

臨床懇話会

第 480 回東京医科大学臨床懇話会

高度全身血管病変を有する網膜静脈閉塞症への硝子体手術と VEGF 阻害薬の硝子体内注射

Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor and vitrectomy for retinal vein occlusion concurrent with polyvascular atherosclerotic disease

日 時：平成 30 年 11 月 20 日（火）18:00～
会 場：東京医科大学病院 6 階 臨床講堂
当 番 分 野：東京医科大学眼科学分野
関連診療科：東京医科大学病院循環器内科
東京医科大学病院糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科
司 会：若林 美宏（眼科学 教授）
発 言 者：馬場 良（眼科学）
高田 康之（循環器内科学）
谷古宇史芳（糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科）
川上 撰子（眼科学）
後藤 浩（眼科学）

若林（司会）：それでは、定刻を過ぎましたので、ただいまから第 480 回東京医大臨床懇話会を開催したいと思います。よろしく願います。

司会は、東京医大眼科の若林です。よろしく願います。

きょうのテーマは「高度全身血管病変を有する網膜静脈閉塞症への硝子体手術と VEGF 阻害薬の硝子体内注射」です。担当科は眼科で、関連診療科は東京医大循環器内科、糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科の先生方です。

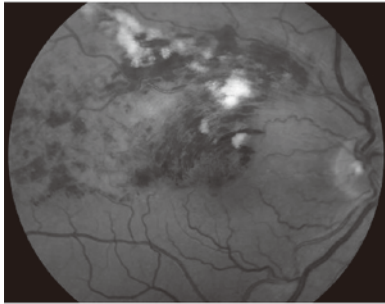
それでは、まず、学生さんもたくさんいらっしゃるので、おさらいになりますけれども、網膜静脈閉塞症について説明しておきます。聞きなれない病気ですが、眼科では比較的多くて、眼底出血を起こす病気の典型です。そして国家試験によく出る病気です（図 1）。

左に示しますのが、網膜静脈分枝閉塞症、右に示しますのが網膜中心静脈閉塞症、後で詳しくお話ししますが、発症頻度としては、左側の網膜静脈分枝閉塞症は、1 クラスに 1 人、50 人に 1 人ぐらい、こちらの右側の網膜中心静脈閉塞症は、1 学年、300 人に 1 人ぐらいとされています。

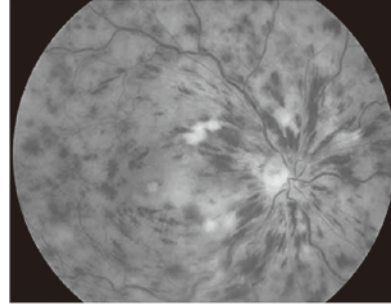
下に書いてありますけれども、多くは自然治癒する場合があるので、知らない間にこの病気にかかって、実は自然に治っていたということがあります。しかし、学生さんは忘れているかもしれませんけれども、黄斑浮腫すなわち物を見る中心部にむくみが生じると視力低下が生じますので、これがあかないかを、我々は注目します。

それから、この網膜の循環障害が慢性化しますと、これもよく国試に出ますけれども、網膜新生血管が生えてきて、それが切れて硝子体出血を起こすこと

網膜静脈分枝閉塞症



網膜中心静脈閉塞症



- ・ 自然治癒する場合がある
- ・ 黄斑浮腫が生じると視力が低下する
- ・ 網膜循環障害が慢性化すると網膜新生血管が発生
→ 破綻すると硝子体出血
- ・ 高血圧や動脈硬化に合併する

図1 網膜静脈閉塞症についてのポイント

があります。基本的には、高血圧や動脈硬化に合併すると言われています。

以上です。では、まず症例の簡単なサマリーを、東京医大眼科の馬場先生にお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

馬場（眼科学）：よろしくお願ひします。

症例は56歳の男性です。左眼視力低下を主訴に、当院再初診となった方です。もともと1997年に左眼、98年に右眼の網膜静脈分枝閉塞症に対して、網膜光凝固を施行されていましたが、その後通院が途絶えていました。

数日前からの左眼の視力低下を自覚し、2013年、10年ぶりに当科再初診となりました。

既往歴ですが、既に初診時より、高血圧と高脂血症に対して内服加療されていました。その後、2004年より心房細動、2005年より糖尿病、拡張型心筋症、脳梗塞、2006年には一過性脳虚血発作、2011年に心筋梗塞に対して、当院で経皮的冠動脈形成術が施行されています。

左眼の経過ですが、左眼は網膜静脈分枝閉塞症に続発した黄斑浮腫が生じていたため、VEGF阻害薬の硝子体内注射を施行しました。黄斑浮腫は改善しましたが、初回注射から2か月後に右腎梗塞を発症しました。VEGF阻害薬による有害事象の可能性を考慮し、追加投与は行わず経過観察としていました。

右眼の経過です。

再初診時に、蛍光眼底造影を施行したところ、右眼に網膜静脈閉塞症に伴う広範な無灌流領域が見られたために、網膜光凝固を施行しました。しかし、1週間後に眼底が透見できないほどの硝子体出血を来したため、硝子体手術を施行しています。

循環器内科での経過です。

2011年に下壁心筋梗塞を発症し、経皮的冠動脈形成術を施行され、その後、抗血小板薬の内服が開始されています。

初診時から指摘されていた心房細動に対しては、ワルファリンとブコローム内服をされていたことが、途中でダビガトランに変更しています。

2013年にVEGF阻害薬治療後に発症した腎梗塞後に、ダビガトラン内服から再度ワルファリン内服に変更されています。

糖尿病内科での経過です。

2005年近医で診断され、しばらく食事療法のみで管理されていたようで、HbA1cは7.3%程度で推移していたようです。

2011年に下壁心筋梗塞でCCUに入院した際に、当院糖尿病内科を初診となりました。その際より経口血糖下降薬開始され、現在はDPP-4阻害薬、SU薬、SGLT2阻害薬、ビッグアナイド薬を内服されています。

若林：経過のスライドはありますか？

馬場：循環器の先生から説明があります。

若林：わかりました。

では、心筋梗塞とか糖尿病、それから心房細動というような全身疾患がありました。まず、全身疾患についての詳しい内容を、先に、循環器内科の高田先生から紹介をよろしくお願いたします。

高田（循環器内科）：ご紹介ありがとうございます。循環器内科の高田と申します。ちょっと今回の症例を振り返りながら、勉強になるような点が幾つかありましたので、その点も踏まえて発表していきたいと思ひます。

非常に経過が長い方です。眼科の治療もしながら、糖尿病、心筋梗塞も発症されておまして、かなり経過が煩雑になりがちですので、ここで一旦時系列にて経過をおさらいします（図2）。

もともと糖尿病の治療を他院でされておりましたが、眼のほうに症状が出まして、こちらの病院に通院、その通院中に心房細動がありまして、ワルファリンの内服を開始されておりました。

