

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

—螢光眼底造影所見と視力予後—

宮本 秀樹, 小椋祐一郎, 本田 孔士

京都大学医学部眼科学教室

要 約

我々はこれまでに、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が視機能改善に有効であると報告してきた。今回、高圧酸素療法を行った網膜静脈閉塞症 27 例 27 眼に関し、治療前の螢光眼底所見が予後の予測にどの程度有用であるかについて検討した。27 眼中 12 眼 (44%) で有意な視力改善が得られた。中心窩から半径 1 乳頭径内の黄斑領域において、毛細血管床閉塞面積が 25% 未満の軽度虚血群では、19 眼中 11 眼 (58%) に有意な視力改善が得られたのに対して、25% 以上の閉塞を示した高度虚血群 8 眼のうち、有意な視力改善を得た

ものはわずか 1 眼であった。これに対し、同領域内における血管外漏出の程度と視力予後との間には、有意に関連は認められなかった。今回の結果から、治療前の螢光眼底造影所見において、黄斑部螢光漏出の程度よりも、黄斑部網膜虚血の程度の方が高圧酸素療法後の視力予後を決定する重要な因子であると、我々は結論した。(日眼会誌 99:220-225, 1995)

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, 螢光眼底造影

Hyperbaric Oxygen Treatment for Macular Edema after Retinal Vein Occlusion —Fluorescein Angiographic Findings and Visual Prognosis—

Hideki Miyamoto, Yuchiro Ogura and Yoshihito Honda

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Abstract

It has been reported that hyperbaric oxygen treatment improves visual function in patients with chronic macular edema associated with retinal vein occlusion. This study was designed to investigate relationship between visual prognosis and characteristics of macular edema. From fluorescein angiography performed prior to the therapy, areas of capillary closure and fluorescein leakages were quantitatively evaluated within 1 disc diameter from the fovea. In 27 eyes for which good angiograms were available, 19 eyes were classified as having mild ischemia 1 (area of capillary closure < 25%) and 8 eyes were classified as having severe ischemia (closure area \geq 25%). Of the 27 eyes, 14 showed visual improvement after the therapy. While only one eyes

(13%) had visual improvement in the severe ischemic group, 11 eyes (58%) showed visual improvement in the mild ischemic group. The degree of fluorescein leakage before the therapy had no effect on visual outcome. The degree of macular ischemia was found to be a more significant factor influencing visual prognosis after the treatment than the degree of macular edema. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 220-225, 1995)

Key words: Hyperbaric oxygen treatment, Retinal vein occlusion, Cystoid macular edema, Visual improvement, Fluorescein angiography

別刷請求先：710 岡山県倉敷市美和 1-1-1 倉敷中央病院眼科 宮本 秀樹

(平成 6 年 5 月 13 日受付, 平成 6 年 9 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Hideki Miyamoto, M.D. Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa, Kurashiki-shi, Okayama-ken 710, Japan

(Received May 13, 1994 and accepted in revised form September 7, 1994)

I 緒 言

網膜静脈閉塞症に合併した黄斑浮腫は視力予後を不良にする重要な因子である。著者らはこれまでに、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について報告してきた^{1)~4)}。前回、1987~1991年にかけて京都大学医学部附属病院眼科において、網膜静脈閉塞症に対し高圧酸素療法を行った全症例70例79眼の長期視力予後を報告し、予後に影響を及ぼす因子につき検討を試みたが⁴⁾、今回はこれらの症例のうち、蛍光眼底造影所見での比較が可能であった27例27眼において、黄斑領域の蛍光眼底造影所見が予後の予測にどの程度有用であるかについて調べ、興味ある知見が得られたので、その結果を報告する。

II 対象および方法

対象は、1987~1991年にかけて、京都大学医学部附属病院眼科で高圧酸素療法を行った、黄斑浮腫を伴う網膜静脈閉塞症27例27眼で、網膜中心静脈閉塞症(以下、CRVO)が7例7眼、網膜分枝静脈閉塞症(以下、BRVO)が20例20眼である。年齢は24~85歳(平均65.3歳)、経過観察期間は最長36か月(平均10.5か月)、浮腫持続期間は2~122か月(平均21.8か月)であった。また、視力低下の主因は全症例とも黄斑浮腫であると考えられた。

