

●シンポジウム：脳・脊髄疾患と高気圧酸素治療

中枢神経系疾患に対するHBO適応の問題点
— 日米のHBO適応の差 —

杉山 弘行*

日本のHBO適応の特色の一つに、中枢神経系疾患に対するHBO適応がある。一方、Kindwall EPを代表とするアメリカのHBO適応を見ると、圧倒的に感染症及び創傷治癒が多い。しかし、そのHBOの理論的根拠を概観すると、日米双方で差が見られない。つまり、大局的には、酸素による組織への酸素供給と共に、酸素による細動脈・静脈の収縮による再灌流予防が中心的概念である。このことから、日本でもアメリカと同じHBO適応症を取り入れることが出来ると考えられる。

キーワード：HBO適応疾患、中枢神経系疾患、感染症、創傷治癒

Discussion of HBO indication to the central nervous system diseases: Differences between HBO indications between Japan and America

Hiroyuki Sugiyama *

* Dept. of Neurosurgery and Hyperbaric Medicine,
Metropolitan Ebara Hospital

HBO indication to diseases of the central nervous system is one of characteristic features of Japanese Hyperbaric Medicine. HBO to various infectious diseases and wound healings are done in America, represented by Kindwall EP and et al. Their fundamental theories for these HBO indications are: oxygen supply to the injured or infected tissues, vasospasm of arterioles by oxygen which prevents reperfusion to injured tissues, and induction of tissue regeneration. These theories are the same as Japanese HBO indication theories to diseases of the central nervous system. In Japan, we should apply HBO to infectious diseases and wound healings like in America.

Keywords : _____

Indication for HBO

Central nervous system diseases

Infectious disease

Wound healing

1. はじめに

日本で行われているHBOは、日本高気圧環境医学会が作製した高気圧酸素治療の安全基準²⁾に則り、行われている。その特徴として、適応疾患名には救急適応と非救急適応があること、適応疾患には中枢神経系疾患が数多く見られることなどが挙げられる。一方、アメリカの標準的なHBO適応疾患名が載っているKindwall EP & Whelan HTの教科書¹⁾を見ると、種々の感染症や創傷治癒などがあり、一見すると、日本のHBO適応疾患とは大きな隔たりがある。しかし、本当にその適応病態にも差があるのだろうかという点を検討したのが、今回の論文の趣旨である。

現行の安全基準は平成7年に改定をされている²⁾。そこにみられるHBO適応疾患名と、現在医療保険上扱われているHBO適応疾患名には、若干の差がある。しかし、それらの適応病態を考えると、どちらでも差がない。今回は出来るだけ現行安全基準を中心として、話を進める。理解を助けるために、医療保険上の適応疾患を使う場合もある。一方、アメリカの代表としてのKindwall EP & Whelan HTの教科書にあるHBO適応疾患も、アメリカ国民が皆同じ医療保険に入っているわけではないので、必ずしも、代表とはいえないが、こ

*都立荏原病院脳神経外科・高気圧酸素治療室

ここではKindwall EPのHBO適応疾患を代表的な考えとして、取り上げ、話を進める。

2. 日本の現行のHBO適応疾患

日本でHBOの効果が期待される疾患の病態には、おおよそ次の様な四つが考えられている³⁾。

- ① 拡散の促進による酸素供給の増加と環境圧の上昇による物理的効果の相乗作用に期待する場合
- ② 動脈血の溶存酸素量の増加と高酸素分圧による拡散促進によって組織への酸素供給を期待する場合
- ③ 過剰酸素から発生する溶存酸素の毒性を疾患に対して適応する場合
- ④ 酸素投与が効果ある理論的な裏づけが不明瞭な場合

これらを実際に適応疾患に当てはめると、②の病態が大勢を占める事が分かる。急性脳浮腫、急性脊髄障害、重症頭部外傷または開頭術後もしくは脊椎・脊髄手術後の運動麻痺及び知覚麻痺、難治性脊髄神経疾患、重症の低酸素脳機能障害などがそれにあたる。詳細に検討すると、何れも虚血による（広義の虚血であって、必ずしも血管の閉塞だけでなく、局所の圧迫による虚血も含まれる）局所低酸素状態の組織への酸素供給である。局所低酸素状態の病態は脳脊髄浮腫であり、それに伴う症状、運動麻痺あるいは知覚麻痺、あるいは意識障害がHBOの治療対象となっている。これが大きな特徴である。

