

【第45回学術総会パネルディスカッション：わが国において高気圧酸素療法による医療水準の底上げは可能か？】

我が国において高気圧酸素治療(HBO)による医療水準の底上げは可能か？：座長総括

東京医科歯科大学 眞野 喜洋
四街道徳州会病院 中田 瑛浩

I 高気圧酸素治療のおかれている現状

1960年にBoerema I. らによって高気圧酸素治療(HBO)の有用性が評価されて“Life without blood”の概念が社会認知を受け、欧米におけるHBOが一気に開花される如く、その普及に拍車がかかった。

当学会の設立に当たってHBO研究会が胸部外科学会の分化研究会として発足したのが1965年で4回の研究会を経て日本高気圧環境医学会が設立された。米国のUMS(Undersea Medical Society)発足が1966年であるから、その1年前に当学会がスタートしたと言える。その後、幾つかの変遷を経て今日、(一般社団)日本高気圧環境・潜水医学会として、我が国のHBOを統括し全国組織としてHBO適応疾患の選定、治療手技、専門医師や専門技師、専門病院の認定、ならびに安全基準を定めてHBOの管理、安全指導等に関わっている。

HBOは学会活動に付随して盛況となり、1990年代にかけてその国内におけるHBO治療装置台数も1,200台に達したが、1996年に山梨県で発生した第1種装置の爆発事故により3名の患者、付き添っていたその家族、治療担当技師が死亡した。我が国における5番目のHBO災害であった。これを契機にHBOは危険であるとの誤った社会認識や非救急的疾患の診療保険点数の引き下げも加わり、多くの第1種装置の保有病院が装置の更新時期にHBOから撤退するようになり、現在では国内における治療台数は700台にまで激減している。その主たる理由はHBOが危険であるとの病院側の姿勢に加えて、非救急疾患に対する診療保険点数が200点という極端に安価な状況に据え置かれており、このコストは医師や技師が付き添って約90分以上のHBOを試行するのに必要な経費やメンテナンス費用等の必要な実費経費の十分の一程

度にしかならないばかりか、現保険診療制度でのDPC(diagnosis procedure combination:診断群分類包括制度)では1万円以下が切り捨てられてしまうため、診療保険請求点数が200点ではHBOはすべて0円と看做されてしまっていることに起因している。

しかし、「HBOは危険」との判断評価は誤っている。1965年以降に施行されてきたHBO全施行回数把握は困難なものの、1年間の第1種装置稼働回数は4回/日、第2種装置での稼働回数は3回/日で平均200日/年の稼働と仮定して過去5回の事故回数で割ると事故確率はこの45年間で640万回に1回以下と推定できる。航空機の事故確率は800万回に1回と言われているのでそれに匹敵するほど事故確率は低いと言えるのではないか。勿論、学会の定める安全基準を遵守すれば事故は絶対に発生せず、今までの事故の全てが単純で人的な安全基準の遵守ミスが何重にも重なった結果であったが、それは言い訳にしかならないであろう。しかし、毎回のHBO施行時に技士や医師がきちんと安全基準を守り、チェックを怠らなければHBO災害は起こり得ないと断言できる。

つまり、高気圧酸素治療(HBO)による医療水準の底上げを阻害する要因は現行の診療保険点数が不当に安価でありすぎると言う1点に絞られている。現行のDPC制度の下でこの不当な診療保険点数が改善されさえすれば、HBO併用に伴う医療費の経済効果は明らかであり、切れ味の鋭い医療技法であるからこそ、必然的にHBOの有用性を利用しようとする医療関係者は増加するであろうし、国民の健康に貢献できるものと確信できる。

では学会はどのようにその果実を勝ち取って行くかが本日の主たるテーマとなるのではなからうか。

Ⅱ 医療水準アップに必要な学会の方向性とその取り組み

1. HBOのEBMを強化

この推進役を担うのは学会が刊行している学術雑誌であり、ついでホームページであろう。学術雑誌は学会の顔であり、そこにEBMに基づいた研究論文や事例報告が掲載されることで初めて学会の社会的認知に繋がる。現行の日本高気圧環境・潜水医学会雑誌はわが国で唯一のHBOに関する情報を提供出来る定期刊行機関誌である。しかし、編集委員会がどれほど頑張っても、これは会員の投稿という前向きな後押しなくしてはどうにもならない。

若手会員はこの雑誌に自身の学位論文は勿論のこと、original paperを積極的に投稿願いたい。第三者の査読を受けるということは医師あるいは研究者として、人生の上でのlife workを決定付けるほど大切な作業であり、第三者の評価に耐えるだけの論文を掲載するということの大切さとその重みをこの学会誌で経験して戴きたい。HBOはその治療手技が開発されてまだ50年しか経ておらず、未開発な研究材料の詰まった宝庫でもある。是非この雑誌を登竜門として利用されたい。編集部の査読委員は多忙な時間を割いて会員に無報酬で質の高い論文作りに協力してくれている。この制度を利用しない手はない。original paperが雑誌に掲載された折には間違いなく著者のレベルも大幅に向上しており、それは取りも直さず学会の底上げに繋がっている。

その手助けとして学術委員会がEBMの高いレベルのHBO関連疾患を会員やまだHBOを利用されていない医療人に提供し、他領域分野の関係者や臨床家に広く呼び掛けて当学会へ参画してもらえるように努めることでHBOの裾野を広げることも学会の底上げに不可欠であろう。

