

●特集・中枢神経疾患に対する高圧酸素療法
 脳血管性障害に対する高気圧酸素療法
 —その効用と限界—

大田英則* 川村伸悟* 根本正史*
 北見公一* 安井信之* 日沼吉孝**
 鈴木英一**

Effect and Limitation of Hyperbaric Oxygenation for the Treatment of Cerebrovascular Diseases

Effect and limitation of hyperbaric oxygenation (HBO) for the treatment of cerebrovascular diseases (CVD) was studied using 134 CVD patients (SAH: 58 cases, HIH: 32 cases, cerebral infarction (INF): 44 cases).

EEG-SEP tests revealed the improved brain function during HBO in the cases with reversible brain edema and ischemia.

ICP studies showed the decreased ICP during pure oxygen inhalation (1ATA-Air) and HBO (2ATA-O₂) in the cases with preserved cerebral vascular reactivity to hyperoxia ("O₂ Response"). But after the decompression, especially after stopping the oxygen inhalation to air breathing, ICP showed the rebound increase. This rebound phenomenon may be due to the natural progress of clinical course and may be due to vasodilatation after the vasoconstriction caused by hyperoxia.

CBF studies showed the gradual decrease to the level of 2ATA-O₂ according to the elevation of PaO₂. But above this level, CBF revealed the tendency of reincrease in healthy volunteers. This reincrease of CBF above the level of 2.5ATA-O₂ may indicate the disturbed protective mechanism to the hyperoxia and may suggest the danger of oxygen poisoning.

Clinically, majority of the CVD patients (72%) improved during the course of HBO treatment. But this improvement was difficult to differentiate from the clinical course without HBO therapy.

HBO has temporary effect for the patients with reversible brain edema, cerebral ischemia and

increased ICP with preserved O₂ response. To establish the position of HBO in the treatment of CVD, strictly controlled study must be done in the near future.

はじめに

高気圧酸素 (Hyperbaric Oxygenation: HBO) 療法が脳血管性障害 (Cerebrovascular Disease: CVD) などによる脳浮腫や脳虚血, 脳卒中後遺症などに有効であり, 脳虚血に対する血行再建術の適応決定にも有力な判定手段であるとして, 近年再び注目を集めている^{1)~5)}。

しかし高気圧下をも含めた病態生理学的検討に基づいての報告は少なく⁶⁾, ゆえに諸医家に対する説得力も不十分であるのが HBO 療法の現状でもあるといえる。筆者らは秋田脳研に高気圧下をも含めた病態生理把握を主目的とした大型高気圧酸素治療装置を導入⁸⁾して HBO が正常および病態の脳に与える影響を検討しつつある^{9)~16)}。

本稿では筆者らのこれまでの病態生理把握のための検討に基づいて脳卒中に対する HBO の効用と限界および問題点について述べる。

対象および方法

対象は1983年4月から1984年12月までに脳血管性障害で秋田脳研に入院し, 高気圧酸素治療あるいは HBO 下における病態把握のための諸検査を行った134例である。その内訳は脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血 (SAH) 58例, 高血圧性脳出血 (HIH) 32名, 脳梗塞 (INF) 44名であった。

治療回数は1回から30回 (平均12回) であり, 治療圧はほとんどの症例で2ATAあるいは

*秋田県立脳血管研究所脳神経外科

**秋田県立脳血管研究所高気圧酸素治療室

1.5ATA を用いた。症例によっては3ATA を試みたこともあるが試験加圧にとどまっている。治療時間は加圧開始から減圧終了までに1.5ATA では75分、2ATA では90分とした。普通の治療時には酸素吸入は密着度の余り高くない Inspiron® oxygen mask (Bard, USA) を使用し15l/min の流量で over flow させた。また脳循環測定時には麻酔用マスクを用いた。

HBO の効果判定は意識レベルや局所神経症状などの神経学的所見の変化により行った。また病態把握の目的で脳波・体性感覚誘発図電図検査 (EEG・SEP test) を Topography System 500 (NEC-San-ei, Japan) を使用して行い^{13)~15)}、脳循環 (CBF) 測定は rCBF Analyzer BI-1400 (Valmet, Finland) を用いて 133Xe クリアランス法により HBO 下をも含めて検討した^{9)~11)}。また頭蓋内圧 (ICP) 測定は pressure transducer P-50 (Statham, USA) により Polygraph System 361 (NEC-San-ei, Japan) を用いて行った¹⁰⁾¹²⁾。加えて高気圧下をも含めた血液ガス分析は IL-813 (IL, USA) を使用して測定した¹⁶⁾。

結 果

1. 神経学的所見からみたHBOの効果(図1)

