

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

脳梗塞 (ischemic stroke)

野原 敦*¹⁾ 合志 清隆*²⁾

(* : 学術委員会)

鈴鹿医療科学大学 医用工学部¹⁾琉球大学病院 高気圧治療部²⁾

I. 概略

わが国の2014年の脳血管障害による死亡は約11.4万人であり、そのうち脳梗塞は6.6万人を占めている¹⁾。2011年での脳血管障害の総患者数は123.5万人とされているが²⁾、その発症率は明らかではない。脳梗塞の病型は4つに分けられ、脳の細小動脈病変による「ラクナ梗塞」、比較的大きな動脈のアテローム硬化による「アテローム血栓性脳梗塞」、心臓に起因する「心原性脳塞栓症」と「その他の脳梗塞」とがある。本邦では「アテローム血栓性脳梗塞」が多いことが欧米と異なるが、近年の脳梗塞の病型は欧米に類似した傾向を示している。

脳梗塞には様々な治療が試みられてきたが、現在では発症3時間以内の組織プラスミノゲン・アクチベータ (rt-PA) 静注療法が急性期治療の主体である³⁾。その後、発症3~4.5時間での脳梗塞に対する血栓溶解療法の有効性も示されると⁴⁾、わが国でも2012年9月から使用可能な時間が延長されている。しかし、この治療法の課題は、発症からの時間だけではなく患者側の病状でも使用に制限があり、さらにrt-PAによる脳出血を含めた合併症が比較的高いことである⁵⁾。

この血栓溶解療法の目的は、閉塞血管の再開通による脳梗塞巣周囲で回復可能なペナンプラ領域の救済にある。一方で、エネルギー代謝のほぼ全てを血中グルコースの好氣的解糖に依存している脳組織では、脳血流低下に伴う酸素の予備能がより小さいといった特性があり⁶⁾、この理由から虚血性の脳血管障害には酸素療法なかでも高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygen therapy; HBO2) が1960年代から応用されている。さらに、数多くの実験的研究はHBO2の脳梗塞への有効性を支持したものである。また、低侵襲

性のHBO2は副作用もほとんどみられず、脳梗塞の治療にHBO2が行われてきた理由でもある。

II. 治療結果

急性期の脳梗塞、なかでもアテローム血栓性脳梗塞に対するHBO2の治療効果を強く示唆したものはNeubauerらの報告である⁷⁾。彼らは急性期から慢性期にかけて122例の脳血栓症 (アテローム血栓性脳梗塞) にHBO2の有効性を検討している。そのなかで発症から4時間以内にHBO2を開始した16例と、同じ程度の神経症状を有した同数例を対照として、同じ時期で同一評価者が比較しているが、病院の在院日数がHBO2群で177日に対して対照群では287日であり、自宅復帰では前者15名に対し後者で6名であったとされている。

しかし、2005年にはCochrane Libraryから急性期の脳梗塞に対するHBO2の治療効果を検討した3件のRCTのメタ解析の結果が最初に出されている⁸⁾。総数106例を対象としたもので、6カ月後の死亡率には差はなく (RR: 0.61, 95%CI: 0.17-2.2, p=0.45)、さらに身体機能の評価で15の尺度指標のなかでHBO2後に改善がみられたものは2指標のみであったとされている。ここで取り上げられている3つのRCTを以下に紹介する。

最初に、発症2週間以内の脳梗塞39症例を対象としたRCTである⁹⁾。ここでは軽症例と発症から3時間以内に他の治療法で改善した症例は除外されており、さらにHBO2の開始は平均して発症から51.8時間 (10~148時間) である。その結果を4カ月後で比較検討すると、神経状態ではHBO2群でより重症化の傾向 (HBO2: 34.5 ± 7.5 vs. 空気: 25.6 ± 4.9,

