

【資料】

軽症頭部外傷に対する高気圧酸素治療

佐藤 翔, 竹内 誠, 大塚陽平, 豊岡輝繁, 和田孝次郎
防衛医科大学校 脳神経外科学講座

【要旨】

The Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical societyでは2016年と2019年に軽症頭部外傷に対する高気圧酸素治療のランダム化比較試験：The brain injury and mechanism of action of hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury (BIMA) study についての特集をしている。今回、2019年に特集された報告を中心に要約を行ったので資料として報告する。

キーワード 脳振盪, 脳振盪後症候群, 遷延性脳振盪

【Information】

Hyperbaric oxygen therapy for mild traumatic brain injury

Sho Sato, Satoru Takeuchi, Yohei Otsuka, Terushige Toyooka, Kojiro Wada
Department of Neurosurgery, National Defense Medical College

keywords Concussion, post-concussion syndrome, persistent post-concussive symptoms

緒言

頭部外傷は若年者の中では依然として主要な死因とされており¹⁾, 最近では高齢者の転倒転落事故に伴う重症頭部外傷の増加が問題となっている²⁾。また, 学校における体育活動中の事故を含めスポーツ外傷として頭部外傷の報告も少なくない³⁾。頭部外傷は軽症, 中等症, 重症に分類されるが, この中で軽症頭部外傷がほとんどを占め, 90~95%と報告されている⁴⁾。軽症頭部外傷では一般的に後遺症なく回復すると考えられているが⁵⁾, 回復過程に身体症状や認知症状あるいは精神症状を約半数に認め, 時に症状が遷延する症例も認めたとする報告⁶⁾がある。しかし, 現時点では軽症頭部外傷後の症状に対して対症的な薬物療法以外, 効果的な治療法は存在しない⁵⁾。米国ではイラク・アフガニスタン戦争後, 軽症頭部外傷軍人の後遺症が問題となり, 高気圧酸素治療での症状軽減を認めた報告がでたことから⁷⁾, 高気圧酸素治療への期待が高まった。The Journal of the Undersea and

Hyperbaric Medical societyでは2016年, 2019年と軽症頭部外傷に対する高気圧酸素治療のランダム化比較試験The brain injury and mechanism of action of hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury (BIMA) study について特集されており, 今回, 2019年の報告を中心に要約したので資料として参考にしていただきたい。

まず, 頭部外傷における言葉の定義について説明を加えた後に2019年の特集前に発表された主要な2論文を紹介し, 最後に2019年の特集の要約を掲載する。**軽症頭部外傷 (mild traumatic brain injury: mTBI) と脳振盪 (concussion)**

軽症頭部外傷の診断基準としては, 意識レベル Glasgow Coma Scale (GCS) 13~15点が用いられることが多い。GCS評価に意識消失30分以内かつ外傷性健忘24時間以内を加えて軽症の診断を下すことになる⁴⁾。診断にあたっては, アルコールを含めた薬物

およびストレス関連障害などの影響を除外して診断する必要があるとされている⁴⁾。軽症頭部外傷は、機能障害を定義とする脳振盪とは異なり、脳損傷が加わった状態とされている。これは、頭部CTでの異常所見だけをさすのではなく、頭部CTで異常がない場合でも他の検査や所見で脳損傷が確認できた場合は軽症に含める⁴⁾。以前からGCS13点を軽症とするか中等症とするかについては議論のあるところである。GCS13点はスカンジナビア神経外傷学会および外傷初期診療ガイドラインでは中等症に分類している。これは初期診療に重点を置いているためであり、症状が悪化する危険性のあるGCS13は安全を優先してオーバートリアージとなっている⁵⁾。

脳振盪は一過性の可逆的な脳機能障害であり、形態学的な異常は伴わないと定義されている。脳振盪に明らかに有効な他覚的診断法は存在しない。意識消失、健忘、精神心理学的異常、頭痛、めまい、疲労感、不安定感などの症状から脳振盪を疑う⁴⁾。スポーツ競技現場ではsports concussion assessment tool 5 (SCAT5)が補助的診断法として使用されている⁸⁾。

今回の報告での対象は脳振盪患者を含めた軽症頭部外傷患者であり、CTの所見は不問とされ、症状として意識消失30分以内に改善、精神状態変容(混乱、思考停止、見当識障害等)が24時間以内に改善、外傷後の順行性健忘が1日以内に改善した患者を軽症頭部外傷及び脳振盪患者と定義している⁹⁾。

