

高齢者の網膜静脈分枝閉塞症に合併する黄斑浮腫に対する柴苓湯の可能性

千葉大学医学部附属病院 眼科(千葉県) 横内 裕敬

柴苓湯は内科領域だけでなく産婦人科、耳鼻科、整形外科、皮膚科領域などの様々な浮腫に対して幅広く使われている。

眼科領域においても糖尿病網膜症の黄斑浮腫に対する報告がいくつかあるが、今回、高齢者の網膜静脈分枝閉塞症(以下、BRVO)に合併する黄斑浮腫に柴苓湯が有効であった2症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

Keywords 柴苓湯、網膜静脈分枝閉塞症、黄斑浮腫、高齢者、眼科

はじめに

黄斑浮腫は、黄斑部の網膜神経線維実質層に浮腫をきたした状態であり、視力障害をきたす重要な因子である。BRVOによる黄斑浮腫は、網膜静脈の閉塞による血流のうっ滞による組織浮腫であるが、静脈の閉塞であるために動脈と違って直ちに組織虚血に陥ることはないため、組織虚血のような視細胞の壊死による視力の急激な低下をきたすことは少ない。さらに網膜血管が黄斑部(中心窩)には存在しないことを考えると、閉塞部位より遠位での網膜浮腫であることも多い。しかし病状の進行とともに浮腫が広がり黄斑部にまで及ぶと視力が低下する。BRVOの治療法は、内服治療、レーザー網膜光凝固術(photocoagulation: 以下、PC)、局所ステロイド投与、硝子体手術等が施行されており、最近では、血管内皮増殖因子(以下、VEGF)阻害薬投与が現在の治療の主流となっている^{1,2)}。

柴苓湯は以前より黄斑浮腫に対して使用されており、その臨床的効果も報告されている³⁻⁶⁾。本稿では高齢者のBRVOに対して柴苓湯が有効であった症例を提示し、光干渉断層計(optical coherence tomography: 以下、OCT。製品名: Heidelberg Spectralis OCT、メーカー名: Heidelberg, Germany)の所見も踏まえ、若干の考察を加えて報告する。

症例 1

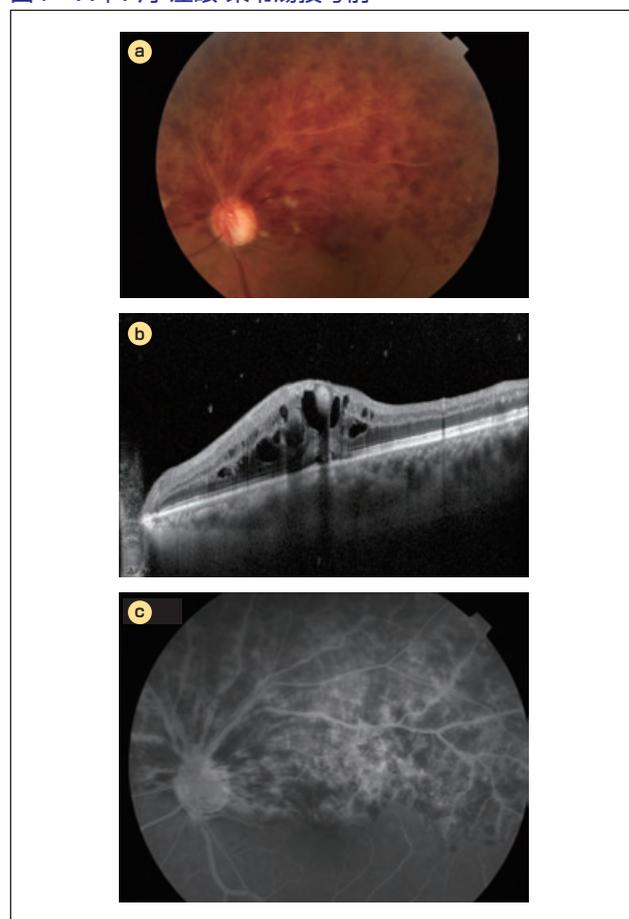
72歳、男性

【既往】 高血圧 脳梗塞(数年前)

X年7月、主訴は1ヵ月前からの左視力低下であった。左BRVO

の診断にて近医クリニックより紹介受診。初診時矯正視力は右1.0、左0.2で、左眼底に網膜神経線維層の走行に沿ったハケ状出血、軟性白斑を伴う黄斑浮腫がみられた(図1a)。OCTでは、黄斑部網膜内に著明な浮腫を認めた(図1b)。フルオレセイン蛍光眼底造影では、病変と一致した範囲に無灌流領域(NPA)を認めた(図1c)。このため

