

●原 著

嚢胞様黄斑浮腫に対する高気圧酸素療法

湯佐 祚子* 長瀧 重智** 新垣 均**
井上 治*** 野原 敦*** 幸地 貴子***

網膜静脈閉塞症 (RVO), 白内障嚢外摘出+レンズ挿入術 (ECCE+IOL) および糖尿病性網膜症 (DR) に合併した嚢胞様黄斑浮腫 (CME) 合計19症例24眼に対し高気圧酸素療法 (HBO) を施行した。

HBO は 2 ATA 下で100%酸素吸入1時間とした。約2週間にわたる1日1回のHBO終了直後では、RVOおよびECCE+IOLに合併したCME12症例の67%、DRに合併したCME12眼(7症例)の75%で矯正視力の2段階以上の改善が得られた。

HBO後の観察期間(1~9カ月間)を含めるとRVOおよびECCE+IOLでは1症例を除き全例で2段階以上の改善が得られた。しかし、DRでは有効率は75%より33%に低下した。

CMEに対するHBOの視機能改善の機序は不明であるが、以上の結果よりRVOおよびECCE+IOLに合併したCMEに対してはHBOは有効な治療法と考えられた。

キーワード：高気圧酸素療法，嚢胞様黄斑浮腫，網膜静脈閉塞症，糖尿病性網膜症，眼内手術

The effect of hyperbaric oxygen therapy on cystoid macular edema

Toshiko Yusa*, Shigetoshi Higataki**, Hitoshi Aragaki**, Osamu Inoue***, Atsushi Nohara*** and Takako Kohchi***

*Department of Anesthesiology, University of the Ryukyus, School of Medicine

**Department of Ophthalmology, University of the Ryukyus, School of Medicine

***Division of Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus, School of Medicine

Twenty-four eyes of 19 cases with established cystoid macular edema (CME) secondary to retinal vein occlusion (RVO), post-intraocular surgery of extracapsular cataract extraction and intraocular lens (ECCE+IOL), and diabetic retinopathy (DR) were treated with hyperbaric oxygen.

Hyperbaric oxygen therapy (HBO) was institut-

ed on patients breathing humidified 100% oxygen at 2.0 ATA for one hour.

Immediately after daily HBO for about 2 weeks, visual acuity improved by two or more Snellen lines in 67% of 12 CME cases secondary to RVO and ECCE+IOL, and in 75% of 12 CME eyes (7 cases) with DR.

After the follow-up period of 1-9 months, visual acuity improved effectively, except one case with RVO, in all cases secondary to RVO and ECCE+IOL. In the cases with DR, however, visual acuity has tended to regress with time.

Although the mechanism of HBO to improve visual function in CME is unclear, these results suggest that HBO would be effective in CME secondary to RVO or post-intraocular surgery.

Keywords :

Hyperbaric oxygen therapy
Cystoid macular edema
Retinal vein occlusion
Diabetic retinopathy
Post-intraocular surgery

*琉球大学医学部麻酔科学講座

**琉球大学医学部眼科学講座

***琉球大学医学部附属病院高気圧治療部

表1 対象症例

症 例	年齢 (歳)	性別	患眼	発症よりHBO開始迄の 期間(月)	HBO治療回数
網膜中心静脈閉塞症 (CRVO)	49	M	L	1	17
	47	F	R	1	31
	27	M	R	8	13
	73	M	R	?	15
	50	M	L	?	20
網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO)	88	M	L	2	14
	39	F	R	4	15
	52	M	R	2	23
	70	F	L	3	30
白内障+レンズ挿入術後 (ECCE+IOL)	60	F	R	3	17
	49	M	R	1	20
	64	M	L	1	20
糖尿病性網膜症 (DR)	51	F	R	1	16
	71	M	L	1	34
	70	M	R	1	20
	62	M	L	3	20
	57	M	R	4	40
	50	F	L	?	20
	23	F	R	1	20

はじめに

嚢胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema: CME) は中心小窩近くの外網状層と内顆粒層内に放射状に浮腫液が貯溜したもので、長期間におよぶと中心窩に lamellar hole を形成し中心視力の不可逆性変化を起こすとされており、糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞症などの網膜血管障害や白内障嚢外摘出術などの眼内手術後の合併症 (Irvine-Gass syndrome) としてよく知られているが¹⁾、その他眼内炎症、変性疾患など多くの疾患に伴う合併症である²⁾。

