

## 網膜静脈閉塞症に対する抗凝固療法の有用性の検討

太田 里佳, 沖坂 重邦

防衛医科大学校眼科学教室

## 要 約

発症から治療開始までの期間が2か月未満であり、黄斑に出血および浮腫のみられる網膜静脈閉塞症 66例 66眼に対して、プロスタグランジン E<sub>1</sub>点滴、星状神経節ブロック、ワルファリンカリウム内服、閉塞領域の光凝固の併用療法を施行し、治療終了直後、3か月後、6か月後の治療の効果を比較検討した。治療後6か月の有効率は、出血性網膜中心静脈閉塞症(17眼)では35%と低かったが、網膜静脈分枝閉塞症(49眼)では63%と高かった。直後、3か月後、6か月後と経時的に視力改善例が増加していた。網膜静脈分枝閉塞症ではワルファリンカリウムを併用した症例の有効率は低く、視力の著し

く低下した症例が多くみられた。その原因としてワルファリンカリウムによる出血の遷延化が考えられた。これらの結果から、網膜静脈閉塞症に対するプロスタグランジン E<sub>1</sub>、星状神経節ブロック、光凝固併用療法は従来の治療法や自然経過による視力改善例より優れていると考えられる。(日眼会誌 99:955-958, 1995)

キーワード：網膜静脈閉塞症、プロスタグランジン E<sub>1</sub>、星状神経節ブロック、ワルファリンカリウム、光凝固

## Effects of Anticoagulant Therapy on Retinal Vein Occlusion

Rika Ota and Shigekuni Okisaka

Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

## Abstract

The combined effect of prostaglandin E<sub>1</sub>, stellate ganglion block, warfarin potassium and photocoagulation on 66 cases (eyes) of retinal vein occlusion was investigated immediately after, and 3 months and 6 months after final treatment. The time between onset and treatment was 2 months or less. Macular hemorrhage and edema were observed in all cases. The effectiveness rate 6 months after treatment was 35% in hemorrhagic central retinal vein occlusion and 63% in branch retinal vein occlusion. Visual acuity increased gradually with time from immediately after to 6 months after treatment. The effectiveness of treatment including warfarin potassium was lower than that of treat-

ment without warfarin potassium in branch retinal vein occlusion, and many cases showed a marked decrease of visual acuity which might be related to the prolonged hemorrhage. These results suggest that combining prostaglandin E<sub>1</sub>, stellate ganglion block and photocoagulation in retinal vein occlusion produces better effects on visual acuity than ordinary treatment or spontaneous regression. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:955-958, 1995)

Key words: Retinal vein occlusion, Prostaglandin E<sub>1</sub>, Stellate ganglion block, Warfarin potassium, Photocoagulation

## I 緒 言

網膜静脈閉塞症の主要な発症機序として血管内血栓形成が指摘されており、血栓形成には、①血管壁の変化(内皮の損傷)、②血流の変化、③血液性状の変化(凝固系の

亢進)が存在することが必要とされている<sup>1)2)</sup>。したがって、本症の治療方法としては、発症から1~2か月を目処として、①血流の変化の原因として考えられる血管腔の狭細に対して血管拡張薬、血液性状の改善をねらって抗凝固薬、また、血栓に対しては線溶酵素剤が用いら

別刷請求先：359 埼玉県所沢市並木3-2 防衛医科大学校眼科学教室 沖坂 重邦  
(平成6年10月24日受付、平成7年4月11日改訂受理)

Reprint requests to: Shigekuni Okisaka, M.D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama-ken 359, Japan

(Received October 24, 1994 and accepted in revised form April 11, 1995)

れ、②無灌流域が広く、黄斑浮腫の存在する症例に光凝固が適応となる。

Hayreh<sup>34)</sup>は、網膜中心静脈閉塞症には、発生機序、臨床像が異なるうっ血性網膜症と出血性網膜症の2つの型の存在を指摘した。うっ血性網膜症は静脈のみの閉塞により発生するとし、出血性網膜症では動脈系の循環障害が第一義的に関与しているとしている。網膜中心動脈の一過性の閉塞が毛細血管床の閉塞を起こした後に、動脈が再疎通し動脈圧が上昇して毛細血管が破綻し大出血が起こると考え、網膜静脈分枝閉塞症は限局性の出血性網膜症であるとしている。Hayrehの分類では十分に説明できない症例の報告<sup>5)</sup>もあるが、多くの場合、臨床的には妥当に説明できる。

