

【学術委員会報告】

# 高気圧酸素治療 エビデンスレポート2013: 高気圧酸素治療の科学的根拠に基づく臨床的検討

合志 清隆<sup>1)</sup> 川嶋 眞之<sup>2)</sup> 鈴木 一雄<sup>3)</sup> 鈴木 信哉<sup>4)</sup> 柳下 和慶<sup>5)</sup>  
琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部<sup>1)</sup>  
川嶋整形外科病院 整形外科<sup>2)</sup>  
Department of Surgery, Cedars-Sinai Medical Center<sup>3)</sup>  
自衛隊中央病院 臨床医学教育・研究部<sup>4)</sup>  
東京医科歯科大学医学部附属病院 高気圧治療部<sup>5)</sup>

【Committee report】

**Evidence report 2013 -evidence-based clinical review on hyperbaric oxygen therapy**

Kiyotaka Kohshi<sup>1)</sup>, Masayuki Kawashima<sup>2)</sup>, Kazuo Suzuki<sup>3)</sup>, Shinya Suzuki<sup>4)</sup>, Kazuyoshi Yagishita<sup>5)</sup>

1) University Hospital of the Ryukyus

2) Kawashima Orthopaedic Hospital

3) Cedars-Sinai Medical Center

4) Self-Defense Force Central Hospital

5) Tokyo Medical and Dental University Hospital Faculty of Medicine

## I はじめに

国際的にみると高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygenation; HBO) の適応疾患は時代とともに追加されてきているが、その基本はHBOの有効性を示した臨床論文による科学的根拠にある。特に欧米の専門的な国際学会や委員会であるUHMS (Undersea & Hyperbaric Medical Society) とECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) では、そのなかの専門部会がHBOに関連した臨床論文を数年ごとに検討後に新たなHBOの適応疾患を更新してきている。

本学会におけるHBOの適応疾患の更新は、安全対策委員会が担当する「高気圧酸素治療の安全基準」のなかで何度か行われてきた。しかし、この適応疾患とその更新での科学的根拠が同委員会でも学術的に検討された事実は明らかではない。近年、多くの臨床医学会が「治療ガイドライン」を示すことが一般化しているなかで、本学会にも高気圧酸素治療の「適応疾患」

の科学的根拠を示すことが迫られ、これを主たる目的として学術委員会が本学会につくられると同時に、この委員会で「資料集」が作成されてきた。今回の学術委員会の委員による作業は従来の延長上にあるが、臨床試験のなかでもランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) とそのメタ解析に重点を置いて各種疾患での治療効果の評価を行ったことが1つの特徴である。英国のCochrane Libraryから出されている報告結果に加えて、いわゆるmajor journalと高気圧医学で最も影響力のある専門誌のUndersea & Hyperbaric Medicineが主な引用元とされている。

今回の科学的根拠である「高気圧酸素治療エビデンスレポート 2013」を示す契機は2011年に診療報酬点数の改訂に関する厚生労働省 (厚労省) とのヒアリングの際に、厚労省の担当官は科学的根拠に基づく「新たな適応疾患」を本学会に求めている印象があり、その当時から学術委員会として各種疾患での科学的根拠の更新作業を進めていた。厚労省から診療報酬点

数の改訂案が示されれば、それらの科学的根拠を提示することは可能な状況になっていたが、学会内では適応疾患そのものを練る必要性も意見としては出されていた。

以上の状況のなかで2013年8月の厚労省とのヒアリングに際して、まさしく本学会に科学的根拠に基づいた「適応疾患」(治療ガイドライン)の策定に加えて費用対効果の提示が求められた。前者の「適応疾患」では厚労省の担当者からは、「安全基準」のなかでの適応疾患は理解が難しいと指摘されると同時に、他学会に類似した本学会独自の「適応疾患」が求められたことも事実である。また、後者の費用対効果では、2009年に3回目となる世界12カ国のHBOの治療費の聞き取り調査が行われており、1人当たりのGDPで補正された費用が示されている<sup>1)</sup>。その結果からみると、わが国のHBOの費用は国際平均のそれと比較して1/10と信じ難いものである。この治療費の国際調査

は2003年から行われており、その6年間に治療費が伸びていない国は本邦を除いて見当たらず、この「国際平均の1/10」といった格差は現在ではさらに拡大しているものと推測される。治療費の国際的な格差は厚労省から示されている現行の診療報酬点数から派生するものであるが、このことが先進医療を行うべき大学病院でさえもHBO施設の閉鎖に拍車をかけていることと無関係ではないであろう。さらに、「救急的なもの」と「非急的なもの」とに分けられている診療報酬点数は30倍の開きがあり(1人用では25倍)、この極端な治療費の格差は窓口で支払う側に理解されないことから、現行の診療報酬点数はHBOの適正な保険診療を阻害している大きな要因であると考えられる。

今回の作業で取り上げられている疾患はUHMSやECHMに代表される国際学会ないし委員会が示している適応疾患と極めて類似したものになっている(表1)。しかし、ここで提示した疾患は数年後、あるいは

表1 高気圧酸素治療の適応疾患

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ガス塞栓症または減圧症</li> <li>2. 急性一酸化炭素中毒その他のガス中毒</li> <li>3. 重症軟部組織感染症(ガス壊疽, 壊死性筋膜炎)または頭蓋内膿瘍</li> <li>4. 急性外傷性血流障害(挫滅症候群またはコンパートメント症候群)</li> <li>5. 末梢血管障害             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 網膜動脈閉塞症</li> <li>2) 難治性潰瘍(糖尿病, 動脈または静脈性血流障害)</li> </ol> </li> <li>6. 放射線障害(下顎骨を含めた頭頸部, 下部消化管, 膀胱, 脳)</li> <li>7. 骨髄炎</li> <li>8. 皮膚移植</li> <li>9. 重症の熱傷または凍傷</li> <li>10. 突発性難聴</li> <li>11. 急性心筋虚血</li> <li>12. 放射線または抗癌剤と併用される悪性腫瘍(頭頸部がん, 子宮頸がん, 悪性脳腫瘍)</li> <li>13. 腸閉塞</li> <li>14. 低酸素脳症</li> <li>15. 脊髄・神経疾患</li> <li>16. 急性頭部外傷(脳浮腫)</li> <li>17. 脳梗塞</li> </ol> |
|---|

注1: 1~10は全ての国際学会基準を満たし治療効果が確認されているものであり、11~17は1つ以上の国際学会基準を満たすか治療効果を示す報告があるものである。

注2: 国際学会とは、UHMS (Undersea & Hyperbaric Medical Society), ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) と ANZCA & ANZHMG (Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Australian and New Zealand Hyperbaric Medicine Group of the South Pacific Underwater Medical Society) の3学会を指す。

は新たな科学的根拠が専門誌で報告されると、それに沿った改訂が必要であることは言うまでもない。

また今回のHBOの適応疾患の整理においては、その案を本学会の全ての理事と役員に練ってもらおうと同時に同意を踏っており、その同意のもとで科学的根拠を提示する作業を進めたことを付記する。

なお、読解の便を考慮し、本論の構成上から参考文献は各項目ないし適応疾患ごとに掲載する。

- 1) 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.

