

● Young Scientists Corner

脳神経外科医と高気圧酸素治療 —難治性疾患への応用の試み—

合志清隆^{*,***} 木下良正^{*} 安部治彦^{**}

これまで脳神経外科疾患の治療は手術療法を中心としてなされてきた。また、高気圧酸素(HBO)治療の脳神経外科領域への応用は、虚血性脳血管障害、頭部外傷、脊髓疾患や開頭術後の脳虚血などへの補助療法であった。しかしながら、放射線技術の進歩、なかでも血管内外科と定位的放射線治療の脳神経外科疾患への導入によって、近年その主たる治療法が変わってきている。このような治療法の変化のなかで、HBO治療は脳神経外科領域において非常に重要な治療手段になる可能性がある。すなわち、虚血性脳血管障害では血栓溶解剤の同時併用、クモ膜下出血ではコイルによる動脈瘤閉塞後の脳血管攣縮の予防を含めた治療法として、さらに悪性脳腫瘍の放射線療法や化学療法との併用などが有効性の高い治療法と思われる。一方で、高気圧医学はこのような最先端医療だけではなく、異常環境下での基礎あるいは社会医学とも密接に関係している。高圧や低圧などでの生理学的変化は呼吸循環器系に比べて中枢神経系での解明が遅れており、高山病や減圧症では中枢神経系の病態は不明な部分が多い。このような分野での研究には、臨床医の取り組みが要求される部分が多い。今後の高気圧医学の分野では、最先端医療と予防医学の両面で、脳神経外科医が大きな役割を担うであろう。

キーワード：脳神経外科医、脳神経外科疾患、臨床治験、高気圧酸素、高圧障害、減圧症、高山病

New approaches to neurosurgical patients —Neurosurgeons in hyperbaric medicine—

Kiyotaka Kohshi^{*,***}, Yoshimasa Kinoshita^{*},
Haruhiko Abe^{**}

^{*}Department of Neurosurgery, ^{**}2nd Department of Internal Medicine, and ^{***}Division of Hyperbaric Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Neurosurgical patients have been mainly treated by surgical procedures over the past decades. In neurosurgery, hyperbaric oxygen (HBO) therapy has been additionally used in patients with ischemic cerebrovascular diseases, head trauma, spinal damage, postoperative brain edema and others. Recently, the main therapeutic methods for neurosurgical diseases have changed dramatically due to developments in radiological tech-

niques, such as radiosurgery and intravascular surgery. With changes in therapeutic methods, HBO therapy may become a very important treatment option for neurosurgical patients. For example, HBO therapy combined with radiotherapy and anticoagulant therapy appears to be very effective in the treatments of malignant brain tumors and ischemic cerebrovascular diseases, respectively. However, medical examinations under hyper- and hypobaric environments have not yet been fully studied in the central nervous system compared to those in the cardiopulmonary systems. Moreover, the mechanisms of cerebral lesions in decompression sickness and acute mountain sickness remain unclear. Clinical neurological approaches are very important in these fields. Hence, neurosurgeons skilled in HBO therapy and dysbaric physiology will be required for advanced treatment and preventive medicine.

*産業医科大学医学部脳神経外科

**産業医科大学医学部第二内科

***産業医科大学医学部高気圧治療部

Keywords :

neurosurgeon ; neurosurgical patients ; cerebral lesions ; clinical trials ; hyperbaric oxygenation ; dysbaric accident ; decompression sickness ; acute mountain sickness

はじめに

脳神経外科領域での高気圧酸素 (HBO) 治療は、亢進した頭蓋内圧の抑制に用いられたこともあるが、治療の主な対象疾患は虚血性脳血管障害であった。当初は脳梗塞の治療に応用し、これまでそれ以外の疾患でも治療効果について検討してきた。脳神経外科疾患の治療が時代とともに変化していくなかで、この領域における HBO 治療の役割も大きく変わってきている。現在 HBO 治療がどのように用いられているのか、今後どのように応用範囲が広がり発展する可能性があるのか、さらに脳神経外科医の取り組み方について述べる。