我々は、本症の発症には動脈系の循環不全が一次的に存在すると考え、血管拡張を期待してプロスタグランジンE<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)の点滴と星状神経節ブロック(SGB)、凝固能亢進の改善をねらってワルファリンカリウム(WF)の内服、出血や浮腫の軽減、無血管野による新生血管発生の予防として網膜光凝固(PC)を施行してきた。今回、我々は本法による治療成績をまとめ、抗凝固療法の有効性について検討し、興味ある知見を得たので報告する。

## II 対象と方法

### 1. 対象

平成元年1月から平成5年3月までの間に防衛医科大学校病院眼科を受診し、50歳以上で入院加療を受けた黄斑に出血および浮腫のみられる網膜静脈閉塞症患者66例66眼で、発症から治療開始までの期間は2か月未満であった。網膜静脈の閉塞の状態に分けると、網膜中心静脈閉塞症(出血性網膜症)17例17眼、網膜静脈分枝閉塞症49例49眼であった。

網膜中心静脈閉塞症として無灌流域が大きく広がっている虚血性の出血性網膜症17例17眼(男性10例10眼、女性7例7眼)を対象とし、年齢は50~76歳で、平均64.0歳であった。

網膜静脈分枝閉塞症は49例49眼(男性23例23眼、女性26例26眼)、年齢は50~71歳で、平均58.5歳であった。

高血圧、動脈硬化は軽重の差はあるが、全例に認められた。蛍光眼底造影で黄斑にフルオレセインの漏出のみられる症例を対象としたので、黄斑出血および黄斑浮腫は軽重の差はあるが全例に認められた。中心窩周囲毛細血管網の障害、毛細血管床閉塞も程度は種々であったが、全例にみられた。

### 2. 治療方法

PGE<sub>1</sub>(プロスタグランジン®)60μg、1日2回7日間の点滴療法と、当院麻酔科に依頼したSGB、1日1回20回(1週5回、計4週間)の他、WF(ワーファリン®)21

mgからの漸減療法と蛍光眼底造影に基づく無血管野に対するPCを施行した。PCはPGE<sub>1</sub>、SGB、WF開始後数日以内にまずクリプトンレーザーでできるだけ散発的に出血をさけて中等度凝固を行い、その後、出血の吸収に合わせて嚢胞様黄斑浮腫の存在する場合には黄斑部の弱度格子状光凝固を行った。ただし、全症例にPGE<sub>1</sub>、PCは施行されているが、WFは肝障害、腎障害、心不全などの合併症、既往歴のある症例には施行されず、麻酔科に20回通院できない患者にはSGBは施行されていない。

### 3. 評価方法

PGE<sub>1</sub>終了日、SGB終了日、WF維持量到達日のうち、最長日をもって治療終了日とした。PGE<sub>1</sub>、SGB、WF、PC施行群、PGE<sub>1</sub>、SGB、PC施行群はSGB終了日が治療終了日となる。PGE<sub>1</sub>、WF、PC施行群はWF維持量到達日が治療終了日となる。

評価判定は終了直後、3か月後、6か月後に行い、矯正視力が3段階以上向上したものを著明改善、1~2段階向上したものを改善とし、変化の認められないものを不変、1段階以上低下したものを悪化とした。矯正視力0.1以上のものは0.1をもって1段階とし、0.1以下の場合には0.03をもって1段階とした。有効率は、著明改善と改善例の全体数における比率で表した。

網膜静脈分枝閉塞症は上記4治療法の組み合わせ別に有効率を調べた。また、治療前と6か月後の視力を0.5以上の群と0.1以下の群、その中間(0.2~0.4)の群に分け、その症例数の全症例数における比率を治療法別に求めた。

## III 結果

網膜中心静脈閉塞症(出血性網膜症)、網膜静脈分枝閉塞症それぞれに対する有効率を表1、2に示した。網膜中心静脈閉塞症では6か月後の有効率は35%と低かったが、網膜静脈分枝閉塞症では63%と高い有効率を示した。

