

●特集・血流障害と高気圧酸素治療

末梢循環障害（眼科領域）

三宅 養三*

キーワード：高圧酸素療法，虚血性網膜疾患，虚血性視神経症

Hyperbaric Oxygen Treatment in Ocular Circulatory Disturbance

Yozo Miyake*

*Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

Hyperbaric oxygen treatment (OHP) has been applied to several eye diseases with circulatory disturbance of the retina and/or optic nerve. Among them, OHP was effective in central retinal arterial occlusion ischemic optic neuropathy, chronic circulatory disturbance of the retina and macular edema. The results and the possible therapeutic mechanisms were discussed in each disorder.

Keywords: _____

Hyperbaric oxygen treatment
Ischemic retinal disease
Ischemic optic neuropathy

_____**はじめに**

中枢神経系の一端である網膜や視神経は虚血による酸素低下に極めて敏感に機能障害を起し虚血が続けば不可逆的な組織壊死を生ずる。網膜の細胞の中でも酸素低下に最も脆弱と考えられるのは神経節細胞であり，網膜動脈を完全に遮断した場合1時間以内に神経節細胞は不可逆的なダメージを受け失明すると言われる。

網膜・視神経疾患の多くに一次的，二次的に虚血による酸素低下が疾患の機能回復を遅らせている病態がみられる。高圧酸素療法（OHP）はこのような状態を速やかに改善しうることが期待されたが1972年に我々が¹⁾²⁾OHPを眼疾患の治療に応用するまでは全くのこの分野の研究はなされていなかった。その後徐々に眼疾患に対する適応が拡大されOHPの治療効果からその病態生理の解明のヒントが得られた疾患もみられる^{3)~11)}。現時点での眼血流障害疾患の適応とその作用機序について述べる。

I. 高気圧酸素下の網膜・視神経に対する酸素供給

ヒト網膜の酸素供給は2つの経路よりなされる。網膜は視細胞，双極細胞，神経節細胞の順に視覚情報が伝導されるが網膜外層に存在する視細胞の酸素供給は網膜の外側をとり囲む脈絡膜血行に依存し双極細胞と神経節細胞の存在する網膜中・内層は網膜内を走行する網膜中心動脈に依存する。これら脈絡膜毛細血管と網膜中心動脈はもと眼動脈から枝分かれをして形成され，網膜中心動脈の閉塞が生じても脈絡膜血行は閉塞しておらず，一方眼動脈が閉塞すれば網膜中心動脈も脈絡膜血行もいずれも血行閉塞が生ずることになる。

酸素吸入によって網膜への酸素供給はどのように変化するのだろうか。Hickamら¹²⁾は正常者が純酸素の吸入を行うと網膜静脈血のヘモグロビンの酸素飽和は空気下では55%であったものが82%に上昇するが代償的に血流量が空気吸入時の57

