

# 新生血管型加齢黄斑変性の診療ガイドライン

日本網膜硝子体学会新生血管型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ<sup>†</sup>

## I はじめに

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration : AMD)は我が国の視覚障害の主要原因を占める難治性疾患である。21世紀に入って光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)が急速に進歩したことによって、新生血管型 AMD の診断や病型分類、治療効果の評価が容易となった。さらに、2004年に国内承認された光線力学的療法(photodynamic therapy : PDT)、2008年以降国内でも使用可能となった抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)薬の硝子体内注射が新生血管型 AMD の視力転帰を大きく改善させてきた。

診断・治療の指針となるガイドラインの策定は、標準治療の質を担保するために重要である。我が国では、2004年に「加齢黄斑変性症に対する光線力学的療法のガイドライン」<sup>1)</sup>、2005年に「ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準」<sup>2)</sup>、2008年に「加齢黄斑変性の分類と診断基準」<sup>3)</sup>、2012年に「加齢黄斑変性の治療指針」<sup>4)</sup>、2015年に「萎縮型加齢黄斑変性の診断基準」<sup>5)</sup>が発表された。しかしその後、病態理解と治療効果・長期予後についての知見が深まってきており、ガイドラインの再考が必要な時期に来ていると考えられる。例えば、2013年に登場したパキコロイドという新しい概念が広く受け入れられつつあり<sup>6)</sup>、2020年には国際グループによる AMD に関する用語体系の見直しを目的とした論文も報告されている<sup>7)</sup>。

そこで、本ワーキンググループによる情報収集、協議を行ったうえで、「加齢黄斑変性の分類と診断基準」<sup>3)</sup>と「加齢黄斑変性の治療指針」<sup>4)</sup>を更新するものとして、新生血管型 AMD の診断基準・治療指針に関する新たなガイドラインを作成した。本ガイドラインでは、用語体系

と病期分類を見直し、パキコロイドに関する記載を追加し、治療指針については最新のエビデンスをもとに修正を行った(図1)。なお50歳未満でもAMDと診断すべきであると考えられる症例が散見されることから、年齢に関してはその記載を診断基準から削除している。新生血管型 AMD 診療における最近の考え方が広く理解されるよう、全体を通して平易な記載に努めた。

## II 用語体系と病期分類の改訂

### 1. AMD の分類

2008年に発表されたガイドラインでは、AMDを「萎縮型AMD」と「滲出型AMD」に分類していた<sup>3)</sup>。海外でも萎縮型AMDに対してはdryもしくはatrophic, non-exudative, non-neovascular AMDという用語が、滲出型AMDに対してはwetもしくはexudative, neovascular AMDという用語が使用されてきた。しかし、新生血管があるにもかかわらず滲出性変化がない状態のAMDが存在することは広く知られており、海外でもneovascular AMDという用語を使用することが増えてきている<sup>7)</sup>。そこで本ガイドラインでは、AMDを分類する用語として「萎縮型(atrophic)AMD」と「新生血管型(neovascular)AMD」を用いることにした。

### 2. 黄斑新生血管

新生血管型AMDにみられる黄斑部の新生血管に対しては、以前は「脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization : CNV)」という用語が広く使用されていたが、黄斑部の網膜血管由来の新生血管も含まれることから、2020年以降、国際的に「黄斑新生血管(macular neovascularization : MNV)」と呼ぶことが多くなった<sup>7)</sup>。そこで本ガイドラインでは、CNVという用語は用いずにMNVとい

<sup>†</sup> : 日本網膜硝子体学会新生血管型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ

委員長 : 飯田 知弘(東京女子医科大学眼科学講座)

委員 : 五味 文(兵庫医科大学眼科学講座)

安川 力(名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学)

山城 健児(高知大学医学部眼科学講座)

本田 茂(大阪公立大学大学院医学研究科視覚病態学)

丸子 一朗(東京女子医科大学眼科学講座)

片岡 恵子(杏林大学医学部眼科学教室)

転載問合せ先 : 〒541-0056 大阪市中央区久太郎町 2-1-25 JTB ビル 8F

株式会社 JTB コミュニケーションデザイン事業共創部コンベンション第二事業局内

日本網膜硝子体学会

E-mail : vitreoretina@jtbcom.co.jp

利益相反 : 飯田知弘(カテゴリー F : ニデック, トプコン, カテゴリー P), 丸子一朗(カテゴリー P)

う用語を使用することとした。

### 3. 萎縮性変化

萎縮型 AMD だけでなく、新生血管型 AMD においても萎縮性変化が生じることがある。

萎縮型 AMD にみられる網膜外層、網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium : RPE)、および脈絡毛細血管板の境界明瞭な萎縮病巣は、以前から「地図状萎縮 (geographic atrophy : GA)」と呼ばれている<sup>5)</sup>。一方で、MNV を伴う新生血管型 AMD にも治療前後に同様の境界明瞭な萎縮病巣がみられることがあり、この萎縮病巣を GA と区別するために「黄斑萎縮 (macular atrophy)」と呼ぶことが多くなってきた。なお2018年に発表された国際的なガイドラインでは、「黄斑萎縮」はMNVの有無にかかわらずに、境界明瞭な萎縮病巣に対して使用できる用語とされている<sup>8)</sup>。GAや黄斑萎縮は、新生血管型AMDの末期にみられる線維性瘢痕や嚢胞様黄斑変性に伴う網膜外層の萎縮性変化とは区別される。

### 4. 病期分類

海外では1990年頃からAMDの病期を2段階に分類し、ドルーゼンやRPE異常がみられるものを「early ARM (age-related maculopathy)」、黄斑部にCNV(MNV)や中心窩を含むGAがみられるものを「late ARM」と呼ぶようになっていた。Late ARMはAMDとも呼ばれていたが、1995年頃からはearly ARMを「early AMD」、late ARMを「late AMD」と呼ぶことが増え始め、さらに2000年頃からは、Age-Related Eye Disease study (AREDS)分類<sup>9)</sup>のカテゴリー2(多数の小型ドルーゼンまたは数個の中型ドルーゼンまたはRPEの色素異常)に相当するものを「early AMD」、カテゴリー3(多数の中型ドルーゼンまたは1個以上の大型ドルーゼンまたは中心窩外のGA)に相当するものを「intermediate AMD」、カテゴリー4(中心窩を含むGAまたはMNV)に相当するものを「late AMD」と呼ぶようになってきた(ドルーゼンのサイズは、Ⅲ 診断基準①：初期病態と発症背景 1. ドルーゼンを参照)。

以前の日本の診断基準では、early AMDやintermediate AMDにみられる所見を「前駆病変」と呼び、late AMDを「加齢黄斑変性」と定義していた<sup>3)</sup>。本ガイドラインではBeckman分類<sup>10)</sup>および2019年に発表された米国眼科学会のガイドライン<sup>11)</sup>を参考に、AMDを早期AMD、中期AMD、後期AMD、末期AMDに分類した(V 診断基準③：病期分類を参照)。

## Ⅲ 診断基準①：初期病態と発症背景

新生血管型AMDの初期病態と発症背景として、従来からのドルーゼンとRPE異常に加えて、パキコロイドの重要性が認識されてきている(図1)。近年、研究の進んでいる遺伝子多型についても記載する。

## 1. ドルーゼン

ドルーゼンはRPE下の沈着物で、以前は境界明瞭なものを「硬性ドルーゼン」、境界不鮮明なものを「軟性ドルーゼン」と外観で分類していた。硬性ドルーゼンは小型のものが多く、軟性ドルーゼンは硬性ドルーゼンよりも大きいものが多いという特徴があり、ドルーゼンのサイズに関しては、63 $\mu$ m未満のものを「小型」、63 $\mu$ m以上で125 $\mu$ m未満のものを「中型」、125 $\mu$ m以上のものを「大型」ドルーゼンと分類するのが一般的である。最近では、長径63 $\mu$ m未満のものを硬性ドルーゼン、63 $\mu$ m以上のものを軟性ドルーゼンと呼ぶことが多いため、本ガイドラインでもサイズによって硬性、軟性の分類をすることとした。なお、視神経乳頭に入る網膜静脈の直径はおよそ125 $\mu$ mであり、ドルーゼンのサイズの目安となる。

ドルーゼンに類似したものとして網膜下ドルーゼン様沈着物(subretinal drusenoid deposit)がある。これはreticular pseudodrusenやpseudodrusenとも呼ばれており、新生血管型AMDや萎縮型AMDを発症するリスク因子として広く知られている<sup>12)</sup>。

## 2. パキコロイド

欧米ではドルーゼンがAMDの重要な発症背景であると考えられているが、日本人の新生血管型AMDではドルーゼンがみられる症例は欧米より少なく、約3割と報告されている<sup>13)14)</sup>。日本をはじめとして、アジア人ではドルーゼンがみられないにもかかわらずAMDを発症する症例が多く、このようなアジア人にしばしばみられるAMDの発症背景を説明できる概念として「パキコロイド疾患(pachychoroid disease)」という考え方が確立しつつある<sup>15)</sup>。パキコロイド、すなわち「厚い脈絡膜」を定量的に定義することは難しいが、年齢や屈折度数を考慮して脈絡膜が厚いと考えられる場合にパキコロイドと呼ぶことが多い。このようにパキコロイドという用語は、脈絡膜が厚い「所見」を表現するための言葉であったが、最近では、脈絡膜が厚いことよりも、脈絡膜大血管の拡張(pachyvessel)や脈絡膜血管の透過性亢進などの脈絡膜血管変化がパキコロイド疾患の本質であると考えられるようになり<sup>15)</sup>、パキコロイドという言葉は、これらの「病態」を総称する用語としても使われるようになってきている。

パキコロイド疾患の代表が、中心性漿液性脈絡網膜症(central serous chorioretinopathy : CSC)である。2009年にCSC患者の脈絡膜が厚いことが報告され<sup>16)</sup>、2013年にはパキコロイドにRPE異常を伴う病態に対して、「パキコロイド色素上皮症(pachychoroid pigment epitheliopathy : PPE)」という疾患概念が提唱された<sup>6)</sup>。PPEは不全型CSCと考えられているが、既往も含めて漿液性網膜剝離を伴わないものを指す。

CSCやPPEを背景としてMNVを生じることがあり、このMNVが生じたものをパキコロイド新生血管症(pachychoroid neovascularopathy : PNV)と呼ぶ<sup>17)</sup>。日本で

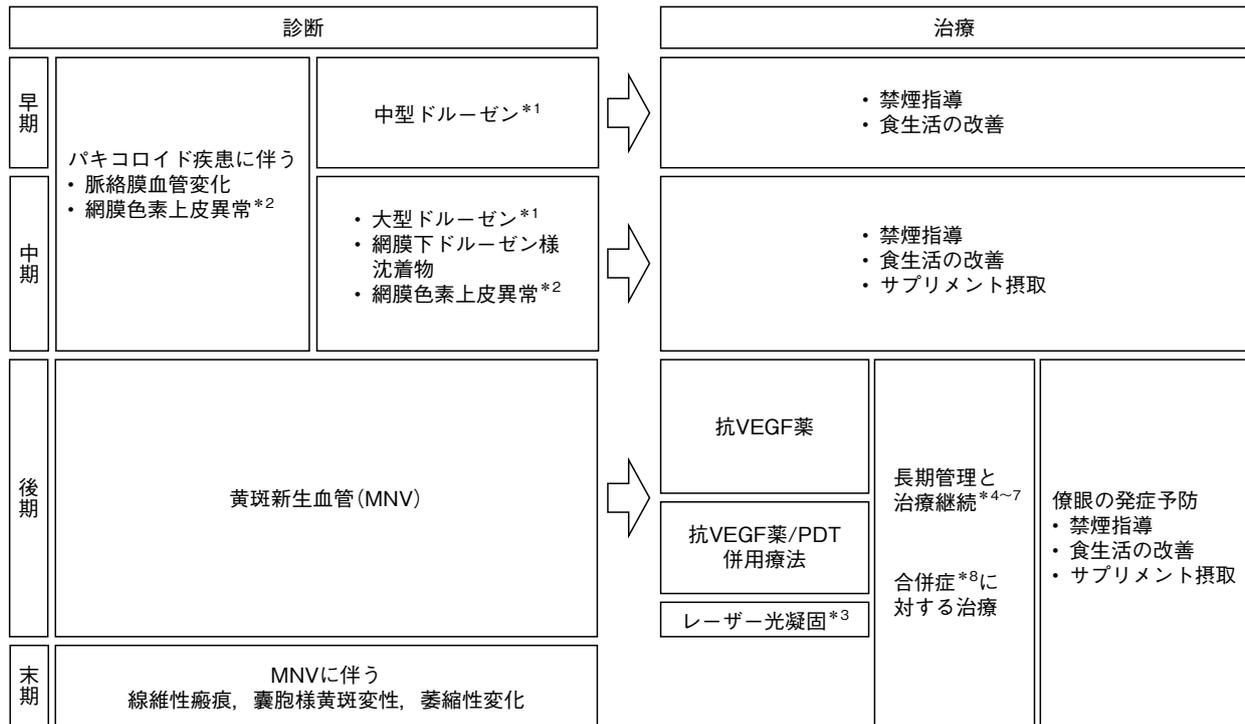


図 1 新生血管型加齢黄斑変性 (AMD) の診療フローチャート.