$p=0.327$), さらに梗塞巣の拡大の傾向 (HBO2: $49.2 \pm 11.7 \text{ cm}^3$ vs. 空気: $29.0 \pm 12.2 \text{ cm}^3$, $p=0.25$) が示されている。

次いで、中大脳動脈閉塞34例を対象としたRCTでは、その半数が病型として心原性脳塞栓症であり、発症1時間以内の症状改善例は除外され、発症から 19 ± 2.7 時間後にHBO2が開始されている¹⁰⁾。1年後の治療予後の比較では、Orgogozo scaleではHBO2群で良好な結果であったが(2群間のポイントの差: 27.9 ± 10.8 , 95%CI: 6.0-50.0, $p<0.02$), 同評価で治療前後の比較では差はみられていない(2群間の差: 16.8 ± 11.6 , 95%CI: -6.9-40.4, $p<0.16$)。さらに、同じ時点の機能障害の評価ではHBO2群で改善が示されている(HBO2での平均の減少差: -2.2 ± 1.0 , 95%CI: 0.2-4.2, $p<0.03$)。

最後に、発症から24時間以内の33症例を対象としてHBO2の治療効果が比較されたものでは¹¹⁾、3か月の治療予後の評価ではHBO2群で悪化していた(NIHSS, 80% vs. 31.3%; $p=0.04$; Barthel Index, 81.8% vs. 50%; $p=0.12$; modified Rankin Scale, 81.8% vs. 31.3%; $p=0.02$; Glasgow Outcome Scale, 90.9% vs. 37.5%; $p=0.01$)。この対象症例には発症から3時間以内は含まれておらず、12~24時間経過した症例がともに10例ずつである。

その後の2014年にはCochrane Libraryからは急性期の脳梗塞を対象とした11件のRCTで705症例が検討されている¹²⁾。6か月後の死亡率には両群間で差はなく(RR: 0.797, 95%CI: 0.34-2.75, $p=0.96$)、神経機能評価でも新たなものは紹介されていない。しかし、ここでの結論は11件のRCTのメタ解析からはHBO2が脳梗塞の急性期治療として死亡率を抑制する事実は明らかではないとしながらも、HBO2の有効性を否定するものではないとされ、2005年に出された結論とは多少異なっている^{8, 12)}。

その1つの理由にはHBO2の有効性を支持するRCTがみられることである。Imaiらは発症48時間以内の脳塞栓症の38症例を対象として、フリーラジカルスカベンジャーのedaravoneの単独治療群とHBO2の併用群とで90日後の治療予後を比較している¹³⁾。入院時から7日までは両群間で神経機能評価法の1つの

NIHSS (National Institutes of Health Stroke) スコアで差がないが、このスコアで90日後にはHBO2で良好な結果であり($p=0.045$)、modified Rankin Scale スコアで「0」と「1」を示す良好な結果が併用治療群で19例中6例であり、単独治療群では19例中1例のみであり($p<0.05$)、この結果はHBO2の併用効果を強く示唆したものである。

以上の急性期の脳梗塞ではなく、脳梗塞と脳出血の慢性期例を対象にしてクロスオーバー試験をRCTで行い、HBO2の効果をみた報告がある¹⁴⁾。74例を対象として2か月間で40回のHBO2を行った群と未治療群においてNIHSS, ADL, life quality (EQ-SD, EQ-VAS)を比較し、さらに未治療群で同様のHBO2を行い比較検討したものである。この両群でHBO2後には有意な機能改善が得られており、この改善はSPECTでの脳血流検査の結果と相関していたとするもので、脳血管障害の慢性期例にもHBO2の治療効果を示している。