## II 適応疾患

### 1. ガス塞栓または減圧症

以上の両者を合わせて減圧障害 (decompression illness) と呼ばれるが、これは不適切な環境圧の低下による血管内や組織内での不活性ガスの「気泡形成」による障害であり、臨床的には軽症から重症ないし死亡にわたっている<sup>1)</sup>。さらに、ガス塞栓症には何らかの原因で血管内にガスが迷入して生ずる病態も含まれる<sup>2)</sup>。気泡の圧縮が唯一可能な「再圧治療」は減圧障害に対して普遍的な治療法であり<sup>3)</sup>、1896年には空気で加圧する治療が行われ、1930年代からは酸素を使用した再圧治療 (高気圧酸素治療: HBO) が行われるようになり、今日まで治療パターンが改良と検討されてきた<sup>4)</sup>。減圧障害に対して再圧治療の有効性を検討したRCTは、以上の歴史的背景と倫理的な側面から行われていない。この疾患に対する国際標準とされている再圧治療は「米海軍再圧治療」である<sup>1,4)</sup>。

しかし、この再圧治療が遅れた場合の症状改善に様々な治療法が試みられてきた。その観点から2つのRCTがあり、その1つは180例の減圧障害を対象として非ステロイド性抗炎症剤 (tenoxicam) との併用治療を行ったものである<sup>5)</sup>。その報告によれば、この薬剤の付加による有効性は6週後では示されていないが (relative risk (RR) : 1.04, 95% CI: 0.90-1.20, p=0.58), 退院までのHBOの回数は3回から2回へと抑制されている (p=0.01, 95% CI: 0-1)。また、88例を対象として再圧治療に酸素ないし混合ガス (ヘリウ

ムと酸素) を用いて検討したRCTの報告では、後者で治療回数が少なかったとしている (RR: 0.56, 95% CI: 0.31-1.00, p=0.05)<sup>6)</sup>。

すべての国際学会で再圧治療は減圧障害に対する標準治療とされており、この治療による死亡と神経障害の抑制が顕著であることから費用対効果は高い。

- 1) Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE: Decompression illness. *Lancet* 2011; 377: 153-164.
- 2) Muth CM, Shank ES: Gas embolism. *N Engl J Med* 2000; 342: 476-482.
- 3) Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, Wasiak J: Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005277.
- 4) Moon RE: Decompression sickness. In: Gesell LB, ed. *Hyperbaric Oxygen Therapy: Indications*, 12th edition. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Durham, NC, Undersea & Hyperbaric Medical Society 2008; pp.51-56.
- 5) Bennett M, Mitchell S, Dominguez A: Adjunctive treatment of decompression illness with a non-steroidal anti-inflammatory drug (tenoxicam) reduces compression requirement. *Undersea Hyperb Med* 2003; 30: 195-205.
- 6) Drewry A, Gorman DF: A progress report on the prospective randomized double blind controlled study of oxygen and oxygen-helium in the treatments of air-diving decompression illness. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21: 98.

### 2. 急性一酸化炭素中毒その他のガス中毒

一酸化炭素 (carbon monoxide; CO) による中毒は事故や自殺で引き起こされるが、わが国では化学物質による死亡のなかで最多である。病院に搬入された中毒患者で問題になるのは、この中毒による死亡よりも高率に生ずる精神神経障害である。

この中毒症の治療には、組織の低酸素状態の改善に酸素療法が必要であるが、大気圧下酸素吸入療法 (normobaric oxygenation; NBO) に比べてHBOがより有効であるのか議論されてきた。これまで6つのRCTが論文報告されているが (1989~2010年)、そ

これらのメタ解析を検討する前にすべてのRCTに問題があることが指摘されている<sup>1)</sup>。なかでも重大なことは、すべての重症度を対象としているRCTは2つに過ぎないことである<sup>2,3)</sup>。しかし、その1つのRCTでは<sup>2)</sup>、飲酒や薬物の関与が検討されていないこと、24時間以内に1回のHBOが行われ、しかも60分間の治療時間であり、一般的な標準治療とは異なることが指摘されている<sup>4)</sup>。他の1つのRCTは統計的原則に諮り実行されたものでNBOに比べてHBOの顕著な有効性が示されている<sup>3)</sup>。例えば、6週前後で問題になる遅発性脳症の発症の抑制効果 (HBO: 25%, NBO: 46%, odds ratio: 0.39, p=0.007)、さらに1年後の認知機能障害の抑制効果 (HBO: 18%, NBO: 33%, odds ratio: 0.46, p=0.04) が示されている。ここでは発見から24時間以内に3回のHBOが行われており、このRCTの結果を踏まえて欧州では24時間以内に1-3回のHBO (2.5 ATA, 90分間) が推奨されている<sup>4)</sup>。その適応基準は、神経障害がみられるか意識障害の既往がある場合、さらに胎児への影響が懸念される妊婦などである。

すべての国際学会でCO中毒に対するHBOは基本的な治療とされている。CO中毒による死亡者と医療機関への搬送患者数に相関がみられるとした米国の調査から<sup>5)</sup>、わが国の患者総数は年間約58,000人と試算した報告があり<sup>6)</sup>、NBOのみによる治療で後遺障害の精神障害が33%にみられるのに対してHBOでは後遺障害が約半分に抑制されることから<sup>3)</sup>、HBOの費用対効果は高い。

- 1) Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD002041.
- 2) 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.
- 3) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-1067.
- 4) 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.

- 5) Hampson NB, Weaver LK: Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34: 163-168.
- 6) 合志清隆, 石竹達也, 星子美智子, 他: 一酸化炭素中毒による社会医学的な課題 -社会的損失の推計から-。日本職業・災害医学会会誌 2012; 60: 18-22.

