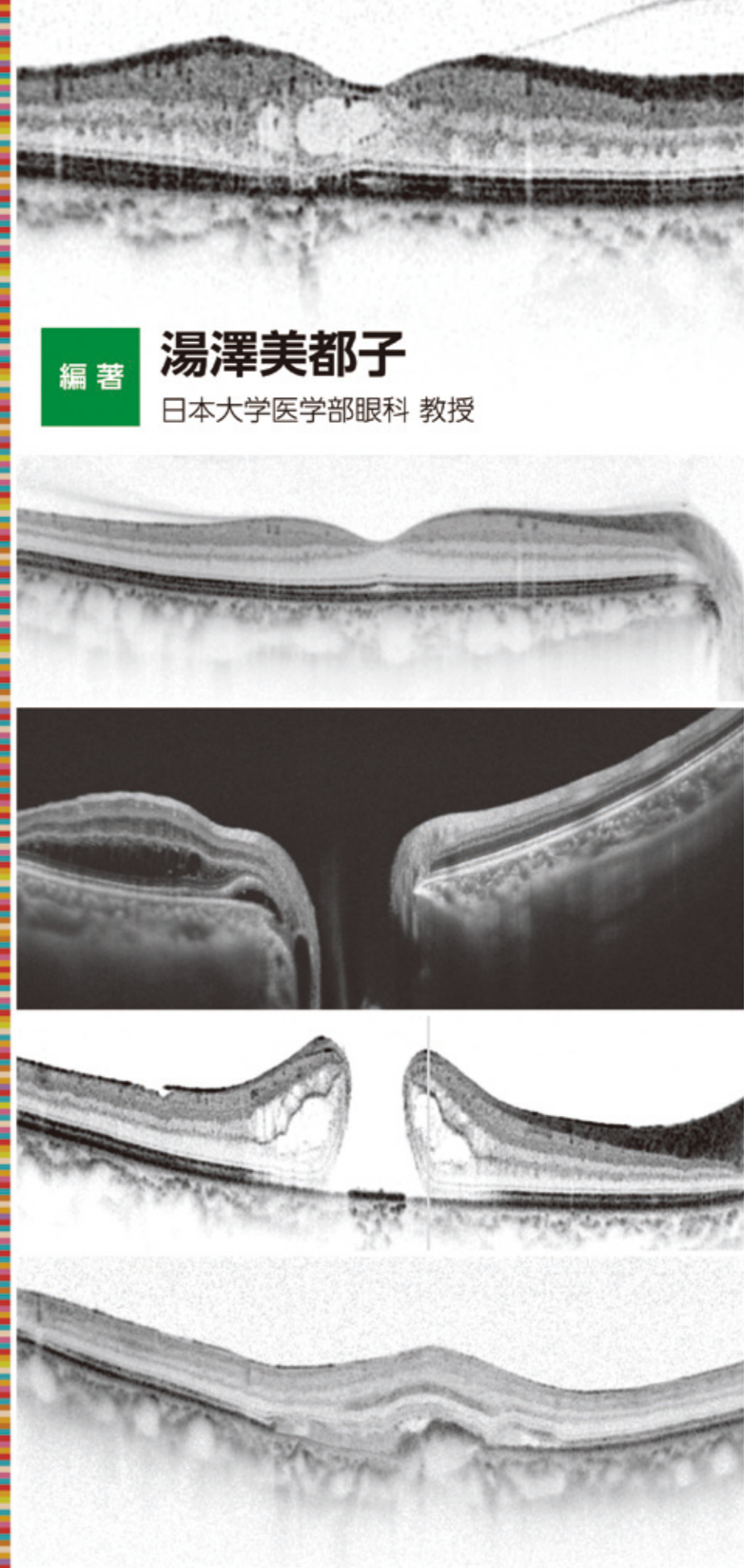


実践

# 黄斑疾患

日本医事新報社



編著

湯澤美都子

日本大学医学部眼科 教授

## ② 加齢黄斑変性

### 1. 加齢黄斑変性とは

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration:AMD)は老化に基づく黄斑異常の総称である。年齢は50歳以上、黄斑は中心窩を中心に直径6,000 $\mu$ mの領域を指し、黄斑異常の所見には、わが国のAMDの診断基準に示すものが含まれる<sup>1)</sup>(表1, 2)。

