

【資料：文献紹介(網膜血管閉塞症 及び 糖尿病性網膜症)】

網膜動脈閉塞症，及び黄斑浮腫を伴った網膜静脈閉塞症， 糖尿病性網膜症などに対する高気圧酸素療法(HBO) ～国内外の主要な文献から～

井上 治¹⁾ 加治屋 志郎²⁾ 合志 清隆³⁾ 四ノ宮 成祥⁴⁾
 琉球大学医学部附属病院高気圧治療部¹⁾
 同 医学部眼科学教室²⁾
 同 医学部附属病院救急部³⁾
 防衛医科大学校分子生体制御学講座⁴⁾

近年，高血圧や糖尿病の増加と共に網膜血管閉塞症が増加しており，線溶療法や光凝固などが行われるが，視力の改善は満足できるものではなく，手術療法も報告されているが，侵襲は少なくない。網膜中心動脈閉塞症（central artery occlusion：CRAO）は急速に視力低下を来とし，失明に至ることもある救急的疾患で，本邦や欧州（European Conference of Hyperbaric Medicine；ECHM）では高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy；HBO）が適応とされて来たが，2008年に米国（Undersea Hyperbaric Medical Society；UHMS）でも適応疾患に認定された。ランダム化比較試験は行われていないが，国内外の比較試験や多数例報告などからCRAOにHBOを行った場合，視力の改善（2段階以上）が50～80%で得られ，HBOを行わない場合（30%前後）より有効率が高かった。網膜分枝動脈閉塞症（branch artery occlusion：BRAO）の多くは視力低下が軽度で，視野障害が問題となり，黄斑部に虚血が及ぶと高度な視力障害を来すこともあるが，HBOが視野，視力を改善し，黄斑部血行を保護するなどの効果が示されている。黄斑浮腫（macular edema）は，網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion：CRVO）や網膜分枝静脈閉塞症（branch vein occlusion：BRVO），糖尿病性網膜症（diabetic retinopathy：DR）などで合併し，HBOの直接効果は少ないとされるが，HBOは網膜虚血部における嫌気性代謝を好気化するが示されている。CRVOは，恒久的視力障害を来す難治性疾患であり，HBOは視力の回復に即効的効果があるが，視力の安定化にはHBOの反復や併用療法が必要と考えられている。BRVOは自然緩解する傾向があるが，HBOのさらなる有効性が示唆されている。糖尿病の蔓延と共にDRが増加し，短期的にはHBOにより視力の改善が得られるが，長期には増殖性DRへの進行が課題である。

キーワード 網膜動脈閉塞症，網膜静脈閉塞症，糖尿病性網膜症，黄斑浮腫，高気圧酸素療法

【Information】

Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO) for Ischemic Retinal Lesions – Retinal Artery Occlusion (RAO), Retinal Vein Occlusion (RVO) and Diabetic Retinopathy with or without Macular Edema –

Osamu Inoue, Shiro Kajiya, Kiyotaka Kohsi, Nariyoshi Shinomiya

keywords retinal artery occlusion, retinal vein occlusion, diabetic retinopathy, macular edema, hyperbaric oxygen therapy

本稿の目的と文献の選択

この文献集は資料として国内外の主要な文献を紹介し、基礎研究と臨床報告からHBO適応の正当性と限界を読み取ってもらうのが本稿の目的である。したがって著者による考察はあえて設けず、文献ごとに症例と方法、結果を要約し、総括を要旨として文頭に提示した。症例報告は治療経過からHBO適応が示唆されるものに限り取り上げた。本稿では、網膜の虚血性病変を網膜動脈閉塞症、及び黄斑浮腫を来す網膜静脈閉塞症と糖尿病性網膜症に分け、それぞれのHBO効果のメカニズム（機序）を基礎研究から、HBOによる治療成績を臨床報告から提示した。また自然経過や一般的治療による治療成績を代表的総説論文からまとめ、さらにHBOの副作用からHBOの安全性を示した。文献は、本学会（日本高気圧環境・潜水医学会）誌、UHMS (Undersea Hyperbaric Medical Society) 誌、及び関連誌、成書 (Textbook of Hyperbaric Medicine; Jain KK著, 2009年改訂版, Handbook on Hyperbaric Medicine. Mathieu D著, 2006年初版), データベース (PubMed, 医中誌, Medical Onlineなど) からHBOと関連し、貢献性が高いと思われる原著及び症例報告, up dateな総説論文を取り上げた。尚、基礎研究論文はサブタイトルごとに歴史的な順に並び、臨床報告論文は多数例報告と症例報告に分け, up dateな順に並べた。HBOに関する臨床論文では、地域特性がある場合に所属や所在地などを適宜、付記した。

I. 網膜中心動脈閉塞症 (central retinal artery occlusion; CRAO) 及び網膜分枝動脈閉塞症 (branch retinal artery occlusion; BRAO) に対する高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy; HBO)

網膜の血行障害に対する酸素 (O₂) 吸入とHBO効果のメカニズム

HBOは、虚血や低酸素状態に陥った組織や臓器を救済することが基礎および臨床研究から明らかにされ¹⁻⁵⁾、また脳や心筋など終動脈 (terminal artery) の虚血性病変においてもHBOの有効性が示されている⁶⁻⁹⁾。網膜は酸素消費量が最も多い器官で (13ml/

100g/min), 発生学的には脳組織に属する。網膜中心動脈は終動脈であるが脈絡膜動脈からも灌流され、HBO効果がより期待される器官である。無光覚で発症する場合の多くは眼動脈や内頸動脈の閉塞であり、脈絡膜動脈も遮断され、網膜の血行は無くなる。しかし、臨床例の多くは光覚以上で発症し、脈絡膜動脈からの血行が温存されることからHBO効果が期待できる。CRAOでは動脈の再疎通 (recanalization) が数日で起るが、網膜に障害が及ぶと視力の回復は困難で多くは不可逆的である。したがって、HBOは再疎通までの期間、網膜を庇護する意義があるとされている¹⁰⁻¹²⁾。

O₂吸入は、急性一酸化炭素中毒や減圧症などの治療において一定の効果が認められているが¹³⁻¹⁵⁾、HBOと比べ限定的であり、あくまでも応急処置 (first aid) として使用されている。網膜中心動脈が遮断された場合、空気呼吸下で網膜が可逆的に回復し得る限界は動物実験から100分と推定されており¹⁶⁾、網膜血行障害に対するO₂吸入には、一定の好ましい効果が認められている^{17, 18)}。しかし、動脈の収縮により黄斑部の血流量が減少し、また動静脈 (A-V) シャントにより毛細血管にはO₂が十分供給されず、大気圧下ではO₂濃度を上げて網膜最内層 (硝子体側の表面) の低酸素状態が残る¹⁹⁻²²⁾。一方、HBOでは黄斑部網膜表面 (光覚感受性細胞層) のO₂分圧が著増し、眼圧が低下して脈絡系からの循環を改善することが示されている²³⁻²⁷⁾ (表1)。

Hayrehら (1980年) は、網膜中心動脈 (Central Retinal Artery; CRA) の遮断により網膜が変性を免れ得る限界が100分であることを示した¹⁶⁾。赤毛ザル63眼を用い、網膜中心動脈 (CRA) を15~270分間、クランプ (遮断) した。眼底写真、蛍光眼底造影 (fluorescein fundus angiography; FAG), 網膜電図 (electroretinography; ERG), 視覚誘発反応 (visual evoked response; VER) をCRAのクランプ前、直後、経時的に測定し、光顕と電顕で組織像を検討した。網膜は、CRA遮断105分で不可逆的に障害されたが、97分では可逆的に回復し、100分までの虚血に耐えられた。VERにおいてCRAを90分遮断した6眼では回復に1~3.5時間要し、97~98分遮断した8

眼では4時間を要したが、遮断102分では4眼中2眼で回復せず、105分では6眼中4眼が回復せず、135分6眼と270分5眼では全眼回復しなかった。22週までの観察では、CRAを105分以上遮断した場合、網膜と視神経円盤の萎縮を認め、網膜血管は細くなっていた。

Patzら(1955年)は、ラットの網膜中心動静脈(CRAV)を遮断し、直後からインキュベーター内(100% O₂)で18時間以上飼育すると網膜の変性が防げることを組織学的に示した¹⁷⁾。また、ラット72匹をエーテル麻酔し、左眼のCRAVを凝固・結紮した。これを半数ずつ実験群と対照群に分け、前者は5分以内にインキュベーター(95% O₂)に入れ、8日間の飼育では酸素中毒を避けるため48時間以降、隔日に空気環境(air break)とした。経時的(2時間、4時間、

12時間、18時間、48時間、8日間)に屠殺し、両眼を組織学的に観察した。2~18時間のO₂吸入では、治療時間が短い程、網膜内層の浮腫と凝固壊死、神経節細胞の変性や二極化(bipolar)などが認められた。48時間および8日間のO₂吸入では網膜内層の組織像は同個体の右眼(非実験側)と同様の所見であった。

Landersら(1978年)は、網膜動脈が閉塞されると網膜は脈絡系で灌流されることを赤毛ザルとネコで示した¹⁸⁾。赤毛ザルを全身麻酔下に、O₂感知針を硝子体に刺入し、網膜表面に隣接させた。血管クランプ(retinal artery blocker probe)で網膜動脈の血流を各所で遮断し、また眼圧を高めることで脈絡系血行を間欠的に遮断した。吸入O₂濃度を20~100%とし、100% O₂吸入では、網膜血行の遮断後、網膜表面は直ちに回復したが、眼圧を85mmHgに上げると回復

表1 網膜血行障害に対するO₂療法及びHBOの基礎研究

著者 / 年	実験目的 / 方法	対象	評価方法	結果
Hayreh 1980	CRA 遮断 20% O ₂ 網膜生存時間	サル	眼底写真, 光顕/電顕 FAG, ERG, VER	97分で可逆的に回復 105分で不可逆的
Patz 1955	CRA 遮断 100% O ₂ 下飼育	ラット	組織像	2~12時間で網膜変性 18時間以上で回復
Landers 1978	CRA 遮断, O ₂ 吸入 高眼圧で脈絡血行遮断	サル ネコ	網膜O ₂ 感知針 ERG, VER	100% O ₂ で回復 高眼圧で回復せず
Fallon 1985	高/低濃度のO ₂ 吸入 黄斑部血流量	ヒト	BFEPで測定 血管径の画像解析	低O ₂ 下: 血流, 血管径増加 高O ₂ 下: 血流, 血管径減少
Riva 1986	100% O ₂ 吸入 網膜血流量	ブタ	O ₂ センサー針 ドップラー血流速計	A-Vシャントの存在 網膜O ₂ 分圧の上昇少ない
Yuら 2007	CRA 遮断, O ₂ 吸入 網膜酸素消費量	ラット	O ₂ センサー針 8層算術法	網膜最内層の 低酸素症残る
Hague 1988	100% O ₂ 吸入 網膜血管の収縮	ヒト	眼底鏡撮影 画像解析	細動脈15.3%収縮 細静脈21.8%収縮
Carlisle 1964	HBO 1, 2, 3 ATA 用手的眼圧	ヒト	視力維持時間	O ₂ 吸入で若干延長 高圧ほど視力維持
Vuceticら 2004	HBO (2.5 ATA) 網膜血管の収縮	ヒト	眼底鏡 口径測定	細動脈は平均9.6%収縮 細静脈は平均20.6%収縮
Jampol 1987	HBO (2.0 ATA) O ₂ 吸入,	サル	硝子体内プローベ 微量サンプル	HBO: 網膜近傍が上昇 O ₂ : 角膜, 前房のみ上昇
Gallin-Cohen 1980	HBO (3.0 ATA) O ₂ 吸入	ヒト ウサギ	眼圧計 強膜強度	眼圧の軽度低下 (mmHg) HBO平均2.1, O ₂ 平均2.5
Yotsukura 1993	HBO (2.0 ATA)	ヒト	ERG α , β 波の測定	網膜最内層の血行を評価 β/α 波比, 平均2.1改善

