網膜静脈閉塞症に合併した黄斑浮腫に対する高圧酸素療法 - 長期観察結果について-

宮本 秀樹, 小椋祐一郎, 若野 裕子, 本田 孔士

京都大学医学部眼科学教室

要 約

網膜静脈閉塞症に合併した嚢胞状黄斑浮腫に対し70例79眼に高圧酸素療法を行い、その経過を retrospective に検討した。治療直後には、網膜分枝静脈閉塞症で56眼中40眼(71%)に、網膜中心静脈閉塞症で23眼中10眼(44%)に、視力表上2段階以上の改善が得られた。6か月以上の長期視力予後で視力改善を示したものは、網膜分枝静脈閉塞症で30眼中14眼(47%)、網膜中心静脈閉塞症で11眼中1眼(9%)であり、網膜中心静脈閉塞症で長期視力予後が不良であった。奏功機序としては、浮腫を改善することよりもむしろ網膜細胞に対する代謝賦活など、虚血細胞への直接的な作用が視力改善に関与していると考えられ、黄斑網膜における主な作用部位は、完全に虚血に陥った領域ではなく、むしろ虚血網膜と正常網膜の境界領域にある、虚血の不完全な網膜細胞であると推察した。(日眼会誌 97:1065—1069,1993)

キーワード:高圧酸素療法、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫、視力改善

The Long Term Results of Hyperbaric Oxygen Treatment for Macular Edema with Retinal Vein Occlusion

Hideki Miyamoto, Yuuichiro Ogura, Yuko Wakano and Yoshihito Honda

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Abstract

We retrospecively evaluated the effect of hyperbaric oxygen treatment on seventy-nine eyes of seventy cases with cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion. Twenty-three eyes had central retinal vein occlusion (CRVO), and fifty-six eyes had branch retinal vein occlusion (BRVO). Visual acuity improved by two lines or more in 40 eyes (17%) with BRVO, and in 10 eyes (44%) with CRVO immediately after the therapy. Six months or more after treatment, visual improvement persisted in 14 of 30 BRVO eyes (47%), and in only one of 11 CRVO eyes (9%). CRVO showed poor prognosis in the long term compared with BRVO. We speculated that activation of aerobic metabolism might be more important than reduction of vascular hyperpermeability as the therapeutic effect of hyperbaric oxygen, and that hyperbaric oxygen might mainly affect the retinal cells in the marginal zone of the ischemic retina in the macular region. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 1065—1069, 1993)

Key words: Hyperbaric oxygen, Retinal vein occlusion, Macular edema, Visual improvement

別刷請求先:710 倉敷市美和1-1-1 倉敷中央病院 宮本 秀樹

(平成5年2月26日受付,平成5年4月1日改訂受理)

Reprint requests to: Hideki Miyamoto, M.D. Kurashiki Central Hospital. 1-1-1 Miwa, Kurashiki 710 Japan. (Received February 26, 1993 and accepted in revised form April 1, 1993)

I 緒 言

高圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy)は、高気圧下に酸素吸入を行い、血液中の O_2 分圧を高め組織への十分な酸素供給を目的とする治療であり、一般に種々の全身的あるいは局所的な低酸素症がその対象とされる"。また、免疫抑制作用を有するとも言われ、多発性硬化症や慢性関節リウマチなどの疾患でも有効であったとする報告もある $^{20-4}$)。他に、熱傷後の浮腫や虚血性浮腫の改善に対する有効性も確認されている 516)。眼科領域においては、網膜動脈閉塞症 718)、虚血性視神経症 910),急性激症型ぶどう膜炎 11 などの急性虚血性疾患や、人工水晶体挿入後の囊胞状黄斑浮腫 12 に対して、その有効性が示唆されている.

我々^{13)~15)}は、糖尿病網膜症および網膜静脈閉塞症に合併した黄斑浮腫に対する高圧酸素療法の有効性を報告したが、今回は網膜静脈閉塞症に対象を限定し、現在までに京都大学眼科で治療を行ったすべての症例に対して、長期予後につき検討を加えた。

II 対象および方法

対象は 1987 年から 1991 年にかけて,京都大学医学部附属病院にて高圧酸素療法を行った 70 例 79 眼 (男性 39 例,女性 31 例)で,網膜中心静脈閉塞症が 22 例 23 眼,網膜分枝静脈閉塞症が 48 例 56 眼である.経過観察期間は最長 51 か月(平均 10±11 か月),浮腫持続時間は 1 か月~122 か月(平均 19±27 か月)であった.

