

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

脊髄・神経疾患 (spinal cord and peripheral nerve disorders)

小島 泰史*¹⁾ 榎本 光裕¹⁾ 加藤 剛²⁾

(* : 学術委員会)

東京医科歯科大学医学部附属病院 高気圧治療部¹⁾東京医科歯科大学 整形外科²⁾

I. 概要

脊髄・神経疾患の病態は外傷、変性疾患等多岐にわたり、一様ではないが、高気圧酸素治療 (Hyperbaric oxygen therapy, HBO2) は虚血や外傷により障害された組織への酸素供給や浮腫の軽減、脈管新生などの効果があるとされ¹⁾、脊髄・神経疾患に対する保存療法として理論上有用と考えられる。基礎研究では、Thompson CD et al. (2010年) は、ラットでの実験よりHBO2が神経障害性疼痛に有効であることを報告している²⁾。第5腰髄神経 (L5) 結紮、坐骨神経絞扼モデル (CCI) を作製し、HBO2 (2.4ATA, 90分) を2週間行っている。評価法は、痛覚過敏をmechanical paw withdrawal threshold (MPWT) として数値化し、治療終了後5日まで評価している。対照群と比較して、両群共にHBO2の効果を認めた。特に、坐骨神経絞扼モデルでは、回復がより早く、治療後もより維持される傾向にあった。Zhao BS et al. (2015年) は、早期のHBO2開始が神経因性疼痛に重要なP2X4受容体の脊髄での発現を抑制し、疼痛慢性期でのHBO2が脊髄での細胞死を抑制すると報告している³⁾。しかし、HBO2の脊髄・神経疾患に対する適応、効果に関しては曖昧で不明な点が多く、治療成績に関する大規模研究もランダム化比較試験 (RCT) も存在しないのが現状である⁴⁾。Cochrane Library (Cochrane Review) にて、“hyperbaric oxygen”のキーワード検索でヒットする脊髄・神経疾患はベル麻痺のみである。一方、医中誌で“高気圧酸素治療”、“脊髄”、“神経”でキーワード検索すると、本邦では腰部脊柱管狭窄症、腰椎椎間板ヘルニア、脊髄損傷、頸椎症性脊髄症・神経根症、ベル麻痺などにHBO2が試みられていることがわかる。

PubMed検索からも、脊髄損傷、末梢神経損傷などでのHBO2臨床報告があることがわかる。各疾患で病態生理は異なるため、一律にHBO2の効果を論ずることは適切ではない。よって、以下では、脊髄・脊髄神経疾患とその他の末梢神経疾患に分け、疾患ごとに検討する。

II. 脊髄・脊髄神経疾患

脊髄損傷

交通事故や転落等による脊椎骨折、脱臼により脊柱管内の脊髄が損傷される。高齢化の影響もあり、非骨傷性頸髄損傷も近年増えている。日本脊髄障害医学会の報告によると、近年の発生頻度は人口100万人あたり年間約30人とされている。薬物治療としてはメチルプレドニゾロン大量投与が施行されていたが、現在は治療後の機能回復に差がなく消化管出血、感染、血栓性静脈炎等の合併率が高いことから推奨されていない。手術治療のほかにリハビリテーションが中心となる^{5,6)}。

Gamache FW et al. (1981年) は脊髄損傷25症例に標準的治療の他にHBO2を併用した結果、HBO2群では、標準的治療のみの場合に比し症状回復は早い治療予後には差はなかったと報告している⁷⁾。HBO2群の13例はHBO2 (2.5ATA, 90-120分) がまず、2時間ごとに4回、その後6時間ごとに4回施行された。改善傾向がある場合、プラトー状態となるまで1日2回のHBO2が継続された。残りの12例ではHBO2 (2ATA, 90分) がまず、4時間ごとに3回、その後は1日2回のHBO2が継続された。Yeo JD (1984年) もHBO2を行った脊髄損傷27例について、改善率が対照群と有意差が無かったことを報告している⁸⁾。

