

第1部：講演③

「加齢黄斑変性」について

講演者 **湯澤 美都子 氏**
 日本大学医学部 眼科教授
 駿河台日本大学病院 眼科部長

1975年日本大学医学部卒業。1975年日本大学医学部 眼科助手、1980年Nijmegen大学留学、1982年日本大学医学部講師、1995年日本大学医学部助教授、2003年日本大学医学部教授に就任。



2002年、2004年の身体障害者の手帳を取られた原因を見ますと、黄斑変性が4位に上がっています[図-1]。その中で主なものが加齢黄斑性になります。

まず患者さんはどんなことを感じているのか、自覚症状についてです。「先生、真ん中がゆがむのです」というのは軽い人、「真ん中が暗く見えるんです」というのはちょっと進行した人、「先生、ほとんど字も読めないし、真ん中は何も見えません」というのはとても進行した人です。

[図-2]の写真は、私の患者さんが描いた見えない部分です。向こうに橋があります。でも、見ようと思うと、そこどころが白く、茶色く、黒く、グレーにぼやけて見えません。[図-3]のように、近くのものを見ると、良い方の目では花がちゃんときれいに見えますが、悪い方の目だと花の色も見えませんが、葉っぱも見えなくなってしまいます。

[図-4]は、加齢黄斑変性の患者さんの自覚症状を聞いて絵

を描くという方がイギリスから来られて、実際に患者さんが絵を描いてもらわれました。患者さんは右の方の目で見ると、ほとんどぼやけて見えないそうです。良い方の目は普通に見えます。「これは自分の見え方をとてもよく表しています」と言われていました[図-5]。

[図-6]は眼科の疾患別にQOL (Quality of Life)、生活の質を比べたものです。一番上のピンク色は正常の人、白色は白内障の人、緑色が緑内障の人、黄色が加齢黄斑変性です。縦軸は、その人たちの答えを点数にしてあります。一番いいのが100点です。横軸は、全体的な見え方、近くの見え方、遠くの見え方、目が痛いかどうか、周辺はちゃんと見えるか、社会的な生活に問題はないか、ちゃんと自立ができていないか、ちゃんと自分の役割を果たしているか、心の健康が保たれているか、これらを総合した点数はどうだろうかというのを見ています。そうすると加齢黄斑変性は、目が痛い事と、周辺部の見え方を

除く全ての項目でQOLが一番悪いです。つまり加齢黄斑変性というのは、視力が落ちて、見たい所が見えなくなって、生活の質が著しく下がる病気です。

では、何が起きているのでしょうか。[図-7]は眼球の模式図です。ただか100円玉の大きさしかありません。その眼球を構成している白い部分が一番外側の強膜です。その内側に脈絡膜という血管に富んだ膜があります。その内側は網膜で、カメラでいうとフィルムにあたる所になります。網膜の中で物を見るのに一番大事な所を黄斑と言います。角膜の方から光が入ると、その光は黄斑に集まります。黄斑の真ん中であって光が焦点を結ぶ所を中心窩と言います。視力検査をして得られる視力は中心窩の機能によります。

加齢黄斑変性には、実は二つのタイプがあります。滲出(しんしゅつ)型と萎縮型です。滲出型というのは、先ほどお話しした物を見るのに一番大事な黄斑部に、普通の人にはない、弱い、もろい、新しい血管、新生血管というものができてきて、その新しい、もろい、弱い血管から血が出たり、血液の中の水分が出たりする病気です。もう一つの萎縮型というのは、黄斑の網膜と脈絡膜が徐々に傷んでいき、少しずつ見えなくなっていく病気です。滲出型はある日突然出血したり、水が出たりし進行が早いです。

滲出型の断面を見てください[図-8]。黄斑のところの脈絡膜から異常血管が網膜の下に入り込みます。さらに異常血管は、網膜の色素上皮という色を持った細胞の上にも出てきて、どんどん発育していきます。弱いもろい血管ですから、血が出て、黄斑のところが盛り上がりしてしまうという病気です。