図1 X年7月 左眼 柴苓湯投与前



同年8月にPCを施行した。しかしX+1年2月には黄斑浮腫が悪化し、矯正視力は左0.1まで悪化した(図2)。その後、VEGF阻害薬治療も考慮したが、脳梗塞の既往のために断念した。X+1年7月に黄斑浮腫の軽減を期待して、クラシエ柴苓湯エキス細粒(KB-114：以下、柴苓湯)8.1g/日を1日2回、食前もしくは食間に服用した(図3)。柴苓湯投与3ヵ月後より自覚症状も改善、黄斑浮腫が軽減していき、X+1年12月にはOCTにて黄斑浮腫が消失し、矯正視力も左0.4まで回復した(図4)。X+3年8月現在、黄斑浮腫は再発することなく視力も左0.7まで上昇した。

図2 X+1年2月 左眼 柴苓湯投与前

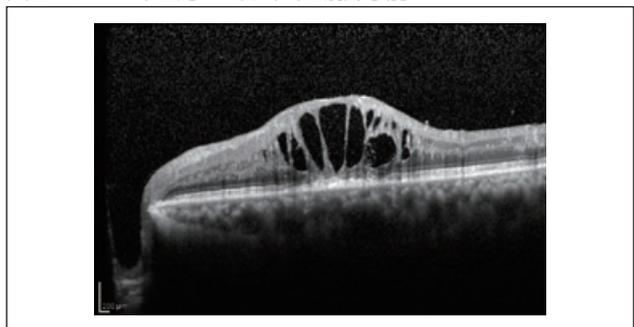


図3 X+1年7月 左眼 柴苓湯投与前

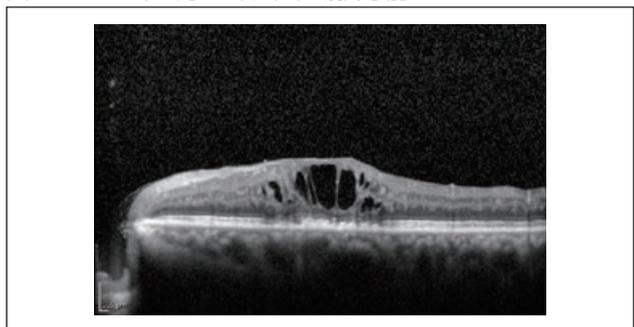
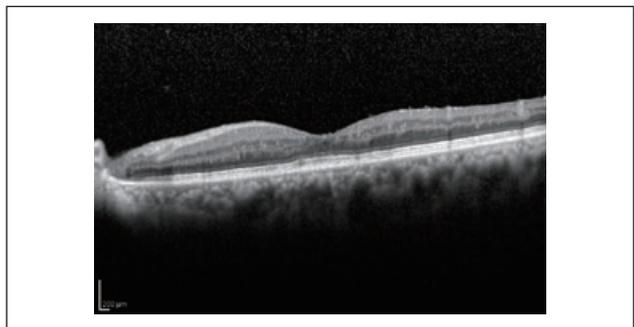


図4 X+1年12月 左眼 柴苓湯投与5ヵ月後



症例 2

77歳、男性

【既往】 脳梗塞・脳出血(数年前) 高血圧

X年2月、2ヵ月前から左眼の視力低下を訴え、当院脳外科より紹介。初診時矯正視力は、右1.0、左0.5。左眼底に、網膜神経線維層の走行に沿ったハケ状出血、軟性白斑を伴

う黄斑浮腫がみられた(図5a)。OCTでは、黄斑部網膜内に浮腫を認めた(図5b)。フルオレセイン蛍光眼底造影で、左非虚血型BRVOの診断となる(図5c)。黄斑浮腫があるためVEGF阻害薬投与も考慮したが、脳梗塞の既往のために断念し、無灌流領域がほとんど認められなかったためPCは施行せず、またアドナ®錠、カルナクリン®錠内服で経過観察とした。X年6月、黄斑浮腫が遷延化のため黄斑浮腫の軽減を期待して、柴苓湯8.1g/日を1日2回、食前もしくは食間に服用したところ黄斑浮腫が徐々に軽減していき、X年9月にはOCTにて黄斑浮腫が消失し、矯正視力も左0.8まで回復した(図6)。X+2年9月現在、黄斑浮腫は再発することなく視力も左0.9まで回復上昇した。