- \*1 : 中型ドルーゼン : 長径 63 μm 以上 125 μm 未満, 大型ドルーゼン : 長径 125 μm 以上.
- \*2 : 黄斑新生血管 (MNV) を伴わない網膜色素上皮剝離 (PED) を含む.
- \*3 : 網膜外層および RPE を不可逆的に障害するため, 中心窩に近い MNV の治療には適さない.
- \*4 : 治療方法は treat-and-extend 法, もしくは固定投与法, *pro re nata* (PRN) 法を行う.
- \*5 : 治療不応例や不十分例に対しては, 抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬の切り替えまたは抗 VEGF 薬/光線力学的療法 (PDT) 併用療法を考慮する.
- \*6 : 疾患活動性の乏しい線維性瘢痕や嚢胞様黄斑変性, 萎縮性変化は経過観察を考慮する.
- \*7 : 両眼視力不良例ではロービジョンケアを行う.
- \*8 : 黄斑下血腫, 硝子体出血, 眼内炎など.

はこれまでに新生血管型 AMD と診断されていた症例の半数近くが PNV であると報告されており<sup>18)19)</sup>, 本ガイドラインでは, PNV は新生血管型 AMD に含まれるものとして扱う.

パキコロイドを背景にして GA が生じることも報告されており<sup>20)</sup>, ドルーゼンを背景にしている GA との違いに関する研究が進みつつある.

### 3. RPE 異常

黄斑部に存在する RPE の色素異常 (色素脱失, 色素沈着, 色素むら) と, MNV を伴わない漿液性網膜色素上皮剝離 (RPE detachment : PED) を RPE 異常とした. 以前の診断基準では 1 乳頭径未満の漿液性 PED は「AMD 前駆病変」, 1 乳頭径以上のものは「滲出型 AMD」の特徴所見としていたが<sup>3)</sup>, 近年は MNV の検出精度が向上していることから, 本ガイドラインでは新生血管型 AMD の診断には MNV の確認を重要項目とし, 漿液性 PED のサイズによる基準は削除した.

### 4. 遺伝子多型

AMD の発症に遺伝的な背景が大きく関与していることはよく知られている<sup>21)</sup>. 特に *ARMS2/HTRA1* と *CFH*

の関与が大きく, ほかに *C2/CFB* や *C3*, *CFI* といった補体系の遺伝子, *APOE* や *CETP*, *LIPC* などの脂質代謝に関わる遺伝子, *VEGFA*, *TGFBR1*, *TIMP3*, *TNFRSF10A* などが有名である. 日本人でもこれらの遺伝子が AMD の発症に関与していることが確認されており<sup>22)</sup>, *CFH* 遺伝子についてはドルーゼンだけでなく, パキコロイドや CSC, PNV の発症にも関与することが報告されている<sup>23)~25)</sup>. また, AMD 患者の遺伝子型を調べることで, 療眼の発症などの予後が予測できることも分かってきており<sup>26)27)</sup>, 今後は各患者の遺伝子情報を用いて個別化医療を行うことが重要になっていくと考えられる.

## IV 診断基準 ② : 病型分類

### 1. 新生血管型 AMD

#### 1) 診断基準

中心窩を中心とした直径 6,000 μm の黄斑部に, ドルーゼンやパキコロイド, RPE 異常に伴って生じた MNV が存在するものを新生血管型 AMD と定義する. 新生血管型 AMD の確定診断には MNV の存在を確認することが望ましいが, 出血性変化や線維性瘢痕などの存在を根拠に

表1 MNV の分類

1型 MNV, ポリープ状病巣なし
1型 MNV, ポリープ状病巣あり (PCV)
2型 MNV
1+2型 MNV
3型 MNV (RAP)
PCV : polypoidal choroidal vasculopathy (ポリープ状脈絡膜血管症), RAP : retinal angiomatous proliferation (網膜血管腫状増殖)

して十分な確度をもって MNV の存在を疑うことができれば新生血管型 AMD と診断できる。除外規定として、若年発症の特発性、また MNV が発生する可能性がある他の疾患、すなわち、強度近視、網膜色素線条などの変性疾患、炎症性疾患、感染性疾患、眼内腫瘍、外傷などによる病変を除外する。

## 2) MNV の分類

MNV の分類としては、フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography : FA) の所見に基づくものと、病理組織に基づく解剖学的なものが以前から使用されてきた。FA では、造影早期に境界明瞭な過蛍光所見として描出され、その後、旺盛な蛍光漏出を来すものを classic 型、造影早期には不鮮明で徐々に境界不明瞭な過蛍光所見を来すものを occult 型と分類し、病理組織では、RPE 下に存在するものを type 1 (1 型)、RPE を越えて網膜下まで伸展したものを type 2 (2 型) と分類していた。最近では occult CNV と type 1 CNV を type 1 MNV, classic CNV と type 2 CNV を type 2 MNV, 混在する場合は mixed type 1 and type 2 MNV と呼ぶようになってきている<sup>7)</sup>。

本ガイドラインでも occult CNV と type 1 CNV を 1 型 MNV, classic CNV と type 2 CNV を 2 型 MNV, 網膜血管から生じた MNV を 3 型 MNV とし、1 型と 2 型の混在する MNV を 1+2 型 MNV とした (表 1)。1 型 MNV にはその端部にポリープ状病巣がみられることがあり、このようなポリープ状病巣がみられる新生血管型 AMD は、従来からポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy : PCV) と呼ばれている。3 型 MNV を伴う新生血管型 AMD は網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) とも呼ばれる。

ドルーゼンを特徴とする新生血管型 AMD では 1 型、2 型、3 型すべての MNV を生じることがあるのに対して、パキコロイド疾患である PNV は主に 1 型 MNV の形態をとる。

## 2. 萎縮型 AMD

萎縮型 AMD は GA を認めることで診断される。GA とは、① 直径 250  $\mu\text{m}$  以上、② 円形、卵円形、房状または地図状の形態、③ 境界鮮明、④ RPE 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のすべての特徴を満たすものである。詳細については、2015

年に発表された診断基準のガイドラインを参照されたい<sup>5)</sup>。

## V 診断基準 ③: 病期分類

前述のように、本ガイドラインでは Beckman 分類<sup>10)</sup> および 2019 年に発表された米国眼科学会のガイドライン<sup>11)</sup> を参考に、早期 AMD, 中期 AMD, 後期 AMD, 末期 AMD に分類した。なお、パキコロイドに伴ってみられる脈絡膜血管変化や RPE 異常については、PNV に至るまでの早期から中期のいずれかに分類すべきであると考えられるが、現時点ではコンセンサスが得られていない。

### 1. 早期 AMD

黄斑部に中型 (軟性) ドルーゼン (長径 63  $\mu\text{m}$  以上 125  $\mu\text{m}$  未満) を 1 個以上認めるものとした。小型 (硬性) ドルーゼン (長径 63  $\mu\text{m}$  未満) は、本ガイドラインでは早期 AMD の条件に含めず、生理的範囲内の加齢変化とした。ただし、小型 (硬性) ドルーゼンを多数 (20 個以上) や広範囲に認める場合、中型ドルーゼンの発生リスクや AMD の発症リスクが高いことが疫学データで示されている<sup>28)</sup>。

### 2. 中期 AMD

黄斑部に大型 (軟性) ドルーゼン (長径 125  $\mu\text{m}$  以上) が 1 個以上みられるか、RPE 異常がみられるものを中期 AMD に分類した。網膜下ドルーゼン様沈着物も後期 AMD, 特に 3 型 MNV と萎縮型 AMD への進行のリスク因子として広く知られているため<sup>12)</sup>、網膜下ドルーゼン様沈着物がみられるものも中期 AMD に分類した。

### 3. 後期 AMD

PNV を含めて MNV を有するものは、すべて後期 AMD に分類した。漿液性 PED については、MNV の存在が確認できれば新生血管型 AMD と診断して後期 AMD に分類するが、MNV の存在が確認できない場合には上述 (Ⅲ 診断基準 ①: 初期病態と発症背景 3. RPE 異常を参照) のように RPE 異常と判断して中期 AMD に分類する。

### 4. 末期 AMD

線維性瘢痕や嚢胞様黄斑変性に伴う網膜外層の萎縮性変化によって高度の視力低下がみられるものは、新たに末期 AMD に分類した。

## VI 新生血管型 AMD の診断と活動性評価

新生血管型 AMD の診断および活動性の評価には、視力や検眼鏡所見、眼底写真、FA、インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography : ICGA)、OCT、光干渉断層血管撮影 (OCT angiography : OCTA)、眼底自発蛍光 (fundus autofluorescence : FAF) を用いる (表 2)。なお、FA/ICGA にはアナフィラキシーショックなどのリスクがあるため、その他の検査所見から MNV の存在が明らかである場合には、新生血管型 AMD と診断してもよい。

表 2 新生血管型 AMD に伴う所見の検出方法

	1 型 MNV	2 型 MNV	3 型 MNV	ポリープ状病巣	パキコロイド疾患に伴う所見
眼底	比較的平坦な RPE の隆起として観察できることがある フィブリンの析出が灰白色隆起物として観察できることがある	白色～黄白色の斑状の隆起病巣として観察できることが多い フィブリンの析出が灰白色隆起物として観察できることがある	網膜内の毛細血管腫様新生血管および、網膜細動脈や脈絡膜血管との吻合が観察できることがある 網膜内出血、多発軟性ドレーゼン、網膜下ドレーゼン様沈着物を伴うことが多い	橙赤色隆起病巣として観察できることがある 周囲にフィブリンの析出が灰白色隆起物として観察できることがある	眼底紋理が減弱するため、脈絡膜の血管走行が観察しにくい パキドレーゼンを伴うことが多い
OCT	RPE の比較的平坦な隆起(double layer sign)として観察できる	RPE 層を越えて網膜下～網膜内に侵入した構造物として観察できる	網膜外層の構造物として観察できることがある Bump sign が観察できることがある	RPE の急峻な隆起所見として観察できる	Haller 層の脈絡膜大血管が拡張 脈絡毛細血管板と Sattler 層が非薄化
内部反射は中～高輝度.					
OCTA	RPE から脈絡毛細血管板までの層を含む <i>en face</i> 像で新生血管が観察できる	網膜外層の <i>en face</i> 像で新生血管が観察できる	<i>en face</i> 像では検出しにくい	<i>en face</i> 像では検出しにくい	—
B スキャン像で血流シグナルが観察できる					
FA	早期には不鮮明な過蛍光、後期に緩慢な蛍光漏出を来す	早期から境界明瞭で均一な過蛍光、後期には旺盛な蛍光漏出を来す	早期には吻合した網膜血管が観察できることがある 後期には旺盛な蛍光漏出・貯留を来す	早期には円形の境界明瞭な過蛍光所見として観察できることがある 後期には蛍光漏出を来すことが多い	—
ICGA	早期から網目状の過蛍光、後期には斑状・面状の過蛍光領域や蛍光漏出が観察できる	早期から網目状の過蛍光、後期には斑状・面状の過蛍光領域や蛍光漏出が観察できる	早期には吻合した網膜血管が観察できることがある 後期には hot spot が観察できることが多い	1 型 MNV の周辺に新生血管が瘤状に拡張した円形の境界明瞭な病変として観察できる	脈絡膜大血管の拡張が観察できる 中期には脈絡膜血管透過性亢進が観察できることが多い

RPE: retinal pigment epithelium (網膜色素上皮), OCT: optical coherence tomography (光干渉断層計), OCTA: OCT angiography (光干渉断層血管撮影), FA: fluorescein angiography (フルオレセイン蛍光眼底造影), ICGA: indocyanine green angiography (インドシアニングリーン蛍光眼底造影).

