

【第47回学術総会シンポジウム1：各種疾患での標準治療】

高気圧酸素療法の虚血病態への応用

堂籠 博

信州大学医学部救急集中治療医学

キーワード イレウス, 動脈閉塞, 適応

Application of Hyperbaric Oxygen Treatment to Ischemic Diseases

Hiroshi Dohgumori

Department of Emergency and Critical Care Medicine

Shinshu University Hospital

keywords ileus, artery occlusions, Indication

はじめに

本論文では虚血を主病態とした以下の4病態：(1) イレウス, (2) 末梢動脈血流障害, (3) 血管閉塞からの虚血性眼科領域疾患, 及び(4) 虚血性心疾患：急性冠動脈症候群(ACS)についての考察を加えた。検討の方法は, (1) 本学会ホームページ, (2) Cochrane review (CR), (3) 教科書及び(4) 論文その他の4つの媒体からの情報を参考とした。

教科書はJain KK編・Textbook of Hyperbaric Medicine¹⁾とMathieu D編・Handbook on Hyperbaric Medicine²⁾に依り, 参考文献はPubMedでの検索を行い, 各項目毎のKey Wordにて検索をおこなった。ただし, 入手できぬ論文もあり, 抄録等での判断となったものもあった。

適応については, 本学会ホームページや本学会でのCommittee Report: 井上論文³⁻⁴⁾, そして欧米の学会(UHMS及びECHM)の基準を参考にした。

検討内容は, Randomized Controlled Trial (RCT)の有無, Cochrane Review (CR)での記載及び教科書の記載と検索した論文から, それぞれに項目について検討した。参考文献はPubMedにて検索した。

【イレウス】

<適応>本学会では適応としているが, UHMS及びECHMでは適応とされていない。

<RCT>実施されていない。

<CR>記載されていない。

<教科書及び文献>Jain教科書には記載されている。その中では麻痺性イレウス, 癒着性イレウスに対して有効との記載がある。Mathieu教科書には記載が無い。PubMed検索(項目: ileus, Hyperbaric oxygen oxygenation)では21編の論文があり, 臨床例についての英語論文ではAmbiru Sらの2編論文とLoder REらの論文が認められた⁵⁾。Ambiruらはイレウス症例に対して2ATAでの60分間1日1回のHBO実施にて, (1) その効果を認め, かつ(2) 難治が予測される症例では予防的にHBOを実施している⁶⁻⁷⁾。当学会井上論文ではその応用例を示し, その効果と可能性を示している³⁾。瀧らの報告ではイレウスを癒着性・麻痺性とに区分してHBOを実施し, HBO開始時期に関しては必ずしも発症直後では無かったが, その効果を後ろ向きに検討した⁸⁾。その中で効果が出現するまでは7回以上の実施を行い, 効果の判定を行うべきとした。<案>イレウスの原因病態に関わらず, 2ATAから2.5ATAにて60分から90分にてのHBOを7回までは

行い、その後イレウス解除までの状況をみてその実施を考慮する。複数回のHBO実施が複数回の手術を回避できる可能性もあり、再手術自体がさらなるイレウスの発生を招きかねないので、HBOの継続・終了は担当医の判断とする。

【急性末梢動脈閉塞】

障害の定義が明確でない場合もあるが、末梢の血流障害からの阻血症状に対してHBOへの効果を記載したものを検討の対象とした。

<RCT>未実施

<CR>未記載

<教科書・論文>Jain教科書に記載がある⁹⁾。その中でHBOについて紹介しているが、有効性を示した報告も紹介している¹⁰⁾。文献検索はKey WordをHyperbaric, OcclusionとしてPubMedにて検索を行った。166編中で閉塞による血流障害に対するHBOの効果を扱った論文は2編(総説と症例報告)のみであった。総説ではHBOが併用療法としては取り上げられていた。

<考えられる案>今までの報告にて確実な案を設定する為には、RCTなどは不足している印象を受ける。確定的な判断は不可能であるが、外科的な療法のAdjunctiveな従来の位置付けに関しては、その可能性が存在すると思われる。

【網膜血管閉塞障害】

<適応>本学会・UHMSにて取り上げられている。

<RCT>実施なし

<CR>記載なし

<教科書・論文>虚血性疾患に関してはJain教科書には記載がある¹¹⁾。その中で、過去の報告をまとめ405症例中に261症例(65%)に改善を認めたとまとめている。加えて早期からのHBO加療開始を勧め、酸素療法無効の場合はHBOを考慮し、最終的には6欄のHBOを勧めている。また、急性期の1日複数回(2回)の実施も推奨している。