### 3. 重症軟部組織感染症 (ガス壊疽, 壊死性筋膜炎) または頭蓋内膿瘍

ガス壊疽と壊死性筋膜炎は高齢者や糖尿病患者などのcompromised hostに生じやすく、さらに薬剤耐性菌による混合感染が多いことから、現在でも高い死亡率で治療予後の悪い疾患である。この重症軟部組織感染症に対してHBOは既に1960年代から行われており、死亡率が高いことからRCTが倫理的にも困難であり、限られた状況のなかでHBOの効果が議論されてきた。

この疾患で対照をとって比較された9つの臨床報告の330例では (1985~2005年)、そのうち187例にHBOが併用され、残りの143例が対照とされている<sup>1)</sup>。これらのnon-RCTのメタ解析によれば、死亡数は前者の併用群の33例 (17.6%) に対して後者で49例 (34.3%) とHBOによる死亡の抑制が認められている (odds ratio: 0.36, 95% CI: 0.15-0.85)。さらに、これ以前のnon-RCTで死亡率を比較した結果も類似したものである (1971~1985年)<sup>2)</sup>。その結果では、抗菌薬と切開での治療では123例中45例の死亡 (平均死亡率: 37%) であるが、そのなかで1971年の報告のみが54例中8例と死亡が少なく、その他の死亡は69例中37例 (平均死亡率: 54%) である。これに対して同年代でHBOを併用した治療では696例中で159名 (平均死亡率: 23%) である (1972~1980年)。また、近年の米国での最大規模の入院データベース (Nationwide Inpatient Sample; NIS) によれば、45,913人の重症軟部組織疾患を対象として405名にHBOが行われており (1988~2009年)、死亡率の抑制 (4.5% vs.

9.4%,  $p=0.001$ ), さらに予測因子と交絡因子の調整後でHBOは死亡率抑制因子 (odds ratio: 0.49, 95% CI: 0.29-0.83) であることが示されている<sup>3)</sup>。

頭蓋内膿瘍は脳膿瘍, 硬膜下膿瘍と硬膜外膿瘍を含んだものであり, 細菌や真菌が原因となり死亡率が高いことに加えて稀な疾患であることから, HBOの効果をもRCTで検討されてはいない<sup>4, 5)</sup>。しかし, このなかの頭蓋内膿瘍に関連した29の論文を年代ごとに比較した報告では<sup>4)</sup>, 通常の標準治療での死亡率は22% (142/636例, 1981~1986年), 18% (115/634例, 1987~1993年)と13% (27/207例, 1995~2005年)に対して, HBOを併用した5つの報告論文での死亡率は3% (2/65例, 1976~2003年)であることから, HBOの併用は著効を示すと判断される。

以上の重症軟部組織感染症では, HBOによる医療費の抑制 (US\$52,205 vs. US\$45,464,  $p=0.02$ ) と入院の短縮 (14.3日 vs. 10.7日,  $p<0.001$ ) が示されており<sup>3)</sup>, さらに死亡率の抑制からHBOの費用対効果は高いと考えられるが, これは頭蓋内膿瘍でも同様である。

- 1) Bennett M, Levitt D, Millar I: The treatment of necrotising fasciitis with hyperbaric oxygenation - progress report of a Cochrane review. In: Lind F, et al. Treatment with Hyperbaric Oxygen (HBO) at the Karolinska University Hospital 2011; pp.102-122.
- 2) Mathieu D, Fovory R, Cesari JF, Wattel F: Necrotizing soft tissue infections. In: Mathieu D, ed. Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 2006; pp.263-289.
- 3) Soh CR, Pietrobon R, Freiburger JJ, et al: Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample. Intensive Care Med 2012; 38: 1143-1151.
- 4) Barnes RC: Intracranial abscess. Undersea Hyperb Med 2012; 39: 727-730.
- 5) Lampl L, Frey G: Intra-cranial abscess. In: Mathieu D, ed. Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 2006; pp.291-304.

#### 4. 急性外傷性血流障害 (挫滅症候群またはコンパートメント症候群)

四肢の外傷性組織血流障害には, 以上の2つの病態がみられる<sup>1)</sup>。その1つの挫滅症候群では挫滅が軟部組織から骨・関節まで及び, 感染や骨接合不全から外科治療を含めた標準的治療でも, その50%は切断に至る。さらに, 他の病態であるコンパートメント症候群は四肢のコンパートメント (筋区画) 内の浮腫や出血によって内圧上昇から循環障害によって筋肉壊死や神経麻痺を起こす。これらは急性外傷性血流障害として一括されるが, これに対するHBOの効果が検討されており, これまで3つのRCTが報告されている<sup>2)</sup>。しかし, これらには2つの植皮術も含まれるためにRCTのメタ解析は難しく, この挫滅症候群を対象とした1つのRCTのみになる。

この報告は36例の挫滅症候群を対象としてHBO群と非HBO群 (擬似的処置として加圧保持を実施) のそれぞれ18例ずつを検討している<sup>3)</sup>。その結果では, HBO群で良好な創傷治癒が得られ (RR: 1.70, 95% CI: 1.11-2.61), さらに再手術のリスク軽減 (RR: 0.25, 95% CI: 0.06-1.02) と組織壊死の抑制 (RR: 0.13, 95% CI: 0.02-0.90) とが示されている。このRCTでは両群での創傷の完全治癒は, それぞれ18例のなかで17例と10例であり ( $p<0.01$ ), さらに植皮術や切断を含めた再手術は1例に対して6例が示されている ( $p<0.05$ )。また, 年齢と重症度を加味した高リスク群での創傷治癒はHBO群の7例 (87.5%) に対して非HBO群の3例 (30%) と報告されている ( $p<0.05$ )。

挫滅症候群は治療予後の悪いものであるが, 600症例以上を対象としてHBOの効果を検討した20以上の報告論文から, その約80%はHBOの有効性を肯定していた<sup>1)</sup>。さらに, コンパートメント症候群でも数百例の治療経験から類似したHBOの効果が紹介されている<sup>1)</sup>。

切断を含めた再手術の抑制が顕著であることから, 米国ではHBOの費用対効果は高いとされている<sup>1)</sup>。

- 1) Strauss MB: The effect of hyperbaric oxygen in crush injuries and skeletal muscle-compartment

syndromes. Undersea Hyperb Med 2012; 39: 847-855.

- 2) Eskes A, Ubbink DT, Lubbers M, Lucas C, Vermeulen H: Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10:CD008059.
- 3) Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, et al: Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. J Trauma 1996 ; 41: 333-339.