## 1. MNV の診断

### 1) 1 型 MNV

1 型 MNV は検眼鏡で比較的平坦な RPE の隆起として観察されるが、OCT や OCTA, FA/ICGA を用いたほうがその存在を確実に判断できる (図 2)。1 型 MNV が存在することで生じる丈の低い RPE の隆起と Bruch 膜の 2 層がみられる OCT 所見を double layer sign と呼び、1 型 MNV の検出に有用である<sup>29)</sup> (図 2D)。OCTA では、RPE から脈絡毛細血管板までの層を含む *en face* 像で MNV を観察しやすく (図 2E)、B スキャン像では RPE 下に MNV の血流シグナルが確認できる。1 型 MNV は FA 早期では不鮮明で、後期に緩慢な蛍光漏出を来す。ICGA では早期に OCTA の *en face* 像と同様の MNV がみられ、後期には過蛍光領域として観察できる。初期の 1 型 MNV は FA/ICGA や OCT で判別が困難な場合があり、OCTA のほうが MNV の検出力が高いことがある。

ポリープ状病巣が確認されれば PCV と診断する。ポリープ状病巣は、検眼鏡や眼底写真では橙赤色隆起病巣として観察できることがあるが、OCT や ICGA を用いたほうが容易に検出できる (図 3)。ポリープ状病巣は、OCT では中～高輝度の内部反射を伴う RPE の急峻な隆起所見

として観察でき、ICGA では 1 型 MNV (以前は異常血管網と呼ばれていた) の周辺に瘤状に拡張した円形の境界明瞭な血管病変として観察される。漿液性 PED のくびれ (ノッチ) の部位には、1 型 MNV やポリープ状病巣がみられることが多い (図 4)。PCV は出血を来しやすく、大量の網膜下出血や RPE 下出血 (出血性 PED) を伴う場合は、ポリープ状病巣の検出が困難な場合もある (図 5)。

### 2) 2 型 MNV

2 型 MNV はフィブリンの析出を伴うことが多く、フィブリンは眼底所見では網膜下の灰白色隆起物として観察できる。隆起物を縁取って網膜下出血がみられる場合もある。2 型 MNV も、1 型 MNV と同様に OCT や OCTA, FA/ICGA を用いたほうがその存在を判断しやすい (図 6)。OCT では RPE を越えて網膜下～網膜内に伸展した中～高輝度の構造物として観察できるが、活動性が低下して RPE に囲い込まれるようになると、RPE 上に存在する 2 型 MNV を確認することが難しくなる。網膜下のフィブリンとの鑑別も通常の OCT では難しいが、OCTA の B スキャン像で血流シグナルの有無を確認することで鑑別できる。2 型 MNV の二次元的な形状は、OCTA における網膜外層の *en face* 像で観察できる (図 6E)。FA で

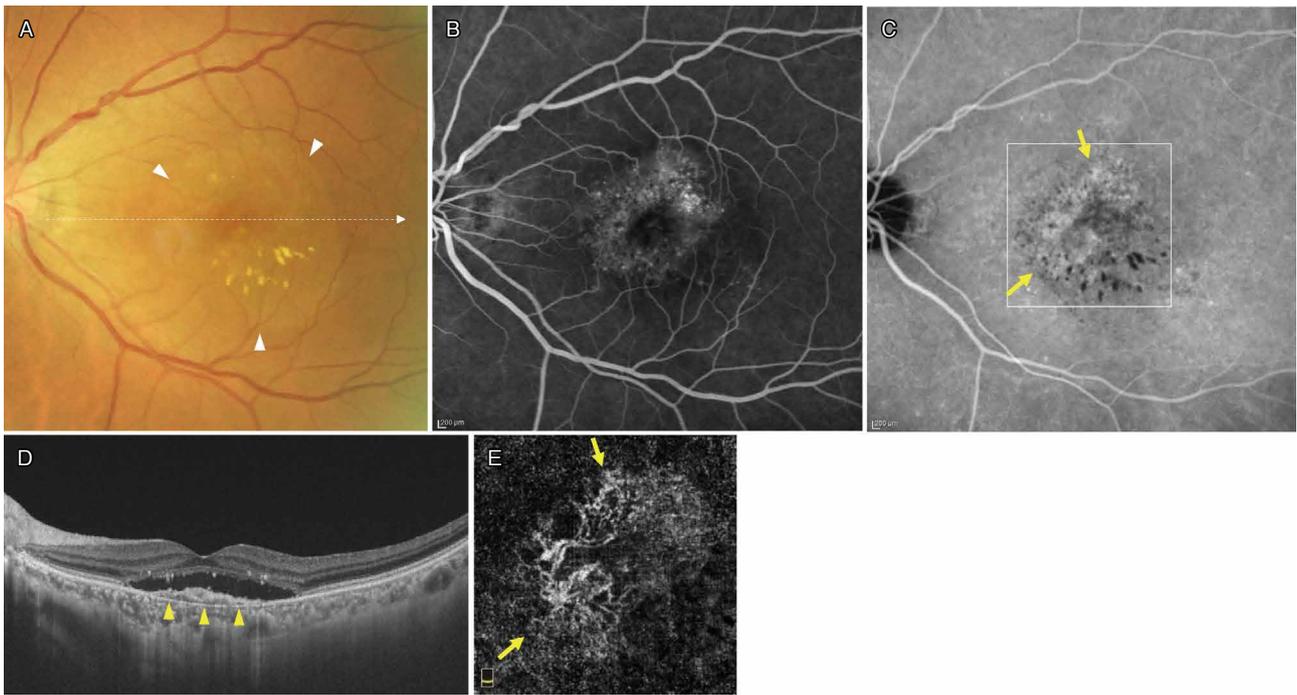


図2 1型 MNV.

- A : 眼底に硬性白斑および漿液性網膜剥離(矢頭)がみられる。
- B : FA の後期では緩慢な蛍光漏出がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。
- C : ICGA では MNV を示す過蛍光(矢印)がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。
- D : A の破線矢印で示す部位の OCT では網膜下液と丈の低い RPE の隆起(double layer sign, 矢頭)がみられる。
- E : C における白四角範囲の OCTA では、網膜外層から脈絡毛細血管板までの *en face* 像で MNV(矢印)が描出される。

は造影早期から境界明瞭な MNV が描出され、後期には旺盛な蛍光漏出を示す。ICGA では早期で OCTA の *en face* 像と同様の MNV が観察でき、後期には過蛍光領域として描出される。

### 3) 3型 MNV

3型 MNV を検眼鏡や眼底写真で観察することは難しく、両眼に軟性ドレーゼンが多発している患者で網膜内出血がみられた場合には、OCT もしくは OCTA, FA/ICGA を用いてその存在を確認する(図7)。OCT では発症早期から嚢胞様黄斑浮腫がみられ、病期が進むと PED を併発する。3型 MNV が存在する PED の部位では、RPE が断裂した bump sign を示す(図7B)。OCTA の B スキャン像では、網膜表層の血管と吻合した網膜内新生血管が網膜下、もしくは RPE を貫通して RPE 下へ伸展する像を捉えることができる。FA と ICGA では網膜血管に吻合する MNV がみられ、FA 後期には旺盛な蛍光漏出、ICGA 後期には hot spot として観察できる。

## 2. 初期病態の所見の診断

### 1) ドレーゼン

ドレーゼンや、ドレーゼンが癒合したドレーゼン様 PED は眼底所見によって検出できるが、OCT 所見を参考にするると類似所見との鑑別が容易になる(図8)。特に漿液性

PED との鑑別にはその内容物の輝度に着目し、中輝度であればドレーゼンやドレーゼン様 PED、低輝度であれば漿液性 PED と判断する。また、ドレーゼンは RPE 下に存在しているのに対して、網膜下ドレーゼン様沈着物は RPE 上に存在していることに着目すると、両者の鑑別が容易になる。

### 2) パキコロイド

脈絡膜の肥厚に伴って眼底紋理が減弱するため、検眼鏡や眼底写真では脈絡膜の血管走行を観察しづらいことが多い。OCT では黄斑部の脈絡膜 Haller 層の大血管が拡張しており、その上方の脈絡毛細血管板と Sattler 層が菲薄化していることが観察できる(図9)。OCT の *en face* 像や ICGA では脈絡膜大血管の拡張が観察できる。ICGA 中期から後期には脈絡膜血管透過性亢進も観察できることが多い。パキドレーゼンと呼ばれる大型ドレーゼンが観察できることも多いが、その病的な意義はあまり大きくないと考えられている。

### 3) RPE 異常

RPE の色素異常は、検眼鏡や眼底写真で色素脱失、色素沈着、色素むらとして観察される。FAF では RPE 障害の程度や状態によって低蛍光や過蛍光を示す。FA では色素脱失の部位は window defect による過蛍光、色素

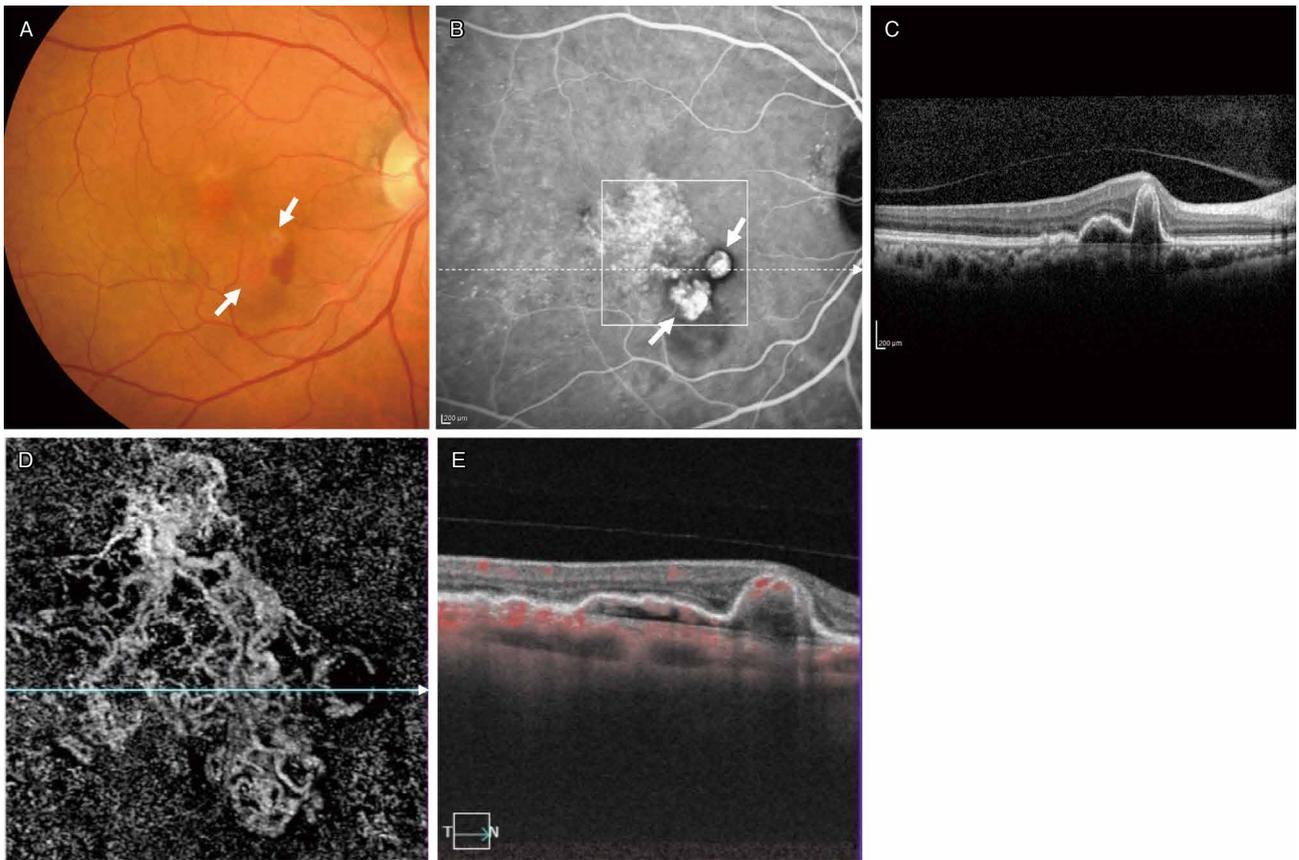


図 3 PCV.