HBO の効果を意識レベルや局所神経症状などの神経学的所見から判定した。対象は5回以上HBOを行った94例 (SAH39例, HIH26例, 脳梗塞29例) で、初回HBO開始前と最終回HBO終了後の神経学的所見の評価を行い改善、不変、悪化の判定を行った。

対象とした全94例中何らかの改善を示した症例は68例 (72%)、不変は19例 (20%)、悪化は7例 (8%) であった。クモ膜下出血 (SAH) 例においては39例中27例 (70%) が改善、6例 (15%) が不変、6例 (15%) が悪化であった。不変6例中5例が1カ月以上経過した慢性期例であり、悪化6例中4例は脳血管攣縮 (vasospasm) による悪化であり2例は合併症によるものであった。高血圧性脳出血 (HIH) では26例中22例 (84%) が改善、3例 (12%) が不変で悪化は1例 (4%) であった。不変例3例は慢性期で寝たきりの患者であり、悪化の1例は再出血により死亡した症例であった。脳梗塞 (INF) では29例中19例 (66%) が改善、10例 (34%) が不変で悪化例はなかった。

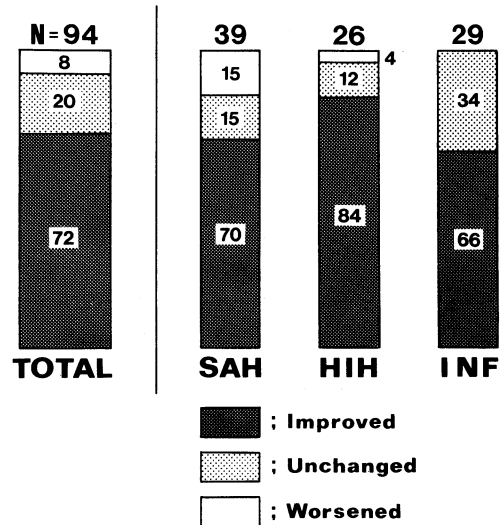


図1 臨床的にみるとHBOが一見脳血管性障害の治療に著効があるかのごとく思える。しかしこれがHBOを行わなかった場合と差があるか否かについては疑問が持たれた。

不変10例中5例が慢性期例、5例は急性期の中程度から広範な梗塞巣を有した症例であった。

2. EEG・SEP Test からみたHBOの効果(図2)

HBO下をも含めた脳機能をEEG・SEP testにより評価した。EEGは150秒間のサンプリングにより周波数帯域別電位分布図を、SEPは正中神経刺激の250回加算によりN₁ amplitudeの誘発反応電位の分布図を作製した。EEG・SEPの改善、不変および悪化の判定は正常人におけるHBO下をも含めたEEG・SEPの再現性テストにより行っている¹⁴⁾。

結果はFig.2に示したが、HBO下では26例のSAH症例においては発症後2週間以内の症例に改善例が多い傾向が認められた。HIH例においては一定の傾向を捉え得なかった。20例の主干動脈閉塞による脳梗塞患者では発症3日以内の急性期例と、発症後1カ月以上経過した慢性期例に改善が多い傾向が認められた。なお脳梗塞慢性期例は血行再建術の対象となるようなTIAやRINDの患者が中心であった。

これらは症例が少ないこともありすべて推計学的に有意ではなかった。しかし症例ごとに検討してゆくと、まだ可逆性を持つと考えられるような脳

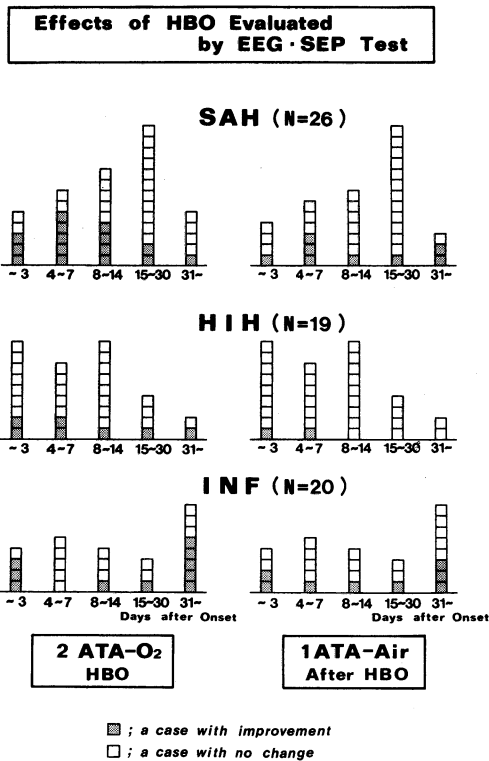


図2 EEG-SEP test で評価した HBO の脳機能改善効果は時期的にみると推計学的有意差を認め得なかった。しかし症例ごとに検討すると可逆性があると考えられる脳虚血や脳浮腫では HBO 下での改善がはっきりしていた。

