

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

中心窩下に新生血管を有する加齢黄斑変性症の治療方法として、欧米諸国では光線力学的療法 (photodynamic therapy, PDT) が一般的に用いられているが、本邦においても眼科 PDT に使用する光感受性物質 (ビスダイン® 静注用 15mg, ノバルティスファーマ株式会社) と半導体レーザー (ビズラス PDT システム 690S™ カールツァイス株式会社) がそれぞれ平成 15 年 10 月と 12 月に承認された。本治療法は正常網膜への侵襲が少なく、比較的安全に使用できる治療法ではあるが、定められた治療条件どおりに治療が行われなかった場合や、治療後の患者への光曝露の管理を誤ると、重篤な副作用を誘引する場合もある。そこで、術者が定められた治療条件を十分理解し、眼科 PDT を適切に実施するために本ガイドラインを作成した。

1. 術者

眼科 PDT の術者は日本眼科学会認定の眼科専門医であることはもちろん、網膜の生理や疾患に精通していることが必須条件である。さらに本 PDT を施行するに当たっては、日本網膜硝子体学会および眼科 PDT 研究会主催の日本眼科学会により認定された然るべき講習会を受講し、認定書が発行されていることが条件となる。なお、市販後の一定期間は入院管理と全例調査が承認条件として義務付けられているため、全例調査登録期間中は、入院施設を有し全例調査実施に合意した施設に所属する術者以外はたとえ上記の認定を受けていても PDT を施術することができない。

2. 適応患者と治療スポットサイズ

「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者」が適応となるが、病変サイズが大きすぎる、あるいは活動性が低い病変に対し本治療法を適用することについては、リスクとベネフィットを勘案した上で判断する必要がある¹⁾。また、糖尿病網膜症を初めとする種々の網脈絡膜疾患を合併している患者や網膜血管腫様増殖の患者に対しては臨床成績がなく、有効性および安全性は確立していないため、慎重に治療を実施する必要がある。網膜色素上皮裂孔、卵黄様網膜色素上皮剥離、ドルーゼン様網膜色素上皮剥離は本治療法の対象外である。

1) 病変サイズの測定

- ① フルオレセイン蛍光眼底血管造影およびカラー眼底写真によって病変の最大直径 (greatest linear dimension, GLD) を測定する。
- ② GLD の測定にはすべての classic CNV および occult CNV, 血液または蛍光ブロック (blocked fluorescence) および網膜色素上皮の漿液性剥離を含める。また、眼底カメラは倍率 2.4 ~ 2.6 の範囲内のものが望ましい。
- ③ フルオレセイン蛍光眼底血管造影での病変の GLD については、眼底カメラの倍率に関わる補正を加えて、網膜病変の GLD を算定する。

2) スポットサイズの決定

- ① 治療スポットサイズは、網膜病変部に 500 μm の縁取りを行い、病変部を完全にカバーできるようにするために、GLD に 1,000 μm を加える。
- ② 治療スポットの鼻側縁端は、視神経乳頭の側頭側縁端から 200 μm 以上離れた位置とする。

3. 治療方法

PDT は、薬剤の静脈内注入(第 1 段階)および眼科用 PDT レーザー(非発熱性ダイオードレーザー)からのレーザー光照射によるビスダイン®の活性化(第 2 段階)の 2 つの手順から成る。実際の

治療方法は以下のとおりである。

ベルテポルフィン(ビスダイン[®]の成分名)として6 mg/m²(体表面積)を10分間かけて静脈内投与し、薬剤投与開始から15分後にレーザー光〔波長689±3(平均値±標準偏差)nm, 光照射エネルギー量50 J/(照射出力600 mW/cm²で83秒間)〕を眼底治療部位に照射する。

3か月毎に定期検査を実施し、検査時にフルオレセイン蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管から色素漏出がみられた場合は、再治療を実施する。

1) 薬剤投与時の注意

①投与方法

ビスダイン[®]1バイアルに日局注射用水7mlを加えて溶解し、ベルテポルフィン2 mg/mlを含有する7.5 mlの溶液を調製する。バイアルから6 mg/m²(体表面積)相当量のビスダイン[®]溶液を吸引し、総量として30 mlになるよう日局ブドウ糖注射液(5%)で希釈し、静脈内注入注射液とする。総量30 mlを適切なシリンジポンプとインフュージョン・ラインフィルタを用い、10分間(3 ml/分)かけて静脈内に注入する。その際、以下の点に注意する。