しなかった。またERGとVERをネコで測定し、20% O₂吸入では、眼圧を上げるといづれも反応が無くなったが、100% O₂吸入ではこれらは直ちに回復した。

Fallonら(1985年)は、O₂吸入で黄斑部の血流量が減少することを示した¹⁹⁾。健康なボランティア7人(男性5人、女性2人、25~38歳)における黄斑部の血流量を高いし低濃度のO₂吸入下に測定した。正常な呼吸下で(過呼吸や低換気の無い状態)血中CO₂を一定にした。黄斑部血流量はblue field entopic phenomenon (BFEP) すなわち毛細血管内の白血球の流速から測定し、血管径はコンピューターシステムで計測した。低O₂下(吸入O₂濃度10.5%, SpO₂ 80%, PaO₂ 45mmHg)では、血流量は38%増加し、網膜動脈径は8.2%, 網膜静脈径は7.4%増加した。一方、高O₂下(吸入O₂濃度60%, SpO₂ 100%, PaO₂ 375mmHg)では、血流量は36%減少し、網膜動脈径は5.6%, 網膜静脈径は10%減少した。

Rivaら(1986年)は、O₂吸入では網膜内O₂分圧はA-Vシャントにより調節され、網膜の毛細血管にはO₂がむしろ十分供給されないことを示した²⁰⁾。小ブタを全麻・人工呼吸下で100% O₂吸入させ、網膜血流をO₂センサー針とレーザードップラー血流速度計で計測した。網膜に隣接した血管内O₂分圧の増加はわずかであったが、網膜動脈の周囲では酸素分圧が著増した。動脈壁から50 μm以内では酸素分圧の増加が動脈の血流量低下より先行し、静脈のO₂分圧が増加し、シャントにより網膜内O₂分圧が調節されていた。

Yuら(2005年)は、網膜動脈の遮断後、吸入O₂濃度を上げても網膜最内層の低酸素状態が残ることを示した²¹⁾。ラットの網膜動脈をレーザーで凝固し、閉塞した。酸素センサー針で網膜酸素消費量を網膜の8層で測定した。網膜内の酸素分布は脈絡系に依存し、空気呼吸下では脈絡系からの酸素供給はphotoreceptor inner segments(光受容体網膜内層)を維持し、残りの酸素はouter plexiform layer(外網状層)で消費された。網膜内層の酸素消費量は外層の約4倍で、吸入酸素量の増加(~100% O₂)は網膜内層の低酸素症を緩和したが、最内層の網膜では低酸素状態が残った。

Hagueら(1988年)は、100% O₂吸入により網膜

動脈と共に静脈系も収縮することを示した²²⁾。健康な11人(非喫煙者、23~34歳の男女)に鼻栓を付けてマウスピースから酸素を30分間吸入させ、広角眼底鏡で経時的に写真撮影した。血圧、脈拍、血管拡張作用に関係する終末呼気炭酸ガス(end tidal CO₂)をモニターし、指尖脈波計を見ながら拡張期血圧の中間点で撮影した。動脈は44カ所で測定し、37カ所が有意に反応し、静脈では49箇所を測定し、48カ所が有意に反応した。血管径は、コンピューター画像解析装置(Quantimet 800)で計測した。動脈血管の収縮度は、平均15.3±4.6%で、5~10分で最も収縮した。静脈血管の収縮度は、平均21.8±4.3%で、安定化するまで平均2.3分を要した。平均血圧は、実験(30分間)のストレスにより約80mmHgから約100mmHgまで徐々に上昇したが、血管径に及ぼす因子とはならなかった。終末呼気CO₂は、約3~6%の範囲で増減したが、血管径への影響はほとんど見られなかった。

Carlisleら(1964年)は、健康なボランティア3人に用手的に眼球を圧迫させて眼圧を上昇させ、網膜の虚血を引き起こし、視力が維持される時間を測定した²³⁾。大気圧下空気呼吸では3.9~4.3秒であったが、100% O₂吸入では若干延長した(5.2~6.1秒)。高気圧治療装置(チャンバー)内の2ATA、100% O₂では11.1~21.0秒、3ATA、100% O₂では27.7~35.6秒となり、HBOでは圧が高いほど視力が維持される時間が著明に延長した。

Vuceticら(2004年)は、HBO(2.5ATA)下ではO₂吸入と同程度の血管収縮が見られることを示した²⁴⁾。眼底鏡を用い、チャンバー内で被験者3人の網膜血管径をHBO毎に7回測定した。連続撮影し、視神経乳頭に近い細動脈と細静脈の口径の平均値とした。HBOでは網膜の細動脈が9.6±0.3%、細静脈が20.6±0.3%であり、大気圧空気下に比べ血管径が減少した。

Jampol(1987年)は、HBO(2.0ATA)では黄斑部表面のO₂分圧が著増するが、O₂吸入ではほとんど変化がないことを示した²⁵⁾。カニクイザル2匹(No.1, No.2)を用い、角膜からプローベ(O₂センサー針)を硝子体に刺入し、黄斑部表面から1mm以内に留置、硝子体を少量採取してO₂濃度を測定した(日を変え

て3回穿刺)。O₂分圧は、空気呼吸で、No.1が55~80mmHg (平均65), No.2が45~55mmHg (平均50)であったが、O₂テント(100% O₂吸入)ではNo.1は若干減少(40~70mmHg, 平均56)し、No.2は若干増加(60~65mmHg, 平均61)した。HBO(2.0ATA)ではNo.1は2倍以上(80~210mmHg, 平均125), No.2も2倍以上(120~160mmHg, 平均135)に著増した(図より引用)。

Gallin-Cohenら(1980年)は、HBOでは眼圧はO₂吸入と同程度に低下し、脈絡系からの循環を改善することを示した²⁶⁾。被験者14人にHBO(3.0ATA)を行い、0.5ATA加圧毎にチャンバー内で眼圧などを計測した。大気圧下(1.0ATA)では15.3±2.1mmHgの眼圧が3.0ATAで12.3±1.7mmHgまで低下した(p<0.001)。また大気圧下で100% O₂をHBOに要した時間、吸入させた場合、14.8mmHg±2.8の眼圧が12.7mmHg±3.0に低下した(p<0.001)。ウサギ(7匹)におけるHBO下の動脈血ガス分析では、O₂分圧は著増したが、血管拡張作用に関係するCO₂分圧に変化はなかった。

Yotsukuraら(1993年)は、CRAOにおけるERGは、網膜最内層の血行障害をよく反映し、HBO後の視力予後の指標となることを示した²⁷⁾。CRAOで発症(6時間~6日)した15人にHBO(2.0ATA)の治療前後にERG(20分間の暗所適応後、xenon lamp 40Jを一回flash)を測定し、健側を対照眼とした。治療前ではα波は患側と健側で差は無く、β波は患側で著明に弱化していた。治療前のβ/α比は、患側平均0.73±0.04、健側平均1.08±0.03であった。HBO後、視力が改善した8眼ではβ/α比が平均0.83±0.03であったが、視力が改善しなかった7眼ではβ/α比が平均0.62±0.05であった(p<0.01)。

国外の臨床報告論文

Beiranらは発症後8時間以内の網膜動脈閉塞症(retinal artery occlusion:RAO)72眼(CRAO 60眼, BRAO 12眼)に比較試験(matched control)を行い、2段階以上の視力改善がHBO群で83%で得られたが、一般的治療群では30%であった²⁸⁾。Aisenbreyらは発症後12時間以内のRAO 32眼(CRAO 16眼, BRAO

16眼)にCRAOとBRAOに分けて比較試験を行い²⁹⁾、いずれもHBO群で治療成績が良好であった。またWeinbergerらはCRAO 40眼¹²⁾、HerzogらはCRAO 19眼にHBOを行い³⁰⁾、HBOを行ったCRAOでは2段階以上の視力の改善が60%以上に得られた。大気圧下O₂療法であるが、AusburgerらはCRAO 34眼にカルボゲン(carbogen; 95% O₂, 5% CO₂)を間欠的に吸入させ、2段階以上の視力改善が51.5%で得られたが、カルボゲンによる一日の酸素吸入量はHBO(3.0ATA, 60分あるいは2.4ATA, 75分)1回に相当していた³¹⁾(表2)。

Beiranら(2001年, Israeli Naval Hyperbaric Institute)は、発症後8時間以内に治療を開始したCRAO及びBRAOに限り、比較試験(matched control)でHBO効果を評価した²⁸⁾。HBO群は35眼(内6眼がBRAO, 平均69歳, 女性14例, 高血圧63%, 糖尿病17%)で、2.8ATA, 90分を一日2回, 3日間、以降、一日1回を視力が安定化するまで行った。非HBO群は37眼(内6眼がBRAO, 平均56歳, 女性18例, 高血圧35%, 糖尿病13%)であった。両群では、眼球マッサージ, 球後ブロック, チモロール点眼(Timolol), ダイアモックス(acetazolamide)投与などが行われた。初診時視力は、HBO群は平均0.1025(0~1.0), 非HBO群は平均0.0851(0~0.71)で(n.s), 退院時視力は、HBO群は平均0.2981(0~1.0), 非HBO群は平均0.1308(0~1.0)であった(p<0.03)。非HBO群の全例, HBO群の無効例では、発症後12~36時間でcherry red spotが出現した。HBO群の29例(82.9%)で視力が改善(Snellen表の2段階以上)したが、非HBO群は11例(29.7%)のみ改善した(p<0.00001)。

Aisenbreyら(2000年, Keoln Universityclinic)は、発症後4~12時間のRAO 32眼からHBOの有効性を比較試験で報告した²⁹⁾。HBOを行った18例は、CRAO 8眼(logMAR 0.001~0.16), BRAO 10眼(logMAR 0.025~0.63)で、女性13例, CRAOは平均72歳, BRAOは平均65歳であった。HBO(2.4ATA, 30分, 初日3回, 2~3日目2回, 4日目1回)を行い、HBOが行えなかった(肺気腫や肺嚢腫, 鼓膜切開を拒否, 閉所恐怖症など)のCRAO 8眼, BRAO