UHMS誌の総説等にもButlerらは同様の内容を記載している¹²⁻¹³⁾。過去の報告をまとめ476眼中(CRAO, BRAO, RAO)の306眼65%に回復を認め

たとしている。前述の総説の著者と同一ではあるが、ここでも発症24時間以内のCRAO症例に対して高濃度の酸素を投与し、視力が回復しなければ緊急のHBOを実施すべきとしている。

論文検索では、retinal artery occlusion, hyperbaric oxygenにて27の論文が検索された。その中では、UHMS学会誌にMurphy, Butler総説(前述)があり、また、複数症例の論文報告も認めた。Menzel-Severing Jの後ろ向きの報告では51例の加療群と29例の対照群との比較で有意な差を認めていた¹⁴⁾。Weiss JNのUHMSへの症例報告があるが、2009年のWeiss JNの報告では急性期以外の発症から時間を経過した症例もそのHBO適応も可としている¹⁵⁾。本邦での報告は、本学会での発表にて、井上らはHBOの応用について解説を加えている³⁾。

<案>日本の実情を加味して判断するならば、(1)早期応用(可能ならば72時間以内)へのHBO応用に努めるが、現状は、(2)急性期以外の症例へのHBO応用も可とし、(3)通常の方法(2ATA60分から2.8ATA60分までの方法を選択)で当面は実施し、(4)回数は7回以上または回復するまでを実施可能とする。そして、(5)HBO開始初日は複数回のHBOを実施する案が考慮される:急性期の複数回の実施は一酸化中毒等へのHBO法に準じての応用がすすめられる。(6)非緊急症例でもUHMS誌の報告により有効とするものもあるので、また有効で確実な代替え療法もない現状も考慮して、症状をみたらHBOを実施し、症状が消失するまで7~10回前後行う方法、その際1日に複数回行うも可とする。6欄の応用は未確定とする。参照(UHMS実施案):早期に来院した症例に対し1ATAでの酸素吸入をおこなう。無効であれば2ATA90分間のHBO実施する。無効であれば、2.4ATAとし、さらに無効であれば2.8ATAとする。無効であれば6欄の治療を行うとしている。

【虚血性心疾患:急性冠動脈症候群(ACS)】

<適応>本学会, UHMS, ECHMにて適応とされる。

<RCT>実施されている。

<CR>Bennettの報告(2007年, 2011年)で紹介されている。

<教科書・論文> Jain教科書論文にて記載されている¹⁶⁾。ACS に関しての Chochrane Review では Bennett による計 656 例についての検討調査があり、HBO 実施に関しては 2 ATA から 3 ATA にての 30 分間から 120 分の設定のもと、HBO 回数は 1~16 回であった¹⁷⁾。集計ではその効果は死亡率の低下させる傾向を認めた ($P=0.07$)、心筋障害の減少、左室駆室率の維持、再発作の低下、不整脈の減少や疼痛緩和の有用などが指摘されている。また、Sharifi (2004) らは PCI 後のステント狭窄について検討し、ステントによる内膜狭窄に関して、2 ATA 60 分間、早期 18 時間以内の 2 回 HBO 実施したところ、死亡率、再発作率が低下したとしている¹⁸⁾。Thurston ら (1973) の報告は発症早期 (24 時間以内) の心筋梗塞症例 208 例に対して RCT を行った¹⁹⁾。その中では早期の HBO 応用の利点を示している。また、Jain 教科書では Thrombolysis との組み合わせでの HBO 応用の可能性を示唆している論文を紹介している。

<実施案> 経皮的冠動脈形成術 (PCI) 等の処置とともに早期に 2 ATA 60 分間の実施が、ステントの再狭窄予防などでは有用な補助治療と成りえる可能性を HBO は持つと思える。しかしながら、重篤な不整脈が HBO 実施中に発生した際への除細動器の HBO 装置内での操作や、第 2 種装置の本邦での設置状況から、我が国での ACS への HBO の早期実施は難しい一面もあると思われる。

おわりに

HBO 応用に関しては RCT にての評価自体が少ない状況である。しかしながら、長年の症例の蓄積もあるので、かつ、HBO 関連での RCT 自体が実施されにくい状況である現状を考えると、現状での正確な判断は困難と思われる。この点を考慮して、現時点で著者が考えられる案を本分中で提示した。

