

## 報 告

レーザースペックルフローグラフィーにより血行動態を観察した  
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に合併した切迫型網膜中心静脈閉塞症の1例

東京女子医科大学眼科

アライカナエ・コグレ アキコ オノ まどか・タムラ アキコ ホリ サダオ  
新井歌奈江・小暮 朗子・小野まどか・田村 明子・堀 貞夫

(受理 平成23年11月2日)

Observation of Hemodynamics in a Case of Impending Central Retinal Vein Occlusion Complicated  
in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) with Laser Speckle FlowgraphyKanae ARAI, Akiko KOGURE, Madoka ONO,  
Akiko TAMURA and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

**Purpose:** To report the hemodynamics of retinal vessels using laser speckle flowgraphy (LSFG) in a patient with impending central retinal vein occlusion (impending CVO). **Case Report:** A 30-year-old woman received steroid pulse treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Four days after treatment, she complained of photopsia in the left eye. Visual acuity was (1.2) in the left and retinal vein was dilated and distorted. Arm-retinal time was prolonged in fluorescein fundus angiography (FA). The mean blur rate (MBR) of optic nerve head in the left eye was lower than the right eye by LSFG. In addition, the blood velocity in the retinal artery of the left eye was significantly reduced in the diastolic phase. We diagnosed these findings as impending central vein occlusion accompanied with disturbance of retinal artery circulation. We performed an intravenous infusion with urokinase as fibrinogenolysis treatment for 3 days. On the next day after treatment, visual symptoms and fundus findings in the left eye improved markedly and the MBR values increased. During the next few months, the blood volume showed a gradual and steady improvement. **Conclusion:** LSFG is a useful device to observe hemodynamics in impending CVO and retinal artery occlusion.

**Key Words:** laser speckle flowgraphy (LSFG), impending central retinal vein occlusion (impending CVO), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), fibrinogenolysis treatment

## 緒 言

網膜血管は、生体において直接観察しうる唯一の血管である。この特徴を生かして、いくつかの網膜循環測定法が開発され、臨床応用されてきた。網膜循環動態の評価には蛍光眼底造影検査が主流であるが侵襲的であり、稀に造影剤によるショックなどの重篤な合併症を引き起こす可能性がある。また、網膜循環を定性的に評価できるが、定量的には評価できない。近年、網膜循環測定法の開発により網膜循環を定量的に評価することが可能になってきた。レーザースペックルフローグラフィー (LSFG) もその一つである。緑内障や網膜血管閉塞性疾患におい

て、LSFGによる網膜血行動態を評価するのに使用されている報告もある<sup>1)2)</sup>。今回LSFGでの観察により網膜動脈の循環障害を伴った切迫型網膜中心静脈閉塞症 (以下切迫型CVO) の血行動態を観察したので報告する。

## 症 例

患者：30歳，女性（会社員）。

主訴：左眼光視症。

既往歴，家族歴：なし。

常用薬：経口避妊薬。

現病歴：2009年11月に胃痛のため，近医受診した際に血小板減少を指摘された。同院にてヘリコバ

クターピロリ菌 (*H. pylori*) 陰性を確認された。2009年12月に当院血液内科に紹介受診し、血小板  $4.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板膜蛋白 GpIIbIIIa の抗体産生 B 細胞上昇などの結果より血小板減少性紫斑症 (ITP) と診断された。

その後同科でデカドロン 40mg/日 内服によるステロイドパルス療法を開始した。治療4日後より頭痛、不眠、のぼせ感などの症状と同時に、左眼の光視症を自覚した。光視症は全視野にわたるチカチカする閃光感が終日持続するという症状であった。同日、近医眼科を受診したところ、眼圧高値を指摘され、点眼処方となったが、症状の改善なくステロイドパルス療法5日後に当科初診となった。

**初診時検査所見：**〔血液検査所見〕WBC  $11,630/\mu\text{l}$  (NE%76.6%, LY%15.2%), RBC  $475 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 13.2g/dl, Ht 40.4%, PLT  $16.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ , AST 13IU/L, ALT 13IU/L, LDH 148IU/L, T-Bil 0.3mg/dl, Cr 0.59mg/dl, UA 5.4mg/dl, CRP <0.04mg/dl, PT-C 11.3秒, PT 秒 10.8秒, PT-INR 0.90, APTT-C 32.8秒, APTT 30.5秒, FIB 282mg/dl, PLG 97%, プロテインS活性59%, 抗血小板自己抗体  $308\text{ng}/10^7$  血小板, 抗カルジオリピン抗体 <1.2U/ml, ループスアンチコアグラント 1.04, 抗 *H. pylori* 抗体 <3, CH50 33.5U/ml, C3 71.0mg/dl, C4 13.0mg/dl, 抗核抗体 1,280倍, 抗核抗体パターン speckled pattern.