*名古屋大学医学部眼科

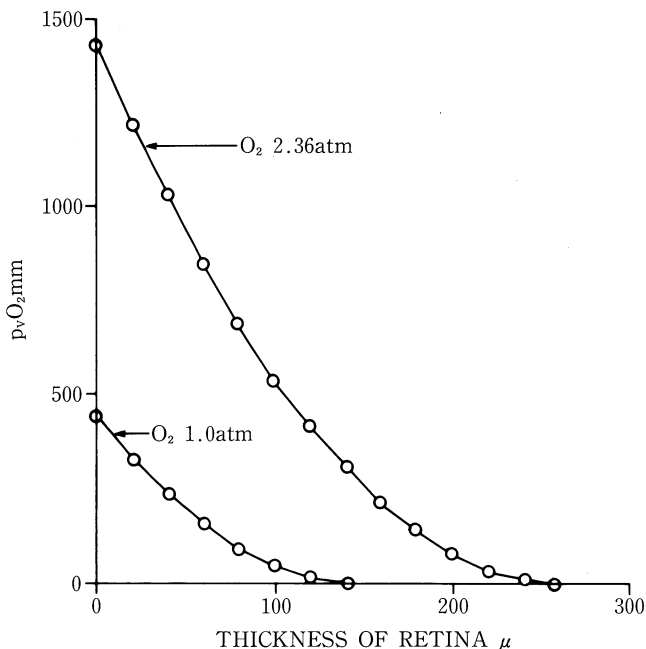


図1 網膜中心動脈を閉塞させた場合の脈絡膜血管からのみの網膜への酸素供給

縦軸は脈絡膜静脈酸素圧。横軸は網膜の厚さ(μ)。1気圧100%酸素吸入時には脈絡膜側から140 μ の深さまで供給され、2.36気圧になるとほぼ全網膜が脈絡膜側のみから酸素供給される。(Dolleryら¹³⁾, 1969)

%に下降するため酸素吸入をしても網膜血管による網膜の酸素供給はあまり増加しないことを示した¹⁾。一方これに対して脈絡膜毛細血管は比較的大きな直径を有し血流量が著しく多いのに動脈と静脈との酸素含有量の差が非常に少ない特徴を持つ。そのため酸素吸入により容易に酸素飽和状態となり酸素分圧は上昇し、網膜に対する酸素供給は単に視細胞レベルに止まらず、より網膜深層にまで達することになる。

図1にDolleryら¹³⁾の理論計算によるヒト網膜の酸素供給分布を示す。空気下では脈絡膜血管からの酸素供給は網膜外層のみに止まり脈絡膜側から約60 μ の深さまでの供給がなされ、それより内層網膜は網膜中心動脈からの酸素供給がなされる。次に100%の純酸素を常圧下(O_2 1.0atm)で吸入した場合には脈絡膜毛細血管からの酸素供給範囲は140 μ 、さらに2.36絶対気圧に加圧すると260 μ まで及びほぼ網膜全層が脈絡膜側のみから

酸素供給されることになる、すなわち網膜中心動脈からの酸素供給がなくても網膜の anoxia はほぼ回避されうる。

視神経乳頭部に栄養や酸素を供給する微小血管が閉塞しても急激な視力低下が起こる。視神経頭部の栄養血管は最内層が網膜循環系による以外は後毛様動脈からの脈絡膜循環系によっており上述した網膜中心動脈と脈絡膜血行の両者に依存している。

II. 臨床疾患の治療としてのOHP

1. 網膜中心動脈閉塞

本症は比較的中高年に突然発症し中心動脈の栄養領域の視機能不全を来す。予後は概して不良であるが多くの症例で血流閉塞は不完全であり時間とともに血流は徐々に回復するが上述したように網膜組織が不可逆的な障害を受け視機能の回復は望めない場合が多い。