脳神経外科領域の HBO 治療**1. 虚血性脳血管障害**

従来からいわれているように、急性期の虚血性脳血管障害に対して HBO 治療が最も理にかなった治療法である。われわれの検討でも、脳虚血の原因や発症から HBO 治療開始までの時間によって治療効果に差があり、脳血栓症で発症から 3～4 時間の超急性期に治療を開始した症例に有効性が高いことが示唆された^{3),9),11)}。虚血性脳血管障害において治療対象部位は ischemic penumbra であるが、発症から超急性期の脳血栓症では ischemic penumbra が広範囲に含まれている。これに対して、脳血栓症では血管支配領域の血流が瞬時に遮断され、ischemic penumbra の存続時間が極めて短時間であることから、あらゆる治療に抵抗性を示す。また、虚血により脳組織が不可逆性変化 (脳梗塞) に陥ってしまえば、脳虚血の原因によって治療対象部位の広がりも多少異なるにしても脳梗塞巣の周囲に限局されてしまう。虚血性脳血管障害に対する HBO 治療の有効性は動物実験では確立されているが、臨床例での二重盲検試験による治療効果の確認が必要であろう。

次いで、脳神経外科で治療に難渋する虚血性脳

血管障害は、クモ膜下出血後の脳血管攣縮である。クモ膜下出血の手術療方法は、顕微鏡下手術の導入と手術器具の開発により¹⁸⁾、最近では比較的容易に安全に行うことが可能になってきた。しかし、発症から数日後には脳血管の狭窄が生じ、この状態が約 2 週間持続し脳虚血症状を呈する。これが症候性脳血管攣縮であるが、過度な血圧上昇や多量の輸液が一般に行われており、この間の治療がクモ膜下出血の予後を大きく左右する。このような治療を行いながら HBO 治療を併用すれば、高い治療効果を上げることが可能になってきた⁷⁾。

2. 頭蓋内圧の抑制作用

HBO 治療を安全に行うためには、この治療に伴う生理学的変化と疾患の特徴を理解する必要がある。全ての重傷患者管理で問題となる生理学的変化は、HBO 治療に伴う呼吸の変化である^{5),12),16)}。HBO 治療によって組織内炭酸ガスが蓄積し呼吸が促進されるが、このことは調節呼吸の患者では極めて重要である。次いで、脳神経外科疾患の特徴であるが、虚血性疾患を中心として疾患自体の緊急性が高いことと、頭蓋内病変により頭蓋内圧が亢進していることが多いことである。HBO 治療によって脳血管は収縮し脳血流の減少とともに頭蓋内圧は低下するが、HBO 治療後には頭蓋内圧はむしろ上昇しリバウンド現象と呼ばれる⁵⁾。通常はこのリバウンド現象が問題になることは少ないが、頭蓋内圧が亢進している患者では、これが顕著になり症状を悪化させることがある^{5),12),16)}。脳神経外科疾患の治療を行うに際して、頭蓋内圧の問題を切り放すことはできない。さらに、頭蓋内病変によって痙攣発作を合併していることが多いが、HBO 治療は痙攣発作をさらに誘発しやすくなる。HBO 治療前の痙攣発作のコントロールや治療中に発症した場合の対処が重要であるが、脳神経外科医はこのような併発症に対する認識が必要である^{12),16)}。

3. 神経機能の評価法として

慢性期の虚血性能血管障害に脳血管のバイパス手術が盛んに行われた時期があった。手術適性を決める一つ的手段として HBO 治療が用いられ、神経学的所見や脳波所見での改善があれば手術がなされていた。また、急性期でも HBO 治療の治療効果判定に、このような検査が一般的に用いられてきた。われわれは、これら以外に客観的機能評

価法の一つとして、誘発電位の応用を試みたことがある。しかしながら、この誘発電位は生理的な影響を大きく受けやすく⁴⁾、実際の中枢神経機能の評価にはほとんど応用できなかった。現在でも神経機能の評価は神経学的所見や脳波所見が最も確実である⁷⁾。