[図-9]は、正常の人の眼底写真です。黄斑の真ん中、色が変わっている所のど真ん中が中心窩、物を見るのに一番大事な所です。OCTという機械で断面を撮って見ますと、黄斑の所はすり鉢型になっています。中心窩はその真ん中であって、最も薄い場所になっています。物を見るために余分な組織がみんな排除されていて、とても精密に見えるようになっています。黒く見えている所までが網膜になります。その下にあるのが脈絡膜です。

[図-10]が患者さんの実際の目です。ここに生えているのが新生血管です。その周りを縁取るように赤いのは出血です。蛍光造影という検査をすると、新生血管は早い時期には境界が鮮明に白く映り、時間が経つてくるともっとはっきり分かるようになります。これをOCTで切ってみると、矢印から矢印の間が新生血管の範囲ですが、そこは隆起しています。新生血管から血管外に水が漏れ出して網膜の下に溜まっています。出血は少し黒っぽく見える所です。新生血管は生えて、やがては枯れてしましますが、枯れても黄斑は元のようにはなりません。

[図-11]は末期の人ですが、本来あった黄斑の組織はこのように色が変わって萎縮し、ほくろのような色素沈着が出てしまいます。こうなると、視力は0.1以下で患者さんは、人の顔が見えない、お金を数えることができない、字が読めないと言います。

治療は、新生血管に対する治療になります。新生血管が黄斑の真ん中、中心窩の外にあったら、熱レーザーで脈絡膜から生えている新生血管を焼きつぶします[図-12]。熱で新生血管が焼けますが、実はレーザーのあたった新生血管以外の組織もみ



[図-1]



[図-2]



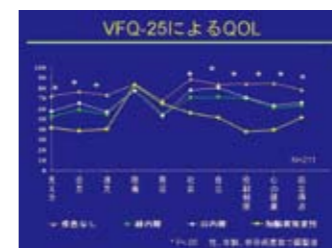
[図-3]



[図-4]



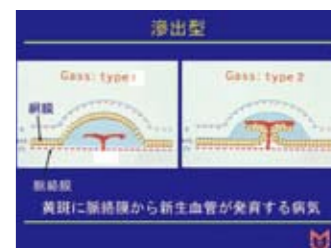
[図-5]



[図-6]



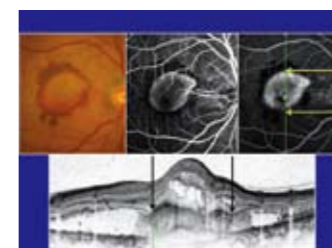
[図-7]



[図-8]



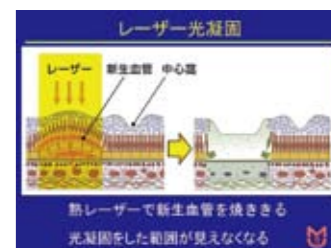
[図-9]



[図-10]



[図-11]



[図-12]

んな一緒に焼けてなくなってしまいます。中心窩は保たれているので、この場合視力は保たれますが、黄斑のすぐそばの所の焼けた組織に一致して、永久的に見えない所ができてしまいます。患者さんは、真ん中を見ると横の所に見えない所があると言います。それでも新生血管の進行が止まれば、中心窩は保たれ視力を維持できるので、いい治療法となっています。

ところが、中心窩にできた場合にはこの治療はできません。レーザーによって、物を見る一番大事な中心窩の細胞がやられてしまうからです。そこで現在行われている治療は、光線力学療法と抗VEGFの治療です。

これらの治療が始まったのはごく最近です。2004年に初めてビスサインという薬が出て、それを使った光線力学療法が始まりました。さらに2006年、2008年には新生血管を抑え、発育させない2種類の薬が発売され、目の玉の中に注射する治療が開始されました[図-13]。