その後、糖尿病内科と当科のほうでの治療を行ってございましたけれども、その途中で心筋梗塞を起こしたり、腎梗塞を発症したりという、大まかな流れはこういったことになります。

先ほどもありましたけれども、症例は56歳の男性で、既往は非常に多いです。高血圧、糖尿病、脂質異常症といった一般的な動脈硬化の原因として挙

げられるものです。その他、慢性心房細動、それから、心筋梗塞に対しましてステント治療を行っております。また、脳梗塞を発症したこともある方です。

また、生活歴に関しましては喫煙歴もあります。

非常に動脈硬化のリスクが多い方だという印象を持ちます。

現病歴を簡単におさらいしますと、先ほどお話ししたとおりですけれども、この方はなかなかお薬の内服が安定しなくて、飲んだり飲まなかったりということもあったそうで、このPT-INRと呼ばれるワルファリンの治療を反映する血液検査ですけれども、こちらのコントロールが不良であったということが、以前のカルテを見てもわかります。

2011年に急性心筋梗塞を発症されまして、当院のほうで緊急カテーテル治療を行いました。入院中ですと、採血がやはり外来と比べると頻回に行いますので、PT-INRの採血を入院中に頻回に行ったところ、コントロールが困難であるということで、ダビガトランという新規抗凝固薬へ内服をスイッチしております。

その後2年間は、非常に経過は安定しておりましたけれども、2013年に胆石発作を起こされ他院を緊急受診されました。精査のため造影CT検査を行って見たら、偶発的に右の腎梗塞の所見もあったということで、当院のほうに紹介となった、こういっ

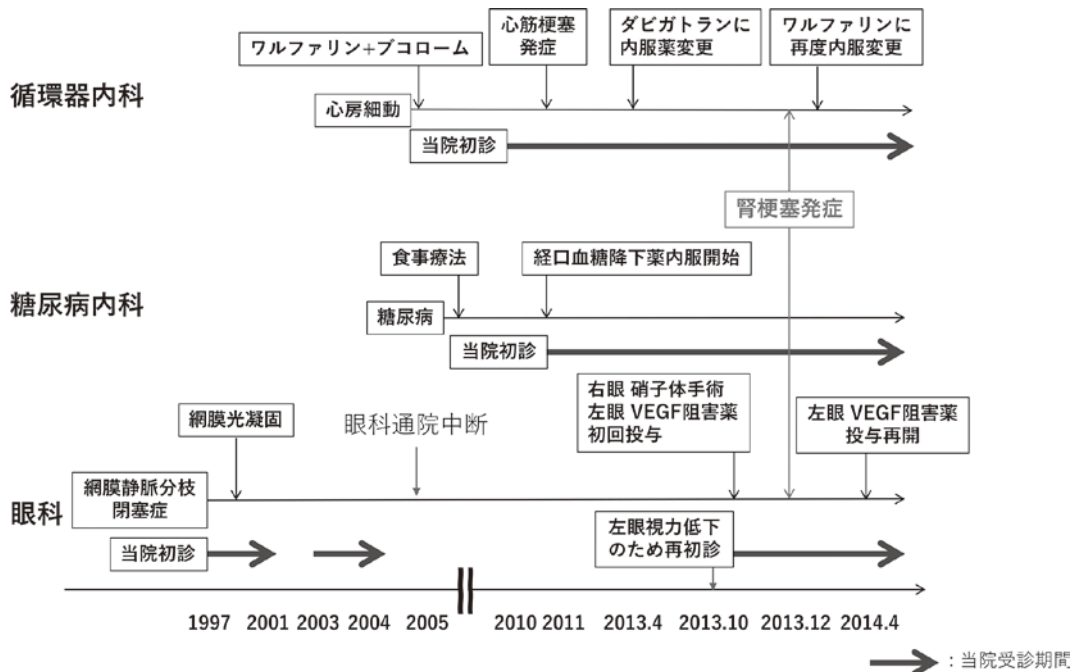


図2 本症例の経過

た経緯になっております。

非常に珍しいのは、抗凝固を内服されているにもかかわらず塞栓症を発症したという点です。

有名な Virchow の 3 徴です。よく国家試験にも出るとは思いますけれども、1 個 1 個見ていくと、まず、血管壁の変化としては、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、一番上のところですが、こういったすごく有名な動脈硬化のリスクが全てそろっているような方、左下の血流の変化としては、心房細動、それから、もともとの心筋症によって血流のうっ滞、これによって血栓症のリスクが高かったと思われます。

右下の血液成分の変化ですけれども、眼科領域から出ているお薬の添付文書を見ますと、若干の塞栓症のリスクがあるということで、お薬による凝固系の亢進の影響もあったのではないかというふうに考えられます。状況としては、全てそろっていたと思います。

さて、有名な塞栓症のリスクを系統立てて見ている CHADS₂ SCORE と CHA₂DS₂-VASc SCORE というものがございます (図3)。

これは、日本循環器内科学会のガイドラインにも載っているものでございます。心房細動のある患者さんで、塞栓症を起こすリスクを層別化できるスコアです。

この患者さんで見っていくと、上からうっ血性心不全、高血圧、年齢は 59 歳ですのでパス、糖尿病、脳卒中、一過性虚血性発作、どちらも起こしております、CHADS₂ SCORE が合計 6 満点中で 5 点ということで、かなりのハイスコアをたたき出している患者さんでした。CHA₂DS₂-VASc SCORE、左の

ほうを見てみますと、心不全、高血圧、糖尿病、脳卒中、血管疾患、心筋梗塞がありました。

その他、年齢と性別は特に該当されませんので CHADS₂ SCORE は 5 点、CHA₂DS₂-VASc SCORE は 6 点という患者さんになります。

CHADS₂ SCORE、CHA₂DS₂-VASc SCORE というのはどういったものなのかというのを見ているのが、こちら 2014 年の論文で出ているものですが、こちらも CHADS₂ SCORE、CHA₂DS₂-VASc SCORE とともに 5 点とか 6 点といった、すごく高い数字を出している患者さん自体があまり多くいらっしゃらないので、そちらのほうを除外してみると、やはり高ければ高いほど、塞栓症の発症リスクというのは階段状に上がっていくということが示されております。

この方の場合、年間で 3.3% や CHA₂DS₂-VASc を見てみると 2.0% という高い塞栓症の発症率の群であったことがわかります。

では、ワルファリンを飲んでいてどうなのかということですが、これも少し古い文献になってしまいますが、2007 年のものでして、ワルファリンを飲んでいない群と比べて、どれくらい塞栓症が予防できるかという論文の結果ですけれども、まとめると、ワルファリンを飲んでいる方ですと、大体 6 割ぐらいの塞栓症を予防することができるということがデータとしては出ています。非常に抗凝固療法は大事だということになります。

