

ワルファリンカリウムによる切迫期網膜中心静脈閉塞症の治療

古田 実, 石龍 鉄樹, 佐藤 広尚, 藤原 聡之

福島県立医科大学眼科学教室

要 約

目 的：切迫期網膜中心静脈閉塞症の10眼に対してワルファリンカリウム(ワーファリン®)を経口投与し、その適応について計画的に検討した。

対 象：男性6例と女性4例で、年齢は25～83歳で、平均55歳であった。

結 果：10眼のうち、6眼は6か月以内に網膜出血が消失した。初診時視力が0.6以上であった5例は最終視力が1.0以上であった。投与開始後1か月の時点で、視力が低下し0.1以下となった症例は4眼であり、これらに対して網膜光凝固を追加したが、最終視力は0.1以下となった。蛍光眼底造影で静注開始から網膜静脈がすべ

て造影されるまでの時間が、早期に30秒以内に改善した症例は4眼であり、視力予後が良好であった。65歳以上の4眼のうち、3眼はワーファリン®による治療が無効であった。

結 論：視力低下が著しい症例と高齢者で成績が悪かった。網膜静脈がすべて造影されるまでの時間の計測は、治療効果判定の一つの指標となり得る。(日眼会誌 103:124—128,1999)

キーワード：網膜中心静脈閉塞症、抗凝固療法、ワーファリン®, 蛍光眼底造影

Warfarin Potassium for Impending Central Retinal Vein Occlusion

Minoru Furuta, Tetsuju Sekiryu, Hironao Sato and Toshiyuki Fujiwara

Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University

Abstract

Purpose : We reviewed the records of 10 patients who had impending central retinal vein occlusion in order judge whether anticoagulant treatment with warfarin potassium (Warfarin®) was indicated.

Patients : 6 men and 4 women, ranging in age from 25 to 83 (average 55) years were studied.

Results : Of 6 eyes, retinal hemorrhage disappeared completely within 6 months. Four patients whose visual acuity was 0.1 or less at one month needed photocoagulation. Four other patients whose late venous circulation time at fluorescein angiography improved within 30 seconds had good visual

prognosis. 3 eyes of 4 patients aged 65 or older were not successful in regaining their visual acuity.

Conclusion : Warfarin® was not effective for patients who had clearly lost their visual acuity and the elderly in this series. Late venous circulation time at fluorescein angiography was a useful index for this treatment. (J Jpn Ophthalmol Soc 103:124—128, 1999)

Key words : Central retinal vein occlusion, Anticoagulant therapy, Warfarin potassium, Fluorescein angiography

I 緒 言

切迫期の網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion, CRVO) は静脈の閉塞がまだ不完全の状態であり、線溶療法¹⁾²⁾、抗凝固療法^{3)~5)}、抗血小板療法⁶⁾などの薬物療法が有効であるとされている⁷⁾。しかしながら、切迫期 CRVO の中には治療に抵抗し、閉塞が進行する症例や、一方で治療を中断しても閉塞が進行しない症例があり、臨床上治療法の選択に躊躇することが多い。また、網

膜光凝固療法を含めこれらの治療法にはそれぞれに副作用があり、静脈閉塞の病期、程度、合併症の有無に併わせ治療法が選択されるべきであると思われる。今回、我々は切迫期 CRVO に対しワルファリンカリウム (ワーファリン®) 経口投与と光凝固を用いた治療を計画的に行い、治療の選択について検討を行ったので報告する。

II 実験方法

対象は、1996年5月までの1年間に当科を初診し、予

別刷請求先：960-1295 福島市光が丘1 福島県立医科大学眼科学教室 古田 実

(平成10年3月11日受付、平成10年9月7日改訂受理)

Reprint requests to: Minoru Furuta, M.D. Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University, 1 Hikari-gaoka, Fukushima 960-1295, Japan

(Received March 11, 1998 and accepted in revised form September 7, 1998)

