網膜中心静脈閉塞症に対する組織プラスミノーゲン活性化因子硝子体投与における糖尿病網膜症合併の影響

鈴間　　潔[1)]，村上　智昭[2)]，渡部　大介[4)]，宮本　和明[2)]
喜多美穂里[2)]，高木　　均[3)]，吉村　長久[2)]

[1)]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科視覚科学
[2)]京都大学大学院医学研究科眼科学
[3)]兵庫県立尼崎病院眼科，[4)]静岡県立総合病院眼科

要　約

目　的：糖尿病網膜症を合併した網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に対する組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）硝子体投与の効果を検討した．

対象と方法：tPA 硝子体投与した黄斑浮腫を伴う CRVO で投与後 6 か月以上経過観察できた 42 例 42 眼，平均年齢 68 歳．僚眼に糖尿病網膜症を認めた 5 症例〔DR（＋）群〕と認めなかった 37 症例〔DR（－）群〕に分け，視力と黄斑浮腫の経過について検討した．

結　果：平均 logMAR（logarithmic Minimum Angle of Resolution）視力は DR（－）群で有意な改善を認めたが，DR（＋）群では不変であった．両群比較したところ，視力改善度が最終時点で DR（＋）群と比較して DR（－）群で有意に良好であった．黄斑浮腫については，術後 1 か月以降 DR（＋）群と比較して DR（－）群が有意に減少していた．また，DR（＋）群では tPA による後部硝子体剝離が形成されにくい傾向があった．

結　論：DR 合併 CRVO への tPA 硝子体投与は無効であった．（日眼会誌 113：492―497，2009）

キーワード：網膜中心静脈閉塞症（CRVO），組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA），糖尿病網膜症，後部硝子体剝離（PVD），黄斑浮腫

Intravitreal Tissue Plasminogen Activator to Treat Central Retinal Vein Occlusion Associated with Diabetic Retinopathy

**Kiyoshi Suzuma[1)], Tomoaki Murakami[2)], Daisuke Watanabe[4)], Kazuaki Miyamoto[2)]
Mihori Kita[2)], Hitoshi Takagi[3)] and Nagahisa Yoshimura[2)]**

[1)]*Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University*
[2)]*Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University*
[3)]*Department of Ophthalmology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital*
[4)]*Department of Ophthalmology, Shizuoka General Hospital*

Abstract

Purpose：**To evaluate the effects of intravitreal injection of tissue plasminogen activator（tPA）on central retinal vein occlusion（CRVO）associated with diabetic retinopathy（DR）.**

Methods：**A retrospective study of 42 eyes of 42 patients（mean age：68 years, female/male＝20/22, 5 eyes associated with DR）with macular edema caused by CRVO treated with tPA. Best corrected visual acuity（BVCA or logarithm of the minimal angle of resolution：logMAR）, macular thickness was measured by optical coherence tomography（OCT）, and several variables were evaluated.**

Results：**The mean logMAR and macular thickness improved significantly in the DR（－）group, but, no significant changes were observed in the DR（＋）group. Post-operative posterior vitreous detachment（PVD）developed in 62% of the DR（－）group and none of the DR（＋）group.**

Conclusion：**There may be no beneficial effects of intravitreal tPA on CRVO associated with diabetic retinopathy.**

Nippon Ganka Gakkai Zasshi（J Jpn Ophthalmol Soc 113：492―497, 2009）

Key words：Central retinal vein occlusion（CRVO）, Tissue plasminogen activator（tPA）, Diabetic retinopathy, Posterior vitreous detachment（PVD）, Macular edema

---

別刷請求先：852-8501　長崎市坂本 1―7―1　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科視覚科学　鈴間　　潔
（平成 20 年 6 月 17 日受付，平成 20 年 10 月 16 日改訂受理）　E-mail：kiyoshisuzuma@yahoo.co.jp
Reprint requests to：　Kiyoshi Suzuma, M. D., Ph. D.　　Department of Ophthalmology & Visual Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University. 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi 852-8501, Japan
（Received June 17, 2008 and accepted in revised form October 16, 2008）