一方、適応疾患の中には、HBOでなければ治療できない疾患が含まれている。それは、減圧障害つまり減圧症あるいは減圧に伴う空気塞栓症と、急性一酸化炭素中毒である。減圧障害に対するHBOの病態は、上記の①の作用が主であり、不活性ガスの洗い出しとともに、②の組織への酸素供給の期待等がある。他方、急性一酸化炭素中毒の場合は、②の意味がほとんどである。②の意味で行われる中枢神経系疾患に対するHBOの場合は、基本にはその神経系疾患そのものの病態があるために、低酸素そのものが病態である急性一酸化炭素中毒とは異なっている。中枢神経系疾患では基本の病態が非常に重要なものとなる。

このように、上記の①から④の効果を期待してHBOを行うとしても、基本の病態がどの程度

酸素と関係があるかが重要な点となる。減圧障害や急性一酸化炭素中毒は酸素と密接な病態があるが、その他の疾患は病態そのものが酸素と全く関係ない病態であり、酸素を与えても、原疾患が治るわけではなく、HBOの効果は原疾患に左右されてしまうことになる。この結果、酸素の臨床的効果は安定しないことになる。この場合は、HBOが補助療法であることを意味する。

3. Kindwall EP & Whelan HTのHBO適応疾患

第1群として、先ず、日本の適応疾患と共通の疾患を引き出してみる。

- 1 : Decompression sickness
- 2 : Gas embolism
- 3 : Carbon monoxide and cyanide poisoning
- 4 : Gas gangrene
- 5 : Osteomyelitis
- 6 : Radiation injury to tissue
- 7 : The microcirculation and ischemia-reperfusion injury
- 8 : Skin grafts and flaps
- 9 : Thermal burns

この中で、7の微小循環と虚血－再灌流障害について、Kindwall EPは外傷性のコンパートメント症候群、挫滅創、急性末梢循環障害などを考えているが、日本では中枢神経系疾患に適応する病態と考えられる。双方の意味するところが異なっているが、とりあえずは、総論的に共通の疾患として採り上げた。

第2群として日米非共通のHBO適応疾患のうち、日本にないものとしては以下ようになる。

- 1 : Selected aerobic and anaerobic soft tissue infections
- 2 : Sternal wound infections, dehiscence, and sternal osteomyelitis
- 3 : Fungal diseases
- 4 : Pelvic radiation necrosis and radiation cystitis
- 5 : Exceptional blood loss anemia
- 6 : Crush injury, compartment syndrome and other acute traumatic peripheral ischemia
- 7 : Enhancement of healing in selected problem wounds

第3群として、日本の適応の中で、Kindwall

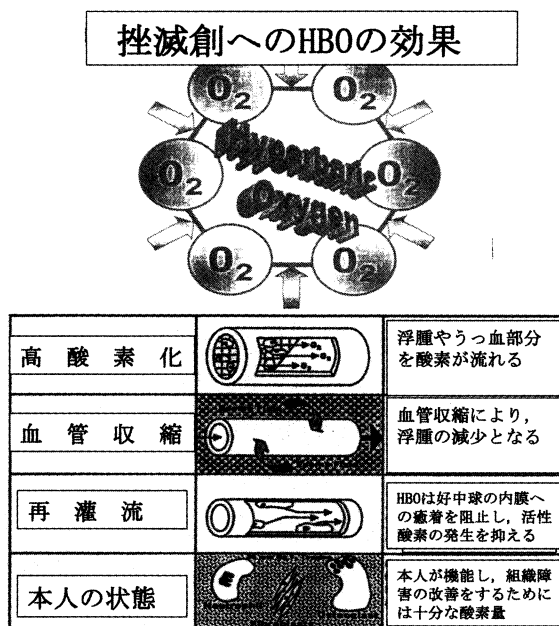


図1 控滅創へのHBOの効果

HBOは上記四つの機序を介して、控滅創に対する効果を発揮する。この機序は他の外傷性末梢性虚血の理解にも役に立つ。

(Kindwall & Whelan ページ760図5改変)

EPにないものは、以下ようになる。

- 1：中枢神経系疾患に対する適応全て
- 2：網膜動脈閉塞症
- 3：急性心筋梗塞
- 4：突発性難聴
- 5：イレウス
- 6：ショック

第1群から第3群までを検討すると、種々の感染症や外傷性控滅創、コンパートメント症候群と中枢神経系疾患をはじめとする虚血症候群が問題として浮かび上がってくる。その他の第2群の1-5の疾患、第3群の2-6の疾患などはその国の医療上の歴史的過程で適応として出てきた可能性がある。今後、検討を要する適応疾患群である。

