

黄斑下血腫に対する硝子体内ガス注入術の検討

澤田 浩作, 池田 俊英, 大八木智仁, 大喜多隆秀, 榎本 大作, 坂東 肇
森田 真一, 松村 永和, 澤田 憲治, 豊田恵理子, 上野千佳子, 恵美 和幸

大阪労災病院眼科

要 約

目的: 硝子体出血を伴わない網膜黄斑下血腫(SMH)に対し硝子体内ガス注入術を施行し, そのSMHの動態と手技の有用性につき考察する。

対象と方法: SMHに対し硝子体内ガス注入術を行い, 6か月以上の経過観察をし得た29例29眼につきレトロスペクティブに検討した。

結果: 血腫の移動を確認できた症例においては, 術後5日以内に血腫は移動を開始した。術後6か月で2段階以上の視力改善を認めたものは23眼(79%)であった。原因疾患は加齢黄斑変性が17眼, 網膜細動脈瘤が12眼であった。SMH面積が大きいかほど術後の硝子体出血を

来しやすい傾向にあった。硝子体出血, 血腫移動不十分などで二次的に硝子体手術を必要とした12眼においても, 黄斑下操作の必要が少なく, ガス注入術のみの症例と同等の視力予後を得ることができ, 合併症はなかった。

結論: SMHに対しては, 第一選択としてガス注入術を施行し, 早期に黄斑機能を確保することで, 視力予後を向上させられる可能性が高い。(日眼会誌 112 : 382—388, 2008)

キーワード: 黄斑下血腫, 硝子体内ガス注入術, 加齢黄斑変性, 網膜細動脈瘤

Evaluation of the Efficacy of Intravitreal Gas Injection for Submacular Hemorrhages

Kosaku Sawada, Toshihide Ikeda, Tomohito Oyagi, Takahide Okita, Daisaku Kashimoto
Hajime Bando, Shinichi Morita, Nagakazu Matsumura, Kenji Sawada, Eriko Toyoda
Chikako Ueno and Kazuyuki Emi

Department of Ophthalmology, Osaka Rosai Hospital

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal gas injection for submacular hemorrhages (SMH).

Patients and Methods: The records of 29 patients with SMH, who were treated by pneumatic displacement with expansile gas, were reviewed retrospectively.

Result: In observable cases, SMH had started moving within five days after the procedure. After 6 months visual acuity had been improved 2 or more lines in 23 eyes (79%). The causes of SMH were age-related macular degeneration (17 eyes) and microaneurysm (12 eyes). The larger the size of SMH, had the greater the risk of developing vitreous hemorrhage. Twelve eyes of the 29 eyes required vitrectomy owing to vitreous hemorrhage, insufficient remov-

al of SMH, etc. but this pneumatic procedure often eliminated the need for vitrectomy. The visual acuity of the patients with additional vitrectomy was improved with only pneumatic displacement. None of the patients had serious complications with this pneumatic procedure and the vitrectomy.

Conclusion: The first choice for SMH is intravitreal gas injection which saves foveal function, and improves the prognosis for better vision.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 382—388, 2008)

Key words: Submacular hemorrhage, Intravitreal gas injection, Age-related macular degeneration, Microaneurysm

別刷請求先: 591-8025 堺市北区長曾根町 1179-3 大阪労災病院眼科 澤田 浩作 E-mail: sawada@orh.go.jp
(平成 19 年 6 月 22 日受付, 平成 19 年 11 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Kosaku Sawada, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka Rosai Hospital, 1179-3 Nagasone-cho Kitaku, Sakai-city, Osaka 591-8025, Japan

(Received June 22, 2007 and accepted in revised form November 21, 2007)

I 緒 言

黄斑下血腫 (sub-macular hemorrhage ; SMH) はしばしば脈絡膜新生血管や網膜細動脈瘤に合併し、急激な視力低下を来す。さらに SMH が遷延化すると、神経網膜が不可逆的変性を来し視力予後に影響するため^{1)~3)}、早期に血腫を黄斑下より移動させることが重要と考えられる (図 1)。

SMH の治療としては、当初パーフルオロカーボンを用いた黄斑下手術ならびに組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue plasminogen activater ; tPA) を併用する方法が開発された⁴⁾⁵⁾。しかし、この硝子体手術手技では、網膜色素上皮層への侵襲が大きく、結果が不良であることも多かったため⁶⁾、その後 1990 年代後半には硝子体腔へガスを注入し、患者に腹臥位をとらせることで血腫移動を試みるガス注入術が考案され⁷⁾⁸⁾、現在では黄斑下手術に比較し侵襲の少ない方法として普及してきている。