ホームページは学会活動やHBOの最新の情報発信源であり、会員が素早く情報をキャッチできることも学会全体の底上げに貢献できる。

2. 安全基準と資格認定

学会で定めている安全基準は厚労省はじめ、学会

員でないHBO関連企業ならびに非会員病院においても広く普及、利用されており、国内外のHBOに関わる火災や事故の事例を検証するとすべての事故や災害は当学会で定めている安全基準違反に該当している。したがってこれを熟知している専門医師ならびに専門技師が常勤で在籍してHBOに当たっている医療施設では安全で確実な管理運営ができるものと考えられ、これに基づく学会認定病院でのHBOに関わる診療保険には治療費の上乗せ請求ができる新制度を検討できれば、有資格者は増え、より安全で確実なHBO治療を担保できるのではないか。そのような資格者を養成することは確実に学会の底上げに結び付くものと推定される。したがって学会認定資格者を育て、各HBO施設に配置できることは学会の底上げに大きく貢献すると期待できる。特に認定専門技師の存在はHBO施設の安全管理に大きく貢献できるので一定の技術水準と知識を有する専門技師の養成は重要であり、技士の所属されている医療施設では技士ができるだけ早く専門技師認定資格を取得できるようにバックアップしたい。専門技師の認定試験合格率は専門医師と比べると低くなってしまっているが、だからと言って、教育委員会、試験委員会が決めている一定レベルの知識要求のハードルは下げることはできず、適応疾患の増加や安全基準の改訂等に併せて、将来更にその要求されるレベルが高く引き上がることも予想されるので病院をあげて資格取得に協力されることが望ましい。おそらく厚労省の姿勢から考えても、厳格で内容の濃い資格試験をパスされた、HBOの安全管理を任せ得る技師を抱えているかどうかHBOの診療報酬の引き上げ条件となるであろうし、HBO施行病院にとって認定専門技師の存在は診療報酬点数に格差が生まれる可能性もあり、HBOの安全レベルや技術レベルの上昇について来れない医療機関は将来脱落してゆくかも知れない。このような診療の質の向上や底上げに努めることも学会の任務と考える。

当医学会がわが国のこの分野における基幹学会として正式に認められるには日本医学会加盟検討委員会で審議され、日本医学会で承認される必要がある。平成22年度は28学会が審査を受けている。当医学会としてもこの審査基準をクリアする努力が必要であ

り、そのためにもより多くの会員が認定資格を取得され、我が国におけるHBOの質的向上に寄与されることが望まれる。

3. 保険適応疾患

米国や欧州での保険適応疾患は国によって異なっており、勿論日本における保険適応疾患項目も欧米と異なっている。人種差や気候風土の違いに伴う特定の発症疾患の違いにもよる場合もあるが、それぞれの医学会（UHMS, EUBS等）がEBMを検証して保険適応が各国で共通認識されているHBO対象疾患でありながら、我が国だけが認められていない疾患の存在する矛盾は日本の認定根拠そのものに矛盾点が残存しており、このことはわが国ではまだ十分には整理されていないことを示している。国際的に共通認識されている糖尿病性足病変などは日本では認定されていない。そればかりでなく、保険適応疾患と認定されている疾患であっても都道府県単位で異なる査定までなされている現状に対して学会がどのようにそれを打破してゆくべきか、本学会底上げを図る上で必要ではなからうか。

4. 診療保険点数の矛盾

HBOによる医療水準の底上げを図るためにはHBOを利用しない場合の総医療コスト、治療に要する日数、社会復帰レベルならびに副作用の減弱、などでHBOを併用した場合の方が利用しない場合と較べて有意に優れていることを明確に証明することが急務であり、その事例を公表することが重要であろう。臨床に関わっている会員にはこれらの事実に基づく体験を日常の診療において強く経験されていることを学会誌に次々と投稿することに意味がある。誰かがやってくれるのではなく自分自身のために行動を起こすべきであろう。診療面でのHBOの切れ味を知っているからこそ、難治性末梢循環障害や難治性脊髄・神経疾患等のHBO適応疾患に対して診療保険点数がわずか200点で到底採算性が合わないにもかかわらず、医は仁術として取り組んでこられた学会員によって今日のHBOが実践されていると言っても過言ではない。まして、入院患者に対してはDPCの採用に伴い、現状の診療保険点数制

度ではHBOがゼロ査定であるにもかかわらず、患者のために敢えてHBOを併用しながら治療に専念しているのが実情であろう。しかし、そのHBOの有効性を訴えて診療保険点数の矛盾を会員各自が雑誌に公表しなければ社会は理解してくれない。これではHBOに真面目に取り組んできた開業医の首を絞めるだけの自殺行為にも他ならない。

この情勢を解決できない限りHBOは医療水準の底上げ作業から撤退せざるを得ず、我が国から自然淘汰されてしまうと言っても過言ではない。適正な診療保険点数に改定されて初めて我が国における医療費削減を果たしながら、かつ患者の福祉により大きく貢献できるHBOの進化が発揮できるものと確信している。

現行の保険適応疾患として認定もされていないが、国際的にはHBO適応疾患として評価の高い糖尿病性足病変を例にするならば、HBOにより下肢切断を有意に避けうることができ、不自由のない社会復帰が果たされて、かつ総合医療経費も大幅に削減でき得ることは歴然としているにも関わらず、保険適応の対象にすらなっていない。このような疾患は2010年によく対象疾患として保険認定されたスポーツ外傷等に伴うコンパートメント症候群などのようにまだ保険未認定のHBO適応となるべき疾患の多くが眠っているのも事実であろう。