表 1 症例

症例	年齢	視力		循環時間(秒)		トロンボ(%) 初診時	黄斑所見 初診時	受診までの 期間(日)	光凝固
		初診時	治療後	初診時	治療中				
1	20	0.1	0.08	46.9	28.7	76	CME/ 中心窩出血	4	汎網膜
2	28	1.2	1.2	72.8	28.9	150	なし	53	なし
3	45	0.6	1.2	21.0	18.1	66	CME	32	なし
4	53	0.6	1.5	40.0	27.6	180	CME	70	なし
5	56	1.0	1.0	22.6	23.3	138	なし	59	なし
6*	62	1.0	1.0	48.1	24.6	70	CME	0	なし
7	65	0.4	0.1	37.6	32.2	104	CME	13	汎網膜
8	66	0.1	0.01	28.2	36.0	94	CME	4	汎網膜
9	74	0.5	0.1	36.0	23.9	105	CME	3	黄斑
10	83	0.01	0.1	37.4	26.2	82	CME	1	なし

*:症例写真を後に供覧, ……:年齢 65 歳

後が判定できるまで観察し得た切迫期 CRVO の患者 10 例 10 眼である。男性 6 例, 女性 4 例で, 年齢は 25~83 歳で, 平均 55 歳であった。切迫期 CRVO の診断は, いわゆる静脈うっ滞性網膜症と同義で, 非虚血性 CRVO の初期の段階と認識し, 静脈の拡張, 蛇行があり, すべての象限に散在性の斑状出血や線状出血があり, かつ, 蛍光眼底造影で後極部網膜に無灌流領域のないものとした。なお, 対象には糖尿病の症例は含まれていない。

これらの症例に対し, まずワーファリン®のみを経口投与し, 経過中トロンボテストの値が 20~50% となるようにコントロールした。治療の指標としては視力の経過を最重視し, 2 か月の時点で明らかに視力低下した場合には, 汎網膜光凝固術を施行し, ワーファリン®投与はトロンボテストで 100% 程度を維持するにとどめるようにした。

治療効果の判定は, ワーファリン®のみで網膜出血が消失した症例を便宜上, 有効群とし, 視力が低下し, 網膜出血や浮腫が増加したため, 汎網膜光凝固や黄斑浮腫に対する光凝固を必要とした症例を無効群とした。また, 蛍光眼底造影における静注開始から主要な網膜静脈の層流が消失するまでの時間を仮に網膜静脈造影時間とし, 治療効果判定の参考にした。蛍光造影は, 全例に対しフルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)5 ml を 10 秒程度で静注し, 眼底カメラでアナログ撮影した。

検討は, ① 視力経過, ② 眼所見, ③ 網膜静脈造影時間, ④ 全身および眼合併症, ⑤ 年齢と治療成績, ⑥ 自覚症状出現から初診までの期間について行った。血液検査は全身状態のスクリーニングと血液凝固系, また, 40 歳以下の症例に対しては抗核抗体や抗リン脂質抗体などの自己抗体の有無を検査した。

III 結 果

ワーファリン®投与のみで出血が消退した有効群は 6 群で, これらはワーファリン®投与量が 1 日量 1~6 mg でコントロールすることができた。無効群は 4 眼で, ワー

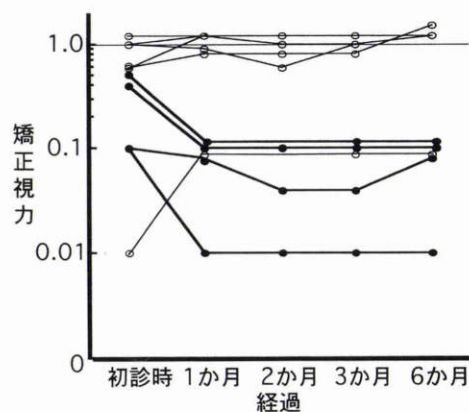


図 1 視力経過。

有効群(○): 初診時視力が良好・視力経過良好
無効群(●): 初診時視力が不良・1 か月時に視力低下

ファリン®は 1 日 1.5~4 mg でコントロールしたが, 無効と判断した時点から漸減した。無効群のうち, 3 眼は汎網膜光凝固を, 1 眼は黄斑浮腫に対する網膜光凝固を行ったが, 4 眼とも最終的に視力は 0.1 以下となった。各症例のデータを表 1 に示す。