さて、ワルファリンの問題点ですが、有名な幾つかの点があります。1 つは、PT-INR の採血が必要ということになります。治療域、安全域が狭

Congestive heart failure うっ血性心不全	1	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction うっ血性心不全/左室機能不全	1
Hypertension 高血圧	1	Hypertension 高血圧	1
Age ≥ 75 yrs 年齢75歳以上	1	Age ≥ 75 yrs 年齢75歳以上	2
Diabetes mellitus 糖尿病	1	Diabetes mellitus 糖尿病	1
Stroke/transient ischemic attack 脳卒中/一過性脳虚血発作	2	Stroke/transient ischemic attack/TE 脳卒中/一過性脳虚血発作/血栓性塞栓症	2
		Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque) 血管疾患(心筋梗塞既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク)	1
		Age 65-74 yrs 年齢65-74歳	1
		Sex category (i.e. female gender) 性別:女性	1

図3 CHADS₂スコアとCHA₂DS₂-VAScスコア

く、頻回の血液検査が必要であると。

また、患者さんそれぞれによって効き方が違いますので、必要な投与量というのが個人差はすごく大きい薬剤でございます。

また、納豆に代表されますが、青汁やブロッコリー等といった食事制限が必要で、ほかの相互作用もすごく多い。

また、飲み始めてから治療域に達するまでの時間がかかり、ワルファリンを飲むのをやめてからも、抗凝固作用が失活するまでには数日の時間が必要ということで、若干使いづらい薬だというふうに、これを見ると思います。

さて、新規抗凝固薬（direct oral anticoagulants : DOAC）と呼ばれるもの、これが2011年から4種類のお薬が発売されております。先ほどのワルファリンの問題点をクリアしているお薬で、使いやすさというものが特徴で、使いやすいにもかかわらず、脳梗塞の予防効果は、一般的にはワルファリンと比べても劣らず、また副作用は少ないということが言われております。

一般的にワルファリンと新規抗凝固薬（DOAC）を比較した図を、こちらにつくってみましたけれども、見てみますと、ワルファリンは飲んでから効果が出るまで遅くて、持続は長いと。対してDOACのほうは、飲んだらすぐ効く、また、飲むのをやめれば、すぐ効果が切れるというお薬になっています（図4）。

また、飲む量に関しては、ワルファリンに関しては、患者さんごとに調整が必要で、外来で採血を見ながら、薬の量を調整しなければなりません、腎

機能等に問題なければ、DOACのほうは、特に飲む量の調整等は必要ありません。

また、薬剤制限です。ほかのお薬、こういったものは飲まないでくださいという相互作用に関しても、DOACのほうが少ない。

また、採血の回数もDOACは数か月に1回で十分であるということになります。

ただ、薬価に関しては、やはりワルファリンのほうが古くからあるお薬でありまして、10分の1程度、値段が全然違うということになります。

さて、もう一度ワルファリンの問題点を挙げてみます。今回の症例の場合、どうであったかといいますと、ワルファリンの問題点のINRの採血ですが、薬を飲まないような患者さんの場合、逆に言うと、INRを測定することで、しっかりと薬を飲んでいるかがわかるようになっています。

ただ、新規抗凝固薬（DOAC）に関しましては、飲んでいても、飲んでいなくても、それを採血で判定することができません。ですから、服薬コンプライアンスの悪い患者さんに関しては、ワルファリンのほうが無効ではないかという可能性はあると考えられます。

また、飲み忘れてしまった場合も、ワルファリンの場合は効果が失活するまでに時間がかかりますので、1日飲み忘れてしまったとしても効果がゼロになるということはないということも、メリットとして挙げられるかと思えます。

総括ですけれども、ワルファリンは抗凝固作用を採血で測定することができるので、服薬コンプライアンスが不良なケースでは、DOACと比べて有効

	ワルファリン	DOAC
効果の速さ	遅い	早い
効果の持続	長い	短い
飲む回数	1日1回	1日1回または2回
飲む量	おおよそ2～5錠(毎回調節)	1回1または2錠(固定)
食事制限	納豆・青汁・クロレラ・モロヘイヤ	なし
薬剤制限	多い	少ない
採血	毎月	数か月に一回
中和薬	あり	開発中(一部あり)
薬価	低い	高い

図4 ワルファリンとDOACの比較

性が高い可能性が考えられます。

また、先ほど、CHADS₂ SCORE、CHA₂DS₂-VASc SCORE を挙げさせていただきましたが、見ていただきますと、やはりリスクとして糖尿病、高血圧、それから、脳梗塞をもう起こしている方もリスクが上がってきますので、起こさないということと、そもそも高血圧、糖尿病への治療というのは、すごく大事だということを最後に述べて、循環器からの発表は終わらせていただきます。

若林：先生、どうもありがとうございました。大変わかりやすかったです。

ディスカッションは最後にしたいと思いますので、続きまして、この方は糖尿病がありましたので、糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科の谷古宇先生、糖尿病を中心によろしく願いいたします。

谷古宇（糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科）：よろしく願いします。糖尿病科の谷古宇と申します。

糖尿病科として、2型糖尿病と脂質異常症と高尿酸血症の経過を述べていきます。

まずは2型糖尿病についてですが、44歳のときの近医での採血で、HbA1c 11%を指摘されました。HbA1cは一、二か月の血糖コントロールを反映したものです。

みなさんご存知のとおり、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、あるいは食後2時間ないし随時血糖値 200 mg/dL 以上のどれかと、HbA1c 6.5% 以上の2項目がそろって、初めて糖尿病の診断となります。

2013年に現在の世界基準が採用されたので、当時の日本基準のHbA1cですと0.4%ぐらい低く出てしまいます。それで11%ですから、相当高かった

ということになります。

前の病院の糖尿病科に入院されまして、入院中は心筋梗塞の疑いで循環器内科、陳旧性脳梗塞で神経内科にそれぞれ併診となっております。

入院中はインスリン加療を行いました。退院後から49歳までは食事療法のみでHbA1c 6.7～7.3%で推移しておりましたが、目標よりは少し高めのコントロールでした。

ここで血糖コントロール目標を示します（図5）。高齢者の方の場合は、別で高齢者糖尿病のガイドラインというものがございしますが、65歳未満の方ですと、血糖コントロール目標はこちらに示しますとおりでして、糖尿病の合併症予防のための目標は、「7%未満」というふうにされています。

合併症はどんなものがあるかということ、大きな血管が障害される大血管性のもと、細い血管が障害される細小血管性に分かれております。細い血管がやられますと、神経や眼や腎臓に影響が出まして、それぞれ神経障害、網膜症、腎症という名称がついております。

大血管性は動脈硬化の悪化により、心疾患、脳疾患の発症の原因の一つとなり得ます。また、足の動脈硬化も起こしやすくなりまして、壊疽を起こすと切断しなければいけないこともあります。

1つ前のスライドで、大血管障害・脳梗塞や心筋梗塞のことをお話ししましたが、なぜ糖尿病の方がこれらの病気になりやすいかというと、脳梗塞も心筋梗塞も動脈硬化により血流が滞るものでありまして、糖尿病はその動脈硬化の進行を早めてしまいます。

