

第154回 名古屋市立大学医学会例会
特別講演Ⅳ

加齢黄斑変性と白内障手術

安川 力

名古屋市立大学大学院医学研究科 視覚科学

Age-Related Macular Degeneration and Cataract

TSUTOMU YASUKAWA

Department of Ophthalmology and Visual Science

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

要 約

白内障と加齢黄斑変性は共に加齢性眼科疾患である。白内障を有する眼では、水晶体混濁のため眼内への「光」の透過が減衰している一方、加齢黄斑変性は「光」に起因して網膜色素上皮下に加齢性に沈着した「脂質」に対する炎症反応に関連した病態であり一種の「眼のメタボリックシンドローム」である。すなわち、危険因子として「光」は「喫煙」に並んで重要であり、白内障手術を行うと光の透過が改善するため、加齢黄斑変性発症の危険を高めてしまうので、加齢黄斑変性予防の観点では手術の時期に苦慮する。例えば、50歳以上の7人に1人の頻度で認める大型ドルーゼンなどの加齢黄斑変性の前駆病変を有する眼では、むやみに白内障手術を急がず、禁煙、サプリメント常用、サングラス着用などの指導を行い、手術時には光障害を抑える着色眼内レンズを選択することが望ましい。本稿では、加齢黄斑変性の病態について白内障と関連させて解説する。

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) and cataract are both age-related diseases. In eyes with cataract, light exposure to the fundus is reduced, while light hazard is one of the risks for AMD. AMD is so-called 'a metabolic syndrome', because aging eyes increase light exposure-derived lipid accumulation in Bruch's membrane underlying retinal pigment epithelium, which may trigger chronic inflammation in the eye and subsequent incidence of AMD. Thus, 'light exposure' is one of major risk factors like 'smoking'. Postoperative environment of the fundus with increased light hazard after cataract surgery may increase the incidence rate of AMD. Therefore, it is difficult to decide when to perform cataract surgery throughout the life. For example, because approximately 14% of people over 50 years of age are considered to possess risky early findings for AMD such as large drusen, surgeons should not hasten the cataract surgery in these patients and should advise them to stop smoking, wear the sunglasses, and take supplementation, and if they will plan the surgery, they should implant blue-light blocking (yellow) intraocular lens. Here, the pathology of AMD and its relationship to cataract are discussed.

はじめに

高齢者の眼疾患の代表は白内障であるが、最近、国内でも増加している重要な疾患に加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) がある¹⁾。AMD には滲出型と萎縮型の二つのタイプが有る。網膜の外側にある網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE) 内外に発生する加齢現象が蓄積することにより、脈絡膜新生血管が RPE 下もしくは RPE を超えて網膜下に侵入し、血清の漏出や出血、新生血管の癒痕化などにより網膜機能を不可逆に障害する滲出型 AMD が国内では多く、新生血管の発生を伴わず RPE と網膜視細胞が萎縮に至る萎縮型 AMD は海外に多い。滲出型 AMD は視力低下が急激で、最近では、光線力学的療法や抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 療法などが導入され視力維持される症例も増えてきたが、依然として治療に抵抗する難治症例も多い^{2,3)}。一方、萎縮型は視力低下が緩徐であるがよい治療法が存在しない。ところで、白内障になると眼底への光線の透過が減少し、白内障手術および眼内レンズ挿入により改善する訳であるが、一方、AMD における危険因子として、喫煙にらび光線暴露が挙げられる。そのため、白内障手術を行うと AMD の発症を早めてしまう可能性が危惧される。どちらも高齢者の眼疾患であり、AMD の病態を理解する上で白内障との関連を意識していく必要がある。本稿では、白内障に関連づけて、AMD の病態や予防の可能性などについて述べる。

1. AMD の危険因子

AMD の危険因子としては、まず、「加齢」そのものが挙げられる。発症率は60歳を過ぎた辺りから加齢とともに増加する。その次に重要なものが喫煙で、国内外の疫学調査において、非喫煙者に比較して、約2～4倍のリスク(オッズ比)であることが報告されている⁴⁾。その他、光線暴露、脂質の多い食生活、遺伝子多型などの報告がある。光線暴露のリスクについては疫学調査での評価が難しいところがあるが、白内