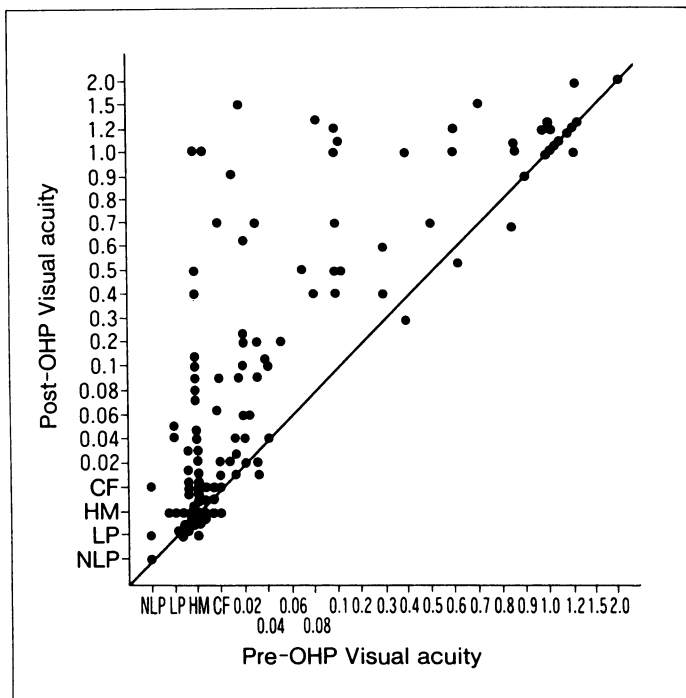


図2 網膜中心動脈分枝閉塞患者の高気圧酸素下における視機能変化

上段は患眼の視野変化, 中段は健眼の視野, 下段は患眼 (実線) と健眼 (点線) の視力変化。3 絶対気圧 (ATA) に達する気圧の変化も示してある。(三宅ら²⁾, 1975)

本症の早期に OHP を施行すると視機能の改善がみられる症例がある。図 2 に本症患者の OHP 治療中にみられた視野と視力の変化を示す²⁾。上段は患眼の視野変化, 中段に健眼の視野変化, 下段に視力変化を示す。3 絶対気圧の OHP 治療の加圧, 減圧曲線と測定した point を A, B, C, D で示されている。この症例に関しては視野, 視力ともに時間とともに著しい改善がみられ OHP が極めて有効であることが示される。

図 3 に名古屋大学高気圧治療部で1972年から1994年間に OHP 治療が施行された網膜中心動脈閉塞 (分枝閉塞も含む) 123眼の治療前後の視力変化を示す¹⁴⁾。視力が向上しなくても視野が拡大した症例もみられたが視力のみで評価した場合, 2段階以上の視力向上 (有効例) は123眼中55眼 (45%) にみられた。図 4 に本症が発症してから OHP 開始までの日数 (横軸) と患者の年齢 (縦軸) とを治療効果と比較した¹⁴⁾。図中の白丸は有効例, 黒

丸は無効例である。発症後12日以内の症例には有効例がみられ, 発症後の日数と治療成績との間に有意な相関はみられなかった。発症後14日以上を経過した症例ではすべて無効であった。この結果は発症後12日以内の症例では効果がある可能性があるが, 発症後極めて早期に OHP を施行しても無効の例もあることを示し, 閉塞具合により OHP 効果が左右されることを示している。また閉塞具合が軽くても発症後14日以上を経過した場合には OHP の適応にはならない可能性がある。

一方患者の年齢と治療効果との間には有意な相関がみられた (図 4)¹⁴⁾。すなわち50歳以上の94眼では有効37眼 (39%) であるのに対して50歳未満の29眼では有効18眼 (62%) であり若年者は高齢者より治療効果が良好であった。この原因として若年者の本症では動脈硬化に起因する血管障害が少なく閉塞もアテローム変性からの embolus による閉塞よりは血管の spasmus による閉塞程度

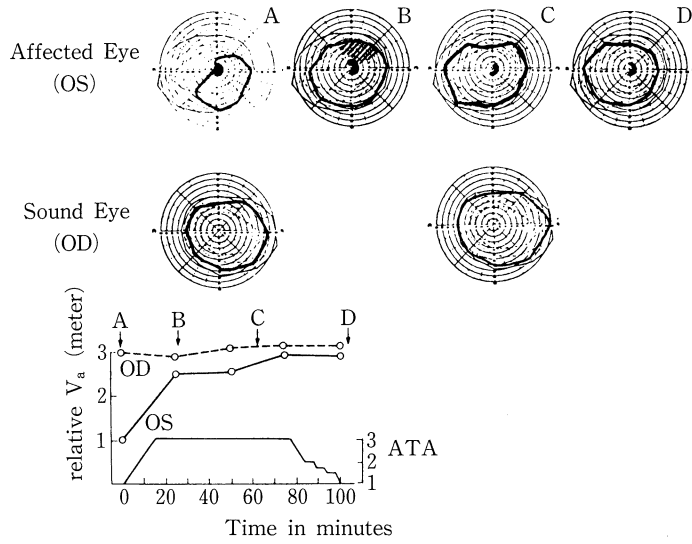


図3 高気圧酸素治療前 (pre-OHP) と治療後 (post-OHP) の網膜中心動脈閉塞症の視力の変化 (三宅¹⁴⁾, 1994)

