

非虚血型網膜中心静脈閉塞症における抗凝固治療中の 一過性網膜出血増加と網膜静脈血流

喜田 照代¹⁾, 張野 正誉²⁾, 久保田 享³⁾, 岩橋 佳子²⁾, 北西久仁子⁴⁾, 池田 恒彦¹⁾

¹⁾大阪医科大学眼科, ²⁾淀川キリスト教病院眼科

³⁾大阪大学大学院医学系研究科感覚器系外科学眼科学講座, ⁴⁾泉大津市立病院眼科

要 約

目 的：非虚血型網膜中心静脈閉塞症(CRVO)に対する抗凝固治療(ワーファリンカリウム経口投与)における一過性網膜出血増加と網膜静脈血流の変化について検討した。

方 法：非虚血型 CRVO 患者 17 名 18 眼を対象とした。そのうち 7 名 7 眼については、網膜静脈血管径・血流速度・血流量をレーザードップラ法(LDV)により測定した。

結 果：網膜出血が 9 眼(50%)で増加したが、7 眼は最終的には減少し、一過性であったと判断した。視力も悪化しなかった。残りの 2 眼は持続的に出血が増加し、虚血型に移行した。LDV を測定した 7 例中 6 例で、治

療開始 2 週後、血管径は減少し血流速度および血流量は増加した。網膜出血が一過性に増加したが最終的に改善した症例では、血流量は変化がなく、視力も悪化しなかったが、虚血型に移行した一例の血流量は減少した。

結 論：網膜静脈血流を定量的に測定することにより、半数にみられる網膜出血の増加が一過性のものか、病態の増悪かを初期段階で判断できる可能性が示唆された。(日眼会誌 111 : 11-15, 2007)

キーワード：非虚血型網膜中心静脈閉塞症、ワーファリンカリウム、一過性網膜出血増加、網膜静脈血流、レーザードップラ法

Transient Increased Retinal Hemorrhage and the Retinal Venous Blood Flow Change in the Course of Non-ischemic Central Retinal Vein Occlusion Treated with an Anticoagulant

Teruyo Kida¹⁾, Seiyo Harino²⁾, Akira Kubota³⁾, Yoshiko Iwahashi²⁾
Kuniko Kitanishi⁴⁾ and Tsunehiko Ikeda¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

²⁾Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Osaka University

⁴⁾Department of Ophthalmology, Izumiotsu Municipal Hospital

Abstract

Purpose : To investigate transient increased retinal hemorrhage during anticoagulant therapy and changes in the retinal venous blood flow in the course of non-ischemic central retinal vein occlusion (CRVO).

Methods : Seventeen patients (eighteen eyes) with non-ischemic CRVO were studied. The retinal vein diameter, blood velocity, and blood flow were determined by the laser Doppler method in seven patients.

Results : The retinal hemorrhage increased in nine eyes (50%) ; however, the retinal hemorrhage was transient and it finally decreased without vision loss in seven of the eyes. The retinal hemorrhage increased in the other two eyes and they became ischemic. The vessel diameter decreased and both velocity and blood flow increased in six of the seven patients two weeks after the treatment. There was

no significant change in blood flow in cases which showed a transient increase in retinal hemorrhage, and they did not show a decrease in vision ; however, only one eye which became ischemic showed a decrease in blood flow.

Conclusion : We can judge whether an increase in retinal hemorrhage is transient or the clinical condition is getting worse in an early stage by measuring the retinal vein blood flow quantitatively by laser Doppler flowmetry.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 11-15, 2007)

Key words : Non-ischemic central retinal vein occlusion, Anticoagulant, Transient increased retinal hemorrhage, Retinal venous blood flow, Laser Doppler Veloeimetry