しかし、硝子体内ガス注入術では術後に血腫が硝子体腔内へ拡散し、しばしば硝子体出血を合併するため、二

次的に硝子体手術が必要となることがある。そのため、硝子体内ガス注入術を第一選択とすべきか、硝子体手術を施行すべきかは術者にとって判断の異なるところである。そこで、今回我々は、硝子体内ガス注入術を施行した SMH 29 例 29 眼に対し、その有用性と併発硝子体出血の頻度、その後の追加手術につき検討したので報告する。

II 対象と方法

対象は 2003 年 1 月より 2006 年 7 月の間に、大阪労災病院眼科を受診し黄斑下血腫と診断された症例のうち、同疾患に対し硝子体内ガス注入術を行い 6 か月以上の経過を観察し得た 29 例 29 眼である。内訳は男性 22 例 22 眼、女性 7 例 7 眼であり、年齢は 58~87 歳 (平均値 ± 標準偏差 : 71.4 ± 7.8 歳) である。

これらの症例に対し、毛様体扁平部より硝子体腔内に膨張性ガスである六フッ化硫黄 (SF_6) または八フッ化プロパン (C_3F_8) を 0.2~0.8 ml 注入し、その後患者に 1~2 週間の腹臥位をとらせた。注入ガスの選択については術者による差があるが、長期の体位制限が困難な場合な

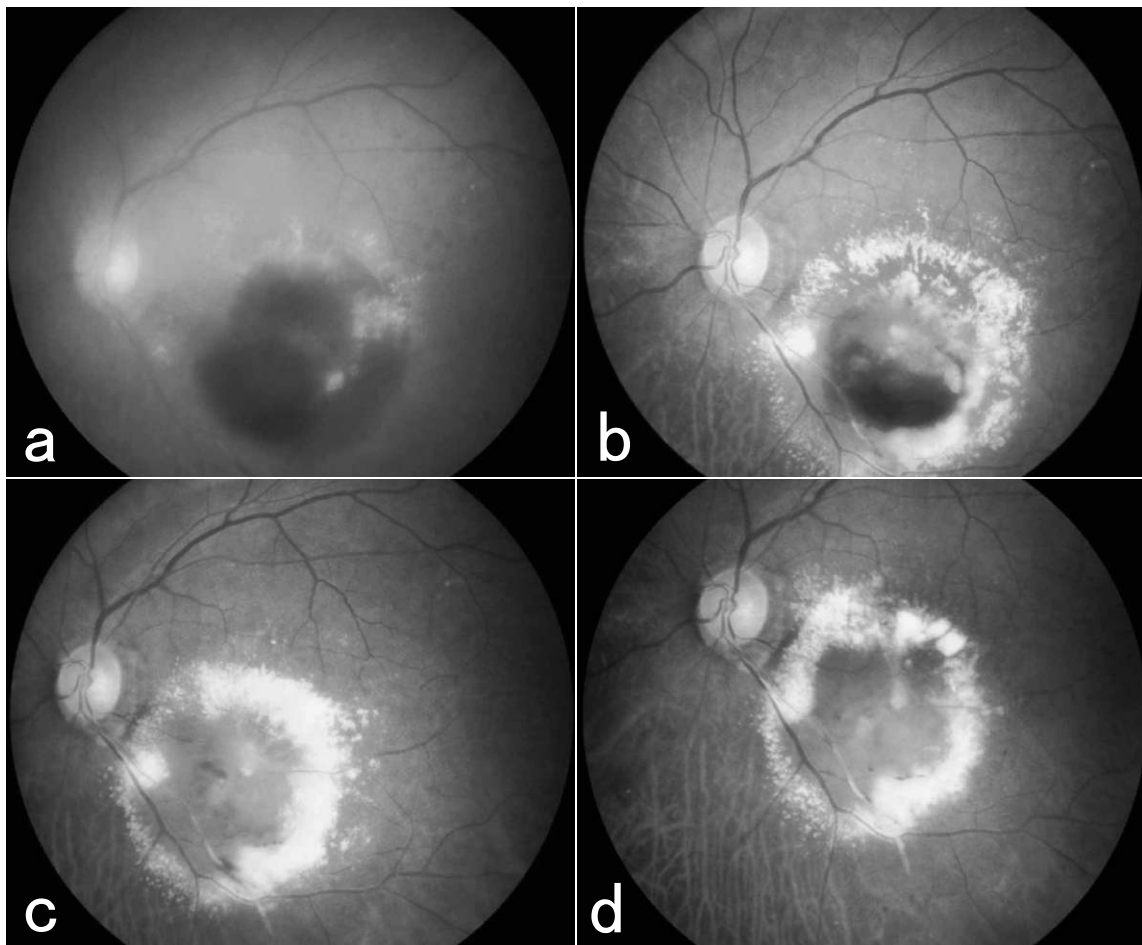
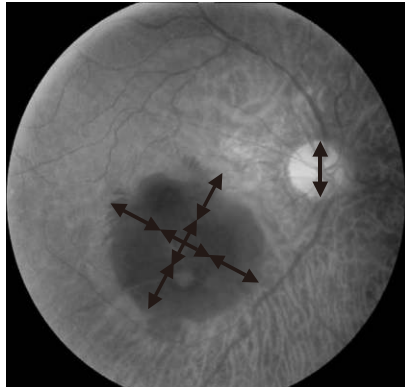