- A : 眼底写真で網膜下出血を伴う橙赤色隆起病巣(矢印)がみられる。  
 B : ICGA で 1 型 MNV に連続する結節状のポリープ状病巣(矢印)がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。  
 C : B の破線矢印で示す部位の OCT で急峻な RPE の隆起がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。  
 D : B における白四角範囲の OCTA の網膜外層から脈絡毛細血管板までの *en face* 像で MNV が描出される。  
 E : D の水色矢印で示す部位の OCTA の B スキャン像で PED の内部に血流シグナル(赤)がみられる。

沈着の部位は蛍光ブロックによる低蛍光，色素むらの部位は低蛍光と過蛍光の混在となる。MNV を伴わない漿液性 PED は検眼鏡や眼底写真で黄褐色の縁取りを持つ境界明瞭な類円形のドーム状隆起として観察される。FA では PED に一致した蛍光色素の貯留となる。

### 3. 活動性評価

MNV からの滲出性変化がみられるものを「活動性あり」、滲出性変化がみられないものを「活動性なし」と判断する。眼底検査に加えて、以前は FA を用いて MNV からの蛍光漏出の程度で活動性を評価していたが、最近是非侵襲的に OCT で判定することが多くなっている。

滲出性変化としては、網膜浮腫・網膜内嚢胞〔網膜内液 (intraretinal fluid : IRF)〕、漿液性網膜剝離〔網膜下液 (subretinal fluid : SRF)〕、漿液性 PED〔RPE 下液 (sub-RPE fluid)〕、網膜内出血、網膜下出血、RPE 下出血 (出血性 PED)、フィブリン、硬性白斑などがある。Fluid の検出には OCT が有用である。網膜内出血や網膜下出血、RPE 下出血 (出血性 PED) は検眼鏡や眼底写真で観察できるが、部位の確認には OCT を用いる。網膜下出

血は、OCT では網膜下高輝度物質 (subretinal hyper-reflective material : SHRM) として観察される (図 5, 図 10)。出血が大量のときは黄斑下血腫となり、硝子体出血にまで至ることもある。フィブリンも OCT で SHRM として観察され、網膜下や網膜内の硬性白斑は hyper-reflective foci として観察される。

漿液性 PED は、検眼鏡や眼底写真で黄褐色の縁取りを持つ境界明瞭な類円形のドーム状隆起として観察できるため、検出は比較的容易である (図 4)。漿液性 PED と出血性 PED の鑑別は、その内容物が透明な滲出液であれば漿液性 PED、赤色の出血またはその出血が器質化した白色物が確認できれば出血性 PED と判断する。

PED の自然経過または治療後に RPE 裂孔が生じることもある。この RPE 裂孔は検眼鏡や眼底写真でも検出できるが、FAF では RPE の欠損部位が低蛍光になるため検出が容易になる (図 11)。

末期 AMD にみられる線維性瘢痕の存在は、眼底所見、OCT から確認できる。嚢胞様黄斑変性に伴う嚢胞腔は、検眼鏡や眼底写真によって観察できることもあるが、

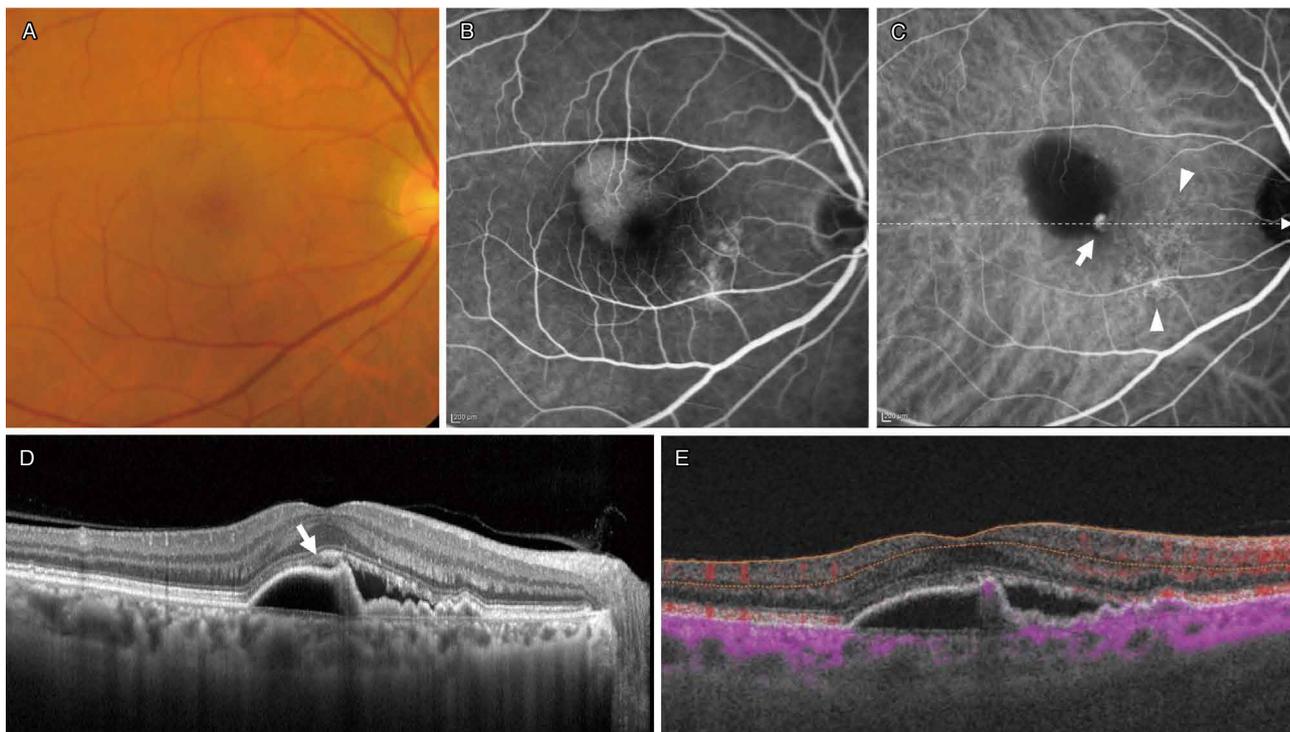


図 4 PCV.

- A : 眼底写真で類円形の漿液性 PED がみられる。
- B : FA で PED の部位に蛍光色素の貯留がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。
- C : ICGA で PED は蛍光ブロックとなる。1 型 MNV (矢頭) とポリープ状病巣 (矢印) がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。
- D : C の破線矢印で示す部位の OCT では、ノッチ (矢印) を伴う漿液性 PED と double layer sign を伴う丈の低い RPE の隆起がみられる。
- E : OCTA の B スキャン像でノッチ部位に血流シグナル (ピンク) がみられる。

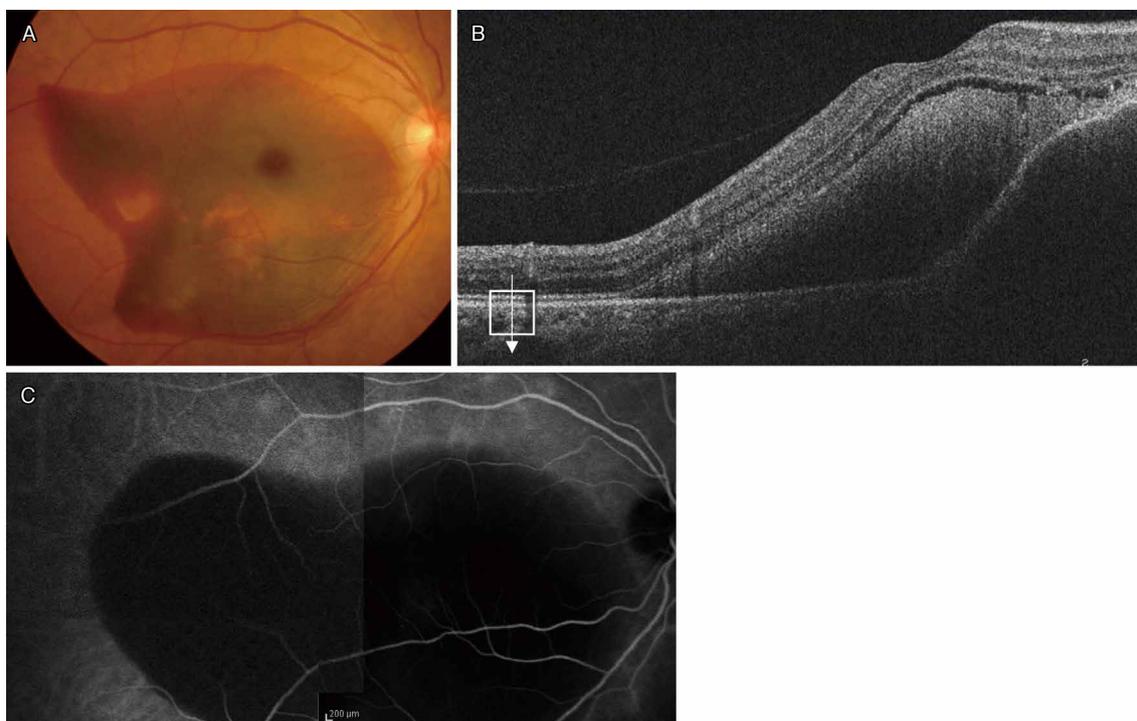


図 5 大量の網膜下出血と RPE 下出血.

- A : 眼底写真で大量の網膜下出血がみられる。
- B : OCT にて高輝度の網膜下出血と PED がみられる。
- C : ICGA では、出血による蛍光ブロックにより MNV は確認できない。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。

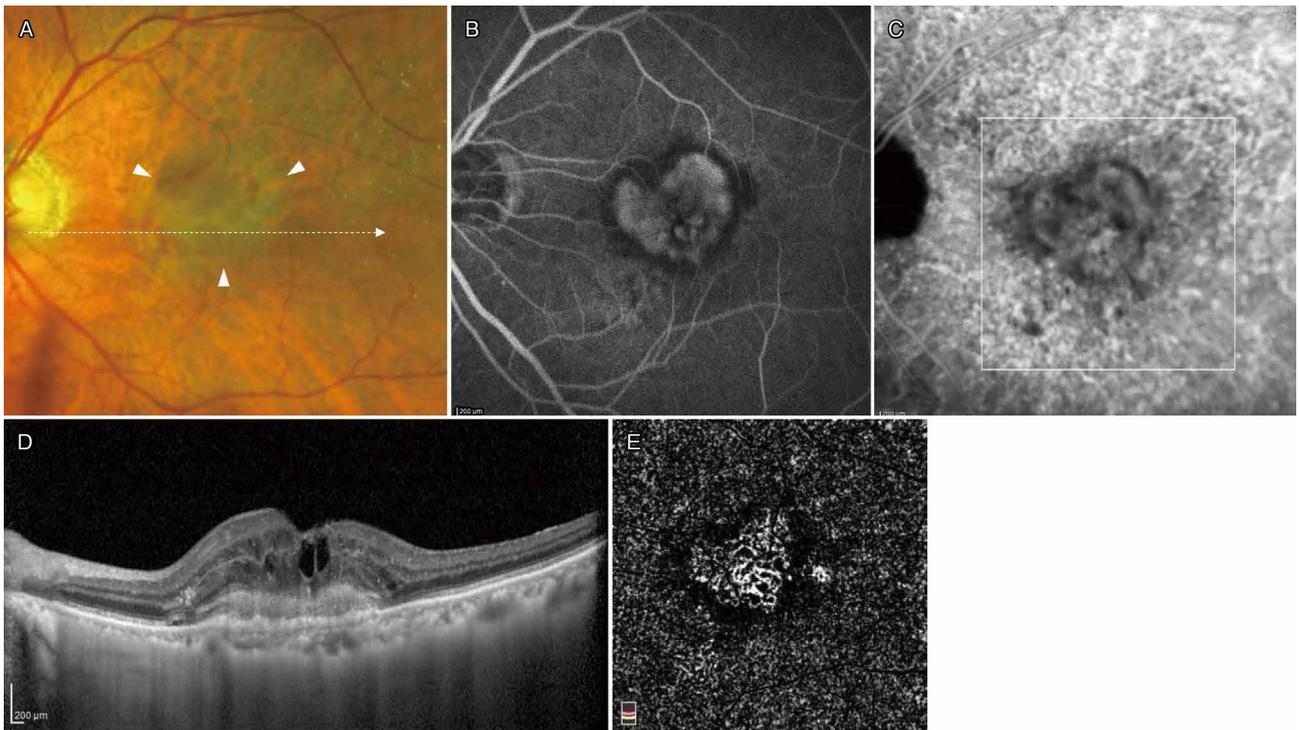


図 6 2型 MNV.