I 緒 言

網膜中心静脈閉塞症(central retinal vein occlusion：CRVO)に伴う黄斑浮腫は視力予後を不良にする[1)2)]．浮腫の軽減および視力改善を目的として格子状光凝固，高圧酸素療法，炭酸脱水酵素阻害薬内服，硝子体切除，視神経乳頭放射状切開，副腎皮質ステロイド薬局所投与，抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor：VEGF)療法など，さまざまな治療が試みられているが，副作用や浮腫の再発などの問題があり決定的な治療法は確立されていない．

病理組織学的検討ではCRVOの原因は視神経乳頭篩状板付近の網膜中心静脈に生じた血栓であると考えられているため[3)]，線溶療法がCRVOの治療の一つとして検討されてきた．ストレプトキナーゼや組織プラスミノーゲン活性化因子(tissue plasminogen activator：tPA)の全身投与が試みられたが[4)5)]，脳出血などの重篤な全身合併症が問題視されている[6)7)]．

近年，全身合併症のリスクを避けるためtPAの硝子体投与が試みられ，その有効性が報告されている[8)～11)]．著者らも以前より，tPAの硝子体投与によってCRVOに伴う黄斑浮腫が軽減し，視力改善が得られたことを報告してきた[12)]．しかし，これらの治療成績にも報告によって差があり，その奏効機序や治療効果に影響する因子についてはあまり分かっていない．

今回我々は背景因子としての糖尿病網膜症(DR)の有無に着目し，CRVOに伴う黄斑浮腫に対するtPAの効果に検討を加えたので報告する．

II 方 法

対象は2000年12月から2004年11月の期間に京都大学医学部附属病院眼科を受診した視力低下と黄斑浮腫を伴うCRVOでtPA投与後6か月以上経過観察できた42例42眼(男性22例，女性20例，平均年齢68歳)である．平均経過観察期間は14.5か月，内科にて糖尿病と診断されていた症例をDM(+)，されていない症例をDM(−)，僚眼にDRを認めた症例をDR(+)，認めなかった症例をDR(−)とした．DR(−)群の症例の一部は既に報告[12)]されているが，今回はDR(+)群との比較のために使用した．DR(−)群のCRVO発症からtPA投与までの期間は平均1.6か月，DR(+)群は平均2.0か月(1～3か月)であった．

投与方法はイソジン®で洗眼の後ドレーピングし4%キシロカインによる点眼麻酔後，前房穿刺にて眼圧を下げ30ゲージ針を用いて輪部から3.5 mm後方の部位より硝子体腔の中心に向かってtPAを注入した．術後は仰臥位にて4時間の安静を保持させた．tPA製剤にはmonteplase(クリアクター®，Eisai)を用い，投与量は4万国際単位(0.3 ml)であった．tPAの硝子体投与にあたっては京都大学医学部附属病院医の倫理委員会承認のもと，術前に十分なインフォームド・コンセントを行い，文書にて同意を得られた症例に限って施行した．視力，中心窩網膜厚の変化および後部硝子体剝離(posterior vitreous detachment：PVD)の有無をレトロスペクティブに検討することでtPAの治療効果を評価した．中心窩網膜厚の測定には光干渉断層計(optical coherent tomography：OCT 1000)を用い，数回のスキャン後，代表的な中心窩を通る断面で定規にてマニュアル測定し水平断面と垂直断面の数値が同じであることも確認した．PVDは検眼鏡的観察によってWeiss' ringがみられ，かつOCTにて黄斑部に後部硝子体がみられないものとした．統計解析にはWilcoxonの符号付順位検定，Fisherの直接確率計算法を用いた．