非合理的な区分とも言える非救急的疾患とは発症時は救急的疾患であっても発症から7日を経過した事例は非救急的疾患となり、同じHBOを必要とされても6,000点（第1種装置では5,000点）から200点に切り替わってしまう。治療開始時期の遅れた減圧症患者に対し、発症7日を超えた場合で麻痺の残存している場合にHBOを行って、症状の軽減ないし回復の見込みがあっても200点の請求しかできない。その上、この場合には最低285分の酸素再圧表を使用するので技師と医師が付き添っての5時間近いHBOでの対価であり、これでは真面目な治療を行えば行うほど経営圧迫を生じさせてしまう。入院治療であればDPC導入により、このHBOについての請求すらできない。

HBOの診療保険点数における最大のネックは救急・非救急的適応疾患の区分であり、これは本来あり得るべき病態改善とマッチしていない。7日とHBO治療

回数を区切った理由は既にHBO治療効果の期待できないと思われる脳梗塞等に無意味な利益目的のみのHBOを継続させない配慮であることは良く理解できるが、適正なHBOの回数は診療報酬請求カルテにその事例ごとのHBO必要回数についてのEBM添付を義務付けさせ、理由書のチェックで跳ねれば良い。更にHBO継続を要する疾患についてはEBMに基づいた理由書を付けさせればよい。そのような手続きは煩雑であるかも知れないが診療医師にとっては当然の義務であろう。このような手順を踏めばHBOについての十分な知識と効果判定のできる医療機関でなければHBOを取り扱えなくなり、救急・非救急区分を取って設ける心配は生じなくなる。

現行の診療報酬体系における大きな矛盾はHBOが2.0ATA、60分以上は一律で時間加算のない保険点数であり、改善が望まれる。この2つの枠を撤廃出来ない限り、適切なHBO診療が行える保障は無く、日本のHBOの将来は望めない。

我が国のHBOに関する診療は欧米と比較すると十分の一から三十分の一に抑えられている。日本では難治性末梢循環障害の保険請求額は200点であるが米国では\$600であるし、救急疾患に至っては数千ドル以上の請求になる。先進諸海外との同率要求を求めているのではなく、少なくともわが国の実情に見合ったHBOの診療保険点数に改正されなければ、学会活動そのものも低迷せざるをえないであろう。

5. シンポジュームの持つ意味

今回のシンポジュームのパネラー諸兄の特徴は学会の主要業務を担当されている理事や幹事が全員動員されている点であろう。日頃から各理事が取り組んでいる内容、つまり如何に学会運営を活性化させることがHBOによる医療水準の底上げにつながることはもちろんのこと、その実現が更なる活性化を如何に可能とするかを解説することにある。

つまり、現在学会が抱えている諸問題の根源を抉ることで矛盾点を洗い出し、進むべき方向を鮮明にできるのではなからうか。不退転の決意で取り組んでおられる各理事、幹事の各論を会員諸兄は自分自身の問題として今後のHBO活動に当たって戴ければ、根源は解決され、より大きく前進できるものと思われる。学会およびHBOの将来性は明るく開けている。HBOの可能性は無限大と言っても過言ではない。しかし、それがどのように展開するかは会員一人一人の取り組み方次第とも言えよう。苦難が大きいほどその果実も期待できる。

今回の座長を務めるに当たり、シンポジュームで取り上げられるであろう総論部分を概説させていただき、各パネリストのお考えならびに会場からのご意見を拝聴したい。

その意味からもこのようなパネルディスカッションの機会を作って戴いた氏家良人会長に深甚なる敬意をもって感謝したい。

【第45回学術総会パネルディスカッション：わが国において高気圧酸素療法による医療水準の底上げは可能か?】

HBOを有効とするランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) から

井上 治
理事・学術委員長, 琉球大学医学部附属病院高気圧治療部

I. はじめに

近年, 欧米では高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy : HBO) の臨床的評価は高くなりつつあり, HBOに対する知識と関心が高まっているが, 本邦ではHBOは限られた適応疾患に行う特殊な治療法と考える医療者も少なくない。一方, 本邦においてもHBOが多くの適応疾患に行われ, 施設や診療科により格差はあるが, 今日ではほとんどの診療科において治療成績を底上げし得る治療法となりつつある (表1)。基礎研究や動物実験は, 臨床応用への医学的根拠となるが, 臨床では医療者のバイアス (先入観) や患者のプラセボ (偽薬効果) により治療効果が正しく評価されない場合が多い。近年, とくに欧米では実証医学 (evidence based medicine : EBM) とし

てランダム化比較試験 (randomize controlled trial : RCT) の重要性が強調されている。HBOにおいてもRCTにより裏付けされた適応疾患が増えており, 日本の医療水準を底上げし得るEBMとしてここに取り上げた。

II. HBOに関するCochrane systematic review

Cochrane database から現在, 公表されている18のsystematic review (以下, Cochrane review) は, RCTの臨床報告などからHBOの有効性を集計的に評価 (meta-analysis : メタ解析など) している。これらのテーマは, 臨床の場で行われているHBOの一部であるが, いずれも医療水準の向上と医療費の効率化 (cost & merit) に有効性の検証が必要とされており,

