

の後、爆発的に普及した。医療機械には開発の関門がいろいろあって、後ほどPMDAの理事長が説明して下さるかもしれないが、薬機法という法律がある(図24)。この法律は患者さんの生命を守るために必要なものであるが、医療機器を開発するときには大変なハードルになる。

私たちの開発している機械は非常にいいものであると思っているが、それだけでは販売できない。製造販売業者と組まないと製造できない。しかも販売業者がこの薬機法で医療機器を製造する資格を持っていることが必要である。日本の画像技術の進歩は早く、機械を作っている間に新しい部品が出てくる。こういう環境でパルスオキシメーターのように普及する機械をつくっていくためには、企業の経営面から売れるか売れないかが要件になってしまう。国内で販売したものでなければ海外に出せないこともあるので、まず日本で開発して販売することが必要である。

このような高いハードルがあるために、日本の医療機械は輸入品ばかりになってしまい、国産品を愛用する者にとっては非常にフラストレーションがたまる状況が続いてしまう。いい機械を作ろうと研究しても開発の死の谷に飲まれてしまうという危険がいつもある。

このような医療機器開発の状況を全国の研究者に集まっていたいて、先ほど秋田教授からもご紹介があったが、10月21日と22日、旭川グランドホテルでレーザー医療を対象とした日本レーザー医学会総会を開催させていただく(図25)。PMDAの方にもたくさん参加していただいて、率直な意見交換をして、先ほど申し上げたようなハードルを下げていって日本の医療に貢献するような医療機器を出していく機会になることを願っている。

## 加齢黄斑変性に対する OCT-angiography (光干渉断層計 血管造影) の臨床的応用

桑園むねやす眼科 院長 竹田 宗泰



竹田院長

### はじめに

加齢黄斑変性は2005年の厚生労働省の集計によると、我が国の失明原因の4番目(9%)となり、人口の高齢化に伴い増加すると考えられる。世界的には白人で中途失明(社会的失明:視力0.025以下)の最大の原因となっている。加齢黄斑変性には脈絡膜新生血管(以下CNV:Choroidal neovascularization)を伴わずゆっくり進行する萎縮型(図1)とCNVを伴い網膜下出血や滲出のため、急激な視力障害を来す滲出型(図2)とがある。

日本人では白人とは逆に萎縮型より、特に滲出型が多く、80%以上を占める。滲出型はCNVに対して、現在、抗VEGF薬(アフリバルセプト®、



図25

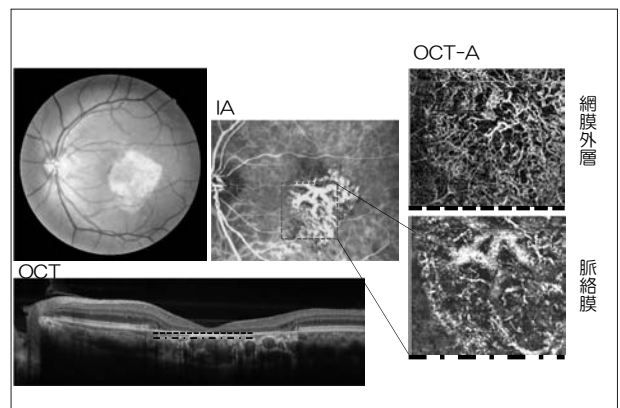


図1: 萎縮型。61歳 男性 視力0.1。インドシアニングリーン蛍光造影(IA)は脈絡膜の太い正常血管がみられるが、それより細い血管は認めない。OCTでは黄斑網膜外層の消失がある。OCT-Aでは網膜外層、脈絡膜の切片で正常と思われる脈絡膜血管が捉えられる

ラニビスマブ®、ベガブタニブ®) 硝子体注射の他、光線力学的療法、レーザー光凝固の治療が行われ、CNVの同定が診断、治療の効果判定に重要である。CNVの検出には眼底所見、OCT (Optical coherence tomography: 光干渉断層計)、蛍光眼底造影(フルオレセイン: FAおよびインドシアニングリーン蛍光造影: IA)があり、特に蛍光造影が必須の検査とされてきた。これに対し、OCT-Angiography (OCT-A)は造影剤を用いず、蛍光眼底造影と比べ、CNVや毛細血管などがより詳細に造影できる。