AMDには遺伝的要因があり、環境要因の修飾によって発病する。感受性遺伝子としてはage-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2), complement factor H (CFH), C2-CFB-RDBP-SKIV2L (complement component 2-complement factor B-RNA binding protein-superkiller viralicidic activity 2-like), C3 (complement component 3), CF1 (complement factor 1) の遺伝子多型が報告されているが、日本人ではARMS2、白人ではCFHの関連が深く、AMD感受性遺伝子における一塩基多型の存在部位に人種差がある(「トピックス 遺伝子と加齢黄斑変性」参照)。

環境要因としては喫煙、日光曝露、高血圧、肥満などが報告されている。その中で喫煙は唯一の確実なリスクファクターであり、喫煙者は非喫煙者に比較して3～5倍発病のリスクが高く、用量依存性である。

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
*滲出型加齢黄斑変性の特殊型	
① ポリープ状脈絡膜血管症 ② 網膜血管腫状増殖	

(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;112:1076-84より引用)



表2 加齢黄斑変性の診断基準

年齢50歳以上の症例において、中心窩を中心とする直径6,000 $\mu$ m以内の領域に以下の病変がみられる。

1. 前駆病変  
軟性ドルーゼン、網膜色素上皮異常が前駆病変として重要である。
2. 滲出型加齢黄斑変性  
主要所見：以下の主要所見の少なくとも1つを満たすものを確診例とする。
  - ① 脈絡膜新生血管
  - ② 漿液性網膜色素上皮剥離
  - ③ 出血性網膜色素上皮剥離
  - ④ 線維性瘢痕
 随伴所見：以下の所見を伴うことが多い。
  - ① 滲出性変化：網膜下灰白色斑（網膜下フィブリン）、硬性白斑、網膜浮腫、漿液性網膜剥離
  - ② 網膜または網膜下出血
3. 萎縮型加齢黄斑変性  
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伴う。
4. 除外規定  
近視、炎症性疾患、変性疾患、外傷などによる病変を除外する。

(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;112:1076-84より引用)

## 2. 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班の提唱した分類と診断基準

### 1) 分類 (表1)<sup>1)</sup>

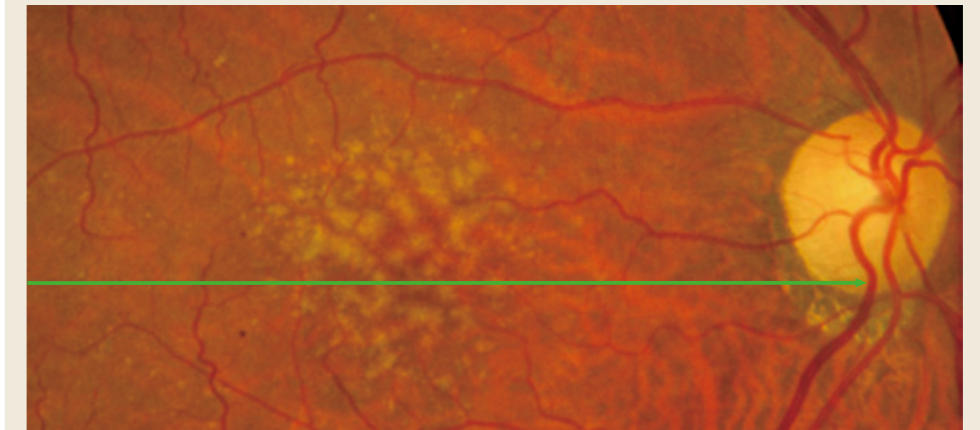
AMDは前駆病変とAMDにわけられている。前駆病変は軟性ドルーゼンと網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE) の異常である。AMDは滲出型と萎縮型にわけられ、滲出型AMDの特殊型としてポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) と網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) がある。欧米での疫学研究では前駆病変は早期加齢黄斑症、AMDは晩期加齢黄斑症と分類されることがある。