一方, Asamoto S et al. (2000年) は, 非骨傷性頸髄損傷34例を検討し, HBO2の予後への有用性を報告している⁹⁾。HBO2 (2.0ATA, 60分) 併用療法が13例に行われた。治療は1日1回, 平均12.1日間。Neurological Cervical Spine Scale (NCSS) の改善度で評価された。平均改善率は, 対照群 (21例) 65.1%に比し, HBO2群は75.2%と高く, 統計学的な差を認めたとしている。Ishihara H et al. (2001年) は, 脊髄損傷22例にHBO2を行った結果から, HBO2は予後には影響しないものの, 予後予測には有用な可能性を報告している¹⁰⁾。HBO2の効果 excellent, good, fair, poorに4群し, HBO2効果と American Spinal Injury Association (ASIA) motor scoreの回復率には相関がある ($r=0.586$, $p=0.0072$), しかし, 入院時のASIA motor scoreと回復率の相関 ($r=0.752$, $p=0.0006$) よりは弱いとしている。以上の相反する報告がある。

腰部脊柱管狭窄症

腰部脊柱管狭窄症は, 腰椎の椎間板と椎間関節の変性を基盤として腰椎脊柱管や椎間孔が狭小化することで, 症状を呈する症候群である。もっとも特徴的な症状は間欠跛行である。腰椎部の脊柱管あるいは椎間孔の狭小化により, 神経組織の障害あるいは血

流の障害が生じ, 症状を呈すると考えられている¹¹⁾。治療はPGE1製剤などの薬物治療, 装具治療, 理学療法, ブロック療法などの保存治療が原則であるが, 保存治療が無効である場合は手術治療が推奨される。

加藤ら (2010年) は同疾患の68例にHBO2を用い, 対照群30例との比較を報告している¹²⁾。HBO2 (2.0ATA以上, 60分) が週に2回以上施行された。自覚症状についてvisual analog scale (VAS), 日本整形外科腰部疾患治療成績判定基準 (L-JOA score) などを用いて, 20回のHBO2の終了ないし2カ月後, さらに治療終了1カ月後で比較している。治療開始から2カ月後での評価では, 腰痛, 下肢しびれは両群共に不変が多く, 有意な改善を認めなかったが, 下肢痛はHBO2群で改善46%, 不変43%, 悪化10%に対して, 対照群は21%, 52%, 28%とHBO2群で改善が多い傾向が見られた。間欠跛行でもHBO2群で改善が多い傾向があった。VASはHBO2群で治療開始時平均7.9cm→3.4cmに有意に改善 ($p<0.05$) した一方で, 対照群では6.9→5.3cmと有意差を認めなかった。L-JOA scoreもHBO2群が14.8→18.9点 ($p<0.05$), 対照群が15.4→17.0点 (有意差無し) であった。PGE1製剤併用の有無で分類し比較しても, VAS, J-JOA scoreはいずれも, PGE1製剤併用の有無にかかわらず, HBO2を施行した群

Fig. 1 Progress of patients in the HBO2 and natural course groups from baseline to final evaluation

	HBO2	Natural course	p-value
Walking distance (m)	47(137)	-68(152)	0.0225
VAS (back pain, mm)	-13.7(15.6)	0.2(6.1)	0.0497
VAS (leg pain, mm)	-20.3(24.2)	-1.4(12.2)	0.0454
VAS (numbness, mm)	-21.8(41.1)	-1.6(12.2)	0.0275
JOABPEQ Social life function	8.8(18.9)	-11.6(8.7)	0.0154
		Mean (standard deviation)	Mann-Whitney U test

において有意に改善が認められた。HBO2終了から1カ月後にも症状改善が維持されていた。Suzuki M et al. (2014年) は同疾患の24例を対象に、HBO2治療群19例、自然経過群5例の比較を報告している¹³⁾。HBO2 (2.0ATA, 60分) が4週間で10回施行された。評価は治療前と3カ月後での歩行距離、歩幅、VAS、JOAスコア、Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ) で比較された。自然経過群ではこれら指標のいずれも治療前後で有意差を認めない一方で、HBO2群では、歩行距離 (平均297 m → 344 m; $p=0.0437$)、VAS (腰痛) (平均46.9mm → 33.3mm; $p=0.0003$)、VAS (下肢痛) (平均54.2mm → 33.9mm; $p=0.0006$)、VAS (しびれ) (平均56.2mm → 34.4mm; $p=0.0005$) とJOAスコア ((平均14.5 → 15.6; $p=0.0399$)、JOABPEQの腰痛障害 ((平均42.9 → 68.5; $p=0.0014$)、歩行機能障害 ((平均25.8 → 42.9; $p=0.0089$)、社会生活障害 ((平均37.4 → 46.6; $p=0.0276$) の項目で、治療前に比し有意な改善が認められた。HBO2群と自然経過群の改善度比較では、歩行距離、VAS (腰痛)、VAS (下肢痛)、VAS (しびれ)、JOABPEQの社会生活障害で、HBO2は有意に改善を認めた (Fig. 1)。