図 1 黄斑下血腫 (SMH) の自然経過例 (72 歳, 男性)。

a : 初診時. 視力 0.02. b : 発症後 3 か月. 視力 0.03. c : 発症後 6 か月. 視力 0.02. d : 発症後 12 か月. 視力 0.01. 黄斑部に多量の硬性白斑が貯留している。

どはSF₆ガスを0.5~0.6 ml 注入し、また、急激な眼圧変化を避けたい場合はC₃F₈ガスを0.3 ml 程度注入していることが多かった。術後の一過性高眼圧に対しては、前房穿刺または高浸透圧薬(グリセオール)点滴を施行し、調整した。

対象症例に関し、SMHを来した原因疾患、発症よりガス注入術までの期間、施術からSMHの移動開始までの期間、その移動距離、SMHの面積、合併症、視力予後などにつきレトロスペクティブに検討した。



$$\text{SMH 面積 (DD}^2\text{)} = \frac{\text{SMH の長径 (DD)}}{\text{視神経乳頭縦径 (DD)}} \times \frac{\text{SMH の短径 (DD)}}{\text{視神経乳頭縦径 (DD)}}$$

図 2 SMHの面積評価法。

SMHの長径と短径を乳頭径縦径(矢印部)で測定し、それらの積をSMH面積として近似した。この症例では面積は3 DD×3 DD=9 DD²と計算される。

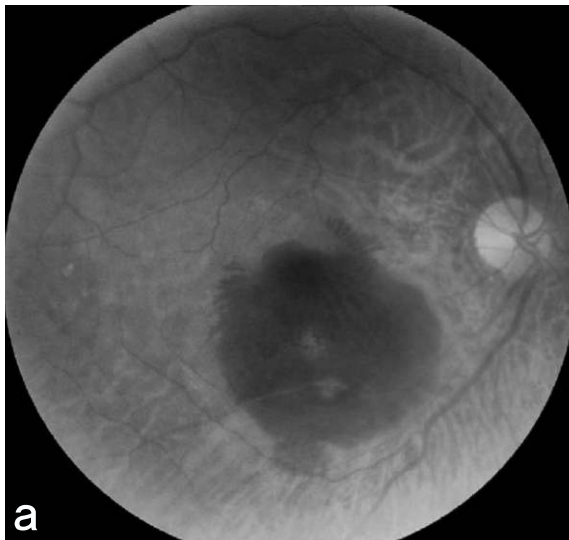


図 3 SMHの移動距離。

中心窩を始点とし、一塊として移動したSMH(破線の丸囲み部)までの最短距離を乳頭径縦径(破線の矢印)で測定した。この症例では移動距離(実線の矢印)は5DDと測定される。

血腫の面積の測定法に関しては、現在まで一般的な方法は規定されていないが、今回は血腫の長径と短径を乳頭径(disc diameter; DD)で求め、それらを掛け合わせたもので近似し、面積の単位をDD²と定義した(図2)。

また、血腫移動術の効果として、「いかに中心窩より血腫が離れたか」ということが重要であると考えたため、中心窩からの血腫の移動距離を測定することとした。測定方法は、「中心窩を始点として、一塊となり移動した血腫の辺縁までの最短距離」と定義し、これを乳頭径で測定した(図3)。

III 結 果

血腫の発症からガス注入までの期間は0~19日[6.2±4.3日(平均値±標準偏差, 以下同様)]であった。初診時の血腫の大きさは、最小面積1.7DD²から最大87.6DD²となっており、平均は19.0±16.7DD²であった。ガス注入術後、血腫の移動開始が確認できた23眼の移動開始までの期間は平均1.8±1.2日であり、中心窩からの血腫の移動距離は平均3.0±1.3DDであった(図4, 図5)。最終的に確認された血腫の移動方向は、全29眼中23眼(79%)が下方もしくは耳下側方向に移動した。