別刷請求先：533-0032 大阪市東淀川区淡路 2-9-26 淀川キリスト教病院眼科 張野 正誉

(平成 18 年 2 月 24 日受付, 平成 18 年 7 月 31 日改訂受理) E-mail : a193007@ych.or.jp

Reprint requests to : Seiyo Harino, M.D. Department of Ophthalmology, Yodogawa Christian Hospital. 2-9-26 Awaji, Higashi-Yodogawa-ku, Osaka 533-0032, Japan

(Received February 24, 2006 and accepted in revised form July 31, 2006)

I 緒 言

網膜中心静脈閉塞症(CRVO)は、大きく虚血型と非虚血型とに分類される¹⁾。非虚血型は、多くの場合視力0.1以上を保持し、その視力予後は比較的良好であるが、ひとたび虚血型へ移行すれば、光凝固治療が必要となり、一部の症例では隅角や虹彩の新生血管を生じ、視力予後は非常に不良である²⁾。CRVOの発生要因には、動脈循環不全説、静脈血栓説、血栓以外の原因による静脈閉塞説の3つの説が提唱されており、また眼内血流動態についていくつかの報告があるが一定の見解に達していない。なかでも網膜静脈血流の経時的变化を追った報告は、レーザードップラ法を用いた1998年のChenら³⁾の一報だけである。

レーザードップラ法は非侵襲的な末梢循環測定法で、眼科的には視神経乳頭の毛細血管領域の測定(Laser Doppler flowmetry, LDF)や網膜血管内血流の測定(Laser Doppler velocimetry, LDV)に応用されている⁴⁾。本方法は、眼底上の特定の1本の網膜血管にレーザーを照射し、その受光信号を周波数解析することによって、その血管中心を流れる最大血流速度を定量化する。同時に血管径の計測を行って血流量を算出することが可能である⁵⁾。血流量 $=1/4 \pi (1/2 \text{ 最大血流速度}) \times (\text{血管径})^2$ の関係がある。眼球はある一点を見ているが常に細かく運動しているが、眼球運動による測定ビームのずれを自動的に追従する血管トラッキングシステムが内蔵されてから、より安定した測定ができるようになった⁶⁾。

網膜静脈閉塞症に対する治療法には、線溶療法、抗凝固療法、抗血小板療法などの報告がある⁷⁻¹¹⁾が、その中に虚血型への移行についての報告は見当たらない。非虚血型から、重症の虚血型への移行は、網膜出血の増加により判断されることが多い¹²⁾。また、抗凝固療法中に網膜出血が一過性に増加することがあり、治療効果が虚血型への移行、すなわち閉塞機転の進行か判断に迷うことがあった。

そこで今回、非虚血型CRVOに対しワーファリンカリウム投与による抗凝固療法中にみられた網膜出血の増加した患者の頻度を調べ、視力予後およびワーファリンカリウムを用いた場合の虚血型への移行率について検討した。また、CRVOの治療過程において、非侵襲的なレーザードップラ法を用いた網膜静脈血流量の測定を行ったので報告する。

II 対象および方法

ワーファリンカリウム(ワーファリン®)のみを投与し、6か月以上経過観察できた非虚血型CRVO患者17名18眼(男性10名10眼・女性7名8眼、24~74歳、平均年齢57.5歳、うち40歳以下の若年例3名)を対象とした。平均経過観察期間は初診後15.5か月であった。

全身合併症としては、高血圧が5例5眼、糖尿病が1例1眼、心疾患が1例1眼に認められた。なお、虚血型の判定は、フルオレセイン蛍光眼底造影検査(FAG)にて10乳頭径以上の広範な無灌流領域を認めるもの、あるいは網膜全体に厚い出血を認めるものとし¹³⁾、最終観察時には無灌流領域が30乳頭径以上であった。

消化管出血や脳出血などの出血性疾患のないことを問診にて確認し、ワーファリンカリウムの投与に対して書面にて同意を得た。血液検査によるプロトロンビン時間は40~50%(正常値:80.0~100.0%)を目標とした。また、ワーファリンカリウムの初回投与量は2.5~4.0mgとした。プロトロンビン時間が目標の治療域へ落ち着くまで1週間ごとに経過観察し、受診ごとにプロトロンビン時間を迅速検査にて測定した。その結果により、適宜内服量を増減した。また、内服期間は、投与開始から投与終了までの期間とした。