4. Kindwall EPに見られるHBOの理論的根拠： 感染症・創傷治癒に対するHBO理論の中枢神経系疾患に対する適応の是非

Kindwall EPにより提唱されているHBOの理論

的根拠を検討してみる⁴⁾。控滅創へのHBO効果として、図1のように、四つの作用機序が考えられる。血液の高酸素化は当然、先ず、第1に起こるべきことである。この結果、組織の浮腫やうっ血状態の改善が図られることが考えられる。というより、現在ある浮腫やうっ血状態により、局所の血流が低下し、それが悪循環を引き起こしている。これに高酸素化を促すことにより、浮腫やうっ血状態の改善が得られると考えられる。一方、高酸素化は微小血管の内膜に作用して、血管の収縮を促す。これが結果として、浮腫やうっ血状態の組織への血流を抑え、さらに浮腫やうっ血の改善を促す。これらの状態を悪化させる要因は再灌流であると考えられている。酸素ばかりでなく、血液そのものが多量に再灌流することで、組織への損傷が強まると考えられている。高酸素化はこの再灌流を防ぎ、組織の保護をすることになる。同時に、酸素が身体全体に行き渡ることにより、患者の身体の回復が促進され、局所の損傷部位の

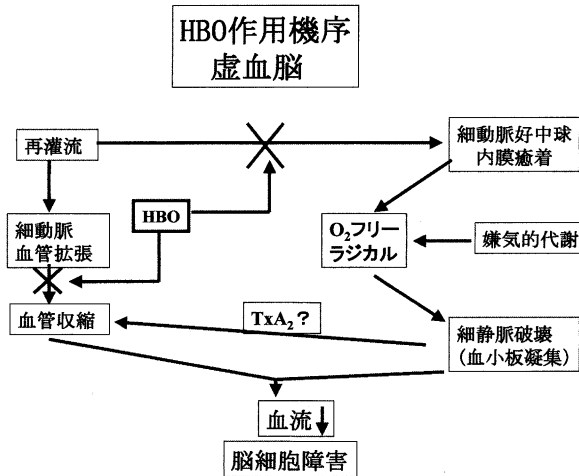


図2 虚血脳に対するHBO作用機序

骨格筋に対する再灌流障害モデルを虚血脳で起こる脳細胞障害にあてはめる。説明は本文を参照 (TxA₂: ThromboxaneA₂) (Kindwall & Whelan ページ790図7改変)

再生が促されると考えられている。この考えは、挫滅創だけでなく、他の疾患へのHBO適応時にも使われる。

このように、再灌流における活性酸素の発生は局所組織障害発生のもとになる出来事である。局所組織障害を考える際、活性酸素発生には二つの考えがある⁵⁾。一つは微小血管内膜細胞にあるxanthinoxidase (XO) から発生する場合、もう一つは好中球から発生する場合である。X細胞膜の障害により細胞内に流入した多量のCa⁺⁺により、xanthine dehydrogenaseがXOになり、このXOはATPから発生したhypoxanthineに作用して、フリーラジカルを発生する。好中球の細胞膜にあるNADPH oxidaseから種々の活性酸素が作りだされる。他方、好中球の内膜への癒着には、種々の物質 (leukotriene B₄, platelet activating factor, complement C5a, cytokines interleukin 1, tumor necrosis factor など) が関与している。この結果、細静脈の破綻が起こり、血管外に血管収縮をおこす物質 (thromboxane, leukotrienes, 内膜由来のnitric oxide) が放出され、細動脈の収縮が起こり、細動脈血流障害が起こる。これらは組織の壊死を起こす。

HBOがこの再灌流障害に及ぼす影響は、nitric oxideにより誘導されたcGMPの細胞内での変化を通じて、CD18のそれなりの変化によって、好中球の細胞壁への癒着を阻止する結果をもたらす。HBOにより、好中球の癒着が阻止され、酸素に富んだ動脈の収縮により、末梢の血管の拡張が阻止され、組織障害が少なくなる。これらのHBOの効果は図のように2点考えられている。

5. 中枢神経系疾患に対するHBOの臨床的効果

日本ではHBOの適応に取り込まれているという事もあり、小規模症例によるデータ解析が数多くなされている。海外を見ると、大規模な症例のHBOの臨床データは中々見出せないが、一つ、Rockswold G⁶⁾の重症頭部外傷に対するHBOの治療成績が注目に値するものである。結果だけを見ると、1983年から1989年までの間に、168人の重症頭部外傷患者がHBOと対照群に分けられ、検討されている。HBOは生命予後に関しては、統計上有利に働いていたが、機能予後に関しては両群には差がなかった。