障手術後に AMD の発症率が上昇するなど光線暴露の影響を示唆する証拠が複数示されている。

2. 白内障手術と AMD 発症との関連

まず大規模な疫学調査にて白内障手術を受けた眼の AMD 発症率は1.7～3.8倍に増加することがわかっている⁵⁻⁷⁾。オーストラリアで行われたブルーマウンテンアイスタディーにおいて、49歳以上を対象に10年後の AMD 発症率を調査したところ、白内障手術を受けていない眼では2.3%に AMD の発症を認めたのに対し、白内障手術施行眼においては7.6%の AMD 発症率を示し、3.3倍のオッズ比であった⁷⁾。当施設においても、滲出型 AMD に対し光線力学的療法を行った連続症例46症例について白内障手術既往の有無との関連を調べたところ、両眼とも白内障手術既往のない患者では、両眼性の AMD の症例が15例 (45.5%)、瞭眼が RPE 下の加齢性沈着物である大型ドルーゼンなどの AMD 前駆病変を有する症例が5例 (15.2%)、瞭眼は正常な症例が13例 (39.4%) といった割合であった。ところが、両眼とも白内障手術施行眼である6症例中、3症例は瞭眼が AMD 前駆病変、3症例が両眼 AMD であった。また、片眼のみ白内障手術施行している7症例では1症例は両眼 AMD であったが、残る6症例は片眼性で、しかも、AMD の眼と白内障手術眼は全例一致していた ($p=0.046$)。これらのことから、白内障手術はその後の AMD 発症率を高めているものと思われる。では、AMD の患者に対する白内障手術はどうであろうか？我々は、AMD の眼、または AMD が治癒している眼に対し、白内障手術後、早期に AMD の増悪、再発を認めた症例を経験している。これらのことから、AMD のリスクのあるものや AMD を認める眼に対する白内障手術の適応についても注意が必要である。

白内障手術による AMD 発症に関連する因子としては、共通した遺伝背景、手術時の顕微鏡による光障害、術後早期の眼内炎症、術後の硝子体液化による物理的影響や眼内酸素分圧の上

昇の影響、白内障を除去したことによる青色光障害などが考えられるが、術後早期の眼内炎症に関しては滲出型AMDの治療法である抗VEGF療法や光線力学的療法時併用するステロイド局所投与などの併用が有効である可能性がある。また、青色光障害に関しては、現在、黄色着色眼内レンズが市販されていて、予防効果についてはまだ証明されていないが長期的に評価する必要がある。

3. AMDの病態

AMDが発症に至る原因としては60年以上の歳月を経て蓄積する眼の加齢現象が重要で、病態解明や予防法の開発のためには生後まもなく始まっている加齢変化に注目する必要がある。AMD発症前に認める眼底の変化として50歳ぐらいになると認める大型（軟性）ドルーゼンや網膜色素上皮の色素異常は統計上、AMDの危険因子であることがわかっており⁸⁾、我が国では前述のごとく「前駆病変」と呼ぶ⁹⁾。このドルーゼンが出現する原因を考えるために、ヒトの眼における加齢変化をさらにさかのぼって経時的に見る必要がある。眼は光線曝露を受ける宿命の臓器であり、出生直後からRPEの中にリポフスチンと呼ばれる自発蛍光を有する難溶性の顆粒が視細胞側（頭頂部側）から加齢とともに直線的に蓄積してくる¹⁰⁾。30歳ぐらいになると、蓄積したリポフスチンがRPEの基底側にも到達するほどになり、これと一致してブルッフ膜への脂質の沈着が始まる¹¹⁾。そして、40歳以降ぐらいに小型ドルーゼンが出現するようになり、やがてAMD前駆病変を経て、AMD発症に至る⁸⁾。このことから、AMD発症にはどうもブルッフ膜の脂質沈着が、そしてブルッフ膜の脂質沈着にはリポフスチンの蓄積が影響しているものと推測される。このように、AMDは光線曝露を起点としたブルッフ膜の脂質代謝異常による疾患で、いわば、「メタボリックシンドローム」と考えられる。