III 結 果

まず，両群の術前状態の比較を表1に示す．糖尿病合併の有無以外の各パラメーター：術前平均logarithmic Minimum Angle of Resolution(logMAR)視力，平均中心窩網膜厚，平均年齢，平均経過観察期間(以上4項目すべて$p>0.05$，Wilcoxonの符号付順位検定)，性別，高血圧の有無，心血管疾患の有無(以上3項目すべて$p>0.05$，Fisherの直接確率計算法)に有意な差を認めなかった．今回の検討ではtPA注入に伴う合併症として，PVD形成に伴う網膜周辺部裂孔を1例認めた．DR(+)群の僚眼の網膜症の状態は福田分類でA1～2，CSME(clinically significant macular edema)は認めなかった．

平均logMAR視力経過(図1)はDR(−)群で術前0.93から術後最終時0.66と有意な改善(術後3か月以降有意に改善．$p<0.01$，Wilcoxonの符号付順位検定)を認めたが，DR(+)群では術前0.89から術後最終0.96と不変(すべての時点で有意な変化なし．$p>0.05$，Wilcoxonの符号付順位検定)であった．各時点で両群の平均logMAR視力を比較したところ，いずれの時点でも有意差は認めなかったが，改善度(術前視力と術後視力の差)に

表1 両群の術前状態の比較

	DR(−)(37例)	DR(+)(5例)
平均視力(logMAR)	0.93	0.89(0.15～2)
平均中心窩網膜厚(μm)	810	990(584～1,500)
平均年齢(歳)	71	72(63～78)
男性：女性(比)	20：17	2：3
高血圧合併(%)	56	40
糖尿病合併(%)	19	100
心血管疾患合併(%)	11	0
平均経過観察期間(月)	15.4	10.0(6～14)

DR(+)：糖尿病網膜症(diabetic retinopathy)あり
DR(−)：糖尿病網膜症(diabetic retinopathy)なし
logMAR：logarithmic Minimum Angle of Resolution

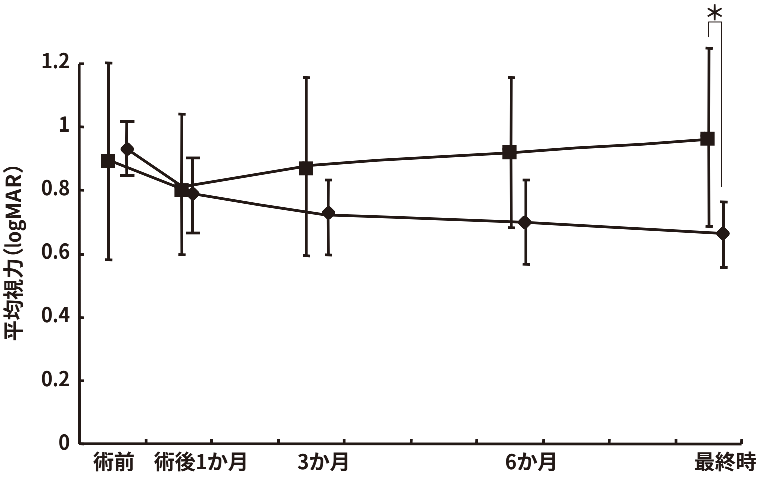

図 1　平均視力(logMAR)による視力経過.
■が DR(＋)，◆が DR(－)の平均．エラーバーは標準誤差を表す．各時点で両群の平均視力を比較したところ，いずれの時点でも有意差は認めなかったが，改善度(術前視力と術後視力の差)にて評価すると最終時点で DR(＋)群と比較して DR(－)群が有意に良好であった(最終時点＊：p＝0.038，Wilcoxon の符号付順位検定)．DR(＋)：糖尿病網膜症あり，DR(－)：糖尿病網膜症なし．