① 視力経過: 視力の経過をみると, 有効群 6 眼の特徴は, 弱視眼の 1 例を除いて初診時視力 0.6 以上と良好で, 投与中黄斑浮腫が悪化せず, 著しい視力低下がなかったことである。初診時視力が 0.01 であった弱視の症例も 1 か月後には視力 0.1 に回復した。一方, 無効群の 4 眼は初診時視力がいずれも不良で, 投与中に黄斑浮腫が悪化し, 治療開始後 1 か月時に急激な視力低下を来し, 視力が 0.1 以下となった(図 1)。

② 眼所見: 眼所見として, 初診時からの蛍光眼底造影で, 囊胞状黄斑浮腫は 10 例中 8 例に存在し, 視力低下の著しい症例ほど浮腫が強かった。完全後部硝子体剥離が生じている症例はなく, 全例で黄斑部における後部硝子体は未剥離であった。

③ 網膜静脈造影時間: 網膜静脈造影時間は, ワーファ

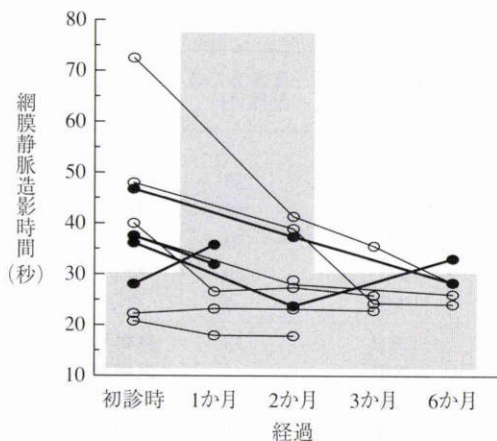


図2 網膜静脈造影時間の経過.

有効群(○): 6眼中4眼は2か月以内に30秒以内となった.

無効群(●): 汎網膜光凝固術を要した3眼は30秒以上であった.

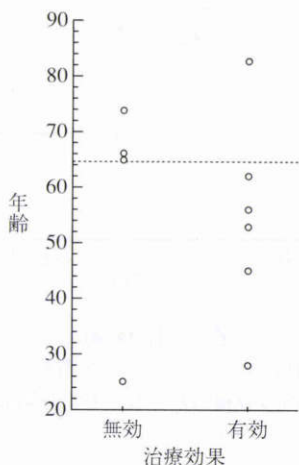


図3 年齢と治療成績.

65歳以上の4眼中3眼でワーファリン®による治療が無効であった. 65歳未満では6眼中5眼に有効であった.

リン®投与により1例を除いたすべての例で短縮もしくは30秒以内での安定をみた. 有効群6眼中4眼では, 投与開始後2か月以内に網膜静脈造影時間が30秒以内となったことが確認できた. 他の2眼は約40秒であったが短縮傾向であり, 視力良好で網膜出血も明らかに減少しているために投与を継続し, 網膜静脈造影時間の短縮傾向があるものの, 4眼ともに視力は急激に悪化した. 汎網膜光凝固術を要した3眼は1~2か月の時点で30秒以上であった(図2).

④ 全身および眼合併症: 全身的には高血圧症および心血管系疾患が10例中6例合併しており, 眼合併症として正常眼圧緑内障のためにβブロッカー点眼を投与されている症例が1例であった. 視力低下の原因となる程度の白内障は全例でなかった. 年齢は25~83歳とばらつ



図4 初診時眼底写真(上)および蛍光眼底造影(下).