まず光線力学療法についてです。光線力学療法は、二つの治療段階からなっています。一つ目は、ベルテポルフィンという光に対して反応する薬を腕の静脈から10分間かけて注射します。この薬は異常血管にだけたくさん取り込まれる性質があります。一番たくさん取り込まれるときに、注射を始めて15分という事になっています。そこでその時期に83秒間だけ、特殊なこの治療専用のレーザーで新生血管の所を照射します。このレーザーは熱を出さない非熱レーザーと呼ばれるもので、ベルテポルフィンに光化学反応を起こします。光化学反応によって異常血管の壁が傷害されるので、新生血管の壁に血液成分がくっつき、やがて血管が詰まってしまうというものです。

[図-14] 第一段階です。腕の血管から注射をします。ベルテポルフィン血中でリポ蛋白と結合して、血管の中を流れていきます。異常血管にはリポ蛋白に対するレセプターがたくさんあるので、そのレセプターを介してビスサインが異常血管である新生血管の壁にいっぱい取り込まれます。そのときベルテポルフィンに対して、光化学反応を起こす波長689ナノメートルの特殊なレーザーを、角膜の前から新生血管に集中するように

照射します[図-15]。新生血管の中のベルテポルフィンが光を受けて反応します。その結果、新生血管の壁がやられてしまいます。血管の中は血液の中の色々な成分が流れているわけですが、それがみんな新生血管の壁に引っついて、血管が詰まってしまう。この光化学反応によって新生血管を詰まらせる治療が光線力学療法です。

[図-16] は、治療前から治療1年の視力の平均の推移を見たものです。この治療は通常0.5以下しかやらない治療です。治療前0.14、1年後0.15と大した視力ではありませんが、視力が維持できたということです。今までは中心窩の新生血管のときには治療方法がなく、視力はどんどん下がってしまっていたので、光線力学療法は視力が維持できる優れた方法だという事になりました。

次に抗VEGF薬の眼内注射です。VEGFは血管内皮増殖因子の略です。抗VEGF薬の発見は「Scienceが選ぶ2006年10大ニュース」に選ばれたほどのとても優れたことでした。[図-17] に加齢黄斑変性の遺伝子の事と、抗VEGF薬の事が書いてあります。

新生血管が生えるには、VEGFが血管の壁に作用します。そしてそこからどんどん新生血管が生えていくわけです。抗VEGF薬はVEGFをブロックして新生血管を生えなくする事が期待できます。また大きくなるのを防ぐこともできます。そこで、抗VEGF薬を目の中、硝子体に注射する方法が行われるようになりました。実はビデオを作りましたが、患者さんに見てもらったら「気持ち悪い」と言われたので今日は持ってこなくて、漫画[図-18]にしました。

この治療が優れているところは[図-19]のグラフを見ると分かるように、視力が上がる可能性が高いことです。中心窩に新生血管があると今までは視力の上がる治療はありませんでした。横軸は期間です。ゼロが治療前で、右側が12カ月後です。これは欧米の結果ですので日本と視力の測り方が違いますが、12ヶ月後大体0.1の人が0.2～0.3に、0.4位の方は0.5～0.6になるという治療です。

[図-20] は例です。これはOCTの断面ですが、この方はこんなに色素上皮が盛り上がり、ここの下にお水がたまっています。この人に3回注射をしました。そうすると、0.6だった視力が0.9になりました。まだぼこぼこと盛り上がりはありますが、上のようなすごい盛り上がりとは水はなくなりました。

治療のまとめです。中心窩に新生血管がある場合とない場合では違います。中心窩の外にある場合は、新生血管を熱レーザーで凝固をします。中心窩にある場合には、光線力学療法と抗血管新生薬の治療があります。光線力学療法は新生血管を詰まらせて、視力の維持を狙う方法です。抗VEGF薬の方は、血管新生を止めて視力の改善を狙う方法です。ですから、抗血管新生薬の目の中への注射が今は第一選択になっています。こんな治療をなるべく少ない回数で済むように、するとしても早く効いて、なるべくよい視力が得られるように、早期発見、早期治療が大事です。