CME の成因については多くの仮説があるが、最近白内障摘出術後の無水晶体眼 CME の成因にプロスタグランジン (PGs) の関与の可能性が示唆され³⁾、抗プロスタグランジン剤の予防的投与⁴⁾⁵⁾が行われているが、慢性化し完成された CME に対して現在のところ有効な治療法がなく⁶⁾、視力低下の原因となっている。

しかし、最近白内障嚢外摘出術又は眼内レンズ挿入術後に合併した CME⁷⁾、網膜静脈分枝閉塞症に合併した CME⁸⁾⁹⁾や糖尿病性黄斑浮腫¹⁰⁾に対して高気圧酸素療法 (HBO) の有効性が報告されている。我々もこれらの原因疾患に伴う CME 症例

に対し HBO を施行し、その治療効果および治療効果の持続性につき検討したので報告する。

対象および治療方法

対象は琉球大学医学部附属病院眼科にて加療中紹介された網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) の 5 症例 5 眼、網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) の 4 症例 4 眼、白内障嚢外摘出術および眼内レンズ挿入後 (ECCE+IOL) の 3 症例 3 眼および糖尿病性網膜症 (DR) の 7 症例 12 眼に合併した発症後 1 年以内の CME で、CME が視力低下の原因と診断された合計 19 症例 24 眼である (表 1)。白内障手術後の CME は自然治癒しやすいため¹¹⁾、インドメロール 1 日 4 回点眼およびインドメタシン徐放製剤 (インダシン R) 又は座剤 (インダシン座剤) 1 日 75mg の 28 日間投与によっても 2 段階以上の視力改善がえられない症例を対象とした。

年齢は 27 歳より 88 歳で、発症より HBO 開始までの期間は 1 ~ 8 カ月である。

HBO は第 2 種高気圧酸素治療装置内で、加湿 100% 酸素を Hudson-mask より吸入させ、2 絶対気圧 (2 ATA) の空気加圧で 60 分間行った。HBO は 1 日 1 回とし 20 回を目標としたが、主治医の判断により症例毎に回数は異なった (表 1)。

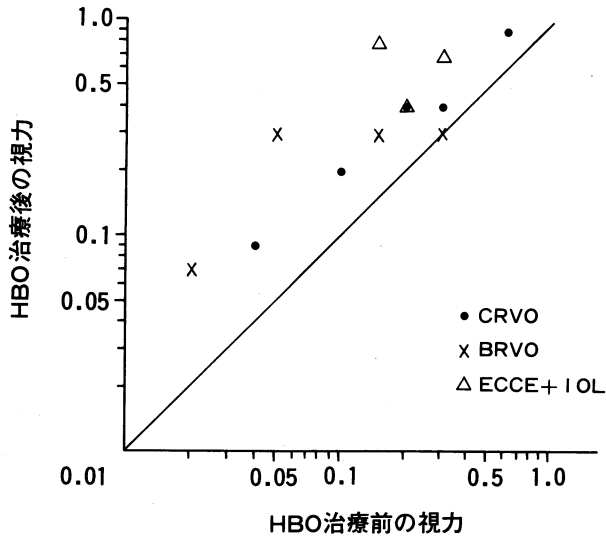


図1 高気圧酸素治療前後の矯正視力
 CRVO：網膜中心静脈閉塞症, BRVO：網膜静脈分枝閉塞症,
 ECCE+IOL：白内障+レンズ挿入後

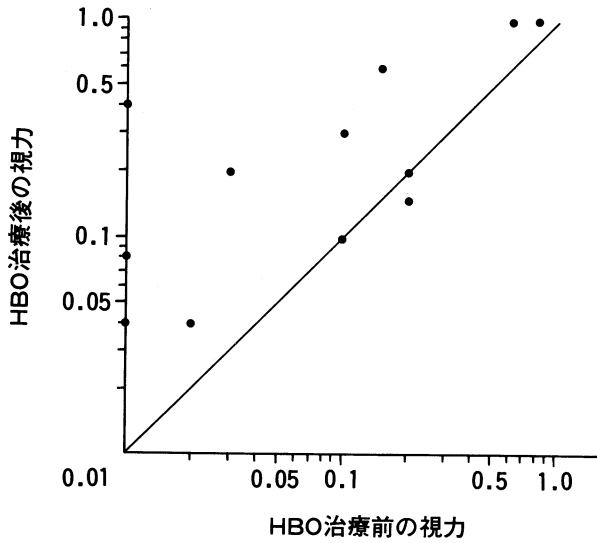


図2 高気圧酸素治療前後の矯正視力 (糖尿病性網膜症)