最終的に確定されたSMHの原因疾患は、加齢黄斑変性が17眼、網膜細動脈瘤が12眼であった。各々の疾患群別のSMHの平均面積は、黄斑変性群が20.5±19.4DD²、網膜細動脈群が16.9±12.4DD²で有意差はなかった。

視力経過については、logarithm of the minimum an-

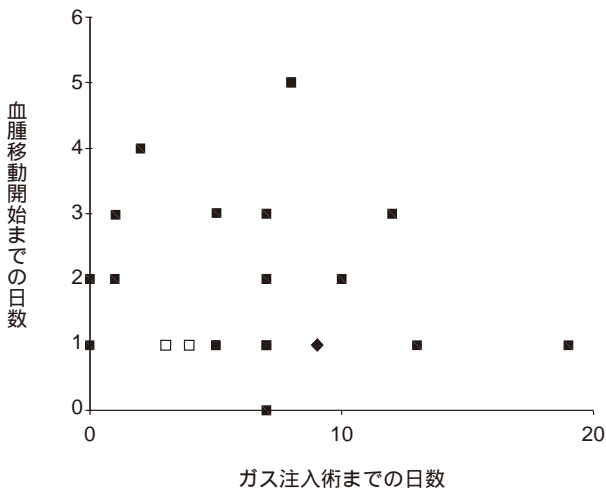


図 4 発症後ガス注入術までの日数と移動開始までの日数の関係。

平均 1.8 日で血腫は移動を開始した。また、注入術までの期間と移動開始までの日数に相関はなかった。なお、グラフ中で、■は 1 眼、□は 2 眼、◆は 3 眼を示している。

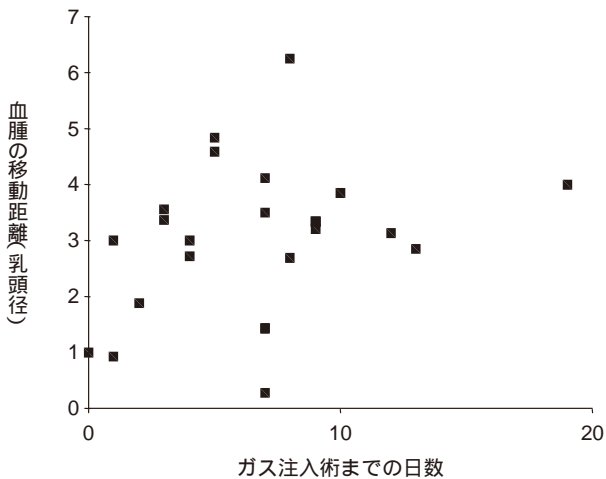


図 5 発症後ガス注入術までの日数と移動距離との関係。

ガス注入術後、眼底透視可能であった 22 眼の移動距離を示す。ガス注入術までの日数と移動距離に有意な相関は認められなかった。

gle of resolution (logMAR) 換算視力にて 2 段階以上の視力改善を認めたものが、術後 6 か月で 29 眼中 23 眼 (79%) あり、初診時平均小数視力は 0.07 であったが、術後 6 か月での平均小数視力は 0.34 となった。血腫の発症からガス注入術までの期間と、log MAR 視力による術前後の視力改善との関係を図 6 に示したが、今回の症例では両者に有意な相関は認められなかった。また、原因疾患別の 2 段階以上の視力改善数は、術後 6 か月で黄斑変性群では 17 眼中 12 眼 (71%)、また、網膜細動脈瘤群では 12 眼中 11 眼 (92%) であり、黄斑変性群の平均小数視力は 0.34、網膜細動脈瘤群の平均小数視力は 0.35 となったが、両群間の視力に有意差は認めなかった(表

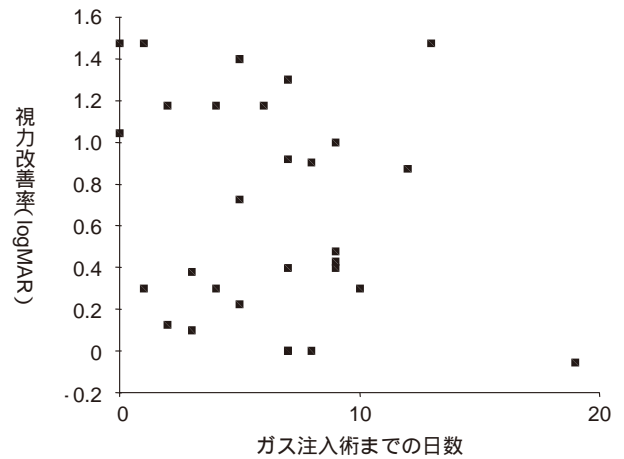


図 6 発症後ガス注入術までの日数と術後視力との関係。術前と術後 6 か月の logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 視力の差を「視力改善率」とした。ガス注入までの日数と視力改善率との相関はみられなかった。