全象限に網膜斑状出血があり, 静脈の拡張蛇行が著明である. 網膜静脈はフルオレセイン注入後30秒でも造影されない. 網膜静脈循環時間は48.1秒であった.

いており, 40歳以下が2例2眼あったが, 両症例も抗核抗体や抗リン脂質抗体などの自己抗体は検出されなかった.

⑤ 年齢と治療成績: 治療効果を年齢でみると, 65歳以下の6例中5例ではワーファリン®が有効であったが, 65歳以上の4例中, 有効なのは1例のみであった(図3).

⑥ 視力障害自覚から初診までの期間: 視力障害を自覚してから当科初診までの期間は全例が3か月以内であり, 今回の検討の範囲では治療効果との相関はなかった.

経過中, ワーファリン®による重篤な副作用はなく, 副作用により治療を中止した症例はなかった.

ワーファリン®による治療中, 一過性に網膜出血が増悪したが, 視力が低下せず網膜静脈循環時間も改善傾向にあったため, 治療を継続したところ, 6か月後には網膜出血はすべて消失した1例(症例6)の眼底写真と蛍光眼底写真を示す(図4~6).

IV 考 按

最近では網膜静脈閉塞症やそれに伴う黄斑浮腫に対す

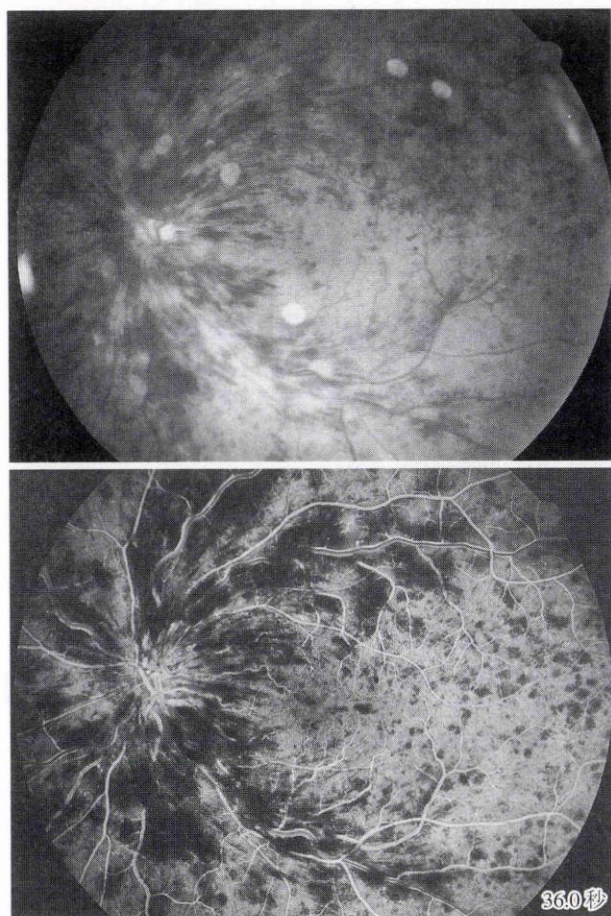


図5 ワーファリン®投与2か月の眼底写真(上)および
蛍光眼底造影(下)。

網膜出血が増悪したが、視力は(0.7)であった。網膜
静脈循環時間は39.2秒であり、改善傾向を認めた。

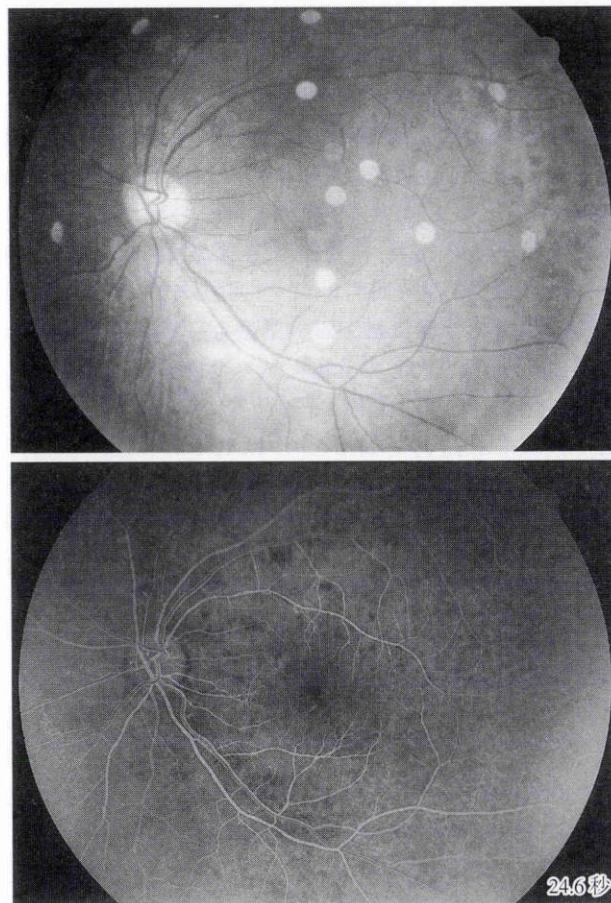


図6 ワーファリン®投与3か月の眼底写真(上)および
蛍光眼底造影(下)。

網膜出血は急速に減少した。この後、6か月には完全に
出血が消失した。網膜静脈循環時間は24.6秒となった。