治療効果の判断は矯正視力を治療前と HBO 終了直後および最終外来受診時で比較し、2段階以上の改善を有効とした。

HBO 開始迄の治療として眼内手術後の CME に対しては前述のインドメタシンの投与が行われ

ており、網膜静脈閉塞症 (RVO) および DR に対しては全例光凝固術が施行されていた。

結 果

CRVO, BRVO, ECCE+IOL に 合 併 し た

表2 高気圧酸素治療前後および経過観察後の矯正視力

症 例	視 力			経過観察 期間(月)	判 定	
	治療前	治療直後	最終受診時		直後	最終
CRVO	0.3	0.4	0.9	3	×	○
	0.1	0.2	0.6	7	×	○
	0.6	0.9	0.8	5	○	○
	0.04	0.09	0.08	9	○	○
	0.2	0.4	0.4	3	○	○
BRVO	0.05	0.3	0.3	2	○	○
	0.02	0.07	0.5	3	○	○
	0.3	0.3	0.6	8	×	○
	0.15	0.3	0.15	1	×	×
ECCE+IOL	0.2	0.4	0.5	1	○	○
	0.15	0.8	1.2	9	○	○
	0.3	0.7	1.0	3	○	○

○有効 ×無効

CRVO：網膜中心静脈閉塞症，

BRVO：網膜静脈分枝閉塞症，

ECCE+IOL：白内障+レンズ挿入術後

表3 高気圧酸素治療前後および経過観察後の矯正視力（糖尿病性網膜症）

視 力			経過観察 期間(月)	判 定		合 併 症
治療前	治療直後	最終受診時		直後	最終	
0.02	0.04	0.04	1	○	○	
0.1	0.1	0.15		×	×	
0.15	0.6	0.09	11	○	×	高血圧，腎障害
0.01	0.4	0.01	3	○	×	高血圧，腎障害
0.03	0.2	0.2		○	○	
0.1	0.3	0.15	7	○	×	
0.01	0.08	0.03	3	○	○	
0.01	0.04	0.02		○	×	
0.2	0.2	0.3	5	×	×	
0.2	0.15	0.1		×	×	
0.8	1.0	0.9	1	○	×	
0.6	1.0	1.0		○	○	

○ 有効 × 無効

CME12例12眼で治療前と治療終了直後の矯正視力を比較すると、12眼中8眼（67%）に有効であった。この内 ECCE+IOL 症例では全例に有効であった（図1）。また治療により視力が悪化した症例はなかった。糖尿病性黄斑浮腫の7例12眼では9眼（75%）で治療終了直後に矯正視力で2段階