動脈の断面を見ますと、内膜、中膜、外膜の3層に分かれておりますが、動脈硬化が進む主な原因と

コントロール目標値 注4)			
目標	血糖正常化を目指す際の目標 注1)	合併症予防のための目標 注2)	治療強化が困難な際の目標 注3)
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹患期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130mg/dL未満、食後2時間血糖値 180mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の効果が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

図5 糖尿病治療ガイド2012-2013（改訂版）において記載される「血糖コントロール目標」の改訂図（2013年6月1日より、運用開始）

しては、内膜の部分にコレステロールが大量に取り込まれます。

血糖値が高いと、リポ蛋白が酸化されまして、ブドウ糖が結合したりして変化してしまいます。変化したリポ蛋白が内膜に蓄積され、プラークを徐々に形成していきます。ですから、糖尿病があると動脈硬化が進行しやすくなってしまいまして、進行すると血液が流れるスペースが狭くなり、血栓ができやすくなってしまいます。

以上のように、糖尿病は動脈硬化、ひいては血栓とも結びついてきます。先ほど循環器の先生からご説明がありましたように、心房細動患者における脳卒中発症リスクの評価指標である CHADS₂ SCORE にも糖尿病がその一つとして登場しています（図3）。

この人の場合は49歳、2010年からうちの病院にかかるようになったのですが、50歳時に心筋梗塞を起こしております。そこからまた糖尿病科も介入し始めました。

入院中の食事制限で、体重は90 kg から 80 kg まで減少したと当時のカルテに書かれておりましたので、相当食事摂取量は多かったのかもしれないですね。

下のほうに、当科介入時の状態を示しておりますが、次のスライドで基準を示しますが、インスリンは過剰なくらい出ておりました。

肥満や内臓脂肪の増加などがありまして、インスリンが効きにくい状態をインスリン抵抗性と言いますが、そうした状態ですと、より多くのインスリンが必要になりまして、インスリンの過分泌が起きてしまいます。

インスリン分泌能を見る際に、膵β細胞からインスリンと同じモル数産生されるCペプチドというものを測りますが、この方の場合基準より大分高い値でしたし、BMIのほうも27.5と25を上回っておりましたので、インスリン抵抗性は強かったのではないかと予想されます。

その後の経過ですが、心筋梗塞で入院中のみインスリン加療し、退院時からDPP4阻害薬を使用し、しばらくは良好な血糖推移でした。

その後、また食事療法のみとなっていましたが、この人の場合、入院してしばらくは食事に気をつけていたようですが、すぐに緩んでしまうようで、52歳時に今度は脳梗塞で神経内科に入院となりました

が、その際のHbA1cは8.1%まで再度悪化しておりました。

当科介入しまして、DPP4阻害薬を再開、ビッグアナイド薬を追加いたしました。

その後、腎梗塞で入院されるまでのHbA1cは7.4～7.6%で推移しておりました。そのときから夕方分のお薬を全然飲んでおらず、服薬アドヒアランスは不良であった様子がカルテから伺えました。

ビッグアナイド薬のメトホルミンは、腎機能が悪い方には使用しづらいので、腎梗塞の後、一旦休薬としまして、DPP4阻害薬とSU薬で加療しておりました。そちらの継続で53歳～56歳の間は、HbA1c 6.5～6.9%と6%台、まずまずのコントロールで推移しておりました。

しかしその後、受診日を守らなかったり、1か月内服せずに過ごしてしまったり、再び服薬アドヒアランスが徐々に低下していきました。

57歳、2018年4月よりSGLT2阻害薬を追加し、9月の最終受診時のHbA1cは7.5%でしたので、ビッグアナイド薬を再開しております。

以上が糖尿病の経過となっております。服薬がきちんとできていなかったり、また、受診日を守ってもらえなかったり等ありまして、コントロールはいまひとつというのが現状ですけれども、まだ50歳代ですし、何とかHbA1cを6%台にするべく、外来主治医の先生方が栄養指導を含めた教育は何度か行っております。

続いて、脂質異常症と高尿酸血症についてお話しいていきたいと思っております。

脂質異常症については、前医から既にスタチン投与されておりました。2年前の、55歳時よりピタバスタチン2 mg /日に切りかえまして、最終受診時のLDLコレステロールは80 mg/dLと良好でありました。

ここで、脂質管理目標についてのスライドを挟みますが、糖尿病がある方で、一次予防を目的としているならば、LDLコレステロールは120 mg/dL未満で目標達成です。

しかし、この方の場合、以前に心筋梗塞をやっておりますので、冠動脈疾患の既往があるということですので、二次予防となり目標が100 mg/dL未満と厳しくなります。現在はクリアできています。

善玉のHDLコレステロールについては40 mg/dL以上、中性脂肪に関しては150 mg/dL未満が脂質管

理目標値とされております。

高尿酸血症については、54歳時に循環器内科入院中に痛風発作が出現しまして、以来、尿酸降下薬を処方しております。尿酸値は6 mg/dL未満が目標値ですけれども、現在フェブキソスタット30 mg/日の継続で目標を達成できております。

以上が、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症に関する経過でした。私からは以上になります。

若林: 谷古宇先生、どうもありがとうございます。

若いうちから糖尿病、心房細動、それに加えて、通院が途絶えたり、非常にリスクファクターをたくさん持っている全身の血管閉塞が起きやすい患者さんだということが、おわかりいただけたと思います。

次に、眼科の網膜静脈閉塞症に関しての経過と治療と一般的なお話を、また、馬場先生にお願いしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

馬場: では、眼科の経過についてお話しいたします。

過去の経過からですが、平成9年、今から21年前に初診となっております。

まず、左眼の視野欠損を自覚し来院されました。その際の矯正視力は、左眼1.0、右眼2.0でした。左眼の網膜静脈分枝閉塞症と診断されまして、左眼に網膜光凝固を施行されています。その1年後に、今度は右眼の視野欠損及び視力低下を自覚されまして、その際の矯正視力は右眼0.4、左眼0.9でした。

左眼同様に網膜静脈分枝閉塞症の診断で、右眼にも網膜光凝固が施行されています。

その後、しばらく通院が途絶えることになりました。

1998年当時の眼底ですが、左眼には、既に網膜光凝固が施行されており、右眼には新たな網膜静脈分枝閉塞症が見られました。

この後数年間通院しますが、その後通院が途絶えて、10年後に、今度は左眼視力低下のために当科を再初診することになります。

10年ぶりに再初診した際の検査所見を示します。主訴は、左眼の視力低下でした。右眼の視力低下は自覚していたようですが、ほかの病気の治療に追われて放置してしまったようです。右眼視力は矯正不能で0.09、左眼は矯正視力0.4まで低下していました。