- (a)ビスダイン[®]は生理食塩液中で沈殿するため、日局注射用水以外の溶解液(生理食塩液など)は使用できない。また、他剤との混注もできない。
- (b)調製したビスダイン[®]溶液は使用するまで遮光し、4時間以内に使用しなければならない。
- (c)光線過敏性反応を誘発する可能性があるため、注射液調製時または投与時に薬液が眼や皮膚に触れないよう十分注意すること。万一、触れた場合は強い光から保護すること。
- (d)薬液がこぼれた場合は雑巾などで拭き取ること。その際、薬液が皮膚や眼に触れないようにするため、ゴム手袋や防護用のメガネを使用することが望ましい。

②血管外漏出

高齢者は静脈壁が脆弱である可能性が高いため、前腕部のできるだけ太い静脈、できれば前肘静脈を用い、手背の細い静脈からの投与は避けることが望ましい。また、静脈内注入を開始する前に静注ラインを確認し、注入開始後も注意深くモニターする。モニター中に薬剤の血管外漏出がみられた場合には、直ちに投与を中止し、冷湿布を行うとともに、重度の局所的過敏反応(日焼けなど)が発現するおそれがあるため、腫脹や変色が消退するまで漏出部位を直射日光から完全に保護する。

2) レーザー光照射時の注意

①照射方法

視力矯正用コンタクトレンズを使用している患者の場合、照射前にコンタクトレンズをはずしてから治療を開始する。また、必要に応じ、眼球運動防止のための球後麻酔を併用することができる。

- (a)レーザー照射装置の起動モードの画面メニュー上で利用するレーザー治療用コンタクトレンズ名を選択し、治療スポットサイズ(GLDに1000 μmを加えた値)をビズリンクPDTにより設定する。
- (b)ビスダイン[®]投与が始まる時点で、本体のカウントダウンタイマーをスタートさせる。
- (c)ビスダイン[®]投与後、患者の頭をスリットランプのヘッドレストに正しくのせ、あご受け台にあごと額を固定する。
- (d)レーザー治療用コンタクトレンズを治療眼に入れ、使用者はスリットランプのジョイスティックを操作し、網膜上の標的部にレーザー光が正しくあたるようにスリットランプを調整する。ガイド光とスリットランプ照明光の強度は必要であれば調整することができる。

(e) カウントダウンタイマーのブザー音と同時にフットスイッチを踏んでレーザー照射を開始する。照射時間が累積で 83 秒間に達すると、治療用レーザー照射は自動的に停止する（フットスイッチから足を離し照射が中断された場合、照射タイマーは停止され、レーザーが照射された経過時間は正しく把握される）。

②分割照射について

術者は治療部分を常に観察しながらレーザー照射を行う必要がある。眼球が動いた場合などのように、レーザー照射が不相当と判断された場合にはフットスイッチから足を離すことで、即座に照射を中止することが可能である。再度フットスイッチを踏み込むと照射が再スタートする。異常などが発生した緊急事態には、レーザー停止ボタンにより、レーザーを直ちに停止する。

③両眼治療

両眼治療は臨床試験においては実施されなかったが、患者の経済的負担と術者の治療に要する時間的拘束の軽減を鑑み、両眼治療が認められている。ただし、両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価する必要がある。

(a) 過去に本 PDT を施行した経験がなく、両眼に治療対象となる病変がある患者については、まず片眼（病変が進行している眼）にのみ本 PDT を施行し、1 週間以上観察した上で、特に安全性上問題がないと判断できる場合に限って、もう一方の眼への本 PDT の施行を考慮する。

(b) 過去に片眼に対して本 PDT を施行し、特に安全性上問題がなかった場合において、両眼に治療対象となる病変がある患者については、最初に進行がより高度である眼の病変を対象として、用法および用量に従い本 PDT を施行すること。その後、直ちに対側眼の治療のためにレーザーを再設定し、本剤注入開始から 20 分以内（注入終了 10 分以内）に光照射を実施する。

