

眼科診療エクレール

Ophthalmic Examination
and Treatment

Explain

[シリーズ監修] 相原 一 ● 東京大学教授

[シリーズ編集] 園田康平 ● 九州大学教授

辻川明孝 ● 京都大学教授

堀 裕一 ● 東邦大学教授

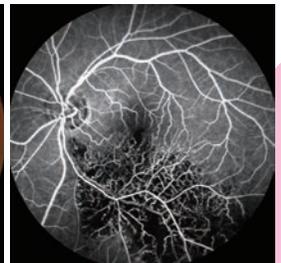
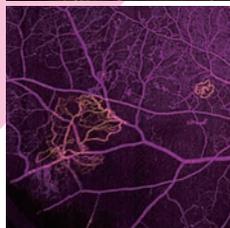
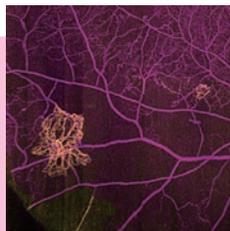
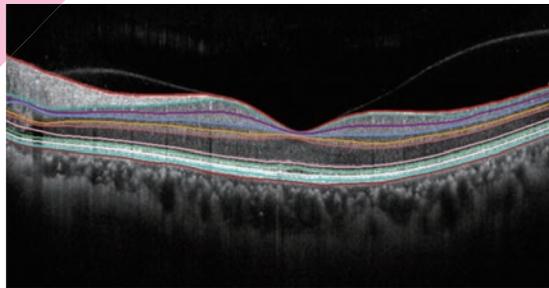
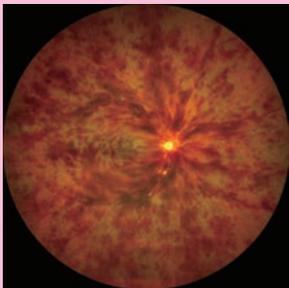
[編集]

辻川明孝 ● 京都大学教授

6

最新 /
網膜循環疾患
コンプリートガイド

— 所見・検査, 疾患と診断・治療のすべて —



序

長年、網膜循環疾患の病態評価は視力検査、眼底検査、フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）が中心であった。しかし近年、急速に進歩した眼底画像検査によって、従来はよく分からなかった病態が次々と明らかにされ、病態理解に基づいた治療が行われるようになってきた。特に OCT の功績は極めて大きく、これまでの 2 次元の評価から、網膜の精細な 3 次元観察が可能となった。そして、OCT Angiography (OCTA) の導入も、病態理解に大きな進歩をもたらした。OCTA では網膜毛細血管網の各層を生体下で非侵襲的に描出することが可能となり、網膜毛細血管網や新生血管に関する新しい知見が次々と得られるようになった。当初、撮影は 3mm × 3mm の黄斑部の狭い範囲に限られていたが、技術革新によって、あっという間に眼底周辺部までの広範囲の網膜血管像が描出できるようになった。近い将来、OCTA が FA にとって代わる時期が来ることが予感される。

その一方で、網膜循環疾患の治療は長い間、網膜光凝固が中心であった。網膜無灌流領域に対する光凝固によって、硝子体出血や新生血管緑内障の予防が行われている。しかし、網膜循環疾患のもう一つの課題であった黄斑浮腫に対しては、格子状光凝固、硝子体手術、ステロイド、t-PA など様々な治療が行われてきたものの、決して満足のいく結果は得られなかった。そんな中で、抗 VEGF 薬の登場が黄斑浮腫診療を一変させたのは間違いない。ただ、抗 VEGF 薬は即効性があり、効果は劇的ではあるが、その反面で再発が課題でもある。OCT により網膜厚を繰り返し定量的に計測することが可能になったことで、現在行われているような PRN レジメンでの抗 VEGF 薬投与が普及するようになり、視力予後は格段に改善している。

本書では、経験豊富なエキスパートの先生方に、網膜循環疾患の所見・検査、疾患と診断・治療について、最新のエビデンスに基づいて、網羅的にご解説をお願いした。ご執筆くださった先生方に、厚く御礼を申し上げる。

近年の眼底画像検査の進歩によって網膜循環疾患の病態理解が深まり、新たな評価が可能となった結果、マネジメントは大きく変化した。新規薬剤の登場によって、治療方法も様変わりした。しかし、かつて FA がゴールドスタンダードであった時代の BVO study や CVO study の結果は、今でも重要な教訓として残されている。変化する臨床の場にあっても、これらの教訓を忘れることのないように願うものである。