各報告では HBO の実施条件が 2 ATA が必ずしも標準でなく、むしろそれより高い圧で 60 分より長い時間での HBO 条件が設定されていたものもみられた。

今後エビデンスがでそうとしても、その標準としての応用は、合併症や酸素中毒や時間の問題もあり、本邦の装置の設置状況を考慮しての判断が必要と思

われた。また、同時に長期間 HBO 行う症例も存在するので、同症例の切り捨てが行われないような配慮も必要と感じられた。また、我が国での 2 種装置が極端に少ない状況で、救急下での運転も十分行えない現状をも踏まえた上での施策が重要かと考える。

最後に、HBO の多くの適応は Adjunctive Therapy であることは再度強調したい。

参考文献

- 1) Jain KK: Textbook of Hyperbaric Medicine, 5th ed. Gottingen; Hogrefe and Huber Publishers. 2009; pp.1-569.
- 2) Mathieu D: Handbook on Hyperbaric Medicine, Dordrecht; Springer.2006; pp.1-812.
- 3) 井上治, 久木田 一郎, 合志清隆, 他: Committee Report 高気圧酸素療法 (Hyperbaric oxygen therapy, HBO) における適応疾患の見直しと再編—特に国内の臨床報告と基礎研究及び国外のランダム化比較試験などからの提案—。東京; 日本高気圧環境・潜水医学会. 2009; pp.1-36.
- 4) 井上治. HBO を有効とするランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) から. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2011; 46: 109-115.
- 5) Loder RE, Use of hyperbaric oxygen in paralytic ileus Br Med J 1977; 1: 1448-9.
- 6) Ambiru S, Furuyama N, Aono M et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 625 patients. Hepatogastroenterology 2007; 79: 1925-9.
- 7) Ambiru S, Furuyama N, Kimura F et al. Hyperbaric oxygen therapy as a prophylactic and treatment against ileus and recurrent intestinal obstruction soon after surgery to relieve adhesive intestinal obstruction. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: e379-83.
- 8) 瀧もとみ, 中島正一, 秋吉美奈他, 麻痺性イレウスに対する高気圧酸素療法 (HBOT) の治療効果の検討, 日臨床高気圧雑誌 2005; 2: 76-81.
- 9) Jain KK: HBO in peripheral vascular disease causes. In: Jain KK ed. Textbook of Hyperbaric Medicine, Gottingen; Hogrefe and Huber Publishers. 5th ed. Gottingen; Hogrefe and Huber Publishers. 2009; pp.329-337.
- 10) Mangiatico RA, Mangiatico M, Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. Curr Vasc Pharmacol:2011; 9: 658-76.

- 11) Butler FJ, Murphy-Lavoie H, Jain KK: HBO therapy and Ophthalmology. In: Jain KK, ed. Textbook of Hyperbaric Medicine (5th edition) . 2009;pp.398-429.
- 12) Murphy-Lavoie H, Butler F, Hagan C, Central retinal artery occlusion treated with oxygen: a literature review and treatment algorithm. Undersea Hyperb Med2012; 39: 943-53.
- 13) Butler F, Murohy H, Jain KK: HBO therapy and Ophthalmology. In: Jain KK, ed. Textbook of Hyperbaric Medicine. Menzel-Severing J 2009;pp.400-420.
- 14) Menzel-Severing J, Siekman U, Weinberger A et al. Early hyperbaric oxygen treatment for nonarteric central retinal obstruction. Am J Ophthalmol 2012; 153: 454-459.
- 15) Weiss JN. Hyperbaric oxygen treatment of nonacute central retinal artery occlusion, Undersea Hyperb Med2009; 36: 401-5.
- 16) Jain KK: HBO Therapy in Cardiovascular Diseases. In: Jain KK ed. Textbook of Hyperbaric Medicine, 5th ed. Gottingen; Hogrefe and Huber Publishers. 2009; pp.319-327.
- 17) Bennett MH, Lehm JP, Jepson N, Hyperbric oxygen therapy for acute coronary syndrome, Cochrane Database Syst Rev2011;CD004818.doi.
- 18) Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I et al. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention foe acute myocardial infarction or unstable angina pectoris, Am J cardiol2004; 93: 1533-5.
- 19) Thurston GJ, Greenwood TW, Bending MR et al. A controlled investigation into the effects of hyperbaric oxygen on mortality following acute myocardial infarction. JMed 1973; 168: 751-70.