脳振盪後症候群 (post-concussion syndrome) と遷延性脳振盪 (persistent post-concussive symptoms)

脳振盪に特異的な症状がないため脳振盪後症候群の診断も難しく、2つの国際的診断基準(ICD-10と精神障害の診断と統計の手引き第4版(DSM-IV))に基づいて診断される⁴⁾。DSM-IVによると、意識消失、健忘症またはけいれんを伴う頭部外傷があったことを前提条件として、注意力や記憶の認知障害、頭痛、めまい疲労感、過敏、睡眠障害、情緒障害、人格障害、無関心の8症状の内3症状以上が3か月以上続くものを脳振盪後症候群と定義している⁴⁾。第5回国際スポーツ脳振盪会議ベルリン声明2016では、脳振盪症状が成人は10~14日以内、小児では4週間以内に回復しない場合を、遷延性脳振盪と定義して

いる¹⁰⁾。

今回の報告では3か月以上5年以内の外傷後に症状が続く患者をpersistent post-concussive symptomsとしており、脳振盪後症候群と遷延性脳振盪は同義語として使用されている。症状としては身体的には頭痛、嘔気、嘔吐、めまい、睡眠障害、筋力低下、麻痺、感覚障害(難聴を含む)、視野障害、味覚障害、嗅覚障害、緊張、失語、構音障害、嚥下障害、バランス障害、協調運動障害、けいれんが含まれている。認知機能としては、注意障害、集中障害、記憶障害、遂行機能障害、記憶力低下、学習障害、計画障害、推理障害、判断力低下、自己制御困難、自己認識障害、言語および抽象的思考の障害が含まれる。行動や精神面では、抑うつ感や不安感、焦燥感、過敏性、衝動性、攻撃性が症状として含まれている⁹⁾。

1. HOPPS trial

Effects of Hyperbaric Oxygen on Symptoms and Quality of Life Among Service Members with Persistent Postconcussion Symptoms: A Randomized Clinical Trial.¹¹⁾

Miller RS, Weaver LK, Bahraini N, Churchill S, Price RC, Skiba V, Caviness J, Mooney S, Hetzell B, Liu J, Deru K, Ricciardi R, Fracisco S, Close NC, Surrent GW, Bartos C, Ryan M, Brenner LA; HOPPS Trial Team. JAMA Intern Med. 2015;175:43-52.

【緒言】

mTBI後のpersistent post-concussive symptoms (PCS)に対する高気圧酸素治療(HBO)の有効性を示唆する報告はあるが、エビデンスは確立していない。本研究は大規模かつ厳格なプロトコルで実施し、PCSに対するHBOの有効性を確認するものである。

【方法】

研究デザイン: Multicenter, double-blind, sham-controlled clinical trial

対象: 過去に1回以上の軽症頭部外傷歴のある軍人で頭部外傷後4か月以上症候が持続する者

処置: 参加者をHBO群, sham群, 非治療群の3群に振り分ける。HBOの条件は100%O₂ 1.5ATA60分40回, sham群は室内気1.2ATA60分40回とする。

Primary outcome: 治療前後でのPost-Concussive Symptoms Questionnaire (RPQ) スコア2点以上の改善

Secondary outcome: 患者申告による情緒障害, 身体症状の程度

【結果】

71名を対象とした。HBO群とsham群ではどちらも非治療群に比べ、ベースラインからのRPQスコア改善を認めたが、HBO群とsham群の改善の程度に差はなかった。この結果はプラセボ効果によるものと考えられた。

2. Hyperbaric oxygen for post-concussive symptoms in United States military service members: a randomized clinical trial.¹²⁾

Weaver LK, Wilson SH, Lindblad AS, Churchill S, Deru K, Price RC, Williams CS, Orrison WW, Walker JM, Meehan A, Mirow S. Undersea Hyperb Med. 2018;45:129-156.