- A : 眼底写真で出血とフィブリンの析出を示す灰白色隆起物(矢頭)がみられる。  
 B, C : FA の早期(B)および ICGA の後期(C)で MNV の過蛍光がみられる。  
 D : A の破線矢印で示す部位の OCT で網膜下高輝度物質がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。  
 E : C における白四角範囲の OCTA では、網膜外層から脈絡毛細血管板までの *en face* 像で MNV が描出される。

OCT で確認するほうが容易である(図 12)。FA では、蛍光色素が嚢胞内に貯留するだけで著明な蛍光漏出は認めない。また網膜外層の萎縮や線維性瘢痕を伴っていることが多く、嚢胞様黄斑浮腫とは区別する。嚢胞様黄斑変性に伴う嚢胞腔は、疾患活動性の評価には用いない。嚢胞腔は治療によって消退しないことも多く、消退したとしても視力回復は難しい。

## Ⅶ 治療と管理

本ガイドラインが推奨する治療と管理のフローチャートを図 1 に示す。現在報告されている数々のエビデンスの中から多施設前向き研究を中心に、より日本人の新生血管型 AMD に適した治療指針となるよう、また個々の症例に合わせて治療法を選択できるように作成した。以下に各治療と管理について解説する。

### 1. ライフスタイルの指導

#### 1) 禁 煙

喫煙習慣は修正可能な危険因子であり、喫煙患者に対しては積極的に禁煙指導を行うことが勧められる。日本人の疫学研究である Funagata study<sup>30)</sup>, Hisayama study<sup>31)</sup>, Nagahama study<sup>32)</sup>のいずれにおいても、喫煙と AMD の関連が報告されている。特に 9 年間の追跡調査を行った Hisayama study では喫煙習慣により後期 AMD の発症が

4 倍に増加すると報告された。

#### 2) 食生活の改善

長鎖オメガ 3 多価不飽和脂肪酸、ミネラル(亜鉛、銅など)、ビタミン C、ビタミン E、抗酸化カロテノイド( $\beta$ カロテンやルテイン、ゼアキサンチンなど)を多く含み、飽和脂肪酸もしくは一価不飽和脂肪酸が少ない食事の摂取により、AMD 未発症から発症のリスク、もしくは中期 AMD から後期 AMD への進行リスクが減少すると報告されている<sup>33)34)</sup>。長鎖オメガ 3 多価不飽和脂肪酸は魚に豊富に含まれる。また果物や野菜(特に緑黄色野菜)は、抗酸化ビタミンであるビタミン C や抗酸化カロテノイドなどの抗酸化物質を多く含有する。飽和脂肪酸もしくは一価不飽和脂肪酸の摂取を控え、魚や果物、野菜を多く摂取する食生活は、すべての段階の AMD 患者に対し推奨してもよいと考えられる<sup>35)</sup>。ただし、日本人を対象にした AMD の栄養疫学研究が少ないため、欧米で報告された結果が日本人に対して当てはまらない可能性もある。

#### 3) サプリメント

米国で行われた AREDS では、AREDS 分類の intermediate AMD (多数の中型ドルーゼンまたは 1 個以上の大型ドルーゼン、または中心窩外の GA のある眼)もしくはすでに僚眼に late AMD を発症している眼において、抗酸化ビタミン、 $\beta$ カロテン、亜鉛のサプリメントの摂取

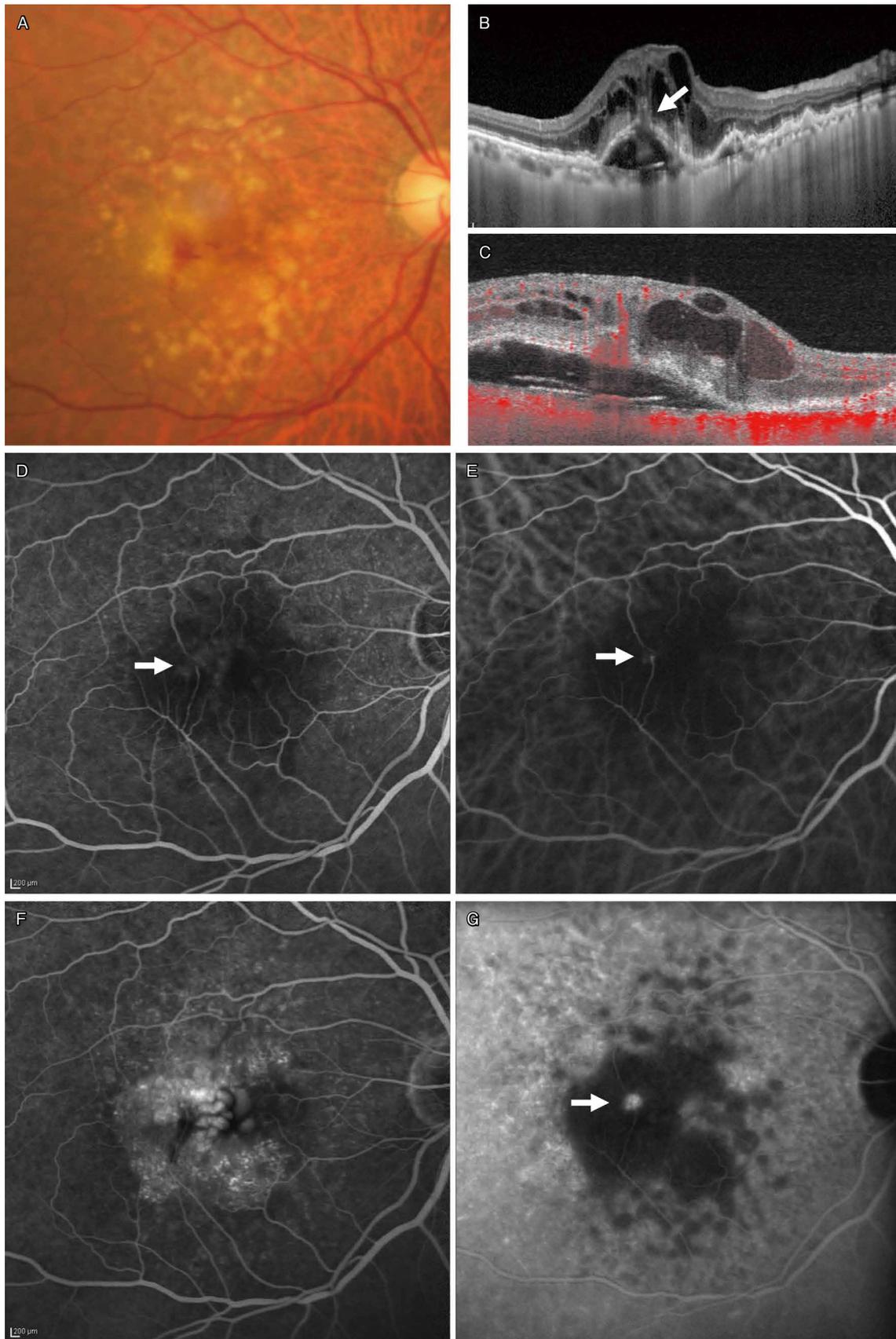


図 7 3型 MNV.

- A : 眼底写真で軟性ドレーゼンと網膜内出血がみられる。
- B : OCT で嚢胞様黄斑浮腫と bump sign (矢印) を伴う漿液性 PED がみられる。
- C : OCTA では網膜表層から bump sign までの連続する血流シグナル(赤)がみられ、網膜内新生血管があると判断する。
- D, E : FA (D) および ICGA (E) の早期で網膜表層の血管吻合と点状の過蛍光(矢印)がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。
- F, G : 後期には FA (F) で旺盛な蛍光漏出と ICGA (G) で hot spot (矢印) がみられる。スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ 。

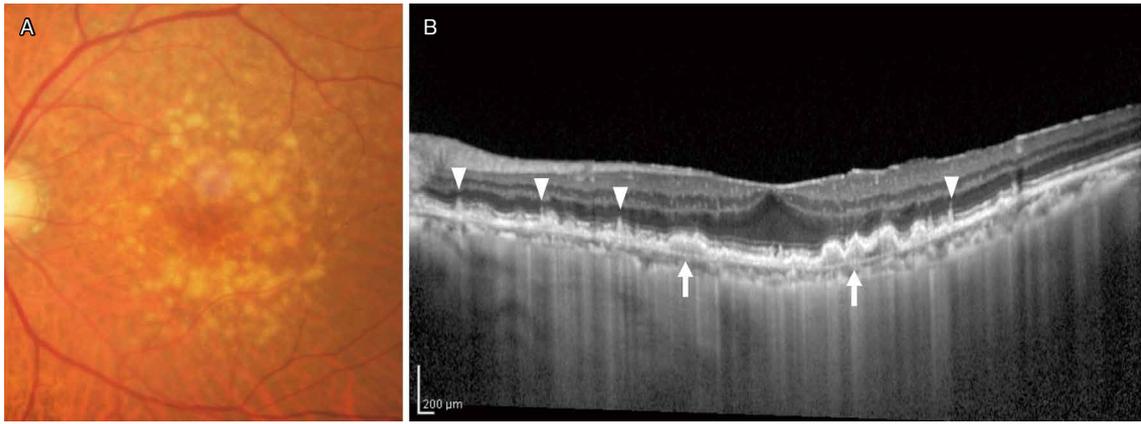


図 8 ドルーゼン.

A : ドルーゼンが多発する眼底写真.

B : OCTで大型の軟性ドルーゼン(矢印)と網膜下ドルーゼン様沈着物(矢頭)がみられる. スケールバー=200  $\mu\text{m}$ .



図 9 パキコロイド新生血管症.

A : 眼底写真では漿液性網膜剥離がみられる. 眼底紋理は減少している.

B : OCTにて拡張した脈絡膜大血管の拡張と脈絡膜内層の菲薄化, 網膜下液, double layer signを伴う丈の低いRPEの隆起がみられる. スケールバー=200  $\mu\text{m}$ .

C : OCTのen face像で拡張した脈絡膜大血管がみられる.

D : ICGAの中期で脈絡膜血管透過性亢進がみられるが, MNVの判定は困難である. スケールバー=200  $\mu\text{m}$ .

E : Dにおける白四角範囲のOCTAのen face像(RPEから脈絡毛細血管板までの層を含む)でMNV(矢印)が描出される.

によりlate AMDへの進行が抑制できたと報告された<sup>36)</sup>. 喫煙者における $\beta$ カロテンの摂取は肺癌のリスクを上昇させることから, その後行われたAREDS2では $\beta$ カロテ

ンをルテイン/ゼアキサンチンへ変更, 亜鉛過剰症への懸念から酸化亜鉛の含有量を80 mgから25 mgへ変更し, その予防効果に差がないことが示された<sup>37)38)</sup>(表3). サ

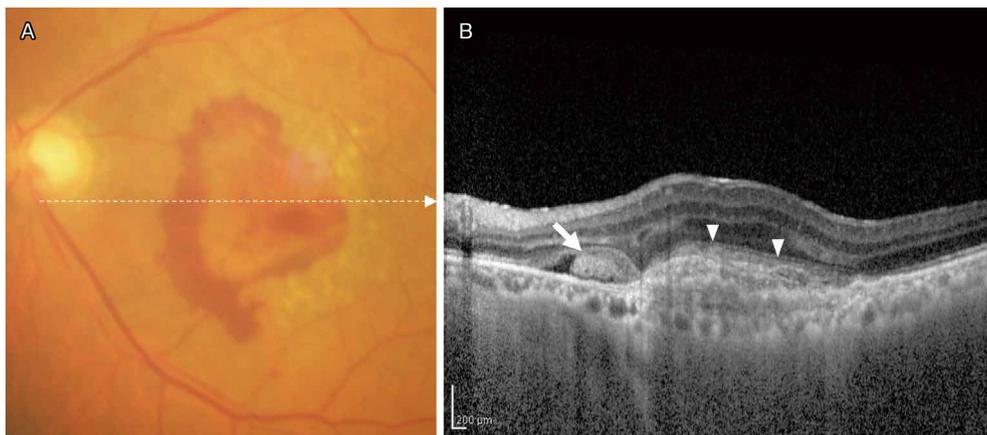


図 10 2型 MNV.