表 1 視力改善症例数

		3 か月	6 か月
全体 (29 眼)		21 眼 (72%)	23 眼 (79%)
疾患別	加齢黄斑変性 (17 眼)	11 眼 (65%)	12 眼 (71%)
	網膜細動脈瘤 (12 眼)	10 眼 (83%)	11 眼 (92%)
硝子体手術の有無別	ガス注入のみ (17 眼)	11 眼 (65%)	13 眼 (76%)
	硝子体手術施行 (12 眼)	10 眼 (83%)	11 眼 (92%)

logMAR 視力にて 2 段階以上の改善を認めた症例数を示す。

表 2 平均小数視力の推移

		初診時	3 か月	6 か月
全体 (29 眼)		0.07	0.33	0.34
疾患別	加齢黄斑変性 (17 眼)	0.11	0.33	0.34
	網膜細動脈瘤 (12 眼)	0.04	0.33	0.35
硝子体手術の有無別	ガス注入のみ (17 眼)	0.11	0.37	0.41
	硝子体手術施行 (12 眼)	0.04	0.29	0.27

1, 表 2, 図 7)。

術後に二次的に硝子体手術を必要とした症例は、29 眼中 12 眼あった。それらの内訳は、硝子体出血を来した後に自然消退しなかった 6 眼、SMH の移動が不十分であった 2 眼、SMH が網膜前出血に移行した 2 眼、注入前より存在した出血性網膜剝離の拡大した 2 眼である (図 8)。硝子体手術を施行した症例と施行しなかった症例別での 2 段階以上の視力改善数は、術後 6 か月で手術施行群 12 眼中 11 眼 (92%)、非施行群 17 眼中 13 眼 (76%) であり、術後 6 か月での平均小数視力は手術施行群が 0.27 で、非施行群が 0.41 であったが、手術施行の有無での視力予後に有意差は認めなかった(表 1, 表 2,

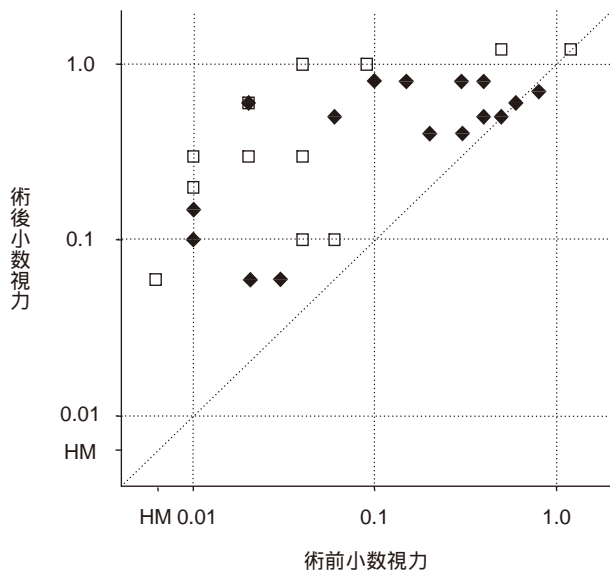


図 7 原因疾患別での視力変化。
 黄斑変性群と網膜細動脈瘤群の術前と術後6か月視力の変化を示した。両群の術後視力に有意差は認められなかった。
 ◆：加齢黄斑変性，□：網膜細動脈瘤。