### OCT-Angiographyとは

光干渉断層計(Optical coherence tomography: OCT)は波長840または1050nmのレーザーを用いて、眼底(黄斑部)を5~10万 A-scans/秒の高速スキャンを行い、解像度256×256または320×320 pixel、スキャンサイズ3×3~9×9mmで3次元画像をとる。これにより、深さ解像度3~5μmで精細な網膜(10層)と脈絡膜の断層像を撮ることができる。OCT-AはOCTで捉えた同じ部位のB-scan像を重ね合わせて、動くもの(赤血球)と静止しているものを区別して血流を造影し、En-face画像で表示する(図3、4)<sup>1-4)</sup>。この方法にはPhase-variance OCT (PV-OCT)、Doppler OCT、SSADA (Split-spectrum amplitude Decorrelation angiography)などの方式<sup>3)</sup>があり、2015年から我が国でも数社から市販されている。OCT-Aの特徴は1)造影剤を用いずに蛍光造影より高解像度の微細血管造影ができる。2)3次元画像を用いて、層別の血管異常が捉えられる。3)副作用が無く、短時間で繰り返し、撮影できるなどの利点がある。短所としては1)造影剤を用いないため、透過性亢進は検出できない。2)広角化が困難(通常3×3~6×6mm)。3)固視微動や鏡のように網膜色素上皮(以下RPE: Retinal pigment epithelium)により光が反射し、表層

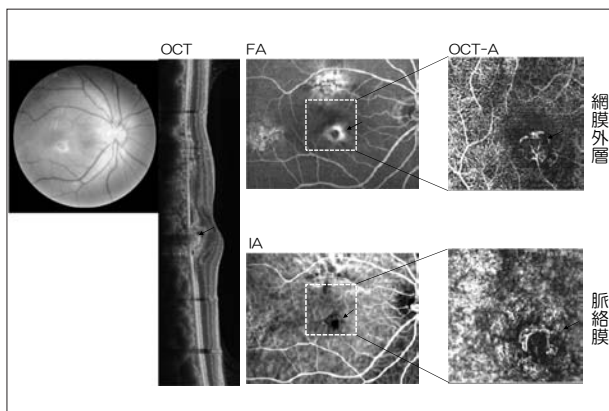


図2: 滲出型(2型CNV)。61歳 男性。視力0.4。OCT-AはCNVを層別(網膜外層、脈絡膜レベル)かつ、より精細に捉えられる。フルオレセイン蛍光造影(FA)では蛍光漏出によりCNV自体が不鮮明となる。IAではCNVの脈絡膜部分がみえるが網膜外層のCNVは捉えられない

の毛細血管が網膜外層に映し出されるProjection artifact<sup>5)</sup>(図4)がでるなどの問題がある。現在、画角については、パノラマ合成、固視微動にはトラッキング機能、およびprojection artifactはサブトラクションによる除去が追加されてきている。

### 加齢黄斑変性に対するOCT-AによるCNVの検出

今回はRS-3000 Advance (Angioscan II、ニデック社)を用いて、2015年11月から約1年間に当院で経過観察中の滲出性変化を伴う加齢黄斑変性122例129眼について、CNV検出率は加齢黄斑変性129眼中90.7%で、極めて良好であった。CNVの病型(図5左)別の検出率をみると、CNVが網膜色素上皮(以下RPE)の下(深層)にある1型で、色素上皮剥離(PED)を伴うもの47%を除いて、1型、2型(RPE上にCNVがある)、3型(網膜内に血管増殖が初発し、色素上皮剥離(PED)を来し、CNVと吻合する)およびPCV(ポリープ状脈絡膜血管症: Polypoidal choroidal vasculopathy、1型の特殊型でRPE下にポリープ状血管に連絡する異常血管網をもつ)などすべての病型で88~100%にCNVが検出できた。また滲出性病変別(図5右)でも網膜下血腫、混濁(フィブリン)所見以外は浮腫および漿液性網膜剥離で90%以上、また抗VEGF薬硝子体注射は注射回数増加に伴い検出率が高くなる傾向がみられた(図6)。