A : 眼底写真で網膜下出血とフィブリンの析出を示す灰白色隆起物がみられる。  
 B : A の破線矢印で示した部位の OCT では、網膜下出血(矢印)とフィブリンおよび MNV(矢頭)がいずれも網膜下高輝度物質として観察される。スケールバー=200 μm.

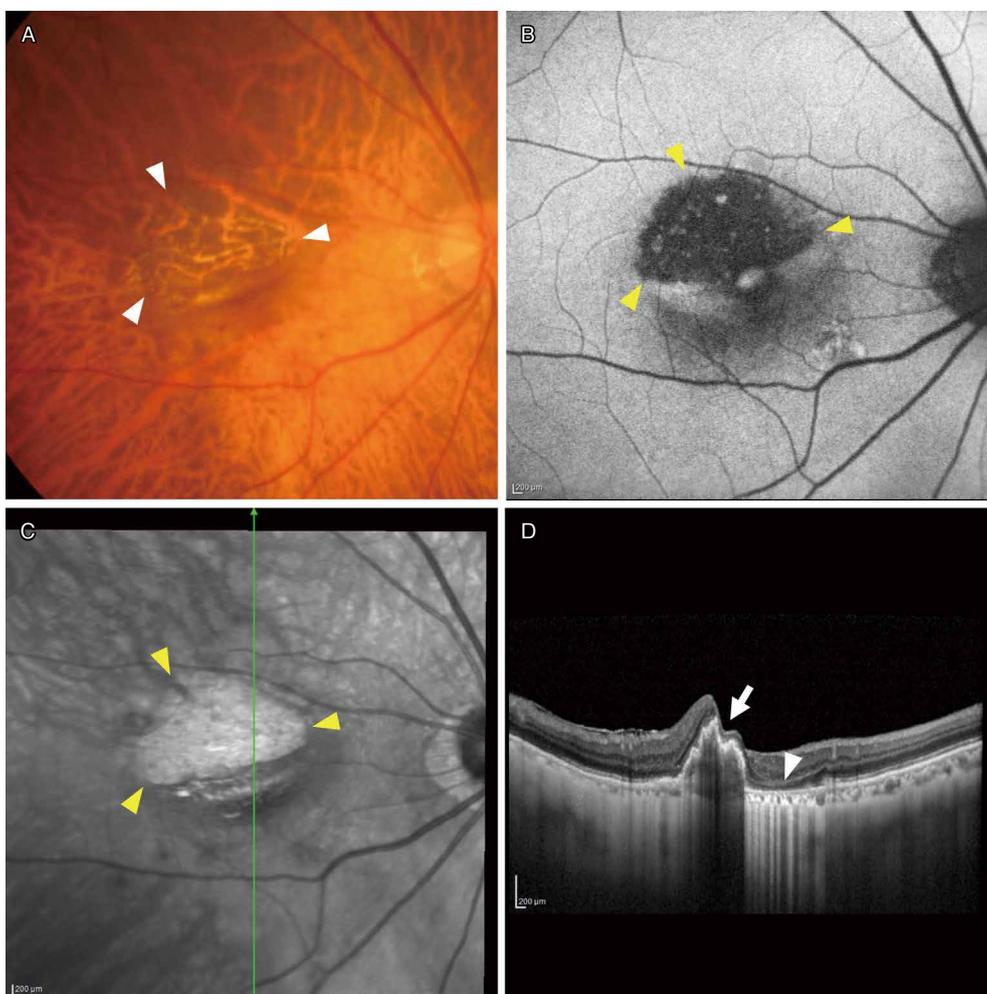


図 11 RPE 裂孔.

A : 眼底写真で RPE の欠損部位の脈絡膜が透見できる(矢頭).  
 B : 眼底自発蛍光では RPE の欠損部位は低蛍光(矢頭)となる。スケールバー=200 μm.  
 C : 近赤外線画像で RPE 裂孔部位は高輝度領域(矢頭)として描出される。スケールバー=200 μm.  
 D : C の緑矢印で示した部位の OCT では、RPE の収縮(rolling, 矢印)と RPE の欠損(矢頭)がみられる。スケールバー=200 μm.

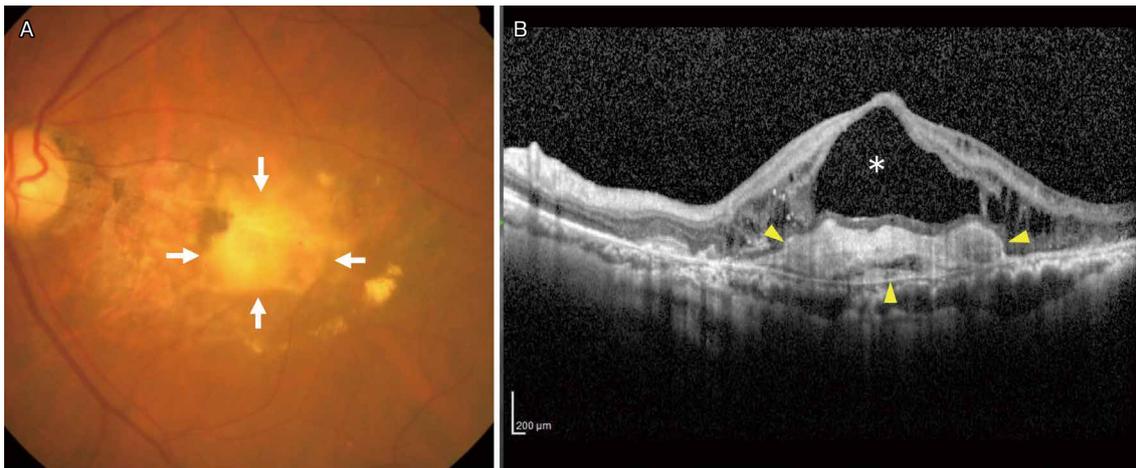


図 12 嚢胞様黄斑変性を伴う線維性瘢痕。

A：眼底写真では白色～黄白色の線維性瘢痕(矢印)がみられる。

B：OCTでは線維性瘢痕を示す網膜下の高輝度領域(矢頭)と網膜内の嚢胞腔(\*)がみられる。スケールバー=200 μm。

プリメントの内服による early AMD から intermediate AMD への進行抑制効果は示されていない。また、ビタミンや亜鉛の過剰摂取には副作用もあるため、他のサプリメントと同時に服用する際は注意が必要である。

サプリメントに関するこれらの研究は海外におけるものであり、日本人で検証されているわけではない。ただし日本人の小規模研究において、新生血管型 AMD への進行リスクは、サプリメント摂取者よりサプリメント非摂取者のほうが高いと報告されている<sup>39)</sup>。

## 2. 治療

### 1) 抗 VEGF 薬硝子体内注射

硝子体内注射の手法および治療前後の管理、合併症については、2016年に発表された「黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン」<sup>40)</sup>を参照されたい。

#### ① 薬剤の種類

新生血管型 AMD に対する治療の第一選択は抗 VEGF 薬硝子体内注射である<sup>41)</sup>。現在本邦で新生血管型 AMD に使用できる抗 VEGF 薬は、ラニビズマブ(ルセンティス<sup>®</sup>、ラニビズマブ BS<sup>®</sup>)、アフリベルセプト(アイリニア<sup>®</sup>)、プロルシズマブ(ベオピュ<sup>®</sup>)、VEGF と angiopoietin-2 に対する抗体製剤のファリシマブ(バビースモ<sup>®</sup>)である。表 4 に示す各薬剤の代表的な臨床試験(MARINA study<sup>42)</sup>、ANCHOR study<sup>43)</sup>、VIEW 1/2 study<sup>44)</sup>、HAWK/HARRIER study<sup>45)</sup>、TENAYA/LUCERNE study<sup>46)</sup>にて、いずれの薬剤も視力の改善が示された。抗 VEGF 薬に起因する眼内炎症はすべての薬剤でみられるが、プロルシズマブ投与後には網膜血管炎および網膜血管閉塞を含む眼内炎症が多いという報告があるため、使用する際には眼内炎症の早期発見を心がけて対応すべきである<sup>47)48)</sup>。

各薬剤におけるどの臨床試験でも、新生血管型 AMD のサブタイプによらず抗 VEGF 薬の硝子体内注射の視力

改善への有効性が示されている(図 13)。日本人を含むアジア人に多い PCV を対象とした臨床試験も実施されており、アフリベルセプトやプロルシズマブについては良好な治療成績が報告されている<sup>47)49)</sup>。

#### ② 投与方法

抗 VEGF 薬治療における導入期とは、1 か月ごとに 1 回、通常連続 3 回(薬剤によっては 4 回)の投与を行うことで視力の改善を図る時期のことをいう。維持期とはその後の視力の安定化を図る時期を指す。

維持期の投与方法は、臨床試験では主に投与間隔を固定する固定投与方法が用いられてきた。実臨床では、毎月経過観察を行い、疾患活動性がみられれば投与を行う必要時投与方法(*pro re nata*: PRN)が用いられるようになった。しかし、ラニビズマブ導入期後の PRN 治療は、ラニビズマブの毎月投与と比較し 2 年で視力が低下することが CATT study や HARBOR study で示された<sup>50)51)</sup>。実臨床における長期的な PRN 治療でも、改善した視力を維持できずに悪化することが報告されている<sup>52)53)</sup>。一方、導入期後に、疾患活動性に応じて投与間隔を調整する treat-and-extend 投与方法では、ラニビズマブの毎月投与と同程度の視力改善と維持の効果があることが TREX-AMD study で報告された<sup>54)</sup>。日本人の新生血管型 AMD に対して、2 週ごともしくは 4 週ごと調整の treat-and-extend 投与方法によるアフリベルセプトの治療成績を比較した ALTAIR study では、どちらの群においても、視力および網膜厚改善への効果が 96 週でも認められたと報告されている<sup>55)</sup>。システマティックレビューおよびメタ解析の結果でも、treat-and-extend 投与方法は、固定投与方法と比較し 2 年間同等の視力改善が得られること、PRN 投与方法より投与回数は多いが有意に良好な視力成績であることが示されている<sup>56)</sup>。ただし treat-and-extend 投与方法をいつまで継続するかについては一定の見解はない。維持期の投与方法

については、患者の社会的状況や僚眼の状態なども考慮して、臨機応変に選択していくことが望ましい。

③ 治療中の疾患活動性の評価

前述のとおり、新生血管型 AMD における疾患活動性とは、MNV から滲出性変化(fluid やフィブリン、出血など)が生じることである。活動性の評価は非侵襲的に施行できる OCT を用いて、MNV 周囲の fluid の貯留、すなわち IRF、SRF、sub-RPE fluid として捉えることができる。また、網膜下のフィブリンや出血を含む滲出は SHRM として捉えられる。MNV の疾患活動性が高い部位、特に PCV のポリープ状病巣や3型 MNV の網膜内新生血管は必ずしも中心窩に生じるわけではないため、黄斑、もしくは病変全体をスキャンし fluid および SHRM などを正確に評価することが勧められる。

④ 抗 VEGF 薬の切り替え

抗 VEGF 薬治療中、効果が乏しい場合(治療抵抗例)や効果が減弱した場合(耐性の獲得)は、他の薬剤への切り替えが有効なことがある。治療負担を考慮して、薬剤の切り替えを検討することもある。

⑤ 末期 AMD の治療

AMD が進行すると線維性瘢痕、嚢胞様黄斑変性、萎

縮性変化を伴うことがある(図 12)。著しく視力が低下した症例や、疾患活動性の乏しい線維性瘢痕や萎縮に伴う嚢胞様黄斑変性は積極的な治療適応とはならず、経過観察を考慮する。

2) 光線力学的療法(PDT)