図5 X年2月 左眼 柴苓湯投与前

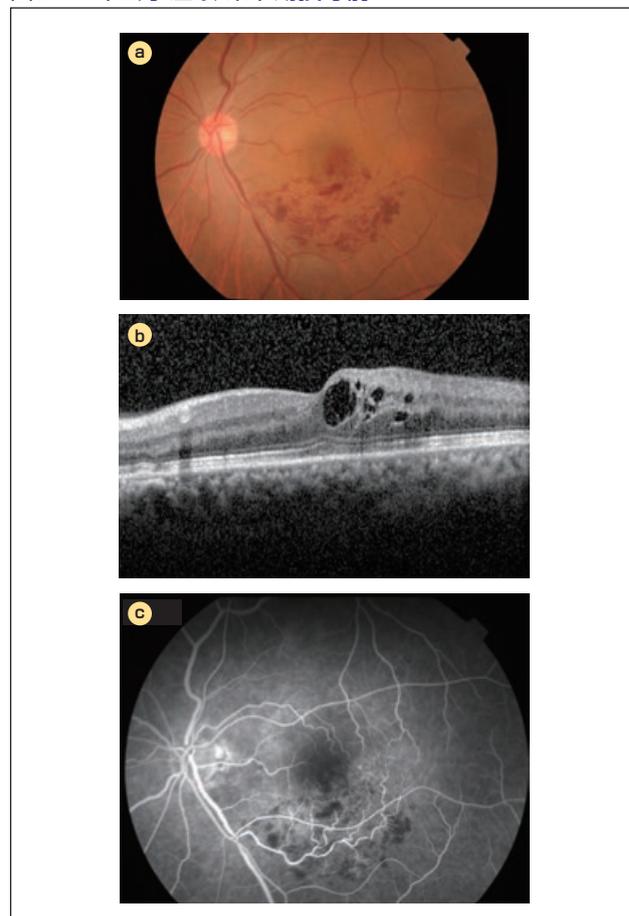
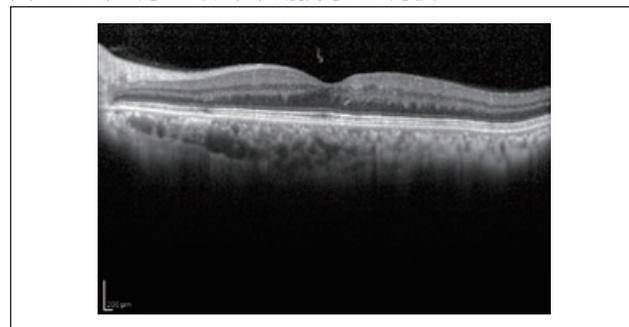


図6 X年9月 左眼 柴苓湯投与3ヵ月後



考察

現在、BRVOに対しては、網膜光凝固術はもちろんのこと、最近では、VEGF阻害薬の硝子体内投与が主流である¹⁾。網膜静脈血管が閉塞し、組織の血流が不足すると、そこに新生血管形成を促すVEGFというサイトカイン(生理活性物質)が産生され、血管の透過性の亢進により血管壁から血液成分が漏れやすくなり黄斑浮腫となるが、このVEGFの働きを抑制するVEGF阻害薬を硝子体内に直接投与することにより浮腫を改善する。しかしその一方で、高齢者においては、投与後の血圧上昇や脳梗塞、心筋梗塞などの血管イベントなどの副作用のため治療を断念することも少なくない⁷⁾。また局所ステロイド投与は、眼圧上昇や易感染性等の副作用が知られており、最近の技術の進歩により短時間で安全に施行できるようになり適応が拡大している硝子体手術は、眼局所への侵襲の大きさや施行できる施設が今なお限られているなど、現状いくつか問題が存在する⁸⁾。

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合剤であり、利尿作用⁹⁾、抗炎症作用¹⁰⁾、抗アレルギー作用¹¹⁾などを有する。実際、腎炎、ネフローゼ症候群などの腎疾患¹²⁾、妊娠中毒症¹³⁾に利用されている。以前にも黄斑浮腫における柴苓湯の臨床効果を評価する報告があり²⁻⁵⁾、¹⁴⁾、OCTによる黄斑浮腫の評価をした報告もされている⁶⁾。BRVOにおいても、柴苓湯の利尿作用・抗炎症作用が黄斑部浮腫を軽減した報告もある¹⁵⁾。