これまでの報告では加齢黄斑変性で滲出性変化の無い早期<sup>6-7)</sup>、あるいは、蛍光造影では発見が困難な非活動性症例にOCT-Aによって、CNV(I型)が発見される<sup>8)</sup>ことも少なくない(図7)。しかし、PCVについてはOCT-Aで異常血管網の検出は容易だが、ポリープ状血管は部分的な血流や低反射を示すため、IAがOCT-Aより全体像の確認が容易とされている<sup>9)</sup>(図8)。

### 抗VEGF薬治療によるCNVの変化

これまで、各種治療に必要なCNVの活動性の評

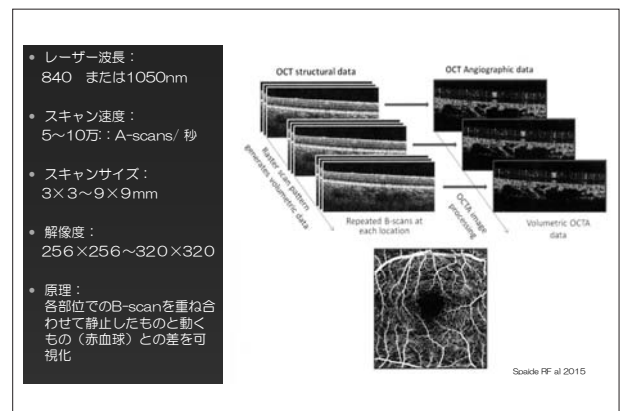


図3: OCT-Angioの原理

価は主としてOCTによる滲出性変化（漿液性網膜剥離、嚢胞状黄斑浮腫、フィブリン、出血など）と蛍光造影による透過性亢進により、治療の要否を決定していた。OCT-Aは造影剤を使わないため、透過性亢進は不明で、治療適応にはCNVの拡大、縮小および形状を目安にこれを判定することになる。抗VEGF薬治療後の加齢黄斑変性におけるCNVの変化として、治療後2週前後にOCT-Aで血流が途絶し、約4週で再増殖が始まり<sup>10) 11)</sup>、その後、滲出性変化を来すとされる。今回、われわれは先に挙げた症例（129眼）に対する抗VEGF薬治療（経過観察間隔1～6ヵ月）中の滲出性病変とOCT-AによるCNVの進展・縮小との相関を検討してみた。その結果、病型別では1型(図9)45%、2型(図10)およびPCV(図11)は各38%に相関がみられ、抗VEGF薬治療の初回治療で43%、11回以上の長期治療例でも31%に抗VEGF薬治療後に滲出性変化の減少とともに、CNVの縮小が確認できた。しかし、これらの相関が十分に得られない原因として、網膜色素上皮剥離、漿液性網膜剥離、血腫およびフィブリンなどによるCNVのブロック、微細なCNV、Segmentation error, 著明な癒痕、PCVなどのほか、長期の抗VEGF薬投与後では太い流入血管をもつ成熟したCNVは治療に抵抗する<sup>13)</sup>ことも考えられる。またCoscasら<sup>12)</sup>は滲出性変化の有無とOCT-AによるCNVの形態学的変化にある程度相関があることを示し、OCT(断層)との併用で治療後の経過観察に有用とした。

**まとめ -OCT-Aの臨床的有用性と今後の課題**

OCT-Aの臨床応用はまだ始まったばかりであるが、加齢黄斑変性ばかりでなく、糖尿病網膜症や緑内障における視神経乳頭の血流の検討が試みられている。OCT-Aは血流動態や透過性亢進を同定できないため、現在の所、臨床応用では、なおOCT(断層)および蛍光造影と組み合わせて使用する必要性があ