さらに7名7眼(男性6名・女性1名、24~65歳)について、ワーファリンカリウム投与前・投与2週後、その後1か月ごとに網膜静脈血管径・血流速度・血流量をレーザードップラ法により測定した。測定には、ミドリP®(参天、大阪)点眼による散瞳下でレーザードップラ血流計(Laser Doppler velocimetry, LDV, CLBF model 100, キヤノン)を用いた。測定した血管は、網膜静脈分枝閉塞症の原因となっている上耳側あるいは下耳側の静脈血管とした。また測定部位は、視神経乳頭より約2乳頭径離れた、出血に覆われていない部位とし、同部位を3回繰り返し測定し、その平均値を測定値とした。経過観察に際し、毎回同じ部位を測定できるよう、部位をポラロイド写真に記録した。

本研究はthe tenets of the Declaration of Helsinkiに沿って施行され、十分なインフォームドコンセントが得られたうえで行った。

III 結 果

図1に1例の眼底写真を示す。2週後、検眼鏡的には網膜出血が増加したが、視力は変わりなかった。その後、ワーファリンカリウム内服により出血は次第に吸収され、虚血型へ移行しなかった。

今回対象とした17例18眼の平均プロトロンビン時間値は49.3%であった。網膜出血は治療開始2週後、9眼(50%)で増加したが、7眼は最終的には減少した。残りの2眼は網膜出血が増加し、虚血型に移行した。

最終視力において、the logarithm of Minimum Angle of Resolution(LogMAR)で0.2以上改善したものが2例2眼、不変が11例12眼、悪化が4例4眼であった。全症例中2眼は2か月後虚血型に移行し、そのうち1眼は血管新生緑内障(NVG)になった。その他の症例は経過観察中、非虚血型のまま経過し、網膜出血は消失した。