Kindwall EPに書かれているHBOの作用機序の一つを脳の虚血疾患に対するHBO適応に当ては

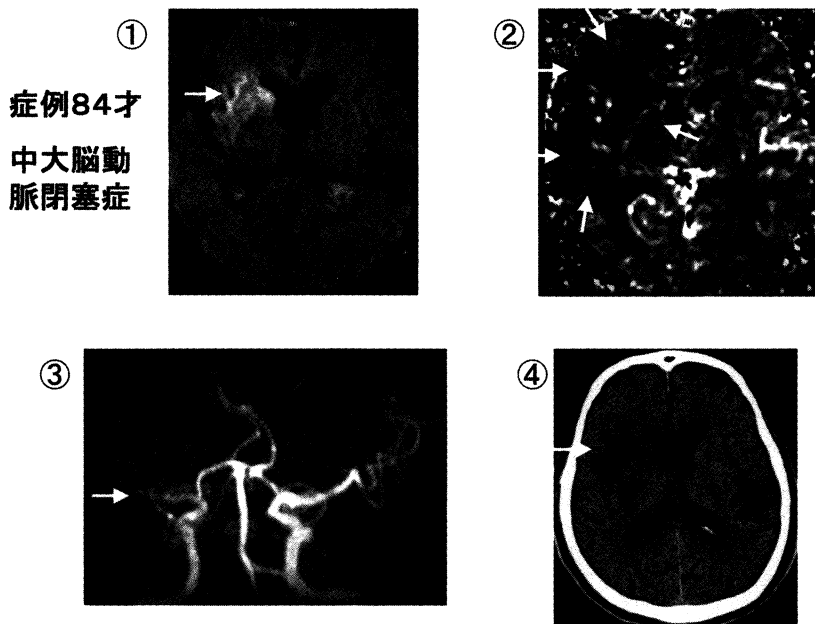


図3 症例84歳男性，急性中大脳動脈閉塞症

発症後1時間以内の①Diffusion Image, ②Perfusion Image, ③MR Angiography Image, 発症後10日目の④CT Scanを示している。矢印はそれぞれ、梗塞部位の範囲を示している。

めて考える。図2のように、一番問題となる再灌流が起こると、好中球による内膜癒着が起こり、結果としてフリーラジカルが発生し、細静脈破壊が起こる。これはthromboxane A₂を分泌して、血管の収縮を促す。結果として、局所血管の収縮が起こり、血流低下となり、脳細胞障害が発生すると考えられる。このような状態で、HBOを行うと、好中球の内膜癒着が阻止され、細胞障害が起きにくくなる。また、再灌流により拡張した血管も血管収縮が起こり、組織血流低下は、結果として高酸素化血液が行くために、細胞障害とはならない。

日本で行われる脳虚血に対するHBO適応は、いわゆるPenumbra⁷⁾に対して行うという考え方が一般である。実際にPenumbraが虚血発生後いつまで存在しているかが議論になっている。我々の症例(図3)では、MRIのdiffusion①とperfusion②の差がPenumbraと考えられた。実際に、この領域は後日のCTで残った部位④となっている。Penumbraが生き延びたと考えられた。しか

し、くも膜下出血後の脳血管攣縮などでは、病態が進行するために、HBOで一時的に脳保護を行っても、結果としては脳梗塞に陥ってしまい、HBOの効果は相殺されている。このように、疾患自体の病態を見極め、HBOを施行することが、その臨床的効果を高める際には、重要なことである。

6. ま と め

中枢神経系疾患に対するHBO適応の是非を検討するために、Kindwall EPのHBO適応と比べた。結局、日本で突出している中枢神経系に対するHBO適応にはKindwall EPにみられる感染症・創傷治癒に対するHBO適応の理論的考え方をそっくりそのまま、当てはめることが出来た。

今後は、日本でも感染症・創傷治癒に対するHBOを積極的に取り入れる必要がある。

〔参 考 文 献〕

- 1) Kindwall EP & Whelan HT: Hyperbaric medicine practice, Best Publishing Co. 1999
- 2) 日本高気圧環境医学会: 高気圧酸素治療の安全基

- 準, 日高圧医誌 30 : 138-140, 1995
- 3) 高気圧酸素療法—最近の進歩—, 最新医学 49 : 1986
 - 4) Strauss M: Crush injury, compartment syndrome and other acute traumatic peripheral ischemias, Hyperbaric medicine practice : 753-778, 1999
 - 5) Zamboni W: The microcirculation and ischemia-reperfusion: basic mechanisms of Hyperbaric oxygen, Hyperbaric medicine practice : 779-794, 1999
 - 6) Rockswold G: The treatment of severe head injury with Hyperbaric oxygen, Hyperbaric medicine practice : 879-888, 1999
 - 7) Astrup J. et al : Thresholds in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. Stroke 12 : 723, 1981

(日本宇宙航空環境医学会総会との合同シンポジウムより)