脳神経外科の今後の方向性

脳神経外科は当初外科の一部門に属していたが、診断と治療の特殊性から独立した診療科となり30年以上が経過している。変性疾患や代謝性疾患などを除き、多くの中枢神経系疾患の診断と治療がほぼ脳神経外科医によってなされてきたと言っても過言ではない。さらに神経放射線学的診断技術の進歩や顕微鏡下手術が導入されると、ますますその感は強くなってきた。しかしながら、数年前からその方向性が大きく様変わりしてきている。最大の原因は血管内外科 (intravascular surgery) とコンピュータを駆使した定位的放射線治療 (radiosurgery) の導入である。最近では多くの脳血管障害や良性あるいは悪性脳腫瘍が血管内外科や定位的放射線治療によって治療されるようになり、手術療法の持つ意味あいも見直される時期にきている。実際、このような疾患の手術のみによる治療は少なくなり、てんかん²⁾や脊椎脊髄疾患の手術が増加している。脳神経外科医のみが扱ってきた疾患は、脳神経内科や放射線科の専門医が主に治療を行ったり、あるいは脳神経外科医との共同でなされることが多くなるであろう。また、神経系疾患を扱う診療科の再編成も必要な時期が迫っているように思われる。このように基本となる治療法が変わってきているなかで、虚血性脳血管障害や悪性脳腫瘍などを中心として HBO 治療の応用がますます多くなると予想される。

最先端医療としての HBO 治療

1. 虚血性脳血管障害

虚血性脳血管障害に対して HBO 治療は最も有効性の高い治療法であるが、脳梗塞に陥ればいかなる治療を行ってもその治療効果には限界があることは前述した。中枢神経系では組織が虚血に対して極めて脆弱であるために、不可逆性変化に進行する前に治療を行うことが重要である。超急性期の脳血栓症では HBO 治療が非常に有効である

が、血小板や凝固系に影響を与える薬剤の使用や、微小循環を改善する補液や低分子デキストランなどを投与しながら HBO 治療を行えば、治療効果はさらに向上するものと予測される。次いで、脳塞栓症の治療であるが、血管内外科による塞栓溶解療法が近年盛んに試みられている。しかしながら、この治療でも効果があるのは発症から3～4時間以内の超急性期であり、さらにこのような治療が日常的に行える施設は限られている。ただ、塞栓溶解物質の静脈内への投与で再開通率が有意に高いことが報告され、一部の国では保険的にも認められているが、本邦でも近いうちにこのような治療法が一般化すると思われる。したがって、脳塞栓症において塞栓溶解物質を静脈内に投与しながら HBO 治療を行えば、治療効果が改善するものと予測される。また、このような HBO 治療の併用法は、患者への侵襲が少なく特殊な技術を要せず、多くの救急施設で実用的な治療法となると思われる。

次いで、クモ膜下出血の治療であるが、これまでの一般的な治療法は開頭による動脈瘤の頸部クリッピングといわれる手術であった。しかし、数年前から血管内外科の進歩によって動脈瘤をコイルで閉塞する治療法が広まりつつあり、今後さらにこの傾向が強くなるものと予測される。そうなれば、クモ膜下出血で残された問題は脳血管攣縮のみとなる。クモ膜下出血の早期からの HBO 治療は症候性脳血管攣縮の予防の可能性があるため⁷⁾、コイルによる塞栓術を行い HBO 治療を早期から開始すれば、クモ膜下出血の治療予後は格段に改善するものと予測される。

このように虚血性脳血管障害において、HBO 治療は最先端医療としてますます重要な役割を担うことになると思われる。

2. 悪性脳腫瘍

原発性脳腫瘍のなかで最も高頻度であるのが、脳実質から発生する悪性腫瘍の神経膠腫である。この治療には手術後の補助療法がいくつも試みられているが、最近の10年でみても治療成績の顕著な向上は得られていない。放射線療法は補助療法のなかでも最も有効で、これに化学療法剤や免疫療法剤などを加えて治療されているが、それでも生存期間中央値は1～2年と極めて悪い。このように治療に抵抗性を示す大きな要因は、腫瘍細胞