高圧酸素療法の実施方法は、Vacudyne社のMC-96型を用い、空気で2気圧に加圧した治療室内において

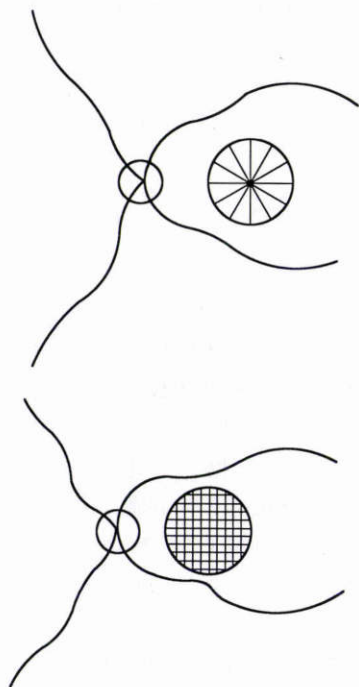


図1 半径1乳頭径の円(上図は扇形数測定用、下図は格子状測定用)の中心を中心窩に一致させた模式図。

100%の純粋酸素をフェイスマスクで吸引するというものであり、吸引時間は60分間を1日1~2回、あるいは90分間を1日1回とし、合計7~32回(平均14.7回)行い、治療を終了した。治療前に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、Humphrey自動視野計による中心30°の視野測定、眼底写真撮影、および蛍光眼底造影を行った。高圧酸素療法後に光凝固術や手術の行われた症例については、その時点を最終視力とした。また、27眼中20眼に、治療前、あるいは治療期間中に光凝固術が行われた。

蛍光眼底造影写真で検討した因子は、治療直前の蛍光眼底造影写真における、中心窩を中心とした半径1乳頭径の円内の黄斑領域に示める。

1. 毛細血管床閉塞面積(動静脈相)
2. 毛細血管床閉塞角度(動静脈相)
3. 血管外蛍光漏出面積(動脈相後期)

の3つの因子であり、各項目をそれぞれ3~4段階に程度分類したのち、項目ごとにその程度と視力予後とを比

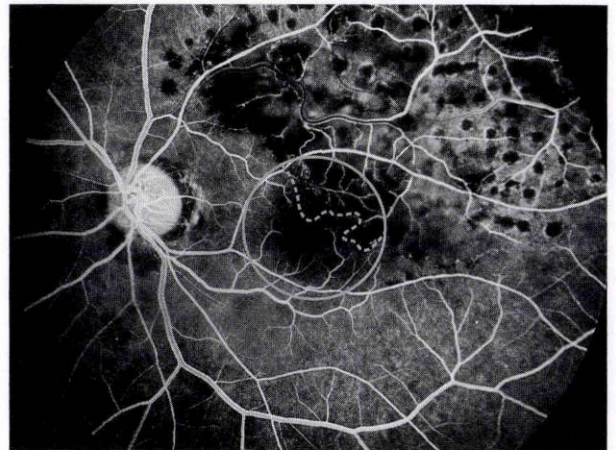


図2 耳上側の網膜静脈分枝閉塞症。円内の黄斑領域に示める虚血範囲は約30%である。

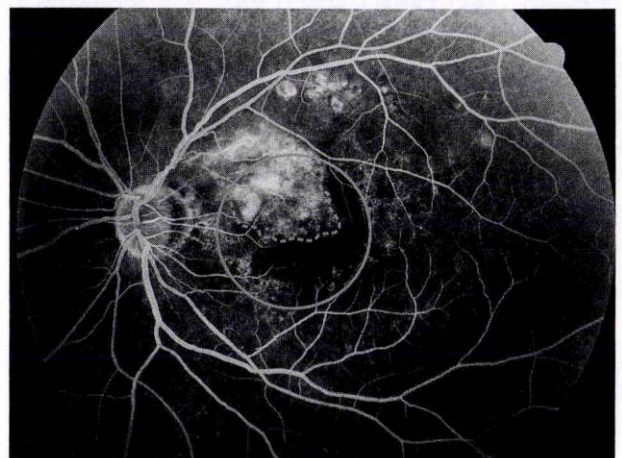


図3 耳上側の網膜静脈分枝閉塞症。円内の黄斑領域に示める蛍光漏出面積は約45%である。

較した。実際の定量法はシェーマ（図1）の円の中心を蛍光眼底造影写真の中心窩に一致させ、面積の場合格子数から算出し、中心窩からの角度は扇形の数から算出する、という方法を用いた。図2、3に具体例を挙げる。