浮腫や脳虚血症例において HBO 下における EEG あるいは SEP の改善傾向が明らかに認められた。

症例 a (図3)

48歳, 男。破裂左中大脳動脈瘤術後症例。発症後10日目に vasospasm により右片麻痺と意識障害が出現したので HBO を行った。HBO (2ATA-O₂) 下で麻痺および意識レベルの改善を認めるとともに, EEG-SEP test では alpha-1 の増加と右正中神経刺激による左頭頂部を中心とした N₁ amplitude の改善をみた。減圧後神経症状および EEG 所見はもとにもどったが SEP の改善はまだ続いていた。HBO で明確な改善を認めたが, この後も vasospasm による悪化が続き同夜半に脳腫張に対して外減圧術を行った。可逆性のある脳虚血に HBO が有効であったが, 症状の進行は阻止し得なかった代表例である。

症例 b (図4)

64歳, 女。破裂右中大脳動脈瘤術後症例で発症後8日目に急激に左片麻痺と意識障害が進行した。Vasospasm による悪化と判断して HBO を行った。HBO (2ATA-O₂) 下でも神経症状の改善を認めず, SEP にも変化がなかった。HBO 後ただちに行った CT ではすでに右中大脳動脈領域に広範な梗塞巣を生じていた。完成された脳虚血に対して HBO は無効であることを示す代表例である。

3. HBO の頭蓋内圧 (ICP) に与える影響 (図5)

これまでに高気圧治療室において20例の急性期破裂脳動脈瘤術後患者に計26回の ICP 測定を行っている。このうち集中治療室において持続 ICP モニターを行いこれにひき続いて高気圧治療室で ICP を測定し得た症例は9例であった。この9例における mean ICP の変化率は HBO 前空気呼吸 (before HBO 1ATA-Air) を100%とすると純酸素吸入 (before HBO 1ATA-O₂) で80%まで下降した。このあと加圧して2ATA (2ATA-O₂) としたが, 2ATA 前半で75%, 中盤で73%, 後半では再びやや上昇して77%であった。減圧の開始とともに ICP は徐々に上昇し減圧後 (after HBO 1ATA-O₂) で96%となり HBO 前の状態に復し, 酸素吸入を中止して空気呼吸とする (after HBO 1ATA-Air) と118%まで上昇し rebound 現象を示した。このあとで Glycerol 200ml の投与を行ったが ICP は49%まで下降し, ICP 下降作用は HBO よりも明らかに著明であった。

動脈血ガス (PaO₂ および PaCO₂) の変化は Fig. 5 に示したごとくであるが PaO₂ は酸素吸入および HBO 下で確実に上昇し, 減圧後空気呼吸とするとすみやかに HBO 前の状態に復していた。PaCO₂ は PaO₂ の上昇とともにやや過呼吸となり若干下降したが, これも HBO 後は HBO 前にもどっていた。

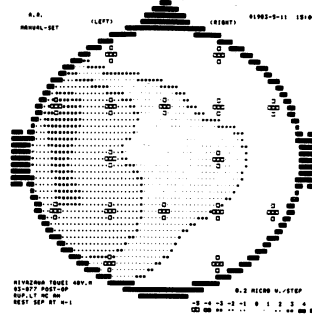
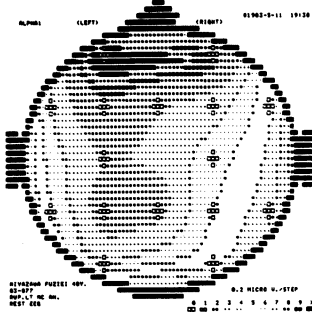
4. 脳循環 (CBF) 動態からみた HBO (図6)

30名の正常人における PaO₂ 上昇度と CBF の関係を HBO 下も含めて測定した。測定は①安静時 (Rest)-1ATA-O₂-2ATA-O₂, ② Rest-1ATA-O₂50%N₂50%-1.5ATA-O₂, ③ Rest-2.5ATA-O₂-after HBO, ④ Rest-3ATA-O₂-after HBO の条件で行った。Initial Slope Index (ISI) を示標とし, 各シリーズの Rest CBF を100%として

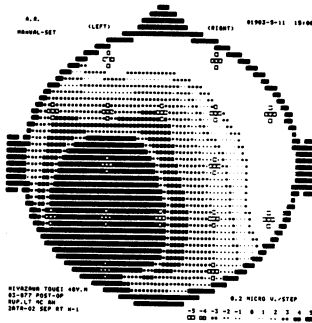
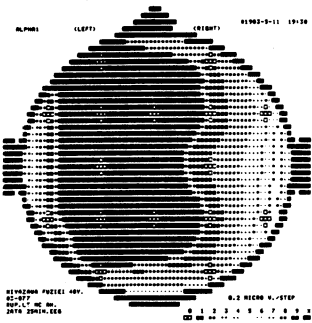
Lt. MCA Aneurysm (day 10) vasospasm