対照群が無いが、吉田ら (2001年) は同疾患の143症例に対して平均30.3回 (10 - 109回) のHBO2 (2.0ATA, 60分) を行い、治療前後で訴えの変化を報告している¹⁴⁾。評価にはL-JOA scoreの〔I. 自覚症状 (腰痛3点、下肢痛・しびれ3点、歩行能力3点の9点満点)〕に、各点数間の中間設定として0.5点を著者が設定、補正したうえで点数化した。治療前2.97 ± 1.33点から治療後4.57 ± 1.57点と統計学的有意に改善したとされる ($p<0.01$)。

その他の脊髄・脊髄神経疾患

加藤ら (2009年) は腰部神経根症を伴う腰椎椎間板ヘルニア (LDH) 9例、脊髄症29例、頸部神経根症10例、脊髄損傷後遺残症15例にHBO2 (2.0ATA, 60分) を施行し、腰部、頸部とも神経根症へのHBO2有効性が示唆されたと報告している¹⁵⁾。脊髄症、術後遺残群は有意な改善を認めなかったとされる。Ishihara H et al. (1997年) は、圧迫性頸髄症41

例に術前HBO2を行った結果から、HBO2は手術成績予測に有用と報告している¹⁶⁾。除圧手術前にHBO2 (2.5ATA, 60分) が行われ、効果は手の自覚症状 (しびれ、巧緻性) の改善期間で評価した。Excellent (HBO2後24時間以上改善持続)、good (HBO2後24時間まで改善持続)、fair (HBO2治療中のみ改善有)、poor (改善無) と評価された。術後の改善率は術前と最終経過観察時 (平均観察期間2年、5カ月 - 4.4年) のJOAスコアで評価された。HBO2効果 excellentでは改善率75.2 ± 20.8%、goodでは78.1 ± 17.0%、fairでは66.7 ± 21.9%、poorでは31.7 ± 16.4%と、HBO2効果と改善率には相関を認めた ($r=0.641$, $p<0.0001$)。

Ⅲ. その他の末梢神経疾患

代表的な末梢神経疾患として顔面神経麻痺があげられ、この原因としてはウイルス感染によるものが有力視されているが明らかではない。日常臨床では、帯状疱疹を併発するハント症候群を除いた特発性顔面神経麻痺 (ベル麻痺) の治療は、ステロイド剤投与、交感神経ブロックによる血流改善治療等が行われている。側頭骨内の顔面神経管内で、神経が浮腫、虚血、絞扼の悪循環を生じることが病態とされ、この悪循環が進行すれば、不可逆的な神経変性をきたすため、発症早期の適切な治療が重要とされている¹⁷⁾。顔面神経麻痺 (ベル麻痺) でHBO2の効果を検討した次の1つのRCTがある。Racic G et al. (1997年) は、中等度以上のベル麻痺79例 (House-Brackmann grades III to VI) を対象として、HBO2とステロイドとで回復率を比較している¹⁸⁾。完全回復率はHBO2群の95.2% (40/42例) に対して対照群 (ステロイド治療群) では75.7% (28/37例) であり (RR 1.26, 95% CI 1.04-1.53)、さらに平均の回復期間も早かったとしている (22日 vs. 34.4日, $p<0.001$)。ただし、評価者がブラインドで無い為エビデンスの質は低いと総括されている¹⁹⁾。鈴木ら (2012年) は発症後2週間以内に受診したベル麻痺患者301例を対象として後ろ向きに検討している²⁰⁾。発症2か月以内に完治した208例 (A群)、2-6か月で完治した34例 (B群)、完治せず59例 (C群) で比較している。HBO2は重症症例 (経過中の柳原の40点