III 結 果

治療前視力は0.1未満が7眼、0.1以上0.5未満が14眼、0.5以上が6眼であった。治療後の最終視力で視力表上2段階以上の有意な改善を認めたものは、それぞれ1眼（14%）、7眼（50%）、4眼（67%）で、治療前視力が良好なほど、予後も良好となる傾向がみられた。全件でみると、27眼中12眼（44%）に有意な視力改善が得られた。

次に、前述した1～3項目と視力予後との関連を述べる。

1. 毛細血管床閉塞面積（図4）

毛細血管床面積が25%未満の虚血の軽度な群は27眼中19眼（70%）であり、これら19眼中最終視力で視力表上2段階以上の有意な視力改善を示した症例は11眼（58%）と比較的予後良好であったのに対して、閉塞面積が25%以上の高度虚血群で有意に視力改善の得られたものは8眼中1眼（13%）のみで、予後不良であった。軽度虚血群で視力の改善した11眼の平均改善度は3.5段階であった。

2. 毛細血管床閉塞角度（図5）

毛細血管床の中心窩からの閉塞角度が0°～180°未満を軽度虚血群、180°以上を高度虚血群とした場合、軽度虚血群では22眼中11眼（50%）に有意な視力改善が得られ、改善した11眼の平均改善度は3.5段階であった。これに対し、高度虚血群5眼のうち、有意な視力改善を認めたものは1眼（20%）のみであった。

3. 血管外蛍光漏出面積（図6）

血管外蛍光漏出面積が75%以上の高度浮腫群7眼で視力の改善したものは2眼（29%）と低い改善度であったものの、他の3群間では視力予後に大きな差異は認められなかった。予後不良であった高度浮腫群7眼のうち、5眼がHayreh⁵⁾の唱えるいわゆる non-ischemic type

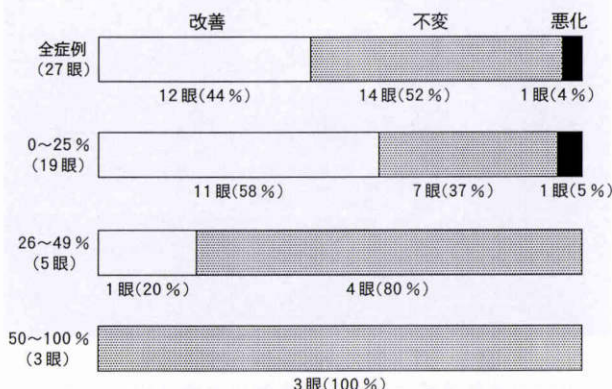


図4 毛細血管床閉塞領域（面積）と視力予後。

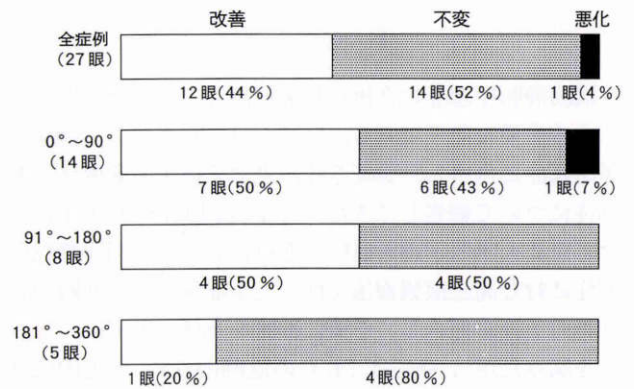


図5 毛細血管床閉塞領域（角度）と視力予後。

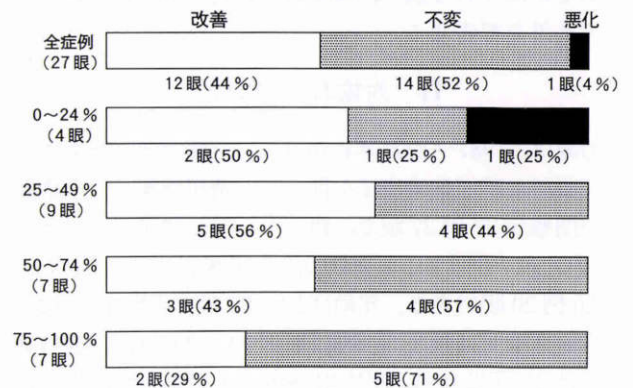


図6 血管外蛍光漏出（面積）と視力予後。

（非虚血群）のCRVOであり、5眼中視力の改善した症例は1眼（20%）のみであった。

また、治療前後で蛍光眼底造影所見の比較が可能であった13眼のうち、治療後に蛍光漏出の減少を認めたものは2眼（15%）に過ぎず、他の11眼は蛍光漏出が不変か、あるいはむしろ増悪していたにも拘らず、これら11眼中9眼（82%）で、治療直後に有意に視力改善が認められた。