前眼部所見としましては、両眼ともに軽度の白内障があり、右眼には虹彩に新生血管を認めました。

眼底写真を供覧いたします(図6)。

10年ぶりの眼科受診の際の眼底写真ですが、右眼は軽度の硝子体出血を伴い、視神経乳頭は蒼白気味、左眼には新たな網膜静脈分枝閉塞症の所見があり、それに伴う黄斑浮腫が確認されました。

蛍光眼底造影を施行すると、右眼は虹彩新生血管が発生していることからわかるように、広範な無血管領域が確認されます。

また、左眼では新たな網膜静脈分枝閉塞症の領域

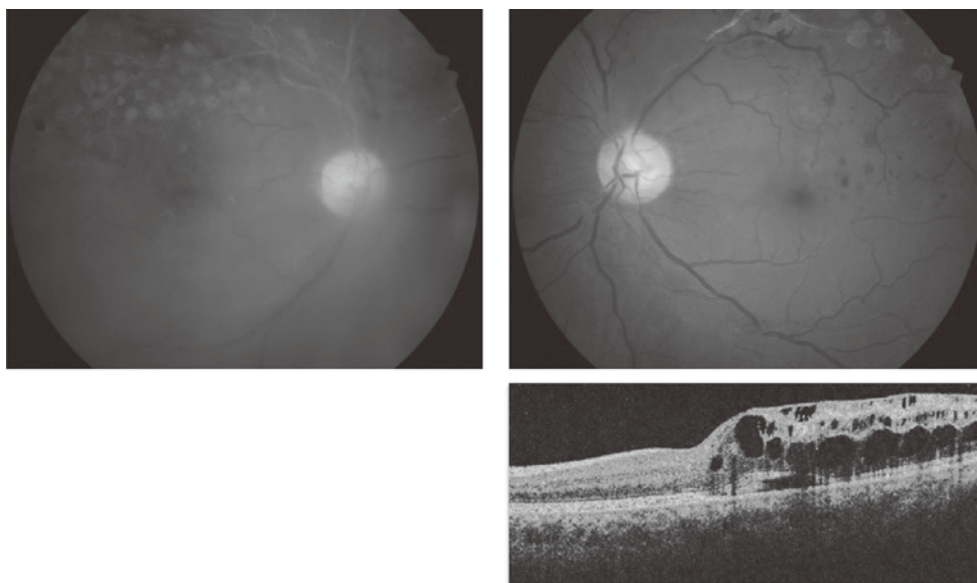


図6 再初診時の眼底所見
右眼には軽度の硝子体出血があり、左眼には新たな網膜静脈分枝閉塞と黄斑浮腫がある。

から、血管の漏出と黄斑部の嚢胞様黄斑浮腫を示唆する所見が見られました（図7）。

よって、右眼には汎網膜光凝固を、左眼には VEGF 阻害薬療法を選択するという方針になりました。

その後の経過ですが、右眼に網膜光凝固、左眼へは VEGF 阻害薬の硝子体注射を施行しました。その1週間後に右眼のさらなる視力低下を自覚されました。

その際の眼底写真ですが、視力は矯正不能で 0.01 まで低下しており、眼底は濃厚な硝子体出血に覆われていました。そのため、白内障手術併用の硝子体手術を施行いたしました。

手術動画を供覧いたします。

この動画は、本症例のものではなくて、別の方の同じ疾患の硝子体出血に対する手術動画ですので、一部異なることがあります。ご了承ください。

白内障の手術が終わったところからです。

まず、硝子体手術は眼球に3つ穴をあけて手術を行います。1つは眼圧を維持するために機械につながっており、1つはレーザーやカッターなど手術器具を挿入するもの、もう一つは、ライトガイドを入れるためのものです。

眼内は、このように濃厚な硝子体出血に覆われており、現在はそれを硝子体とともに切っていっているような状態です。硝子体出血を除去していくと、網膜出血が見られます。

この後、このようにレーザーを追加していますが、レーザーをした後は、白い瘢痕となっていることがわかります。

右眼の術後ですが、再出血もなく眼底も安定していましたが、網膜静脈閉塞症から眼虚血症候群を合

併してしまい、矯正視力は 0.01 まで低下してしまいました。

一方で、唯一眼となってしまった左眼は、VEGF 阻害薬投与後に視力向上も見られましたが、初回投与から2か月後に右腎梗塞を発症し、当院内科に入院となっています。

初回 VEGF 阻害薬投与後2か月で再び視力低下が見られまして、黄斑浮腫は見られないものの軽度の硝子体出血が見られました。硝子体出血が軽度であったので、自然消退を期待して経過観察としています。

右腎梗塞は、初回の VEGF 阻害薬投与後2か月後と比較的投与後早期に発症していきまして、また、心房細動の既往があることより、腎梗塞と VEGF 阻害薬の直接的な因果関係は少ないと考えられました。

しかしながら、発症直後の VEGF 阻害薬の追加は、さらなる合併症を誘発する懸念がありましたので、内科でのワルファリンの管理が安定した発症後3か月後に、再度 VEGF 阻害薬の投与を再開しています。