表1 HBO適応疾患一覧表: 診療科別, 作用機序別
疾患においてはHBOの作用機序 (黒塗り) が重複している場合が多い。

	体内ガス圧縮	溶解酸素賦与	抗菌作用	創傷治癒促進	照射後障害緩和	照射増感作用
救命救急センター	減圧症	低O2脳症	ガス壊疽			
集中治療・麻酔科	空気ガス塞栓	CO中毒, ショック	敗血症	多臓器不全		
脳神経外科		頭部外傷, 脳浮腫	脳膿瘍		照射後脳壊死	脳グリオーマ
神経内科		脳梗塞, CO中毒	髄膜炎		照射後脳脊髄	
脊髄・脊椎外科		脊髄麻痺, 神経根	脊椎炎	仙骨部褥創		脊髄グリオーマ
眼科		網膜血管閉塞	汎眼球炎		照射後視神経炎	
循環器内科	空気ガス塞栓	心筋梗塞, 不整脈	心内膜炎			
感染症内科		深部感染, 肝膿瘍	耐性菌感染			
代謝・膠原病内科		DM足趾壊疽	壊疽, 潰瘍	下腿潰瘍		
消化器内科	イレウス, 気腫	腸管梗塞, 気腫	腹膜炎	クローン病	放射線腸炎	
整形・関節外科		虚血皮弁, 再接着	骨髓炎	骨形成促進		
形成・美容外科		虚血皮弁, 植皮		広範熱傷		
歯科・口腔外科		虚血皮弁	骨髓炎	骨形成促進	照射後骨壊死	口腔, 顎部癌
耳鼻咽喉科		突難, 虚血皮弁	外耳道炎		照射後軟骨壊死	頭頸部癌
腹部外科	イレウス, 腹腔鏡	深部感染	フルニエ壊疽	創閉鎖不全	放射線腸炎	
胸部血管外科	空気ガス塞栓	(前処置), 後療法		ASO足壊疽		
泌尿器科			フルニエ壊疽	創閉鎖不全	放射線膀胱炎	
産婦人科	照射後イレウス	レーノー病	フルニエ壊疽	創閉鎖不全	放射線膀胱・腸炎	子宮頸癌
小児科	小児イレウス	自閉症, 仮死	化膿性髄膜炎			神経芽細胞腫
皮膚科		虚血皮弁	皮膚化膿症	熱傷, 植皮	仙骨部潰瘍	
放射線科		照射後脳脊髄炎			放射線膀胱・腸炎	グリオーマ, 癌
リハビリ科		卒中後, 心臓リハ		切断後, 褥創		
精神科		CO中毒, 卒中後				

HBOによる治療成績の底上げには不可欠な情報である(表2)。この内、減圧症の補助療法(Helioxなど)は再圧療法(decompression therapy:HBOとは区別されている)の有効性を評価したものではなく¹⁾、急性一酸化炭素中毒、糖尿病性壊疽、放射線増感作用^{2~4)}に対するHBOは、本学会誌及びホームページ(PDF)で有効性を詳細に解説している^{5~7)}。またCochrane reviewでは骨折、偽関節に対するHBO⁸⁾、悪性外耳道炎に対するHBO⁹⁾、照射後の性機能障害に対するHBO¹⁰⁾を取り上げているがRCTは行われておらず、また誘発筋肉痛(スポーツ障害)などに対するHBO¹¹⁾、照射骨人工歯根に対するHBO¹²⁾ではHBOを有効とするRCTが無く、片頭痛に対するHBO¹³⁾は発作の回避には至らず、また多発性硬化症に対するHBO¹⁴⁾はメタ解析から有効性が否定されたことなどから割愛した。ここでは主にCochrane reviewから、死因の上位を占める心筋梗塞と脳梗塞、頭部外傷を始めとし、欧州や本邦で多く適応とされている突発性難聴、臨床で行われる機会が多い創傷や熱傷に対するHBO、重篤な合併症である遅発性放射線障害に対するHBOを取り上げ、臨床上の有効性を示す代表的RCTを解説した。尚、有意差(数値)は記載通りであるが、危険率やオッズ比、検定法はここでは割愛し、また評価法の詳細は当該文献を参照されたい。

1. 急性冠動脈症候群(心筋梗塞と不安定性狭心症)に対するHBO

Bennettらは(2007年)、5つのRCT(計536例)をCochrane review(以下、レビュー)で検討した¹⁵⁾。4 RCTは急性心筋梗塞、1 RCTは不安定性狭心症に関するもので、いずれも集中治療(coronary care)が行われ、血栓溶解療法(streptokinaseなど)や薬物療法(aspirin, heparin, nitroglycerineなど)、経皮的冠動脈形成術(PTCA, ステントなど)が併用された。HBOはいずれも2.0ATAであったが30~120分、1~16回と差があり、集計(pooled data)による評価はやや困難であったが、HBOが死亡率を減少させる傾向があった($p=0.07$)。個々のRCTでは、HBO群において心筋逸脱酵素(CK-MB)が減少することから心筋障害が少なく(0.005)、LVEF(左室駆出率)は良好に維持された($p=0.001$)。また冠動脈性再発作($p=0.03$)、悪性不整脈($p=0.03$)や伝導障害($p=0.01$)、疼痛緩解時間($p=0.00001$)が有意に減少した。