法による麻痺スコアが10点未満になったもの)を対象として治療開始から2週間以上経過してから1-2週間施行されている(プロトコール記載なし)。各群の重症症例はA群51例, B群17例, C群46例であるが, HBO2施行割合はそれぞれ, 19.6%, 47.1%, 30.4% ($p=0.0832$)であり, 群間差がなかったことから, HBO2の有効性は認められなかったと報告している。

Zhao DW (1991年)は, 手術的に加療された末梢神経損傷114症例を対象として, HBO2の効果を検証している²¹⁾。54症例(65神経)で補助的にHBO2が施行された。治療成績は, HBO2群ではexcellent, goodが89.2%に比し, 対照群では73.2%にとどまったとされる($p<0.05$)。治療時期で見ると, 新鮮外傷では両群に有意差は無かったが, 陳旧性になるほど, HBO2群は有意に治療成績が良かったとされる。

IV. プロトコール

脊髄・神経疾患のHBO2の方法に定まったものはなく, 治療圧も2.0-2.8ATA, 治療時間も60-120分と幅がみられる。腰部脊柱管狭窄症では2.0-2.5ATA, 60分で1日1回, 週に2回以上で, 10-30回程度を目安に行われている。脊髄損傷でも1日1回のプロトコールもあるが, より濃厚な治療もおこなわれている。文献7.では, 2.0-2.5ATA, 90-120分が急性期は2-4時間毎に行われ, その後に1日2回でプラトー状態となるまで行われている。ベル麻痺を対象とした報告¹⁸⁾では2.8ATA, 60分間で1日2回, 週5回で最大30回か症状改善するまで行われている。

V. その他の臨床事項

脊髄損傷では, 発症後8時間以内にステロイド(メチルプレドニゾロン)大量投与を開始した際に1年後の神経状態に改善が示されている(Bracken MB Cochrane Database Syst Rev 2012)²²⁾。しかし, 2013年のNeurosurgeryの脊髄損傷ガイドラインでは, 治療後の機能回復に差がなく副作用の合併率が高いことからステロイド投与は推奨されていない⁶⁾。

特発性顔面神経麻痺(ベル麻痺)でのステロイドの効果はRCTのメタ解析で検討され, 半年後の不完全回復率はステロイド治療群の175例/754例(23%)に

対して対照群で245例/753例(33%)と低いことが示されており(RR 0.71, 95% CI 0.61-0.83), ステロイド治療の有効性が示されている²³⁾。次いで, 理学療法の有効性が中等度の麻痺と慢性期例で, さらに急性期例では後遺症の軽減の可能性が示されている²⁴⁾。しかし, 末梢性顔面神経麻痺に対する抗ウイルス剤の効果はなく²⁵⁾, さらに手術療法の有効性も明らかではない²⁶⁾。

海外では, UHMS (Undersea & Hyperbaric Medical Society), ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine), ANZCA & ANZHM (Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Australian and New Zealand Hyperbaric Medicine Group of the South Pacific Underwater Medical Society (SPUMS))のいずれも脊髄・神経疾患は適応とされていない。

VI. まとめ

脊髄・神経疾患に対するHBO2の有効性を示す研究は少ない。しかし, 腰部脊柱管狭窄症, 神経根症については保存治療と手術治療の中間的な治療に位置づけられる可能性があり, エビデンスレベルは高いものの支持する研究も存在する。圧迫性頸髄症の手術成績予測ツールとして有用である可能性もある。近年, 脊髄・神経疾患の動物モデルを使用した研究発表が多く, HBO2有用性が示唆されていることから, 今後の更なる臨床研究の報告が待たれる。