6眼を対照とした。いずれも眼球マッサージ、前房穿刺 (paracentesis)、ダイアモックス静注などの一般的な治療を行った。治療後3ヶ月における2段階以上の視力改善は、HBO群のCRAOでは4眼 (50%) で、BRAOでは10眼 (100%) であったが、対照のCRAOでは3眼 (37.5%)、BRAOでは3眼 (50%) に留まった。

Weinbergerら (2006年, RWTH Aachen University, Germany) は、動脈炎症候群 (後述) を除いたCRAO 40眼で、発症12時間以内、無光覚2眼、光覚弁9眼、手動弁18眼、指数弁2眼、0.02~0.16の9眼であった。2.4ATA, 90分を初日3回、2~3日目2回行った¹²⁾。2段階以上の視力改善が24眼 (60%) で得られ、無光覚から手動弁に改善した2眼を含め、指数弁以下であった31眼中20眼が2段階以上改善し、6眼 (15%; 初診時、指数弁以下3眼を含む) は読書可能な視力 (reading vision; 0.5) まで回復した (図より引用)。

Herzogら (1992年, Long Beach Memorial Medical Center, California) は、過去8年間のCRAO 17例19眼 (2眼は再発性)、32~91歳 (平均

68歳)、女性9例にHBOを行った³⁰⁾。一般的治療に加えて球後ブロック、高眼圧には前房穿刺を行った。HBOは2.0ATA, 105分 (air break 5分) を一日3回、3~4日間行ったが、症状の改善が見られない場合は、1.5ATA, 180分 (air break 5分/30分) を追加した。視力指数 (VAI) すなわち無光覚~視力1.0の13段階を設定した。発症後8時間以内6眼、8~24時間5眼、24時間以上8眼に分けて検討した。8時間以内群は、初診時平均5.0が退院時平均11.3に改善し、8~24時間群は平均3.0が平均6.0に、24時間以上群は平均1.8が平均3.6に改善した。8時間以内群は、8~24時間群 ($p=0.038$)、24時間以上群 ($p=0.0006$) と比べ有意に改善したが、発症後8時間以上の2群間に有意差はなかった。全症例では初診時3.2が退院時6.7に改善し、12例 (63%) で2段階以上の改善が得られた。

Ausburgerら (1980年, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA) は、CRAOにカルボゲン (95% O₂, 5% CO₂) 吸入を行い、HBOと同等の視力回復が得られた³¹⁾。HayrehのII型 (黄斑部

表2 網膜動脈閉塞症 (CRAO, BRAO) に対するHBO (国内外の報告)

著者, 年	対象	発症~受診	治療	2段上
Beiran 2001	CRAO 30眼, BRAO 6眼	~ 8 hr	2.8ATA 90分, 2回/初日	82.8%
	CRAO 32眼, BRAO 6眼	~ 8 hr	(一般的治療)	(29.7%)
Aisenbrey 2000	CRAO 8眼	4~12 hr	2.4ATA 90分, 3回/初日	50%
	CRAO 8眼		(一般的治療)	(37.5%)
Weinberger 2006	CRAO 40眼	~ 12 hr	2.4ATA 90分, 3回/初日	60%
Herzog 1992	CRAO 19眼	~ 24 hr 11眼	2.0ATA 105分, 3回/初日	63%
Inoue, Kajiya 2008	CRAO 67眼	~ 24 hr 42眼	2.8ATA 60分, 2回/日	53%
三宅 1997	CRAO & BRAO 123眼	~ 24 hr 9眼	3ATA 100分, 1回/日	45%
萩村 1994	CRAO 12眼	~20 hr 10眼	2.0ATA, 60分, 1回/日	50%
	CRAO 10眼	0.1以上6眼	(一般的治療)	(60%)
Yotsukura 1993	CRAO 15眼	~ 24hr 9眼	2.0ATA 60分, 1回/日	40%
大藪 1985	CRAO 4眼	~ 2日 2眼	2.0ATA 60分, 1回/日	50%
Ausburger 1980	CRAO 34眼	平均19 hr	(95% O ₂ , 3 hr/日)	(51.5%)
Weiss 2010	BRAO 4眼, 他1眼	1~12日	1.5ATA 60分, 1回/日	100%
Aisenbrey 2000	BRAO 10眼	4~12 hr	2.4ATA 90分, 3回/初日	100%
	BRAO 6眼		(一般的治療)	(50%)
Inoue, Kajiya 2008	BRAO 44眼	~ 24 hr 9眼	2.8ATA 60分, 2回/日	49%

を灌流する毛様網膜動脈が存在)を除いた32例(32~74歳,平均62歳,女性7例),34眼(2例は再発)で,受診時視力は無光覚~0.1で,発症後2.5時間から2週間,平均19時間であった。前房穿刺,眼球マッサージ,ダイアモックとアスピリン内服2週間に加えてカルボゲン吸入(一時間毎に10分間,就眠時は4時間毎)を48~72時間行った。3段階以上の視力改善は12眼(35%)で得られ,そのうち7眼は6段階以上あるいは0.5以上に改善した。発症後48時間以内に4眼で最大視力が得られたが,8眼ではそれ以降でも視力の改善が得られた。2段階以上の視力改善が17眼(51.5%)で得られた(表から換算)。9眼(26%)のみ視力の改善は得られなかった。

国内の臨床報告論文

CRAOにHBOを行った報告は, Inoue, Kajiyaらの67眼³²⁾, 萩村らの12眼³³⁾, Yotsukuraらの15眼²⁷⁾で, 視力障害の程度, 発症からHBOまでの期間, HBOの治療圧や回数などは異なっていたが, 2段階以上の視力改善が40~53%に得られた。Inoue, Kajiyaらは, 無光覚や光覚弁など高度の視力障害においても24時間以内にHBOを行った場合, 63%に2段階以上の視力改善が得られた。一方, 萩村らの比較試験においてCRAOに対する一般的治療群では発症時視力が0.1以上のみで視力が改善した。BRAO群としてHBOを行った報告は, Inoue, Kajiyaらの44眼のみで, 2段階以上の視力改善が49%に得られ, 中心暗点などの視野障害が45%で改善された³²⁾。CRAOとBRAOを区別せずにHBOを行った報告は, 三宅ら123眼³⁴⁾で, 2段階以上の視力改善が45%に得られた(表2)。

Inoue, Kajiyaら(2008年, 琉球大学)は, 過去20年間にHBOを行ったCRAOとBRAOの109例111眼を報告した³²⁾。HBO(2.8ATA, 60分)を一日2回, 一週間行い, 以降, 一日1回, 視力が安定化するまで平均13回行った。CRAOは65例, 67眼で, 平均63歳, 開頭術を受けた若年の3例を含んでいた。発症後, 5眼(7%)のみ9時間以内に, 37例(55%)が24時間以内にHBOが行われ, 全眼では2段階以上の改善が36例(53%)で得られた。無光覚と光覚弁11例中, 24時間以内にHBOを開始した7例(63%)で2段階

以上の視力改善が得られた。一方, 3日以上経過した手動弁以上の21眼においても12眼(57%)で2段階以上の改善が得られた。BRAOは44例44眼で, 平均59歳, 3例は眼手術後であった。無光覚1例, 光覚弁1例, 0.01~0.09など重度の視力低下例が27%と少なく, 発症24時間以内の受診は9眼(20%)のみで, 3日以降の受診は24眼(54%)と多かった。26眼(59%)に視野欠損や中心暗点を, 全眼中14例(32%)に黄斑浮腫を合併していた。22眼(49%)で2段階以上の視力改善が得られ, 20眼(45%)で視野障害が改善された。視力と視野, 視力と黄斑浮腫の改善は相関しなかったが, 視野と黄斑浮腫の改善はほぼ相関した(相関あり7眼, 相関なし3例)。

萩村ら(1994年, 群馬大学)は, CRAOの22例22眼, 45~84歳(平均65歳), 女性6例に対し比較試験を行い, 発症10日以降の受診例は除外した³³⁾。HBO(2.0ATA, 60分/日)を行った12眼は, 46~81歳(平均65歳), 内10眼は発症後3~20時間(平均9.2時間)で, 初診時視力が, 無光覚1眼, 手動~指数弁7眼, 0.01~0.04が4眼, 0.1以上3眼で, 2段階以上の改善が6眼(50%)で得られた。HBOを行わなかった10例は, 45~84歳(平均65歳), 発症後1~10日(平均4.9日)で, 初診時視力が, 無光覚1眼, 手動弁2眼, 0.01が1眼, 6眼は0.1~0.8(平均0.25)であった。いずれも初診時視力が0.1以上であった6眼(60%)でのみ2段階以上の改善が得られた。

Yotsukuraら(1993年, 千葉大学)は, CRAO 15眼を報告し²⁷⁾, 発症から治療開始まで6時間以内5眼, 6~24時間4眼, 1~3日4眼, 6日2眼で, 受診時, 光覚弁2眼, 手動弁6眼, 指数弁2眼, 視力0.01が5眼であった。眼球マッサージ, ウロキナーゼ静注(12~24万単位/日)に加え, HBO(2.0ATA, 60分)を行った。視力の改善が8眼に得られ, 2段階以上の改善が6眼(40%)で得られた(原著図より引用)。

三宅(1997年, 名古屋大学)は, 過去22年間にHBO(3ATA, 60分/日)を行ったCRAO及びBRAO 123眼について解析し, 2段階以上の視力改善が55眼(45%)に得られることを報告した³⁴⁾。その内訳は, 発症後24時間以内にHBOを行った22眼中9眼(40%), 1~3日後の29眼中15眼(51%), 4~7日後の27眼中

9眼(33%), 8~14日後の18眼中8眼(44%)であった。

網膜動脈閉塞症(CRAO及びBRAO)の自然経過と一般的治療

Hayrehらは、コホート研究からCRAOの自然経過を報告した³⁵⁾。黄斑部を灌流し、視力予後が良好な毛様網膜動脈(cilioretinal artery)の存在やステロイド投与が適応となる動脈炎の合併(後述)を除外すると、発症7日以内に受診した99眼中、38眼(38%)で視力が改善した(2段階以上などの改善度不明)。Brownら(1982年)らは、CRAO 77眼中66%が最終視力0.05以下となり、毛様網膜動脈が黄斑部を灌流していた18%のみが0.5以上になったと述べている³⁶⁾。Fraserら(2009年)は、Cochrane databaseからCRAOにおけるRCTは2論文のみで、pentoxifylline(抗凝固剤; 600mg/日)内服、あるいは眼球マッサージ(外部振動器)と血液希釈による治療であったが、いずれも視力改善に有意差が得られなかったと述べている³⁷⁾。Rosら(1989年)は、BRAO 187例では、ほぼ90%で最終視力が0.5以上になったが、一般的治療と自然経過との有意差は無かったと報告している³⁸⁾。