2024 年 10 月

担当編集 辻川明孝

目次

Chapter 1 所見

1.1 正常	大音壮太郎	2
TOPICS 高解像度 OCTA で見る網膜毛細血管構造	5	
TOPICS OCTA の加算平均法を用いた脈絡膜毛細血管板イメージング	7	
1.2 出血	コンサルボ上田朋子	8
1.3 無灌流領域 (NPA)	村尾史子, 三田村佳典	12
TOPICS OCTA の画像解析から得られた毛細血管網の新知見	12	
1.4 網膜新生血管	坪井孝太郎	16
1.5 硬性白斑	荻野 顕	22
TOPICS 硬性白斑の超微細構造	26	
1.6 軟性白斑	松原 央	27
1.7 黄斑浮腫	本田 茂	30
1.8 retinal whitening	引地泰一	34
1.9 高血圧変化, 動脈硬化	張野正誉	37
1.10 disorganization of the retinal inner layers (DRIL)	村上智昭	40

Chapter 2 検査

2.1 フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA)	森 隆三郎	46
2.2 インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (ICGA)	稲垣美保, 安川 力	53
2.3 OCT (光干渉断層法)	松宮 亘	57
2.4 OCT angiography (OCTA)	加登本 伸	66
2.5 網膜撮影	平野隆雄	80
TOPICS 最近の話題—AI 眼底カメラ	85	
2.6 レーザードップラー	長岡泰司	86
2.7 レーザースペックルフローグラフィ (LSFG)	廣岡季里子, 石田 晋	89

2.8 AO-SLO (補償光学付き走査型レーザー検眼鏡)	中尾新太郎	96
--------------------------------------	-------	----

Chapter 3 疾患と診断

3.1 単純糖尿病網膜症 (DR)	福津佳苗, 野田航介	102
3.2 増殖糖尿病網膜症 (PDR)	岩瀬 剛	109
3.3 糖尿病黄斑浮腫 (DME)	森 雄貴	115
COLUMN DME の疫学	115	
TOPICS OCTA 所見と DME の関係をめぐる最近の研究	122	
3.4 未熟児網膜症 (ROP)	福嶋葉子	125
3.5 網膜動脈分枝閉塞症 (BRAO)	海保朋未, 馬場隆之	133
3.6 網膜中心動脈閉塞症 (CRAO)	佐藤大夢, 中澤 徹	138
3.7 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO)	長谷川泰司	148
3.8 網膜中心静脈閉塞症 (CRVO)	志村雅彦	156
3.9 parafoveal acute middle maculopathy (PAMM)	福山 尚	167
3.10 網膜細動脈瘤 (RAM)	木村修平	171
3.11 黄斑低形成	松下五佳	177
3.12 家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR)	近藤寛之	181
3.13 黄斑部毛細血管拡張症 (MacTel)	古泉英貴	187
TOPICS MacTel type 2 診療の最新動向	194	
3.14 網膜血管腫状増殖 (RAP), perifoveal exudative vascular anomalous complex (PEVAC)	橋谷 臨, 丸子一朗	196
COLUMN retinal capillary macroaneurysm	201	
3.15 Coats 病, Eales 病	齊藤千真, 秋山英雄	202
3.16 放射線網膜症	河野剛也	207
3.17 高血圧網膜症	西信良嗣	211
3.18 血液疾患に伴う網膜変化	兼子裕規	215

3.19	COVID-19 感染・ワクチン接種後の網膜血管障害	慶野 博	219
3.20	大動脈炎症候群（高安病，脈なし病）	井上裕治	223
3.21	腎性網膜症	望月清文, 坂口裕和	226
3.22	妊娠網膜症	石龍鉄樹	229
3.23	眼虚血症候群	喜田照代	231
3.24	近視眼に生じる血管関連病態	山城健児	234
3.25	先天網膜血管異常	永井由巳	236
3.26	結核性ぶどう膜炎	武田篤信	239
3.27	梅毒性ぶどう膜炎	高瀬 博	241
3.28	サイトメガロウイルス網膜炎（CMVR）	蕪城俊克	244
3.29	急性網膜壊死（ARN）	白井嘉彦	247
3.30	フォン・ヒッペル・リンドウ病（VHL 病）	高橋綾子	251
	TOPICS VHL 病の新規治療薬 HIF-2 α 阻害薬への期待		255
3.31	網膜血管増殖性腫瘍（VPRT）	加瀬 諭	257
3.32	眼外傷，網膜振盪	恩田秀寿	261
3.33	インターフェロン網膜症	野崎実穂	263
3.34	Purtscher 網膜症	恩田秀寿	266
3.35	緑内障	井上俊洋	267
	TOPICS 網膜における神経血管ユニットの機能と障害		271