**初診時眼科所見：**視力は右眼 1.2p (1.2 × -0.25D), 左眼 0.06 (1.0 × -1.25D)。左眼は視野全体の持続性の閃光感の自覚症状はあるものの、視力は良好であった。眼圧は右眼 14mmHg, 左眼 15mmHg と正常だった。前眼部所見に異常を認めなかった。

左眼眼底は視神経乳頭の軽度発赤、腫脹、網膜動脈静脈の交叉現象、網膜静脈の拡張、蛇行、散在する網膜点状出血を認めた。右眼眼底は正常であった (Fig. 1)。

フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) では、腕網膜時間は26秒、早期静脈相も35秒と著明な延長を認めた。視神経乳頭は検眼鏡的に腫脹していたが、蛍光漏出はなかった。また、網膜静脈は拡張、蛇行していた (Fig. 2)。

LSFG-NAVI (ソフトケア社、飯塚市) を使用し、眼底の血流動態を観察した。Mean blur rate (MBR) は血流速度の指標として用いられる値である。MBR は絶対値ではなく、生体のスペckル数差を利用した相対的血流値である<sup>3)</sup>。しかし、その再現性はすでに報告されており、臨床に広く応用されている<sup>4)</sup>。両

眼の視神経乳頭に任意な血流測定領域である rubber band (RB) を設置して、MBR を測定した。カラーマップでは右眼と比較し、左眼の視神経乳頭や網膜血管が低いカラースケールになっており、血流量の低下が示唆された。右眼の視神経乳頭上の MBR が 30.4 であるのに対し、左眼では 17.7 と低下していた (Fig. 3)。視神経乳頭上の血流波形では、右眼でなだらかな拍動が描出されたが、左眼では血流ピークの直後に急峻に血流速度が低下し、拡張期に動脈の血流速度がほぼ消失している (Fig. 4)。検眼鏡所見、FA, LSFG および自覚症状から、網膜動脈循環障害も伴った切迫型 CVO と判断された。

症例の背景としては、ステロイドパルス療法前日は、ITP のために白血球  $3.33 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、血小板  $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  と低下していたが、ステロイドパルス治療5日後には白血球  $11.63 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、血小板  $16.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  と急激な増加を認めた。さらに経口避妊薬も併用していたことから、プロテインS活性が59%と軽度低下しており、易血栓形成傾向を認め、血栓形成をしやすい状況と考えられた。全身背景として、経口避妊薬内服とステロイド治療による CVO 発症と考え、ステロイドパルス療法は5日目で中止し、ステロイドの後療法は施行しなかった。また、経口避妊薬の内服を中止した。初診時よりウロキナーゼ 12万単位点滴静注による線溶療法を3日間実施した。

## 結 果

治療翌日よりチカチカするという自覚症状はすみやかに軽減し、視神経乳頭の発赤腫脹、網膜動脈壁反射亢進、網膜静脈の拡張、蛇行の著明な改善を認めた (Fig. 5)。

MBR 平均値は治療前では 17.7、治療2日後は 34.8、治療5日後に 44.9、治療2ヵ月後は 54.1 と治療後徐々に上昇し、血流動態は改善傾向にあった (Fig. 6)。また、乳頭近傍の網膜動脈および静脈にも RB を設置して MBR を測定した。MBR 値は治療後上昇しており、網膜動脈静脈ともに徐々に改善を認めた (Fig. 7)。自覚症状および検眼鏡的所見のみならず、眼底所見および LSFG での観察からも良好な治療経過であることが確認できた。

## 考 察

症例は ITP 加療中の若年女性で、ステロイドパルス直後に左眼の光視症を生じた。2004年の ITP ガイドラインによると ITP の治療法としては、まず *H. pylori* 検査を行い、陽性であった場合除菌療法を行う。それでも血小板数が改善しない、もしくは抗