現在、新生血管型 AMD に対して PDT を行う際は、安全性および視力改善の点から抗 VEGF 薬を併用することが推奨されている<sup>57)~60)</sup>。抗 VEGF 薬併用 PDT は、現在も PCV に対する治療選択肢の一つである<sup>60)</sup>(図 14)。PNV に対し脈絡膜血管透過性充進部位を標的とした PDT が試みられているが、長期的な効果や適応に関してはさらなる議論が必要である。抗 VEGF 薬に抵抗する新生血管型 AMD には、PDT 併用を考慮してもよい。

長期的には PDT は黄斑萎縮を増悪させる可能性があるため、治療前に脈絡膜が薄い、もしくはすでに黄斑萎縮がある症例は避けることが望ましい。特に 3 型 MNV に対する PDT は、現在では推奨されない。

PDT の施行には、眼科 PDT 認定医の取得が必要である。

3) その他の治療

① レーザー光凝固

2 型 MNV もしくは PCV に対し、2 型 MNV 全体、PCV の場合はポリープ状病巣および異常血管網を含む MNV 全病変をレーザー光凝固することで滲出性変化が抑制されると報告された<sup>61)62)</sup>。しかし、レーザー光凝固は網膜外層および RPE を不可逆的に障害するため、中心窩に近い MNV の治療には適さない。

② 血腫移動術

新生血管型 AMD は、大量の黄斑下出血を生じて急激な視力低下を来すことがある(図 5)。黄斑下出血により

表 3 Age-Related Eye Disease study (AREDS)2 で使用されたサプリメント

成分	1 日摂取量
ビタミン C	500 mg
ビタミン E	400 IU
ルテイン/ゼアキサンチン	10 mg/2 mg
酸化亜鉛	25 mg
酸化銅	2 mg

表 4 各薬剤と臨床試験

薬剤名	臨床試験	観察期間	結果
ラニズマブ	MARINA study	24 か月	15 文字未満の視力悪化の割合は、sham 群 62%、ラニズマブ毎月投与群 95% Sham 群は 14.9 文字視力低下、ラニズマブ群では 6.6 文字の視力改善
	ANCHOR study	12 か月	15 文字未満の視力悪化の割合は PDT 群で 64.3%、ラニズマブ毎月投与群で 96% PDT 群は 9.5 文字視力低下、ラニズマブ群では 11.3 文字の視力改善
アフリベルセプト	VIEW 1/2 study	52 週	アフリベルセプト 3 回導入+8 週ごと投与で、ラニズマブ毎月投与と比較し視力維持の割合において非劣性
プロルシズマブ	HAWK/HARRIER study	48 週	プロルシズマブ 3 回導入+8/12 週ごと投与で、アフリベルセプト 3 回導入+8 週ごと投与と比較し視力改善量で非劣性 アフリベルセプト群と比較しプロルシズマブ群で有意に中心網膜厚が減少
ファリシマブ	TENAYA/LUCERNE study	48 週	ファリシマブ 4 回導入+8/12/16 週ごと投与で、アフリベルセプト 3 回導入+8 週ごと投与と比較し視力改善量で非劣性

文字数は Early Treatment Diabetic Retinopathy study (ETDRS) 視力表による。

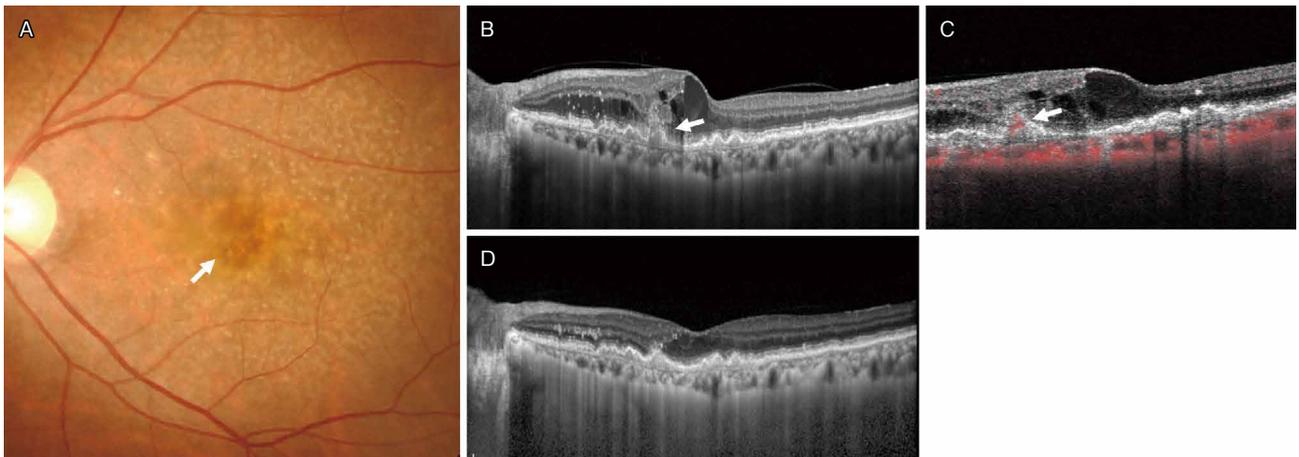


図 13 抗 VEGF 薬を投与した 3 型 MNV.

- A : 治療前の眼底写真で点状の網膜内出血(矢印)がみられる。  
 B : OCT で網膜浮腫と RPE の破綻(矢印)がみられる。  
 C : B と同部位の OCTA では、網膜内から RPE の破綻部位に網膜内新生血管の血流を示すシグナル(赤)がみられる(矢印)。  
 D : 抗 VEGF 薬投与後 1 か月で網膜浮腫は消失した。

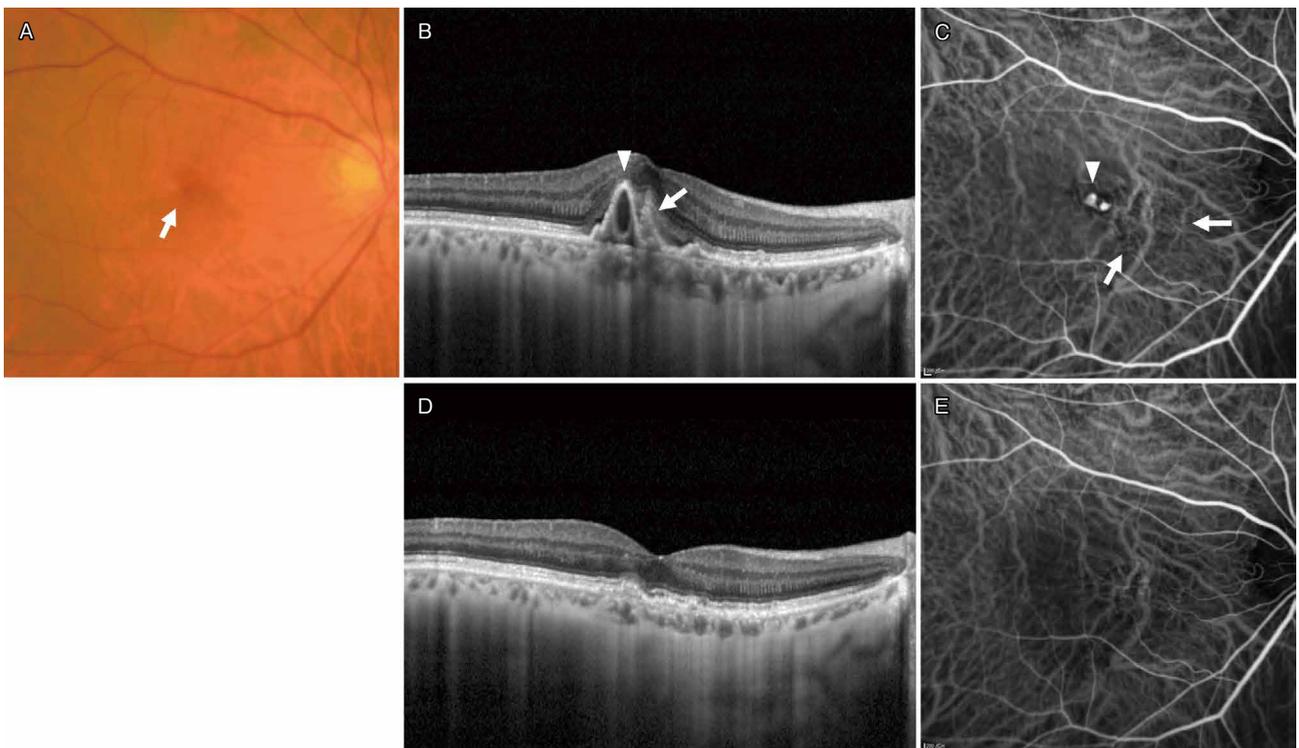


図 14 抗 VEGF 薬併用 PDT にてポリプ状病巣の閉塞が得られた PCV.

- A : 治療前の眼底写真で中心窩に橙赤色病変(矢印)がみられる。  
 B : 治療前の OCT で網膜下高輝度物質(矢印)と内部に低反射腔を伴う急峻な RPE の隆起(矢頭)がみられる。  
 C : ICGA では 1 型 MNV (矢印)と瘤状のポリプ状病巣(矢頭)がみられる。スケールバー=200  $\mu\text{m}$ 。  
 D, E : 抗 VEGF 薬併用 PDT 後, OCT で急峻な RPE 隆起の消失(D)と, ICGA でポリプ状病巣の消失が確認できる(E)。スケールバー=200  $\mu\text{m}$ 。

網膜外層が損傷されることで、視力低下は不可逆的となる。ただし発症早期であれば、黄斑下血腫の移動にて視力の改善が得られることがある(図 15)。黄斑下血腫の移動には硝子体内気体注入術、もしくは硝子体切除術が行

われる<sup>63)64)</sup>。その際、抗 VEGF 薬硝子体内注射や組織プラスミノゲン活性化因子(tissue plasminogen activator : tPA) (適応外使用)を併用することもあるが、適応に対してはさらなる議論が必要である(Heriot WJ : Intravitreal

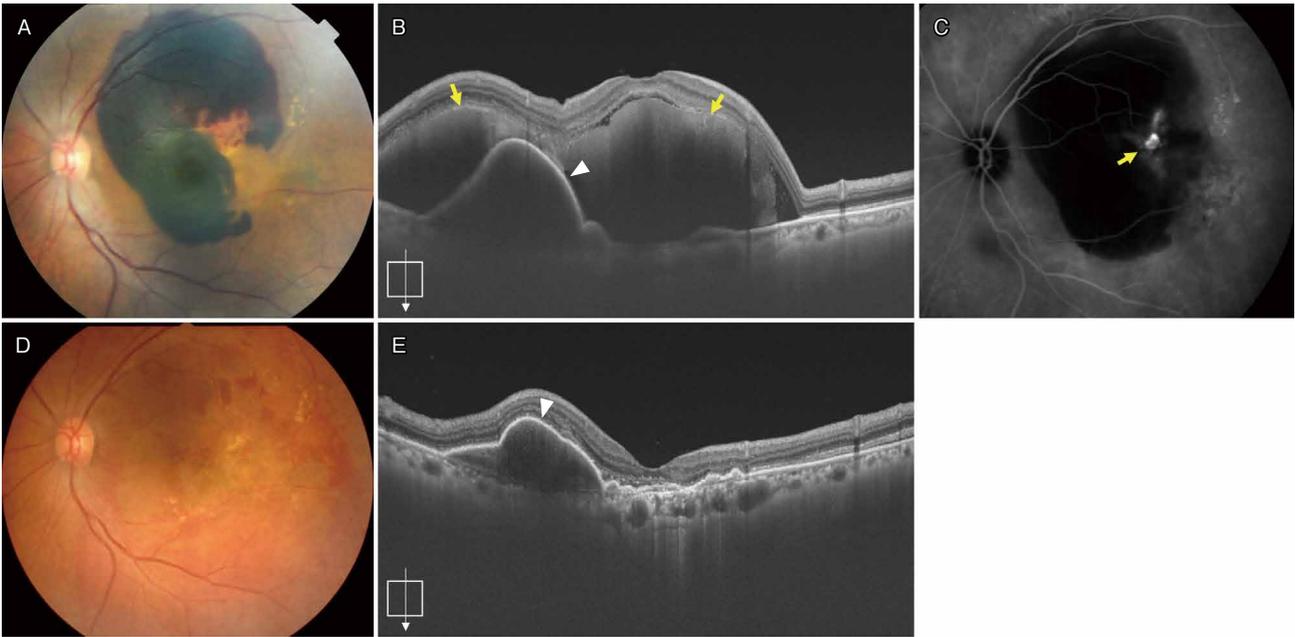


図 15 硝子体内気体注入術による黄斑下血腫の移動。

- A：眼底写真で大量の網膜下出血がみられる。
- B：OCTにて高輝度の網膜下出血(矢印)とPED(矢頭)がみられる。
- C：ICGAではポリープ状病巣を示す瘤状の過蛍光(矢印)がみられるが、出血による蛍光ブロックによりMNVの全体像は不明である。
- D：硝子体内気体注入術により黄斑下出血は黄斑から移動した。
- E：OCTにてPED(矢頭)は残存するが黄斑下出血の消失が確認できる。

gas and tPA : an outpatient procedure for submacular hemorrhage. Vail Vitrectomy Meeting 1996, Vail, 1996)<sup>65)66)</sup>。