III. プロトコール

定まったHBO2の方法はないが、急性期の脳梗塞のHBO2に用いられる治療圧は、他の疾患のそれに比べて低いことが特徴である。例えば、Andersonらは1.5ATAの1時間のHBO2で8時間ごとに15回を行っており⁹⁾、Nighoghossianらは同様の治療圧と40分間の治療時間のHBO2を10回行っている¹⁰⁾。Neubauerらは2ATAの1時間のHBO2を日に1回を連続して10日間おこない、その後週1回の治療を4週間続けている⁷⁾。また、Rusyniakらの治療圧は2.5ATAであるが、60分間の1回のみHBO2を行っている¹¹⁾。Edaravoneとの併用を行ったImaiらは2ATAの60分間を日に1回を7日間行っている¹³⁾。

IV. その他の臨床事項

急性期の脳梗塞の治療として超音波血栓溶解療法、Ca拮抗剤と血液希釈法の有効性は認められていない^{15~17)}。発症48時間以内のアスピリン服用(160-300mg)は6か月間でみた脳梗塞の再発予防効果があることが示されている(OR: 0.95, 95% CI: 0.91-0.99)¹⁸⁾。また、本邦で開発されたedaravoneを検討した3つの

RCTから顕著な神経機能改善の患者比率が高いとされているが (RR: 1.99, 95% CI: 1.60-2.49), 対象患者総数が少ないことも指摘されている¹⁹⁾。

まとめ

脳梗塞の急性期治療としてHBO2の有効性は数多くの動物実験で示されていながら、臨床例での治療効果は明らかにされていない。その最大の理由が数時間以内(~6時間)に脳梗塞の予後が決まることであり、この治療可能な時間内での確立された治療法が血栓溶解療法である³⁾。しかし、その血栓溶解療法の適応外とされる大多数の脳梗塞、なかでもアテローム血栓症脳梗塞に対してHBO2を考慮してもよいと考えられる。さらに急性期の脳梗塞でedaravoneとの併用治療としてHBO2を行ってもよいと判断されるが、この薬剤併用でHBO2の効果を検討した臨床試験の実施が求められる²⁰⁾。また、脳血管障害の慢性期例に対してもHBO2の治療効果を示すRCTが出されているが¹⁴⁾、更なるRCTの積み重ねが待たれる。

参考文献

- 厚生労働省 平成25年 人口動態統計月報年計(概数)の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/index.html>
- 厚生労働省 平成23年 患者調査の概要 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html>
- Wardlaw JM, Murray V, Berg E, del Zoppo GJ : Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000213
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- Brooks DJ: The clinical role of PET in cerebrovascular disease. *Neurosurg Rev* 1991; 14: 91-96.
- Neubauer RA, End E: Hyperbaric oxygenation as an Adjunct therapy in strokes due to thrombosis. *Stroke*. 11 (3) .297-300.1980
- Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C: Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD004954.
- Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB : A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke*1991;22:1137-1142.
- Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F: Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A Double-blind study. *Stroke*.1995; 26: 1369-1372.
- Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, Cordell WH, Alonso RJ: Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study. *Stroke* 2003; 34: 571-574.
- Bennett MH, Weibel S, Wasiak J, Schnabel A, French C, Kranke P: Hyperbaric oxygen therapy for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD004954
- Imai K, Mori T, Izumoto H, Takabatake N, Kunieda T, Watanabe M: Hyperbaric oxygen combined with intravenous edaravone for treatment of acute embolic stroke: a pilot clinical trial. *Neuro Med Chir* 2006; 46: 373-378.
- Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, Kmiager I, Gal N, Fredman M, Ben-Jacob E, Golan H: Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients-randomized , prospective trial. *PloS ONE* 2013; 8: e53716.
- Ricci S, Dinia L, Del Sette M, Anzola P, Mazzoli T, Cenciarelli S, Gandolfo C: Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD008348.
- Zhang J, Yang J, Zhang C, Jiang X, Zhou H, Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5: CD001928.
- Chang TS, Jensen MB: Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 8: CD000103.
- Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E: Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD000029.
- Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li J: Edaravone for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD007230.
- Helms AK, Whelan HT, Torbey MT: Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20: 417-426.