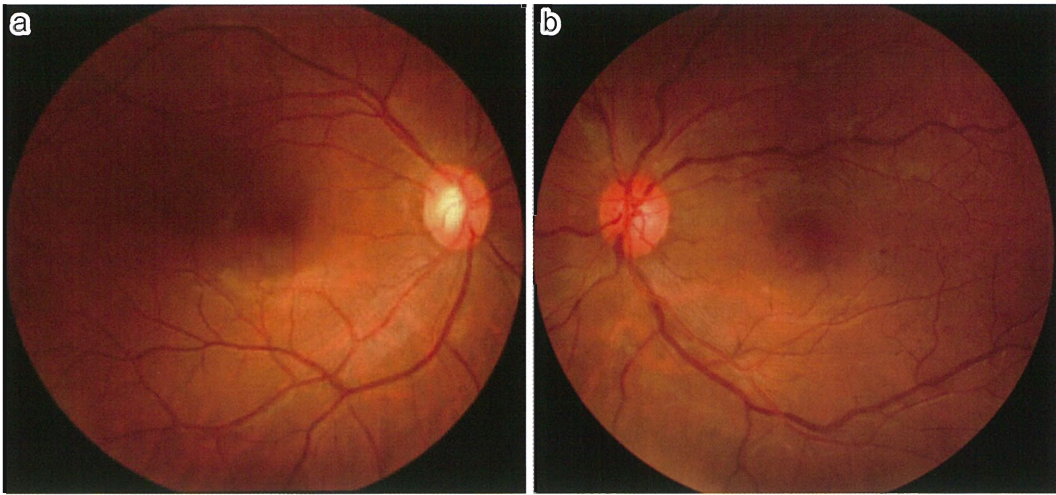


Fig. 1

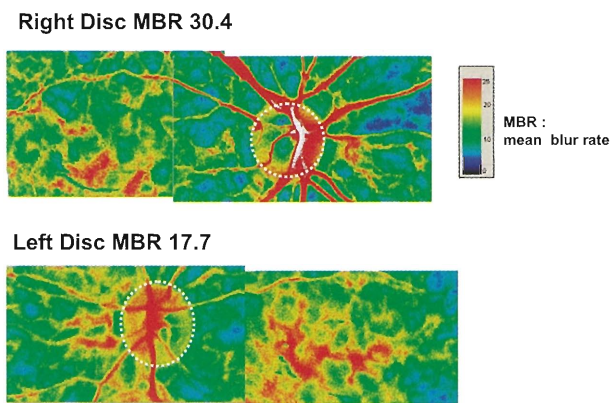


Fig. 3

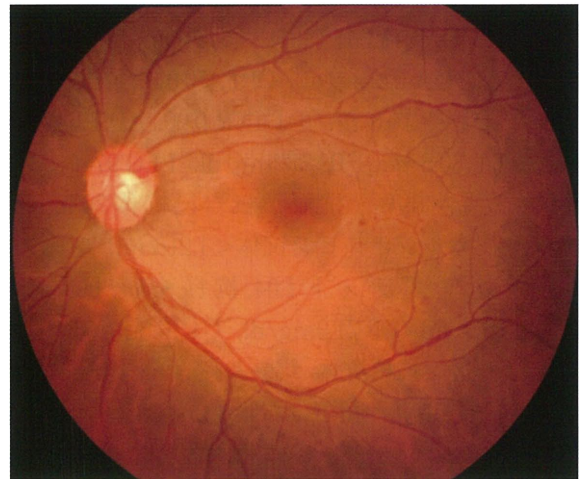


Fig. 5

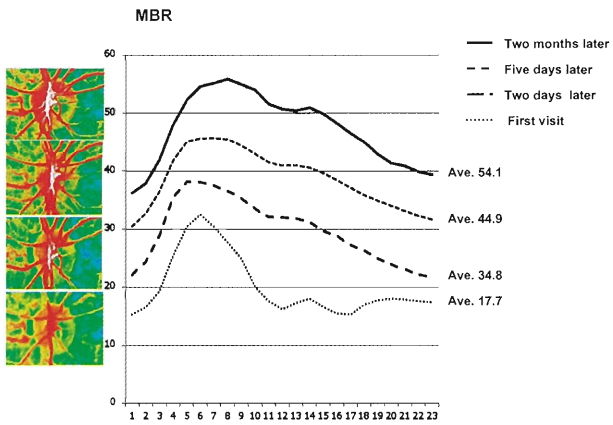


Fig. 6

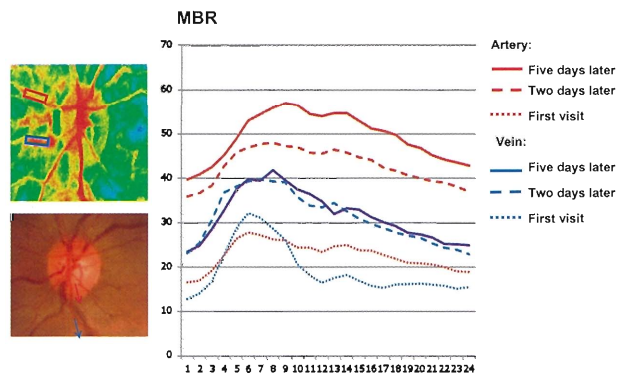


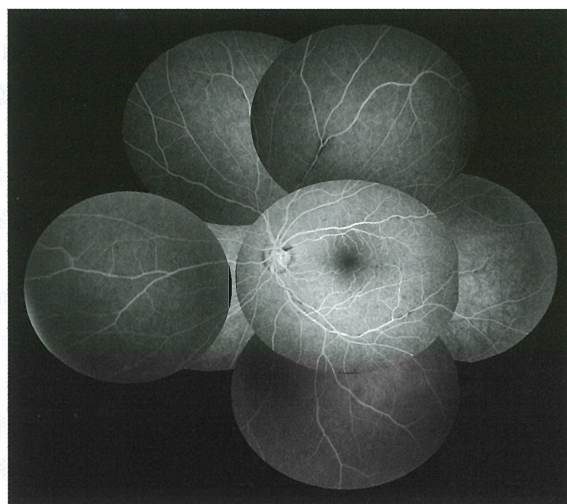
Fig. 7

*H. pylori* 抗体陰性でかつ血小板値が  $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$  前後で出血傾向を有する場合治療を開始する。最近ではプレドニゾロン (1mg/kg/day) を4週間投与する first line 治療をせず、本症例のようにデキサメタゾンパルス療法を施行する second line 治療が主流となっている。デキサメタゾンパルス療法を施行して、効果がない場合は脾臓摘出となる。さらに効果がない難治性 ITP ではリツキシマブ等の各種治療法が試みられているが、長期的な安全性は確立していない<sup>5)</sup>。本症例では、second line であるデキサメタゾンのパルス治療により血小板数の改善を認め、ITP の治療経過は良好であった。しかしながら、これによって白血球の急激な上昇も伴い、網膜静脈閉塞のみならず動脈循環障害を合併し、今回の眼所見を呈したと考えられた。