る硝子体手術の適応に関する報告⁸⁾も散見され、ますます治療の選択肢が広がる傾向にある。切迫期 CRVO に関しては明らかな定義や基準はなく、その治療法の選択に関する検討は少ない。切迫期では血管閉塞が完成しておらず、薬物療法による効果が十分期待できる時期であるが、経過観察中に虚血型の CRVO に進行する症例⁹⁾もあり、その治療法の選択は重要な問題であると考えられる。その意味において、薬物の使用法、治療効果の判定方法、判定時期を検討し、どの時期まで内服治療を続けてよいのか、どのような症例が予後不良なのかを明確にし、治療が無効の場合には次のステップに速やかに移行する必要があると思われる。切迫期 CRVO ではその経過が長い症例も多いため、今回は長期にわたる投薬により効果が期待でき、古くから用いられていて、しかも外来管理が可能であるワーファリン®を用いて検討を行った。

10例10眼と決して十分な症例数とはいえないが、結果的には65歳以上の高齢者では明らかに治療成績が悪く、初診時視力が0.5以下と不良で、黄斑浮腫が強い症例ではワーファリン®の効果は不十分で急速に出血型へ移行した。

CRVO の初診時視力と予後に関する報告では、Quinlan ら¹⁰⁾は107例の非虚血型 CRVO を5年間経過観察し、初診時視力と最終視力には相関がなかったとしている。一方、Zegarar ら¹¹⁾は非虚血型 CRVO の10例中8例の最終視力は20/60以上であり、初診時視力が20/60以下であった2例は虚血型へと移行したとしており、初診時視力と予後との関連を推定している。我々の症例も全例が非虚血型と分類され、Zegarar らの報告に近い結果となった。今回の我々の検討では、初診時視力は中心窩出血を伴っていた1例を除いて、すべてが蛍光眼底造影上の黄斑浮腫の程度と一致しており、また、光凝固術を要した4例はすべて初診時からの黄斑浮腫が強く、経過中にさらに悪化した。したがって、出血や虚血が黄斑に及んでいない症例では、視力低下は網膜循環不全による黄斑浮腫の程度によって起こると考えられた。いい換えれば、黄斑の浮腫はある程度網膜中心静脈の閉塞の程度を反映する可能性が考えられ、初診時視力と予後の関連性を裏付ける一助になると思われる。

