要がある。

今回の結果は、hPDT 後 1 年で FMERGs の複数の成分で有意な改善を示し、これは黄斑機能の改善を示唆する。また網膜下液の解消に伴い hPDT 後比較的短い時間で a 波と b 波の潜時が短縮されることを見出し、これは網膜機能の改善を示唆している。しかし、a 波と b 波の振幅は潜時に比べて改善に長い時間がかかり、OPs の振幅は、12 ヶ月の追跡期間を通じて有意には改善しなかった。本研究では 12 ヶ月間のみ追跡調査を行い、患者数は少なかった。よって OPs の振幅を改善するためにはより長い時間がかかるかもしれない。また長期間存在する網膜下液による網膜障害は重篤であり、損傷を受けた網膜神経細胞のいくつかは永久的に損傷している可能性がある。

【結語】

慢性 CSC に対する hPDT は、FMERGs の一過性の悪化を伴わずに BCVA および FMERGs を少なくとも 12 ヶ月間改善させた。hPDT は慢性 CSC に対して安全かつ良好な治療選択肢である。