

Year's Review ～高気圧酸素治療～

合志清隆

琉球大学医学部附属病院 救急部

2011年6月末日において、高気圧酸素治療(HBO)の英文名を“hyperbaric oxygenation”と“hyperbaric oxygen”のキーワードをMedlineに入力すると、それぞれ9,466件と7,393件の文献がヒットする。そこで前者をもとにした検索結果からHBOに関する英語論文の内容を検討した。このなかで2010年に報告されている論文のうち減圧障害のHBOに関連したものを除くと、抄録ないし要約が掲載されている論文総数は139件であった。その論文形式の内訳は、原著(94)、総説(26)と症例報告(19)であった。さらに、75件が臨床医学の領域であり、64件が基礎医学と考えられた。扱われているテーマでは虚血性疾患が32件と最も多く、創傷治癒(23)、病態生理(15)、感染症(13)、放射線障害(12)の順と続いていた。また、論文発表の国別では、米国(48)、中国(11)、トルコ(10)、台湾(8)、イタリア(7)であり、日本からは4件の報告があった。

2010年のHBOに関する研究論文のなかで最も注目される一領域は、防衛医大のWadaraが1996年にHBOによる虚血耐性が脳に獲得されること(HBO preconditioning)を報告すると、これが多分野で基礎研究から臨床応用へと拡大してきていることである。その代表的な臨床応用では、人工心肺(CPB)の合併症である精神神経障害がHBOの術前曝露で抑制されることがランダム化比較試験(RCT)で報告されていたが(2005年)、この術前処置は冠動脈大動脈バイパス移植術後(CABG)の左心機能を改善し、さらに医療費を削減することがRCTで示されている¹⁾。474例のCABGのなかで81例を対象としており、CPBを開始する4時間までにHBO(2.4 ATA, 60min)を1回行なうと、対照群に比べてCPB前の肺血管抵抗は低下を示し(HBO群: 115, 対照群: 158, 1.55; 1.05～2.29 (p=0.03)), 心拍出量はCPB終了から5分後で上昇しており(HBO群: 66.1, 対照群: 59.5, 1.13; 1.03～1.25 (p=0.01)), 左室拍出量はCPB終了から5分～24時間後では改善がみられた(HBO群: 56.0, 対照群: 50.1, 1.28; 1.05～1.31 (p=0.005))。さらに、トロポニンTはHBO群でCPB終了から24時間後で上昇が抑制され、ICUの滞在期間が短縮され(HBO群: 21時間(6-28時間), 対照群: 26時間(21～76時間), 1.18; 0.02～7.98 (p=0.05)), 術中出血の抑制がみられている(HBO群: 133 ml(0-961ml), 対照群: 309ml(0-1,528 ml), -0.57; -3.18～0.32 (p=0.02))。また、HBO(US \$402.7)と1時間当たりのICUの費用(US \$166.7)を含めて換算すれば、HBO群で1人当たりUS \$582.5に費用抑制になることが示されている。

次いで、精神科領域でのHBOによる虚血耐性について実験的に検討したものがあり²⁾、その背景にはイラク戦争の帰還兵の17%が心的外傷症候群(PTSD)に陥り、この33%が慢性化を示しPTSDを抱える帰還兵の頻度が7～9%に達しており社会的に問題視されている。そこで、ラットのストレスモデル(Stressful Life Events, SLE)を用いてHBOの虚血耐性をthioredoxin reductase(TrxR)に着眼して海馬CA1でのアポトーシスと神経細胞数で検討されている。1回/日のHBOはSLEを加える5日前から行なわれているが、SLEから6時間と12時間後でHBOの前処置群でTrxRの有意な上昇がみられており、これによって72時間後のアポトーシスが抑制され、神経細胞の脱落が抑制されたことが示唆されている。

さらに、止血帯による虚血・再灌流モデルにてオゾンとHBOの前処置の効果を比較検討した報告がある³⁾。ラットの下肢を用いてオゾンは24時間ごと4回を投与し、他方でHBOは12時間ごと7回を行い、それから2時間後に2時間の虚血を、さらに2時間後に再灌流を起こさせ、22時間後に骨組織の状態をみている。組織破壊のマーカーとなるmalondialdehyde(MDA)とprotein carbonyl(PCO)、さらに虚血に対して防衛的に作用するsuperoxide dismutase(SOD)とglutathione peroxidase(GSH-Px)を測定している。HBOの前処置にてMDAとPCOの上昇が抑制され、逆にSODとGSH-Pxは上昇していることは、HBOの防衛的な作用を意味しており、HBOによる虚血耐性は整形外科領域でも重要になる可能性があるとしている。

また、医原性ガス塞栓症の長期予後をみた報告があり⁴⁾、1993/1～2004/8でパリ市内の全入院患者4,727,496名のなかで125名に同合併症がみられ、余命1ヶ月以内や24時間以内の死亡者を除いた119名を対象として検討されている。みられた症状は、運動障害(45%)、呼吸困難(42%)、Babinski反射(39%)、けいれん発作(30%)、ショック(28%)、心停止(18%)の順であり、急性心筋梗塞のみが動脈原性のもので多くみられている(p=0.03)。1年後の死亡は119例のなかで25例にみられ、重症度を示すSPAS II(33以上)と心停止のオッズ比はそれぞれ6.30と3.39であった。ICU離脱から1年後の死亡は105例のなかの11例であり、Babinski反射と急性腎不全が予後悪化因子であり、さらに1年後の後遺症は105人のなかで45例にみられ、人工呼吸器の装着が5日以上、運動障害とBabinski反射が予後悪化因子であった。医原性ガス塞栓症は10万人の入院患者で2.65人にみられ死亡と後遺症が高率であり、ICU入室の際のBabinski陽性は予後悪化を示していると結論されている。