また、治療前に光凝固を行ったものは 79 眼中 62 眼であった。これらの症例の視力低下の主因は黄斑浮腫と考えられた。

高圧酸素療法には Vacudyne 社の MC-96 型を使用し、空気にて 2 気圧に加圧した治療室内において 100% 酸素をフェイスマスクにて、60 分間を 1 日 1 ~ 2 回、あるいは 90 分間を 1 日 1 回吸入し、これを合計 $7\sim32$ 回(平均 16 ± 5 回)行い、治療を終了した。治療に先立ち、患者に治療内容を十分説明し、同意の得られた者のみを対象とした。

治療前後に視力測定, Humphry 自動視野計による中心 30°の視力測定, 眼底写真撮影, および螢光眼底造影を行った。高圧酸素療法後に光凝固を施行した症例については, その時点を最終視力とした。

III 結 果

治療直後に視力表上 2 段階以上の改善を認めたものは、網膜中心静脈閉塞症で 23 眼中 10 眼(44%)、網膜分枝静脈閉塞症では 56 眼中 40 眼(71%)であった(図1,2)、経過観察期間は、網膜中心静脈閉塞症で1か月~51か月(平均9.4か月)、網膜分枝静脈閉塞症で1か月~37か月(平均10.2か月)で、両疾患とも経過中に視力が低下していく傾向にあったが、6か月以上経過観察可能であった症例の最終視力において、網膜中心静脈閉塞症では 11 眼中1 眼 (9%)が視力改善を保っていたに過ぎなかったのに対し、網膜分枝静脈閉塞症では 30 眼中 14 眼 (47%)が視力改善を保ってお

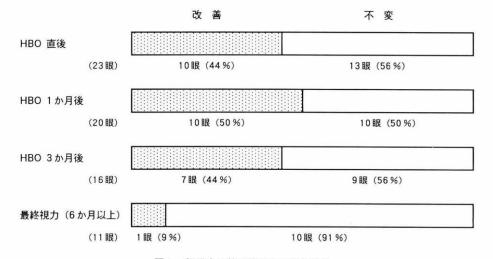


図1 網膜中心静脈閉塞症の視力予後。 HBO:高圧酸素療法 悪化:視力表上2段階以上の悪化

改善: 視力表上 2 段階以上の改善 不変: 上記以外

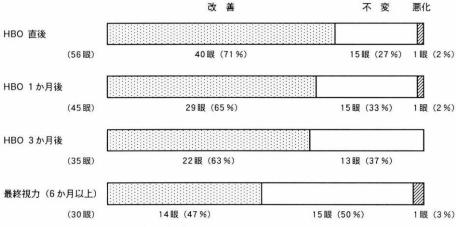


図2 網膜分枝静脈閉塞症の視力予後.

HBO: 高圧酸素療法 悪化: 視力表上2段階以上の悪化

改善: 視力表上 2 段階以上の改善 不変: 上記以外

り、網膜分枝静脈閉塞症において長期視力予後が良好 な結果となった。

6 か月以上経過観察が可能であった網膜分枝静脈閉塞症30 眼について,その視力経過の特徴から次の3 群に分類した.

長期予後良好群:最終視力で2段階以上の視力改善 を認めた群(21眼,62%)

長期予後不良群:治療直後は2段階以上視力が改善したが、経過とともに低下し、最終時点で2段階以上の視力改善を保ち得なかった群(9眼,26%)

治療無効群:治療直後から視力改善の認められなかった群(4眼,12%)

そして、年齢、治療前視力、浮腫持続期間、1日の 治療回数、合計治療回数の5つの因子を取り上げ、こ れらが予後の予測にどの程度有用であるかを調べるた め、各群とこれら5つの因子との関連につき比較検討 した(表1).