IV 考 按

網膜静脈閉塞症に合併した黄斑浮腫は、循環動態の改善により自然吸収され、視力回復のみられる例も存在するが、浮腫が吸収されず慢性化し、二次的に不可逆な黄斑変性へと移行する症例も多数存在する。そうなれば、種々の治療に抵抗し視力予後は不良である。

BRVOの自然経過に関する報告としては、Michelsら⁶⁾の43眼、Gutmanら⁷⁾の40眼、綾木ら⁸⁾の54眼などの報告がある。Michelら⁶⁾の報告では、43眼中23眼（53%）で最終視力が0.5以上あり、自然経過群と光凝固施行群とを比較しても視力予後に差がないため、光凝固の乱用を慎むべきと述べている。Gutmanら⁷⁾の報告では、40眼中24眼（60%）で0.5以上の最終視力を保持していたが、慢性の黄斑浮腫を伴う15眼では、最終視力が0.5以上であったものはわずか2眼（15%）で予後不良で

あったのに対し、黄斑浮腫の消失した6眼は、全体0.5以上の最終視力を得ており予後良好であった。綾木ら⁸⁾の報告では、54眼中33眼(61%)で最終視力が0.5以上と比較的予後良好であったが、黄斑浮腫を伴えば有意に予後不良であったとしている。また、Michelら⁶⁾の報告と同様、光凝固群と自然経過群とで、視力予後に差を認めず、早期の光凝固の適応は慎重にするべきと考えている。このように、BRVOの自然経過は、過半数で0.5以上の最終視力を得ており、比較的予後良好であるが、持続性の黄斑浮腫を合併すれば予後は不良となる。これに対する治療として、光凝固の効果に関する報告が多数なされているが、結果は様々である。黄斑部の光凝固群の視力は対照群と比較して有意に改善し、約65%に2段階以上の視力向上が得られた⁹⁾とする報告や、光凝固施行例41眼中27眼(66%)に浮腫の減少を認め、19眼(46%)に視力改善が得られた、というTalkhら¹⁰⁾の報告のように、光凝固の有効性を示唆する報告がある反面、光凝固施行群と非施行群で視力予後に差がなかったとする報告⁶⁾⁸⁾¹¹⁾もある。慢性黄斑浮腫に対する光凝固法は、現在臨床の場で広く普及されており、症例によっては有効であるが、過去の報告からみると、決定的治療法とはいえないのが現状であろう。光凝固法の主目的は黄斑浮腫を軽減消退させることにより、黄斑変性への移行を防ぎ、かつ、視力の改善を期待することにある¹²⁾が、黄斑浮腫が存在しても視力予後が良好な例や黄斑浮腫が存在しなくても予後不良の場合があるように⁸⁾、黄斑浮腫の存在のみでは視力予後を論じられないと思われる。もう一つの重要な因子として、中心窩周囲毛細血管の障害が挙げられる。中心窩周囲毛細血管網の障害が180°以上であれば、予後不良であるという点で多くの意見が一致している⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。特に毛細血管の閉塞が著明であれば予後は不良で、竹田ら¹⁵⁾は閉塞が180°以上のものはすべて0.4以下であり、180°未満では0.5以上が39%であったとしている。中心窩毛細血管網の障害は、浮腫持続の原因となるばかりでなく、直接黄斑機能に関与するため、最終視力予後が不良になるのであろう。Branch vein occlusion study group¹⁶⁾は、黄斑部の網膜毛細血管閉塞による無血管野が視力低下の原因であれば、視力改善のための何の治療方法もない、と述べている。

今回、著者らは、網膜静脈閉塞症における黄斑浮腫の程度と、黄斑部網膜虚血の程度が高圧酸素療法の効果の予測にどれほど有用であるかを、蛍光眼底造影所見を用いて検討した。

高圧酸素療法とは、高気圧環境下で100%純粋酸素の持続吸入を行い、動脈血中の酸素分圧を異常に高めることによって生じる毛細血管と組織との間の酸素分圧勾配を利用して、組織中への迅速確実な酸素供給を目的とする治療法であり、種々の低酸素症がその治療対象となり得る。眼科領域では、網膜動脈閉塞症¹⁷⁾¹⁸⁾、虚血性視神経