## 5. 末梢血管障害

### 1) 網膜動脈閉塞症

網膜動脈の閉塞による視力障害であり、動脈硬化、血栓性塞栓や動脈炎などでも生ずるが、その治療予後は悪いものである。この疾患に対して様々な治療法が試みられてきたなかでHBOを除けば、ほぼ否定的な結果のみが報告されている<sup>1)</sup>。この疾患に対するHBOと他の治療法とを比較したRCTはない。その主たる理由には、比較的稀な疾患であると同時に緊急性を要することが挙げられる。

すべてのHBOに関連した28論文(～2012年)を検討した報告によれば<sup>1)</sup>、476症例のなかで306例(65%)に視力障害の改善が認められたとしている。そのなかの1つは後ろ向き試験ではあるが、発症から8時間以内にHBOを行った35症例とマッチーコントロールの37症例を比較したものであり、入院時に比較した退院時の視力改善度に差があり(82.9% vs. 29.7%,  $p<0.00001$ )、さらに退院時の平均した視力改善も良好であったことが述べられている(0.1957 vs. 0.0457,  $p<0.01$ )<sup>2)</sup>。また、発症から12時間以内の同疾患を対象として、血液希釈療法にHBOを併用した51例とHBOを併用しなかった29例を比較しており、HBO群ではSnellenの評価法で3段階の改善が得られ( $p<0.001$ )、この改善は3ヶ月後も持続していたが( $p=0.01$ )、対照群では有意な改善は得られていない( $p=0.23$ )<sup>3)</sup>。

この疾患に対してHBOを除いた治療法で2つのRCTが報告されており、その1つはpentoxifylline(血流改善剤)であり、他は血液希釈に増強型対外式カウ

ンタパルセーションが行われたものである。しかし、この両者のRCTでは血流改善は認められても視力改善は得られていない<sup>4)</sup>。その他の治療を検討した臨床試験でも、その効果は認められていない<sup>1)</sup>。

以上から、網膜動脈閉塞症にはHBOが最も有効な治療法と判断され、1回の治療費が200～500米ドルの米国で10回の治療を行ったにしても費用対効果は高いとされている<sup>1)</sup>。

### 2) 難治性潰瘍(糖尿病、動脈または静脈性血流障害)

慢性潰瘍は下肢に起こり難治性で生活に重要な障害を来すことは周知のことであり、様々な原因によって創傷部位の血流障害から低酸素状態を招き組織障害を悪化させる。HBOは組織へ酸素供給によって創傷治癒を促進させる。

これまで9つのRCTの報告があり<sup>5)</sup>、そのなかの8つは糖尿病が原因の動脈性血管障害による下肢病変を対象としたものである。そのなかで3つのRCTを対象としたメタ解析では、この治療を30回行った6週後で下肢潰瘍の顕著な改善が示されている(RR: 5.20, 95% CI: 1.25-21.66,  $p=0.02$ )。さらに、5つのRCTのメタ解析(総対象数: 312症例)では、基礎疾患があるにもかかわらず1年後の下肢切断率の抑制の傾向が示されている(RR: 0.36, 95% CI: 0.11-1.18)。また、糖尿病性足病変で外科的な処置後に感染を伴う際に、HBOの効果を検討したRCTのメタ解析では、下肢の切断率の抑制効果(odds ratio: 0.242, 95% CI: 0.137-0.428)、さらに創傷治癒の改善(odds ratio: 9.992, 95% CI: 3.972-25.132)が示されている<sup>6)</sup>。下肢の切断率がHBOによって抑制されることを示したRCTの1つでは、その多変量解析で下肢の潰瘍が進んだ重症例にHBOの効果が高いことが示されている(odds ratio: 11.199, 95% CI: 1.406-89.146,  $p=0.022$ )<sup>7)</sup>。また、難治性潰瘍の原因が静脈還流障害の場合、その16症例を対象として1つのRCTが報告されている<sup>8)</sup>。ここでは6週後(HBO治療数; 以下治療数: 30回)の潰瘍の縮小が得られているが(平均差 33%, 95% CI: 18.97-47.03,  $p<0.0001$ )、2週と4週さらに6週後の潰瘍の縮小が2群間で比較されており、それぞれHBO群で  $6 \pm 14$ ,  $22 \pm 13$ ,  $35.7 \pm$

17%に対して、対照群では $2.8 \pm 11$ ,  $3.7 \pm 11$ ,  $2.7 \pm 11\%$ であり、この治療効果の差が4週（治療数：20回）（ $p < 0.05$ ）と6週後（治療数：30回）（ $p < 0.001$ ）で認められている。

6週間のHBOによって難治性潰瘍の顕著な改善が得られていることは、費用対効果は高いと判断される。1つのRCTでは皮膚潰瘍の改善度が高いことからHBOにより外来通院費用が半減されたことが報告されている<sup>9)</sup>。

- 1) Murphy-Lavoie H, Butler F, Hagan C: Central retinal artery occlusion treated with oxygen: a literature review and treatment algorithm. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 943-953.
- 2) Beiran I, Goldenberg I, Adir Y, et al: Early hyperbaric oxygen therapy for retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11: 345-350.
- 3) Menzel-Svering J, Siekmann U, Weinberger A, et al: Early hyperbaric oxygen treatment for nonarteritic central retinal artery obstruction. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 454-459.
- 4) Fraser SG, Adams W: Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001989.
- 5) Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD004123.
- 6) Goldman RJ: Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systemic review. *PM R* 2009; 5: 471-489.
- 7) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-1343.
- 8) Hammarlund C, Sundberg T: Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 829-834.
- 9) Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513-518.

## 6. 放射線障害（下顎骨を含めた頭頸部，下部消化管，膀胱，脳）

がんは最も重大な疾患の1つであるが、その治療法のなかで放射線治療が拡大され、長期生存者の半数が放射線治療を受けている。その重大な副作用が組織の血管障害を主体とする晩発性の放射線障害であり、放射線治療から数カ月から数年で血管閉塞による組織壊死や異常血管による出血などの症状がみられるが、その根本的治療は外科手術での摘出に限られる。HBOは放射線障害の組織酸素化と正常血管形成の促進によって、組織損傷の修復が考えられる。

RCTの11の報告では、669症例を対象としてHBOの有効性が検討されている<sup>1)</sup>。そこでは対象疾患は同じではないが、HBOは放射線性の骨壊死を伴う際には粘膜修復を促進することが示されている（RR: 1.3, 95% CI: 1.1-1.6,  $p = 0.003$ , 治療必要数（1人に治療効果が得られるのに必要な人数）：5）。放射線による直腸炎では1つのRCTが報告されており、病状の改善ないし治癒がHBOによって得られることが示されている（RR: 1.72, 95% CI: 1.0-2.9,  $p = 0.04$ , 治療必要数：5）。放射線障害の外科的手術でのHBOは、皮弁の修復術後（RR: 8.7, 95% CI: 2.7-27.5,  $p = 0.0002$ , 治療必要数：4）、さらに片側下顎骨切除術後（RR: 1.4, 95% CI: 1.1-1.8,  $p = 0.001$ , 治療必要数：5）での有効性が示されている。また、放射線照射を受けた顎骨での抜歯後の歯槽の治癒促進（RR: 1.4, 95% CI: 1.1-1.7,  $p = 0.009$ , 治療必要数：4）がHBOによって得られる。