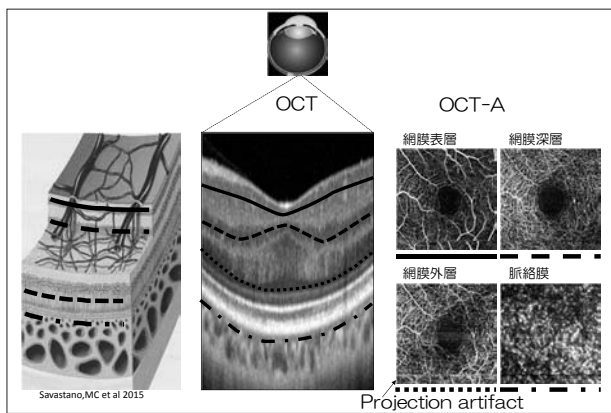


図4：正常のOCT-A所見。網膜表層および深層に毛細血管網がみられる。網膜外層のsegmentationでは網膜表層の毛細血管が映る (projection artifact)。脈絡膜では密な脈絡膜毛細血管がマダラにみえる

り、各種装置間での再現性や読影の問題もある。しかし、OCT-Aは侵襲がなく、蛍光造影では捉えられない3次元での微細な血流が検出でき、受診毎に検査が可能であることなど革新的な技術といえる。今後、ハードおよびソフト面での改良により、基礎的および臨床的な研究に新しい境地を開く可能性を秘めている。

**文 献**

- 1) Bandello F, Souied EH, Querques G : Developments in Ophthalmology vol.56, OCT angiography in retinal and macular diseases. Karger 2015
- 2) Lumgroso B, Huang D, Chen CJ et al : Clinical OCT Angiography Atlas. Jaypee Brothes Medical Publisher 2015
- 3) Lumbroso B, Huang D, Fujimoto JG et

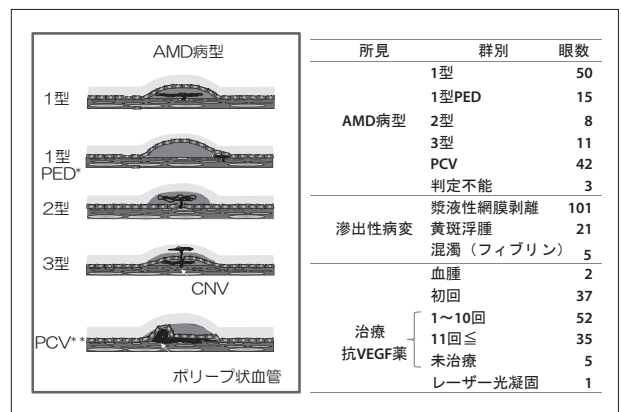


図5：加齢黄斑変性の病型(左図)と対象症例の所見(右図)群別  
\*PED：網膜色素上皮剥離。\*\*PCV：ポリープ状脈絡膜血管症

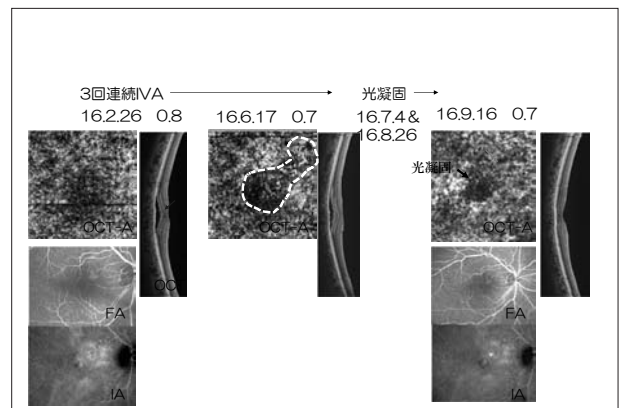


図7：1型CNV。75歳 男性。アフリベルセプト硝子体注射(IVA)後、OCT-AでCNV(矢印)が発見され(16.6.17、点線内)、レーザー光凝固を実施した。光凝固後、漿液性網膜剥離および光凝固部のCNV(矢頭)は消失、その上鼻側に活動性の低いCNV(矢印)が残存。FA、IAでは軽い蛍光漏出がみられるが、CNVは不明

al : Clinical guide to angio-OCT. Jaypee Brothes Medical Publisher 2015

- 4) Lumbroso B, Huang D, Souied E et al: Practical handbook of OCT angiography. Jaypee Brothes Medical Publisher 2016
- 5) Spaide RF, Fujimoto JG & Waheed NK: Image artifacts in Optical coherence tomography angiography. Retina 35 : 2163-2180, 2015
- 6) Roisman L, Zhang Q, Wang RK et al: Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 123:1309-1319, 2016
- 7) Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, et al : Detection of nonexudative choroidal

neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. Retina 35:2204-2211 , 2015