参考文献

- 1) 恩田昌彦: 高気圧酸素治療の適応概論. In: 徳永昭(編). 高気圧酸素治療法入門第5版. 東京; 日本高気圧環境・潜水医学会. 2008; pp.77-82.
- 2) Thompson CD, Uhelski ML, Wilson JR, Fuchs PN: Hyperbaric oxygen treatment decreases pain in two nerve injury models. *Neurosci Res* 2010; 66: 279-283.
- 3) Zhao BS, Song XR, Hu PY et al.: Hyperbaric Oxygen Treatment at Various Stages following Chronic Constriction Injury Produces Different Antinociceptive Effects via Regulation of P2X4R Expression and Apoptosis. *PLoS One* 2015; 10: e0120122
- 4) 加藤剛, 柳下和慶, 榎本光裕, 他: 脊椎脊髄疾患に対する高気圧酸素治療の効果—脊椎脊髄外科医の立場か

- らー. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2012; 47: 153.
- 5) 植田尊善: 脊髄損傷 (リハビリテーションを含む). In: 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 (編). 今日の治療指針 vol.55. 東京; 医学書院. 2013: pp.931-932.
- 6) Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC et al.: Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2013; 72 Suppl 2: 93-105.
- 7) Gamache FW, Myers RA, Ducker TB, Cowley RA: The clinical application of hyperbaric oxygen therapy in spinal cord injury: a preliminary report. *Surg Neurol* 1981; 15: 85-87.
- 8) Yeo JD: The use of hyperbaric oxygen to modify the effects of recent contusion injury to the spinal cord. *Cent Nerv Syst Trauma* 1984; 1: 161-165.
- 9) Asamoto S, et al: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 538-540.
- 10) Ishihara H, Kanamori M, Kawaguchi Y et al.: Prediction of neurological outcome in patients with spinal cord injury by using hyperbaric oxygen therapy. *J Orthop sci* 2001; 6: 385-389.
- 11) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会/腰部脊柱管狭窄症診療ガイドライン策定委員会 (編): 腰部脊柱管狭窄症診療ガイドライン2011. 東京; 南江堂. 2011
- 12) 加藤 剛, 大川淳, 柳下和慶, 他: 高気圧酸素療法による腰部脊柱管狭窄症の保存療法. *J Spine Res* 2010; 1: 1242-1247.
- 13) Suzuki M, Nakamura J, Eguchi Y et al.: Safety and efficacy hyperbaric oxygen therapy in patients with lumbar spinal stenosis - a prospective, open-label case control study. *Chiba Medical J* 2014; 90: 1-5.
- 14) 吉田公博, 川瀧真人, 田村裕昭, 永芳郁文, 高尾勝浩: 腰部脊椎管狭窄症に対する高気圧酸素治療の効果. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2001; 35: 189-193.
- 15) 加藤剛, 大川淳, 四宮謙一: 当院における脊髄神経疾患に対する高気圧酸素療法. 日本脊髄障害医学会誌 2009; 22: 168-169.
- 16) Ishihara H, Matsui H, Kitagawa H, Yonezawa T, Tsuji H: Prediction of the surgical outcome for the treatment of cervical myelopathy by using hyperbaric oxygen therapy. *Spinal cord* 1997; 35: 763-767.
- 17) 羽藤直人: 特発性顔面神経麻痺 (ベル麻痺). In: 福井次矢, 高木誠, 小室一成 (編). 今日の治療指針 vol.56. 東京; 医学書院. 2014: pp.888-889.
- 18) Racic G, Denoble PJ, Sprem N, Bojic L, Bota B: Hyperbaric oxygen as a therapy of Bell's palsy. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 35-38.
- 19) Holland NJ, Bernstein JM, Hamilton JW: Hyperbaric oxygen therapy for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD007288
- 20) 鈴木翼, 鈴木健二, 大畑光彦, 松井秀明, 岡田弘: 末梢性顔面神経麻痺の予後予測と治療法に関する検討. 麻酔 2012; 61: 299-306.
- 21) Zhao DW: Therapeutic effect of hyperbaric oxygen on recovery of surgically repaired peripheral nerve injury. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1991; 29: 118-120, 143.
- 22) Bracken MB: Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD001046
- 23) Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD001942
- 24) Teixeira LJ, Valbuza JS, Prado GF: Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD006283
- 25) Gagyor I, Madhok VB, Daly F et al.: Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5: CD001869
- 26) McAllister K, Walker D, Donnan PT, Swan I: Surgical interventions for the early management of Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10: CD007468