本研究は、戦傷による軽症頭部外傷による永続的PCSに対する高気圧酸素治療(HBO)の効果に関するRCTである。71名が対象となり、HBO群(1.5 ATA, >99% 酸素, 60分間)36名とsham群(1.2 ATA, room air, 60分間)35名に分けられた。介入は連日12週間以上(40セッション)行われた。対象はベースライン, 13週間後, 6ヶ月目, 12ヶ月目(12ヶ月目は質問票による評価)に, persistent post-concussive symptoms, quality of lifeなどが比較された。ベースラインで35名(49%)がpost-traumatic stress disorder (PTSD)の基準を満たしていた。13週目のNeurobehavioral Symptom Inventory scoreは, HBO群で有意に改善が認められた(平均変化 -3.6点 vs +3.9点, $p = 0.03$)。PTSDを有する患者での比較では, HBO群はさらに改善の効果が認められた(-8.6点 vs +4.8点, $p = 0.02$)。PTSDの症状もHBO群で改善が認められ, これもPTSDを有する患者での比較では差は顕著であった。HBO群では13週目での認知遂行速度評価, 睡眠関連評価でも効果が認められ, さらにPTSDを有する患者での比較ではHBO群はバランス評価, 聴覚評価でも効果が認められた。し

かし, 6ヶ月目, 12ヶ月目では両群の差は認めなかった。

3. 2019UHMS Journal 特集

(1) Executive summary: Secondary analyses of DoD-sponsored studies examining hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury.¹³⁾

Hart BB, Weaver LK, Wilson SH, Lindblad AS, Churchills, Deru K

Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition; 46:221-226.

外傷性脳損傷 (traumatic brain injury: TBI) は, 米国における死亡および身体障害の主な原因であり, 米国疾病管理予防センターの報告によると, 約200万人の患者が死亡したとされる。2012年のTBI関連の救急外来受診, 入院, 死亡は280万件であった。全世界的に45歳以下では, TBIは身体障害および死亡の原因の第1位である。軍人でTBIは特に問題視されている。米軍におけるTBIの発生率は2011年にピークを迎えたが, 国防総省の職員は毎年約18,000件の新規症例を経験し続けており, 2000年から2018年の4分の1半期までの総症例数は383,473件と報告されている。これらの傷害の82%は, 軽度のTBIに分類され (mild traumatic brain injury: mTBI) と呼ばれている。

mTBIは, 長期的な影響を及ぼすことがある。2012年にmTBIと診断されたすべての米国軍人を対象としたレトロスペクティブな研究では, 10%が受傷後90日以上経過した時点で複雑で持続的なケアを必要とするようになったことが明らかになった。民間人を対象とした, より小規模なプロスペクティブ研究では, mTBI患者の22%が1年後に機能障害を有していると推定されている。軍人の遷延性脳振盪 (persistent post-concussive symptoms: PCS) に対する治療は, mTBIを持つ軍人の最大80%において, 心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder: PTSD) を含む併存する精神障害によって病態が複雑になっていることがある。

PCSの治療は, 対症療法で特定の症状に対する治療が主体となっている。根本的な治療法はまだ見

つかっていない。米国国防総省は、PCSに対する高気圧酸素治療 (Hyperbaric oxygen therapy: HBO) の効果を評価する4つの補完的な無作為化比較試験と、他に比較データ取得のための前向き研究を後援している。2016年、Undersea and Hyperbaric Medicineは、4つの無作為化試験 (BIMA, 特集号発行時に進行中) のベースライン所見、第2および第3試験の長期成績、mTBIに対する非HBO介入に関するレビューを提示した特集号を出版した。今回の第2回目となる特集号で、論文の著者らは、完遂した研究結果について報告している。特にBIMAと正常対照群の研究から、最初の特集号と主要出版物を補完し、mTBI後の障害を診断・測定するツール、mTBI患者に対するHBOの安全性、PCSとPTSDの症状改善にHBOが役立つ可能性に関する一般的知識を加えた新しい分析結果を発表している。

①TBIの包括的評価バッテリーにおける聴覚および前庭機能測定の基準範囲と安定性

介入研究を行う場合、研究者は研究対象集団の標準的な基準となるデータを入手する必要がある。この原稿で、Meehanらは、BIMA 研究で使用された一連の聴覚および前庭機能評価について、年齢調整された正常範囲を報告した。標準的な参加者 (脳損傷の既往のない個人) において、年齢の影響は、難聴、耳鳴りの訴え、一過性誘発音波放出、聴覚脳幹、中潜時および4,000ヘルツでの定常反応、水平サッカーボール潜時、位置眼振、下肢運動制御反応および眼球前庭誘発筋原電位に認められた。一方、低周波から中周波の前庭眼反射、動体視力および平衡感覚は、概して年齢による影響を受けなかった。聴覚と前庭の測定値は、健常な参加者において、概して経時的な変化は認めなかった。

