

【第47回学術総会シンポジウム1：各種疾患での標準治療】

シンポジウム「各種疾患での標準治療」総括

合志 清隆

琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部

今回のシンポジウムの「各種疾患での標準治療」は、主に学術委員会として企画したものである。現在の科学的根拠も持った高気圧酸素（HBO）治療の歴史は浅く、この治療法が心臓手術での人工心肺として応用されたのが1960年前後である。これを契機として主に救急・集中治療の分野でHBO治療の認識が広まったといっても過言ではない。それから半世紀を経た現在、主に高分圧酸素の毒性といった副作用に注意が傾けられた時代から治療効果に主眼が置かれるようになり、それに伴い治療圧や時間さらに治療回数などが従来とは変わってきていると考えられる。例えば、減圧障害の治療では空気での再圧治療が行なわれていた時代から、最近では酸素を用いた酸素再圧治療が標準治療として普及し、その代表的な治療表は米海軍により更新され、病状によって治療パターンが異なることは周知のことである。その他の適応疾患においても同様に治療法が変わってきているものと推測される。今回のシンポジウムでは、各種疾患におけるHBO治療に関する国内外の報告文献をもとに、どのような「標準治療」が行われているのかを各シンポジストに紹介していただいた。

シンポジウムの最初に「各国の標準的な治療方法」が紹介され、それに引き続いて本学会の適応疾患群を「気泡による障害」「感染性疾患」「虚血に伴う潰瘍」「神経疾患」「急性の虚血性疾患」の5項目に分け、それぞれの領域における疾患での標準的治療が紹介された。その詳細は各項にゆずるが、このシンポジウムを企画した背景の1つは、わが国の現行のHBO治療の位置づけを国際的な見地から問うものである。その代表的な事例は急性一酸化炭素（CO）中毒ではないかと思われるが、教育講演が企画されていたことからシンポジウムには取り上げなかった。この中毒症を対象としたHBO治療の臨床試験が、本学会と他学会

での共同で実施に向けて検討されていると聞き及んでいる。しかし、これまでの臨床試験の報告結果からは、この実現には基本的な問題が横たわっていると実感せざるをえない。その結果や今後の課題、さらにHBO治療の「標準的な治療法」の重要性について、CO中毒を例にとり紹介する。

この中毒症におけるHBO治療の有効性は1960年代から議論されているが、最大の争点は常圧酸素（NBO）治療に比べてHBO治療の有効性が高いかどうかである。この検討は1989年のRaphaelらのランダム化比較試験（RCT）の報告から20年以上も議論が続けられている¹⁻⁶。その問題点の1つは、複数のRCTのメタ解析を重視し過ぎるあまり、そのRCTの内容や水準が十分に検討されていないことである。例えば、HBO治療の方法だけではなく評価法も異なっており、これを一律に評価するメタ解析といった統計手法に無理がある。さらに、メタ解析は個々のRCTのサンプルサイズに大きく影響される欠点もある。報告されている6つのRCTのメタ解析結果をみると4-6週後の神経障害を示す頻度のオッズ比が0.78（95% CI: 0.54-1.12, $p=0.17$ ）であり⁷、この結果は統計学的に有意に近い傾向を示すと同時に、その差も比較的に大きい印象である。すなわち、HBO治療がNBO治療よりも神経障害の抑制効果が高い可能性を示唆したものである。従って、HBO治療の優位性を確認するためにも多施設での統一された良質の臨床試験が切望される⁷。

これらのRCTのなかの1つは、発見から24時間以内に3回のHBO治療を行ない、しかも初回は3ATAを用いる治療法がNBO治療に比べて6週後と12ヵ月後の認知機能障害の発生率を顕著に抑制している⁵。このRCTは緻密な立案のもとで実施されたものであるが、この結果が救急医療現場に与えた刺

激的な好影響よりも反発が大きいように感じられる⁸⁾。世界的にみても救急救命センターにHBO治療装置が標準的に設置されているものではなく、HBO治療をCO中毒の標準治療とした場合には、治療を実施するか否かの判断に止まるものではなく、その後の大きな社会的混乱を招くことが容易に察せられる。しかし、このRCTの結果はHBO治療に携わる医療者を積極的に治療に駆り立てることになり、欧州のECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) は以下のような推奨事項を出している⁹⁾。例えば、神経症状が認められるか意識障害の既往があれば早急にHBO治療(2.5ATA,90分間)を1-3回行い、さらに妊婦では軽症でもHBO治療を推奨し、これら以外の軽症例では12時間以上のNBO治療としている。

米国の中西部の州でのCO中毒を扱っているHBO治療センターへの聞き取り調査からは¹⁰⁾、治療圧でみれば29施設のなかの23施設が2.5ATA以上を初回に用いており、治療時間は治療圧によって若干異なるものの90分以上が20施設である。さらに、平均した治療回数は1.88回(1-4回)となっている。これに対して、わが国の多くの施設は主なHBO治療を2ATAの60分間としており、その治療回数は3-14回と国際標準とは若干異なっている¹¹⁾。このHBO治療法は、前述した複数のRCTの結果からは⁷⁾、NBO治療に比べて有効性が高いとはいえない可能性がある。この治療圧と時間でのRCTは否定的な結果であるからである。