Hayrehら(2005年, University of Iowa, USA)は、FAGで毛様網膜動脈(後述)の有無を確認し、赤沈、CRPで動脈炎(後述)を鑑別し、治療は眼球マッサージ以外行わず、経過観察(0.2~3.5年, 平均1.1年)のみ行った³⁵⁾。CRAO 244例260眼(1973~2000年)を4型に分け、情報が不十分なものと診断が不確実なものは除外した。I型は非動脈炎性(non arteritic) CRAOで、動脈炎すなわち大動脈炎症候群、高安病などと言われる自己免疫疾患を除外した171眼(65.7%)、II型は同様に動脈炎を合併せず、毛様網膜動脈(cilioretinal artery)を有し黄斑部が灌流される35眼(13.4%)、III型は動脈炎を合併した13眼(5%)、IV型は予後良好とされる一過性の非動脈炎性の41眼(15.7%)であった。全260眼中、来診時の視力が0.5以下で、3ヶ月以上の経過で安定視力が観察できたのは174眼であった。この内、発症7日以内に受診した99眼中、38眼(38%)が改善した。また指数弁以下であった84眼に限ると、31眼(37%)が改善した。型別では、I型58眼中、改善13眼(22%)、II

型12眼中、改善8眼(67%)、III型3眼中、改善1眼(33%)、IV型11眼中、改善9眼(82%)であった。また視力障害が指数弁以上では15眼(0.05~0.4)中、7眼(46%)が改善した。発症8日以上で受診した75眼では、14眼(18%)のみが改善した。

Rosら(1989年, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA)は、BRAO 187例201眼に前房穿刺とアスピリン投与を行ったが、自然経過以上の視力の改善は得られなかった³⁸⁾。平均58歳(16~89歳)、男125例、女62例で、右93眼、左80眼、両側14眼で、視力は手動弁~1.3で、75%は0.5以上であった。平均6ヶ月以上(2~284週)経過観察し、視野障害を来した123例では101例(82%)で中心暗点が治癒した。初診時視力が高度であった24眼中5眼がdrop outしたが、177眼(88%, 記載通り)は0.5以上まで回復した。前房穿刺+アスピリン投与群65例、アスピリン投与群81例、無治療群41例に分けたが、群間で視力の回復に有意差は無かった。

II. 黄斑浮腫(macular edema)を伴った網膜中心静脈閉塞症(central retinal vein occlusion, CRVO)及び網膜分枝静脈閉塞症(branch retinal vein occlusion, BRVO)、糖尿病性網膜症(diabetic retinopathy, DR)などに対するHBO

黄斑浮腫の病態とHBO効果のメカニズム

HBOは、網膜の動脈系血行障害や高眼圧による脈絡系血行障害における網膜の低O₂状態を解消し、O₂吸入を凌駕するO₂分圧(溶解O₂)を網膜に賦与することが一連の基礎研究で明らかにされているが^{17~27)}(表1)、静脈性鬱血による網膜の低O₂状態も緩和し得る。すなわちHBOはO₂吸入のようにAVシャントによる網膜へのO₂運搬効率を損なうことなく、網膜毛細血管床や網膜の静脈系にも大量の溶解O₂が還流される^{20, 21)}。眼科領域ではないが、HBOはコンパートメント(筋区画)症候群や虚血再灌流障害(ischemic reperfusion injury)に対し、嫌気性から好気性代謝への転換、動脈の収縮による流入血液量の減少などから治療効果を発揮するが³⁹⁾、網膜の静脈性鬱血においても同様の作用機序が考えられる。HBOは黄斑

部の低酸素状態を解消し、即効的な視力改善に貢献するが黄斑浮腫には効果が少ないとする宮本ら⁴⁰⁾、Kiryuら⁴¹⁾の臨床分析がある。また、黄斑浮腫に有効とするダイアモックスとの相乗効果を示唆するMiyakeらの症例報告がある⁴²⁾。

宮本ら(1995年)は、HBOを行ったBRVO 27眼の視力予後から、黄斑浮腫に対するHBO効果は、血管からの漏出の抑制ではなく、虚血部における好気性代謝の賦活化(嫌気性代謝の解消)であることを示した⁴⁰⁾。毛細血管床の閉塞領域(中心窩から半径1乳頭径以内の黄斑)が25%未満では視力が19眼中11眼(58%)で2段階以上改善し、25%以上では8眼中1眼(12.5%)のみ改善した。一方、同領域内の蛍光漏出面積が50%未満では視力が13眼中6眼(46.1%)で2段階以上改善し、50%以上では14眼中5眼(35.7%)で改善したことから蛍光漏出の程度は視力予後に余り影響していなかった。

Kiryuら(1996年)は、光凝固(格子状光凝固; grid laser photocoagulation, 汎光凝固; panretinal photocoagulation)が行われたが視力や黄斑浮腫の改善が得られなかったBRVO 10眼とCRVO 2眼にHBO(2.0ATA, 60分。一日1回, 2~3週間)を行い、視力と黄斑浮腫に対する効果を検討した⁴¹⁾。2段階以上の視力が改善した10眼ではVitreous FluorophotometryによりBRB(blood-retinal barrier)の浸透性を測定したが、HBO前後で黄斑浮腫に有意な改善は見られなかった。

Miyakeら(1993年)は、50歳男性で、CRVOの黄斑浮腫に汎光凝固が行われたが視力は3ヶ月で0.1まで低下した症例を報告した⁴²⁾。HBO(2.0ATA, 60分+3.0ATA, 60分/日)を開始し、視力は2日目0.3, 8日目0.5, 14日目0.6まで改善したが、25日間のHBOで黄斑浮腫の改善はFAG上、見られなかった。2ヶ月後には0.2まで戻り、ダイアモックス(acetazolamide; 利尿/眼圧降下剤, 炭酸脱水素酵素阻害作用) 500mg/日の内服を開始し、7日目に視力は0.6まで改善し、蛍光眼底造影では黄斑浮腫の著明な吸収が認められたが、1ヶ月後には0.3まで低下した。58歳女性で、サルコイドーシスによるブドウ膜炎に合併した黄斑浮腫にステロイドが投与された

が無効で、視力は0.02まで低下した。ダイアモックス 500mg/日の内服を開始し、14日目には視力は0.3まで改善し、黄斑浮腫も消退したが、15ヶ月後には視力は0.03まで低下し、黄斑浮腫も再発した。HBO(同上)を開始し、3日目0.1, 5日目0.2, 10日目0.3まで改善したが、20日間のHBOでそれ以上の改善は無く、FAGでは黄斑浮腫の改善は見られなかった。HBOは視力改善のみに奏功し、ダイアモックスは視力と黄斑浮腫の改善に奏功したことから、作用機序が異なる両者の相乗効果が示唆された。

国外の臨床報告論文

Xuらは、網膜静脈閉塞症(RVO)において光凝固などの一般的治療に対しHBOの有効性を比較試験で示した⁴³⁾。多因性の黄斑浮腫に対しHBOを行ったPfoffら、Knottらの複数例の報告では、いずれも即効的に視力の改善が得られたが^{44, 45)}、KnottらはHBOを反復することにより、安定視力が得られた。Writeら、RoyらはHBOが著効した若年性と難治性CRVO各1例を報告した^{46, 47)}。SindelrovaはDRの25例に対しHBOの有効性を始めて報告した⁴⁸⁾。Jansenらは黄斑浮腫の厚さを測定し、DRなどでHBOの有効性を示した⁴⁹⁾。難治性DRでは、Averousらは高所順応(O₂運搬能の向上)により視力が改善した1例を、Nguyenらは24時間酸素吸入により視力と黄斑浮腫が改善したDR5例を報告したが、O₂療法などの効果と限界が示された^{50, 51)}(表3)。

Xuら(1991年)は、CRVO7眼、BRVO7眼(女性10例, 51~71歳, 平均59歳)にHBO(2.2ATA, 90分, 2回/日, 一週間。120分, 1回/日, 2~3週間)を行った⁴³⁾。経過観察は、1~11ヵ月(平均5.4ヵ月, 3ヵ月未満2例)で、安定した視力が2~6段階(平均3.6)得られた。HBO後3ヵ月まで観察できた11例ではいずれも2段階以上の視力改善が得られた。一方、黄斑浮腫はHBO後3ヵ月の蛍光眼底検査で改善が見られず、あるいは視力の改善が眼底所見の改善に先行していた。光凝固などの一般的治療を行った対照のCRVO 5眼、BRVO 7眼(女性6例, 44~62歳, 平均55歳)では、1~11ヵ月(平均4.7ヶ月)の経過観察で、視力の改善は-1~2段階(平均0.18)に留まった。

Pförrerら(1987年)は、白内障手術後7~11ヵ月を経過し、視力(分数視力を少数視力に換算)が0.5以上に改善しなかった嚢胞状黄斑浮腫5例5眼(女性3例, 57~72歳, 平均67歳)にHBO(2.2ATA, 90分, 2回/日, 一週間。120分1回/日, 2~3週間)を行った⁴⁴⁾。全眼, 14日以内に視力が2段階以上, 平均0.53(0.5→1.3, 0.4→0.8, 0.1→0.5, 0.28→0.8, 0.28→0.8)改善した。蛍光眼底造影では、黄斑浮腫は視神経円盤の横径では、HBO開始時1.5~2.5円盤径(平均1.85)であったが、HBO終了時1.0~1.75円盤径(平均1.4)、3ヵ月後0.75~2.0円盤径(平均1.4)となり、5眼中3眼が減少し、2眼は不変であった。

Krottら(2000年)は、黄斑浮腫が持続したCRVO及びBRVO5例7眼にHBO(2.4ATA, 90分)を10~30回(平均15回)行った⁴⁵⁾。15ヵ月の経過で、2~4段階(平均3.5)の視力改善が得られたが、黄斑浮腫は、CRVO 2眼で縮小し、DR 5眼では変化はなかった。63歳男性。Ⅱ型糖尿病による両眼の黄斑浮腫で、視力は右0.2, 左0.4に低下し、光凝固が行われたが1年後には右0.1, 左0.25まで低下した。HBOを2週間行い、右0.25, 左0.5に改善し、さらに左眼は0.63まで改善したが、黄斑浮腫は改善しなかった。76歳男性。20年来のⅡ型糖尿病で、視力は右眼0.2, 左眼0.25に低下していた。汎光凝固、血漿分離療法などが行われたが2年後には右眼0.1, 左眼0.2に低下した。HBOを2週間行い、右眼0.25, 左眼0.5まで改善したが、4週後には両眼0.1まで低下した。8週後に再度、HBOを2週間行い、右眼0.16, 左眼0.4に改善、安定化した。黄斑浮腫の変化は無かった。60歳男性。Ⅱ型糖尿病で右眼は黒内障で失明したが、左眼は視力0.16まで低下し、HBO2週間で0.4に改善した。2ヵ月後、黄斑部の虚血に対し光凝固が行われ、4ヵ月後、黄斑浮腫と網膜虚血に対し汎光凝固が行われ、さらに9ヵ月の経過で視力は安定化した。黄斑浮腫は変わらなかった。38歳男性。プロレーサー。4ヶ月前から右目の視力が低下し、受診時視力は0.32で、血液検査では軽度の高コレステロール血症のみで、CRVOの眼底所見であった。アスピリン投与と汎光凝固が行われたが、2ヵ月で視力は0.16に低下した。血漿希釈療法(isovolemic hemodilution)は