放射線膀胱炎は外科的手術を除けば有効な手段がなく血尿がみられると約4%の死亡率に達する。HBOの効果はRCTで検討されておらず治療例の報告が主である<sup>2)</sup>。そのなかでも40例の同疾患を検討したHBOの前向き試験は対象例が最も多いものであり、37例に完全な症状の消失ないしは改善が得られ、再発は0.12/年であることが示されている<sup>3)</sup>。さらに近年、44症例を対象としたHBOでの検討でも、完全消失が57%であり、50－90%改善が32%であったことが示されている<sup>4)</sup>。

放射線障害はHBOの治療回数によって効果に差がみられ、最近では軟部組織では40～60回のHBOが

行われており、下顎骨では手術前後でそれぞれ20～30回と10回が行われている<sup>4)</sup>。

中枢神経系での検討は少なく29症例を対象にHBOを行った報告では、58%に神経所見の改善が得られ、69%にステロイドの減量が示されている<sup>5)</sup>。しかし、放射線外科治療(ラジオサージェリー)後には早期に放射線障害が生ずることから、この時期にHBOを行うことで放射線壊死が顕著に抑制されるとした101例を対象とした報告があり<sup>6)</sup>、1年後の放射線障害が起こる可能性が単変量解析で示され(HBO:2%, 対照例:36%,  $p<0.02$ )、多変量解析ではHBOの有効性が示唆されている(odds ratio: 4.34, 95% CI: 0.86-21.70,  $p=0.07$ )。

- 1) Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005005.
- 2) Feldmeier JJ: Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 1121-1139.
- 3) Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH: Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995; 346: 803-805.
- 4) Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J: Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 2012; 118: 3860-3868.
- 5) Warnick RE, Gesell LB, Breneman JC, et al: Hyperbaric oxygen is an effective treatment for radiation necrosis of the brain. *Neurosurgery* 2002; 51: 560.
- 6) Ohguri T, Imada H, Kohshi K, et al: Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 248-255.

## 7. 骨髄炎

それぞれの部位の骨髄炎のみを対象として、HBOの効果を検討したRCTは実施されていない。1960年代からHBOが難治性の骨髄炎に対して用いられてお

り<sup>1)</sup>、今日まで術後の抗菌剤との併用が標準的に行われてきたことが影響している<sup>2)</sup>。近年、骨髄炎の治療が難しい理由の1つに薬剤耐性菌による感染があげられる<sup>3)</sup>。

そのなかで骨髄炎を合併した糖尿病性足病変(Wagner分類3, 4度)ではHBOによる大切断の抑制が顕著であることが示されている(RR: 0.31, 95% CI: 0.13-0.71)<sup>4)</sup>。次いで、胸骨切開後の胸骨骨髄炎の32症例を対象とした前向き試験が行われており、感染制御率の改善(0% vs. 33.3%,  $p=0.024$ )、抗菌剤使用期間の抑制( $47.8 \pm 7.4$ 日 vs.  $67.6 \pm 25.1$ 日,  $p=0.036$ )と在院日数の短縮( $52.6 \pm 9.1$ 日 vs.  $73.6 \pm 24.5$ 日,  $p=0.026$ )が示されている<sup>5)</sup>。再発性の長管骨の骨髄炎では、それまで複数回の手術を受けた40症例を対象にしてHBOが行われ34例(85%)に治癒が得られており<sup>6)</sup>、7-10年の長期観察で75%に再燃を認めていない<sup>7)</sup>。次いで、下顎骨の骨髄炎では抗菌剤のみでの治療で再燃を繰り返している33症例を対象として手術前後にHBOを行い治癒は26症例(79%)としている<sup>8)</sup>。脊椎骨の骨髄炎では抗菌剤のみと手術では10-30%で再燃がみられるが、抗菌剤とHBOとの併用では再燃は見られないと報告が多く、さらに頭蓋骨の術後感染でも類似した傾向が紹介されている<sup>2)</sup>。これらの平均したHBOの治療回数は35-50回である<sup>2)</sup>。

再発性の骨髄炎の治療費は高額であり(\$144,000-360,000)、HBOの費用は全治療の5%程度であることから費用対効果は高いと考えられる<sup>2)</sup>。

- 1) Slack WK, Thomas DA, Perrins D: Hyperbaric oxygenation chronic osteomyelitis. *Lancet* 1965; I (7395): 1093-1094.
- 2) Hart B: Osteomyelitis (Refractory) with literature review supplement. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 753-775.
- 3) Lind F, Öhlén G, Lindén V, Eriksson BM, Frostell C: Acute cranial osteomyelitis, chronic refractory osteomyelitis, infected implants. Treatment with Hyperbaric Oxygen (HBO) at the Karolinska University Hospital 2011; pp.87-92.
- 4) Roeckl-Wiedmann-I, Bennett M, Kranke P:

Systemic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005; 92: 24-32.

- 5) Barili F, Polvani G, Topkara VK, et al: Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of postoperative organ/space sternal surgical site infections. *World J Surg* 2007; 31: 1702-1706.
- 6) Morrey BF, Dunn JM, Heimbach RD, Davis J: Hyperbaric oxygen and chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 144:121-127.
- 7) Davis JC, Heckman JD, DeLee JC, Buckwold FJ: Chronic non-hematogenous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 1210-1217.
- 8) Aitasalo K, Niinikoski J, Gréman R, Virolainen E: A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck*. 1998; 20: 411-417.

## 8. 皮膚移植

皮膚移植には植皮術と皮弁術が含まれる。これは急性期の創傷治癒としてHBOの有効性が検討されているが、植皮術においては1つのRCTが紹介されており、95%の健全な皮弁生着が高いことが示されている (RR: 3.50, 95% CI: 1.35-9.11)<sup>1)</sup>。このRCTは植皮術を行った48症例を2群に分けて検討されたものであり、完全に近い皮弁の生着率がHBO群の64%に対して非HBO群の17%であることが示されている ( $p<0.01$ )<sup>2)</sup>。さらに、専門誌のレビューでは、壊死のリスクが高い105例の虚血性の皮膚移植の検討において、HBOを行うことで約10%の非生着率に対してHBOの非施行では67%に達することが紹介されている<sup>3)</sup>。

皮膚移植の非生着は米国では医療費が高額になることから、HBOの費用対効果が高いことが紹介されている<sup>3)</sup>。

- 1) Eskes A, Ubbink DT, Lubbers M, Lucas C, Vermeulen H: Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD008059.
- 2) Perrins DJ: Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* 1967; I

(7459): 868-871.

- 3) Baynosa RC, Zamboni WA: The effect of hyperbaric oxygen on compromised grafts and flaps. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 857-865.