Alpha 1

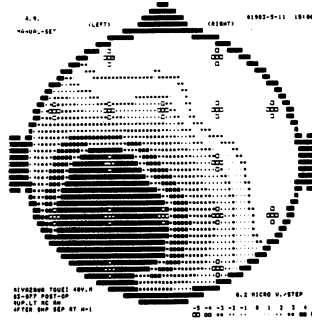
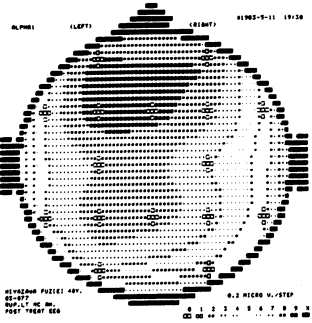
**RT. MN stim. SEP
N1**



Before HBO (1ATA-Air)



HBO (2ATA-O2)



After HBO (1ATA-Air)

83-0877 : T.M. 48Y. M.

図3 症例 a. Vasospasm による可逆的脳虚血の時期に行った HBO は著効を示し、神経学および EEG・SEP での改善も明らかであった。しかし減圧後は再び悪化をたどり神経脱落症状を後遺した。HBO は可逆性のある脳虚血に一時的には有効であるが、病状の進行を止め得るものではない。

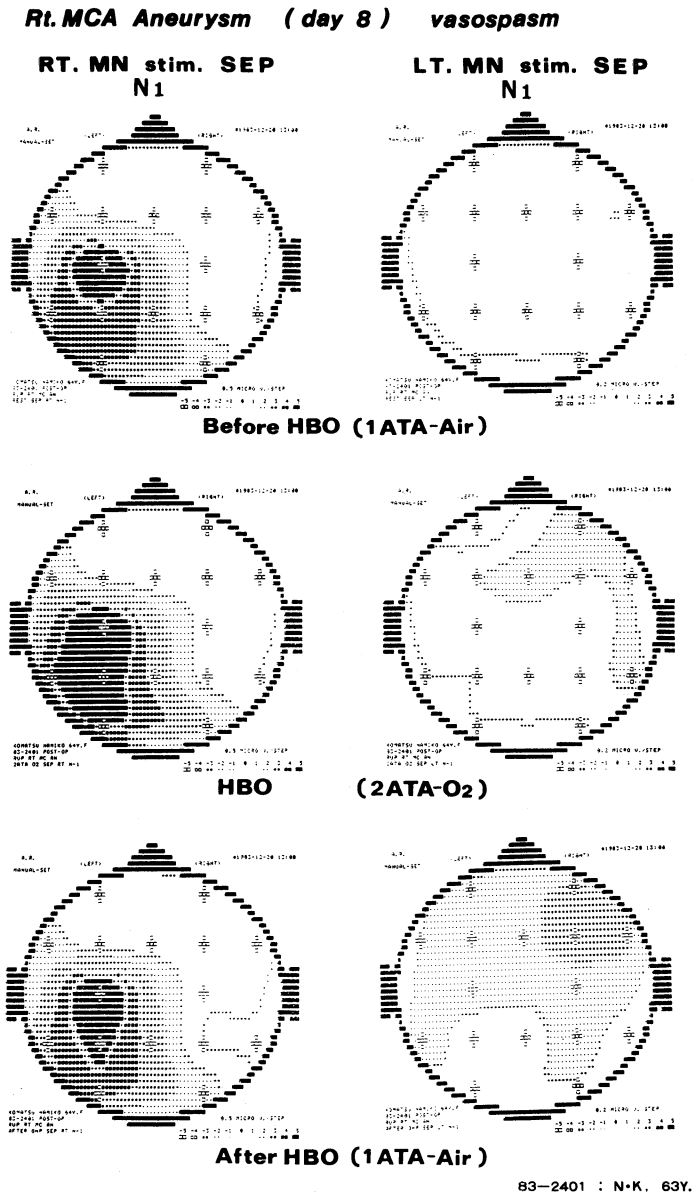


図4 症例 b. 完成された脳虚血に対しては HBO は無効であった。

変化をみると 1ATA・O₂50%N₂50% 下で91%, 1ATA・O₂ 下で79%, 1.5ATA・O₂ 下で77%, 2ATA・O₂ 下で71%, 2.5ATA・O₂ 下で81%, 3ATA・O₂ 下で86%であり, after HBO では Rest とはほぼ同じ98%であった。