### 2) 診断基準 (表2)<sup>1)</sup>

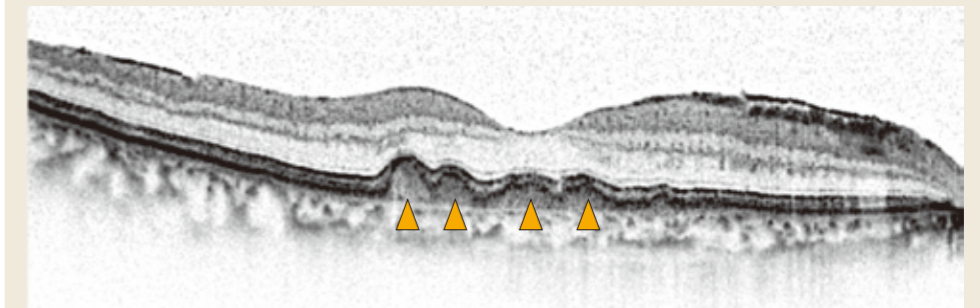
診断基準は、前駆病変、滲出型AMD、萎縮型AMDと除外規定からなっている。

#### ① 前駆病変

軟性ドルーゼンは直径63 $\mu$ m以上の大きさと定義されている (図1a)。63 $\mu$ mは視神経乳頭を横切る網膜静脈の直径125 $\mu$ mの半分を目安にする。軟性ドルーゼンが1個以上みられれば前駆病変と診断される。対側眼が既に脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) を発症している場合や癒合性の軟性ドルーゼンは、滲出型



a. カラー眼底写真  
黄斑部に灰白色の軟性ドルーゼンが多発してみられる。



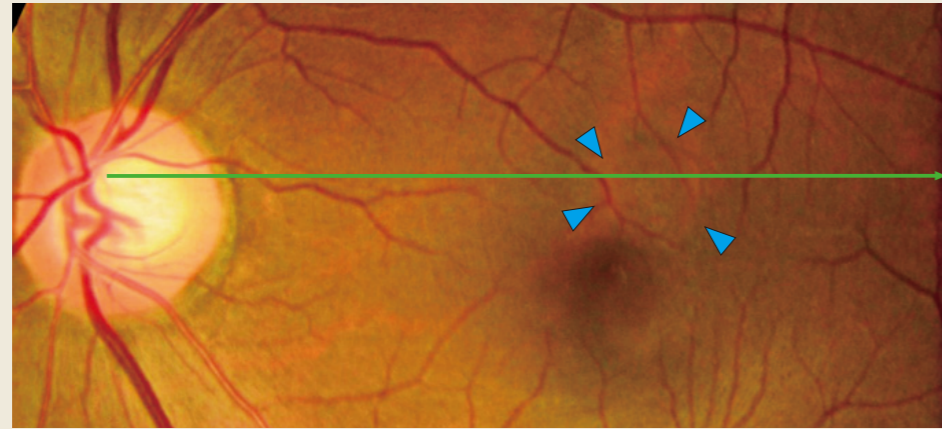
b. OCT (水平断)  
ドルーゼンは均一な高反射を示し (▲), その上の網膜色素上皮は不規則な隆起を示す。

図1 軟性ドルーゼン

AMDへ移行する可能性が高いため注意が必要である。RPEの異常は、色素脱出、色素沈着、色素ムラに加え小型 (1乳頭径未満) の漿液性網膜色素上皮剥離 (retinal pigment epithelial detachment: PED) が含まれる (図2a)。色素脱出は、境界不鮮明で脈絡膜血管が透見できない程度のRPEの萎縮と定義されている。軟性ドルーゼンと小型のPEDの画像診断上の鑑別点は、フルオレセイン蛍光造影 (FA) では、軟性ドルーゼンは早期から後期まで拡大しない組織染による淡い過蛍光、小型のPEDは色素貯留による過蛍光を示すことである。光干渉断層計 (OCT) では両者ともRPEがドーム状に隆起するが、軟性ドルーゼンではドーム内に内部反射を伴い、小型のPEDでは内部反射を伴わない (図1b, 2b)。

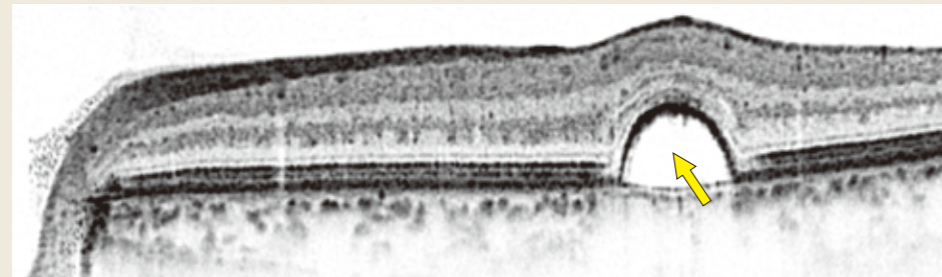
#### <付> そのほかのドルーゼン

ドルーゼンと類似の外観を示し、最近AMDの前段階として注目されている病変として reticular pseudodrusen と cuticular (basal laminar) drusen とがある。



a. カラー眼底写真

黄斑部の上方に1乳頭径未満の小型の漿液性PEDがみられる(▲)。



b. OCT (水平断)