本症例は、視力良好で検眼鏡的に静脈拡張および網膜出血を伴う所見を認めたため、検眼鏡的には GASS の定義のごとく<sup>6)</sup>、切迫型 CVO の診断と思われた。しかし、FA 所見で腕網膜時間の延長や LSFG での血流波形の異常から、静脈性の血流障害のみならず動脈性の血流障害も認めた。したがって本症例はステロイドパルス治療後の白血球、血小板の急上昇や経口避妊薬の併用によるプロテイン S 活性低

下による易血栓形成傾向が起因になった眼所見と判断された。

40歳以下の若年性発症の CVO の原因は、乳頭血管炎など眼疾患を起因とするもの以外は、高粘調血症症候群、貧血、血液凝固能、血小板機能亢進、抗



**Fig. 2** Panoramic fundus photograph of Fliorescein angiography in the left eye

Arm-retinal circulation time was 26 seconds. Inter-retinal circulation time was prolonged to 35 seconds. Although optic disc appears to be swollen on ophthalmoscope, no leakage is found on angiography.

**Fig. 1** Fundus photographs of both eyes at the first visit  
There were no abnormal findings in the right eye (a). Reddish swollen optic disc and retinal dot hemorrhages were seen in the left eye. Retinal veins were found to be distorted and dilated (b).