Chapter 4 治療

4.1	汎網膜光凝固と黄斑浮腫の予防	村田敏規	280
4.2	毛細血管瘤に対するレーザー光凝固	瓶井資弘	285
4.3	抗 VEGF（血管内皮増殖因子）治療	高村佳弘	290
4.4	ステロイド療法	杵本昌彦	301

4.5	硝子体手術	田中 慎, 門之園一明	305
	TOPICS 術前の抗 VEGF 薬投与の意義と注射時期		306
	索引		312

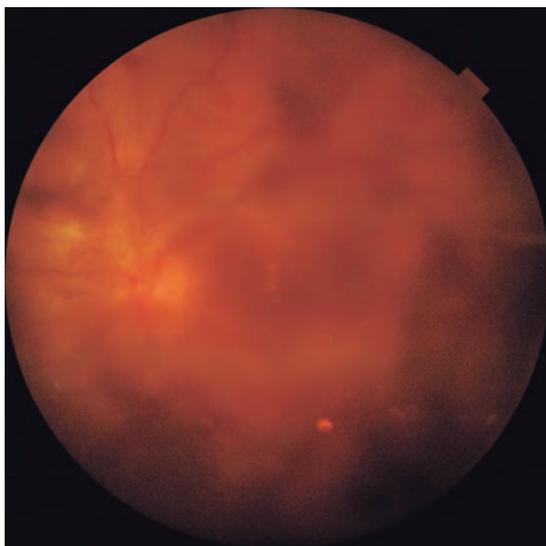


図1 硝子体出血—糖尿病網膜症
硝子体腔内の出血により眼底がかすんで見える。

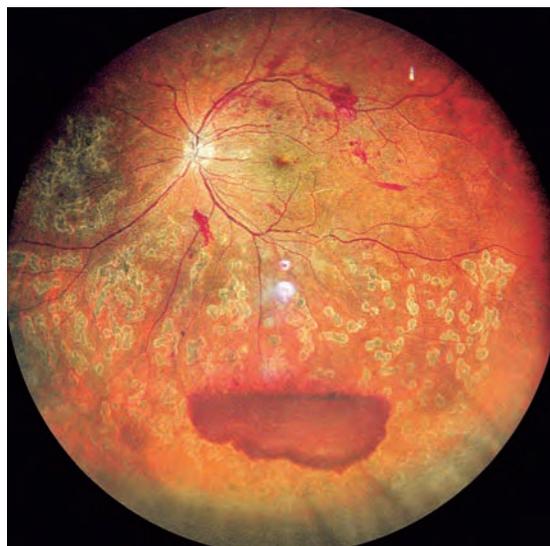


図2 網膜前出血—糖尿病網膜症
下方にニボーを形成した網膜前出血がみられる。

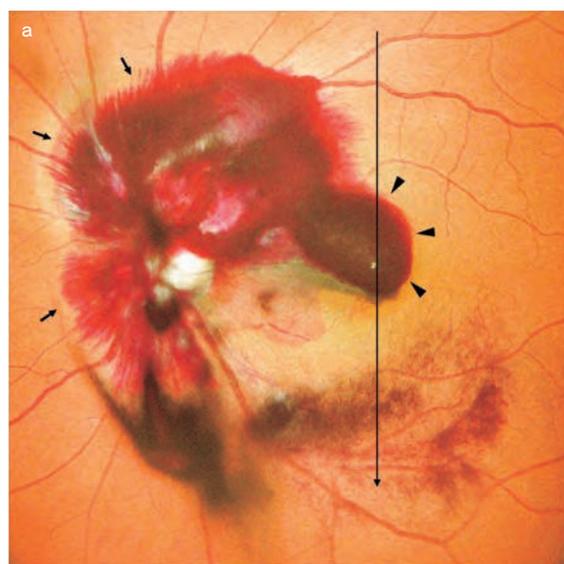


図3 内境界膜下出血と網膜出血—再生不良性貧血
黄斑部には内境界膜下出血（矢頭）がみられ，乳頭周囲には火炎状の網膜出血（矢印）がみられる。
a：カラー眼底写真 b：光干渉断層法（OCT）

1.2.4 網膜出血 (図3, 5)

網膜出血 (retinal hemorrhage) とは，神経網膜内の出血を指す。神経線維層内に生じた網膜表層の出血では，神経線維に沿って刷毛で掃いたような形態をとり (火炎状出血)，視神経乳頭を中心とした上下耳側および上下鼻側血管に沿った部分に多くみられる。網膜内顆粒層 (INL) を栄養している毛細血管網からの出血は網膜深層出血であり，斑状や点状の形態となる。原因には，糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症，高血圧，血液疾患などに伴う網膜毛細血管からの出血などがある。