- 8) Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V et al : Optical coherence tomography angiography: a useful tool for diagnosis of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 169:189-198, 2016
- 9) Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB : Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. Retina 35:2265-2274, 2015
- 10) Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O et al : Optical coherence tomography angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. Retina 35:2260-2264, 2015
- 11) Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC: Longitudinal optical coherence tomography-angiography study of type 2 naïve choroidal neovascularization early response after treatment. Retina 35 : 2242-2251, 2015
- 12) Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F et al : Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration. Retina 35 : 2219-2228, 2015
- 13) Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL et al : Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol 160:739-748, 2015

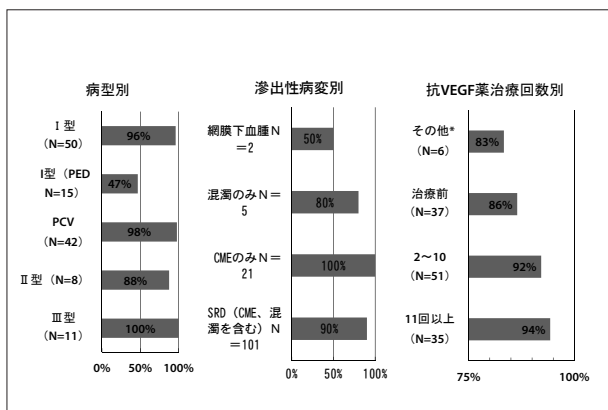


図 6 : OCT-AによるCNV検出率

\*その他：レーザー光凝固、未治療など抗VEGF薬以外のもの、CME：嚢胞状黄斑浮腫、SRD：漿液性網膜剥離

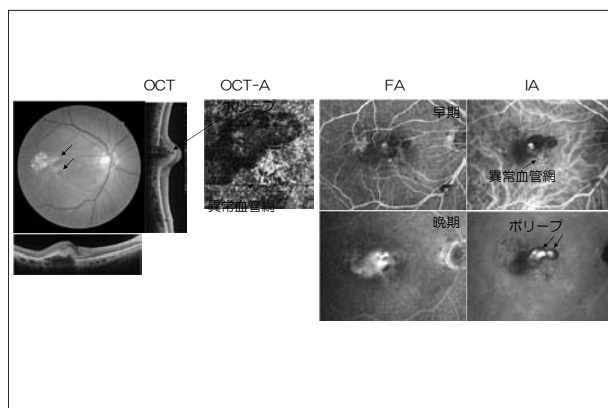


図 8 : ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)。66歳 男性 視力 0.4。ポリープ状血管はIAで全体像が分かるが、異常血管網はOCT-Aが鮮明である