加齢眼におけるブルッフ膜を電子顕微鏡で観察すると、直径100~200nmほどの脂質微粒子がコラーゲン線維を押しよけるようにぎっしり

沈着している¹²⁾。30歳以降、ブルッフ膜への脂質の沈着に反比例してブルッフ膜の水の透過性は減少する。RPEが定常的に分泌しているVEGFなどのサイトカインその他の水溶性の物質は、この脂肪の壁によりブルッフ膜通過を制限されAMDの病態に関与する可能性がある。

ブルッフ膜に沈着する脂質の由来については、現在はRPE由来とする説が有力である。ブルッフ膜を層別に見ることで脂質沈着の加齢変化を検討したCurcioらの研究では、内側（RPE側）の脂質は加齢により増加するが、外側（脈絡膜側）はむしろ減少していた¹²⁾。さらにブルッフ膜に沈着したりポ蛋白の成分分析とRPE細胞を使った実験から、RPEにリポ蛋白を排泄する機能があるとの結論を導き出している。この生理機能は、あたかも食物中の脂質を消化・吸収して大型のリポ蛋白であるカイロミクロンを小腸リンパに放出する小腸の働きに似ている。すなわち、RPEが定常的に貪食している視細胞外節を処理してリポ蛋白としてブルッフ膜側に放出しているようである。光線曝露により変性した視細胞外節の消化できなかったものがリポフスチンであるが、リポフスチン蓄積が著明になるとこの生理機能を障害した結果、ブルッフ膜に脂質が沈着するのではないかとの考えられる。

我々はヒトRPE細胞の三次元培養を用いてRPEの生理機能に関する研究を行っている。分離培養したRPE細胞をメチルセルロース添加培養液中で培養すると、徐々に球状に凝集し、内部の細胞はアポトーシスに至り、表面に一層の上皮が形成される。この上皮は外側を基底側として、すなわち最表面にブルッフ膜を産生するが、表面に排泄物を光学顕微鏡で観察することができる。これを電子顕微鏡で観察すると、ヒトのブルッフ膜と同様に脂質微粒子であることがわかった。またウエスタンブロットにより、リポ蛋白の主要成分であるアポB-100の発現も確認できた。この培養系を用いて、RPEがリポ蛋白を産生していることを直接実証できた。

網膜は光を感受するための組織であり、レチノイドサイクルを中心に様々な反応が起こる。副産物として生成したA2Eなどの物質が基点となりRPE内に酸化産物が分解酵素などに抵抗し蓄積してくる。結果、自発蛍光を発する難溶性の顆粒であるリポフスチンがRPEの中に蓄積してくる。最近の画像機器の進歩により眼底自発蛍光を観察できるようになった。リポフスチンの自発蛍光を観察すると、通常に加齢現象としての蓄積の場合、リポフスチンは均一な背景蛍光として観察できる。しかし、異常な自発蛍光のパターンもあり、それらはAMD発症や地図状萎縮の拡大に先行して認める場合があることが明らかになっている^{13,14)}。つまり、異常眼底自発蛍光は大型ドルーゼンなどの眼底所見より早期の前駆病変として有用である可能性がある。

我々は、リポフスチンと同サイズの難溶性の微粒子を作成してウサギの網膜下に入れ、RPE内へのリポフスチン蓄積を模倣したところ、ヒトにおける異常な眼底自発蛍光と同様のパターンの他、ドルーゼン生成とその近傍に存在するリポフスチン模倣微粒子、脈絡膜新生血管の発生を認め、AMDの動物モデルとしての有用性を報告してきた^{15,16)}。このモデルからも、AMDやドルーゼン生成へのリポフスチンの関与が示唆される。

以上より、まずRPEは生理機能として光線暴露により変性した視細胞外節をメンテナンスのため貪食して消化処理を行いリポ蛋白としてブルッフ膜側に産生している。ところが、加齢変化としてのRPE内へのリポフスチンの蓄積が著明になると、ブルッフ膜の内側に脂質が沈着する結果を招く。この沈着した脂質を排除しようとする働きとして補体の活性化やマクロファージの遊走などが起こっていると推測されるが、この現象が過剰となると、脈絡膜新生血管が発生、つまり滲出型AMD発症の原因となるのではないだろうか¹⁾。