CBFはPaO₂の上昇とともに下降するが2 ATA-O₂を境目として再上昇を示していた。Pa-CO₂については各シリーズでの測定結果の比較に

よると有意な変化を認めなかった。

5. 高濃度酸素によると思われる副作用

134例の脳血管性障害患者に対して1,605回の HBO を行ったが, 明らかに HBO 中に痙攣発作をおこした症例は2例であった。これは134例中1.5%, 1,605回中0.1%にすぎなかった。しかし134例中の122例に計219回に及ぶ純酸素吸入あるいは HBO 下の EEG モニターを行ったがうち3例

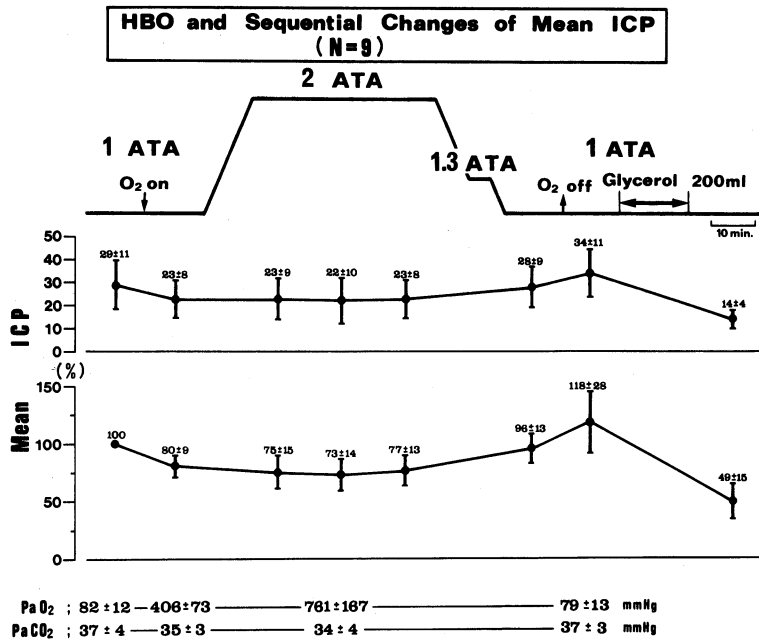


図5 ICPはPaO₂の上昇とともに下降している。しかしその減少率は1ATA-O₂下と2ATA-O₂(HBO)下では有意ではなかった。減圧後酸素吸入を中止し空気呼吸とするとrebound現象を示した。これはPaO₂の上昇によるvasoconstrictionが急激にvasodilatationとなることと、病状の自然増悪(このSAHシリーズでは水頭症の進行)によるものと考えられた。

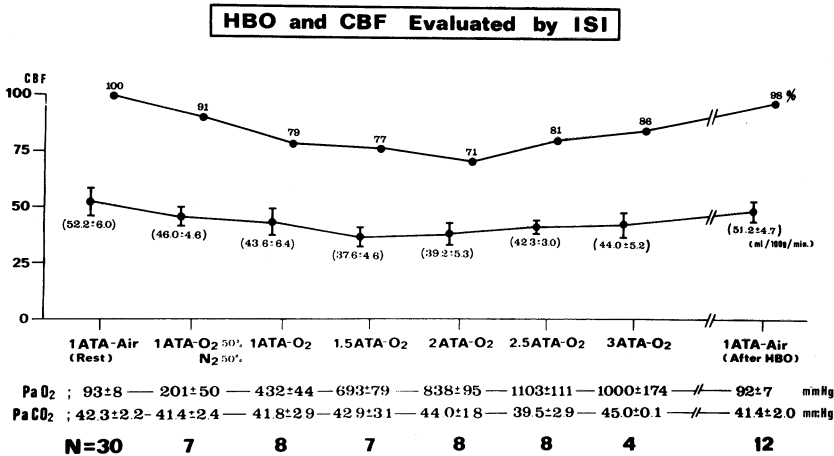


図6 CBFはPaO₂の上昇とともに下降し2ATA-O₂下で最低となった。しかしこれ以上の酸素過剰状態となるとCBFは再上昇を示した。これは過剰な酸素供給に対する脳の防御機構の破綻によるものと考えられ酸素中毒の発現と関係しているものと推察された。