平均年齢は,長期予後良好群で61.3±8.5歳,長期 予後不良群で68.3±10.9歳,治療無効群で77.1±5.1 歳と,長期予後良好群で低く,治療無効群で高い傾向 にあり,各群間において統計学的に有意差が得られた。

平均治療前視力は、長期予後良好群で0.22、長期予後不良群で0.25、治療無効群で0.09と、他の2群に比べ治療無効群で低い傾向にあった。このことにより治療前視力が高いと、長期予後はともかく治療直後の反応は良好であると言える。また、浮腫持続時間に関しては他の2群に比べ、治療無効群の方が短時間であったが、個々のばらつきが大きく一定の傾向とは言えないようである。治療回数に関しては、1日の施行回数、合計施行回数とも特に各群間で大きな差異は認めなかった。これらの結果は、適応の決定および予後の予測に対して一つの指針になり得ると思われる。

| 表 1 | 網膜分枝静脈閉塞症と | 予後予測因子について |
|-----|------------|------------|
|-----|------------|------------|

| | 症例数 | 平均年齢 | 治療前視力 | 浮腫持続期間 (月) | 治療回数/日 | 合計治療回数 |
|---------|-----|-----------|-------|------------|--------------------------------|----------|
| 長期予後良好群 | 14 | 61.3±8.5 | 0.22 | 10.6±8.9 | 1回/日·····11 眼 2回/日····· 3 眼 | 16.1±4.7 |
| 長期予後不良群 | 9 | 68.3±10.9 | 0.25 | 10.0±12.3 | 1回/日 6眼 2回/日 3眼 | 17.9±6.5 |
| 治療無効群 | 7 | 77.1±5.1 | 0.09 | 7.3±5.6 | 1回/日····· 4眼 2回/日···· 0眼 | 13±1.6 |
| 危険率 | | 0.02* | 0.77 | 0.74 | 0.30 | 0.15 |

* :統計学的に有意

IV 考 按

網膜静脈閉塞症に合併した嚢胞状黄斑浮腫は、その 視力予後を不良にする重要な原因である16)17)。治療と して一般に光凝固が用いられ, ある程度浮腫の改善に 有効とされているが18)19)、積極的に視機能を改善する とは言い難く, 視機能改善に対して確立された治療法 がないのが現状である. その意味から星状神経節ブ ロックなど,他の治療法が種々と試みられ、それぞれ 一定の効果を得ているが、その一つとして高圧酸素療 法に期待するところは大きいと思われる. 今回の結果 では、長期予後は網膜中心静脈閉塞症では不良であっ たのに対し、網膜分枝静脈閉塞症では約半数(47%) が長期予後良好であり,逆に悪化した例は両者ともほ とんど認めなかった。また、網膜分枝静脈閉塞症に関 し, その治療効果を予測する因子として, 年齢には予 後との相関が認められたが、治療前視力、浮腫持続期 間、治療回数などは特に予後とは相関しない結果を得 た。もっとも今回の検討は retrospective であり、比較 検討ではないが、中国で prospective な比較検討を行 い高圧酸素療法が有効であったと報告されており20), 注目される.

嚢胞状黄斑浮腫に対する高圧酸素療法の作用機序と して従来から、網膜血管収縮による血管外漏出の減少、 好気性代謝賦活による網膜細胞の代謝改善, 視細胞膜 の過酸化阻害などが推察されているが、 実際に有効例 において浮腫改善を認めた例は少なく, 浮腫の改善が 視機能改善をもたらすとは考えにくい。 網膜静脈閉塞 症における浮腫持続要因は主に虚血状態の遷延であ り21)22), むしろこの虚血状態に伴う網膜細胞の変性に 対し直接作用し、細胞活性を高めることが高圧酸素療 法の最も重要な作用と考える。虚血に陥った後、虚血 状態からの一時的な回復時に free radical が生じ、こ れが虚血性細胞変性を促進する(reperfusion injury)²³⁾²⁴⁾が, 高濃度酸素下では radical が著増し, こ の radical の著増により逆に虚血性細胞変性が抑制さ れる、とする考え方を前回の報告15)で紹介した。また Neubauer ら²⁵⁾は、高圧酸素療法が脳梗塞患者におい て、梗塞境界領域の細胞 (idling neuron) の代謝活性 を高めることを SPECT (single photon emission computerized tomography)を用いて証明した。網膜 においても同様の機序が考えられる. つまり, 黄斑部 網膜において、完全に虚血に陥った領域と正常領域と の境界域では radical の関与により虚血性細胞変性が 促進されているが、いまだ完全な壊死状態には陥っていない。高圧酸素療法により、その境界領域の虚血性細胞変性が阻害されるばかりでなく視細胞の代謝活性が高まり、その結果、視機能の改善がもたらされるというわけである。虚血領域自体には、すでに壊死細胞や不可逆な障害を受けた細胞が相当数存在すると考えられ、そのような領域では高圧酸素療法のみならず、いかなる治療も効果が薄いであろうことも上記の考えを支持する一つの根拠となる。網膜分枝静脈閉塞症で予後が良好で、網膜中心静脈閉塞症で予後が不良であるのは、後者では黄斑網膜における虚血領域が広範囲であるため、高圧酸素療法の標的部位である虚血境界領域の、黄斑網膜に占める割合が相対的に小さくなるためではなかろうか、と推察される。