4. AMDの予防対策

前述のごとく、リポフスチン蓄積がおそらく

ブルッフ膜への脂質沈着の原因であるが、そのリポフスチンの蓄積を促進するのは光線暴露である。A2Eなどの変性物質に光が当たるとさらにフリーラジカルが発生し、周囲の物質の酸化反応が進行し、難溶性のリポフスチン生成がさらに促進される。リポフスチンや沈着した脂質はさらに変性しそこへ光線暴露の影響で局所に酸化ストレスが生じ、炎症が助長される。このようなことを総合的に考慮して予防を考える上では、光、酸化ストレスの存在、喫煙など酸化ストレスを助長する因子を念頭におく必要がある。具体的には、何よりも禁煙が大切で、その他、光線暴露に対して、サングラスの他に、むやみに白内障手術を施行しないこと、そしてルテインなどの摂取が有効であると思われます。酸化ストレスを緩和する目的では禁煙の他に、ビタミンC、E、 β カロチン、亜鉛などを含むサプリメント摂取が有効であることはAREDSなど海外の臨床研究で証明されている。将来的には、リポフスチン分解薬や産生予防薬、神経保護薬、ドルーゼンを消去する免疫賦活剤のような薬剤が開発されていく可能性もある。

おわりに

AMDについては、現在は抗VEGF薬などの新しい治療法が登場しているが、それらを用いても、良好な視力を回復できる症例は3~4割程度というのが現状である。また、両眼発症する症例が3~4割程度認められる。したがって、診療においては、AMD治療を行ってだけでなく、一患者が生涯視覚で困ることのないようにすることを念頭に、治療と同時に健常な瞳の発症予防のための生活指導が不可欠である。すなわち、禁煙、サングラス着用などによる光線曝露の抑止、そして食生活の改善やサプリメントなどを利用した抗酸化物質の積極的な摂取などを指導してゆくことは大きな意義をもつものと考えられる。白内障手術はAMD発症率を高めるため、適切な時期に行い、着色眼内レンズ選択が無難かもしれない。また、術後は発症予防のための生活指導がより大切となる。

文 献

- 1) 安川 力: 加齢黄斑変性: 新しい薬物療法の可能性, あたらしい眼科, 24: 303-315, 2007.
- 2) Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group: Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 136: 1049-1061, 2003.
- 3) Tano Y, Ohji M; EXTEND-1 Study Group: EXTEND-1: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta. Ophthalmol.*, 88: 309-316, 2010.
- 4) Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, et al: The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 46: 1907-1910, 2005.
- 5) Klein R, Klein BE, Wong TY, et al: The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch. Ophthalmol.*, 120: 1551-1558, 2002.
- 6) Freeman EE, Munoz B, West SK, et al: Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *Am. J. Ophthalmol.*, 135: 849-856, 2003.
- 7) Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, et al: Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 113: 2020-2025, 2006.
- 8) Evans JR: Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.*, 20: 227-253, 2001.
- 9) Takahashi K, Ishibashi T, Ogura Y, et al: Working Group for Establishing Diagnostic Criteria for Age-Related Macular Degeneration: Classification and diagnostic criteria of age-related macular degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 112: 1076-1084, 2008.
- 10) Okubo A, Rosa RH Jr, Bunce CV, et al: The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 40: 443-449, 1999.
- 11) Moore DJ, Hussain AA, Marshall J: Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36: 1290-1297, 1995.
- 12) Curcio CA, Presley JB, Millican CL, et al: Basal deposits and drusen in eyes with age-related maculopathy: evidence for solid lipid particles. *Exp. Eye Res.*, 80: 761-775, 2005.
- 13) Holz FG, Bellman C, Staudt S, et al: Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42: 1051-1056, 2001
- 14) Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al: Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 46: 3309-3314, 2005
- 15) Yasukawa T, Wiedemann P, Hoffmann S, et al: Glycooxidized particles mimic lipofuscin accumulation in aging eyes: a new age-related macular degeneration model in rabbits. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 245: 1475-1485, 2007.
- 16) Hirata M, Yasukawa T, Wiedemann P, et al: Fundus autofluorescence and fate of glycooxidized particles injected into subretinal space in rabbit age-related macular degeneration model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 247: 929-937, 2009.