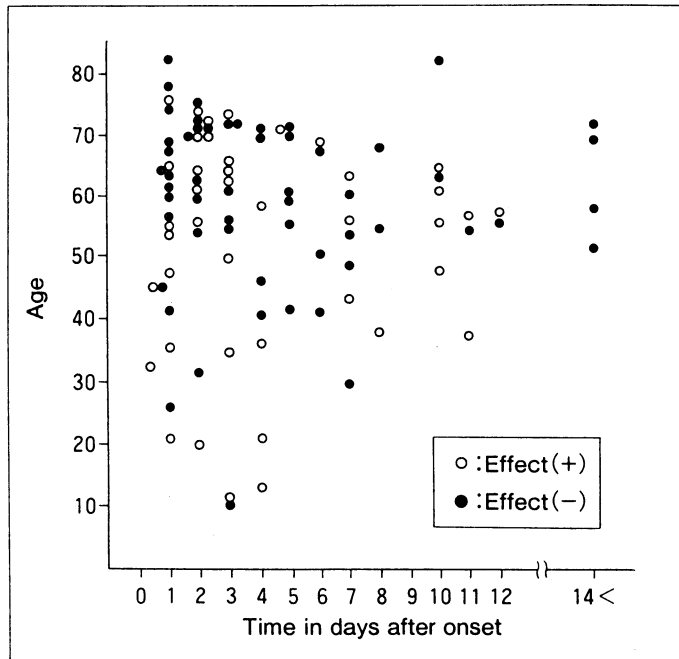


図4 網膜中心動脈閉塞症を発症してから高気圧酸素治療を行ったまでの期間 (日, 横軸) と年齢 (縦軸) の治療効果の比較 白丸は有効, 黒丸は無効例。(三宅¹⁴⁾, 1994)

表 1

疾患名	治療眼数	有効眼数	有効率
網膜振盪症	2	2	100%
若年新生血管黄斑症	2	2	100%
ぶどう膜炎による CME*	2	2	100%
無水晶体眼 CME	1	1	100%
慢性眼循環不全	6	5	83%
網膜静脈血栓の CME	8	5	63%
中心性網膜炎	4	2	50%
糖尿病黄斑浮腫	11	4	36%
球後視神経炎	8	0 (不明 4)	0%
内眼手術後の急性視力低下	11	0	0%
硝子体牽引による CME	2	0	0%
網膜色素変性	2	0	0%
近視性黄斑萎縮	2	0	0%
急性網膜壊死	2	0	0%
眼動脈閉塞	2	0	0%
海綿静脈洞瘻	1	0	0%

*CME：囊胞様黄斑浮腫

が軽く閉塞時間も短い病態が多いためと考えられる。

2. 虚血性視神経症

視神経乳頭を栄養する微小血管の循環障害により乳頭浮腫を生じ急激な視力低下、視野狭窄を生ずる場合を前部虚血性視神経症、それより中枢の視神経栄養血管の循環不全が原因（この場合には乳頭浮腫は生じない）の場合には後部虚血性視神経症と呼ばれ、いずれも OHP が効果を示す場合がある。本症の原因として動脈硬化、側頭動脈炎、糖尿病等があるが特に動脈硬化が原因である場合に OHP が有効である³⁾。

前部虚血性視神経症 9 眼中 6 眼 (67%)、後部虚血性視神経症 3 眼中 1 眼 (33%)、全体で 12 眼中 7 眼 (58%) に OHP が有効であった¹⁴⁾。

3. その他

その他に我々が OHP を試みた疾患名と治療成績を表 1 に示す¹⁴⁾。このうち有効率の高かった若年新生血管黄斑症と種々の原因で生ずる黄斑浮腫の 2 つの黄斑疾患について述べたい。