以上の視力改善が得られた（図2）。治療前矯正視力0.2より HBO 終了直後に0.15に低下した症例では HBO と平行して光凝固術が行われていた。

以上の HBO 治療効果の持続性を見るため、最終外来受診時の矯正視力を治療前視力と比較した。CRVO, BRVO および ECCE+IOL 症例では

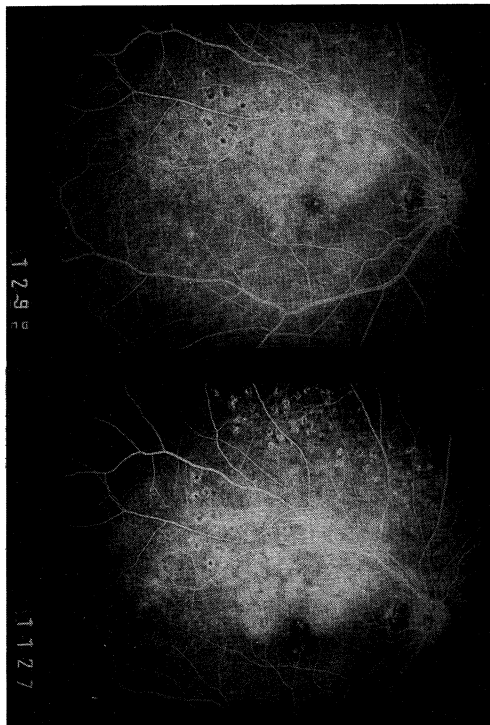


図3 網膜中心静脈閉塞症例(27歳男性)
の治療前後の蛍光眼底造影所見

上段：治療前，黄斑部および下部に蛍光色素漏出-視力0.6

下段：治療1ヵ月後，蛍光色素漏出減少-視力0.9

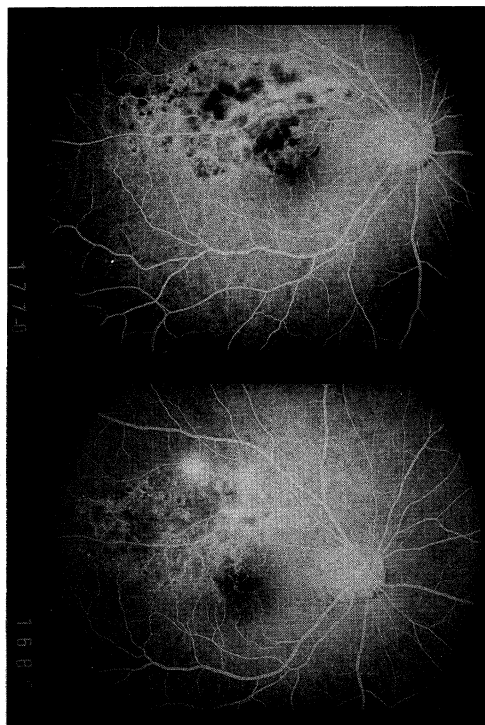


図4 網膜静脈分枝閉塞症例(39歳女性)

上段：治療前，黄斑部に蛍光色素漏出-視力0.02

下段：治療3ヵ月後，蛍光色素漏出減少-視力0.5

観察期間が1～9ヵ月と差はあるが，BRVOの1眼を除き，全例で2段階以上視力が改善した(表2)。HBO終了直後には無効であったCRVOの2眼，BRVOの1眼でもHBO終了3～7ヵ月後に視力の改善が得られた。又ECCE+IOLの3眼ではHBO終了直後の視力よりも更に視力が改善していた。これに対し糖尿病性黄斑浮腫の12眼ではHBO終了直後1～11ヵ月後の最終視力での有効例は12眼中4眼(33%)に低下し，又有効例でもHBO終了直後より低下傾向にあった(表3)。HBO治療前より視力が低下したのは前述の1眼の他に糖尿病性腎障害が悪化した症例で，この症例ではHBO23回で著明な視力改善が得られた直後に再び悪化してHBOを11回追加した症例であった。

HBO治療前は全例で検眼鏡的に黄斑部に浮腫

を認め，蛍光眼底造影では黄斑部近傍の網膜血管よりの蛍光色素(フルオレセイン)の漏出がみとめられた。治療後に全例で蛍光眼底造影は施行出来なかったが，治療後に蛍光色素漏出が減少した各疾患別の症例を図3，4，5に示した。

考 察

嚢胞様黄斑浮腫は中心窩を囲んで放射状に浮腫液が貯溜したもので，組織学的にはMüller細胞の細胞内浮腫であり¹²⁾，経過とともにMüller細胞が壊死，脱落し細胞外浮腫も起こると考えられており，慢性化すると中心窩にlamellar holeを形成して不可逆性変化を起し，中心視力を障害する¹⁾。

我々が今回対象とした疾患の他に，多くの眼内炎症，変性疾患などが合併症としてCMEを起こ

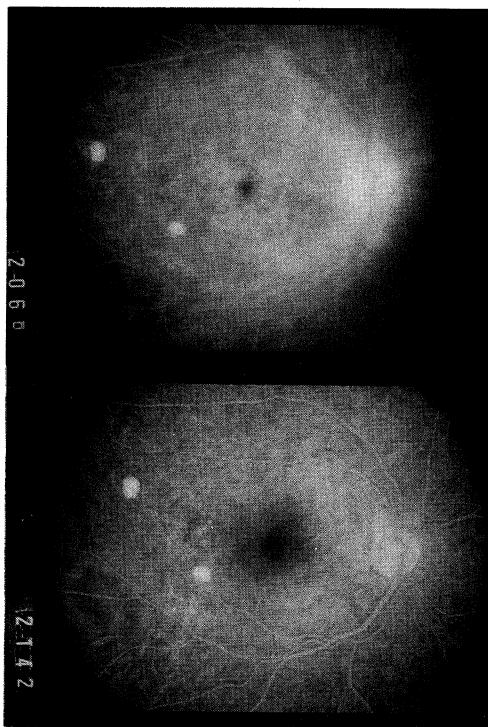


図5 眼内手術後症例(49歳男性)