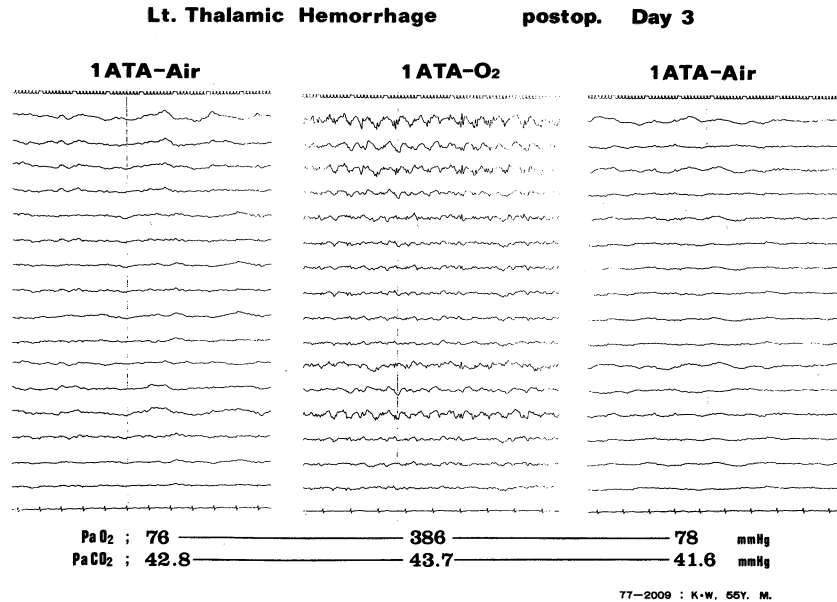


図7 症例c. 病的脳では過剰な酸素供給に対する防御機構にも障害があると考えられる。この症例では純酸素吸入(PaO₂:386mmHg)でEEG上のparoxysmを示したのでHBOを中止した。脳疾患患者にHBOを行う場合には痙攣発作などの酸素中毒症状が出やすいと考えられ、十分に注意する必要がある。

(2.5%)に痙攣発作は認めなかったもののEEG上paroxysmを認めた。計5例(3.7%)の症例に痙攣あるいはEEG上のParoxysmを認めた訳である。

症例c (図7)

55歳, 男。左視床の外側進展型血腫に対してシルビウス裂経由で血腫除去術を行った。術後2度痙攣発作をおこしたためHBOに先立って酸素負荷によるEEGのcheckを行った。酸素吸入(1ATA-O₂)を開始すると左の前頭一側頭部を中心にspike & waveの出現を認めた。酸素吸入を中止するとこれは消失した。Hyperoxiaにより痙攣が誘発される可能性があると考えてHBOは中止した。

また肺炎あるいはARDS (adult respiratory distress syndrome)によりHBOを中止せざるを得なかった症例は134例中4例(3.0%)であった。

症例d (図8)

65歳, 男。右基底核部出血。発症後2日目から2回ほどHBOを行った。4日目より発熱したの

でHBOを中止して様子を見ていたが、6日目の胸部x-pで肺炎の所見を認め、10日目にはARDSと診断した。Respiratorによる呼吸管理とintensive careによりこの危機を脱出し、何とか独歩退院した。高濃度酸素の吸入によりARDSに移行した可能性も否定しきれない症例である。

考 察

これまでの諸家の報告でも臨床的にみたHBOは中枢神経系疾患に有効であるとするものが多い^{2)~4)}。筆者らの結果(Fig.1)によってもHBOは脳血管性障害患者に著効があるかのごとく思える。しかし脳血管性障害患者の経過を考えると致死発作例や遷延性昏睡に移行するような最重症例を除けば急性期をのり切れば神経学的には何らかの改善を示す例がほとんどである。よって臨床的にHBOの効果を判定するためには同じような患者の群でHBO施行例と非施行例の対比を行うcontrol studyが不可欠であろう。また症例が少ないので断定はできないが、HBOは脳卒中患

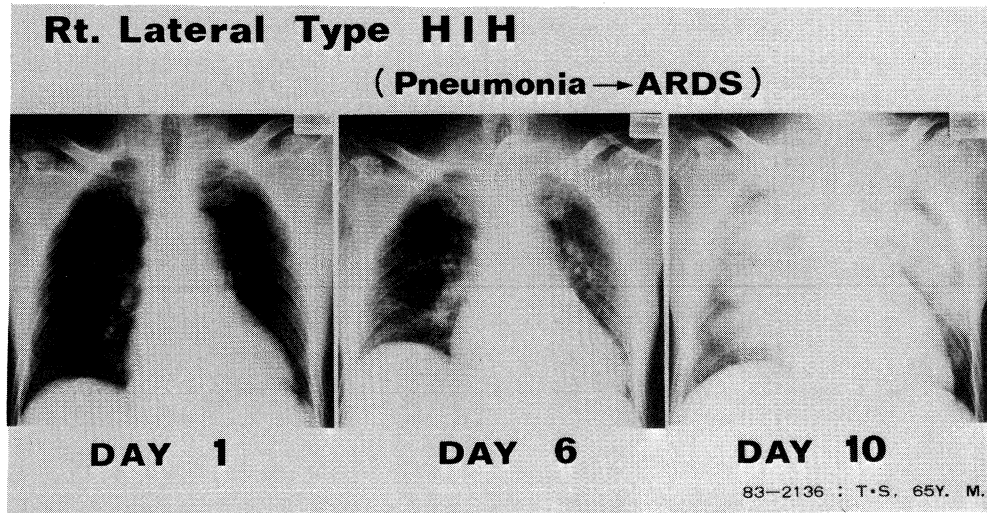


図8 症例d. 高濃度酸素は肺に対しても毒性を有しており、特に呼吸障害患者にHBOを行う場合には肺炎やARDSなどに十分な配慮が必要といえる。

者の natural course を大きく変え得るものではないとの印象を筆者らは持っている。(註：ここでいう natural course とは HBO を除いた現在の適切な治療を行った上でのものである。)