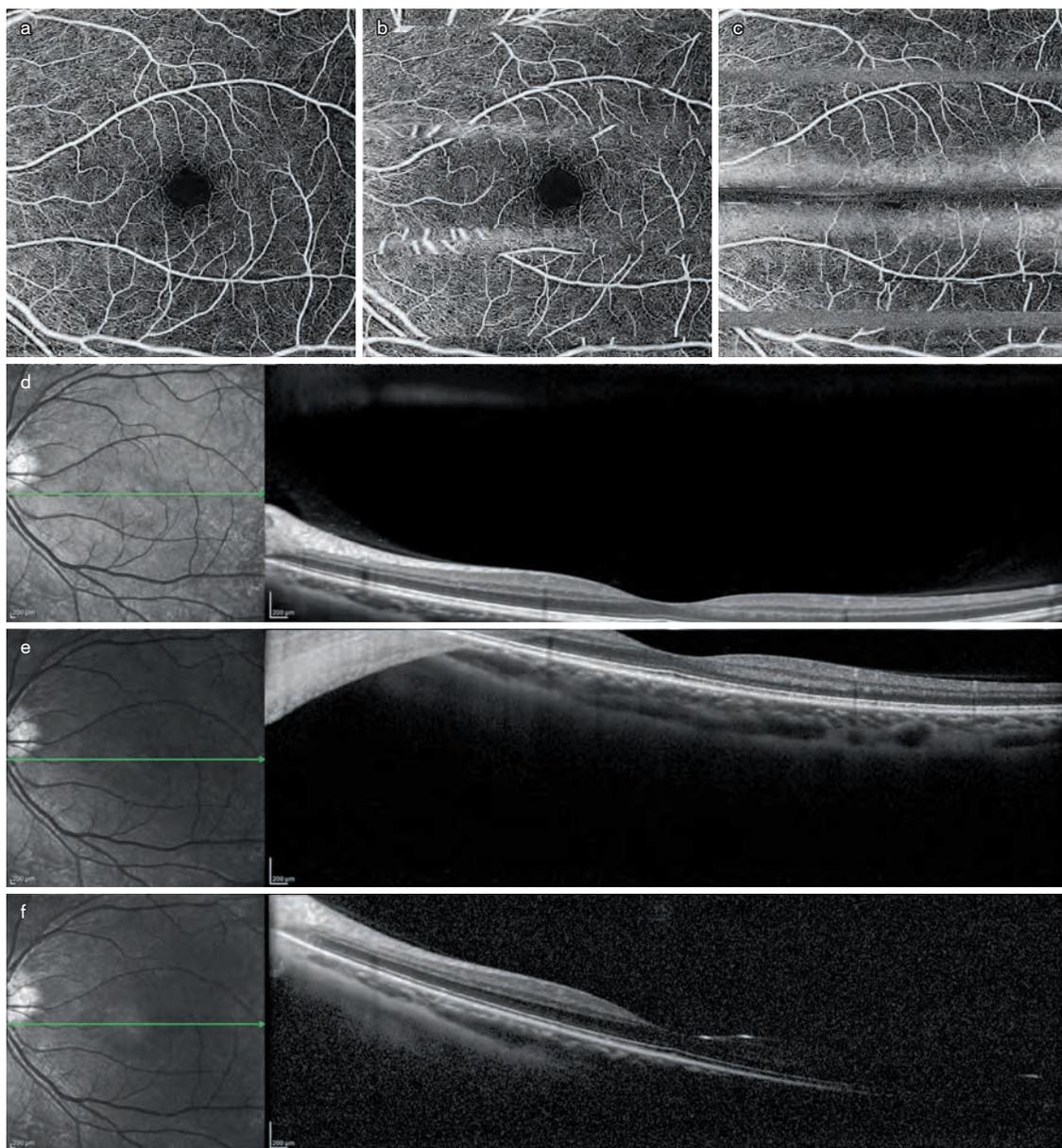


図3 代表的な OCT アーチファクト

a: OCTA 異常なし b: OCTA モーションアーチファクト c: OCTA 瞬目アーチファクト d: OCT ミスレジストレーションアーチファクト e: OCT ミラーアーチファクト f: OCT カットエッジアーチファクト

2. セグメンテーションエラー

OCT のソフトウェアが網膜の各層を誤って識別することで、層の厚さや形状が不正確に表示される。網膜硝子体境界障害や外側の網膜・脈絡膜の疾患（加齢黄斑変性を含む）を含む多くの症例では、この自動検出に不具合（垂直方向にずれる）が生じ、その結果、マップの厚さの値が本来と異なる数値を示すことがある。