**Fig. 3** Composite map by LSFG-NAVI

Composite map of LSFG is animated with false-color image. The color code turns into a warm color from cold with an increase in blood velocity. The MBR on optic nerve was 30.4 in the right eye, the other side of the MBR on optic nerve was 17.7 in the left eye.

**Fig. 5** Fundus photographs on the day after fibrinogenolysis treatment

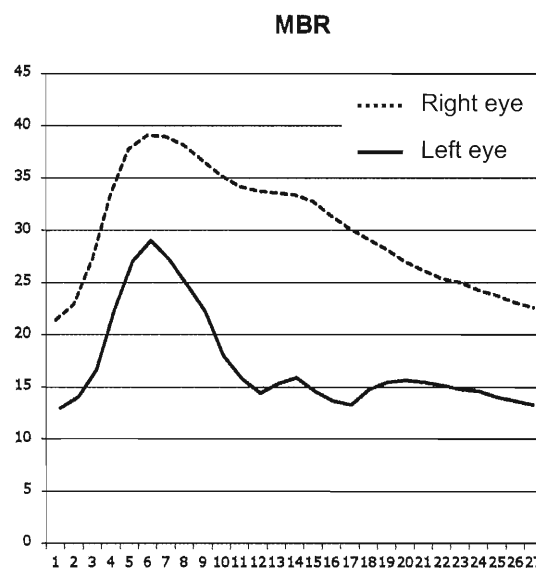
Reddish swollen disc, distorted and dilated retinal vein and retinal dot hemorrhage in the left eye improved.

**Fig. 6** Mean MBR and blood wave on the optic nerve head

The mean MBR gradually improved from 17.7 to 34.8, 2 days after treatment, and 44.9, 5 days after treatment. In addition to that, the formation of blood flow on the optic nerve head gradually improved. Finally, the mean MBR was 54.1 at 2 months after treatment

**Fig. 7** MBR and blood wave of retinal artery and vein

The formation of blood flow of retinal artery and vein improved gradually.



**Fig. 4** Blood wave formation on the optic nerve head in both eyes

The blood wave formation in the right eye is normal. The blood velocity on the optic nerve head drops down soon after the peak of systolic phase in the left eye.

リン脂質抗体症候群, プロテインC・プロテインS活性低下などの全身疾患を有する血液異常である。本症例はプロテインS活性の低下を軽度認めたものの, ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体が陰性であり, そのほか検査結果などより抗リン脂質抗体症候群等の易血栓傾向となる疾患は否定された。したがって, ステロイドパルス療法による白血球, 血小板値の急上昇に伴う切迫型CVOと考えた。これまでにITPのステロイドパルス治療中に発症したCVOの報告はこれまでにない。

切迫CVOは自然消退するものと完成型に移行するものがある。また, 切迫型CVOに網膜動脈分枝閉塞症を合併した症例もあり, 経過の予測は容易ではない<sup>7)</sup>。Leeらは, 若年性の切迫型網膜中心静脈閉塞症の自然経過を観察しているが, このなかで10眼の内, 2眼は完成型CVOに進行し, そのうちの1眼に治療をしたものの, 最終視力は0.6に低下したと報告している。悪化例では, FAの腕網膜時間および網膜内循環時間の延長があり, 切迫型CVOの経過には網膜動脈循環が経過を予測する重要な因子の一つであると報告している<sup>8)</sup>。一方, 上野らは, 網膜中心静脈閉塞症の予後について, venous stasis retinopathyでは検眼鏡的所見, 蛍光眼底所見からは視力予後を推測することはできず, また, 網膜出血と網膜虚血の程度は厳密な対応関係がないと指摘している<sup>9)</sup>。本症例では, LSFSGによる血流速度および血流波形の観察により網膜動脈の閉塞程度および治療後の改善の程度を詳細に把握し, 経過を予測することが可能であった。

網膜循環動態を評価するうえで一般的なのがFAである。しかしながら, この方法は造影剤を用いた侵襲的検査である。LSFSGは, 眼底での血管内の散乱体である赤血球で反射し, その散乱光を結像レンズを通し, スペックルパターンとしてイメージセンサーで結像し, 赤血球のスペックルパターンの時間変動を計測して眼底の血流値を測定する。MBRは血流速度の指標として用いられる<sup>3)</sup>。単位のない相対値であるので同一個体の治療前後などは比較できるが, 異なる個体, 異なる組織間で比較する場合は注意が必要である。また, LSFSGはFAのような定性的な検査ではないので, CVOにおいて虚血型か非虚血型かの判断はできないが, 非侵襲的に血流速度を定量化し, 治療前後の血液波形を観察することで血流動態の改善を把握することができた。