## 9. 重症の熱傷または凍傷

国際的にも熱傷や凍傷に対してHBOが用いられるようになったのは、わが国の炭鉱火災事故による熱傷の治療が報告されたことに端を発している<sup>1,2)</sup>。

その後、1974年にRCTが報告され、HBOによって皮膚損傷の改善期間が顕著に短縮することが報告されている (19.7日 vs. 43.8日,  $p<0.001$ )<sup>3)</sup>。このRCTの結果をもとに、今日までHBOが熱傷の治療に用いられてきている。また、21例の重症熱傷を対象としてHBOの経済効果を検討した報告があるが (1982～1987年)、HBOを加えることで14.8日の在院日数の短縮が得られ、39%に外科的処置が削減されて、1件あたり31,600米ドルの医療費削減であると報告されていることから<sup>4)</sup>、費用対効果は高いと判断される。

- 1) Cianci P, Slade JB Jr, Sato RM, Faulkner J: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burn. *Undersea Hyperb Med* 2013; 40: 89-108.
- 2) Wada J, Ikeda T, Kamata K, Ebuoka M: Oxygen hyperbaric treatment for carbon monoxide poisoning and severe burn in coal mine (hokutanyubari) gas explosion. *Igakunoayumi (Japan)* 1965; 5: 53.
- 3) Hart GB, et al: Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 693-696.
- 4) Cianci P, Williams C, Lueders H, et al: Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of thermal burns. An economic analysis. *J Burn Care Rehabil* 1990; 2: 140-143.

## 10. 突発性難聴

突然発症する原因不明の感音性難聴であり、日常生活に重大な影響を与えることが問題である。蝸牛は高い酸素代謝に加えて血管に乏しいといった生理学的特徴があり、この疾患ではHBOによって酸素供給を改善して聴力障害の改善につながると考えられる。

この疾患でのHBOの治療効果の検討では、7つのRCTで392症例を検討しており、すべてが発症から14日以内である。そのなかで純音聴力検査の閾値で検討したものでは、不完全な1つを含んだ2つのRCTのメタ解析結果からHBO群の64症例と対照群の50症例を比較しており、この閾値の50%では改善の傾向を示し(RR: 1.53, 95%CI: 0.85-2.78)、25%の改善度では良好な結果が得られている(RR 1.39, 95%CI: 1.05-1.84)。このRCTの結果では22%の可能性でHBOによる聴力障害の改善、さらに改善に要するHBOの平均回数は5回(95% CI: 3-20)が示されている。さらに、統計学的に評価が可能な4つのRCTからHBOの付加ないし単独治療群の86症例と対照群の83症例を比較したものでは、平均して15.6dB(95%CI: 1.5-29.8)の有意な聴力の改善が得られている。また、このメタ解析では発症から6ヶ月以上経過した慢性期例での効果は認められていない<sup>1)</sup>。

HBO以外に血管拡張を目的とした治療法では3つのRCTがあり、混合ガス(95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>)、プロスタグランジン製剤とステロイド、さらに低分子デキストランとで検討したものであるが、その有効性を示す結果も示されている<sup>2)</sup>。しかし、血管拡張剤では頭重感やアレルギー反応などの副作用が生じていることが示されており、それらの有効性と安全性は明らかではないとされている。さらに、抗ウイルス剤の効果を検討した4つのRCTが存在するが、すべてに有効性は否定的な結果となっている<sup>3)</sup>。また、ステロイドの効果を検討した3つのRCTでは、1つで改善率が61%と32%と有意な改善が示されているが、他の2つRCTでは治療効果に差は認められていない<sup>4)</sup>。

この疾患へのHBOの治療効果はRCTのメタ解析で示されていることから<sup>1)</sup>、他の治療法と比較してもHBOが最も有効性の高い治療法と考えられる。さらに、世界保健機関(world health organization; WHO, 2013)の報告によれば、聴力障害による職業上の障害と社会的な孤立から、社会的さらに経済的な損失を招くことが専門誌に紹介されており<sup>5)</sup>、この疾患におけるHBOの費用対効果は高いと判断される。

- 1) Bennett MH, Kertesz T, Perieth M, Yeung P, Lehm JP: Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD004739.
- 2) Agarwal L, Pothier DD: Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003422.
- 3) Wei BP, Stathopoulos D, O' Leary S: Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD003998.
- 4) Awad Z, Huins C, Pothier DD: Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD006987.
- 5) Murphy-Lavoie H, Piper S, Moon RE, Legros T: Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 777-792.

## 11. 急性心筋虚血

ここには急性心筋梗塞と不安定性狭心症が含まれるが、心臓カテーテル治療が困難か薬物治療に反応しにくい場合が課題として残される。

これらにHBOの効果を検討した6つのRCTが報告されている(対象総数: 665症例)<sup>1)</sup>。そのメタ解析の結果では、死亡率の抑制(0.58, 95%CI: 0.36-0.92, p=0.02)、心筋傷害の拡大の抑制である心筋逸脱酵素の減少(平均の差: 493 IU, p=0.005)、左室駆出率の障害の抑制(平均の差: 5.5%, p=0.001)、重大な進行性の冠動脈障害の抑制(RR: 0.12, p=0.03)、再梗塞の抑制(RR: 0.28, p=0.04)、律動不整の抑制(RR: 0.59, p=0.01)、さらに胸痛の軽減(平均の差: 353分間の短縮, p<0.00001)と良好な結果である。HBOによる有害事象は明らかではないが、1つのRCTで15%に閉所恐怖症がみられている(RR: 31.6, p=0.02)。

この病状に対するHBOは循環器科専門医により行われる必要があるが、その場合の費用対効果は高いと考えられる。

## 12. 放射線または抗癌剤と併用される悪性腫瘍（頭頸部がん、子宮頸がん、悪性脳腫瘍）

がん放射線治療では低酸素腫瘍細胞の制御が最大の課題であり、強力に酸素化が可能なHBOの併用が行われてきた。

この併用での各種臓器で19のRCTが行われており、頭頸部がんでは死亡率の抑制が1年後と5年後でそれぞれ示されている（RR: 0.83,  $p=0.03$ , 治療必要数: 11, RR: 0.82,  $p=0.03$ , 治療必要数: 5）<sup>1)</sup>。さらに、3カ月後での良好な局所制御が示されている（RR: 0.58,  $p=0.006$ , 治療必要数: 7）。また、HBOによって局所再発が抑制され、1年後では頭頸部がん（RR: 0.66,  $p<0.0001$ , 治療必要数: 5）で、2年後では子宮頸がん（RR: 0.60,  $p=0.04$ , 治療必要数: 5）と5年後の頭頸部がん（RR: 0.77,  $p=0.01$ , 治療必要数: 6）で示されている。しかし、HBOとの同時照射では放射線障害が生じやすくなり（RR: 2.35,  $p<0.0001$ , 有害必要数: 8）、さらにケイレン発作も生じやすくなる（RR: 6.76,  $p=0.03$ , 有害必要数（1人に有害作用が発生するのに必要な人数）: 22）。