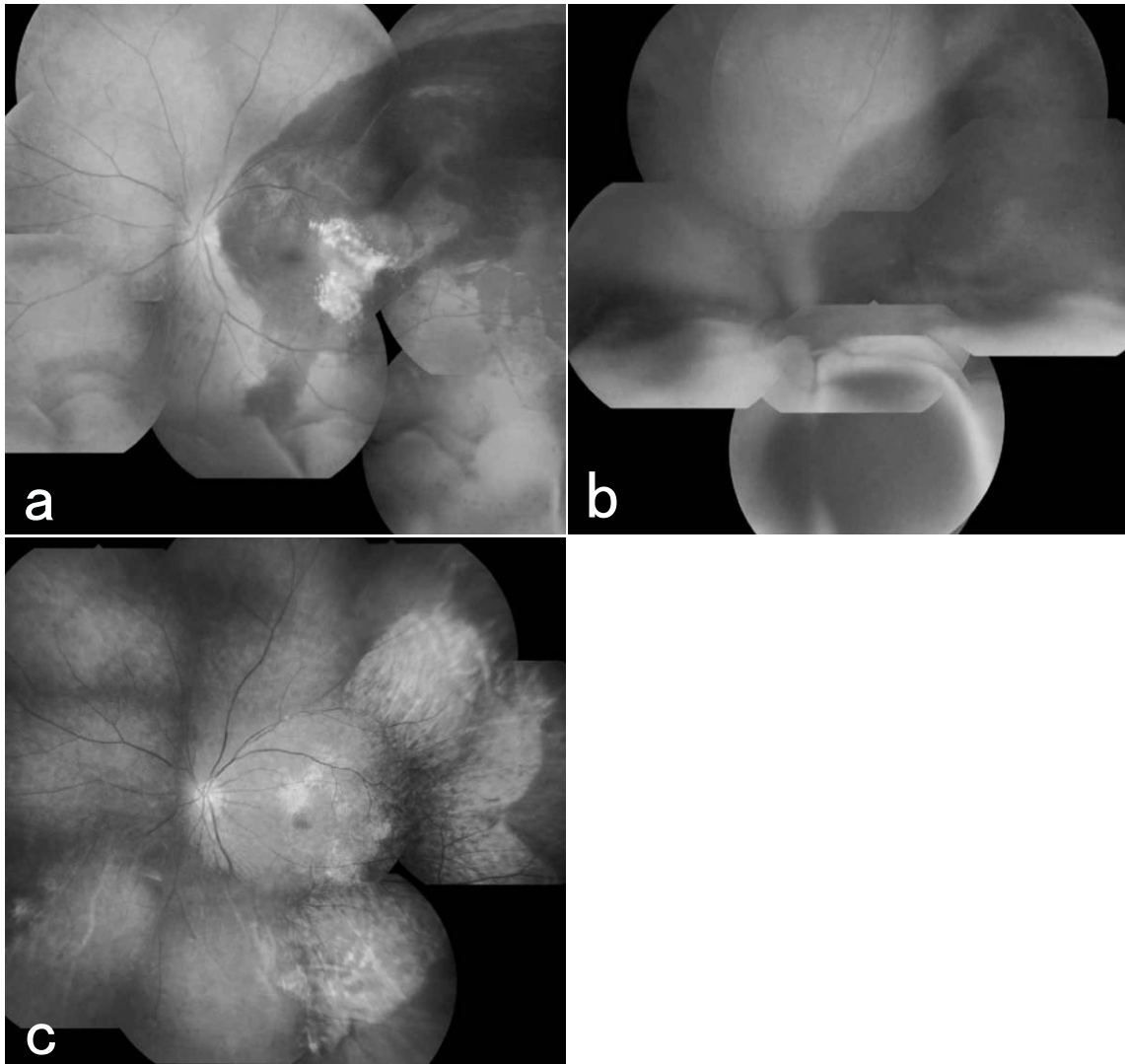


図 8 出血性網膜剥離合併例(79歳男性)。
 a：ガス注入術前。視力0.01。b：ガス注入術後，出血性網膜剥離の増大を認める。
 c：硝子体手術後6か月。視力0.1。

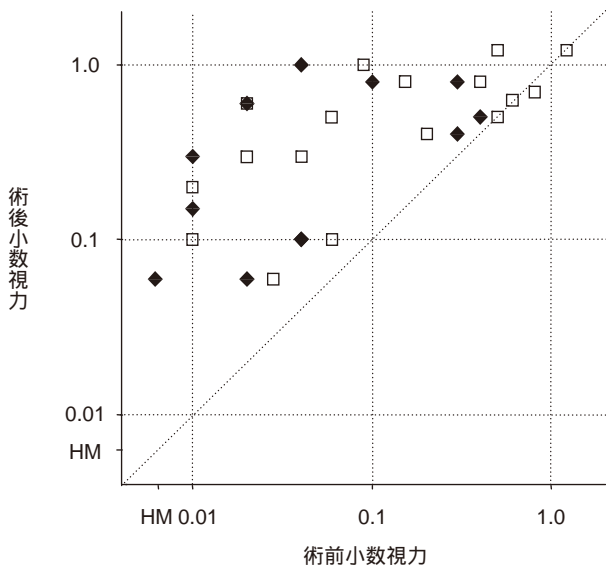


図 9 追加硝子体手術の有無別の視力変化。ガス注入術症例と追加硝子体手術を必要とした症例の術前と術後6か月視力の変化を示した。両群の術後視力に有意差はなかった。
□：ガス注入術のみ、◆：追加硝子体手術施行。