Thurstonらは(1973年)、急性心筋梗塞後24時間以内の208例にRCTを行った¹⁶⁾。発症後4時間以内の受診は65%、半数が前壁梗塞で、2/3に心不全を合併していた。HBOは2.0ATA、120分を60分間隔で16回(48時間)まで繰り返した。HBO群103例で

表2 HBOに関する“Cochrane Database Systematic Review”

有効性を支持(肯定)、支持しない(否定)RCT数は、調査者が記載したもの。肯定、否定が示されていないRCTや、放射線増感作用では複数の癌を扱ったRCTがある。

HBO適応	調査者	年	RCT	例数	肯定	否定	HBO効果(有意差あり)	有意差なし
減圧症の補助療法	Bennett	2007	2	268	2		再圧療法+Heliox, 消炎剤	
急性CO中毒	Juurlink	2005	7	1539	2	4	後遺症(HBO 3回/初日)	HBO 1回/初日
急性冠動脈症候群	Bennett	2007	5	536	5		CPK, 疼痛時間, 不整脈	死亡率
悪性外耳道炎	Phillips	2005	0				(治癒率, 死亡率?)	
急性脳梗塞	Bennett	2005	6	106	3		機能障害軽減, 早期回復	死亡率
頭部外傷	Bennett	2004	4	382	4		死亡率減少, 脳浮腫軽減	中枢神経障害
突難, 耳鳴	Bennett	2007	7	308	6	1	聴力改善(15.6dB)	耳鳴り
片頭痛, 群発頭痛	Bennett	2008	7	201	4		持続時間の短縮	発作の抑制
多発性硬化症	Bennet	2004	9	504	2	7	12ヶ月後機能障害	メタ解析
新鮮創傷	Eskes	2010	3	219	2	1	植皮, 皮弁の生着	
筋痛, 軟部損傷	Bennett	2005	9	219		9		誘発筋肉痛
骨折, 偽関節	Bennett	2005	0				(治癒期間短縮?)	
熱傷	Vilanueva	2009	2	141	1	1	治癒期間短縮	死亡率
DM足, 骨髄炎, 皮弁	Goldman	2009	14				肢切断回避, 皮弁生着	
慢性創傷, DM足	Kranke	2004	5	159	5		肢切断, 死亡率減少	
遅発性放射線障害	Bennett	2008	8	566	6	2	症状改善, 治癒	
照射骨人工歯根	Esposito	2008	1	26		1		生着率
照射後性機能	Denton	2003	0				(膣狭窄予防?)	
放射線増感作用	Bennett	2005	19	2286	17	5	頭頸部癌, 子宮頸癌	膀胱癌

は17例 (16.5%) が死亡し、対照群105例では24例 (22.9%) が死亡した ($p < 0.05$)。HBO群では最初の12時間以内に7例が死亡し、HBOを2回以上行い得た80例では死亡率は11.3%であった。心原性ショックに陥った12例中、HBOを行った3例のみ生存した。

Sharifiらは (2004年)、ステントは冠動脈の内膜を損傷するが、HBOにより修復され、再狭窄を予防し得るかをRCTで検討した¹⁷⁾。進行性虚血病変でステントを行った69例を対象としたが、バイパス手術に至った症例を除外し、HBOを拒否した5例を対照群に編入した。HBOは2.0ATA、60分で、ステント後18時間以内に2回行った。8ヶ月以内に胸痛、心筋梗塞を来したHBO群3例、対照群8例に血管造影を行ったが、後者の7例に50%以上の再狭窄が認められた。8ヶ月後、対照群3例が死亡し (n.s.)、心筋梗塞がHBO群1例と対照群7例に発生し ($p < 0.06$)、8ヶ月以降では遅発性狭心症がHBO群1例と対照群9例に発生した ($p < 0.05$)。

2. 虚血性脳卒中 (脳梗塞) に対するHBO

Bennettらは (2005年)、t-PA (血栓溶解療法) に併用してHBOが行われた6つのRCT (計283例) をレビューした¹⁸⁾。3 RCTの集計では6ヶ月後の死亡率は有意差が無かった。個々のRCTでは、機能障害評価 (14種類) において3週後のBarthel index (ADLテスト: $p < 0.0001$)、1年後のTrouillas disability scale (総合障害評価: $p = 0.04$)、Orgogozo stroke scale (神経学的臨床評価: $p = 0.02$)、神経学的回復スコア ($p < 0.0001$) などでHBOを行った場合、有意に後遺症 (機能障害) が軽減した。他の評価法では5日~1年後の有意差はわずかであった ($p = 0.03 \sim 0.59$)。

Nighoghossianらは (1995年)、24時間以内に中脳動脈領域で発症した34例にRCTを行った¹⁹⁾。症例はOrgogozo stroke scale (正常; 100) が80以下の重症例で、CTから脳梗塞の既往例や、発症から一時間以内に回復傾向にあるものは除外した。HBOは1.5ATA、40分、一日1回を計10回、対照群は空気加圧 (1.2ATA) で行った。対照群では一週間以内に3例が死亡し、さらに6ヶ月までに1例が死亡した (n.s.)。一年後のOrgogozo stroke scale ($p < 0.02$)、Trouillas disability scale ($p < 0.03$) ではHBO群は