以上のことから推察されるように、CO中毒に対してHBO治療を含めた酸素療法の効果を否定するものではないにしても、どのような酸素療法が、さらにどのようなHBO治療法が最適であるのか、すなわち「標準治療」が未だ模索段階といえる。さらに検討を要する問題は、軽症のCO中毒にHBO治療が必要ではないとすれば、どのような治療を行えばよいのか不明である。この疾患自体は初期の段階でCO曝露の程度と持続時間によって神経細胞のアポトーシスや壊死に陥ることが考えられるが、このような課題についても結論が出ていない。化学物質による死亡のなかでも最も多く、さらに代表的なガス中毒であるCO中毒では、その治療法だけではなく病態も明らかにされていないのが現状である。

また一方で、わが国のCO中毒に対するHBO治療が欧米諸国とは異なる背景には、わが国の救急施設で第1種治療装置が普及しているなかで、本学会は空気加圧の治療を推奨している印象があることも影響している。通常の救急疾患では酸素加圧のHBO治療が行いやすいが、その際の治療圧や時間に極端な制限が設けられている。例えば、酸素加圧では2ATAで60分間の治療に制限されていることである¹²⁾。従って、今回のシンポジウムでは標準的な治療法の紹介だけではなく、本学会の「高気圧酸素治療の安全基準」が国際水準からみた基準であるかどうかの検証にもなると捉えることができる。

CO中毒を除いた5項目において各シンポジストからは国内外の報告論文から各種疾患での標準治療の紹介があった。わが国で行なわれている一般的なHBO治療の方法は概ね国際標準に準じていた。しかし、わが国でも最も頻繁に治療されている虚血に伴う難治性潰瘍(糖尿病性足病変、放射線障害)では、国際的には治療圧は2~2.5ATAと幅があるなかで2.4ATAが標準的であり、日に1回で90分間の治療時間が一般的に用いられており、このようなHBO治療が30回ほど行なわれている^{13) 14)}。また、前述したようにガス中毒、さらに重症感染症などの治療では、日に複数回の治療を標準としている国が多かった。その1つの要因に本学会の「安全基準」の制約を述べたが、それに加えてわが国の独自に保険診療報酬システムにあるように感じられる。例えば、諸外国ではHBO治療の時間加算が用いられていることが多く、重症度の加算も行なわれているが¹⁵⁾、わが国では治療回数や治療時間の加算は認められず、重症度ではなく診断名と発生日によって診療報酬が決められている。この診療報酬点数も国際標準を参考にしながら適正に改定する必要があると感じられる。

今回のシンポジウムで紹介して頂いた内容は、HBO治療の各種適応疾患で治療効果を高めるうえで参考になるものと考えられる。この結果を踏まえて、本学会の安全基準の見直しや診療報酬点数の改正が必要である。

参考文献

- 1) Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al: Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989; 2: 414-419.
- 2) Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al: Delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 474-480.
- 3) Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M, Durak C, et al: Randomized prospective study comparing the effect of HBO vs. 12 hours NBO in non-comatose CO-poisoned patients: results of the preliminary analysis. *Undersea Hyperb Med* 1996; 23 (suppl) : 7. (abstract)
- 4) Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al: Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Med J Aust* 1999; 170: 203-210.
- 5) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-1067.
- 6) Annane D, Chadda K, Gajdos P, et al: Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2011; 37: 486-492.
- 7) Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD002041
- 8) American College of Emergency Physicians (ACEP) : Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 138-152.
- 9) Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Linke JC, Favory R, Wattel F: Carbon monoxide poisoning. In: Mathieu D, ed. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. The Netherlands; Springer. 2006; pp. 239-261.
- 10) Byrne BT, Lu JJ, Valento M, Bryant SM: Variability in hyperbaric oxygen treatment for acute carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 627-638.
- 11) Kusuba Y, Taki K, Ohta A: Questionnaire results of hyperbaric oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning in Japan. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 639-645.
- 12) 日本高気圧環境・潜水医学会：高気圧酸素治療の安全基準。(平成22年11月26日 最終改正)
- 13) Warriner RA 3rd, Holf HW: Enhancement of healing in selected problem wound. In: Gesell LB, ed. *Hyperbaric oxygen therapy indications*. 12th Durham, NC; Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2008; pp.67-83
- 14) Hart B: Refractory osteomyelitis. In: Gesell LB, ed. *Hyperbaric oxygen therapy indications*. 12th Durham, NC; Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2008; pp.117-144.
- 15) 合志清隆, 溝口義人, 下河辺正行, 他: 高気圧酸素治療の適応基準と治療費の国際比較. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2009; 44: 205-217.