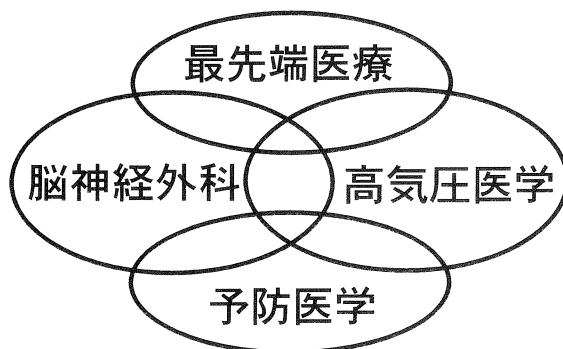


図1 脳神経外科と高気圧医学の今後の方向性

の多くが低酸素状態であることである。しかしながら、低酸素細胞の酸素分圧を少しでも上昇させてやれば放射線への感受性は著明に改善することは以前から知られていた。したがって、悪性神経腫瘍の放射線治療に HBO 治療が用いられたことがあった。当時は HBO 曝露下での放射線照射であり、装置が複雑であること以外に患者侵襲が大きく副作用も増強されたことから、治療効果が高いにもかかわらず臨床で普及するには至らなかった。

われわれは、正常組織内酸素分圧が HBO 治療後も高く保持されることから、脳腫瘍組織でも同様の現象が生じているものと仮定し、HBO 治療終了後に放射線照射を行う新しい併用法（産業医大方式）を行ってきた^{10),14),15)}。この方法は試験段階ではあるが腫瘍の縮小効果が極めて高いだけでなく、従来の併用法で問題になったことが全て解決される。また、悪性神経腫瘍だけでなく他の悪性腫瘍にも容易に応用可能である。しかし、この HBO 治療を応用した放射線治療は全ての悪性腫瘍に治療効果が上がるものではなく、放射線抵抗性の低酸素細胞を多く含むものに限られる。悪性神経腫瘍に肉腫の成分が混在した gliosarcoma も治療予後の悪い脳腫瘍であるが⁶⁾、このような腫瘍にこの併用法が有効であるのかどうか今後の課題である。また、HBO の併用は放射線治療だけではなく、化学療法剤との併用も試みられ動物実

験段階での有効性が報告されつつある。さらに血液癌やその髄膜浸潤は治療予後の極めて悪いものであるが¹⁾、このような疾患に対して化学療法と HBO 治療との併用の試みも必要である。

予防医学と高気圧医学

最近の高気圧医学は臨床のなかでも救急医療や難治性疾患の治療が中心となってきているが、航空医学や潜水医学とも密接に関係している。このような分野での脳神経外科医の役割は、中枢神経系を主症状とする高山病や減圧症に対する取り組みと思われる。前者は中枢神経系を主症状としているが、その発生機序や治療薬として頻用されている炭酸脱水酵素阻害剤である acetazolamide の作用機序が解明されていない。この薬剤投与によって脳組織の PCO_2 や pH は特異な変化を示すことも最近分かってきたが^{8),13)}、この疾患の病態解明とさらなる研究が必要である。特に、今後宇宙開発の発展とともにこの分野の応用生理学的研究は不可欠であろう。

次いで、潜水医学における脳神経外科医の役割である。高圧神経症候群などの病態解明も必要であろうが、その前に潜水作業後の不適切な減圧によって生じた減圧症の治療、特に重篤な中枢神経症状を伴う減圧症の治療や病態解明は重要である。II型減圧症による死亡例の中枢神経の病理解剖所見は、脳では血管の境界領域で灌流圧が低い

分水嶺領域に病変が存在するが、脊髄ではこの部位ではなく脊髄後索や側索病変である。減圧症のなかで中枢神経系の病態解明が遅れているが、脳循環代謝の認識を持った脳神経疾患を扱う臨床医、なかでも脳神経外科医の存在が今後の臨床や研究の場で不可欠である。また、これまで日本や韓国に多い素潜りの海女（士）には減圧症が起こらないと言われてきたが、中枢神経症状を経験している海女（士）が非常に多いことが調査されている。これら神経症状を有した症例では、症状と合致した部位に多発性脳梗塞の所見がある^{17),19)}。しかし、一過性の臨床症状が特徴的であるが、病変部位を検討すると脳血管の分水嶺領域と穿通枝領域である^{17),19)}。この部位の病変では重要な神経路が外れることが多く、神経症状の経過は病変部位から説明可能である。したがって、中枢神経系減圧症の治療や予防を考える際には、中枢神経系の解剖学的あるいは生理学的特徴の理解は必要であるが、さらに神経疾患の臨床的診断は不可欠である。