図9)。

なお、対象となった全症例に関し、眼内炎などの重大な合併症はなかった。

IV 考 按

黄斑下出血は、今回の対象症例においても明らかなように、多くは脈絡膜新生血管や網膜細動脈瘤に合併し、しばしば急激な視力低下を来す。SMHの発症早期には、凝血塊の収縮による網膜外節の断裂が引き起こされ²⁾、長期的には網膜に対する鉄毒性や、視細胞と網膜色素上皮細胞間の代謝交換の障害が問題となる¹⁾。重篤で非可逆的な網膜障害が引き起こされるまでの期間は、家兎眼やネコ眼を用いた *in vivo* 実験の結果では、血腫発生より3~14日程度と報告されており²⁾⁹⁾、ヒトにおいても2週間以上経過すると重篤な網膜障害が起こると考えられる。SMH症例の自然経過報告では、発症後3年で平均視力が0.04まで低下すると述べるものもあり³⁾、SMH発症後出来る限り早期に黄斑下よりSMHを移動させ、網膜外節の恒久的障害を防止することが良好な視力予後につながると思われる(図1)。

SMHに対する治療は、これまで硝子体手術による網膜下血腫除去術⁴⁾⁵⁾、硝子体内ガス注入術⁷⁾、硝子体内ガス注入術にtPAを併用したもの⁸⁾⁹⁾などが行われている。しかし、黄斑下手術では一過性に視力上昇が得られたとしても、長期的には網膜色素上皮層の萎縮を来し、良好な視力を維持できない場合も多いと報告されている⁶⁾。またtPAについては、その網膜毒性に関する報告もあり¹⁰⁾¹¹⁾、2003年より我々は低侵襲かつ簡便に行うことのできる、硝子体腔内に膨張性ガスのみを注入する方法を

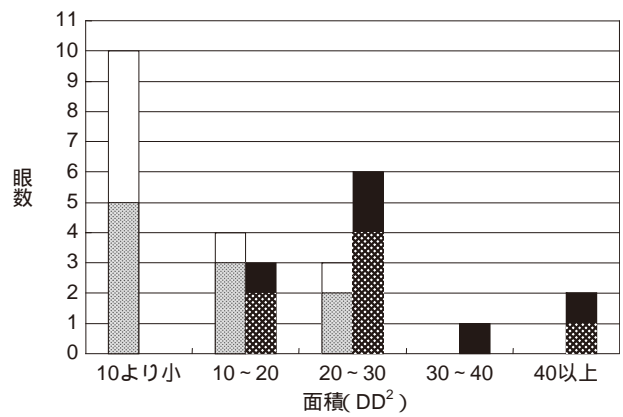


図 10 SMH 面積と硝子体出血の関係。

SMH面積の大きいものほど硝子体出血(VH)を合併しやすく、面積30 DD²以上のものでは全例VHを認めた。また、加齢黄斑変性(網掛け部)、網膜細動脈瘤(網なし部)間での出血のしやすさに差はなかった。□：非VH群、■：VH群。非VH群(11.4±8.4 DD²)とVH群(29.8±19.9 DD²)の間はp<0.001(Mann-Whitney test)。網掛け(■)：加齢黄斑変性、網なし(□)：網膜細動脈瘤。

施行してきた。その有用性については既に報告されているが、実際のSMHの挙動や詳しい合併症、視力予後と適応については十分に検討されておらず、今回我々はこれらの項目につき改めて考察する。

まず、血腫が中心窩に近接するほど視力予後に影響を及ぼしやすいと考えられるので、今回は「一塊となり移動した血腫の辺縁と中心窩との最短距離」を「中心窩からの移動距離」と定義し、これを測定した(図3)。その結果、ガス注入術後に眼底透見可能であった25眼、そのうち硝子体手術を施行したものは手術施行直前の時点での移動距離を測定したが、その中心窩からの移動距離は平均2.9±1.1 DDであった。発症後ガス注入術までの期間が12日、13日を経過していた症例においては、各々3.1 DD、2.9 DDの血腫移動が認められ、また、今回の症例中ガス注入術までの期間が19日と最も長かった症例においても、黄斑下に残存血腫は認めるものの血腫の一部が移動しており、発症後2週間程度までは十分に血腫を移動できる可能性があると思われる。また、すべての血腫の移動が得られなかった症例においても、黄斑下血腫厚が減少することで黄斑部への障害を抑えられる可能性がある。

血腫の移動開始までの期間は平均1.8±1.2日とガス注入後早期から移動を始める傾向にあり、移動距離の長短はあるものの5日以内に血腫の移動は開始された(図4)。よってガス注入術後1週程度の観察で移動の開始がみられない場合は、他の手段を考慮すべきと考えられる。