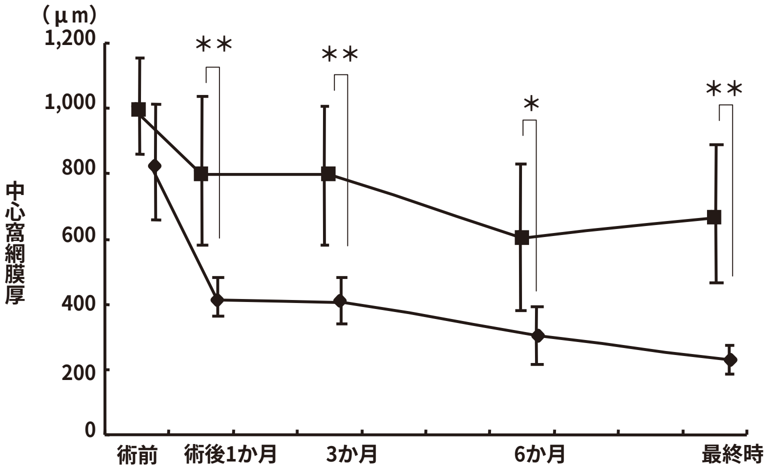

図 2　平均中心窩網膜厚(μm)による術後の経過.
■が DR(＋)，◆が DR(－)の平均．エラーバーは標準誤差を表す．各時点で両群の平均を比較したところ，術後 1 か月以降 DR(＋)群と比較して DR(－)群の方が有意に平均網膜厚が小さかった(術後 6 か月の時点＊：p＝0.018，それ以外の時点＊＊：p＜0.01，Wilcoxon の符号付順位検定)．DR(＋)：糖尿病網膜症あり，DR(－)：糖尿病網膜症なし．

て評価すると最終時点で DR(＋)群と比較して DR(－)群が有意に良好であった(最終時点 p＝0.038)．

平均中心窩網膜厚(図 2)については，DR(－)群では術前 810 μm から術後 1 か月以降有意に減少し(術後 1 か月以降 p＜0.01，Wilcoxon の符号付順位検定)，術後最終時 221 μm と減少した．DR(＋)群では術前 990 μm から術後減少傾向を示したが，すべての時点で有意な減少は認められなかった．両群間の比較では術後 1 か月以降 DR(＋)群と比較して DR(－)群の方が有意に平均網膜厚が小さかった(術後 6 か月の時点 p＝0.018，それ以外の時点 p＜0.01)．

両群の術前(治療前)視力と最終視力を散布図で表すと DR(－)群では約 75% 以上の例で一段階以上の視力改善が認められるのに対して(図 3)，DR(＋)群では改善は 20%(1 例)であった．

次に両群における PVD の状態を比較検討した(表 2)．もともと PVD が生じていた割合は DR(－)群で 38%(14/37)，DR(＋)群で 40%(2/5)と有意な偏りはなかった(Fisher の直接確率計算法)．PVD が生じていなかった症例のうち術後に PVD が生じた割合は DR(－)群で 62%(13/21)，DR(＋)群で 0%(0/3)であった．

次に糖尿病の合併の影響についても検討を加えた(表 3)．DM(＋)DR(－)群では平均 logMAR 視力は術前 0.91 が術後最終 0.6 と DM(－)DR(－)群と同等の改善傾向を示した．また，平均中心窩網膜厚においても DM(＋)DR(－)群では術前 838 μm が術後最終 301 μm と