上段:治療前,黄斑部に蛍光色素漏出—
視力0.15

下段:治療6カ月後,蛍光色素漏出消失—
視力1.2

すことが知られている²⁾。

CMEの成因については多くの仮説があるが、fluorescein angiographyにてfluorescein分子の黄斑部近傍の毛細血管より血管外腔への漏出が認められることより、種々の原因による網膜毛細血管内皮細胞のtight junction(inner blood-retinal barrier)の破綻が考えられる¹³⁾。

RVO(CRVO, BRVO)では閉塞部位よりの漏出があり、閉塞に伴う虚血による影響で網膜毛細血管内皮細胞の障害が起これと考えられるし、糖尿病では毛細血管壁の変化を伴っていることはよく知られている。更に糖尿病では、網膜色素上皮細胞よりの漏出、即ちouter blood-retinal barrierの機能障害も関与していることが示唆されている¹³⁾¹⁴⁾。

最近この血液網膜関門の破壊を起こす化学伝達物質としてPGsの関与の可能性が示唆されてい

る³⁾。水晶体摘出による無水晶体眼で眼内液中にPGsが貯溜し更に無水晶体眼やレンズ挿入の偽水晶体眼組織でPGsの能動輸送の失調が関与していることが示唆されている。

水晶体摘出などの眼内手術やエビネフリンで内因性PGsが合成され術後の炎症やCMEの原因となるが、通常は一過性であり、遷延化するのはい硝子体腔よりの能動輸送機能の低下が主要因となってPGsが硝子体中を拡散して網膜血管の透過性抗進(血管網膜関門の破壊)を起こすことによりCMEが慢性化すると考えられる。また抗プロスタグランジン剤が眼内手術後に発生するCMEに対して予防効果があることも報告されており⁴⁾⁵⁾、我々のECCE+IOL症例には全例に投与されている。しかし完成されたCMEに対しては現在有効な治療法がない。

CMEに対する治療法として最近Pfoffら⁷⁾が白内障摘出術または眼内レンズ挿入術後のCME 5症例に、小椋ら^{8)~10)}がRVOによるCME 5症例および糖尿病性黄斑浮腫11症例22眼にHBOを行い、その有効性を報告している。

Pfoffら⁷⁾は眼内手術後7~11カ月間で視力0.5以下の5症例を対象とし、2.2ATA酸素、1.5時間のHBOを1日2回7日間、続いて2時間のHBOを1日1回14日間施行し、全例で4段階以上の視力改善を報告している。

小椋ら⁸⁾⁹⁾は発症後3.5~20カ月のBRVO 5症例に対し2.0ATA酸素1時間のHBOを1日2回14日間行い、続いて症例により1日1回7日間のHBOを継続した結果、全例に視力および静的視野域値の改善が認められたとし、HBO治療後も視機能は良好であったと報告している。

我々が行ったHBOは2.0ATA1時間で1日1回、20回前後と治療回数は少ないものの、眼内手術後では全例に有効で、HBO終了後も視力は更に改善している。CRVOを含むRVOではHBO終了後には56%の有効率であったが、経過観察中にBRVO 1症例を除き全例に有効であった。

糖尿病性黄斑浮腫に対しては小椋ら¹⁰⁾は11症例22眼を対象とし68%に2段階以上の視力改善を、76%に静的視野域値の改善を得ており、HBO終了後も視力はやや低下する傾向にあるものの良好であったと報告しているが、我々の症例では

HBO 終了直後には75%に有効であったが最終視力での有効率は33%に低下した。

眼内手術やRVOに比べ糖尿病性黄斑浮腫でHBOの有効性が少ないのは、DRでは本質的に網膜全体のmicroangiopathyを基調として広汎な血液網膜関門の破壊があり、全身性疾患として高血圧症、腎機能低下などの合併症を伴っていることが関与していると考えられる。更にouter blood-retinal barrierとしての細胞色素上皮の機能障害の関与も考えられ、DRに合併したCMEに対するHBOに関してはHBO開始時期、HBO回数、更に併用薬剤も含めて再検討の必要があろう。

CMEの発生機序について詳細が不明である現在、CMEに対するHBOの視機能改善の機序についても推察の域をでないが、HBOの作用機序より考えて①高分圧酸素による網膜血管収縮の結果、血管外漏出が減少すること、②高気圧酸素下での脈絡膜血流よりの酸素供給の増加の効果が推察される。

従来眼科領域でのHBO適応疾患として網膜動脈閉塞症などの急性虚血性眼疾患などが上げられ、臨床的に応用されているが¹⁵⁾、その理論的根拠はDollaryら¹⁶⁾の報告である。