無効で、HBO2週間で視力は0.32まで改善し、さらに1週間追加し、0.5の安定視力が得られた。9ヵ月の経過で黄斑浮腫は中等度の改善が見られた。65歳女性。2週間前より左眼の視力低下を自覚していたが、急激な視力低下により緊急入院した。降圧剤を内服しており上室性不整脈が見られた。BRVOの所見で、黄斑浮腫と網膜出血を認めた。矯正視力は0.32で、ヘマトクリットは53%に増加していたが、血漿希釈療法は無効であった。HBOを2週間行い、視力は0.5に改善し、4ヵ月後さらにHBOを追加し0.63まで改善した。1年後も安定視力が得られ、黄斑浮腫は完全に消退していた。

Writeら(2007年)は、43歳のスポーツマンに急性発症した虚血型CRVOに対し、3ヵ月に渡りHBOを行い、視力の完全回復が得られた⁴⁶⁾。この2週間は激しい運動はしていなかったが、2日前、朝起きると左眼の視野中心部がぼやけていた。受診時視力は0.1(分数視力から換算)で、視野は正常、網膜出血と黄斑浮腫を認め、CRVOと診断した。HBO(2.4ATA, 90分/日)2回施行後、視力は0.66に改善した。自覚的にHBO直後に最も改善し、次のHBO直前まで徐々に視力が低下した。HBOは一日1回で30回行い、その後は週2~3回で計60回行った。視力は発症から3ヵ月間、0.5~0.8で増減し、7ヵ月後、1.0で安定化し、黄斑浮腫は消退した。

Royら(1989年)は、CRVOで右眼が既に失明し、左眼にもCRVOを来した54歳女性にHBOを反復し、視力と黄斑浮腫の改善が得られた⁴⁷⁾。ステロイド療法が行われたが視力は0.3(分数視力から換算)に低下し、光凝固を行ったが視力と黄斑浮腫の改善無く、5ヵ月後、視力は0.2に低下した。HBO(2.0ATA, 90分)を一日2回、20回行ったところ視力は0.5まで改善し、蛍光眼底造影及びVFP(vitreous fluorophotometry procedure)では黄斑部の漏出はほとんど消失した。しかし1ヵ月後には視力は0.3に低下し、漏出も出現した。HBOを再開し、視力は再び0.5まで改善し、蛍光眼底造影及びVFP所見も改善し、安定視力が得られた。

Sindelrova(1978年)は、DRのⅡ~Ⅳ型(進行度分類)25例にHBO(3.0ATA, 60分)を23回行った⁴⁸⁾。

9例は中耳炎などの合併症で中断したが、15例(60%)で視力が改善し、13例(52%)で眼底所見の改善が得られ、内2例では浸出液が消失した。3例では改善は得られなかった。

Jansenら(2004年)は、OCT(optical coherence tomography)で黄斑浮腫の厚さを計測し、HBOにより視力の回復と共に黄斑浮腫の改善が認められたII型糖尿病の2例を報告した⁴⁹⁾。57歳男性で、6ヶ月前より前増殖性網膜症と重度の嚢胞状黄斑浮腫を来とし、0.5の視力低下と異形態視(metamorphopsia)により読書不能であった。HBO(2.4ATA, 90分/日)を15回行い、開始早々から視力が1.0に改善し、8ヶ月後も視力は安定し、読書も可能であった。56歳男性では、原発性傍中心窩血管拡張症(idiopathic juxtafoveal retinal teleangiectasis)に嚢胞状黄斑浮腫を合併し、0.2の視力低下と傍中心暗点のため読書は不能であった。HBO開始3日後には視力が0.9まで改善し、15回まで行ったが7ヶ月の経過で再発はない。両者では異形態視は消失して読書可能となり、FAGとOCTによる黄斑浮腫の改善が確認された。

Averousら(2006年)は、57歳女性、I型糖尿病(IDDM) HbA1c 6%で、増殖性黄斑浮腫を併発し、汎光凝固、格子状光凝固、ステロイド全身投与、硝子体摘出術が行われたが、両眼の視力は0.2に低下した⁵⁰⁾。黄斑浮腫はOCT測定で、右眼640 μ m、左眼580 μ mであった。理由不詳であるが、ネパールに出かけ、3000mまでの標高を一ヶ月間トレッキングした。旅の終わり頃から視力の改善を自覚、帰国後、右眼0.4、左眼0.25に改善し、黄斑浮腫は右眼233 μ m、左眼305 μ mに減少していたが、HbA1cに変化は無く、高所順応によるヘモグロビン値の増加(O₂供給能の向上)によると考えられた。3ヶ月後、再び視力が右眼0.16、左眼0.06減少した。HBO(圧・時間記載なし)14回を一ヶ月間行ったところ、視力が右眼0.31、左眼0.12に改善し、黄斑浮腫も右眼233 μ m、左眼305 μ m(記載通り)に減少した。その後3年間、黄斑浮腫は再発とHBOによる緩解を繰り返している。

Nguyenら(2004年)は、黄斑浮腫を伴ったDR 5例9眼に、鼻孔チューブによるO₂吸入を行った⁵¹⁾。52～69歳(平均60歳)でII型糖尿病歴が4～13年(平均

9.2年)であった。いずれも光凝固が平均2.7回/眼、3ヶ月以前に行われ、1例を除いて無効であった。3ヶ月間、シャワーの時以外はO₂吸入(4リッター/分)し、1ヶ月ごとにタンクの消費量をチェックした。HbA1cレベルはほとんど変化しなかった。その結果、黄斑浮腫は、9眼全てで減少あるいは消失した。OCT計測では、窩部の厚み(foveolar thickness)は14～100%(平均43.5%)減少し、過窩部の厚み(excess foveolar thickness)は13～100%(平均42.1%)減少し、過黄斑容量(excess macular volume)は35～100%(平均54%)減少した(p=0.0077)。2段階以上の視力改善は3眼(33%)で、2段階に満たない改善が1眼であったが、5眼では視力の改善は得られなかった。

国内臨床報告論文

CRVOとBRVOに対するHBOは、Inoue, Kajiyaら³²⁾、宮本ら⁵²⁾、石田ら⁵³⁾、万代ら⁵⁴⁾により計269眼が報告され、視力の改善(2段階以上)が50%前後に得られたが、CRVOでは数ヶ月で視力が減少する難点があった。Inoue, Kajiyaらは2.8ATAが2.0～2.4ATAと比べ、より治療効果があることを示した³²⁾。DRに対するHBOでは、万代ら⁵⁴⁾、大藪ら⁵⁵⁾、湯佐ら⁵⁶⁾、西村ら⁵⁷⁾、佐々木ら⁵⁸⁾が計54眼を報告し、佐々木らを除いて視力や黄斑浮腫の改善、新生血管の細化などが得られたが、長期には視力は低下する傾向があった(表3)。

Inoue, Kajiyaら(2008年、琉球大学)は、CRVO 69例72眼、15～86歳(平均59歳)からHBOを2.8ATAで行った場合、一ヶ月後の視力が51%の症例で2段階改善したが、3ヶ月後の改善症例は22%に減少することを報告した³²⁾。線溶療法や光凝固などの通常治療に加えて、HBOを2.8ATA、60分、一日1回(2.8ATA群)31眼、及び2.0、2.4ATA60分、一日1回(2.0、2.4ATA群)27眼で行った。対照群は黄斑浮腫が無いか軽度でHBOを紹介されず、あるいは耳管通気不全などの16例であった。2.8ATA群は、黄斑浮腫96%、虚血型77%で、発症から1ヶ月以内に24例(80%)でHBOを開始し、平均16.2回行った。HBO前に硝子体摘出術、放射状視神経乳頭切開術(radial optic neurotomy (RON))などを行った12眼(38

%)を除外すると、HBO開始後1ヶ月で16例(51%)が2段階以上改善したが、3ヶ月では7例(22%)の改善にとどまった。2.0, 2.4ATA群は、黄斑浮腫100%、虚血型51%で、発症から1ヶ月以内に12例(46%)でHBOを開始し、平均18.8回行った。HBO前に手術を行った2眼(7%)を除外すると、HBO開始後1ヶ月で10例(37%)が2段階以上改善したが、3ヶ月では7例(25%)のみの改善にとどまった。対照群は、黄斑浮腫35%、虚血型78%で、発症から1ヶ月以内に13例(92%)で通常治療を開始した。HBO前に手術を行った3眼(21%)を除外すると、1ヶ月で2例(14%)のみ2段階以上改善し、3ヶ月で4例(28%)が改善した。

BRVO 26例27眼では、視力障害は軽度(0.1~0.4)で、HBO(2.0~2.8ATA, 60分)を一日1回、平均20回行い、直後は11眼(41%)、4ヶ月後は14眼(52%)で2段階以上の改善が得られた。また黄斑浮腫を23眼(89%)に合併していたが、その内15眼で黄斑

浮腫が改善し、10眼で視力が改善した(相関率70%)。

宮本, 小椋ら(1993年, 京都大学)は、CRVO 23眼とBRVO 56眼にHBO(2.0ATA, 60~90分)1日1~2回を平均16回行った⁵²⁾。CRVOでは、直後は10眼(44%)、3ヶ月後、16例中7例(44%)で2段階以上の視力改善が得られたが、6ヶ月以上では11例中1例(9%)のみ改善が維持された。BRVOでは、HBO直後、40眼(71%)で改善が得られ、3ヶ月後、35眼中22眼(63%)、6ヶ月以上では30眼中14眼(47%)の改善に減少した。

石田ら(1989年, 愛知医大)は、CRVO 2眼、BRVO 8眼にHBO(2.0ATA, 60分)を1日1回、10~20回(平均12回)行った⁵³⁾。CRVOは光覚弁と手動弁で、いずれも黄斑浮腫を伴い、視力の改善は得られなかったが、BRVOでは指数弁1眼が0.1まで改善し、0.1以上の視力だった7眼中3眼で2段階以上改善した。

表3 網膜静脈閉塞症(CRVO, BRVO)および糖尿病性網膜症(DR)に対するHBO(国内外の多数例報告)