ワーファリン®自体の効果としては、1例を除いて網膜静脈造影時間を短縮させており、心拍出量などの様々な

因子を内包した数値ではあるが、眼循環を改善した可能性が高い。治療の評価という観点からは、網膜静脈造影時間はほとんどの症例で短縮するため、造影時間のみでは不十分と思われる。循環時間の正常値については、測定環境や対象者により微妙に見解が異なるが、正常腕—網膜時間 12.84 ± 3.41 (平均値 $\pm$ 標準偏差) 秒、網膜内循環時間 0.56 ± 0.32 秒、早期静脈循環時間 3.44 ± 0.99 秒、後期静脈循環時間 7.8 ± 1.8 秒とされている報告¹²⁾を参考に、今回は最大限を見積もって網膜静脈造影時間 30 秒を目安として分類を試みた。視力が低下し、汎網膜光凝固を要した症例は 3 眼ともに治療開始 2 か月以内の網膜静脈造影時間が 30 秒以上であった。反対に、ワーファリン[®]が有効とされた 6 眼中 4 眼は治療開始後 2 か月以内に 30 秒以下になっており、静脈造影時間が 30 秒以内であるか否かは、治療効果を判定する上で補助的には有用であると考えられた。

この他、後部硝子体剥離の有無や全身の所見の中では、特に治療の指針となるような所見はなかった。

以上から、切迫期 CRVO を治療するに当たっては、高齢ではなく、初診時視力が 0.6 以上の比較的良好な症例においてワーファリン[®]単独での効果が期待できると思われる。また、高齢者で初診時から視力が不良な症例や、ワーファリン[®]投与開始後 1 か月で急速な視力低下を来す場合には、網膜光凝固術などの治療法の追加が必要であると考えられる。追加治療に関しては、線溶系賦活剤や抗血小板薬などの使用も考えられ、今後検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) 三宅武子, 坂村静子, 三浦 花, 三宅千佳子, 朝倉当子, 前久保久美子, 他: 網膜静脈閉塞症に対する urokinase 大量点滴療法の効果. 臨眼 74: 182—186, 1980.
- 2) 西田祥蔵: 網膜中心静脈閉塞症に対する urokinase 療法について. 臨眼 37: 395—402, 1983.
- 3) 松井瑞夫: 血圧亢進者の眼底病変を中心として. 日眼会誌 74: 1398, 1970.
- 4) 井上英幸: 抗凝血療法を行った網膜中心静脈切迫閉塞症の 3 例. 臨眼 73: 1136—1141, 1979.
- 5) 能松伊勢子, 河村文代, 牧 治: 抗凝固療法の奏効した網膜中心静脈閉塞症(切迫期)の 4 例. 臨眼 34: 1105—1109, 1980.
- 6) 阿部百子, 熱海 治, 三上 規, 吉本弘志: 各種網膜循環障害に対するアスピリン極低量投与治療—特に血小板凝集能亢進への対策として—. 臨眼 43: 327—330, 1986.
- 7) 吉本弘志: 網膜静脈閉塞症に対する薬物療法. 眼科 28: 1351—1356, 1989.
- 8) 山口雅之, 中枝智子, 大矢佳美, 寒河江豊, 藤井青: 網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫に対する硝子体手術の効果. 臨眼 90: 1489, 1996.
- 9) 竹田宗泰: 網膜静脈閉塞症の自然経過. 眼科 30: 981—988, 1988.
- 10) Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C: The natural course of central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 110: 118—123, 1990.
- 11) Zegarra H, Gutmann FA, Conforto J: The natural course of central retinal vein occlusion. Ophthalmology 86: 1931, 1979.
- 12) Richard G: Fluorescein Angiography - Textbook and Atlas. Thieme Medical Publishers, New York, 19—23, 1990.