次にSMHの面積についてであるが、これに関しても現在まで一般的な測定法は定義されていない。今回我々

は、簡易に面積を評価する方法として、血腫の長径と短径の積にて SMH 面積を近似する方法を提案した(図 2)。この方法であれば、眼底写真を撮影するのみで、非常に短時間に面積の指標を得ることができる。今回の症例では、血腫の初診時面積が大きいほど硝子体出血を合併する確率が高かった($p < 0.001$, Mann-Whitney test)(図 10)。興味深いことに、面積が 30 DD^2 以上の症例では全例硝子体出血を来し、また、面積が 10 DD^2 より小さい症例では硝子体出血を合併しなかった。簡易な面積評価法ではあるものの、ガス注入術前に硝子体出血併発の可能性をある程度判断でき、追加硝子体手術を必要とするかどうかの、有効な指標を得ることができる。

視力変化に関しては、術後 3 か月で全症例の 72% が、6 か月で 79% が 2 段階以上の視力向上を認め、術後の視力予後は良好であった(表 1)。二次的に硝子体手術を施行した症例においても、6 か月後に 9 割の症例が 2 段階以上の視力改善を保持できており、視力は比較的良好に保たれている。したがって、SMH に対する治療戦略としては、性急な黄斑下手術を避け、まずガス注入術を行い中心窩の機能を確保し、硝子体出血併発例には必要に応じて単純硝子体切除術を行うことで、良好な視力予後を得ることができると考えられる。

ガス注入術における合併症は、硝子体出血以外にも格子状変性による網膜剝離や増殖硝子体網膜症などが報告されているが⁷⁾、今回はこれらに至る症例は認めなかった。硝子体出血を来した後、消退しなかったため硝子体手術を施行した症例が 6 眼あったが、ガス注入術による黄斑部からの血腫移動という目的は達成されており、また、単純硝子体切除術により比較的安全に視力回復が図れた。したがって、硝子体出血は血腫の硝子体内移動と捉え、視力保持に必要な過程と考えることも可能である。他に経験した合併症として、初診時に出血性網膜剝離を認めた 2 眼において、出血の増大と網膜剝離の拡大が認められ、硝子体手術の施行を必要とした(図 8)。両眼ともに原因疾患は加齢黄斑変性であり、各々術前視力 0.6, 0.04 であったが、硝子体術後 6 か月で 0.8, 0.15 と 2 段階以上の視力改善が維持されている。ただし、このような出血性網膜剝離合併例では、出血の増加や他の合併症の発生についての注意深い観察が必要であるし、追加硝子体手術が必要となることを十分伝えておく必要があると考えられる。

以上より、黄斑下血腫に対する硝子体内ガス注入術は初期治療として有用であり、SMH 診断確定時にはまず試みるべき治療と考えられる。また、血腫の面積の評価により、硝子体出血に至るかどうかを推測できることから、二次的に硝子体手術が必要となるか否かの予測をた

てたうえで、これを患者に事前に説明しておくことで、硝子体手術への理解も得られやすく、効率的な医療につながると考えられる。

文 献

- 1) Glatt H, Machemet R : Experimental submacular hemorrhage in rabbits : Am J Ophthalmol 94 : 762—773, 1982.
- 2) Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd : Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. Arch Ophthalmol 109 : 723—729, 1991.
- 3) Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M : Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. Am J Ophthalmol 109 : 33—37, 1990.
- 4) Kamei M, Tano Y, Maeno T, Ikuno Y, Mitsuda H, Yuasa T : Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. Am J Ophthalmol 121 : 267—275, 1996.
- 5) Olivier S, Chow DR, Packo KH, MacCumber MW, Awh CC : Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. Ophthalmology 111 : 1201—1208, 2004.
- 6) Lim JI, Drews-Botsch C, Sternberg P Jr, Capone A Jr, Aaberg TM Sr : Submacular hemorrhage removal. Ophthalmology 102 : 1393—1399, 1995.
- 7) Ohji M, Saito Y, Hayashi A, Lewis JM, Tano Y : Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. Arch Ophthalmol 116 : 1326—1332, 1998.
- 8) Handwerker BA, Blodi BA, Chandra SR, Olsen TW, Stevens TS : Treatment of submacular hemorrhage with low-dose intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. Arch Ophthalmol 119 : 28—32, 2001.
- 9) Lewis H, Resnick SC, Flannery JG, Straatsma BR : Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. Am J Ophthalmol 111 : 197—204, 1991.
- 10) Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, Irvine WD, Johnson RN : Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. Arch Ophthalmol 108 : 259—263, 1990.
- 11) Chen SN, Yang TC, Ho CL, Kuo YH, Yip Y, Chao AN : Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator : case report and literature review. Ophthalmology 110 : 704—708, 2003.