著者 / 年	対象	治療	受診時	HBO直後~経過観察
Xu	CRVO 7眼	2.2ATA, 90分2回/日 1週	浮腫を100%に合併	視力改善:平均3.6段, 2~6
	BRVO 7眼	120分1回/日 2~3週		平均5.4ヶ月観察
1991	CRVO 5眼	(一般的治療)	(浮腫を100%に合併)	(視力改善:平均0.18段, -1~2
	BRVO 7眼			平均4.7ヶ月観察)
Pfoff 1987	白内障術後	2.2ATA, 90分2回/日 1週	視力平均0.31, 0.1~0.5	視力改善:平均0.84, 0.5~1.3
	黄斑浮腫5眼	120分1回/日 2~3週	浮腫100%	平均3ヶ月 浮腫改善60%
Inoue, Kajiya 2008	CRVO 72眼	2.8ATA, 60分1回/日, 31眼	虚血77%, 浮腫96%	2段階上: 51%→3ヶ月22%
		2.0, 2.4ATA, 60分1回/日, 27眼	虚血51%, 浮腫100%	2段階上: 37%→3ヶ月25%
		(一般的治療16眼)	(虚血78% 浮腫35%)	(2段階上: 14%→3ヶ月28%)
	BRVO 27眼	2.0~2.8ATA, 60分1回/日 平均20回	視力0.1~0.4 浮腫を89%に合併	2段階上41%→3ヶ月44% 浮腫改善55%
宮本 1993	CRVO 23眼	2.0ATA, 60~90分1~2回/日	浮腫を78%に合併	2段階上44%→3ヶ月44%→6ヶ月9%
	BRVO 56眼	平均16回		2段階上71%→3ヶ月63%→6ヶ月47%
石田 1989	CRVO 2眼	2.0ATA, 60分1回/日	光覚弁, 手動弁	視力改善なし
	BRVO 8眼	平均12回	指数弁, 0.1以上	2段階上50%
Sindlerova 1978	DR	3.0ATA, 60分/日	DR II~IV	視力改善60%
	50眼	平均20回		眼底所見改善52%
万代 1990	DR	2.0ATA, 60~90分	増殖型27%, 浮腫100%	2段階上67%→7ヶ月45%
	28眼	1~2回/日, 2~3週間		
大藪 1990	DR	2.0~2.8ATA, 90分	浮腫を100%に合併	2段階上38%→7ヶ月27%
	17眼	1回/日, 平均30回	平均0.27 (0.03~1.0)	硝子体出血1眼, 増殖型移行2眼
湯佐 1990	DR	2.0ATA, 60分1回/日	浮腫を100%に合併	2段階上75%→4ヶ月33%
	12眼	16~40回, 平均24回	平均0.34 (0.04~1.0)	視力悪化2例(DM腎症, 光凝固)
西村 1996	DR	2.0ATA, 60分1回/日	全眼1.2	3ヶ月後 全眼1.2
	3眼	25回	前増殖型, 汎光凝固前	浮腫減少3眼, 新生血管細化1眼
佐々木 1978	DR	2.0ATA, 60分, 週3, 6回	光覚弁2眼, 手動弁3眼	視力減少6眼, 不変8眼
	14眼	4~22回, 平均13回	0.1以下5眼, 0.15~0.5 4眼	眼圧低下4眼, 新生血管細化2眼

万代ら (1990年, 京都大学) は⁵⁴⁾, DR 14例28眼 (女性6例, 44～72歳, 平均58歳) を報告したが, 黄斑浮腫はfocal edema 11眼, diffuse edema 18眼で, 後者はcystoid edema 10眼を伴い (記載通り), 11～22ヶ月 (平均10.6ヶ月) 持続していた。HBOを2.0ATA, 60分, 1日2回あるいは2.0ATA, 90分, 1日1回, 2～3週間行った。HBO後に手術, 光凝固を行った場合はその時点を終視力とした。HBO直後では, 2段階以上の視力改善が28眼中19眼 (67.9%) に得られたが, 3～12ヶ月 (平均7.8ヶ月) の経過で, 24眼中11眼 (45.8%, 平均3.8段階) に減少した。視野 (閾値合計) では23眼中17眼 (73.9%) に100dB以上の改善が見られたが, 視力の改善と黄斑浮腫の型との相関はなかった。

大藪ら (1990年, 福岡大学) は, 汎光凝固で改善が得られず, 黄斑浮腫を伴ったDR 9例17眼に星状神経節ブロック (SGB) を併用してHBOを行った⁵⁵⁾。男4例, 女5例, I型糖尿病5例, II型糖尿病4例で, 単純型16眼, 増殖型1眼で, 視力は0.03～1.0 (平均0.27) であった。HBO (2.0～2.8ATA, 90分) 1日1回, 14～49回, 平均30回行った。SGBは8例の視力不良側に行った。HBO直後に10眼 (59%) で1段階以上の視力改善が得られ, 内4眼 (23%) は2段階以上の改善であった。経過観察では, 6眼で視力が低下し, 内1眼は硝子体出血, 2眼は増殖型に移行した。

湯佐ら (1990年, 琉球大学) は, DR 7例12眼にHBO (2.0ATA, 60分) を1日1回, 16～40回, 平均24回行った⁵⁶⁾。いずれも黄斑浮腫を伴い, 光凝固が行われ, 視力は, 0.04～1.0 (平均0.34) であった。HBO直後は, 2段階以上の視力改善が9眼 (75%) で得られたが, 1～11ヶ月 (平均4.4ヶ月) の経過で5眼の視力が低下し, 2段階以上の改善は4例 (33%) に減少した。

西村ら (1996年, 松山赤十字病院) は, 糖尿病歴が4～5年と短く, 光凝固が行われていないDR 2例3眼に対しHBO (2.0ATA, 60分) を1日1回, 計25回行った⁵⁷⁾。視力 (矯正) は, いずれも1.2であったが前増殖型網膜症であった。HBO後, 視力は変わらず, いずれも蛍光眼底造影では黄斑浮腫の減少が3眼で, 新生血管の細化が1眼で認められた。

佐々木ら (1978年, 北海道大学) は, DR 7例14眼を報告し, 視力は, 光覚弁2眼, 手動弁3眼, 0.1以下が5眼, 0.15～0.5が4眼であった⁵⁸⁾。HBO (2.0ATA, 60分, 1日1回) を週3回ないし6回行い, 3例にSGBを併用し, HBOは4～22回, 平均11.7回行った。8眼では視力に変化なく, 6眼では視力が徐々に低下したが, 2例4眼で眼圧が低下し, 1例2眼で新生血管の細化が見られた。

網膜静脈閉塞症 (CRVO及びBRVO) 及び糖尿病性網膜症 (DR) の自然経過と一般的治療

Hayrehら (1983年) は, 20年に及ぶ339例360眼の臨床経験から, CRVOを臨床像と予後が異なる2型に分けるべきことを提唱した⁵⁹⁾。非虚血型CRVOは, 静脈鬱滞性網膜症 (venous stasis retinopathy) とも呼ばれ, 眼底鏡およびFAGで全経過中, ほとんど網膜毛細血管の閉塞が見られないものである。虚血型CRVOは, 出血性網膜症 (haemorrhagic retinopathy) とも呼ばれ, 網膜のほぼ全域の毛細血管の閉塞が見られ, DRにも共通する所見で, 硝子体出血を反復し, 約半数が増殖性緑内障に進行し, 多くが失明に至る。360眼中78眼 (22%) が虚血型であり, 282眼 (78%) が非虚血型で, 過去4年毎の頻度も虚血型20～25%, 非虚血型75～80%であった。非虚血型の症状 (視力障害など) は軽度で, 非虚血型が虚血型となってから紹介される場合もあり, 非虚血型の頻度は78%より多く, また7%が後に虚血型に進行した。またHayrehら (2003年) は, 30年に及ぶ臨床経験から副腎皮質ステロイドは非虚血型CRVOに合併する黄斑浮腫に効果を認めたが, 線溶療法, 光凝固, 手術療法 (RON) などは自然経過に勝る治療法ではなく, むしろ眼底出血や周辺視野の悪化を来とし, 二次性の眼圧上昇を予防する効果は認められなかったと述べている⁶⁰⁾。現在, CRVOに有効と考えられる治療法は無く, t-PA (tissue plasminogen activator) による抗血栓療法の治験が行われ, 方法論などに問題があるとしているがHBOには触れていない。Quinlanら (1990年)⁶¹⁾, Haymoreら (2009年)⁶²⁾ の総説論文, CRVO研究班報告 (1993年)⁶³⁾ では, CRVOの自然経過は, 非虚血型でも視力が0.1以下

は予後不良で、虚血症に移行することも少なくないが、虚血症でも発症時0.1以上で黄斑浮腫などの合併症が無い場合は視力の改善が得られることもあるとしている。またHaymoreらは、BRVOの多くは予後良好であるが、視力0.1以下ではCRVOと同様に予後不良であるとしている⁶²⁾。CRVO, BRVO共にRCTが行われ、Mohamedら⁶⁴⁾、McIntoshら⁶⁵⁾のsystematic reviewが最近報告されているが、光凝固など一般的治療法の有効性(視力の改善など)は確立されていない。DRは、Tungらのコーホート調査では糖尿病の進行と長期化により予後不良であり⁶⁶⁾、LadasらはRCTを行ったが⁶⁷⁾、数少ない眼科的治療法の中で格子状光凝固のみ3年までDRの進行を予防する効果があったと報告している。

Mohamedら(2007年)のsystematic reviewでは、CRVOの治療に関するRCT17論文中4つが光凝固に関する論文であり、格子状光凝固は黄斑浮腫を伴ったCRVOの視力を改善しなかった⁶⁴⁾。汎光凝固も虹彩/隅角の血管新生を予防できなかったが、血管新生の進展を抑制する効果は認められた。血漿希釈療法ではRCT4論文で視力の改善に有効であったが、2論文では有意差は無く、1論文(外来患者を対象)では視力は悪化した。

McIntoshら(2007年)のsystematic reviewから、BRVOに対する治療はRCTの12論文中5つが光凝固に関する論文であり、黄斑部格子状光凝固は多施設共同試験とBRVO研究班報告で視力の改善に有効であったが、他2つのRCTでは有意差は得られなかった⁶⁵⁾。網膜周辺部光凝固(scatter retinal laser photocoagulation)はBRVO研究班報告によるRCTでも有意差が得られなかった。また硝子体内ステロイド注入(RCT 2つ)、血漿希釈(RCT 3つ)でも有効性は認められなかった。

Tungら(2006年)は、台北でII型(非インスリン依存性)糖尿病725人の眼底検査を数年間隔で1人2回以上行った⁶⁶⁾。DRの進行には、軽度非増殖性DRが平均4.05年、中等度非増殖性DRが平均4.18年、高度非増殖性DRが平均2.52年、増殖性DRが平均4.22年の期間がかかり、失明率は対照(非糖尿病例)に比べ、1年の経過で5.6%、5年で54.4%となり、平

均26.5年でほとんどが失明に至っていた。

Ladasら(1993年)は、DR 50眼42例にRCTを行い、格子状光凝固群では2年までの経過で対照群と有意差があったが、3年の経過で有意差が無くなったと報告している⁶⁷⁾。