次に、網膜静脈分枝閉塞症において、治療の組み合わせ別の有効率を表3に示した。網膜静脈分枝閉塞症ではWF内服を施行していない群では有効率は83%と高く、他のWF内服を施行した群に比べ有意差を認めた。

表1 網膜中心静脈閉塞症(出血性網膜症)の治療成績(眼数)

	直 後	3か月後	6か月後
著明改善	0	2	3
改 善	3	2	3
不 変	7	2	3
悪 化	7	11	8
有効症例 (有効率)	3 (18%)	4 (24%)	6 (35%)

表2 網膜静脈分枝閉塞症の治療成績(眼数)

	直 後	3 か月後	6 か月後
著明改善	3	9	24
改 善	9	18	7
不 変	25	10	6
悪 化	12	12	12
有効症例 (有効率)	12 (24%)	27 (55%)	31 (63%)

表3 網膜静脈分枝閉塞症の治療成績

治 療 法				症例数 (眼)	治療有効症例数 (%)		
PGE <sub>1</sub>	SGB	WF	PC		直 後	3 か月後	6 か月後
○	○	○	○	25	6(24)	12(48)	16(64)
○	○	—	○	12	4(33)	7(58)	10(83)
○	—	○	○	12	2(17)	8(67)	8(67)

PGE<sub>1</sub>: プロスタグランジン E<sub>1</sub>, SGB: 星状神経節ブロック, WF: ワルファリンカリウム, PC: 網膜光凝固術

表4 網膜静脈分枝閉塞症に対する治療後6か月視力

治 療 法*				症例数 (眼)	治療前視力**			治療後6か月視力**		
PGE <sub>1</sub>	SGB	WF	PC		0.1 以下	0.2~0.4	0.5 以上	0.1 以下	0.2~0.4	0.5 以上
○	○	○	○	25	5(20)	12(48)	8(32)	5(20)	6(24)	14(56)
○	○	—	○	12	3(25)	6(50)	3(25)	0	6(50)	6(50)
○	—	○	○	12	4(33)	4(33)	4(33)	4(33)	3(25)	5(42)

\*: PGE<sub>1</sub> (プロスタグランジン E<sub>1</sub>) SGB: 星状神経節ブロック  
WF: ワルファリンカリウム PC: 網膜光凝固術  
\*\*: 眼数 (%)

網膜静脈分枝閉塞症での治療前および6か月後の視力を治療法別に表4に示した。WF内服を行っていない群では0.1以下の視力にとどまった症例は認められなかった。

#### IV 考 按

網膜静脈分枝閉塞症の自然経過による視力予後は、0.1以下および0.2~0.4がそれぞれ20%、0.5以上が60%と報告<sup>67)</sup>されている。本研究において、PGE<sub>1</sub>, SGB, PCの治療群の視力予後は良好であったが、PGE<sub>1</sub>, SGB, WF, PCの治療群では自然経過とほぼ同様の成績であり、PGE<sub>1</sub>, WF, PCでは自然経過より劣る治療成績であった。

PGE<sub>1</sub>は動脈系の血管拡張だけでなく、強力な末梢血管拡張作用<sup>9)</sup>および血小板凝集抑制作用<sup>9)</sup>を有している。PGE<sub>1</sub>の血管拡張作用は用量依存性で、大量投与では血管平滑筋に対して直接働き、少量投与では交感神経系の作用を抑制することが主である<sup>10)</sup>。網膜中心動脈には平滑筋が存在し、交感神経支配が認められている<sup>11)</sup>。よって、PGE<sub>1</sub>により網膜中心動脈から末梢の血管までが拡張し、血小板凝集能の低下を反映して血液の粘稠度が低下し、血流の改善がみられ、治療効果がでてくる。したがって、PGE<sub>1</sub>により再出血は予防され、局所の循環も改善し、出血、浮腫の吸収も早くなると思われる。本研究では全例にPGE<sub>1</sub>を使用しているため、PGE<sub>1</sub>単独の効果を対照と比較できなかったが、このことは今後の課題としたい。