②mTBIの臨床でのfunctional MRIのための定量的解析ツール

Cartwrightらは、functional MRI (fMRI) の臨床的解釈とfMRIデータの定量的解析に伴う時間的・財政的制約を克服するための新しい自動化技術を提案している。この論文で著者らは、55人のmTBI患者のfMRIデータについて、コンピュータによる完全自動定量化アルゴリズムを、臨床放射線技師の解釈および標

準的なボクセル単位の一般線形モデルによる活性化ボリュームと比較した。その結果、解析アプローチ間で67%の一致、32%のほぼ一致、1%の不一致が見られた。このような自動定量化ツールは、研究および臨床の場におけるfMRIデータの効率的で再現性のある解釈のために有望であると考えられる。スコアリング方法はこの論文とともに一般に公開されている。

③遷延性PCSを有する軍人の隠れた聴力障害

聴覚障害の訴えはmTBI後、特に爆風外傷後によくみられ、遷延性PCS患者はしばしば臨床聴力検査で検出される損傷以上の聴覚障害症状を訴える。Meehanらは、蝸牛レベルの神経学的病理によって、これらの聴力障害だけでは説明できない聴力障害の症状が説明できるかどうかを評価するために、mTBI患者の聴覚機能を標準的な対照群と比較検討した。一過性誘発音響放出法と純音聴力測定法によって測定可能な難聴を有するmTBI集団は、聴覚脳幹反応 (ABR)、聴覚定常反応、聴覚処理測定において正常対照群と差を認めた。測定値上は難聴でないmTBIコホートでは、健常対照群と同程度の結果であった。しかし、聴覚症状を訴える難聴でないmTBIの参加者は、いくつかの指標において難聴者と同等の結果を示した。蝸牛シナプソパシーの特徴的な所見であるABRのwave I振幅の減少は、測定可能な聴覚障害を持つmTBI参加者においてのみ観察された。

これらの結果は、蝸牛シナプソパシーがmTBI後の聴覚障害に寄与している一方で、併存する蝸牛有毛細胞障害や、次稿で述べるように、中枢聴覚処理の障害がmTBIに伴う聴覚障害の共因子である可能性が高いことを示唆している。

④mTBI後の中枢性聴覚処理障害

mTBI後の聴覚機能障害には、中枢性聴覚処理障害が関与している可能性がある。この論文ではSanthanamらは、正常対照者とmTBI中枢性聴覚障害の有および無の参加者に対する受動的リスニング課題中のfMRIを用いた聴覚皮質の活性化パターンを比較した。全体として、mTBI参加者は正常対照者に比べて両側聴覚野の活性化の低下が認められ、聴覚情報処理障害の有無にかかわらずmTBI参加者の左右伴に聴覚皮質の基礎値に低下を認めた。片方

の音刺激により、正常対照群および聴覚処理障害を伴うmTBI群では統計的に有意な左右差が見られたが、mTBI群では見られなかった。これらの知見は、mTBI後に課題関連活性化が減少し、聴覚処理障害を持つ者ではさらに活性化減少が顕著になることを示唆している。著者らは、fMRI受動リスニングタスクは、脳損傷の検出、聴覚機能障害の評価、そして潜在的にはmTBI後の臨床転帰の測定に有用となる可能性がある。

⑤遷延性PCSにおける情動症状および前庭機能

Meehanらは、前庭機能の低下と不安、心的外傷後ストレス、うつ症状との相関を調べ、mTBI後の情動症状は、特定の感覚組織検査、タンデム歩行、前庭誘発電位の得点の低下と関連することを示している。その他の前庭および歩行測定（運動制御テスト、Sharpened Romberg, 6分間歩行テスト）は、情動症状の有無とあまり相関がなかった。これらの相関は、脳損傷近位部の影響であるか、感情的な症状に寄与する末梢感覚または中枢の障害を反映しているか、またはその逆の可能性がある。介護者は、mTBI後に姿勢制御、歩行、耳石、視空間機能の異常が認められる場合、不安、心的外傷後ストレス、うつ症状も評価する必要がある。