EEG・SEP test の結果 (Fig.2) から見ると推計学的に明らかな結論は導き得なかった。しかし個々の症例を検討してみるとまだ可逆性を持つ脳浮腫や脳虚血では HBO 下での EEG あるいは SEP の改善が明らかであった。症例によっては HBO 後少くとも 1 時間はこの改善が持続した。この理由は不明であるが、病態生理学的には HBO の効果は HBO 下のみで減圧とともに HBO 前の状態にもどるが HBO により賦活された脳機能の改善効果が HBO 後もしばらく続くこともあると解釈できるかもしれない。また SAH や HIH 例などで 1 カ月以上経過した慢性期でも改善例がある理由も不明である。今後の検討を要する問題といえよう。

主幹動脈閉塞症においては可逆性脳虚血 (penumbra) の存在を HBO 下における EEG・SEP の変化を評価することで判定し血行再建術の適応決定に有用であろう¹³⁾。

ICP 測定結果からみると HBO による ICP 下降作用は一時的であり、かつ血管反応性(特に“O₂ response”)の失なわれているような症例では効果

はないか、あっても極めてわずかであった。また減圧とともに ICP は上昇し酸素吸入を中止して空気呼吸とすると rebound 現象を認めている。この rebound 現象は病状の自然悪化によるものと、hyperoxia による vasoconstriction⁹⁾¹¹⁾ が空気呼吸とすることで急激に vasodilatation となることの 2 つの要素が関与しているものと考えられた¹⁰⁾¹²⁾。HBO による ICP 下降作用が一時的であることは Miller ら⁷⁾の実験によっても確認されておりまた rebound 現象もあることから脳圧亢進の治療として HBO を行う場合十分な配慮が必要である¹⁰⁾¹²⁾。

また HBO 療法を行う場合の適正治療圧が問題となる⁹⁾。筆者らの正常人における CBF 測定結果 (Fig.6) によると 2ATA-O₂ で CBF は最低値を示しこれ以上の圧になると CBF は再上昇する傾向を示した。このことは過剰な酸素供給に対する生体の防御機構の破綻によるものと考えられ、これが中枢神経系の酸素中毒の原因であろうと推察される¹¹⁾。これらから正常脳でさえ 2.5ATA 以上での純酸素吸入は危険であると考えられ、筆者らは脳卒中患者の治療では 1.5ATA からせいぜい 2ATA までが適正治療圧力と考えている。今後正常および病的脳における酸素毒性の問題を生化学的側面からも検討していく必要があるといえよ

う。

病的脳の酸素中毒と関係すると思われる HBO 下での痙攣は2例に、純酸素吸入による EEG 上の paroxysm は3例に認め、両者をあわせると5例(3.7%)にも達している。障害脳患者に対する HBO 療法を行うに際しては痙攣などの脳の酸素中毒には十分注意する必要がある、EEG によるモニターを行いつつ慎重に行い異常を認めたならば HBO を中止するなどの処置が必要であろう。

また HBO との因果関係ははっきりとは断定できないが肺炎あるいは ARDS により HBO を中断せざるを得なかった症例が4例(3.0%)もあったことは重大である。脳血管性障害急性期や意識障害患者では呼吸障害を伴うことも多く、肺に対する酸素毒性についても十分な配慮が必要であるといえる。

ま と め

- (1) HBO は可逆性を有する脳虚血や脳浮腫あるいは ICP 亢進状態に有効であった。
- (2) しかし HBO の効果は一時的 (temporary effect) であり、病状の進行を阻止し得るものではなかった。
- (3) また脳血管性障害患者の予後を HBO が改善し得るかどうかについても疑問が持たれ、この点に関しては今後厳密な control study が必要であろう。
- (4) 障害脳においては過剰な酸素供給状態に対する防御機構の破綻があると考えられ、酸素中毒の発現に十分配慮が必要であり、適正治療圧は 1.5ATA からせいぜい 2ATA までと推察された。
- (5) HBO は症例によっては一時的効果はあるので、血行再建術などの手術や適切な薬物療法と併用することで治療効果の改善が期待できるかもしれない。

(本稿の大要は第19回日本高気圧環境医学会総会、千葉、1984にて発表した。)