本症例ではCVOの治療にウロキナーゼを使用し

たが, CVOの治療法にエビデンスレベルの高い方法はいまだない。ウロキナーゼは70年代後半に多く使用された治療法で, その効果は有効無効いずれの報告もあるが<sup>10)~12)</sup>, 今回のように明らかに急性期の血栓形成による血管閉塞性疾患の場合は有効であると思われた。本邦では, ウロキナーゼ治療は10日以内に発症した脳血栓症, および末梢動静脈閉塞症が保険適応となっている。ただし, 高齢者で心血管系に合併症を有する症例への使用は脳出血などの合併症などのリスクを加味して使用すべき薬剤である。比較的良い適応は, 全身合併症のない発症早期の切迫CVOと考えられる。そのほかに, 切迫期から完成期にかけて血栓性閉塞の増悪を抑制し, かつ完成期以降は二次閉塞の予防のために抗凝固薬(ワーファリンカリウム), 抗血小板薬(低用量アスピリン)などを使用する。また, 網膜血管を拡張させ, 循環を改善させる目的で血管拡張作用があるPGE<sub>1</sub>誘導体, PGI<sub>2</sub>誘導体などの投与も試されている。

#### 結 論

今回LSFSGを用いて切迫型CVOの治療経過中の血流動態の観察を行った。

LSFSGのカラーマップ, MBR・網膜血管血流波形の観察により, 左眼の動脈血流の低下を認め, FA網膜静脈閉塞のみならず, 動脈の循環障害が示唆された。早期血栓溶解療法を開始し, LSFSGで血流改善を認め, 治療効果の判定に有用であった。LSFSGによる観察で, 切迫CVOおよび網膜血管閉塞性病変の経過予測および評価ができることが示唆された。

#### 文 献

- 1) 井口 純, 石川 太, 前田貴美人ほか: レーザーSpeckle法により治療過程を評価した網膜血管閉塞性疾患5例. あたらしい眼科 27: 260-264, 2010
- 2) 柴田真帆, 杉山哲也, 小嵩祥太ほか: LSFSG-NAVI™を用いた視神経乳頭辺縁部組織血流の領域別評価. あたらしい眼科 27: 1279-1285, 2010
- 3) Sugiyama T, Araie M, Riva CE: Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. Acta Ophthalmol 88: 723-729, 2010
- 4) Aizawa N, Yokoyama Y, Chiba N: Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. Clin Ophthalmol 5: 1171-1176, 2011
- 5) 富山佳昭: 特発性血小板減少性紫斑病—最近の話題. 細胞 43: 18-21, 2011
- 6) Gass JD: Retinal venous obstructive diseases in stereoscopic atlas of macular disease. In Stereoscopic Atlas of Macular Disease: Diagnosis and Treatment (4th ed). pp546-555, Mosby, St Louis (1997)
- 7) 安東秀員, 尾藤洋子, 田中康之: 網膜中心静脈閉塞

- 症から網膜動脈分枝閉塞症をきたした鉄欠乏性貧血の1例. 臨眼 60 : 1021-1023, 2006
- 8) Lee DH, Lee SJ, Yoon IeN: Clinical progress in impending central retinal vein occlusion. Korean J Ophthalmology 24: 83-88, 2010
- 9) 上野 真, 瀬尾孝寛, 永田豊文: 網膜中心静脈閉塞症の臨床病型分類と予後について Hemorrhage Retinopathy と Venous Stasis Retinopathy. 日眼紀 38 (10) : 1514-1520, 1987
- 10) 内田英哉, 藪下えり子, 西田祥蔵: 網膜中心静脈閉塞症の線溶・抗凝固療法の試み. 臨眼 41 : 477-482, 1987
- 11) 西田祥蔵: 網膜中心静脈閉塞症に対する urokinase 療法について. 臨眼 37 : 395-402, 1983
- 12) 松橋英昭: 網膜静脈閉塞症に対する抗血栓療法の再検討. Ther Res 14 : 5146-5149, 1993
-