3. シャドウイング

網膜下出血や高度な白内障など、光の通過を妨げる病変が原因で、影のような暗い領域が画像に現れる。

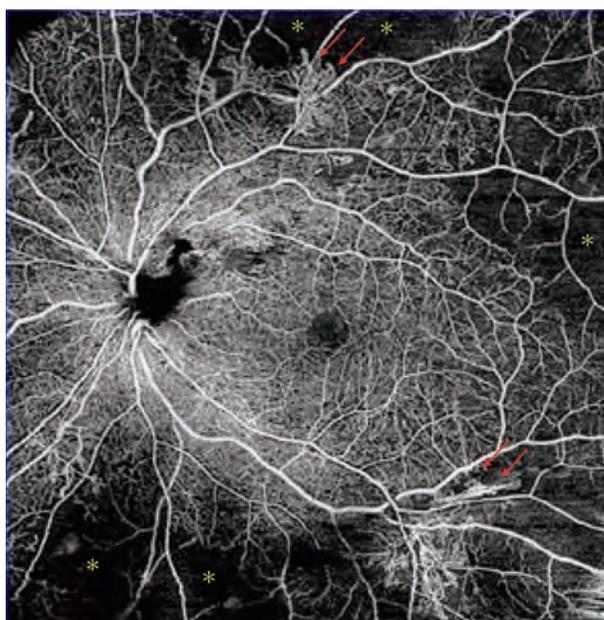


図8 PDR症例のOCTA画像
* : NPA 矢印: 新生血管

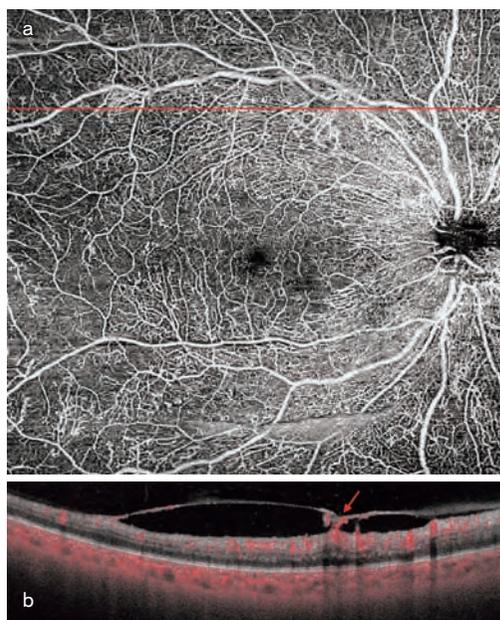


図9 PDR症例のen face OCTA画像 (a) とen face OCTA画像における赤線部のBスキャン画像 (b)

後部硝子体膜に増殖組織が付着しており、その中に血流信号がみられる (矢印)。

撮影が可能であるので、OCTAを用いて経過観察を行う上で、患者と眼科医の負担を大きく軽減することができる。両眼性のPDR症例において、FAでは両側で最早期相を得ることは現実的には困難であるが¹³⁾、広角OCTAでは造影剤を用いないことから、容易に両眼ともに撮像することができる。

線維血管増殖組織や出血を有する症例では、FAよりも明瞭にNPAを検出することが可能である¹⁴⁾(図8)。さらに、OCTAは新生血管-網膜の血管構造と流れを示すことができ^{15,16)}、特に近年登場してきた広角OCTAでは、後極全体を簡便に撮影でき、大きな利点を有している¹⁷⁾。網膜や視神経乳頭からの新生血管では高反射物質内に認められるOCTA血流信号は疾患活動性を示すことができ、en face OCTA(図9)画像とよく相関する¹⁸⁾。OCTAは治療反応のモニタリングに特に有用でOCTよりも優れており、治療に対する新生血管の退縮、疾患活動性の再活性化を明瞭に把握することができる¹⁷⁾(図9)。これらのことから、広角OCTAはFAよりもIRMAや新生血管の鑑別に優れており、高い精度でPDRを診断することができるようになってきた¹⁹⁾。広角OCTAでの撮影範囲を、PDRで撮影された超広角FA画像に重ねてみると、実に97%以上で少なくとも1つの新生血管は広角モンタージュOCTAの撮影内に含まれるという結果が報告された²⁰⁾。つまり理論上は、広角OCTAを用いて、新生血管の有無の判断、すなわちPDRの診断は可能であるということになる。