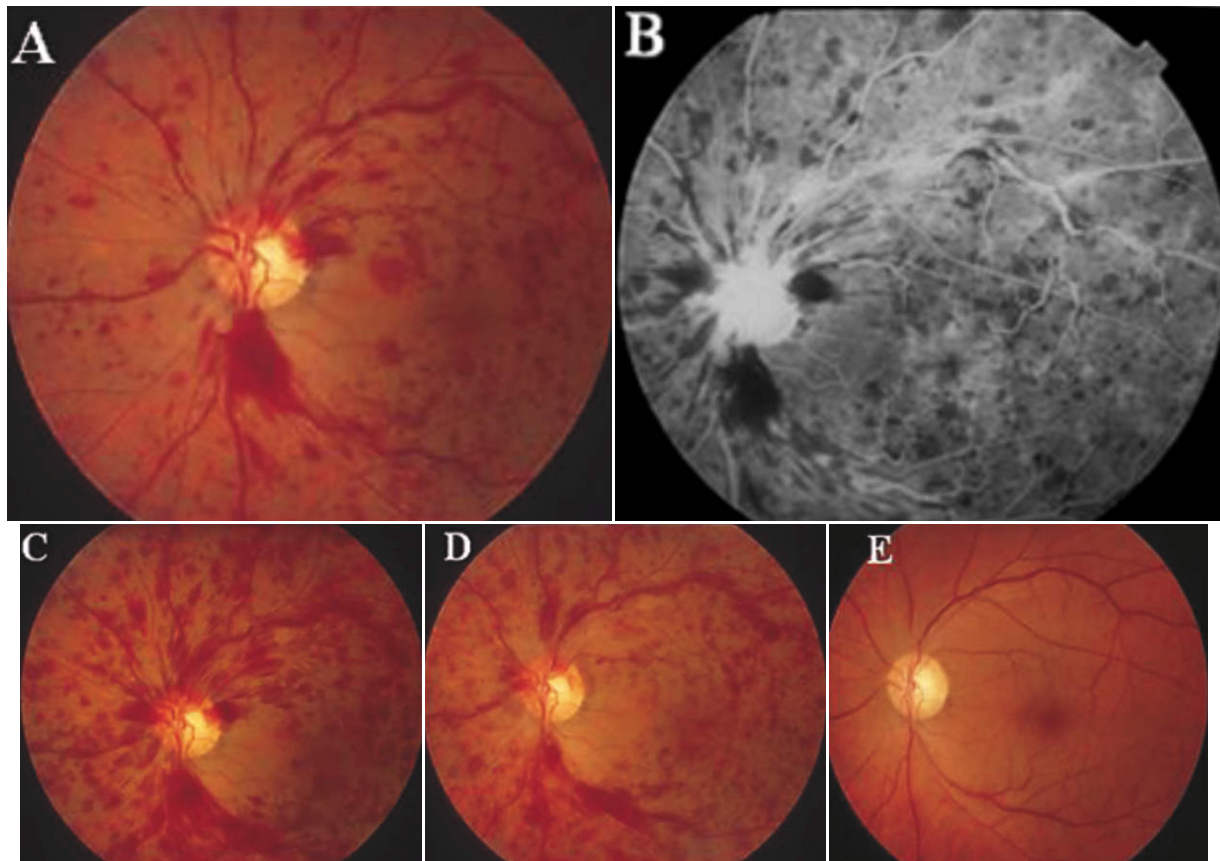


図 1 実際の眼底写真(A, C, D, E)および蛍光眼底造影写真(B) (68 歳, 男性).

ワーファリンカリウム投与 2 週後, 一時的に出血の増加を認めるが(C), その後吸収されている. 虚血型へ移行していない. 写真 B は造影 4 分 41 秒.

A, B: 2000 年 3 月 30 日, C: 2000 年 4 月 14 日, D: 2000 年 5 月 11 日, E: 2000 年 12 月 21 日

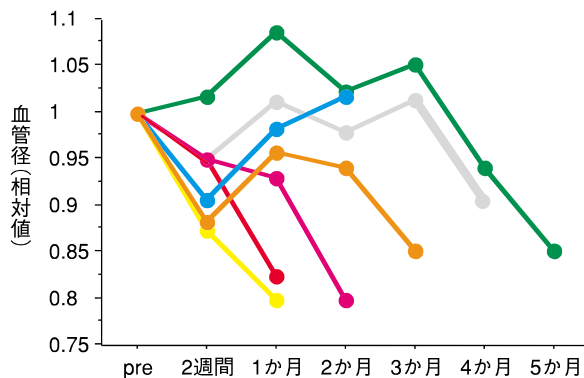


図 2 網膜静脈血管径の変化.

治療開始 2 週後, 7 例中 6 例で血管径は有意に減少し ($p=0.0142$), 血管新生緑内障(NVG)になった 1 例(●)を除き 6 例は治療開始 1~4 か月後に血管径が減少した ($n=7$).

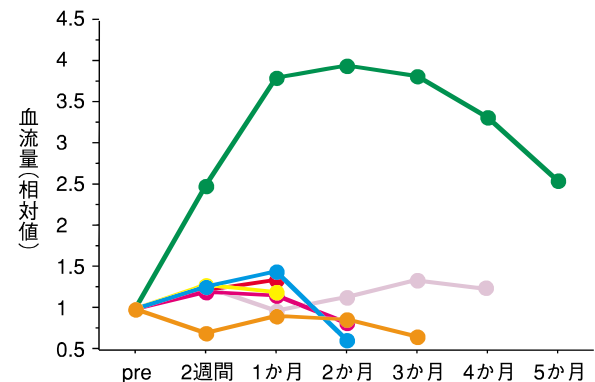


図 3 網膜静脈血流量の変化.