網膜色素上皮がドーム状に隆起し、内部反射を伴わない(⇒)。

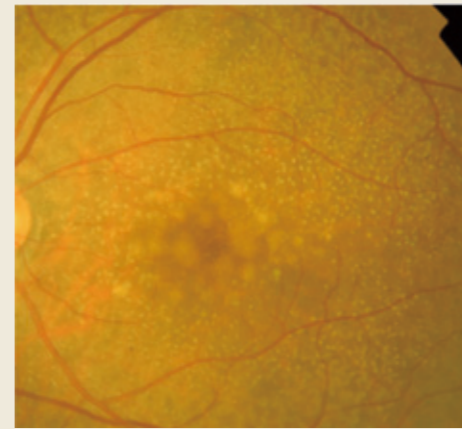
図2 小型の漿液性網膜色素上皮剥離 (PED)

• reticular pseudodrusen

近年OCT画像の進歩によって普及した概念であり、AMD、特にRAPの前段階として注目されている<sup>2)3)</sup>(図3)。黄色の小点状病巣で、黄斑の耳上側に現れる。やがてほかの象限にも現れ、周辺部に拡大する。レッドフリーや青色光の撮影によって最もよく認められ、FAでは低蛍光を示す。OCTでは視細胞内節外節接合部(junction between photoreceptor inner and outer segment tip: IS/OS)ラインとRPEの間上方に凸の三角形の高反射として認められ、さらに突出して外境界膜上に達するものもある<sup>4)</sup>。網膜下にドルーゼン様の多形性のdebrisが沈着したものと考えられている。

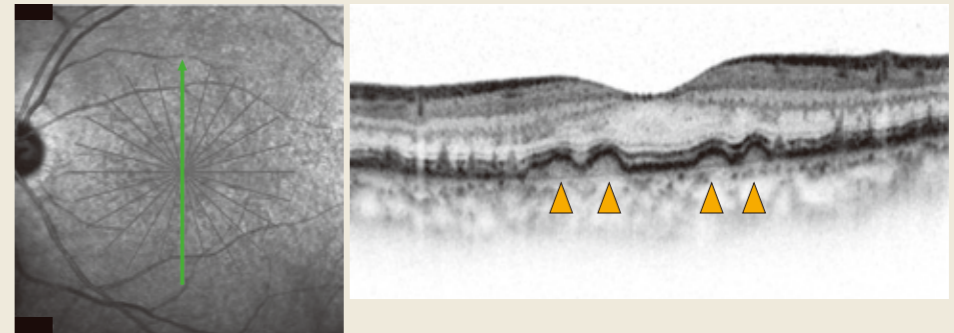
• cuticular (basal laminar) drusen

初期には小さな均一の丸い硬性ドルーゼン様の白色病変としてみられ、加齢に伴い増加し、個々の大きさも大きくなり、癒合性になる(図4)。cuticular drusenは、Gassがbasal laminar drusenとして報告している<sup>5)</sup>。病理組織学的にはブルッフ(Bruch)膜の肥厚した内側が結節様に突出したもので、CNVあるいは偽卵黄様剥離(pseudo-vitelliform macular detachment lesion)を合併しやすい<sup>6)</sup>。FAでは、“stars-in-the-sky”あるいは“milky-way”様の多数の過蛍光点が見られる。眼底自発蛍光(FAF)では過蛍光のリングに囲まれた低蛍光を示す。OCTではRPEを鋸歯様に押し上げる