3.2.3 まとめ

PDRの診断には、眼底検査やFA、OCT、OCTAなどの検査を用い、新生血管の存

文献 13



文献 14



文献 15



文献 16



文献 17



文献 18



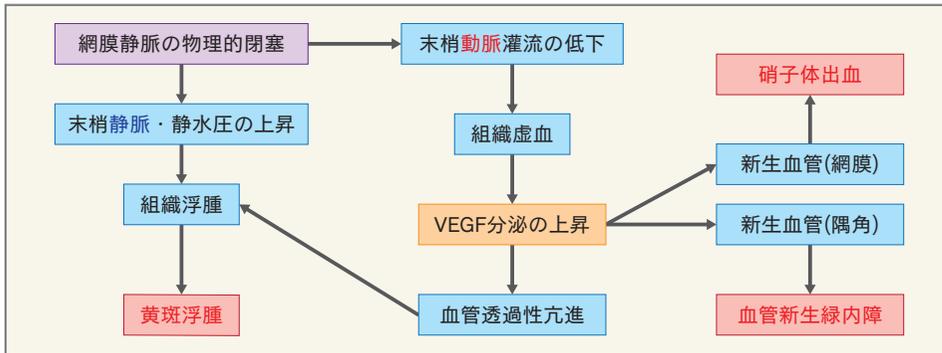


図6 CRVOの病態から考える VEGF の位置づけ

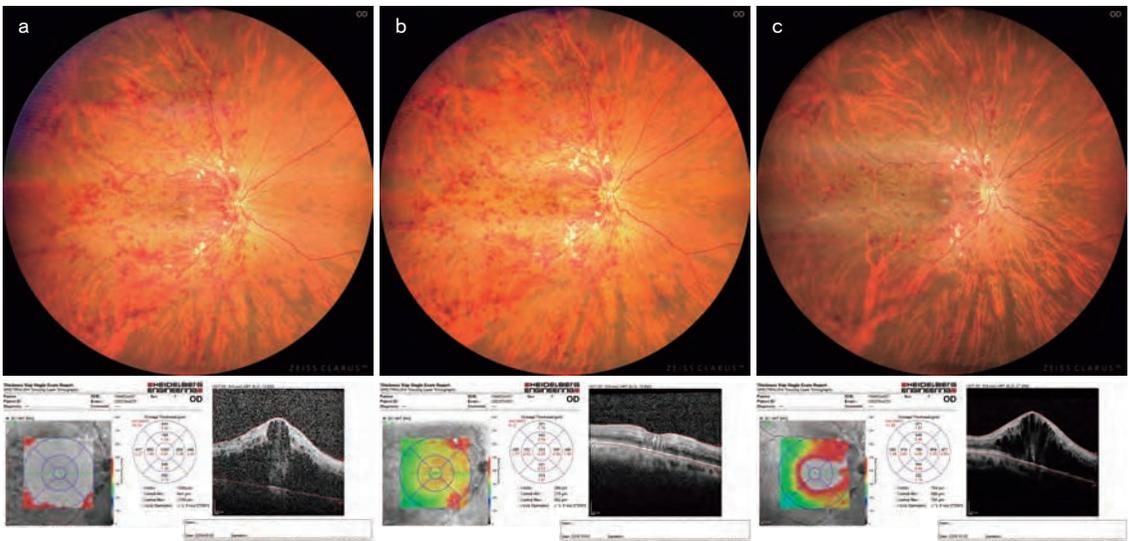


図7 CRVO—74歳、女性 抗 VEGF 薬投与後の経過

- a: 初診時 矯正視力 (0.5) 中心窩網膜厚 1,035 μm
 b: アフリベルセプト初回投与1週間後 矯正視力 (0.8) 中心窩網膜厚 313 μm
 c: アフリベルセプト初回投与8週間後 矯正視力 (0.6) 中心窩網膜厚 756 μm

大であることが証明されたこともあり、CRVOに対する抗 VEGF 治療は急速に普及し、第一選択としての地位を築くまでになっている。一方で抗 VEGF 薬は生物学的生理活性物質でもあるため作用期間が短く、単回投与では長期の VEGF 抑制効果は得られない (図7) ため、必要に応じて連続あるいは複数回の投与を要する。CRVOにおける VEGF の発現は明らかに原因ではなく結果であるため、原因である閉塞については自然寛解を期待するしかない。すなわち、いつまで抗 VEGF 治療を続けるべきなのかに明確な答えはないのである。

3.8.3 CRVO に対する抗 VEGF 治療

現在、本邦で CRVO に対する抗 VEGF 薬は抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の Fab (fragment antigen binding) 領域を製剤化したラニビズマブ、VEGF 受容体 1 型および 2 型を合成して Fc (fragment crystallizable) 領域で安定化させた合成蛋白であるア

3.10 網膜細動脈瘤 (RAM)