その後の経過です。これは VEGF 阻害薬を再開する直前の黄斑浮腫の様子ですが、VEGF 阻害薬を投与すると、このように速やかに黄斑浮腫は改善します。

しかしながら、多くの網膜静脈分枝閉塞症の症例と同じように、また数か月すると再発を繰り返し、また注射をするとうくなりということを、数回繰り返しています（図8）。

現在は黄斑浮腫の再発をその都度繰り返し17回施行していきまして、全身状態も、現在のところ、さらなる障害は起こしていません。

視力は、右眼は相変わらず 0.01 ですが、左眼は 0.9

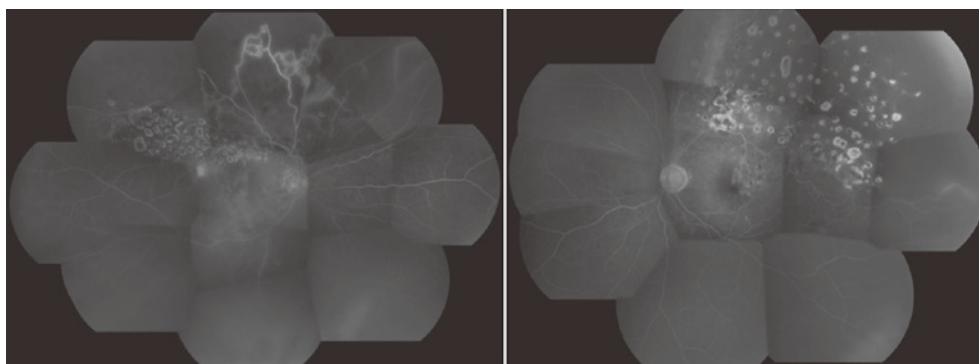


図7 再初診時の蛍光眼底造影検査
右眼には広範な無血管領域があり、左眼には黄斑部に蛍光漏出がある。

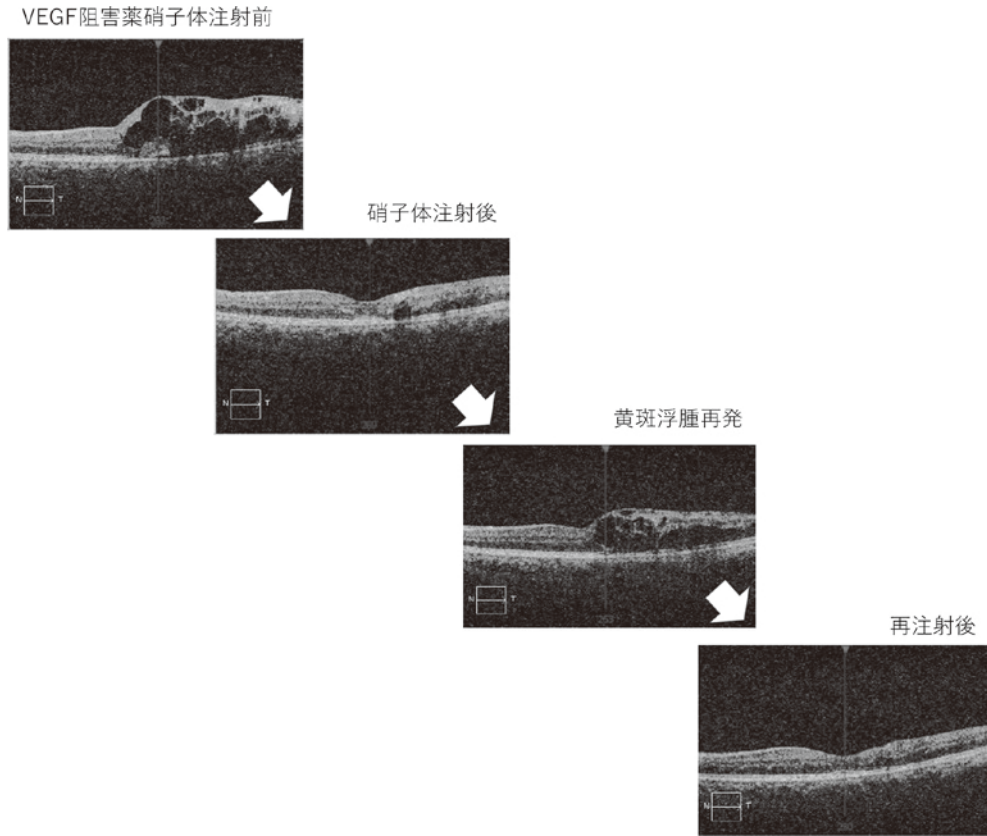


図8 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する VEGF 阻害薬硝子体注射の効果
注射後に黄斑浮腫は消退するが、その後も浮腫の再発を繰り返す。

の視力を維持しています。

網膜静脈閉塞症についてですが、これは糖尿病網膜症に次ぐ視力障害の原因となる網膜血管疾患です。閉塞部位により、網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈分枝閉塞症に分けられます。

発症機序ですが、さまざまな全身因子により網膜内、あるいは視神経乳頭の動静脈交叉部で静脈が動脈に圧迫されます。血管が圧迫され、血流が停滞することで血栓が形成され、末梢の静脈及び毛細血管の内圧が上昇します。

血管内圧が亢進することで、血漿成分の漏出による網膜浮腫が起こり、また血流障害に伴う乱流により血管内皮細胞が破綻し網膜出血が生じます。

網膜静脈閉塞症発症のリスクファクターとして高血圧や糖尿病などいくつかがあります。

本症例では、全てのリスクファクターがあることがわかります。

治療についてですが、網膜静脈分枝閉塞症による視力障害の主な原因は黄斑浮腫ですので、治療は黄斑浮腫を軽減させることが目的となります。

以前は、欧米では格子状光凝固、本邦では硝子体

手術や副腎皮質ステロイド注射が中心でしたが、現在では VEGF 阻害薬による硝子体注射が標準治療となっています。

VEGF に関してですが、血管内皮増殖因子のことを指します。

ももとは腫瘍の分泌する血管透過性因子 (VPF) として発見され、強力な血管新生作用と血管透過性亢進作用を持つタンパク質とされています。

眼内では、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、黄斑浮腫などの病態に関与しています。

これは、硝子体注射の実際の動画です。まず、点眼で麻酔を何回かした後に注射します。次に、前房穿刺を行い、十分に眼圧を下げた後に、毛様体偏平部より 30 ゲージの鋭針で硝子体内に薬剤を注入します。今、入っていったのがわかるかと思います。

最後に、抗菌薬の点眼をして、軟膏を塗布して終了です。

VEGF 阻害薬硝子体注射による副作用として、硝子体注射に伴う局所合併症として、白内障や感染症があります。さらに、全身合併症として、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往等の脳卒中の危険因子

のある患者さんは慎重投与と記載されています。

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する VEGF 阻害薬の治療は即効性があり、ほとんどの症例で、投与後数日で浮腫は消退します。

しかしながら、先ほどもスライドでお示ししたとおり、再発も多く、繰り返し治療を要する症例が多いのも現実です。

繰り返し治療をせねばならない中で、VEGF 阻害薬と全身合併症の問題は、以前より報告がなされています。

VEGF 阻害薬の一つである Ranibizumab により、全身の血管リスクとして脳卒中リスクが高まる可能性があるとする報告が 2009 年にあり、また別の VEGF 阻害薬である Aflibercept との比較では、全身有害事象に有意差はないとされています。

また、糖尿病黄斑浮腫に対する Aflibercept の 2 か月ごとの固定投与では、レーザーや sham 注射と比較すると、全身合併症の発生が増加するとの報告もあり、発症率は低いものの常に全身合併症を念頭に置く必要があると思います。

VEGF 阻害薬と腎梗塞に関してですが、これまでにそういう報告はありません。本症例は脳梗塞や心筋梗塞、心房細動等、血管病変のイベントがあったこと、また投与後 2 か月が経過していることから、直接的な因果関係は低いと思います。腎梗塞ではありませんが、VEGF 阻害薬投与後に、腎機能不全を来した症例が 2011 年に報告されています。

症例は 77 歳男性で、加齢黄斑変性に対して Ranibizumab を 4 回投与した後に全身の倦怠感を訴え、尿検査でたんぱく尿が検出されました。腎生検の結果で、糸球体障害が認められ、ステロイドの内服の後に軽快したというふうに報告されていました。

このほかにも VEGF 阻害薬の投与後に、シスタチン C の高値が見られたとの報告もあり、今後、腎機能障害との関連にも注視したほうがいいのかもできません。

本症例のような多岐にわたる全身疾患がある場合、VEGF 阻害薬の投与に注意が必要であるとは考えられます。

結論です。さまざまな全身血管病変を持つ網膜静脈分枝閉塞症の症例を経験しました。高度な全身血管病変を有する場合、重症かつ慢性の眼合併症が生じることがあるため注意が必要です。