以上のHBOとの同時放射線照射では治療効果は高いが副作用も出やすいことが課題であった。しかし、簡便なHBO後の放射線照射では治療効果も高いことが示されている<sup>2, 3)</sup>。例えば、101例の頭頸部がんでは5年での疾患特異的生存率は70%と40%であり（ $p=0.004$ ）、HBOのみが予後決定因子であることが示されている（odds ratio: 6.37, 95% CI: 2.11-19.24）<sup>2)</sup>。さらに悪性脳腫瘍でのメタ解析は困難ではあるが、29症例を対象とした比較対照試験での生存期間でHBOのみが関与していることが報告されている（RR: 0.27, 95% CI: 0.088-0.800）<sup>3)</sup>。同様に第II相試験で通常の治療に比べて1.5～2倍の生存期間の延長が報告されているが<sup>4)</sup>、この新たな併用法での副作用の増強は示されていない<sup>2-4)</sup>。

さらに、化学療法剤（カルボプラチン）とのHBOの併用では、129症例の再発性悪性脳腫瘍を対象とした比較対照試験において、1つの予後決定因子がHBOであることが示されているが（hazard ratio (HR): 0.59, 95% CI: 0.36-0.97）、副作用の増強は示されていない<sup>5)</sup>。

従来の放射線治療とHBOとの併用でも費用対効果は高いとされているが<sup>1)</sup>、新たな併用法では副作用の増強がなく費用対効果はさらに高いと考えられる。費用対効果は化学療法剤においても同様である。

- 1) Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygenation for tumour sensitization to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD005007.
- 2) Oya R, Hirashima S, Akimori T, et al: Hyperbaric oxygen concurrent with intra-arterial carboplatin chemotherapy enhances survival of patients with oral cancer. *3rd Conf US/JPN Panel Aeros Diving Physiol Tech Hyperb Med. Tokyo, Japan, 2008; pp.190-194.*
- 3) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al: Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999; 80: 236-241.
- 4) Ogawa K, Ishiuchi S, Inoue O, et al: Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with multiagent chemotherapy (procarbazine, nimustine, and vincristine) for high-grade gliomas: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 732-738.
- 5) Kohshi K, Beppu T, Tanaka K, et al: Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatments of brain tumors. *Undersea Hyperb Med.* 2013; 40: 351-362.

## 13. 腸閉塞

腹部の手術後に生ずることが多く機械的ないし機能的な腸閉塞に分けられるが、その治療の主体はイレウス管である。さらに、本邦ではHBOが併用されてきた疾患である。

685例の機械的な腸閉塞を検討したもので、イレウス管のみ、それに加えてHBOを7日以内に行ったか、それ以降かで見ているが、早期にHBOを併用した方の改善率が高いとしている（イレウス管のみ: 79.8% vs. HBOの付加: 85.9%, odds ratio: 1.6,  $p<0.02$ )<sup>1)</sup>。さらに、同一施設からであるが、術後腸閉塞の626症例を対象として改善率を比較すると機能的と機械的な腸閉塞はそれぞれ92%と85%であり、75才以上では機能的な腸閉塞の36症例で35症例（97%）に改善し、

機械的な腸閉塞の52症例の42症例(81%)に改善していたが、75才以下でも同様の傾向であったとしている<sup>2)</sup>。また、HBOの導入前後で治療効果をみたものでは、導入前の41例と導入後の119例では待機手術の頻度は変わりがなかったが(5/41 vs. 14/119)、イレウス管使用はHBO導入後に少ないことが示されている(16/41 vs. 10/119)<sup>3)</sup>。

HBOによる腸閉塞の解除は平均して2.9日間でみられることから<sup>3)</sup>、費用対効果も高いと考えられる。

- 1) Ambiru S, Furuyama N, Kimura F, et al: Effect of hyperbaric oxygen therapy on patients with adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery who have failed to respond to more than 7 days of conservative treatment. *Hepatogastroenterology* 2008 ; 55: 491-495.
- 2) 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 626 patients. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1925-1929.
- 3) 黒木克郎, 田中景一, 上原尚人, 黒木敦郎: イレウスに対する高気圧酸素療法. *日本高気圧環境医学会雑誌* 2002; 37: 29-33.

#### 14. 低酸素脳症

低酸素脳症の原因には心肺停止や不完全な縊頸(near-hanging)があげられる。前者では低体温療法の有効性を示したRCTもあるが、この治療法の小児例での有効性はRCTのメタ解析では示されていない<sup>1)</sup>。さらに、後者のnear-hangingにおいて低体温療法の治療効果を比較検討した報告はなく、しかも少数例の経験例の報告に止まっている<sup>2)</sup>。

HBOは低酸素脳症のなかでも心疾患を伴わないnear-hangingの170例を対象とした報告では<sup>3)</sup>、意識障害を示す136例にHBOが行われており、108例(79%)は完全回復、後遺障害例が8例、さらに死亡例が20例であり、治療予後に影響するものは心停止と意識障害の程度であることが紹介されている。しかし、この症例検討のなかで救命から3時間以内とそれ以降でのHBOの開始で神経予後が検討されており、前者

で完全回復の頻度が高いことが示されている(94/111 vs. 14/25,  $p<0.05$ )。ここではHBOは24時間以内に3回が、次の24時間以内に2回の計5回が行われているが、それ以上のHBOで症状改善はないとされている。

低酸素脳症の治療予後は悪く、HBOによる早期治療によって神経障害が抑制されることから費用対効果は高いと考えられる。

- 1) Scholefield B, Duncan H, Davies P, et al: Hypothermia for neuroprotection in children after cardiopulmonary arrest. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD009442.
- 2) Feeney JM, Loiacono LA, Shapiro D: Mild therapeutic hypothermia and anoxia due to hanging: case series and review of the literature. *Conn Med* 2013; 77: 347-351.
- 3) Mathieu D, Wattel F, Gosselin B, Chopin C, Durocher A: Hyperbaric oxygen in the treatment of posthanging cerebral anoxia. *J Hyperbaric Med* 1987; 2: 63-67.