⑥mTBIと健常対照者におけるMRスペクトロスコピーによる代謝物比率

Cartwrightらは、mTBI参加者と健常対照者の共通代謝物比の違いを検出するMR spectroscopyの能力と、HBOまたは偽HBOチャンパーセッションによる変化について調べた。解析には、脳実質の中心部に位置する2つのボクセル（正中線の左右に1つずつ）が選ばれた。N-アセチルアスパラギン酸（NAA-神経細胞生存マーカー）、コリン（Cho-びまん性軸索損傷および炎症マーカー）、クレアチン（Cr-エネルギー代謝マーカー）の3つの代謝物の比率：Cho/NAA, NAA/Cr, Cho/Crを評価した。対照群とmTBI群のベースライン右側Cho/Crに臨床的に無関係な差が認められた以外は、PTSDの有無で分類したmTBI群を含め、代謝物比率に統計的に有意差は認められなかった。HBO治療と偽HBO治療のいずれも、測定された代謝物比率に経時的な影響を及ぼさなかった。本研究

では、MRスペクトロスコピーは、mTBIの病態の有用なマーカーでも、BIMA研究の介入に対する反応の指標にはならなかった。残念ながら、技術的なエラーにより解析されたボクセル数が非常に少なかった。また、最近、mTBI後に他の異常代謝物が同定され報告されているが、これらはBIMAでは測定していない。

⑦HBOまたは偽治療を40回実施したPCS患者を対象とした無作為化試験におけるアイトラッカーの結果

軽度のTBIは、視覚情報処理と眼球運動制御、特に滑走追視運動と跳躍的眼球運動に悪影響を及ぼす可能性がある。Wetzelらは、mTBI患者および健常対照者において、2つの滑動性追視課題および4つの跳躍性課題に反応する左右の眼球運動を評価した。治療終了の後、HBO治療TBI群、偽治療mTBI群ともに、無作為化後13週間および6ヶ月後に、アイトラッキング：読書、水平ランプ、視線追跡記憶誘導型タスクの測定の各パフォーマンスが向上し、両mTBI群とも健常対象群と統計的な差がなくなるほどまで改善した。両群の改善の程度はHBO群と偽治療群では、予想以上に大きな効果が得られた。一方、健常対照群のアイトラッキングは経時的に安定しており、このことからmTBIの効果は、反復テストの影響によるものではなかった。著者らは、アイトラッキングはmTBIの臨床試験の理想的な結果指標の候補になりうると結論づけた。

⑧遷延性PCSに対するHBO無作為化試験における延長追跡調査

PCSに対するHBOおよび偽HBOチャンパーセッションの効果について3~6ヶ月以上の情報を得るために、研究者らはBIMA試験のフォローアップ期間を当初の12ヶ月から延長し、無作為化後24ヶ月と36ヶ月の時点のPCS, PTSD, QOL, 痛み, うつ病, 不安, アルコール使用について評価した。BIMA参加者のうち59%のみが延長に同意した。そのうちの95%は、登録後に評価を完了できた。延長フォローアップ群の特性および治療介入の配分分布は、延長フォローアップ非参加者と統計的に有意差がなかった。したがって、延長フォローアップの結果は、BIMA群全体を代表するものとみなされた。24ヶ月後、PCSとPTSDの症状は両群とも介入前の値に近似しており、PCSと

PTSDに対するHBOと偽HBO治療効果が時間の経過とともに減弱することが示唆された。著者らは、参加者のデータの積極的な管理、研究者と参加者の持続的な関わりにより期間調整を行えば、ただ単なる参加者への補償よりも、長期的な研究フォローアップのためには参加者の継続を維持できる可能性があることと結論付けている。

⑨遷延性PCSに対するHBOの2つの無作為化試験における有害事象と盲検化

Churchillらは、無作為割付に対する参加者と治験責任医師の盲検化を維持したまま、同じようにデザインされているHOPPSとBIMA試験のデータを調査し、偽HBO治療とHBO治療の安全性を評価した。4,245回の累積チャンバー治療のうち、チャンバー関連の有害事象の発生率はわずか1.8%であり、主に軽度で非限定の(耳)圧外傷であった。圧外傷はHBO群でわずかに多く発生したが、これはおそらくHBO群の方が治療圧が高いためと思われる。参加者の盲検化はHOPPSおよびBIMAの両試験でなされていた(それぞれ $p=0.75$ および $p>0.99$)。また、治験責任医師も盲検化がなされていた。この結果および、以前得られた米空軍の試験の結果と合わせて考えると、無作為化前向きHBO治療効果を目的とする研究において、最小圧力での空気加圧による偽HBO治療を盲検比較対象として使用することは、有効に機能することを示すものである。