7 例中 5 例が 1 か月後まで増加したが, その後減少し, 観察期間全体としては不変であった ($n=7$). ●: NVG

また, アメリカの CVO スタディ(The Central Vein Occlusion Study Group)の報告にならい, 初診時視力を 0.5 以上の群, 0.1~0.4 の群, 0.1 未満の群の 3 つに分類して, 最終視力との関係を調べた. 初診時視力 0.5 以上の良好群は 13 例 14 眼(77.8%)であった. 虚血型へ

移行した 2 眼を除き, 虚血型へ移行しなかった残りの 16 眼では, 最終観察時においても視力 0.5 以上を保っていたのは 14 眼であった. 初診時視力が 0.1 以上 0.4 以下の群は 2 例 2 眼で, そのうち最終観察時に 1 眼が 0.5 以上に, 1 眼が 0.1 以上 0.4 以下のままであった. 初診時に 0.1 未満の患者はいなかった.

表 1 虚血型に移行し血管新生緑内障 (NVG) になった症例における網膜静脈血流の治療前と比較した変化率

	2 週間	1 か月	2 か月 (NVG)
血管径	-10%	-2%	-1%
血流速度	+55%	+49.5%	-40.5%
血流量	+26%	+46%	-38%
眼圧 (mmHg)	16	19	35

血管径は経過観察中、徐々に治療前の値に戻ったにもかかわらず、治療開始 2 か月後血流速度および血流量は減少した。

次に血流測定症例 7 例の結果について述べる。出血が多くなると、血流を測定できなくなるが、今回は非虚血型 CRVO が対象で、測定不能になる症例はなかった。治療開始 2 週後、7 例中 6 例で血管径は有意に減少し (paired t-test: $p=0.0142$, 図 2), 血流速度 (データ未掲載) および血流量 (図 3) は増加した。治療開始 1~4 か月後、NVG になった 1 例を除き 6 例で血管径は減少した。血流量は、7 例中 5 例が 1 か月後まで増加したが、その後減少し観察期間全体としては不変であった (図 3)。NVG になった症例の血流変化を表に示す (表 1)。血管径は経過観察中、徐々に治療前の値に戻ったにもかかわらず、治療開始 2 か月後血流速度および血流量は減少した。

IV 考 按

今回我々は、非虚血型網膜中心静脈閉塞症に対し、ワーファリンカリウム内服による治療を行った。その経過中の網膜出血の一過性増加に関する検討および網膜静脈血流の定量を行った。薬物効果を考えるうえで、自然経過に関するスタディは必須で、例えばアメリカの CVO スタディの報告¹²⁾が有名である。しかし、日本においては CRVO の自然経過についての報告は存在しない。そのため、今回我々が得られた結果と CVO スタディの間には、症例数の規模の違いや、エイジマッチングは行っておらず人種差などの問題も存在するが、アメリカの CVO スタディの報告を参考にした。

CVO スタディでは視力 0.5 以上の視力良好患者はスタディ終了時には 65% が良好のままであり、最終視力については自然経過群と、今回の研究のワーファリンカリウム投与群で差はなかった。したがって、ワーファリンカリウム内服治療の効果は明らかではなかった。しかも、視力予後については、虚血型に移行しなければワーファリンカリウム内服が視力に与える影響も自然経過と比べて小さいと思われた。その理由は、循環が改善されて静脈拡張がなくなっても、黄斑の浮腫が改善されないからである。黄斑浮腫の成因に、循環以外の別の機序が