網膜血管を閉鎖させた場合の脈絡膜からの酸素供給は空気吸入時は網膜60 μ mの深さまでであるが、1 ATA酸素では140 μ m、2.36ATA酸素下では260 μ mの深さまでとほぼ全網膜におよぶとされている。CMEの場合は高気圧酸素下では血中酸素分圧の上昇により障害されている網膜血管が収縮することによる血管外漏出の減少、更に脈絡血管の収縮は少ないため網膜組織には主に脈絡血管より酸素が供給され、虚血による網膜細胞、特に視細胞の障害の改善や浮腫の軽減を来すと考えられる。

網膜血管収縮による血管外漏出の減少については、蛍光眼底造影上の改善と視機能改善が必ずしも一致せず又時期的にも平行しないことより主要因とは考えにくい⁹⁾¹⁰⁾。しかし視機能が主に依存する黄斑部光受容対の40%が正常であれば視機能は維持されること¹⁷⁾も考慮する必要がある。

血液網膜関門破綻の化学伝達物質としてのPGsの生合成に対するHBOの影響については今後の研究課題である。しかしPfoffらも指摘して

いるように前部ブドウ膜に対する外科的侵襲により生合成されたPGsのconduction pathwayとして硝子体センイと血管内皮細胞とのvitreo-retinal adhesionへの作用機序¹⁸⁾も考慮する必要がある。

ま と め

CRVO5症例、BRVO4症例、ECCE+IOL3症例およびDR7症例12眼に合併したCMEに対し高気圧酸素治療を施行した。HBO後の観察期間(1~9カ月)を含めるとRVOおよびECCE+IOLではBRVOの1症例を除き全例で2段階以上の視力改善がえられた。特にECCE+IOL症例ではHBO終了後も視力改善が継続した。これに対しDR症例ではHBO終了直後の有効率75%が観察期間中に33%に低下した。

完成されたCMEに対し有効な治療法のない現在、網膜静脈閉塞症、眼内手術後に合併するCMEに対しては、HBOは視機能改善に対し有効な治療法と考えられた。

【参 考 文 献】

- 1) Kanski, JJ: Acquired maculopathies; cystoid macular edema. In *Clinical Ophthalmology*, 2nd ed. Butterworths, London, 1989, pp 358
- 2) Yanoff M, Fine BS: Complications of intraocular surgery. In *Ocular Pathology; a text and atlas*. 3rd ed. J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1989, pp 110-112
- 3) 三宅謙作, 萱澤文男, 原 恵子ほか: 宿題報告2. 硝子体腔からの物質の能動輸送をめぐって. *日眼会誌* 92: 909-945, 1988
- 4) Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM et al: Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 89: 885-890, 1982
- 5) Miyake K: Indomethacin in the treatment of postoperative cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 (suppl): 554-568, 1984
- 6) Jampol LM, Sanders DR, Kraff MC: Prophylaxis and therapy of aphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 (suppl): 535-539, 1984
- 7) Pfoff DS, Thom SR: Preliminary report on the effect of hyperbaric oxygen on cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 13: 136-140, 1987
- 8) Ogura Y, Takahashi M, Ueno S et al: Hyper-

- baric oxygen treatment for chronic cystoid macular edema after branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 101:301-302, 1987
- 9) 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: 351-354, 1988
 - 10) 小椋祐一郎, 桐生純一, 高橋邦昌ほか: 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
 - 11) Jampol LM: Cystoid macular edema following cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 106: 894-895, 1988
 - 12) Fine BS, Brucker AJ: Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 92: 466-481, 1981
 - 13) Bird AC: Retinal edema. Introduction to the first international cystoid macular edema symposium. *Surv Ophthalmol* 28 (suppl): 433-436, 1984
 - 14) Bresnick GH: Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 90: 1301-1317, 1983
 - 15) 三宅養三: 急性虚血性眼疾患; 高気圧酸素治療の適応, 最新医学 41: 274-277, 1986
 - 16) Dollery CT, Bulpitt CJ, Kohner EM: Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions. *Invest Ophthalmol* 8: 588-594, 1969
 - 17) Frisén L, Frisén M: A simple relationship between the probability distribution of visual acuity and the density of retinal output channels. *Acta Ophthalmol* 54: 437-444, 1976
 - 18) Sebag J, Balazs EA: Pathogenesis of cystoid macular edema: An anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 28: 493-498, 1984