当教室の石田ら<sup>12)</sup>は、網膜血管閉塞症に対するSGBの有効性を報告した。SGBは交感神経を遮断することで内頸動脈、網膜中心動脈を拡張させ眼内の血流を増加

させると考えられるので、SGBの効果はPGE<sub>1</sub>と同様に説明できる。

急性期の網膜静脈閉塞症に対する光凝固には異論もあるが、黄斑浮腫や広範な網膜血管床閉塞のある症例には光凝固の有効性が示されている<sup>13)14)</sup>。光凝固の奏功機序として、網膜組織破壊・菲薄化による網膜組織の酸素需要量の減少、脈絡膜から網膜内層への酸素供給の増加、網膜組織液の脈絡膜への吸収促進が考えられている。

本症の患者の凝固能は亢進していることが多いという報告は数々あり、凝固能低下を期待してWFの内服を行ってきた。WF内服により凝固能は低下することが入院中の検査でも確認されているが、今回の研究ではWF内服が結果的には視力の改善をもたらしていないことが明らかになった。PGE<sub>1</sub>は血小板凝集を抑制するのに対して、WFは血液の凝固因子を抑制することにより凝固能低下を起こす薬剤である。よって、WFは血小板凝集阻害薬に比べ出血傾向になりやすい薬剤といえる。網膜の出血が血管の破綻性出血であるとする、WFを使用した場合血管壁の修復は遅れ、出血、浮腫が遷延化することが考えられる。WFをはじめとする抗凝固薬は血中の凝固能は低下させるが、一方で出血の遷延化を招くことが考えられ、その使用には十分な注意が必要であると考える。

本研究においてWF使用が網膜浮腫の吸収を遅延させることが判明したが、PGE<sub>1</sub>, SGB, PCのうち、いずれが最も有効であったかは不明である。これらの治療の効果は治療終了直後に現れるのではなく、3か月後、6か月後になって徐々に現れており、発症早期の積極的治療が重要であることを確認した。

## 文 献

- 1) 岩船裕一, 吉本弘志: 網膜中心静脈閉塞症における線溶療法と血液粘稠度の関係. 眼紀 31: 1608—1613, 1980.
- 2) 松山秀一: 網膜静脈閉塞症の成因と治療. 眼紀 41: 1883—1890, 1990.
- 3) Hayreh SS: So-called 'central retinal vein occlusion' I. Pathogenesis; terminology, clinical features. Ophthalmologica 172: 1—13, 1976.
- 4) Hayreh SS: So-called 'central retinal vein occlusion' II. Venous stasis retinopathy. Ophthalmologica 172: 14—37, 1976.
- 5) 村田幹夫, 岩船裕一, 吉本弘志: 網膜中心静脈閉塞症の予後. 眼紀 31: 1614—1621, 1980.
- 6) Michels RG, Gass JDM: The natural course of retinal branch vein obstruction. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 78: 166—177, 1974.
- 7) 綾木雅彦, 桂 弘: 網膜静脈分枝閉塞症の自然経過と視力予後. 臨眼 39: 1347—1351, 1985.
- 8) 対馬信子, 中山 龍: PGE<sub>1</sub>のヒト微小循環に対する影響について. 現代医療 17: 1107—1112, 1985.
- 9) 間瀬勘史, 安永幸二郎: 抗血小板療法. 日内会誌 80: 891—896, 1991.
- 10) Hedquist P: Prostaglandin induced inhibition of vascular tone and reactivity in the cat's hindleg *in vivo*. Eu J Pharmacol 17: 157—162, 1972.
- 11) Pournaras C, Tsacopoulos M, Chapuis PH: Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. Exp Eye Res 26: 687—397, 1978.
- 12) 石田みさ子, 曾雌 勉, 沖坂重邦: 網膜血管閉塞症に対する星状神経節ブロック療法の検討. 眼科 29: 71—76, 1987.
- 13) Jalkh AE, Trempe CL: Macular edema in branch retinal vein occlusion. Types and treatment. Ophthalmic Surg 20: 26—32, 1989.
- 14) 坂本道子, 田中隆行, 得居賢二, 戸部圭子, 森 圭介: 色素レーザーによる急性期網膜静脈閉塞症の治療. 臨眼 43: 741—747, 1989.