網膜細動脈瘤 (retinal arteriolar macroaneurysm : RAM) は網膜動脈の第3分枝以内に生じる血管瘤のことを指す。高齢の女性で、高血圧などによる動脈硬化の強い症例に合併することが多い。動脈瘤自体では自覚症状がなく、滲出性変化や出血性変化を合併し視力低下を生じて初めて眼科を受診し、診断がつくことが多い。

RAMで認める滲出性変化には網膜浮腫や滲出性網膜剝離があり、緩徐に視力低下を引き起こすため、発症時期が不明であることが多い。長期経過で硬性白斑の合併を認めることがある。RAMで認める出血性変化は硝子体、網膜前、内境界膜下、網膜内 (ヘンレ〈Henle〉神経線維層内)、網膜下のどこの部位にも認めることがあり、複数の部位に及ぶこともある。突然の視力低下で眼科を受診することが多い。

3.10.1 検査

RAMに対して、視力、眼底検査、光干渉断層計 (OCT)、造影検査、視野検査などを行う。眼底検査では、網膜のどの層 (網膜前、内境界膜下、網膜内〈ヘンレ神経線維層内)、網膜下) に出血が存在しているかを鑑別する (図1)。眼底写真ではまず出血の辺縁に着目する。たんぽぽの綿毛のような特徴的な所見 (fluffy sign) を呈する症例は、ヘンレ神経線維層出血¹⁾があると考えてよい。次に辺縁がスムーズな症例は出血部の網膜血管が見えるかどうかに着目する。血管が見えなければ網膜前もしくは内境界膜下出血を考

文献 1

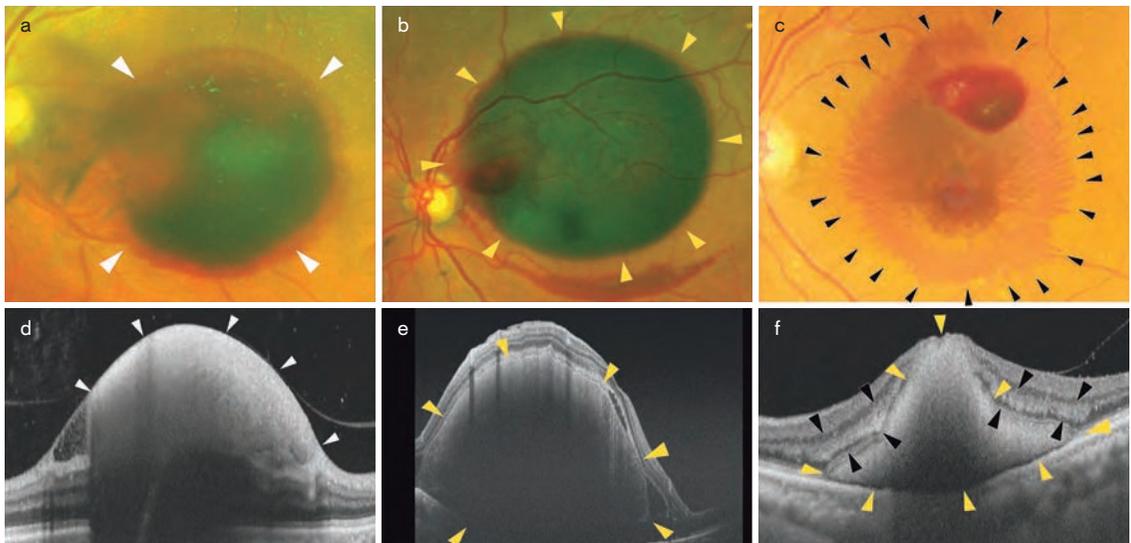


図1 網膜細動脈瘤による内境界膜下出血，黄斑下出血，ヘンレ神経線維層出血

a, d: 内境界膜下出血 b, e: 黄斑下出血 c, f: 黄斑下出血とヘンレ神経線維層出血のカラー眼底写真と OCT 画像
内境界膜下出血の辺縁はスムーズで (a, 白矢頭), 出血部では網膜血管が透見できない。黄斑下出血の辺縁もスムーズであるが (b, 黄矢頭), 出血部で網膜血管が透見できる。ヘンレ神経線維層出血の辺縁は鋸歯状 (fluffy sign) である (c, 黒矢頭)。OCT (d~f) では内境界膜下出血 (d, 白矢頭), 黄斑下出血 (e・f, 黄矢頭), およびヘンレ神経線維層出血 (f, 黒矢頭) の鑑別が容易である。