Ⅲ. HBOの眼科的副作用

HBO(超高压, 長時間)でラットの網膜における酸素活性が低下することがUbelsらにより示され⁶⁸⁾、またHBO(3.0ATA)を3時間以上暴露すると視力低下や瞳孔の不正を来すことをBehnkeらはボランティアで報告した⁶⁹⁾。Andersonら、FeldeliusらはHBO30回あるいは40回で近視が出現するが可逆性であると述べ^{70, 71)}、PalmquistらはHBOを連日、2~19ヶ月間行った症例で白内障が高率に出現することを報告した⁷²⁾。Jackmanらは硝子体に医療用ガスが注入された場合、HBOの減圧時に眼圧が60mmHgまで上昇(rebound)することをウサギで示した⁷³⁾。

Ubelsら(1981年)は、摘出直後の網膜を組織培養し、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase活性を測定した⁶⁸⁾。対照は大気圧下(740mmHg)4時間の空気暴露を行い、HBOは5~15ATA(3800~11600mmHg)で4時間、酸素暴露し、魚、両生類、哺乳類それぞれの通常体温で活性値を測定した。ニジマスは14℃で暴露、カエルは22℃と37℃でHBO暴露したが、いずれも活性値は対照と変わらなかった。一方、ラットを37℃でHBO暴露すると活性は50~60%抑制された。哺乳類の網膜は酸素に対する抵抗性が少なかった。

Behnkeら(1935年)は⁶⁹⁾、健康なボランティア4人にHBOにおける安全性の限界を解明するため、HBO(3.0ATA, 100%酸素吸入)を4時間まで暴露し、バイタルサイン(意識レベル、血圧・心拍数、分時呼吸数・一回換気量など)と視力・視野、陰性残像出現時間(appearance time of a negative after image)を計測した。バイタルサイン及び視機能は、HBO 3時間まで正常範囲であったが、3時間を超えると急激な機能の喪失が起った。意識レベルや呼吸機能は保たれていたが、顔面蒼白と血圧の上昇(1人は血圧の変化なし)、めまい感、前胸部の圧迫感、手足のシビレ感が出現した。また瞳孔の散大と左右の瞳孔不同が認め

られたが対光反射と調節反応は保たれていた。視力は最大60%まで低下し、同時に陰性残像出現時間が50~100%延長し、2人では赤と緑が識別出来なかった。視野は求心性に半減あるいは最大10度の円周まで狭窄した。これらの異常所見は空気呼吸の開始後20~60分で回復した。

Andersonら(1978年)は、放射線性骨壊死(部位の記載なし)に対しHBO(2ATA, 120分)が一日1回、週6回、計40回行われた10例(51~69歳、平均59歳)にSnellen視力(diopter, D)を測定した⁷⁰⁾。HBO開始3日以内の視力は、平均-0.051(-1.06~+1.0)Dであったが、一連のHBO後は、平均-1.66(-3.00~-0.75)Dとなり近視が進行した。HBO後、近視は徐々に回復し、平均-0.23D(-1.00~+1.2, 図より引用)で測定誤差内であった。7例における角膜曲率測定では、平均43.54D(42.68~44.31)がHBO後、平均43.49D(42.81~44.31)となり、眼圧は、平均14.95mmHg(9~23)がHBO後、平均14.15mmHg(10~21)となり、いずれも有意差は無かった。5例ではHBO(40回)後の16週間後より(図より引用)HBO(40回)が再度行われた。3例中、白内障の1例は視力の変化は無かったが、2例では近視が進行し、内1例はHBO後20週間経過しても回復しなかった。

Feldeliusら(2002年)は、下顎骨の放射線性骨壊死に対しHBO(2.5ATA, 95分/日)週5回、計30回が行われ、17例(男12例、女5例、24~72歳、平均58歳)の屈折率を計測した⁷¹⁾。HBO開始時、裸眼視力が平均+1.0D(-1.5~0.0)から平均0.62D(-1.5~+1.87)減少し、近視が出現したが、矯正視力に変化はなかった。屈曲率のパラメーター(corneal curvature radius, anterior chamber depth, lens thickness, axial eye length)の有意な変化を認めなかった。

Palmquistら(1984年)は、長期HBO例では近視が進行し、白内障が高率に発生し得ることを報告した⁷²⁾。HBO(2.0~2.4ATA, 60分, 1日2回, 週7日)を150~850回(2~19ヶ月)行った末梢循環不全による足部潰瘍など25例(ASO21例, DM4例)、平均65.5歳で、抗酸化剤としてビタミンEを内服させた。HBO100回毎に眼科医2人で視力(Monoyer表)と屈曲

率(refraction; Donder主観表)を測定した。待機中の19例、平均69.1歳を対照としたが、レンズ混濁が無かった12例では一年間の経過で白内障の発生は無く、視力も0.3以上の低下は無かった。白内障は、スリットランプで混濁度を4段階に分けたが、レンズの黄褐色変化は混濁としなかった。HBO100回後、25例中23例は両眼同様に近視が発生し、最大3.0Dとなり、24例はHBO100~300回で最大となったが、1例では500回以上で近視は最大となった。HBO終了後、いずれも近視は回復傾向を示したが、11例では6ヶ月間、近視が回復しなかった。25人中15人はHBO前には透明なレンズが、混濁度1度5例、2度8例に進行した。レンズの黄褐色化は15例中10例で出現し、視力も最大3.0Dまで低下したが、混濁度とは一致しなかった。白内障は、7例中4例は6ヶ月以内に発生し、3例は1年以内に発生した。HBO終了後、視力と近視は回復傾向となったが、白内障の改善は乏しかった。唯一の若い症例(23歳)ではレンズの変化は見られなかった。

Jackmanら(1995年)は、網膜剥離に対し医療用ガスを硝子体に注入する治療法が行われているが、HBOやダイビング、高所移動などの減圧により眼圧が上昇し得ることを警告した⁷³⁾。ウサギ18匹を用い、左眼を対照とし、右眼にperfluoropropane 100%のバブル0.3mlを硝子体内に注入し、48時間放置すると60%の占拠率で安定化した。HBOを行わなかった2.0ATA, 30分, 減圧1フィート/分(2群; 4匹), 2.0ATA, 1分, 減圧1フィート/分(3群; 4匹), 2.0ATA, 1分, 減圧0.2フィート/分(4群; 2匹)で眼圧を経時的に測定した。2群では、眼圧は約20mmHgより加圧(1.0~2.0ATA)で減少し、高気圧下(30分)で0mmHgに保れたが、1フィート/分の浮上速度(33分間で大気圧まで減圧)で約60mmHgまで上昇した。3群では、眼圧は約20mmHgより加圧(1.0~2.0ATA)で0mmHgまで減少したが、同様に1フィート/分の浮上速度(33分間で大気圧まで減圧)で約60mmHgまで上昇した。4群では、眼圧は約20mmHgより加圧(1.0~2.0ATA)で0mmHgまで減少したが、0.2フィート/分の浮上速度(165分間で大気圧まで減圧)で約60mmHgまで上昇した。

IV. 本邦及び欧米における網膜血管閉塞症などに対するHBOの適応と保険適用

本邦では学会（日本高気圧環境・潜水医学会）の安全基準（2004年）によると網膜動脈閉塞症（網膜中心動脈及びその分枝閉塞を確認したもの）が救急的適応とされているが、網膜静脈閉塞症や糖尿病性網膜症は適応疾患に挙げられていない⁷⁴⁾。また診療点数早見表（旧称；保険診療点数表の解釈）によると網膜動脈閉塞症が救急的なものとして6000点（多人数用治療装置）あるいは5000点（一人用治療装置）／日が算定されており、発症7日以内に適用され、それ以降は一回200点の算定となる⁷⁵⁾。欧州の学会（European Committee for Hyperbaric Medicine：ECHM）では眼科的疾患としてType3（optional）の適応に総括されている⁷⁶⁾。米国の学会（Undersea and Hyperbaric Medical Society：UHMS）ではCRAOが第14項目の適応疾患として2008年に加えられたが、MedicareやMedicaidなどの保険適用には至っていない⁷⁷⁾。これを受けてButtlerら（2008年）は¹¹⁾、UHMS誌に総説論文を掲載し、従来のHBO適応であるガス壊疽、急性CO中毒、減圧症及び動脈性空気ガス塞栓、放射線障害、再建術後虚血性病変などが眼疾患においても適応とされ得ることを述べたが、眼固有疾患に対してもCRAOをHBOの適応とし、BRAO、CRVO、BRVO及び黄斑浮腫を伴う静脈性閉塞、術後炎症、内因性炎症性疾患、鎌状赤血球症における網膜剥離などを効果が期待され得る（beneficial）適応とした。またO₂吸入で視力が改善しない場合にHBOの救急的適応があるとし、HBOの副作用については、近視は治療範囲内の暴露では可逆的であり、白内障も高度にはならないが、近年の人工レンズ手術の発達によりHBOは眼科的適応の禁忌とはならないとしている。

文 献

- 1) Jain KK: Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain KK ed. Textbook of Hyperbaric Medicine. Arizona; Best Publishing Company, 2009; pp.10-19.
- 2) Jain KK: Hypoxia. *ibid* pp.38-45.
- 3) Ratzenhofer-Komenda B, Niinikoski J, Hamilton-Farell M, et al: Physiologic effects of hyperbaric oxygen on hemodynamics and microcirculation. In: Mathieu D ed. Handbook on Hyperbaric Medicine. The Netherland; Springer, 2006; pp15-159.
- 4) 榎原欣作: 高気圧酸素治療の生理学的基礎. 特集 高気圧酸素治療法: 臨床の現況. 最新医学 1986; 41: 225-229.
- 5) 太田保世: 高気圧酸素治療の功罪. 特集 高気圧酸素治療法—最近の進歩. 最新医学 1994; 49: 1220-1225.
- 6) 合志清隆, 横田晃, 梶原秀彦, 他: 虚血性脳血管障害に対する高気圧酸素療法の有効性と限界. 日本高気圧環境医学会雑誌 1989; 24: 65-73.
- 7) 榎原文作, 日比行雄, 城所仁, 他: 高気圧環境下における急性期心筋梗塞症の外科的治療法に関する実験的研究. 日本高気圧環境医学会雑誌 1972; 6: 91-92.
- 8) Kawamura M, Sakakibara K, Sakakibara B: Protective effect of hyperbaric oxygen for temporary ischemic myocardium. Macroscopic and histologic data. Cardiovasc Res 1976; 10: 599-604.
- 9) Ellestad MH, Hart GB: The use of hyperbaric oxygen in the treatment of acute myocardial infarction in animals and man. In: Kindwall EP, ed. Hyperbaric Medicine Practice. Arizona; Best Publishing Company, 1995; pp.657-659.
- 10) Buttler F, Murphy-Lavoie H, Jain KK: HBO therapy and ophthalmology. In: Jain KK ed. Textbook of Hyperbaric Medicine. Arizona; Best Publishing Company, 2009; pp.399-420.
- 11) Butler FK, Hagan C, Murphy-Lavoie H: Hyperbaric oxygen therapy and the eye. Undersea Hyperb Med 2008; 35: 333-385.
- 12) Weinberger A, Siekmann U: Acute ischemic ophthalmological disorders. In: Mathieu D ed. Handbook on Hyperbaric Medicine. Netherlands; Springer-Verlag, 2006; pp.527-535.
- 13) 井上治, 山本五十年, 合志清隆, 四ノ宮成祥, 久木田 一朗: 急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法 (HBO) —国内外の主要な文献から—. 日本高気圧環境・潜水医学会誌 2009; 44: 82-93.
- 14) 後藤与四之, 森田明紀, 横山元一, 他: 減圧直後の酸素呼吸による減圧症 予防効果について. 日本高気圧環境医学会雑誌 1976; 11: 31-32.
- 15) Longphere JM, Denoble PJ, Moon RE, et al: First aid normobaric oxygen for the treatment of