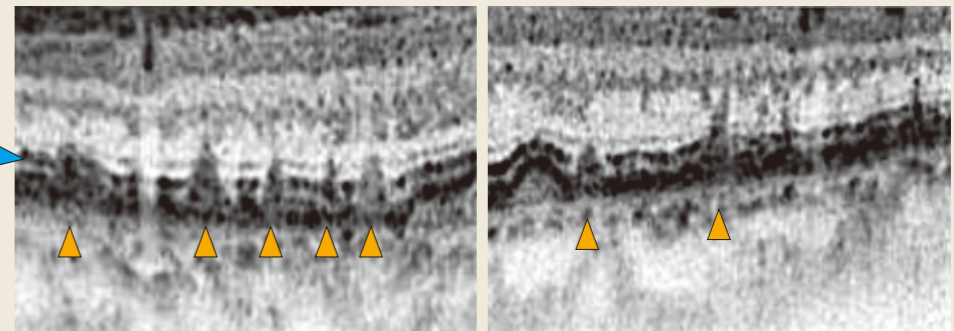
a. カラー眼底写真

黄斑の軟性ドルーゼンの周りに無数の白色点状病巣(reticular pseudodrusen)がみられる。



b. aのOCT

軟性ドルーゼンは、内部に中等度反射を有する網膜色素上皮の隆起としてみられる(▲)。

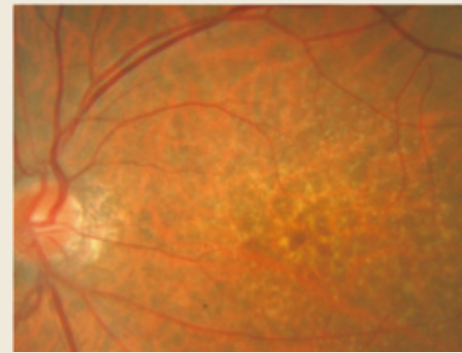


c. bの拡大

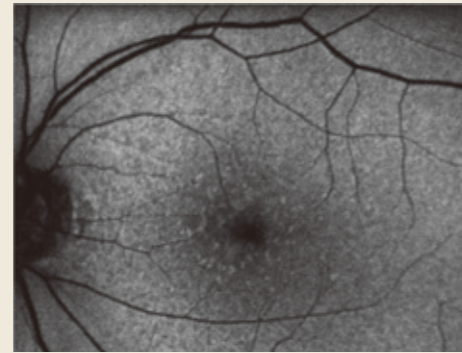
reticular pseudodrusenは網膜色素上皮を基底とし上方に向かう三角形を示している。IS/OS接合部を越え(▲), 外境界膜の上方にまで達しているものも多い(▲)。

図3 軟性ドルーゼンとreticular pseudodrusen

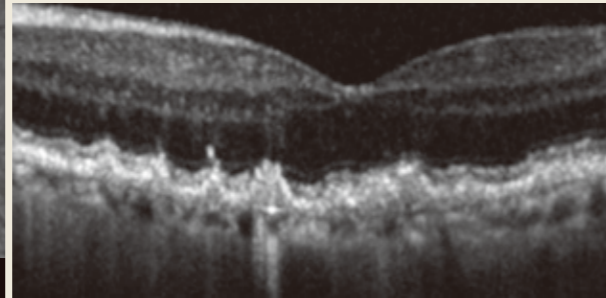
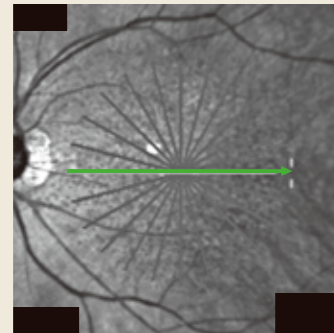