(1) 若年新生血管黄斑症

黄斑の網膜下に発生する脈絡膜新生血管が主要病変となり黄斑網膜剝離や黄斑下出血を生ずる疾患群を新生血管黄斑症と呼ぶ。この中で高齢者に

生ずるいわゆる加齢性黄斑変性は予後が悪く OHP の適応とはならないが若年者に生ずるものは特発性限局性網膜下新生血管と呼ばれ、前者に比べ予後良好で OHP が効果を示しうる。この疾患の原因は不明であるが OHP が効果的であることより脈絡血行不全による虚血性病変により新生血管を生ずる可能性がある。図 5 に OHP により 0.1 の視力が 0.9 に向上した本症の蛍光眼底写真を示す。この写真は治療前のものであり治療後も検眼鏡的には大きな変化はみられなかったが著しい視力向上が得られた。

(2) 黄斑浮腫

表 1 に示したように種々の原因により生ずる黄斑浮腫に OHP を試みた。サルコイドーシスによるぶどう膜炎に併発した黄斑浮腫、白内障手術後（無水晶体眼）に生ずる黄斑浮腫、網膜静脈血栓に伴う黄斑浮腫では極めて高率に有効であったが糖尿病網膜症にみられる黄斑浮腫や硝子体牽引による黄斑浮腫では比較的有效率が低かった¹⁴⁾。図 6 に網膜静脈血栓による黄斑浮腫の OHP 治療前 (A) 後 (B) の蛍光眼底写真を示す¹¹⁾。この症例では OHP が視力向上に極めて有効であったが蛍光眼底写真で評価した黄斑浮腫の所見では治療前後に大きな差がみられない。

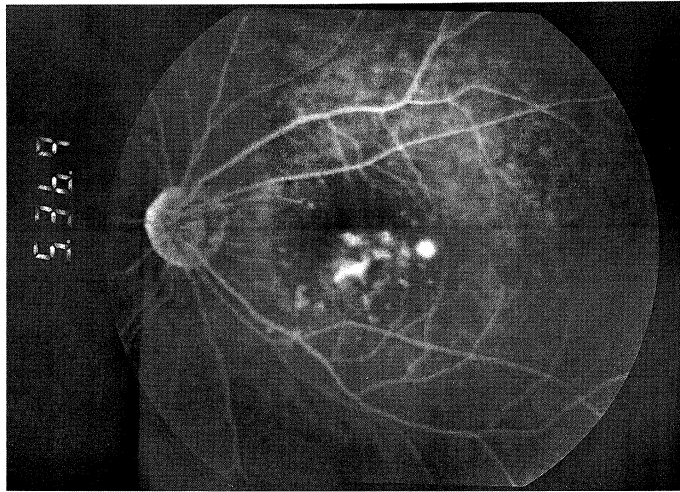


図5 高気圧酸素治療が有効であった若年新生血管黄斑症の眼底(左)と蛍光眼底写真(右)