⑩BIMAとHOPPSにおける複合アウトカム

HOPPS研究の開始に先立って、Weaverらは、治療参加者の症状報告を補完するための複合的な結果指標を提案した。この複合アウトカムをHOPPSとBIMAの両試験の結果データに適用したところ、複合結果は主要試験結果と一致した。1つは、外傷性脳損傷に対するシチコリンの無作為化試験から得られたもので、BIMAのデータに適用したところ、群間差は認められなかった。もう1つは、BIMAとHOPPSの両方において、HBO治療により最も障害されやすく、最も敏感に影響を受ける指標から作成されたもので、HBO効果を最大化できることとなる。これらの複合指標は、今後、mTBI患者を対象としたHBO試験のエンドポイントとして有用であると思われる。

⑪mTBIに関連したPCSとPTSDに対するHBO。国防総省とその他の発表された研究の結果のプール分析

PCSに対するHBOの効果、PTSDに対するHBOの効果、最小気圧での空気加圧曝露の潜在的な生物学的活性については疑問が残る。Hartらは国防総省の試験における研究間の類似性を利用して、プールデータ分析を行った。3つ以上の試験で共通の結果指標が存在する場合、PCSとPTSD症状に対するHBO効果の大きさと方向性を評価し、併存するPTSDの有無を判断するために参加者レベルのデータが集計された。また、HBOと偽空気チャンバー加圧の違いにより、酸素の用量反応も評価することができた。プール解析では、PCSとPTSDのアウトカムは、HBO群と偽空気治療群の両方で改善し、より高い酸素分圧で治療した患者と、PTSDを併発した患者でより大きな効果が示された。しかし、限られた神経心理学的指標とPTSDの結果を除いて、相対的な改善に統計学的な有意差は得られなかった。著者らは、今回の知見が小さなサブグループサイズであるため結果の解釈は制限されているとしながらも、得られた傾向はさらなる調査、特にmTBIにPTSDを併発している患者を対象とする調査が必要であると結論づけている。

(2) Analysis of magnetic resonance spectroscopy relative metabolite ratios in mild traumatic brain injury and normative controls.¹⁴⁾

Cartwright PE, Perkins TG, Wilson SH, Weaver LK, Orrison WW.

Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special Edition; 46:291-297.

本研究は2つのRCT(BIMA, NORMAL)のサブ解析である。本研究の目的は高気圧酸素治療による脳代謝産物の変化を明らかにすることである。71名のPCS症例(PCS+HBO群36名, PCS+sham群35名)と75名の健常成人を対象とし、ベースライン、13週後(HBO終了時)、6か月後のタイミングでMR spectroscopyでのNAA, Cho, Cr比を評価した。いずれのタイミングでもすべての結果に有意差は認められなかった。評価項目やROI設定が適切でなかったために有意な結果が得られなかった可能性がある。

(3) Eye tracker outcomes in a randomized trial of 40 sessions of hyperbaric oxygen or sham in participants with persistent post concussive symptoms. ¹⁵⁾

Wetzel PA, Lindblad AS, Mulatya C, Kannan MA, Villmar Z, Gitchel GT, Weaver LK.

Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special Edition; 46:299-311.

本研究は2つのRCT (BIMA, NORMAL) のサブ解析である。以前我々は軽症頭部外傷例と健常成人を区別する際、滑動性眼球運動障害の有無が最も感度の高い指標であること報告した。本研究では高気圧酸素治療により眼球運動障害が改善するかを評価する。71名のPCS症例 (PCS+HBO群36名, PCS+sham群35名) と75名の健常成人を対象とし、跳躍性と滑動性の二種類の眼球運動に関して評価を行った。ベースライン, 13週後 (HBO終了時), 6か月後に評価を行った。6か月後の評価では高気圧酸素治療群, sham群ともに眼球運動障害の改善が認められたが, その改善の程度は治療の有無と相関はなかった。眼球運動評価は治療効果判定の指標にはならないことが示唆された。

(4) Extended follow-up in a randomized trial of hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms. ¹⁶⁾

Hart BB, Wilson SH, Churchill S, Deru K, Weaver LK, Minnakanti M, Lindblad AS.

Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special Edition; 46:313-327.

本研究は, BIMA研究の長期追跡調査である。71名中42名 (HBO群25名, sham17名) が長期追跡 (24ヶ月又は36ヶ月) され, PTSD, QOL, 疼痛, うつ, 不安, 飲酒習慣につき解析された。応答率は24ヶ月目で59%, 36ヶ月目で20%であった。24ヶ月目及び36ヶ月目でHBO群, sham群の間に前述の指標に有意差はなく, HBOの有効性は認められなかった。

(5) Adverse events and blinding in two randomized trials of hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms. ¹⁷⁾

Churchill S, Deru K, Weaver LK, Wilson SH,

Hebert D, Miller RS, Lindblad AS.

Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special Edition; 46:331-340.

本研究はPCSに対するHBOに関する2つのRCT (HOPPS, BIMA) のサブ解析である。本研究では, 主にHBOの合併症について検討された。計143名 (計4235回施行) が解析され, 合併症はHOPPS研究で1.1%, BIMA研究で2.2%と稀であった。軽度の圧外傷が最多であった。重篤な合併症はなかった。

(6) A composite outcome for mild traumatic brain injury in trials of hyperbaric oxygen. ¹⁸⁾

Weaver LK, Churchill S, Wilson SH, Hebert D, Deru K, Lindblad AS.

Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special Edition; 46:341-352.

本研究はPCSに対するHBOに関する2つのRCT (HOPPS, BIMA) のサブ解析である。本研究では, HBO研究に有用なendpointの設定について検討された。Composite total scoreはHBO効果を検討するのに有用と考えられた。

注: RCTでのendpointの設定を様々な指標の点数化で行われており, その妥当性を保証するための研究のようだ。方法論に関する研究で, PCSに対するHBOの有効性についての研究ではない。

(7) Hyperbaric oxygen for mTBI-associated PCS and PTSD: Pooled analysis of results from Department of Defense and other published study. ¹⁹⁾

Hart BB, Weaver LK, Gupta A, Wilson SH, Vijayarangan A, Deru K, Hebert D.

Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special Edition; 46:353-383.

【背景】軽症頭部外傷後の高気圧酸素療法が, 遷延する脳振盪後症候群を改善させるという, いくつかの臨床試験が報告されているが, 脳振盪後症候群に対する高気圧酸素治療の有用性, 外傷後ストレス障害における高気圧酸素治療の効果およびsham controlの影響について疑問の余地がある。

【方法】軽症頭部外傷関連の脳振盪後症候群, 外傷後ストレス障害について高気圧酸素療法の有効実証性

をまとめるため、システマティックレビューとプール分析(統合分析)を行った。参加者個人データを含む4つの国防省研究から集積されたデータ(n=254)が高気圧酸素治療グループとsham介入グループに分けられた。脳振盪後症候群、外傷後ストレス障害および神経心理学的スコアの変化について線形混合モデルを用いて評価し、主な介入因子と外傷後ストレス障害への効果を明らかにした。さらに、酸素分圧の容量依存性の可能性について調べた。参加者個人データがまとめられている他の3つの報告研究(n=135)からも同様に高気圧酸素治療の効果についてまとめた。

【結果】国防省データの統合分析では、高気圧酸素治療が脳振盪後症候群、外傷後ストレス障害を効果的に改善させる傾向があり(脳振盪後症候群;リバーミードスコア:-2.3, 95% CI [-5.6, 1.0], p=0.18, 外傷後ストレス障害; PTSDチェックリストスコア:-2.7, 95% CI [-5.8, 0.4], p=0.09), 言語記憶においては有意な改善がみられた(CVLT-II Trial 1-5 Free Recall: 3.8; 95% CI [1.0, 6.7], p=0.01)。また、酸素分圧については、軽症頭部外傷関連の外傷後ストレス障害において容量依存性に、より効果的な高気圧酸素治療の有益性を示す傾向がみられた。他の研究報告においても結果の方向性が一致していた。