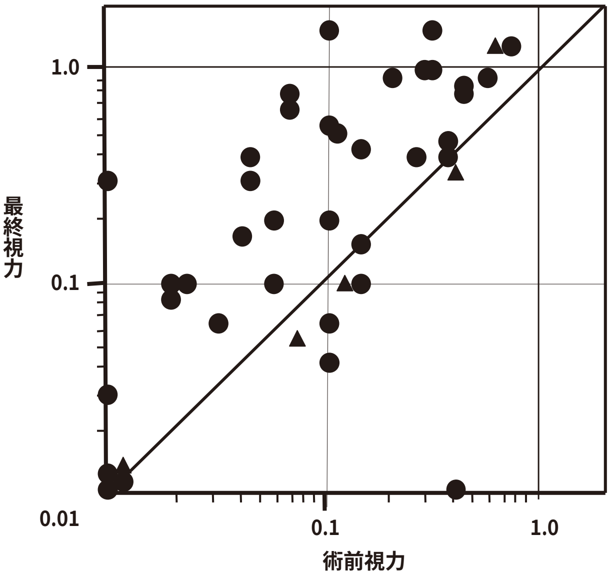

図 3　DR(＋)群と DR(－)群の術前と最終の視力(小数視力)分布.
DR(－)群(●)では約 75% 以上の例で一段階以上の改善が認められるのに対して，DR(＋)群(▲)では改善は 20%(1 例)であった．DR(＋)：糖尿病網膜症あり，DR(－)：糖尿病網膜症なし．

表 2　tPA による後部硝子体剝離形成

	DR(－) 37 例	DR(＋) 5 例
術前 PVD(＋)	14 例	2 例
術前 PVD(－)→術後(＋)	13 例	0 例
術前後 PVD(－)	8 例	3 例
不詳	2 例	

DR(＋)：糖尿病網膜症(diabetic retinopathy)あり
DR(－)：糖尿病網膜症(diabetic retinopathy)なし
tPA：tissue plasminogen activator(組織プラスミノーゲン活性化因子)
PVD：posterior vitreous detachment(後部硝子体剝離)

表 3　糖尿病合併の影響

	DM(－)DR(－) 30 眼		DM(＋)DR(－) 7 眼		DM(＋)DR(＋) 5 眼	
	術前	最終	術前	最終	術前	最終
平均視力(logMAR)	0.93	0.68	0.91	0.6	0.89	0.96
平均中心窩網膜厚(μm)	804	202	838	301	990	666
術後 PVD が起こった眼/術前 PVD がなかった眼	12/18		1/3		0/3	

DR(＋)：糖尿病網膜症(diabetic retinopathy)あり
DR(－)：糖尿病網膜症(diabetic retinopathy)なし
PVD：posterior vitreous detachment(後部硝子体剝離)

DM(－)DR(－)群とほぼ同等の改善傾向を示した．tPA による PVD 形成率は DM(＋)DR(－)群では 33%(1/3)と，DM(－)DR(－)群 67%(12/18)と DM(＋)DR(＋)群 0%(0/3)の中間の値を示した．

Ⅳ 考　按

CRVO の視力予後に関連する因子としては一般的には初診時視力，年齢，虚血型などが知られている[2)13)]．また，CRVO に対する tPA の効果に影響を及ぼす因子としては PVD の有無，年齢[14)]，発症から tPA 投与までの期間[15)]などが報告されているが，糖尿病網膜症のような合併疾患との関係についての報告は本報が初めてである．今回の検討では DR(－)群と DR(＋)群の間では一般的な因子としての治療前視力，年齢，虚血型，および発症から tPA 投与までの期間には有意差はなかった．DR(＋)群の数が少なく厳密には統計学的解析には不十分であるが，特に大きく偏った集団でないと考えられる．しかし，tPA 投与後の経過は異なっており，平均 logMAR 視力，平均中心窩網膜厚については，DR(＋)群において有意に不良であった．tPA 治療は糖尿病網膜症合併がない方が視力改善効果が大きいといえる．このことから糖尿病網膜症の合併が CRVO の予後に影響を及ぼした可能性が高いと考えられる．