有意に良好であったが、Rankin scale (7段階の重症度) では有意差は得られなかった ($p = 0.11$)。

Cochran reviewではまだ取り上げられていないがHBOに関する本邦初のRCTを解説する。Imaiらは (2006年)、48時間以内に中脳動脈領域に発症した塞栓症75例からNIHSS (national institutes of health stroke scale : 15設問全0点で正常) が4以下の12例を除外し、画像で新鮮病巣が明らかでない13例、症状が急速に改善した4例を除外してRCTを行った²⁰⁾。HBO群は2.0ATA、60分一日1回を7日間行い、edaravone (活性酸素消去剤) を各HBO前後に一時間静注した。両群はヘパリン1万単位/日を7日間持続静注した。7日後のNIHSSはHBO群で平均5点改善したが、対照群は平均1点のみ改善した ($p < 0.01$)。90日後、HBO群19例中6例が、対照群19例中1例がmodified Rankin Scaleで0 (症状なし) ないし1 (症状はあるが通常の仕事や活動は全て行える) まで改善した ($p < 0.05$)。

3. 頭部外傷に対するHBO

Bennettらは (2004年)、5つのRCT (計442例) をレビューした²¹⁾。症例はいずれも意識障害が著明な閉鎖性頭部外傷であった。HBOは治療圧、時間、期間 (1.5~2.5ATA、1~4回/日、10~16日) に差があったが、集計では死亡率は有意に減少した ($p = 0.003$)。しかし生存者の後遺症 (神経障害) を軽減させるエビデンスは得られなかった。個々のRCTでは急性期において頭蓋内圧が減少し ($p = 0.01$)、良好なGlasgo coma scale (GCS) が得られたが ($p < 0.01$)、HBOによる肺障害が13%に生じた ($p = 0.007$)。

Rockswoldらは (1992年)、受傷後6時間以内の頭部外傷で、GCSが9点以下であった168例にRCTを行った²²⁾。HBOは1.5ATA、60分を8時間ごとに覚醒するまで、あるいは脳死まで2週間、平均21回行った。死亡率はHBO群17%、対照群32%であった ($p = 0.037$)。最大脳圧が20mmHg以上であった87例の死亡率はHBO群21%、対照48%であった ($p = 0.02$)。しかし生存者の予後 (回復期間、障害度) では有意差は得られなかった。

4. 突発性難聴 (突難)、耳鳴りに対するHBO

Bennettらは (2007年)、7つのRCT (計392例) を

レビューした²³⁾。2 RCTの集計ではHBOはHBOを行わない場合と比べ、聴力閾値が25%改善し ($p=0.02$)、平均純音値はさらに15.6dB改善した ($p=0.03$)。4 RCTの集計では聴力低下が著明なほど良く改善したが、陳旧性(6ヶ月以上経過)ではHBOは無効であった。

Topuzらは(2004年)、発症2週間以内、3音域で30dB以上の聴力低下を認めた突難51例にRCTを行った²⁴⁾。ステロイド投与、低分子デキストラン輸液などを行い、HBO群はさらに2.5ATA、90分、一日2回を5日間、さらに一日1回を15日間行った。HBO群では、治療4週後、聴力は250、500、1000、4000ヘルツで有意に回復したが ($p=0.0001\sim 0.012$)、2000ヘルツでは有意差が無かった ($p=0.083$)。また60~80dB ($p=0.014$)、81dB以上 ($p=0.005$)の高度障害例で改善度が高かったが、60dB以下では対照群と比べ有意差は無かった。

5. 挫滅創、熱傷、植皮、足部潰瘍などの創傷に対するHBO

Villanuevaらが(2009年)、2つのRCT(計141例)²⁵⁾、Esquesらが(2010年)、3つのRCT(計219例)²⁶⁾、Krankeらが(2004年)²⁾5つのRCT(計163例)をレビューしているが、いずれも対象や方法が異なり、集計は不能であった。その中でHBOを有効とする4つのRCTを解説する。

Bouachourらは(1996年)、開放性骨折を含む挫滅創(Gustilo分類II・III型)36例にRCTを行った²⁷⁾。受傷から6時間以内に手術(搔爬、皮弁形成、血管再建、骨接合など)が行われ、HBOは術後24時間以内に開始し、2.5ATA、90minを一日2回、6日以上継続した。対照群は空気加圧(1.1ATA)で行った。HBO群18例では17例(94.4%)が完治し、対照群18例では10例(55.5%)のみ完治した ($p<0.01$)。追加手術(皮弁形成、血管手術、切断)がHBO群1例に行われ、対照群では切断2例を含む6例に行われた ($p<0.05$)。40歳以上、Gustilo分類III型に限るとHBO群7例(87.5%)、対照群3例(30%)が治癒した ($p<0.05$)。

Hartらは(1974年)、24時間以内の熱傷で、体表10~50%の16例に二重盲検によるRCTを行った²⁸⁾。

HBOは2.0ATA、90分を初日8時間ごと、以降、12時間ごとと治癒まで行い、対照群は空気加圧のみ行った。治癒までに要した日数は、HBO群平均19.7日、対照群平均38.7日であった ($p<0.05$)。

Perrinsらは(1967年)、中間層植皮を行った48例にRCTを行った²⁹⁾。HBOは2.0ATA、120分を一日2回、3日間行った。植皮7日後、95%以上の生着がHBO群で64%に得られたが、対照群では17%にとどまった。恒久的生着はHBO群84.2%、対照群62.7%であった ($p<0.01$)。