4. 警告 / 禁忌

ビスダイン[®]ならびにビズラス PDT システム 690STM の添付文書中の警告、禁忌の内容は以下のとおりである^[2,3]。

1) 警告

- ① 本剤による光線力学的療法は、規定の講習を受け、光線力学的療法の安全性・有効性を十分に理解し、本剤の調製・投与およびレーザー照射に関する十分な知識・経験のある眼科専門医のみが実施すること。
- ② 本剤投与後 48 時間は皮膚または眼を直射日光や強い室内光に暴露させないように注意すること（本剤投与後 48 時間以内は光線に対して過敏になるため）。
- ③ 本剤投与後 48 時間以内に緊急手術を要する場合は、できる限り内部組織を強い光から保護すること（本剤投与後 48 時間以内は光線に対して過敏になるため）。
- ④ 光照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下などの高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例もみられていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。

本剤は特定の適切な眼科用光線力学的療法用レーザーにより光照射した場合にのみ、適正かつ安全に使用できることが確認されているので、本剤の光活性化の基準に適合しないレーザーは使用しないこと。光熱凝固のために使用されているレーザーを本剤の活性化に用いることはできない（基準に適合しないレーザーを用いた場合には、本剤の部分的活性化による不十分な治療、あるいは逆に、過度の活性化により網膜など周辺正常組織の損傷を引き起こすおそれがある）。

2) 禁忌

- ① ポルフィリン症の患者 (症状を増悪させるおそれがある)。
- ② 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ③ 眼底観察が困難な患者 (混濁の程度の強い白内障または角膜混濁のある患者などでは、眼底観察が困難である。また、対象となる病変部に適切な光照射エネルギー量が到達するかどうかは不明であるため、本剤による適切な治療を施行することができない)。

5. インフォームド・コンセント

加齢黄斑変性症、眼科 PDT 治療内容、治療の利点と問題点を十分説明し、患者に理解させた上で同意を得ることが必要である。特に本治療後の光暴露の管理方法について、以下の内容を十分に指導する。

- 1) 薬剤の投与を受けた患者は、投与後 48 時間は光線過敏状態にあるため、投与後 2 日間は皮膚、眼などを直射日光、強い室内光 (日焼けサロン、強いハロゲンランプ、手術室・歯科治療室で用いられる強力な医療用照明など) に曝されないよう注意する必要がある。
- 2) 薬剤投与後 2 日以内の昼間に外出しなければならない場合は、皮膚や眼を強い光から保護しなければならない。保護用の衣服や濃いサングラスを着用する必要がある。また、皮膚に残存しているベルテポルフィン[®]は可視光線によって活性化されるので、紫外線用日焼け止め剤は光線過敏性反応から皮膚を保護するためには無効である。
- 3) 薬剤投与 3～5 日目も直射日光や強い光への暴露は避けることが望ましい。
- 4) 室内光 (通常の蛍光灯照明) を浴びることにより “photo bleaching” といわれるプロセスを介して皮膚に残存しているベルテポルフィンの不活化が促進されるので、本 PDT 施行後は暗所にとどまらず積極的に室内光を浴びることが望ましい (ただし、強いハロゲンランプ、窓からの直射日光あるいはこれらに相当する光線への暴露は避ける必要がある。)

6. 結語

本ガイドラインは実際の治療条件ならびにその後の管理について要点をまとめたが、薬剤の全身性の安全性やレーザー装置の詳細な取り扱い方法に関しては、ビスサイン[®]ならびにビズラス PDT システム 690STM 添付文書ならびに取扱説明書など、治療の際に必要な資料を十分に理解する必要がある。

【参考文献】

- [1] Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, et al.: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group ; Verteporfin in Photo-dynamic Therapy study group: Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no.1. Am. J. Ophthalmol., 136(3): 407-418, 2003.
- [2] ビズラス PDT システム 690S 添付文書 [2004 年 1 月作成 (新様式第 1 版)]
- [3] ビスサイン[®] 静注用 15 mg 添付文書 [2003 年 10 月作成 (新様式第 1 版)]

【付記】

本安全ガイドラインは、日本眼科学会雑誌 108 巻 4 号に掲載のものを転載したものである。