【結語】軽症頭部外傷関連の外傷後ストレス障害、脳振盪後症候群に対する最適な高気圧酸素治療の酸素分圧のレジメンを決めるためには、適切な対照群を用いた正確な臨床試験が検討されなければならない。

参考文献

- 1) 加藤佑哉, 成澤あゆみ, 刈部博 他.: 重症頭部外傷における年齢構成の推移: 頭部外傷データベース【プロジェクト1998, 2004, 2009, 2015】の変遷. 神経外傷 2019;42:160-167.
- 2) 横堀 将司, 齋藤 研, 佐々木 和馬 他.: 我が国における高齢者重症頭部外傷の変遷: 頭部外傷データベースプロジェクト1998~2015からの検討. 神経外傷 2018;41:71-80.
- 3) 学校でのスポーツ事故を防ぐために 成果報告書【資料編】 https://www.mext.go.jp/a_menu/sports/jyujitsu/_icsFiles/afieldfile/2016/06/23/1323968_1.pdf accessed Mar 30, 2022.
- 4) 戸村哲, 齋藤大蔵: 軽症頭部外傷の診療. 日外傷会誌 2021;35:21-28.
- 5) 戸村哲, 島克司: 軽症・中等症頭部外傷への対処. 富永悌二ら編集. 頭部外傷治療・管理のガイドライン第4版. 医学書院. 東京. 2019, pp.181-188.
- 6) Chambers J, Cohen SS, Hemminger L, et al.: Mild traumatic brain injuries in low-risk trauma patients. J Trauma 1996; 41: 976-980.
- 7) Wright JK, Zant E, Groom K, et al.: Case report: Treatment of mild traumatic brain injury with hyperbaric oxygen. Undersea Hyperb Med 2009;36: 391-399.
- 8) 中山 晴雄, 荻野 雅宏, 平元 侑, 他.: 軽症頭部外傷・スポーツ脳損傷の対応. 神経外傷 2020;29:354-360.
- 9) Casscells SA. Traumatic brain injury: definition and reporting memorandum. Washington, DC: Assistant Secretary of Defense for Health Affairs; 2007
- 10) 和田 孝次郎, 豊岡 輝繁, 大塚 陽平, 他.: 成人軽症頭部外傷の診断と治療—頭部外傷の治療と管理のガイドライン第4版での改定点を中心に— 脳神経外科ジャーナル 2021 ;30 :706-711.
- 11) Miller RS, Weaver LK, Bahraini N, et al.: Effects of hyperbaric oxygen on symptoms and quality of life among service members with persistent postconcussion symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015;175:43-52.
- 12) Weaver LK, Wilson SH, Lindblad AS et al.: Hyperbaric oxygen for post-concussive symptoms in United States military service members: a randomized clinical trial. Undersea Hyperb Med 2018;45:129-156.
- 13) Hart BB, Weaver LK, Wilson SH et al.: Executive summary: Secondary analyses of DoD-sponsored studies examining hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury. Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition;46:221-226.
- 14) Cartwright PE, Perkins TG, Wilson SH, et al.: Analysis of magnetic resonance spectroscopy relative metabolite ratios in mild traumatic brain injury and normative controls. Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition; 46:291-297.
- 15) Wetzel PA, Lindblad AS, Mulatya C et al.: Eye tracker outcomes in a randomized trial of 40 sessions of hyperbaric oxygen or sham in participants with persistent post concussive symptoms. Undersea Hyperb Med. 2019 BIMA Special

Edition;46:299-311.

- 16) Hart BB, Wilson SH, Churchill S et al.: Extended follow-up in a randomized trial of hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms. Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition;46:313-327.
- 17) Churchill S, Deru K, Weaver LK, et al.: Adverse events and blinding in two randomized trials of hyperbaric oxygen for persistent post-concussive symptoms. Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition 46:331-340.
- 18) Weaver LK, Churchill S, Wilson SH, et al.: A composite outcome for mild traumatic brain injury in trials of hyperbaric oxygen. Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition; 46:341-352.
- 19) Hart BB, Weaver LK, Gupta A, et al.: Hyperbaric oxygen for mTBI-associated PCS and PTSD: Pooled analysis of results from Department of Defense and other published studies. Undersea Hyperb Med 2019 BIMA Special Edition;46:353-383.