Hammarlundらは(1994年)、非糖尿病性の慢性足部潰瘍16例にRCTを行った³⁰⁾。HBOは2.5ATA、90分を週5回、30回行った。潰瘍面積は、HBO群では2週後6%、4週後22%、6週後35.7%減少したが、対照群では2週後2.8%、4週後3.7%、6週後2.7%と治癒傾向は無く、2週後 ($p<0.05$)、4週後と6週後 ($p<0.001$)で有意差が認められた。

6. 遅発性放射線障害に対するHBO

Bennettらは(2009年)、8つのRCT(計566例)をレビューしたが、対象と方法の違いから集計出来なかった³¹⁾。個々のRCTでは、HBOは放射線直腸炎の症状改善や回復に有効であり ($p=0.04$)、照射下顎骨に対するHBOは虚血皮弁 ($p=0.0002$)、片側切除と再建術 ($p=0.001$)、抜歯 ($p=0.009$)に有効であったが、照射後の腕神経叢麻痺には無効であった。

Clarkらは(2008年)、難治性の放射線直腸炎を二重盲検による多施設でのRCTを行った³²⁾。HBO群は2.0ATA、90分を週5回、計30回行った。対照群は同様に空気加圧(1.1ATA)で行った後、交叉試験としてさらに同様のHBOを30回行った。120例(女性88%)では、HBO群で88.9%が反応し、対照群では62.5%が反応し、SOMA-LENT score (subjective, objective, management, analytic-late effects normal tissue: 1~14点)においてHBO群で平均5.00点改善し、対照群では平均2.61点のみ改善した ($p=0.015$)。対照群の交叉試験後は両群で有意差は無くなり、3年の経過でHBO群が平均9.00点、対照群は平均8.95点まで改善した。

Ⅲ. 考察

Cochrane review (レビュー) ではRCTに基づいて“通常治療としてHBOを推奨するものではない”と結論する場合においても条件付きでHBO効果を認めている。すなわちHBOを有効とするRCTは、限定された症例(人種や性別, 年齢層, 重症度や発症時期など: subgroup)においてHBO(開始時期や治療圧・時間, 回数など)や併用療法(薬物療法や手術療法など)を特定の条件下で行う場合, HBOを行わない場合より統計学的に有意な効果が認められることを意味している。

急性冠動脈症候群に対するHBOでは, Bennettらはレビューにおいて現時点ではHBOを通常治療としては推奨できないとしている¹⁴⁾。一方, HBOは死亡率を減少させる傾向があり, 心筋障害を軽減し, 悪性不整脈の発生を抑えることを認めている。またHBOは先端医療であるステント術の再狭窄を予防することから貢献性の高い補助療法であり, また心臓発作後のリハビリ(機能回復訓練)で不整脈や再発作を抑える意義もあると考えられる。

虚血性脳卒中に対するHBOのレビューではHBOが生命的予後を改善する十分なエビデンスは得られなかったが, 後遺症を軽減するなど臨床での有益性(benefit)は否定できないとしている¹⁸⁾。超急性期の脳梗塞に対する血栓溶解療法(t-PA)は画期的であるが, 脳卒中は今日でも死因の上位を占め, 死を免れても後遺症を残すことが多く, 生活の質を改善し得るHBOの治療効果が期待される。

Bennettらはレビューの中で, 頭部外傷における二次性脳障害の軽減を目的とするバルビタール剤, カルシウム拮抗剤, ステロイドの投与, 過換気, マンニトール, 低体温, 抗痙攣剤などの有効性に関するエビデンスは得られていないと述べている²¹⁾。一方, HBOは, 有意に死亡率を減少し, 脳浮腫を軽減したが, 生存者の後遺症を軽減しなかった。すなわちHBOを行うことで致命的な頭部外傷から生還できた症例の神経障害はより重篤あったと考えられ, HBOの後遺症に対する治療効果を示すものとも考えられる。

Bennettらはレビューで, 突難は自然治癒傾向が強く, 二重盲検は行われておらず, HBOの臨床における

重症度と改善度との検討は不十分であるとしている²⁴⁾。一方, 突難の治療法とされるステロイド, 血管拡張剤, 低分子デキストラン, 抗凝固剤はRCTやメタ解析で有効性が否定されているとも述べている。突難は本邦で広く行われていることから, 重症例(聾型)や早期の症例(発症2週間以内など)をターゲット(subgroup)とした多施設での比較試験を行うべきであろう。

Villanuevaらはレビューで, HBOは熱傷に対し治療期間を短縮させたが, 死亡率を減少させるエビデンスは得られていないと述べている²⁶⁾。熱傷は, 気管熱傷, 腎不全, 体液喪失, 敗血症などを合併することが多く, HBOの効果が発揮されるには十分な集約的治療が不可欠であろう。RCTではないが, Niuらは(1987年), より重症な熱傷にHBOを行ったが, HBOを行わない場合より治癒率が高く, 死亡率も少なかったことから³⁴⁾, 高度医療に加えてHBOを行った臨床試験が必要と思われる。Eskesらはレビューで, 挫滅創と植皮に対するHBOの有効性を示したが, 虚血皮弁では有意差がなかったと述べている²⁷⁾。病態が多様な創傷は, 特に皮弁形成術では範囲や部位, 個人差, 手技などが異なるため対象や術式を限定した同一施設でのRCTが必要と思われる。Krankeらは, 足部病変である糖尿病性壊疽の4 RCTと非糖尿病性潰瘍の1 RCTをレビューしているが²⁾, FagliaらのCohort研究によると(2001年), 肢切断では死亡率が著増したがHBOにより肢切断を回避し得たことから³⁴⁾, HBOは救命医療とも考えられた。