また VEGF 阻害薬の硝子体注射など、眼科的治療に当たっては、内科との連携を密にとり、全身合併症の有無に十分に留意するべきだと考えます。

以上です。

若林：どうもありがとうございました。

プレゼンは以上です。確認ですけれども、今までの話を聞いただけでは、VEGF がすごく体に悪さをしているように感じますが、VEGF というのは、本来、血管の恒常性を維持させるために非常に重要で、眼の網膜の血管の伸長とか、あとは脈絡膜から網膜に栄養を与えるような血管透過性を亢進させるために、非常に重要な増殖因子です。しかし一旦病気が発症すると VEGF が過剰に眼内に産生されて、それが網膜の新生血管、または黄斑浮腫などの原因になってしまいます。それを VEGF 阻害薬で抑えて治療しますが、本来もともと必要なものなので、それが全身に移行すると、いろいろな血管イベントが起こる可能性があるのも、我々は注意しなきゃいけないという話です。

今回の腎梗塞に関しては、VEGF の関与と言えるのでしょうか。

馬場：今までもそういう報告はないですし、また、投与後から 2 か月は経過していますので、直接的な関係はないのではないかと思います。

若林：循環器の先生、ちょっとコメントがあれば、ぜひお聞かせいただきたいのですが。

高田：先ほども CHADS₂ SCORE というものでお出ししましたとおり、喫煙歴もありますし、そもそも塞栓症のリスクがものすごく高い方で、性別と年齢以外はフルで満たすような方でした。

なおさら、お薬のコンプライアンスも悪いというところもありましたので、眼科領域での先ほどの治療薬の影響がゼロということは証明できないと思うのですが、影響が大きかったと言われると、その後、今も安定しているということを見ると、大きくはないだろうと考えます。

若林：初回の治療の後ですからね。1 回の治療で起こるということは、確かにはないと思います。何回かやっているうちに起こるかもしれませんけれども、むしろ、今後注意が必要なのかもしれません。ありがとうございました。

どなたか眼科、内分泌内科、循環器内科に関して、ご質問、追加などありますか。もうちょっと時間がありますので、ぜひ。

では、後藤先生、よろしくお願ひします。

後藤（眼科）：眼科の後藤です。大変勉強になりました。

ちょっと患者さんの情報が、思ったより少なかったのですが、谷古宇先生が体重90 kgとちらっと言った気がしますけれども、コレステロールとかBMIも当然ひどい値なわけですか。

谷古宇：当院にかかり始めた頃は、まだ体重はかなり重くて、90 kg ぐらい、BMI も 27.5 程度であったと思うのですが、その後入院で10 kg ほど減りまして、80 kg 台で現在は推移しております。たしか80 kg 台前半だったと記憶しております。

後藤：たくさんリスクファクターがあるから、これで全身の臓器の閉塞起点というのは、説明がつくのかもしれないのですけれども、内科的な視点で、40代でこれだけ閉塞をあちこちの臓器に来しているといったときに、例えば、抗リン脂質抗体とか、その辺の関与というのは、感覚的にあまり考えなくていいものなのでしょうか。

高田：一応紙カルテのほうを拝見させていただきました限りでは、そういったものを、確認可能な限り陰性ということで見させていただいております。

ただ、ワルファリンを飲まれてしまうと、抗凝固に関与する因子ですね。先ほど申し上げていただいた抗リン脂質抗体であるとか、ほかのプロテインS、プロテインCといった因子も影響を受けてしまいますので、それより以前のものでどうだったかというところまでは、わかりかねるのですが、調べられる範囲では、そういったものは全てなかったと思います。

後藤：わかりました。

もう一点だけ、最後、さっき若林先生も、副作用のことに言及しましたが、眼科では、ものすごくこの薬を使っているのですけれども、しょせん眼内に入れてるので、全身に回る量というのは、本当に微量だと思うのですけれども、大腸がんを最初に適用をとって、そもそも抗腫瘍薬として開発されてきた。そういったがん患者に対して、これを点滴静注、静脈注射している患者さんに、そういう閉塞のイベントとか、そういうのは結構経験されるものなのではないでしょうか。先生方、見ますか、そういうのは。

高田：VEGF 阻害薬の注射でということですか。

後藤：そうですね。がん治療としての使用例で、

がんどころじゃなくなっちゃったなどご経験ありますか。

高田：そうですね。当科としては、あまりがんを診ない科でして、経験はありません。

後藤：もちろんそうですけれども、紹介で、ほかの診療科から消化器外科とか、あまりないですか。

高田：そうですね。担癌患者様で、今、塞栓症の患者さんというのは、すごく話題にもなっている—オンコカーディオロジーというところで、すごくクローズアップされている領域ですが、やはり、そういったお薬の影響というよりは、がん患者そのもの、担癌患者様そのものがリスクが大きいというところで、お薬に拠るといことは、報告を受けておりません。

後藤：そこが何か不思議で、眼内に微量のものを入れて、普通そうそうは血中に出ないはずですが、眼科では一定の数、梗塞の患者が出ているので、それは以前から疑問なんですけど、わかりました。ありがとうございました。

若林：どうもありがとうございました。

それでは、ほかにどなたか。

では、川上先生、お願ひします。

川上（眼科）：眼科の川上です。

馬場先生、この方、血圧は大体どのぐらいでしたか。ちょっと私の聞き漏らしかもしれませんが。

馬場：そんなにすごく高くはなかったと思いますけれども、120～130 mmHg ぐらいだったと思います。

川上：上が120～130 mmHg ですか。

馬場：はい。

川上：下はいくつでしょうか。

馬場：下はちょっと覚えていないです。

川上：造影剤を使えるぐらいですね。

馬場：そうですね。

川上：きょう循環器と内科の先生に CHADS₂ SCORE を教えていただきまして、ありがとうございました。私ども VEGF 阻害薬を使う立場として、やっぱり、こういう梗塞を起こさないかどうか気にするものですから、もしかしたら私どもも、ああいうスコアを自分たちで計算して、意識しながら使うことが必要なかと、ちょっと考えさせてもらいました。

あの CHADS₂ SCORE のたぐいというのは、高血圧もポイントの一つに入っていましたけれども、高

血圧にもいろいろ程度があると思うのですが、それがひどくなっても、あるいは軽度のものであっても、あれはポイント1で変わらないのですか。

高田：貴重なご質問ありがとうございます。

よく議論になるところではありますが、高血圧の程度、重度の高血圧のほうがとか、中等度の高血圧のほうがというところでの比較というのは、残念ながら、されておりませんで、例えば、血圧が150以上であれば、より点数が高いということは特にはないです。

川上：簡便化するには、ちょっと限界があるかもしれません。

高田：そうですね。

川上：あと、この人は初診のVEGF阻害薬を使う前、もう20年前から両眼の網膜静脈閉塞症が生じているぐらいなので、全身の動脈硬化はかなり強かったことが予想されます。