次に前段階と予防についてです。実は加齢黄斑変性になりそうな人は、眼底写真を1枚撮れば分かります。[図-21]には白いぶつぶつがたくさんあります。これはドルーゼンと言いますが、目の黄斑の中にできる「あか」のようなものです。この「あか」のようなものがあると、加齢黄斑変性になりやすいことが分かっています。[図-22]、左のカラー写真だとあまりはっきり分からないのですが、右のような特殊な造影の写真を撮ると黒く見える部分があります。これは色素沈着です。「しみ」みたいなものです。老化による「あか」のような物や、「しみ」のような物が黄斑にある人は、加齢黄斑変性になりやすいということになります。

[図-23] はアメリカでされた有名な研究です。片方の目が加齢黄斑変性で新生血管があった場合、反対の目の目が加齢黄斑変性になる可能性を調べています。大きいドルーゼンと色素沈着がある人は、5年間で新生血管が58%も生えました。両方ともない人は10%でした。いかに前段階の所見があると加齢黄斑変性になりやすいかが分かります。

では、日本人ではどれぐらい患者さんがいるのでしょうか。九州の久山町でされた九州大学の研究です。久山の人口構成は日本の人口構成とすごくよく似ています。久山に住んでいる50歳以上の人を調べたところ、加齢黄斑変性の人は、平成10年は0.9%、平成19年は1.3%になりました。日本人の50歳以上の人口は平成10年が4,300万人、平成19年が約5,300万人ですから、久山町の率から換算すると日本の加齢黄斑変性の人口は、平成10年では37万人、平成19年では69万人ということ、9年間で約2倍に患者数が増えています。ですから、これは大変な増加だということになるわけです[図-24]。

次に性差についてです。久山のスタディでは、男の患者さんが1.9%、女の患者さんは0.2%で、圧倒的に男の人に多い。しかし、[図-25]の下は外国でされたスタディですが、外国では女の人が多いことが分かります。

まとめです。前段階は中型、大型のドルーゼン(あか)と、色素沈着(しみ)です。日本人では加齢黄斑変性が増加しています。そして男の患者さんが多いです。

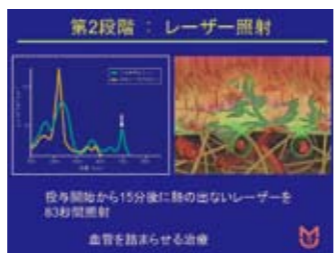
では、どうしてこのような病気になるのか。一つは遺伝が関係しています。一卵性双生児だと大概2人とも加齢黄斑変性になってしまいます。遺伝子も見つかってきています。ただこれ



[図-13]



[図-14]



[図-15]



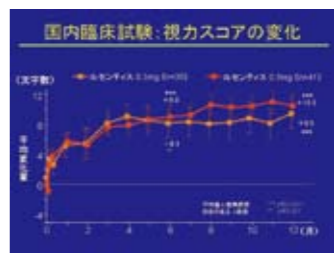
[図-16]



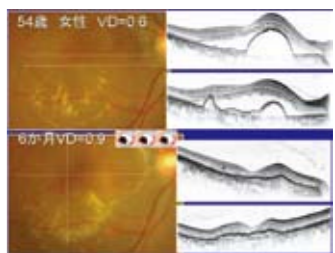
[図-17]



[図-18]



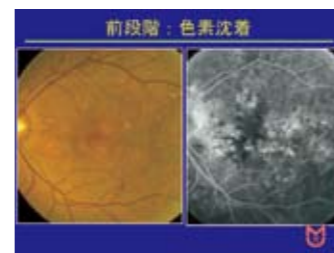
[図-19]



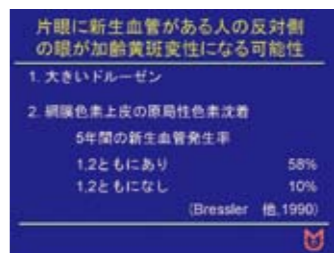
[図-20]



[図-21]



[図-22]



[図-23]



[図-24]

はすごく弱い遺伝だと言われています。そういう人たちが加齢黄斑変性になりやすい環境の下で生活をすると、病気になってしまうという事になっています。

環境の中で確実なのは、たばこ、それからよく言われるのが日光曝露です。タバコは唯一の確実な危険因子になっていて、3大陸——アメリカ、ヨーロッパ、オーストラリアで行われた研究でも確認されました。アメリカの女の人で行った研究、男の人の研究、いずれもやはりタバコは危険因子でした。日本で行った研究でも、日本の男の人で危険因子でした。ですから、タバコはやめましょうということになります。