## レギュラトリーサイエンスに 基づくイノベーションの活性化

講師：独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)  
理事長 近藤 達也

座長 第96回北海道医学大会会頭 塚本 泰司

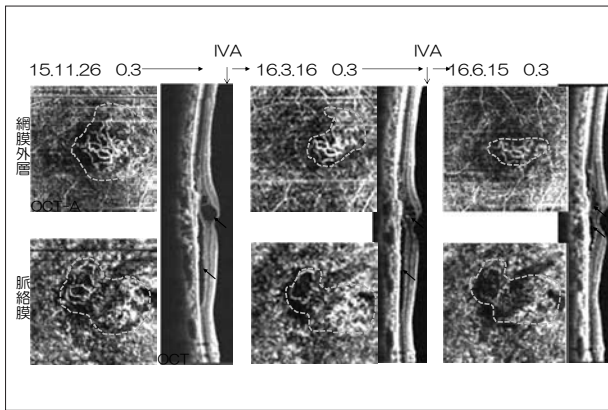


図9：1型CNV。68歳 男性。12.6.25より継続投与中で、IVAにより、OCT-Aで特に網膜外層切片でCNV縮小、OCTで滲出性変化の減少がみられる

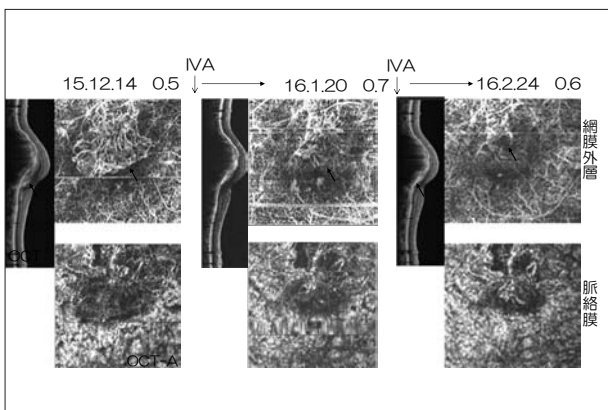


図10：2型CNV。69歳 男性。1ヵ月ごと連続3回(初回治療)にて、OCT-Aの網膜外層の2型CNVが縮小し、OCTにて、漿液性網膜剥離とフィブリンも減少(矢印)を認める

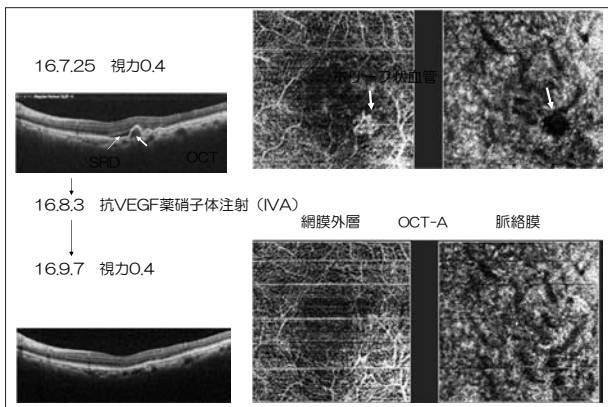


図11：PCV。88歳 女性。治療前(上)OCTで色素上皮の急峻な隆起(太い矢印)と漿液性網膜剥離(細い矢印)がある。OCT-Aの網膜外層切片でポリープ状血管(太い矢印)、脈絡膜切片で低反射(太い矢印)と異常血管網(細い矢印)を認める。IVA初回治療後(下)、OCTでSRDは無くなり、OCT-Aでポリープ状血管も消失した



近藤理事長

### —薬機法の意味とは—

2014年11月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)が施行され、医薬品に加え医療機器、再生医療等製品の規制が構築された。私は2008年にPMDAの理事長に就任して以来、何度も旧薬事法や薬機法を読んできたが、医療が、医師と患者との間の相互の信頼による「医療倫理」に基づくとすれば、薬機法は不特定多数の医師と患者の間でも相互の信頼を約束することになり、その求めるところは「究極の医療倫理」と言うことができる。医薬品や医療機器、再生医療製品に対して、品質と有効性と安全性の確保の大切さが記載されており、有効性だけではなく、安全性と品質が重要であることを改めて認識するのである。

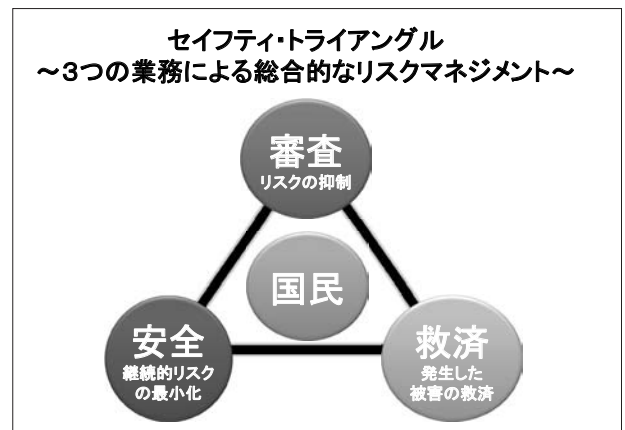


図1 セーフティ・トライアングル