今回の1症例目は病変の範囲が広く、黄斑浮腫も高度なBRVOに対して当初PCを施行したが、その後の黄斑浮腫の遷延化に対して柴苓湯を使用した症例であり、2症例目は、病変の範囲が比較的狭く、黄斑浮腫も軽度であり、フルオレセイン蛍光眼底造影検査にて網膜虚血領域もあまり認めなかったため、当初アドナ[®]錠、カルナクリン[®]錠内服で経過観察していたが、黄斑浮腫が残存したために柴苓湯へ切り替えた症例である。VEGF阻害薬の投与も考慮したが、両症例ともに過去に脳梗塞の既往があったため、VEGF阻害薬の副作用を考慮して投与を断念し、柴苓湯の投与に至った症例であり、高齢者のBRVOによる黄斑浮腫に対して約2年という長期的な経過を追えた貴重な2症例である。

現在の高齢化社会においては、様々な問題(全身合併症、経済的、家庭的、地理的)によりVEGF阻害薬の投与を見合わせている症例も少なからず存在する。このような症例の選択肢の1つとして、漢方を用いた薬物療法は、合併症の多い高齢者に対しても比較的安全に長期間投与が可能であり効果を期待できる。さらに今回PCに対して治療抵抗を示す慢性的な黄斑浮腫に対して効果があったことから、少なからず有効ではないかと考える。

漢方薬は一般にその作用の発現が緩やかであり、長期にわたり服用しなければならぬことも多く、筆者の柴苓湯使用経験からすると、服用開始から3ヵ月ぐらいで自覚症状が改善され、半年から1年でOCTにて黄斑浮腫が軽減し視力が改善する症例がいくつかあった。この経過を自然経過と捉えるか、柴苓湯の効果と捉えるかはいまだ疑問を残すところであり、今後のさらなる検討が必要と考える。将来的には症例数を増やしOCTを用いて黄斑浮腫を定量化し、治療効果を統計学的に評価していきたい。

まとめ

高齢者のBRVOによる黄斑浮腫に対して柴苓湯の長期投与が有効であった2症例を提示した。今後のさらなる検討を必要とするが、脳梗塞など全身合併症の多い高齢者のBRVOによる黄斑浮腫治療には柴苓湯も選択肢の1つとして考えられた。

【参考文献】

- 1) Tadayoni R, et al.: Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion six-month results of BRIGHTER Ophthalmology 123: 1332-1344, 2016
- 2) 沖田和久 ほか: 糖尿病黄斑浮腫に対するトリウムシノロンの効果 眼科臨床医報 99: 929, 2005
- 3) 池上靖子 ほか: 黄斑浮腫を伴う症例に対する柴苓湯治療の臨床的検討. 眼科臨床医報 85: 1884-1888, 1991
- 4) 小柳宏 ほか: 柴苓湯による糖尿病黄斑浮腫の治療. 眼科臨床医報 87: 535-537, 1993
- 5) 広川博之 ほか: 黄斑浮腫に対する柴苓湯の使用経験. 眼科臨床医報 88: 570-573, 1994
- 6) 佐田敏朗 ほか: 光干渉層計を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する柴苓湯の有効性の評価. 横浜医学 59: 495-499, 2008
- 7) Mikacic I, et al.: Intravitreal Bevacizumab and Cardiovascular Risk in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. Drug Saf 39: 517-541, 2016
- 8) Kumagai K, et al.: Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. Retina 27: 49-54, 2007
- 9) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用. 和漢医薬学会誌 10: 204-209, 1993
- 10) 阿部博子 ほか: 柴胡剤の薬理学的研究(第3報) - 糖質ステロイド剤の抗炎症作用に対する柴苓湯の影響 - . 日薬理誌 78: 465-470, 1981
- 11) 小野裕 ほか: 柴苓湯(TJ-114)のアレルギー反応に及ぼす影響. 和漢医薬学会誌 6: 290-291, 1989
- 12) 東條静夫 ほか: 慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群における医療用漢方製剤: 柴苓湯(TJ-114)の臨床効果(第1報) 多施設オープン試験. 腎と透析 31: 613-625, 1991
- 13) 吉田至誠 ほか: 妊娠中毒症における漢方療法 - 柴苓湯の長期投薬効果について - . 産婦人科の世界 43: 957-963, 1991
- 14) 長島崇亮 ほか: 水晶体及び硝子体手術後の囊胞様黄斑浮腫に柴苓湯が著効した一例. 眼科手術 30 臨時増刊: 119, 2016
- 15) 岩下憲四郎 ほか: 網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫に対する柴苓湯の効果. 臨床眼科 54: 1247-1251, 2000