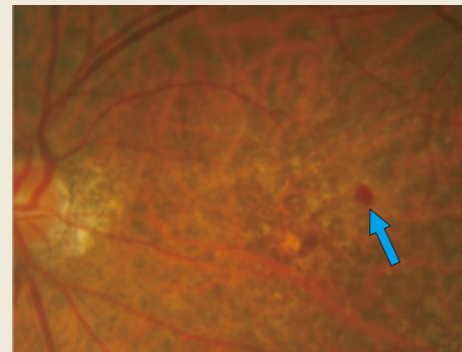
a. カラー眼底写真  
後極に無数の黄白色病巣を認める。



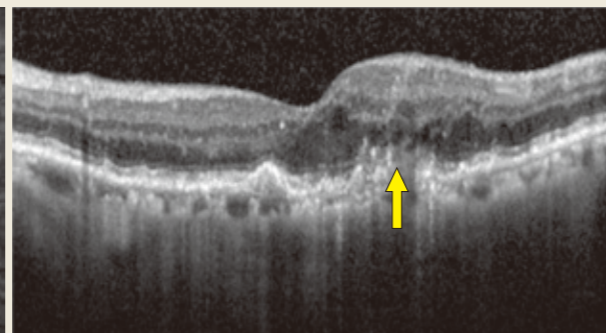
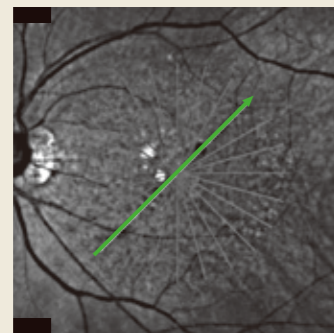
b. aのFAF  
cuticular drusenに一致して無数の低蛍光がみられる。



c. aのOCT  
様々な丈の高さの癒合した隆起性病変が網膜色素上皮を押し上げている。sawtooth patternと呼ばれる。



d. aの12カ月後  
黄斑耳側に網膜出血を認め、網膜血管腫様増殖(→)になった。



e. dのOCT: 出血を含む  
網膜色素上皮が欠損し、その上下にまたがる中等度反射があり(→)、網膜血管腫状増殖と診断できる。嚢胞様黄斑浮腫を示す嚢胞腔と網膜浮腫がみられる。

図4 cuticular (basal lamar) drusen

sawtooth patternの高反射として認められる<sup>7)</sup>。

## ② 滲出型加齢黄斑変性 (滲出型AMD)

確診例となる主要所見と、高頻度にみられるが確診例とならない随伴所見とがある<sup>1)</sup>。主要所見としてCNV、漿液性PED、出血性PED、線維性瘢痕が挙げられ、少なくとも1つを満たせば確診例となっている。CNVは蛍光眼底造影検査の所見に基づくものだけでなく、検眼鏡的に網膜下に灰白色または橙赤色隆起病巣を認めれば、蛍光眼底造影検査を行わなくても確診例となる(図5a)。PCVの診断基準<sup>8)</sup>でも橙赤色隆起病巣を認めれば、ポリープ状病巣をインドシアニングリーン蛍光造影(IA)で確認しなくても確診例となるのと同様である。漿液性PEDはCNVを伴わなくても1乳頭径以上であれば主要所見となる(図6)。出血性PED(図7)と線維性瘢痕(図8)は滲出型AMDの特異度の高い所見であることから、確診例の主要所見となっている。出血性PEDの大きさは問わない。

随伴所見として網膜下灰白色斑、硬性白斑、網膜浮腫、漿液性網膜剝離などの滲出性変化と、網膜または網膜下出血が挙げられている。これらはCNVに伴う所見として高頻度にみられるが、網膜静脈閉塞症や網膜細動脈瘤などの網膜疾患にも認められることがある。これらの所見があれば、CNVの存在を疑うが、他の網膜疾患との鑑別も必要である。

## ③ 萎縮型加齢黄斑変性 (萎縮型AMD)<sup>9)</sup> (図9)

萎縮型AMDは、高齢者の黄斑部に、加齢によるRPE・視細胞・脈絡膜毛細血管の萎縮性変化、ブルッフ膜の肥厚・変性に伴って視機能低下をきたす疾患と定義されている。この萎縮型AMDの新たな診断基準では、大きさを含め次の5つの必須所見がある。①直径250 $\mu$ m以上、②円形、卵円形、房状または地図状の形態、③境界鮮明、④RPEの低色素または脱色素変化、⑤脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能。除外規定の中に、先天性・遺伝性疾患、強度近視における網脈絡膜萎縮、慢性中心性漿液性脈絡網膜症、外傷性網膜・脈絡膜打撲壊死の陳旧期があり、滲出型AMDの臨床所見として認める網膜色素上皮裂孔、光凝固瘢痕、治療後に生じた地図状萎縮も除外項目となる。萎縮からCNVを生じたものは滲出型AMDに分類する。重症度分類では、中心窩を含む地図状萎縮を認めるものは重症としている。

## ④ 除外規定

続発性にCNVを伴う可能性のある疾患を除外している。強度近視、特発性のCNVなどの炎症性疾患、網膜色素線条症などの変性疾患、外傷などである。