ま と め

脳神経外科領域でのHBO治療は、虚血性疾患の救急医療として、あるいは難治性疾患の補助療法として用いられており、ますます重要な治療手段となってきた。しかしながら、このような最先端医療の方向だけではなく、予防医学の観点からも高気圧医学に対して認識のある脳神経外科医が重要な存在になるとと思われる（図1）。

【参 考 文 献】

- 1) 合志清隆, 副島徹, 松岡成明, 他: 成人T細胞白血病(ALT)と神経障害 —12剖検例からの検討—神経内科27: 258-164, 1987
- 2) 合志清隆, 横田晃, 木下良正, 松岡成明: 側頭葉てんかんを示したthrombosed AVMの1例. 脳外17: 369-373, 1989
- 3) 合志清隆, 横田晃, 梶原秀彦, 他: 虚血性脳血管障害に対する高気圧酸素療法の有効性と限界. 日高圧医誌24: 65-73, 1989
- 4) Kohshi K, Konda N: Human auditory brain stem responses during induced hypercapnia. J Appl Physiol 69: 1419-1422, 1990
- 5) Kohshi K, Yokota A, Konda N, et al: Intracranial pressure responses during hyperbaric oxygen therapy. Neurol Med Chir 31: 575-581, 1991
- 6) 合志清隆, 撫中正博, 山田治行, 他: Von Recklinghausen病に伴うGliosarcomaの1例. 脳外20: 1195-1198, 1992
- 7) Kohshi K, Yokota A, Konda N, et al: Hyperbaric oxygen therapy adjunctive to mild hypertensive hypervolemia for symptomatic vasospasm. Neurol Med Chir 33: 92-99, 1993
- 8) Kohshi K, Konda N, Kinoshita Y, et al: In situ arterial and brain tissue PCO₂ responses to acetazolamide in cats. J Appl Physiol 76: 2199-2203, 1994
- 9) 合志清隆, 木下良正, 田仲浩平, 他: 脳血管障害の高気圧酸素治療—脳循環代謝からの適応—九州・沖縄地区高気圧環境医学懇話会誌1: 1-5, 1996
- 10) Kohshi K, Kinoshita Y, Terashima H, et al: Radiotherapy after hyperbaric oxygenation for malignant gliomas: a pilot study. J Cancer Res Clin Oncol 122: 676-678, 1996
- 11) 合志清隆, 西尾暢晃, 木下良正, 他: 超急性期虚血性脳血管障害の高気圧酸素治療. 九州・沖縄地区高気圧環境医学懇話会誌2: 8-12, 1997
- 12) 合志清隆: 脳神経外科疾患と高気圧酸素治療. 安全協会ニュース5: 15-27, 1997
- 13) Kohshi K, Kinoshita Y, Fukata K: Brain pH responses to acetazolamide and hypercapnia in cats. Neurol Med Chir 37: 313-319, 1997
- 14) 合志清隆, 植村正三郎: 悪性神経膠腫の高気圧酸素放射線併用療法. 脳外速報7: 479-483, 1997
- 15) 合志清隆, 植村正三郎, 木下良正, 他: 抗腫瘍効果と高気圧酸素—放射線療法との併用—日高圧医誌(印刷中)
- 16) 合志清隆, 木下良正, 安部治彦: 高圧環境での医療—脳神経外科疾患を中心として—. 日高圧医誌(印刷中)
- 17) Kohshi K, Kinoshita Y, Abe H, Okudera T: Cerebral infarcts in breath-hold divers: two case studies. Mt Sinai J Med (in press)
- 18) Kohshi K, Nishio N: Vari-angle clip remover: technical note. JJTOM 45: 217-218, 1997
- 19) Kohshi K, Okudera T, Kinoshita Y, Abe H: Visual disturbance in a breath-hold diver. (submitted)