あるのかについては、今後の検討が必要である。黄斑浮腫の予防には、さらに早く閉塞を改善させるか、手術による治療が有効¹⁴⁾かもしれない。

次に、虚血型へ移行した症例についてであるが、18 眼中 2 眼のみ 2 か月後出血が増加し、虚血型に移行した。その他は虚血型へ移行することなく出血は吸収された。アメリカの CVO スタディの報告¹²⁾では 547 眼中、虚血型へ移行したものは、最初の 4 か月で 19%, 3 年後で 34% である。これに比較すると、今回の結果の移行率 11% は低かった。Hayreh ら¹⁵⁾によると、非虚血型 CRVO が虚血型に移行したのは、自然経過で最初の 6 か月で 9.4%, 18 か月で 12.6% であったと報告しているので、今回の結果と大差はない。有効性を確認するにはコントロールされた比較対照試験が必要であるが、現実には虚血型に移行すると予後が悪いのでコントロールは困難である。また、その他の報告でも、CRVO の自然経過において虚血型に移行する率だけでなく、年齢・性別・全身合併症などの危険因子についても調べられているが、結果はさまざまに一定の見解には達していない^{15)~17)}。

今回、非虚血型 CRVO 患者の網膜循環を測定することにより、次の 3 つの興味深いことが分かった。1 つ目は、非虚血型 CRVO のワーファリンカリウム治療過程において、網膜静脈血管の蛇行・拡張が軽快していく。この過程を、レーザードップラ法で測定することにより、網膜静脈循環の改善・悪化を定量化することができた、ということである。2 つ目は、ワーファリンカリウム治療中、網膜出血が一過性に増加することがあるが、これはワーファリンカリウムが作用しているからであるということが明らかになった。3 つ目は、虚血型に移行する症例では、静脈血流量の経時的な変化が、虚血型に移行しない症例とは異なるパターンをとっている可能性があることである。

Chen ら³⁾は、非虚血型 CRVO 患者 11 名の初診時と 3 か月後に網膜循環動態を検討した。血流速度は今回の測定と同様の bidirectional laser Doppler velocimetry を用いて、血管径は眼底写真より測定し、これらより得られた 2 つのパラメータより血流量を算出した。その結果、血流速度は 3 か月までに有意に増加し、血流量は変化しなかった。今回の測定結果と比較すると血流量については Chen らの報告と同じ結果であった。ただし、今回の血流測定対象症例は数が少なく、また観察期間が 1~5 か月と一定ではないので検討の余地がある。また、今回の測定結果より血管径は治療開始後、約 1~4 か月後で改善することが推測された。

網膜出血が 50% の症例で増加したが、多くは治療開始 2 週後に生じた。静脈血流量は増加していたため、ワーファリンカリウムが作用していると考えられた。網膜出血は次第に減少したので、一過性の網膜出血の増加

と考えた。網膜出血が増加するとワーファリンカリウムを減量したくなるが、減量しなくて良いことが今回の経過観察および網膜静脈血流の定量により示された。

ワーファリンカリウムの血栓形成抑制作用¹⁸⁾や抗凝固作用¹⁹⁾についての報告は過去にみられるが、ワーファリンカリウムの CRVO における作用機序として、以下のように考えた。CRVO は網膜中心静脈が篩状板の部位において、血栓などにより不完全な閉塞を起こすために発症し、その不完全な閉塞部位における血流の乱れがさらなる血栓の形成を促進し、虚血型へと至る。ワーファリンカリウムは、ビタミン K サイクルのブロックにより、血液凝固因子(II, VII, IX, X)が凝固活性を得る過程で、必要なビタミン K が得られないため、血栓形成抑制作用および抗凝固作用を生じる。この作用によって、CRVO においては、血栓を直接組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)のように溶解する作用はないが、狭窄部位の周囲に生じる血流の乱れによるさらなる血栓形成を防ぎ、もとの血栓の吸収とともに血流状態が改善するか、もしくは乳頭内でシャントの形成が進行し、虚血型への移行を防止するという考え方である。

CRVO の経過観察中、出血が増加すると早急に虚血型へ移行しているものと診断され、虚血型 CRVO の治療として汎網膜光凝固が行われていることがあるが、実際は虚血型に移行している症例は少ない。出血が多いときは、FAG を撮影しても出血のブロックを無灌流領域と見誤ることがあるので注意が必要である。虚血型に移行した症例は、LDV で血流の経時的変化が異なるパターンを示したことから、血流測定が有効であると思われる。この一過性出血増加は、虚血型への移行を示す出血と紛らわしいが、静脈血流量が指標になる可能性がある。そして、前者は、内服開始 2 週、後者は約 2 か月で起こることが多く、所見発生時期も 1 つの目安になることが推察された。