皆さんはサプリメントをよく飲まれます。テレビで有名人がブルーベリーはいいと言った後で、患者さんは一時ものすごくブルーベリーを飲んでいました。でも、それはあまり根拠がありません。これはアメリカでされた根拠があるスタディです。抗酸化剤をサプリメントにして飲むと加齢黄斑変性になりにくくなるかを調べたものです。抗酸化剤としては、酸化化ビタミンである、ビタミンAとCとE、亜鉛を一緒にして患者さんに飲ませます。[図-26]のグラフを見てください。こちらが飲んで5年のところ。28%にはプラセボと書いてあります。プラセボには抗酸化剤も亜鉛も入っていません。同じような外観をしたメリケン粉のようなものを飲んだグループです。一番下の青いところは20%と書いてあります。こちらは抗酸化剤と亜鉛の両方を飲んだグループです。5年たつと有意差が出ます。

カテゴリー3、4と書いてありますが、カテゴリー3というのは、ドルーゼンの大きいものがある人です。カテゴリー4というのは片目が加齢黄斑変性の人です。このような加齢黄斑変性になりやすい人たちは、抗酸化剤のサプリメントを毎日飲み続けると、5年たつと加齢黄斑変性の滲出型になりにくくなるということが立証されているわけです。

もう一つ、最近注目されているものにルテインがあります。これは黄斑の断面ですが、黄斑色素があります[図-27]。黄斑色素はフィルター効果のある物質です。目に対して一番悪いの

は、加齢黄斑変性に関していうと青い光です。黄斑色素は、この青い光をシャットアウトします。つまり光化学毒性を低下させます。また、網膜に毒性のあるフリーラジカルを除去するすごく有り難い役割もあります。その黄斑色素の成分がルテインです。そこで、ルテインをたくさん摂取すると、黄斑の変化が進まないのではないかという考えから、ルテインをたくさん取って、有用性を調べる研究がされています。ルテインをたくさん取ると、黄斑色素は増えます。しかし、黄斑色素が増えて加齢黄斑変性になりにくくなるかと言われると、そこまでの結論は得られていません。

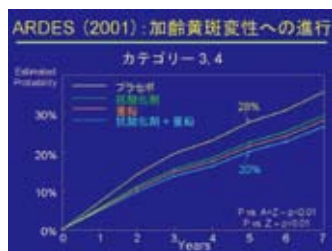
加齢黄斑変性滲出型の前段階の人は、禁煙をしましょう。前段階の有無は写真を1枚撮ってもらくと分かります。加齢黄斑変性になりにくくするためには、酸化化作用の強い食べ物をたくさん食べましょう。野菜、果物、シイタケ、カキなどです。足りないものはサプリメントで補いましょう。その場合はきちんとエビデンスに基づいたものにしましょう。

今日の話のまとめです。加齢黄斑変性の滲出型は、黄斑部に新生血管が発育して出血や滲出が起こる病気です。自覚症状は、中心部がゆがむ、暗く見える。自覚症状があったら、50歳以上ではすぐに眼科を受診しましょう。早期発見、早期治療が大切です。

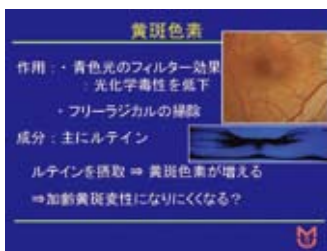
中心窩以外に新生血管があった場合は、熱レーザーで光凝固をします。中心窩の場合には今は抗VEGF薬という血管新生を抑える薬を目の玉に注射するのが第一選択の治療です。また、眼底検査を受けましょう。中型、大型のドルーゼンや色素沈着があったら、それは危険因子です。50歳を過ぎたら、自覚症状がなくてもこういう危険因子がないかどうかを定期的に眼科で診てもらってください。



[図-25]



[図-26]



[図-27]