以前我々は，tPA 硝子体投与後に PVD 形成された症例において視力・黄斑浮腫ともに改善度が大きいという報告を行った[14)]．そこで DR(＋)群で予後が不良である原因を解析するため，PVD の有無について再度検討した．結果は有意差はないものの，DR(＋)群において tPA 注入後の PVD 発生率が低い傾向を認めた．術後に PVD を生じた方が視力・黄斑浮腫ともに改善度が大きいと報告されていることから[12)]，DR(＋)群では tPA による PVD が起こりにくいために視力・黄斑浮腫が改善しにくい可能性が推察される．仮に DR(＋)群で PVD が起こりにくいとした場合，その原因としては糖尿病(網膜症)による硝子体の物理・化学的変化やそれらの結果としての tPA の網膜方向へのデリバリーの問題などが考えられる．今後のさらなる研究が必要であろう．

術後 PVD 発生率以外にも DR 合併 CRVO が予後不良である原因としては，やはり糖尿病網膜症による網膜血

管の脆弱性が考えられる．糖尿病網膜症では毛細血管を構成している内皮細胞と周皮細胞のバランスが崩れ，周皮細胞が減少し内皮細胞の局所的な増殖である毛細血管瘤などの血管透過性が亢進するような器質的変化が既に起こっている[16]．CRVO は発症早期は血管内圧の上昇による血管からの物理的な出血，血漿成分の漏出が主な病態であると考えられるため，早期に血管内圧がある程度改善した場合は網膜障害は最小限にとどめられる可能性が高い．しかし，毛細血管の脆弱性が既にあった場合は血管内圧がほぼ正常に近くならなければ浮腫や出血などが吸収されにくいと考えられる．また，糖尿病網膜症においては白血球の変形能の低下や血管内皮への接着傾向により血栓が起こりやすいと考えられている[17]．すなわち CRVO 単独である DR(－)群と比較して DR(＋)群では tPA による血栓融解作用が減弱もしくは阻害されている可能性も考えられる．我々は tPA 治療によって CRVO の循環時間が改善すると考えているが(未発表データ)，tPA が視神経乳頭篩状板付近の網膜中心静脈に生じた血栓を融解し血管内圧を下げているという証拠は現在まだない．今回は DR(＋)群での循環時間の検討はされていないため循環改善効果については議論できないが，このような DR による血管の脆弱性や血栓傾向があるために現在の方法での tPA の効果では不十分である可能性は十分考えられる．

これまでの結果から糖尿病網膜症を合併しているとtPA の効果が小さい可能性が示唆されたが，糖尿病による高血糖やそれ以外に糖尿病網膜症の病態とは独立した因子が関与している可能性も考えられる．糖尿病状態では検眼鏡的に糖尿病網膜症を発症する以前から網膜血流の低下[18]や終末糖化産物(advanced glycation end-products：AGE)の蓄積[19]が起こっていると考えられているため，今回の結果に糖尿病それ自体が関与している可能性も考えられた．しかし表 3 を見る限りでは DM(＋)DR(－)群では tPA の効果は認められているようである．糖尿病自体の関与があったとしても糖尿病罹病期間が長くなると糖尿病網膜症の罹患率も高くなるため厳密には両者の影響の分離は困難であるが，全身疾患としての糖尿病の影響も検討しておく必要があると考える．また，今回は僚眼に明らかな糖尿病網膜症がある場合を DR(＋)とし，僚眼に CSME は認めなかったことから，糖尿病黄斑浮腫を合併したことが予後不良因子となった可能性は低いと思われるが否定はできない．また，視神経乳頭周囲の側副血行路形成率は各群で有意差を認めなかった．

我々が用いた tPA 製剤である monteplase は従来の alteplase より半減期が長く，単純な比較は難しいが効果が高い可能性がある．既報[20]にあるような重篤な合併症も現時点では報告されていない．既に他施設でも monteplase による報告がされており[21]同様の成績が CRVO については期待できるため，今後も黄斑浮腫を伴う CRVO に対して tPA の硝子体投与を行うことは選択肢の一つといえる．しかし，今回の我々の検討では糖尿病網膜症を合併した場合は tPA の効果が期待できないという結果であった．わずか 5 例で DR 合併 CRVO を代表させていることは問題であるが，パイロットスタディとして考えるなら 5 例がほぼ全例ほとんど効果がみられなかった点は重視してよいのではないかと考えている．断定的なことはいえないが，tPA 単独ではなくトリアムシノロン[22]や抗 VEGF 抗体などの薬物治療，光凝固や硝子体手術といった外科的治療の併用を検討するべきかもしれない．