もっとも、これらの考え方はあくまで推察の域を出ないものであり、今後より正確な機序の解明のためには、例えば画像処理的方法に対する研究なども必要になるであろうと思われる。また、作用機序の研究のみならず、臨床上の適応に関しても、今後さらに詳細な検討が望まれる。

文 献

- 榊原欣作:高気圧酸素療法の適応,総論.最新医学 41:237-240,1986.
- Fischer BH, Marks M, Reich T: Hyperbaricoxygen treatment of multiple sclerosis. N Engl J Med 308: 181—186, 1983.
- Neubauer RA: Treatment of multiple sclerosis with monoplace hyperbaric oxygenation. J Fla Med Assoc 65: 101, 1987.
- 鎌田俊之:慢性関節リウマチ患者における Superoxide Dismutase および高気圧酸素療法に 関する研究。日整会誌 59:17-26, 1985.
- 5) Nylander G, Nordstorm H, Eriksson E: Effects of hyperbaric oxygen on edema formation after a scald burn. Burns 10: 193, 1984.
- Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J: Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. Plast Reconst Surg 76: 596 —601, 1985.
- 7) Anderson B Jr, Saltzman HA, Heyman A: The effect of hyperbaric oxygen on retinal arterial occlusion. Arch Ophthalmol 73: 315 -319, 1965.
- 8) 三宅養三,長谷川康紀,渡邉郁緒,榊原欣作,高橋英世:網膜動脈閉塞症に対する高気圧酸素療法について,その(2).臨眼 29:433-441,1975.
- 9) **三宅養三, 杉田元太郎, 市川 宏, 名倉 宏**:虚血 性視神経症の1経過とその剖検. 臨眼 30: 533

- -541, 1976.
- Guy J, Schatz NJ: Hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced optic neuropathy. Ophthalmology 93: 1083-1088, 1986.
- 11) 並木昭義, 宮下和宏, 渡辺広昭, 高橋長雄, 竹田宗 泰, 柴田邦子:急性激症型ブドウ膜炎患者に対す る星状神経節ブロックと高気圧酸素療法。日高圧 医誌 19:67-69, 1986.
- 12) Pfoff DS, Thom SR: Preliminary report on the effect of hyperbaric oxygen on cystoid macular edema. J Cataract Refract Surg 13: 136—140, 1987.
- 13) 小椋祐一郎, 上野聡樹, 本田孔士: 嚢胞状黄斑部浮腫に対する高気圧酸素治療法。臨眼 42: 351 -353, 1988.
- 14) 小椋祐一郎,桐生純一,高橋邦昌,本田孔士:糖尿病性黄斑浮腫に対する高気圧酸素治療法。日眼会誌 92:1456-1460,1988.
- 15) 万代道子, 小椋祐一郎, 本田孔士: 黄斑浮腫に対する高気圧酸素治療法。 眼紀 41:578-583, 1990.
- 16) Zegarra H, Gutman FA, Zakov N, Carim M: Retinal occlusion of the central retinal vein. Am J Ophthalmol 96: 330-337, 1983.
- 17) Gutman FA, Zegarra H: Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. Sarr Ophthalmol 28(Suppl): 462-470, 1984.

- 18) The Branch Vein Occlusion Stury Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol 98: 271—282, 1984.
- 19) Gutman FA, Zegarra H, Rauer A, Zakov N: Photocoagulation in retinal vein occlusion. Ann Ophthalmol 13: 1359—1363, 1981.
- 20) Xu-YN, Huang-JG: Hyperbaric oxygen treatment for cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion. Chung-Hua-Yen-Ko-Tsa-Chih 27: 216—218, 1991.
- 21) Tso MOM: Animal modeling of cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 28(Suppl): 512—519, 1987.
- 22) Tso MOM: Pathology of cystoid macular edema. Ophthalmology 89: 902—915, 1982.
- 23) MaCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injery. New Eng J Med 312: 159—163, 1985.
- 24) MaCord JM: Oxygen-derived radicals: A link between reperfusion injury and inflammation. Federation Proc 46: 2402—2406, 1987.
- 25) Neubauer RA, Gottlieb SF, Kagan RL: Enhancing "idling" neurons. Lancet 335: 542, 1990.