文献 3



文献 4



文献 5



動脈硬化」の表 1, 2 参照)^{3,4)}(**図 1**)。

悪性高血圧は高血圧脈絡膜症を引き起こす⁵⁾。急性期には急性エルシュニツヒ (Elschnig) 斑と呼ばれる散在する黄白色の滲出斑が網膜深層の網膜色素上皮 (RPE) レベルにみられる (**図 2a**)。鎮性期には Siegrist 線条と呼ばれる脈絡膜血管に沿った線状の色素集積がみられる。高血圧脈絡膜症は、局所的な色素上皮剝離を引き起こし、滲出性網膜剝離に至ることがある。急性期には高血圧網膜症を同時に伴うことが多く、軟性白斑は網膜浅層にあることから急性エルシュニツヒ斑と鑑別できる。

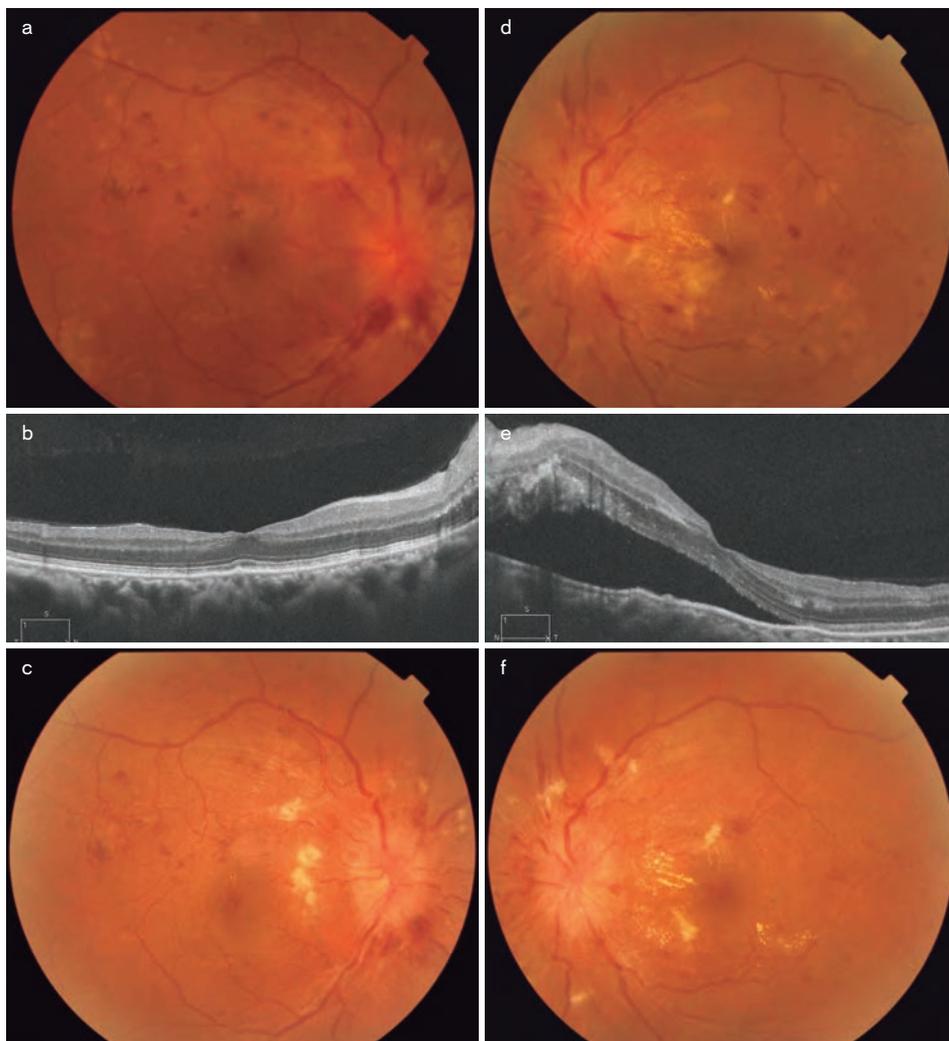


図 1 高血圧網膜症 (44 歳, 女性)

初診時血圧は収縮期 250 mmHg, 拡張期 160 mmHg. 頭痛を主訴に内科を受診し, 精査の結果, 高血圧緊急症と診断された。

a: 初診時右眼眼底写真 網膜出血, 軟性白斑, 視神経乳頭浮腫を認める。

b: 初診時右眼 OCT 写真 網膜浮腫を認める。

c: 1 か月後の右眼眼底写真 血圧は安定し全身状態の改善と共に眼底所見も改善した。

d: 初診時左眼眼底写真 網膜出血, 硬性白斑, 視神経乳頭浮腫を認める。

e: 初診時左眼 OCT 写真 漿液性網膜剝離を認める。

f: 1 か月後の左眼眼底写真 血圧は安定し全身状態の改善と共に眼底所見も改善した。