例えば、体のあちこちの血管が詰まっちゃう臓器障害が出る方で、私は血圧が幾つぐらいかと意識しますけれども、今はそんなに血圧は高くなかったように申ししていました。例えば、あまり血圧の数字が高くないように見えていても、例えば、降圧剤を使っている、マスクされていて、実は、セカンダリーのまづい動脈硬化を引き起こすような病態、例えば、よく副腎腫瘍等で、二次性に高くなっているのに、レニン・アンジオテンシン系等を使っていると、それがマスクされていたり、そういうのが隠れたりすることがあります。

例えば、眼だけとは限らず、あちこちの血管臓器障害が出ているような方、循環器なり糖尿病の先生にもご相談がいくと思うのですが、そのあたり高血圧ないし、ほかの高脂血症とか、それがプライマリーなのか、あるいは、セカンダリーなのかを、どこまで突っ込んで、皆さん考えいらっしゃるかの、ちょっとご意見があれば。

高田：ありがとうございます。塞栓症に関しては、治療するかどうかというところが大事になってくると思います。

先ほどのご質問ですけれども、高血圧がある、それから糖尿病があるという時点で、やはり、先ほどのCHADS₂ SCOREのほうでもって点数を出しまして、そのご年齢と合わせて、その点数が高ければ、やはり塞栓症の発生率が高いということですので、抗凝固の薬を飲んでいただくことが多いと思いま

す。

ただ、例えば、高血圧のみという患者さんで、薬を飲んでいて、血圧がしっかりコントロールできている方と、高血圧が放置されている方と比べると、やはり未治療の方のほうが、そういった合併症が起こることは多いと思いますので、体感としては、差を感じるころではあります。一応治療するとき高血圧があれば、糖尿病があれば、それで点数を足して治療を行っております。

川上：もちろん、それぞれが絡み合うと1足す1は2だけではないという意識を持って、内科の先生方もやっていたらということですね。

高田：そうですね。ちょっと細かく見過ぎると、非常に難しくなってしまうのですが。

川上：そうですね。いろいろなファクターが絡みますからね。

高田：はい。ある、なしということ。

川上：ありがとうございます。

若林：どうもありがとうございました。

ほかにご質問ございますか。

すみません、もうちょっと質問させていただきたいのですが、先ほどワルファリンとプラザキサ、ダビガトランですか、そのメリット、デメリットという表がありました。網膜中心静脈閉塞症は非常に予後が不良で、静脈血栓ですけれども、だんだんと閉塞が強くなって行って、どんどん重症化していくのですが、予防的にワルファリンを投与すると、重症化を防ぐということが以前言われてます、しかし実際は効果があるかどうかははっきりわかっていないです。

プラザキサが、先生方が使いやすいというふうにお話しされて、薬価はちょっと高いようですけども、我々が使うというのは難しいかもしれませんが、例えば、片方の視力しかないような方に、網膜中心静脈閉塞症が発症して、ぜひ抗凝固薬を投与したいというときに使用可能ですか。保険的には心房細動がないと現状は厳しいのかもしれませんが。また、消化管出血が出やすく、ちょっと使いにくい面もあると聞いたことがありますけれども、プラザキサの眼科への応用について、もしコメントがありましたら、ぜひ伺いたいのですが。

高田：ご質問ありがとうございます。

非常に難しいところだと思いますが、例えば、プラザキサに関しては、十分な抗凝固作用を一番重視

しようとする、容量が 150 mg と 110 mg と 2 つのタイプがありますけれども、やはり 150 mg のほうが、効きとしてはいいものになっております。

ただ、飲んでいる患者さんで、消化器症状を訴えられる方が結構多いですね。そういったものの予防のために胃薬と一緒に出すことがすごく多いです。

今回の症例に関しても、紙カルテではありますが、以前の発言を見ますと、実は、飲んでいなかった時期もありましたので、全例にというのは、ちょっと難しいところだと思います。

若林：やっぱり慎重に投与しないといけないのですね。

ありがとうございます。どなたかございますか。

すみません、もう一つ、最後の質問ですけれども、馬場先生、最近の黄斑浮腫の投与間隔は伸びていつているのですか。

馬場：伸びていつています。今年は 1 回しかやっていなくて、4 月に 1 回やってから、もう黄斑浮腫の明らかな再発はありません。

若林：4 月にやって、その前は年に何回注射してましたか。

馬場：4 回ぐらいです。

若林：では、ことしに入ってから、あまりやっていないのですね。

馬場：はい。

若林：黄斑浮腫自体が再発していませんか。

馬場：黄斑浮腫が出て注射するほどではなく、またすぐに軽快しているという状態です。

若林：わかりました。ちょっと谷古宇先生にお聞きしたいのですけれども、内分泌内科で使用した新薬についてです。

谷古宇：SGLT2 阻害薬でしょうか。

若林：あれを投与開始されたということですが、いわゆる水をどんどん出すということで、利尿剤に近いというふうに聞いたことがあります。ある報告ですけれども、糖尿病黄斑浮腫で、SGLT2 阻害薬に投与を切りかえた途端に、黄斑浮腫が自然に引いていったというのが最近話題になっていますけれども、この患者さんはいつごろから SGLT2 阻害薬を始められたのでしょうか。

谷古宇：この方は、今年に入って 4 月の段階で、HbA1c が 7% 台後半でありましたので、追加したというふうに記憶しています。

若林：ことし 4 月ですか。

谷古宇：はい。

若林：では、それ以降、注射が減ったということになるわけですので、もしかしたら、SGLT2 阻害薬が黄斑浮腫抑制にその効果を発揮したかもしれない。

谷古宇：もしかしたらその可能性もあるかもしれません。

若林：糖尿病黄斑浮腫の患者さんがたくさんいますが、そういう患者さんがいたら、SGLT2 阻害薬に積極的に切りかえていただくということは可能なのでしょうか。適用もやっぱりいろいろ考える必要があると思いますが。

谷古宇：何しろ腎機能が保たれている方でないと、SGLT2 阻害薬の効果も薄れていつてしまいます。HbA1c 低下効果を狙って使用することがほとんどですので、腎機能に問題がない方を対象とします。どうしても尿量が増えますので、その分体液量が減ってしまわないよう、水分摂取量を増やすようにこちらから勧めるのですけれども、それが守れる方に飲んでいただく感じになります。

若林：もし我々が糖尿病黄斑浮腫への注射治療ですごく困っている患者さんがいたら、積極的に意識していただいて、変えていただければ、もしかしたらいいかなと思いました。

谷古宇：使用可能な方では、積極的に使用していきたいと思います。

若林：ありがとうございます。よろしく申し上げます。

では、ほかに、どなたかご質問、追加ありますか。

それでは、第 480 回東京医大臨床懇話会を終了したいと思います。循環器内科担当の高田先生、糖尿病内科の谷古宇先生、本当にわかりやすいプレゼンありがとうございました。それから、循環器内科の矢崎先生、いろいろご指導いただきまして、ありがとうございました。

(菅野義彦編集委員査読)