創傷治癒の領域では、HBOによる一酸化窒素(NO)の関与は知られているが、コラーゲン形成に関与するプロペプチド産生、NO活性とNO合成酵素に抑制的に働く非対称性ジメチルアルギニン(ADMA)とを糖尿病性下肢潰瘍の18名の患者においてHBO前後で

検討している⁵⁾。ペプチドは25～30回のHBO後で有意な上昇をみせたが、NOとADMAには有意差はみられなかった。さらに、NOは創傷治癒が50%以上の際には上昇していたが、50%未満の症例では逆にHBO後に低下している症例もあり、この理由は明らかではなく今後の課題としている。また、この分野は2006年にThom SRらが幹細胞/前駆細胞 (SPCs) の骨髓からの動員を示したことから、SPCsに関連した研究が進んでいる。その一例では放射線障害に対するHBOの有効性としてSPCsの関与が注目されてきている。

一酸化炭素 (CO) 中毒では、遅発性脳症 (DNS) にHBOが有効である可能性を示唆する報告がある⁶⁾。CO曝露から30～60日のDNSの9症例を対象として、5回/週のHBOを8～40回行ない、精神神経状態、脳波、誘発電位 (P300)、脳血流とMRIにて評価されている。MRIでの変化はなかったが、それ以外の評価では全てに改善がみられており、DNSにおけるRCTの必要性を唱えている。また、DNSの評価として岩手医大のBeppuらは白質病変をMRIで検討しており(2010年)⁷⁾、さらに2011年にはMRスペクトロスコピーで慢性期の神経症状を予測可能であることを報告している⁸⁾。対象はCO曝露から4～95時間(平均:18.7時間)後にHBOを行なった29症例であり、CO曝露から2週間後のMRスペクトロスコピーを健常成人13名で比較され、さらに患者では同時期のミエリン塩基性蛋白 (MBP) が測定されている。一過性の症状 (A) の群ではMBPの上昇はなかったが、遅発性脳症 (D) と遷延性症状 (P) の群ではMBPは上昇しており、MRスペクトロスコピーでcholine/creatine (Cho/Cr) はA群に比べてD群とP群で上昇しており、N-acetylaspartate/Cr (NAA/Cr) は健常成人と他の群で差がなかった。NAA/Crは病状群間で差がなかったが、MBPとCho/Crは病状群間で相関関係を示していることから、Cho/CrがCO中毒の亜急性期における初期の脱髄を表しており、これは慢性期の症状を予期できると結論されている。

がん治療の領域で化学療法剤を対象にしたものでは、細胞増殖因子であるsignal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)とcyclin-D1に着目して、酸素自体に腫瘍の増殖抑制効果があることが検討されている⁹⁾。HBOはSTAT3とcyclin-D1ともに抑制するがシスプラチンは前者のみであり、卵巣腫瘍の増大のカギになるSTAT3の抑制作用が酸素化自体にあることが述べられている。また、HBOにより化学療法剤の1つであるカルボプラチンの作用が増強されることが実験的に示されている¹⁰⁾。がんの放射線治療では、悪性グリオーマに対するHBO終了直後の放射線照射の長期予後が琉球大のOgawaらによって2011年に報告され¹¹⁾、現在の標準的治療を上回る治療結果が示唆されている。

以上のトピック以外に頭部外傷や脳虚血などでの臨床と基礎研究が進んでいるが、個人的に文献を選択し紹介した。

文献

- 1) Yogaratnam JZ, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning improves myocardial function, reduces length of intensive care stay, and limits complications post coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Revasc Med* 2010; 11: 8-19
- 2) Peng Y, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairments via upregulation of thioredoxin reductases in stressed rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1018-25
- 3) Koca K, et al. Effect of preconditioned hyperbaric oxygen and ozone on ischemia-reperfusion induced tourniquet in skeletal bone of rats. *J Surg Res* 2010; 164: e83-e89
- 4) Bessereau J, et al. Long-term outcome of iatrogenic gas embolism. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1180-87
- 5) Gurdol F, et al. Collagen synthesis, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in diabetic subjects undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Physiol Res* 2010; 59: 423-29
- 6) Chang DC, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2010; 37: 23-31
- 7) Beppu T, et al. Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2010; 52: 735-43
- 8) Beppu T, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy indicates damage to cerebral white matter in the subacute phase after CO poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 869-75
- 9) Selvendiran K, et al. Oxygen inhibits ovarian tumor growth by downregulating STAT3 and cyclin-D1 expressions. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 486-90
- 10) Kawase Y, et al. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of osteosarcoma. *Oncol Rep* 2009; 22: 1045-50
- 11) Ogawa K, 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* 2011 Mar 17. [Epub ahead of print]