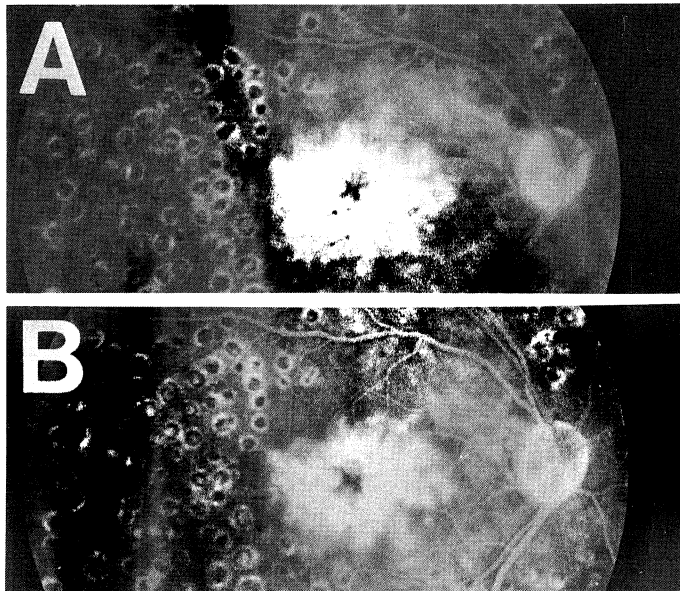


図6 高気圧酸素治療が有効であった黄斑浮腫の治療前(A)と治療後(B)の蛍光眼底写真

黄斑浮腫に対してOHPが有効であることは既に報告されていたが^{8)~10)}, その作用機序は不明である。前述した若年新生血管黄斑症と同様に黄斑浮腫ではOHP前後の視機能変化に比べ蛍光眼底写真等で評価する形態学的変化が少なことから

黄斑網膜の神経機能の賦活が考えられる。

まとめ

高気圧酸素療法(OHP)の眼科疾患への応用の歴史は短く種々の疾患に試験的に試みられている

段階である。理論的に効果が期待され実際有効であった疾患(網膜中心動脈閉塞, 虚血性視神経症, 網膜中心静脈血栓, 慢性網膜循環不全など)の他に試みて有効であったことからそのpathogenesisを考えさせられる疾患(黄斑黄種, 中心性網膜炎, 網膜振盪症, 若年新生血管黄斑症など)もある。今後症例の積み重ねにより OHP の適応疾患がさらに増加する可能性もある。

[参 考 文 献]

- 1) 三宅養三, 新美勝彦, 浅野俊樹, 榊原欣作, 榊原文作: 網膜動脈閉塞症に対する高気圧酸素療法について, 眼紀 24: 238-250, 1973
- 2) 三宅養三, 長谷川康紀, 渡辺郁緒, 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: 49-57, 1975
- 3) 三宅養三, 杉田元太郎, 市川 宏, 名倉 宏: 虚血性視神経症の一経過とその剖検. 臨眼 30: 533-541, 1976
- 4) Miyake Y, Niimi K, Asano Y, Ookochi K, Sakakibara K, Sakakibara B: Hyperbaric oxygen therapy on retinal arterial occlusion. Proc. 5th International Hyperbaric Congress (Trapp WG, Banister EW, eds), p500-510. Undersea and Hyperbaric Medical Soc. Inc., Bethesda, Maryland, 1973
- 5) 平野啓治, 平野耕治, 三宅養三: 片眼性網膜色素変性様所見で初発した眼動脈循環不全の1例. 眼臨 86: 289-295, 1992
- 6) Miyake Y, Horiguchi M, Matsuura M, Awaya S, Sakakibara K, Takahashi H, Kobayashi S: Hyperbaric oxygen therapy in 72eyes with retinal arterial occlusion. Proc. 9th International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology (Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ, eds), p949-953. Undersea and Hyperbaric Medical Soc. Inc., Bethesda, Maryland, 1987
- 7) Proff DS, Thom SR: Preliminary report on the effect of hyperbaric oxygen on cystoid macular edema. J Cataract Refract Surg 13: 136-142, 1987
- 8) Ogura Y, Takahashi M, Ueno S, Honda Y: Hyperbaric oxygen treatment for chronic cystoid macular edema after branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 104: 301-302, 1987
- 9) Cox SN, Hay E, Bird A: Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. Arch Ophthalmol 106: 1190-1195, 1988
- 10) Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM: Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 107: 1445-1452, 1989
- 11) Miyake Y, Awaya S, Takahashi H, Tomita N, Hirano K: Hyperbaric oxygen and acetazolamide improve visual acuity in patients with cystoid macular edema by different mechanisms. Arch Ophthalmol 111: 1605-1606, 1993
- 12) Hickam JB, Frayser R: Studies of the retinal circulation in man. Circulation 33: 302-316: 1969
- 13) Dollery CT, Bulpitt CJ: Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions. Invest Ophthalmol 8: 588-594, 1969