文　　献

1) Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. Arch Ophthalmol 111：1087―1095, 1993.
2) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 115：486―491, 1997.
3) **Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM**：Central retinal vein occlusion：a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. Trans Am Ophthalmol Soc 79：371―422, 1981.
4) **Kreutzer A, Brunner R, Schafer HJ, Sickel W, Auel H, Hossmann V**：Thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with branch or central vein occlusion of the retina. Fortschr Ophthalmol 85：511―513, 1988.
5) **Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J**：The management of central retinal vein occlusion. Ophthalmology 90：484―487, 1983.
6) **Elman MJ**：Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion：results of a pilot study. Trans Am Ophthalmol Soc 94：471―504, 1996.
7) **Kohner EM, Pettit JE, Hamilton AM, Bulpitt CJ, Dollery CT**：Streptokinase in central retinal vein occlusion：a controlled clinical trial. Br Med J 1：550―553, 1976.
8) **Lahey JM, Fong DS, Kearney J**：Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers 30：427―434, 1999.
9) **Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G**：Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator：a pilot study. Br J Ophthalmol 84：609―613, 2000.
10) **Elman MJ, Raden RZ, Carrigan A**：Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. Trans Am Ophthalmol Soc 99：219―221, 2001.
11) **Ghazi NG, Noureddine B, Haddad RS, Jurdi FA,**

Bashshur ZF：Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. Retina 23：780—784, 2003.

12）**大橋啓一，西脇弘一，宮本和明，王　英泰，村上智昭，長嶋珠江**：網膜中心静脈閉塞症に対する組織プラスミノーゲン活性化因子硝子体投与の効果と後部硝子体剝離の関係．あたらしい眼科 21：1405—1410, 2004.

13）**Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM**：Prognostic factors for retinal vein occlusion：prospective study of 175 cases. Ophthalmology 103：551—560, 1996.

14）**Murakami T, Takagi H, Ohashi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K**：Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. Retina 27：1031—1037, 2007.

15）**小嶌洋史，西脇弘一，宮本和明，大橋啓一，村上智昭，長嶋珠江**：網膜中心静脈閉塞症への tPA 硝子体投与の時期と効果．眼科手術 18：255—259, 2005.

16）**Kuwabara T, Cogan DG**：Retinal vascular patterns. Ⅵ. Mural cells of the retinal capillaries. Arch Ophthalmol 69：492—502, 1963.

17）**Miyamoto K, Ogura Y**：Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol 14：233—239, 1999.

18）**King GL, Shiba T, Oliver J, Inoguchi T, Bursell SE**：Cellular and molecular abnormalities in the vascular endothelium of diabetes mellitus. Annu Rev Med 45：179—188, 1994.

19）**Brownlee M**：Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. Annu Rev Med 46：223—234, 1995.

20）**Johnson RN, Olsen K, Hernandez E**：Tissue plasminogen activator treatment of postoperative intraocular fibrin. Ophthalmology 95：592—596, 1988.

21）**小暮俊介，大越貴志子，小暮朗子，山口達夫**：網膜静脈閉塞症に対する t-PA 硝子体腔投与後の術後早期の中心窩網膜厚変化．臨眼 59：1735—1741, 2005.

22）**福島慶美，齋藤真美，中馬智巳，高倉玄太，直井信久**：網膜中心静脈閉塞症に対するトリアムシノロンおよび組織プラスミノーゲン活性化因子併用療法．眼臨 100：624—629, 2006.