症¹⁹⁾²⁰⁾、急性網膜壊死²¹⁾などの急性虚血性疾患や人工水晶体挿入後の嚢胞状黄斑浮腫²²⁾に対して有効であったとの報告がある。著者らは、これまでに網膜静脈閉塞症あるいは糖尿病網膜症に合併した黄斑浮腫に対する高圧酸素療法の有効性について報告してきた^{1)~4)}。

Royら²³⁾は54歳の女性の両眼性のCRVOに対して、またWardら²⁴⁾は4例のCRVOに対して高圧酸素療法を行った結果、全例で黄斑浮腫が減少し有意に視力が改善したと報告している。

Xuら²⁵⁾は、26例の網膜静脈閉塞症を高圧酸素療法施行群14例と非施行群12例とに無作為に分け、prospectiveな調査をした結果、治療後1か月、3か月ともに、治療群で有意に視力改善率が高く、かつ、蛍光眼底造影所見で有意に蛍光漏出が減少したと報告している。

著者らの結果と彼らのそれとの相違点は、著者らの結果では、視力改善例で必ずしも黄斑浮腫の軽減がみられず、むしろ浮腫の改善しなかった例の方が多かったということである。

今回検討した結果から、以下のことがいえよう。

1. 黄斑部の網膜虚血が軽度なほど治療効果が高く、視力予後は良好である。
2. 黄斑浮腫が高度である non-ischemic type (非虚血群) の CRVO の場合、視力予後は不良である。
3. Non-ischemic type (非虚血型) の CRVO を除外すれば、黄斑浮腫の程度と視力予後との間に相関はない。
4. 高圧酸素療法の治療効果は浮腫の軽減にあるとはいえない。
5. 治療前視力が良好なほど、視力予後も良好である。

結論として、黄斑浮腫の程度よりも黄斑部網膜虚血の程度の方が高圧酸素療法後の予後予測に関してより有用で、虚血が軽度なほど良好であるといえる。

高圧酸素療法の作用機序として、血管収縮による血管外漏出の減少、好気性代謝の活性化、視細胞膜の過酸化阻害などが従来からいわれてきているが、今回の結果から網膜血管外漏出の減少による浮腫の軽減が治療効果をもたらした、とは考えにくい。高濃度酸素下では網膜血管は収縮し血流は減少するが、脈絡膜の血流減少は有意ではないために、網膜組織、特に黄斑部には脈絡膜から過剰の酸素が供給されることになる。このため、虚血状態にあり、細胞変性の進行している視細胞の代謝活性が改善され、その結果、黄斑視機能も回復していくのではないかと推察する。浮腫の減少による二次的な効果ではなく、視細胞への直接的な関与が高圧酸素療法の最も期待すべき点であろう。最も重要な作用部位を考える上でNeubauerら²⁶⁾の報告が興味深い。彼らは脳梗塞患者に高圧酸素療法を行い、治療前後に行った single photon emission computerized tomography (SPECT) を比較して、治療後に梗塞境界領域の細胞 (idling neuron) の代謝活性が高まることを証明した。実際に証明すること

は困難であるが、網膜においても同様の現象が起こっているのではないかと、著者らは推測している。つまり、静脈閉塞により黄斑部に虚血領域が生じる。長期間虚血状態が持続した部位は視細胞が壊死に陥り、変化は不可逆となるが、黄斑内においてこの虚血領域と健常部分である非虚血領域の境界部には、虚血性細胞変性が進行しているものの、完全には壊死に至っていない視細胞が相当数存在すると想像される。高濃度酸素下では、この虚血境界領域において促進されている細胞変性が阻害され、好気性代謝が賦活されることによって視機能の回復が得られるのではないかとということである。また、健常領域においても、酸素の異常供給下の状態では、普段以上に機能が向上している可能性があり、視機能改善の一因となっているのかも知れない。いずれにしても、虚血領域内の壊死細胞に対する高圧酸素療法の効果は考えにくく、それ以外の領域、特に、虚血境界領域への効果が高圧酸素療法の機序を考える上で重要であると考えられる。黄斑部に占める虚血領域が小さいほど視力予後が良好であったという結果は、この推論を支持する一つの根拠となり得る。今後、高濃度酸素下では、虚血境界領域にいかなる細胞内反応が起こっているのか、また、それによる代謝活性化がいかに関与し視機能改善へと導かれるのかの研究すべき課題であろう。