Bennettらはレビューで, 遅発性放射線障害に対するHBOは対象の多様性から下顎骨や直腸など限られた症例(subgroup)で有効性が実証されていると述べている³¹⁾。一方, Annaneらは照射下顎骨に対するHBO効果を否定したが³⁵⁾, 補助療法(抗生剤, 搔爬など)が不十分なためHBO効果が得られなかったとの反論がある³⁶⁾。放射線性膀胱炎/腸炎に対するHBOのRCTは行われていないが, 本邦では子宮癌の後遺症として頻度が高い可能性があり³⁷⁾, 疫学的調査と多施設による臨床試験が必要であろう。

IV. まとめ

とくに近年, RCTによりHBOは, 頭部外傷, 心臓発作などの救命的適応を始めとして, 創傷や放射線障害に対する治癒促進などの幅広い適応や, 脳卒中や突発性難聴など生活の質にかかわる適応において広く有効性が実証されつつある。

文 献

- 1) Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, Wasiak J. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 2. Art No. (以下, 2): CD005277.
<http://www.thecochranelibrary.com> (以下, 略)
- 2) Juurlink DN, Buckley N, Stanbrook MB, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1): CD002041.
- 3) Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2): CD004123.
- 4) Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitization to radiotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD005007.
- 5) 井上治, 山本五十年, 合志清隆, 他. 急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法(HBO)ー国内外の主要な文献よりー. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2009;44:82-93.
- 6) 井上治. 糖尿病性足部病変に対する高気圧酸素療法(HBO)ー国内外の主要な文献よりー. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2009;44:16-22.
- 7) 合志清隆, 別府高明, 田中克之, 小川和彦, 井上治. 神経膠芽腫(悪性グリーマ)に対する高気圧酸素治療の放射線増感作用, 及びその他の悪性腫瘍への可能性. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2011;46:1-7
- 8) Bennett MH, Stanford RE, Turner R. Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1): CD004712.
- 9) Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2): CD004617.
- 10) Denton AS, Maher J. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD003750.
- 11) Bennett MH, Best TM, Babul-Wellar S, Taunton JE. Hyperbaric oxygen therapy for delayed onset muscle soreness and closed soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD004713.
- 12) Esposito M, Grusovin MG, Patel S, et al. Interventions for missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1): CD003603.
- 13) Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric therapy for migraine and cluster headache (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3): CD005219.
- 14) Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD003057.
- 15) Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1).
- 16) Thurston GJ, Greenwood TW, Bending MR, et al. A controlled investigation into the effects of hyperbaric oxygen on mortality following acute myocardial infarction. *Journal of Medicine* 1973; 168:751-70.
- 17) Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I, et al. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2004;93:1533-5.
- 18) Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischemic stroke (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3): CD004954.
- 19) Nighogossian N, Touillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995;26:1369-72.
- 20) Imai K, Mori T, Izumoto H, et al. Hyperbaric oxygen combined with intravenous edaravone for treatment of acute embolic stroke: a pilot clinical trial. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46:373-378.
- 21) Bennett MH, Trytko B, Johker B. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of

- traumatic brain injury (Review) . Cochrane Database Syst Rev 2004 ; (4) : CD004609.
- 22) Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, et al. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *Journal of Neurosurgery* 1992 ; 76 : 929-34.
- 23) Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus (Review) . Cochrane Database Syst Rev 2007 ; (1) : CD004739.
- 24) Topuz E, O Yigit, U Cinar, Seven H. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2004 ; 261 : 393-6.
- 25) Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, Lehm JP. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns (Review) . Cochrane Database Syst Rev 2009 ; (4) .
- 26) Eskes A, Ubbink DT, Lubbers M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds (Review) . Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (10) : CD008059.
- 27) 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. *Journal of Trauma* 1996 ; 41 : 333-9.
- 28) Hart GB, O' Reilly RR, Broussard ND, et al. Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1974 ; 139 : 693-6.
- 29) Perrins DJ, Cantab MB. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* 1967 ; 22 : 868-871.
- 30) Hammarlund C, Sunberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers : randomized double-blind study. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994 ; 93 : 829-33.
- 31) Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury (Review) . Cochrane Database Syst Rev 2005 ; (3) : CD005005
- 32) Clark RE, Tenorio LMC, Hussey JR, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis : a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008 ; 72 : 134-143.
- 33) Niu AKC, Yang C, Lee HC, et al. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy : A comparative study in humans. *J Hyperbar Med* 1987 ; 2 : 75.
- 34) Faglia E, Favales F, Morabito A: New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993. A 6.5-year follow-up. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 78-83.
- 35) Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4893-4900.
- 36) Moon RE, McGraw TA, Blakey G. Hyperbaric oxygen therapy for radiation necrosis of the jaw : Comments on a randomized study. *Undersea Hyperb Med* 2005 ; 32 : 145-147.
- 37) 井上治, 砂川昌秀, 大城吉則, 他. 放射線性膀胱炎及び腸炎に対する高気圧酸素療法. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2010 ; 45 : 225.