- recreational diving injuries. *Undersea Hyperb Med* 2007 ; 34 : 43-49.
- 16) Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA : Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 75-78.
- 17) Patz A : Oxygen inhalation in retinal arterial occlusion ; a preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1955 ; 40 : 789-95.
- 18) Landers MB : Retinal oxygenation via the choroidal circulation. *Tr Am Ophth Soc* 1978 ; 529-556.
- 19) Fallon TJ, Maxwell D, Kohner EM : Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entoptic phenomenon. *Ophthalmology* 1985 ; 92 : 701-705.
- 20) Riva CE, Pournaras CJ, Tsacopoulos M : Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol* 1986 ; 61 : 592-598.
- 21) Yu DY, Cringle SJ : Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res* 2005 ; 80 : 745-751.
- 22) Hague S, Hill DW, Crabtree A : The caliber changes of retinal vessels subject to prolonged hyperoxia. *Exp Eye Res* 1988 ; 47 : 87-96.
- 23) Carlisle R, Lanphier EH, Rahn H : Hyperbaric oxygen and persistence of vision in retinal ischemia. *J Appl Physiol* 1964 ; 19 : 914-918.
- 24) Vucetic M, Jensen PK, Jansen EC : Diameter variations of retinal blood vessels during and after treatment with hyperbaric oxygen. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 771-775.
- 25) Jampol LM, Orlin C, Cohen SB, et al : Hyperbaric and transcorneal delivery of oxygen to the rabbit and monkey anterior segment. *Arch Ophthalmol* 1987 ; 106 : 825-829.
- 26) Gallin-Cohen PF, Podos SM, Yablonski ME : Oxygen lowers intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980 ; 19 : 43-48.
- 27) Yotsukura J, Adachi-Usami E : Correlation of electroretinographic changes with visual prognosis in central retinal artery occlusion. *Ophthalmologica* 1993 ; 207 : 13-18.
- 28) Beiran I, Goldenberg I, Adir Y, et al : Early hyperbaric oxygen therapy for retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2001 ; 11 : 345-350.
- 29) Aisenbrey S, Krott R, Heller R, et al : Treatment of retinal occlusion with adjunctive hyperbaric oxygen. *Ophthalmologie* 2000 ; 97 : 461-467.
- 30) Herzog LM, Meyer GW, Carson S, et al : Central retinal artery occlusion treated with hyperbaric oxygen. *J Hyperb Med* 1992 ; 7 : 33-42.
- 31) Ausburger JJ, Magargal LE : Visual prognosis following treatment of acute central retinal obstruction. *Brit J Ophthalmol* 1980 ; 64 : 913-917.
- 32) Inoue O, Kajiya S, Yachimori R, Sawaguchi S : Hyperbaric oxygen therapy (HBO) for blinding vascular occlusions of the retina.—Experience of 204 cases (210 eyes) past 20 years—. In: Kawashima M, ed. *Proceedings of the 3rd Conference U.S. Japan Panel on Aerospace, Diving Physiology & Technology and Hyperbaric Medicine*. Tokyo ; Japanese Society of Hyperbaric and Undersea Medicine. 2009 ; pp195-198.
- 33) 萩村徳一, 岸章治, 飯田知弘 : 網膜中心動脈閉塞症の病型と視力予後. *臨床眼科* 1994 ; 48 : 715-719.
- 34) 三宅養三 : 末梢循環障害 (眼科領域). *日本高気圧環境医学会雑誌* 1997 ; 32 ; 75-81.
- 35) Hayreh SS, Zimmerman MB : Central retinal artery occlusion visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 140 : 376-91.
- 36) Brown GC, Magargal LE : Central retinal artery obstruction and visual acuity. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 14-9.
- 37) Fraser SG, Adams W : Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; 21 : CD001989.
- 38) Ros MA, Magargal LE, Uram M : Branch retinal-artery obstruction. a review of 201 eyes. *Ann Pphthalmol* 1989 ; 21 : 103-107.
- 39) Strauss MB : Crush injuries and skeletal muscle-compartment syndromes. In: Feldmeier JJ, ed. *The Hyperbaric Oxygen Committee Report : Indications and Results*, Kensington, MD ; Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. 2003 ; pp27-34.
- 40) 宮本秀樹, 小椋祐一郎, 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—蛍光眼底造影所見と視力予後—. *日本眼科学会雑誌* 1995 ; 99 : 220-225.
- 41) Kiryu J, Ogura Y : Hyperbaric oxygen treatment for macular edema in retinal vein occlusion. Relation to

- severity of retinal leakage. *Ophthalmologica* 1996; 210: 168-170.
- 42) Miyake Y, Awaya S, Takahashi H, et al: Hyperbaric oxygen and acetazolamide improve visual acuity in patients with cystoid macular edema by different mechanisms. *Am J Ophthalmol* 1993; 111: 1605-6.
- 43) Xu YN, Huang JG: Hyperbaric oxygen treatment for cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Zhonghua Yan Ke Za* 1991; 27: 216-8.
- 44) Pfoff DS, Thom SR: Preliminary report on the effect of hyperbaric oxygen on cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 1987; 13: 136-140.
- 45) Krott R, Heller R, Aisenbrey, et al: Adjunctive hyperbaric oxygenation in macular edema of vascular origin. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27: 195-204.
- 46) Write JK, Franklin B, Zant E: Clinical case report. Treatment of a central retinal vein occlusion with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34: 315-319.
- 47) Roy M, Bartow W, Ambrus J, et al: Retinal leakage in retinal vein occlusion; reduction after hyperbaric oxygen. *Ophthalmologica* 1989; 198: 78-83.
- 48) Sindlerova E: Diabetic retinopathy and its therapy using hyperbaric oxygenation. *Ceskoslovenska Oftalmologie* 1978; 34: 289-95.
- 49) Jansen EC, Nielsen NV: Promising visual improvement of cystoid macular oedema by hyperbaric oxygen therapy. *Act Ophth Scan* 2004; 485-486.
- 50) Averous K, Erginary A, Timsit J, et al: Resolution of diabetic macular oedema following high altitude exercise. *Act Ophth Scan* 2006; 830-831.
- 51) Nguyen QD, Shab SM, Anden EV, et al: Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: A pilot study. *Inv Ophth Vis Sci* 2004; 45: 617-624.
- 52) 宮本英樹, 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. *日本眼科学会雑誌* 1993; 97: 1065-1069.
- 53) 石田一成, 伊藤光枝, 鈴木照, 他: 類嚢胞黄斑部浮腫に対する高気圧酸素療法. *臨床眼科* 1989; 43: 1171-1174.
- 54) 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. *日本眼科紀要* 1990; 41: 580-583.
- 55) 大藪由布子, 安武哲朗, 林文彦, 他: 糖尿病性黄斑浮腫に対する高気圧酸素治療経験. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1990; 25: 211-214.
- 56) 佐佐木柝子, 長瀧重智, 新垣均, 他: 嚢胞様黄斑浮腫に対する高気圧酸素療法. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1990; 25: 183-190.
- 57) 西村幸英, 岡本紀夫, 五阿弥勝穰: 糖尿病黄斑浮腫に対する高気圧酸素療法. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1996; 31: 145-148.
- 58) 佐々木和郎, 福田実智, 尾谷静子, 他: 網膜症に対する高圧酸素療法と星状神経節ブロックの治療効果. *麻酔* 1978; 27: 170-176.
- 59) Hayreh SS: Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983; 90: 458-474.
- 60) Hayreh SS: Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2003; 217: 167-188.
- 61) Quinlan PM, Eiman MJ, Bhatt AK, et al: The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110: 118-23.
- 62) Haymore JG, Mejico LJ: Retinal vascular occlusion syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49: 63-79.
- 63) Central vein occlusion study group: Baseline and early natural history report - The central vein occlusion study. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 1087-95.
- 64) Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY: Interventions for central retinal vein occlusion. An evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114: 507-519.
- 65) McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY: Interventions for branch retinal vein occlusion. An evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007; 114: 835-846.
- 66) Tung TH, Shin hC, ChouP, et al: Ophthalmic Epidemiol. 2006; 13: 327-33.
- 67) Ladas ID, Theodosiadis GP: Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol*. 1993; 71: 393-7.
- 68) Ubels JL, Hoffert JR: Ocular oxygen toxicity. The effect of hyperbaric oxygen on retinal $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. *Exp Eye Res* 1981; 32: 77-84.
- 69) Behnke AR, Forbes HS, Motley EP: Circulatory and visual effects of oxygen at 3 atmospheres pressure. *Am J Physiol* 1935; 114: 436-442.
- 70) Anderson BJ. Hyperoxic myopia: *Tr Am Ophth*

- 1978 ; 126 : 116-124.
- 71) Feldelius HC, Jansen EC, Thorn J : Refractive change during hyperbaric oxygen therapy. A clinical trial including ultrasound ophthalmometry. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 ; 80 : 188-190.
- 72) Palmquist BM, Philipson BO, Barr PO : Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol* 1984 ; 68 : 113-117.
- 73) Jackman SV, Thompson JT : Effects of hyperbaric exposure on eyes with intraocular gas bubbles. *Retina* 1995 ; 15 : 160-166.
- 74) 高気圧酸素療法の安全基準：日本高気圧環境医学会雑誌 2004 ; 39 : 259-260.
- 75) 診療点数早見表 [医科] 2010年4月診療報酬改定準拠: 高気圧酸素治療 (J027) . 東京 ; 医学通信社. 2010 ; pp428.
- 76) 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine 2004 : European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) 2004 ; pp1-19. [http : //www.echm.org/documents/](http://www.echm.org/documents/)
- 77) The Hyperbaric Oxygen Committee Report : Indications and Results, In : Feldmeier JJ, ed. Kensington, MD ; Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. 2003 ; pp1-119. [http : //www.bayareahyperbarics.com/ articles.htm](http://www.bayareahyperbarics.com/articles.htm)