(参 考 文 献)

- 1) Peirce, E.C.Jr. and Jacobson, J.H.Jr.: Cerebral edema, in Davis, J.C. and Hunt, T.K. (eds): Hyperbaric Oxygen Therapy, Bethesda, Maryland, Undersea Medical Society Inc., pp 287-298, 1977.
- 2) Neubauer, R.A. and End, E.: Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis. A review of 122 patients. Stroke, 11: 297-300, 1980.
- 3) 中川翼, 本野本均, 馬淵正二, 松浦亨, 都留美都雄, 佐々木和郎, 河東寛, 下山三夫, 蔵前徹: 虚血性脳血管病変に対する高気圧酸素療法の意義。その有効性と限界。脳神経外科, 10: 1067-1074, 1982.
- 4) 江口恒良, 間中信也, 佐野圭司, 杉山弘行, 伊関洋, 馬場元毅, 熊谷頼佳, 名和田宏: Completed stroke に対する手術適応決定の一方法—高圧酸素療法一, 半田肇, 米川泰弘編 虚血性脳血管障害の外科(第8回脳卒中の外科研究会講演集), 東京, にゅーろん社, pp 89-94, 1979.
- 5) Holbach, K.H., Wassmann, H., Hoheluchter, K.L. and Jain, K.K.: Differentiation between reversible and irreversible post-stroke changes in brain tissue: Its relevance for cerebrovascular surgery. Surg Neurol, 7: 325-331, 1977.
- 6) Holbach, K.H., Caroli, A. and Wassmann, H.: Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions at normo- and hyperbaric oxygen pressures. J Neurol, 217: 17-30, 1977.
- 7) Miller, J.D., Fitch, W., Ledingham, I.H. and Jannett, W.B.: The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. J Neurosurg, 33: 287-296, 1970.
- 8) 大田英則, 日沼吉孝, 鈴木英一, 安井信之, 鈴木明文, 川村伸悟, 小村一雄: 秋田脳研に導入した大型高気圧酸素治療装置。日高圧医誌, 19: 12-16, 1984.
- 9) 大田英則, 安井信之, 川村伸悟, 根本正史, 日沼吉孝, 鈴木英一, 菊池カヨ子: 高気圧環境下における脳循環測定。-PaO₂ の脳循環に与える影響, Preliminary Report -. 日高圧医誌, 19: 17-21, 1984.
- 10) 大田英則, 川村伸悟, 根本正史, 北見公一, 安井信之, 日沼吉孝, 鈴木英一: 頭蓋内圧と高気圧酸素療法—高濃度酸素吸入の頭蓋内圧に与える影響—. Neurol Med Chir (Tokyo), (掲載予定).
- 11) Ohta, H., Yasui, N., Tsuchida, H., Hinuma, Y., Suzuki, E. and Kikuchi, K.: Measurement of cerebral blood flow under hyperbaric oxygenation in man. -Relationship between PaO₂ and CBF-. In Proceedings of 8th International Congress on Hyperbaric Medicine, Long Beach, California, 1984 (In Press).
- 12) Ohta, H., Yasui, N., Kitami, K., Kawamura, S., Nemoto, M., Hinuma, Y. and Suzuki, E.: Intracranial pressure and hyperbaric oxygenation. In Proceedings of 8th International Congress on Hyperbaric Medicine, Long Beach, Califor-

- nia, 1984 (In Press).
- 13) Ohta, H., Yasui, N., Kawamura, S., Hinuma, Y. and Suzuki, E.: Choice of EIAB candidates by topographical evaluation of EEG and SSEP with concomitant rCBF studies under hyperbaric oxygenation—Preliminary report—. In: Spetzler R.F., Carter L.P., Selman, W.R. and Martin N.A. (eds): Cerebral Revascularization for stroke, Thieme-Stratton Inc., New York pp.208-216, 1985.
 - 14) 川村伸悟, 大田英則, 鈴木明文, 根本正史, 日沼吉孝, 鈴木英一, 安井信之: 正常人における高気圧環境下での体性感覚誘発電位および脳波の再現性. 第3回二次元脳電図研究会. 1984, 秋田.
 - 15) Kawamura, S., Ohta, H., Yasui, N., Nemoto, M., Hinuma, Y. and Suzuki, E.: Effects of hyperbaric oxygenation in the patients of subarachnoid hemorrhage evaluated by somatosensory evoked potential. In Proceedings of 8th. International Congress on Hyperbaric Medicine, Long beach, California, 1984 (In Press).
 - 16) 鈴木英一, 大田英則, 日沼吉孝, 川村伸悟, 根本正史, 菊池カヨ子: 高気圧環境下における血液ガス分析—第1報, 測定結果と問題点—. 第19回日本高気圧環境医学会総会, 1984, 千葉.