③ トリアムシノロンアセトニド Tenon 嚢下注射

新生血管型 AMD 治療に伴う眼内炎症に対し、トリアムシノロンアセトニド Tenon 嚢下注射を施行する場合があります<sup>67)68)</sup>。

3. 長期管理とロービジョンケア

現時点で新生血管型 AMD の完治は不可能であり、適切な治療と長期管理を行わないと不可逆的な視力低下を容易に引き起こす。MNV の活動性が一時的に落ち着いていても長期経過で再発すること、滲出を繰り返すことで萎縮性変化や線維性瘢痕を合併し視力が著しく低下すること、僚眼にも MNV が高率に生じることなどを念頭に、管理を行う必要がある。一方で、病状や患者負担を考慮し、患者と共に持続可能な管理方法を選択することが求められる。高度な視機能低下を来した患者に対しては、積極的にロービジョンケアを行うことが勧められる<sup>11)</sup>。

VIII おわりに

新生血管型 AMD の診断基準・治療指針に関する新たなガイドラインを作成した。今回の診療ガイドラインはあくまで現時点における知見と眼科検査技術、治療法に基づいて作成されたものであり、将来追加あるいは変更される可能性があることを付記しておく。

文 献

- 1) 眼科 PDT 研究会：加齢黄斑変性症に対する光線力学的療法のガイドライン。日眼会誌 108：234-236, 2004.
- 2) 日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会：ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準。日眼会誌 109：417-427, 2005.
- 3) 高橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 湯澤美都子；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 112：1076-1084, 2008.
- 4) 高橋寛二, 小椋祐一郎, 石橋達朗, 白神史雄, 湯澤美都子；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治療指針作成ワーキンググループ：加齢黄斑変性の治療指針。日眼会誌 116：1150-1155, 2012.
- 5) 高橋寛二, 白神史雄, 石田 晋, 瓶井資弘, 柳靖雄, 吉村長久, 他；厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班萎縮型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ：萎縮型加齢黄斑変性の診断基準。日眼会誌 119：671-677, 2015.
- 6) Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB : Pachycho-roid pigment epitheliopathy. Retina 33 : 1659-1672, 2013.
- 7) Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al : Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular

- degeneration data : consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 127 : 616–636, 2020.
- 8) **Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al** : Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT : classification of atrophy report 3. *Ophthalmology* 125 : 537–548, 2018.
  - 9) **Age-Related Eye Disease Study Research Group** : Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study : age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 107 : 2224–2232, 2000.
  - 10) **Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al ; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee** : Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120 : 844–851, 2013.
  - 11) **Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al** : Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 127 : P1–P65, 2020.
  - 12) **Spaide RF, Ooto S, Curcio CA** : Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Surv Ophthalmol* 63 : 782–815, 2018.
  - 13) **Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K** : Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 144 : 15–22, 2007.
  - 14) **Tsujikawa A, Akagi-Kurashige Y, Yuzawa M, Ishibashi T, Nakanishi H, Nakatani E, et al ; AMD2000 Study Group** : Baseline data from a multicenter, 5-year, prospective cohort study of Japanese age-related macular degeneration : an AMD2000 report. *Jpn J Ophthalmol* 62 : 127–136, 2018.
  - 15) **Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB** : Pachychoroid disease. *Eye (Lond)* 33 : 14–33, 2019.
  - 16) **Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF** : Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 29 : 1469–1473, 2009.
  - 17) **Pang CE, Freund KB** : Pachychoroid neovascuopathy. *Retina* 35 : 1–9, 2015.
  - 18) **Hosoda Y, Miyake M, Yamashiro K, Ooto S, Takahashi A, Oishi A, et al** : Deep phenotype unsupervised machine learning revealed the significance of pachychoroid features in etiology and visual prognosis of age-related macular degeneration. *Sci Rep* 10 : 18423, 2020.
  - 19) **Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Kishi S, Akiyama H** : Clinical characteristics and pachychoroid incidence in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 12 : 4492, 2022.
  - 20) **Takahashi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Oishi A, Miyata M, et al** : Pachychoroid geographic atrophy : clinical and genetic characteristics. *Ophthalmol Retina* 2 : 295–305, 2018.
  - 21) **Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al** : A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 48 : 134–143, 2016.
  - 22) **Cheng CY, Yamashiro K, Chen LJ, Ahn J, Huang L, Huang L, et al** : New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. *Nat Commun* 6 : 6063, 2015.
  - 23) **Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A** : Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 121 : 1067–1072, 2014.
  - 24) **Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, Tabara Y, Ahn J, Woo SJ, et al ; Nagahama Study Group** : *CFH* and *VIPR2* as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 115 : 6261–6266, 2018.
  - 25) **Hosoda Y, Yamashiro K, Miyake M, Ooto S, Oishi A, Miyata M, et al** : Predictive genes for the prognosis of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina* 3 : 985–992, 2019.
  - 26) **Tamura H, Tsujikawa A, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Nakata I, Nakanishi H, et al** : Association of *ARMS2* genotype with bilateral involvement of exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 154 : 542–548, 2012.
  - 27) **Miyake M, Yamashiro K, Tamura H, Kumagai K, Saito M, Sugahara-Kuroda M, et al** : The contribution of genetic architecture to the 10-year incidence of age-related macular degeneration in the fellow eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 5353–5361, 2015.
  - 28) **Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE** : Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 114 : 253–262, 2007.
  - 29) **Sato T, Kishi S, Watanabe GJ, Matsumoto H, Mukai R** : Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 27 : 589–594, 2007.
  - 30) **Kawasaki R, Wang JJ, Ji G, Taylor B, Oizumi T, Daimon M, et al** : Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population : the Funagata Study. *Ophthalmology* 115 : 1376–1381, 2008.
  - 31) **Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al** : Nine-year incidence

- and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology* 116 : 2135-2140, 2009.
- 32) Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Tsujikawa A, et al ; Nagahama Cohort Research Group : Prevalence and characteristics of age-related macular degeneration in the Japanese population : the Nagahama study. *Am J Ophthalmol* 156 : 1002-1009, 2013.
  - 33) van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al : Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 294 : 3101-3107, 2005.
  - 34) Agrón E, Mares J, Clemons TE, Swaroop A, Chew EY, Keenan TDL ; AREDS and AREDS2 Research Groups : Dietary nutrient intake and progression to late age-related macular degeneration in the age-related eye disease studies 1 and 2. *Ophthalmology* 128 : 425-442, 2021.
  - 35) Jager RD, Mieler WF, Miller JW : Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 358 : 2606-2617, 2008.
  - 36) 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* 119 : 1417-1436, 2001.
  - 37) Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group : Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration : the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 309 : 2005-2015, 2013.
  - 38) Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, et al ; AREDS2 Research Group : Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and  $\omega$ -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression : AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmol* 140 : 692-698, 2022.
  - 39) Oshima Y, Shinjima A, Sawa M, Mori R, Sekiryu T, Kato A, et al : Progression of age-related macular degeneration in eyes with abnormal fundus autofluorescence in a Japanese population : JFAM study report 3. *PLoS One* 17 : e0264703, 2022.
  - 40) 小椋祐一郎, 高橋寛二, 飯田知弘 ; 日本網膜硝子体学会硝子体注射ガイドライン作成委員会 : 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン. *日眼会誌* 120 : 87-90, 2016.
  - 41) Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS : Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 8 : CD005139, 2014.
  - 42) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al ; MARINA Study Group : Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1419-1431, 2006.
  - 43) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al ; ANCHOR Study Group : Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1432-1444, 2006.
  - 44) Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al ; VIEW 1 and VIEW 2 Study Group : Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119 : 2537-2548, 2012.
  - 45) Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al ; HAWK and HARRIER Study Investigators : HAWK and HARRIER : phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 127 : 72-84, 2020.
  - 46) Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al ; TENAYA and LUCERNE Investigators : Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE) : two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 399 : 729-740, 2022.
  - 47) Ogura Y, Jaffe GJ, Cheung CMG, Kokame GT, Iida T, Takahashi K, et al : Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese participants of HAWK. *Br J Ophthalmol* 106 : 994-999, 2022.
  - 48) Singer M, Albin TA, Seres A, Baumal CR, Parikh S, Gale R, et al : Clinical characteristics and outcomes of eyes with intraocular inflammation after brolucizumab : post hoc analysis of HAWK and HARRIER. *Ophthalmol Retina* 6 : 97-108, 2022.
  - 49) Lee WK, Iida T, Ogura Y, Chen SJ, Wong TY, Mitchell P, et al ; PLANET Investigators : Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET Study : a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 136 : 786-793, 2018.
  - 50) Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group ; Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al : Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration : two-year results. *Ophthalmology* 119 : 1388-1398, 2012.
  - 51) Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al ; HARBOR Study Group : Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*

- 120 : 1046-1056, 2013.
- 52) **Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K ; SEVEN-UP Study Group** : Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON : a multi-center cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 120 : 2292-2299, 2013.
- 53) **Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group ; Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al** : Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration : the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 123 : 1751-1761, 2016.
- 54) **Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, et al ; TREX-AMD Study Group** : Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration 2-year results of the TREX-AMD Study. *Ophthalmol Retina* 1 : 314-321, 2017.
- 55) **Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y ; ALTAIR Investigators** : Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration : 52- and 96-week findings from ALTAIR : a randomized controlled trial. *Adv Ther* 37 : 1173-1187, 2020.
- 56) **Rosenberg D, Deonarain DM, Gould J, Sothivannan A, Phillips MR, Sarohia GS, et al** : Efficacy, safety, and treatment burden of treat-and-extend versus alternative anti-VEGF regimens for nAMD : a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 37 : 6-16, 2023.
- 57) **Hirami Y, Tsujikawa A, Otani A, Yodoi Y, Aikawa H, Mandai M, et al** : Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 27 : 335-341, 2007.
- 58) **Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y, et al** : One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 115 : 141-146, 2008.
- 59) **Gomi F, Oshima Y, Mori R, Kano M, Saito M, Yamashita A, et al ; Fujisan Study Group** : Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy : the Fujisan Study. *Retina* 35 : 1569-1576, 2015.
- 60) **Koh A, Lai TYY, Takahashi K, Wong TY, Chen LJ, Ruamviboonsuk P, et al ; EVEREST II study group** : Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy : a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 135 : 1206-1213, 2017.
- 61) **Macular Photocoagulation Study Group** : Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 109 : 1109-1114, 1991.
- 62) **Yuzawa M, Mori R, Haruyama M** : A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 379-384, 2003.
- 63) **Ohji M, Saito Y, Hayashi A, Lewis JM, Tano Y** : Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 116 : 1326-1332, 1998.
- 64) **Hauptert CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, et al** : Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 131 : 208-215, 2001.
- 65) **Kimura S, Morizane Y, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, Doi S, et al** : Submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy treated by vitrectomy and subretinal tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 159 : 683-689, 2015.
- 66) **Kitagawa Y, Shimada H, Mori R, Tanaka K, Yuzawa M** : Intravitreal tissue plasminogen activator, ranibizumab, and gas injection for submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 123 : 1278-1286, 2016.
- 67) **Becerra EM, Morescalchi F, Gandolfo F, Danzi P, Nascimbeni G, Arcidiacono B, et al** : Clinical evidence of intravitreal triamcinolone acetonide in the management of age-related macular degeneration. *Curr Drug Targets* 12 : 149-172, 2011.
- 68) **Holz FG, Iida T, Maruko I, Sadda SR** : A consensus on risk mitigation for brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration : patient selection, evaluation, and treatment. *Retina* 42 : 1629-1637, 2022.