CRVO において、虚血型になれば、汎網膜光凝固が必要となり、多くの症例で 0.1 以上の視力が望めない。このような現状を考えると、非虚血型 CRVO におけるワーファリンカリウム投与は、少なくとも明らかな有害作用がなかったことと、ワーファリンカリウムがもつ潜在的な可能性から、多数例を用いたさらなる検討も正当化される。ワーファリンカリウム投与は、易出血性などの全身的副作用についてインフォームドコンセントが得られれば、試みてよい治療法であると思われた。

文 献

- 1) Hayreh SS : Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90 : 458—474, 1983.
- 2) 張野正誉 : 網膜静脈閉塞症治療の EBM. 西田輝夫(編) : 臨床眼科増刊号 55 巻. 眼科 EBM 確立に向けての治療ガイド. 医学書院, 東京, 184—195,

- 2001.
- 3) Chen HC, Gupta A, Wiek J, Kohner EM : Retinal blood flow in nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 105 : 772—775, 1998.
- 4) Riva CE, Feke GT : Laser Doppler velocimetry in the measurement of retinal blood flow. In : Goldman L(Ed) : *The Biomedical Laser ; Technology and Clinical Applications*. Springer-Verlag New York Inc., New York, 135—161, 1981.
- 5) Green GJ, Feke GT, Goger DG, McMeel JW : Clinical application of the laser Doppler technique for retinal blood flow studies. *Arch Ophthalmol* 101 : 971—974, 1983.
- 6) Yoshida A, Feke GT, Mori F, Nagaoka T, Fujio N, Ogasawara H, et al : Reproducibility and clinical application of a newly developed stabilized retinal laser Doppler instrument. *Am J Ophthalmol* 135 : 356—361, 2003.
- 7) 古田 実, 石龍鉄樹, 佐藤広尚, 藤原聡之 : 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. *日眼会誌* 103 : 124—128, 1999.
- 8) 吉本弘志 : 網膜静脈閉塞症に対する薬物療法. *眼科* 28 : 1351—1356, 1986.
- 9) 日下陽子, 小川憲治, 張野正誉 : いったん軽快後, 1 年以上の経過をおいて再増悪した網膜中心静脈閉塞症の 3 例. *眼紀* 48 : 1232—1237, 1997.
- 10) 能松伊勢子, 河村文代, 牧 治 : 抗凝固療法の奏功した網膜中心静脈閉塞症(切迫期)の 4 例. *臨眼* 34 : 1105—1109, 1980.
- 11) 滝 純, 切通 彰, 小川憲治, 玉田玲子, 天野良成, 西川憲清 : 網膜中心静脈閉塞症に対する抗凝固療法について. *眼紀* 39 : 1140—1145, 1988.
- 12) The Central Vein Occlusion Study Group : Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol* 115 : 486—491, 1997.
- 13) Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zour-dani A, Lelong F, Samama MM : Prognostic factors for retinal vein occlusion : prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 103 : 551—560, 1996.
- 14) Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N : Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 97 : 465—469, 1999.
- 15) Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P : Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 117 : 429—441, 1994.
- 16) Minturn J, Brown GC : Progression of non-ischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology* 93 : 1158—1162, 1986.
- 17) 薦 祐人, 桜庭知己, 松橋英昭 : 網膜中心静脈閉塞症悪化の危険因子. *眼紀* 50 : 348—352, 1999.
- 18) Zweifler AJ : Thrombus growth under the influence of warfarin and after abrupt reversal of its effects. *Angiology* 19 : 135—140, 1968.
- 19) Vesell ES, Shively CA : Liquid chromatographic assay of warfarin : similarity of warfarin half-lives in human subjects. *Science* 184 : 466—468, 1974.