前回および今回の結果から、高圧酸素療法には以下の適応条件を勧める。

- 1) 年齢が70歳以下
- 2) 治療前視力が0.2以上
- 3) 黄斑部虚血領域が25%以下か、中心窩からの角度が180°以下
- 4) 黄斑浮腫の程度は特に問題とはならない。

などである。視力改善に対して決定的治療法が確立されていない現在においては、他の治療で視機能改善をみず、経過している症例に対しても試みる価値は十分あると思われる。今後は静脈閉塞や浮腫の定量法に関してコンピューターや、scanning laser ophthalmoscope (SLO) による画像処理を用いたさらに詳細な検討が望まれるところであろう。

文 献

- 1) 小椋祐一郎, 上野聡樹, 本田孔士: 嚢胞状黄斑浮腫に対する高気圧酸素療法. 臨眼 42: 351—353, 1988.
- 2) 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療法. 日眼会誌 92: 1456—1460, 1988.
- 3) 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療法. 眼紀 41: 578—583, 1990.
- 4) 宮本秀樹, 小椋祐一郎, 若野裕子, 本田孔士: 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—. 日眼会誌 97: 1065—1069, 1993.
- 5) Hayreh SS: Classification of Central retinal vein occlusion. Ophthalmology 90: 458—474, 1983.
- 6) Michels RG, Gass JDM: The natural course of retinal branch vein obstruction. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryng 78: 116—117, 1974.
- 7) Gutman FA, Zegarra H: The natural course of temporal retinal vein occlusion. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryng 78: 178, 1974.
- 8) 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.
- 9) Gutman FA, Zegarra H: Macular edema in branch vein occlusion: Prognosis and management. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryng 83: 488—493, 1977.
- 10) Jalkh AE, Avila MP, Zakka KA, Trempe CL, Schepens CL: Chronic macular edema in retinal branch vein occlusion: Role of laser photocoagulation. Ann Ophthalmol 16: 526—533, 1984.
- 11) 押切 勝, 伊藤研一, 松井瑞夫: 網膜静脈閉塞症の臨床的検討—特に視力予後について—. 日眼会誌 88: 208—221, 1984.
- 12) Oosterhuis JA, Sedney SC, Wijnands HS: Maculopathy and visual prognosis in retinal vein occlusion. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series Vol 9. Dr W Junk by Publishers, Hague, 1976.
- 13) Clemett RS, Kohner EM, Hamilton AM: The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. Trans Ophthalmol Soc UK 93: 523—535, 1973.
- 14) 新家 真, 石井正子, 田村 正: 網膜静脈閉塞症における視力予後黄斑部微小血管系との関連について. 臨眼 32: 1521—1526, 1978.
- 15) 竹田宗泰, 田辺裕子, 木村早百合, 中嶋乃婦子: 蛍光眼底造影による網膜静脈分枝閉塞症の陳旧性病変の検討. 臨眼 34: 309—320, 1980.
- 16) Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 104: 34—41, 1986.
- 17) Anderson BJ, Saltzman HA, Heyman A: The effect of hyperbaric oxygen on retinal arterial occlusion. Arch Ophthalmol 73: 315—319, 1965.
- 18) 三宅養三, 長谷川康紀, 渡辺郁雄, 榎原欣作, 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.
- 19) Guy J, Schatz NJ: Hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced optic neuropathy. Ophthalmology 93: 1083—1088, 1986.
- 20) 三宅養三, 杉田元二郎, 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.
- 21) 並木昭義, 宮下和宏, 渡辺広昭, 高橋長雄, 竹田宗泰, 柴田邦子: 急性劇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. 日高圧会誌 19: 67—69, 1986.
- 22) Proff DS, Thom SR: Preliminary report on the effect of hyper baric oxygen on cystoid macular edema. J Cataract Refract Surg 13: 136—140, 1987.

- 23) **Roy M, Barton W, Ambrus J, Fauci A, Collier B, Titus J**: Retinal leakage in retinal vein occlusion reduction after hyperbaric oxygen. *Ophthalmologica* 198: 78—83, 1989.
- 24) **Ward JB, Yates JT, Moreno R**: Hyperbaric oxygen treatment for chronic cystoid macular edema following central retinal vein obstruction. ARVO poster presentation. 1993.
- 25) **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.
- 26) **Neubauer RA, Gottlieb SF, Kagan RL**: Enhancing “idling” neurons. *Lancet* 335: 542, 1990.
-