#### 15. 脊髄・神経疾患

急性脊髄損傷を対象としてHBOの効果を検討したもので、50例以上の症例のうち25例に受傷から7.5時間以内にHBOが開始すると症状回復が早いとしている<sup>1)</sup>。さらに、急性頸髄損傷の34例を検討したものでは、受傷から25時間以内にHBOを受けた13例の平均改善率が75.2%に対して、HBOを受けなかった21例の改善率が65.1%であり、それらに統計学的な差を認めたとしている<sup>2)</sup>。

腰部脊椎管狭窄症にHBOを用いて良好な結果であるとした報告がある<sup>3,4)</sup>。自覚症状のなかで主として痛みについてVAS (visual analog scale) とJOA (日本整形外科腰部疾患治療成績判定基準) スコアなどを用いて、20回のHBOの終了ないし2カ月後、さらに治療終了の1カ月後で比較している<sup>3)</sup>。治療開始から2カ月後での評価では68例の治療群で良好な結果であったが( $p<0.05$ )、対照群の30例では差はなかった。治療効果の差ではプロスタグランジン製剤の併用には関係しなかった。HBO終了から1カ月後にも症状改善が維持されていた。次いで、同疾患の143症例に対し

て平均30.3回のHBOを行い、その前後で訴えの変化をみたものでは、 $2.97 \pm 1.33$ 点から $4.57 \pm 1.57$ 点に改善したと報告されている ( $p < 0.05$ )<sup>4)</sup>。

末梢神経疾患のなかでも顔面神経麻痺でHBOの効果を検討した1つのランダム化試験がある<sup>5)</sup>。その結果は、79例を対象として回復率をみたものであり<sup>6)</sup>、42例のHBO群では95.2%で、37症例のステロイドのみでは75.7%であり (RR 1.26, 95% CI 1.04-1.53)、さらに平均の回復も早かったとしている (22日 vs. 34.4日,  $p < 0.001$ )。

脊髄・神経疾患に対する治療法は限られており、HBOの有効性を示す報告から費用対効果も高いと思われる。

- 1) Gamache FW Jr, Myers RA, Ducker TB, Cowley RA: The clinical application of hyperbaric oxygen therapy in spinal cord injury: a preliminary report. *Surg Neurol* 1981;15: 85-87.
- 2) Asamoto S, Sugiyama H, Doi H, et al: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 538-540.
- 3) 加藤 剛, 大川 淳, 柳下和慶, 他: 高気圧酸素療法による腰部脊柱管狭窄症の保存療法. *J Spine Res* 2010; 1: 1242-1247.
- 4) 吉田公博, 川島真人, 田村裕昭, 永吉郁文, 高尾勝浩: 腰部脊柱管狭窄症に対する高気圧酸素治療の効果. *日本高気圧環境医学会雑誌* 2001; 35: 189-193.
- 5) Holland NJ, Bernstein JM, Hamilton JW: Hyperbaric oxygen therapy for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD007288.
- 6) Racic G, Denoble PJ, Sprem N, Bojic L, Bota B: Hyperbaric oxygen as a therapy of Bell's palsy. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 35-38.

## 16. 急性頭部外傷 (脳浮腫)

外傷性脳損傷は日常的に経験されるものであるが、その死亡の高さと重篤な後遺障害が社会的な課題であり、薬剤や低体温療法などを含めた治療法のなかでHBOの有効性が検討されてきた。

急性の頭部外傷に対するHBOのRCTの報告は7

つあり、571例を対象としており285例にHBOが行われている<sup>1)</sup>。このメタ解析の結果では、1か月後の治療後で5段階評価のGlasgow Outcome Scale (GOS)を用いて神経障害の軽減が報告されている (RR: 0.74, 95% CI: 0.61-0.88,  $p = 0.001$ )。さらに、最終的な治療結果での死亡の抑制がみられているが (RR: 0.69, 95% CI: 0.54-0.88,  $p = 0.003$ )、この統計学的な結果はHBOによって7名のなかで1名は死亡を免れることを示したことになる (治療必要数 7, 95% CI 4-22)。また、意識障害を3~15段階の点数でみるGlasgow Coma Scale (GCS)で評価した2つのRCTのメタ解析では、その平均差は2.68の改善が得られている (95% CI: 1.84-3.52,  $p < 0.0001$ )。

以上のRCTの1つは、GCSが9点以下である168例の重症例を対象としたものでHBOとNBOを比較しており、これらの治療を発症から2週間に21回を行い12カ月まで観察しているが (脱落: 2例)、HBO群での死亡率の抑制が示されている (14/84 vs. 26/82,  $p = 0.04$ )<sup>2)</sup>。その内訳ではGCSが4~6の重症頭部外傷の死亡率が抑制されている (7/42 vs. 16/38,  $p = 0.04$ )。

さらに、治療薬としてマグネシウム、バルビツレートさらにマンニトールが試みられたが、これらの全てに治療効果は有意差を示すには至っていない<sup>3-5)</sup>。また、生理的な全身の負担を少なくした低体温療法に大きな期待がかけられたが、これも否定的な結果に終わっている<sup>6)</sup>。

以上の複数の治療法でのメタ解析の結果は、意識障害を示す重症の急性頭部外傷で最も有効な治療手段がHBOであることを示したものである。さらに、死亡率と神経障害の抑制から費用対効果は高いと判断される。

- 1) Bennett MH, Trytko B, Jonker B: Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004609.
- 2) Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE: Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric

- oxygen. *J Neurosurg* 1992; 76: 929-934.
- 3) Arango MF, Bainbridge D: Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005400.
  - 4) Roberts I, Sydenham E: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000033.
  - 5) Wakai A, McCabe A, Roberts I, Schierhout G: Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD001049.
  - 6) Saxena M, Andrews PJ, Cheng A: Modest cooling therapies (35 degrees to 37.5 degrees C) for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD006811.

## 17. 脳梗塞

虚血性脳血管障害は発症からの時間で治療予後が決定されるもので、最近の超急性期の治療の基本は血栓溶解療法である。しかし、この治療が可能な患者は限られ、さらに出血性の副作用が高率に生ずることが大きな問題であり<sup>1, 2)</sup>、このような状況でHBOの有効性が検討されてきた<sup>3)</sup>。

急性期の虚血性脳血管障害に対するHBOの効果を検討したRCTが3つあり、総数が106症例を対象としており評価法が一定したものではなく、このメタ解析の限界が指摘されている<sup>3)</sup>。しかし、1つのRCTでは、Trouillas, OrgogozoとRankinの評価スケールを用いた1年後では前2者で良好な結果が示されている<sup>4)</sup>。例えば、Trouillasのスケール(平均差 2.2点, 95%

CI: 0.15-4.3, p=0.04)とOrgogozoスケール(平均差 27.9点, 95% CI: 4.0-51.8, p=0.02)である。また、血栓性脳梗塞の122例を検討したものでは、発症4時間以内の16例では対照群に比べて在院日数が2/3以下に短縮され15例は自宅退院が可能であったことに対して、対照群でのそれは16例中6例であったとしている<sup>5)</sup>。

以上の結果から、超急性期の血栓性脳梗塞にはHBOは有効と判断され、副作用がなく安全な治療法であることから費用対効果も高いと考えられる。

- 1) Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M: Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD000514.
- 2) Ricci S, Dinia L, Del Sette M, et al: Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD008348.
- 3) Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C: Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004954.
- 4) Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F: Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995; 26: 1369-1372.
- 5) Neubauer RA, End E: Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis: a review of 122 patients. *Stroke* 1980; 11:297-300.