

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

急性冠症候群 (acute coronary syndrome)合志 清隆*¹⁾ 筒井 正人²⁾

(*: 学術委員会)

琉球大学病院 高気圧治療部¹⁾琉球大学大学院 医学研究科 薬理学 (元産業医科大学 第2内科)²⁾**I. 概要**

急性心筋虚血のなかで急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) が代表的なものになるが、ACSには急性心筋梗塞と不安定狭心症が含まれる。厚生労働省発表の人口動態統計によれば2013年の1年間で心疾患の死亡者数は196,547人であり、死因別死亡数全体の15.5%を占めており、このうち急性心筋梗塞が39,918人であり、その他の虚血性疾患が34,794人とされている¹⁾。

ACSの治療の1つが血栓溶解剤であり、心電図ST上昇型急性心筋梗塞の58,600例を対象としたランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析結果が1994年に出され、短期的な死亡率は保存療法の11.5%から同治療での9.6%に低下しており、その抑制効果は18% ($p < 0.00001$) とされている²⁾。血栓溶解剤の効果は発症から治療開始までの時間に影響され、発症12時間以内で死亡率の抑制がみられている²⁾。その後、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) が導入され血栓溶解療法と併用されると、ACSの死亡率は6%から3%と顕著な低下をみせている³⁾。さらに、近年ではステント内再狭窄を防止する薬剤溶出性ステント (塗布薬剤: paclitaxel, sirolimus, dexamethasone, zotarolimusなど) の開発が進められ、従来のベアメタルステントとの比較で複合的な心臓イベントの抑制が示されているが、血栓症、急性心筋梗塞さらに死亡率の抑制は明らかではない⁴⁾。また、血栓溶解療法に無反応ないしPCIが困難な事例には、緊急の冠動脈バイパス術が行われることもあり、発症から24~48時間での死亡率は12~15%とされている²⁾。以上から現在のACSの基本的な治療はPCIと考えられる。

ACSでの心筋組織の虚血状態の改善を目的とした高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygen therapy; HBO2) は1958年に動物実験で試され⁵⁾、ヒトでは1964年に最初の治療が行われている⁶⁾。HBO2の有効性を比較検討した最初のRCTが1973年に示され⁷⁾、その後複数のRCTの結果が報告されている⁸⁾。しかし、今日に至るまでHBO2はACSの1つの治療法として定着しておらず、その大きな要因が重大な合併症の発生が十分に検討されていないことへの懸念である⁸⁾。特に重篤な不整脈が1人用治療装置内で生じた際の対処法が問題となる。

II. 治療効果

これまでACSにHBO2の効果のみをみた6つのRCTが報告されている (対象総数: 665症例)⁸⁾。そのなかで死亡率を検討した1973年から2004年までの5つのRCTのメタ解析では、HBO2が標準治療に付加された287例のうち21例 (7.3%) の死亡に対して、標準治療のみの327例の対照群では38例 (11.6%) であり、HBO2による死亡率の抑制がみられている (RR: 0.58, 95%CI: 0.36-0.92, $p = 0.02$)。さらに心原性ショックの合併の有無では、この合併のある12例で治療結果に差はみられないが (RR: 0.61, 95% CI: 0.32-1.18, $p = 0.15$)、合併のない602症例ではHBO2による死亡率の抑制が示されている (RR: 0.57, 95%CI: 0.33-0.98, $p = 0.004$)⁷⁾。

次いで、PCIに引き続いてHBO2を行った際の心臓イベント (死亡、心筋梗塞の再発、緊急バイパス手術) の検討では、HBO2群で8カ月時点での発生抑制が示されている (RR: 0.12, 95%CI: 0.02-0.85, $p = 0.03$)⁹⁾。具体的には、死亡率では差はなかったが (0例/24例

vs. 3例/37例), 血管撮影で再狭窄の抑制 (0例/3例 vs. 7例/8例, $p<0.05$), さらに狭心症の抑制 (1例/24例 vs. 9例/37例, $p<0.05$) がHBO2群で示されている。また, 血栓溶解療法とHBO2との併用で検討したRCTではrt-PAないしSTKとの併用で112例を対象としており, 併用治療群で死亡率, 胸痛消失の期間, CPKの変化と左室機能で良好な結果を示しながらも有意には至っていない¹⁰⁾。

不整脈の発生でみたRCTは1つであり, 完全ブロック, 心室細動と不全収縮の3つの不整脈を重大な心臓イベントとして総数208例で検討したものである⁷⁾。これは2時間のHBO2と1時間の大気圧での空気呼吸を交互に48時間行なった103例と, 毎分6Lの酸素を投与した対照群105例とを比較しているが, 死亡率に差はないものの不整脈の発生がHBO2群で抑制されている (RR: 0.59, 95%CI: 0.39-0.89, $p=0.01$)。また, 心筋逸脱酵素のCPKで検討した2つのRCTでは, HBO2から12時間と24時間後とで平均の差はなかったが, 最大値の抑制が示されている (平均439 IUの低下, 95%CI: 839-148, $p=0.005$)^{8, 10, 11)}。一方で心機能を比較した検討では, 心エコーでの心収縮には差はみられていないが¹²⁾, 左室駆出率をみた2つのRCTのメタ解析ではHBO2の有効性が示されている (平均の差: 5.5%, 95%CI: 2.2-8.8%, $p=0.001$)^{10, 11)}。以上の検討の他に在院日数を比較したRCTが1つあり, HBO2群での在院日数の短縮傾向はあったものの有意差には至っていない¹⁰⁾。

HBO2の有害事象が検討されており, 中耳の気圧外傷と中枢神経の酸素中毒では差はみられていないが^{7, 9, 10)}, 閉所恐怖症は15% (15例/103例) にみられている (RR: 31.6, 95%CI: 1.92-521, $p=0.02$)⁷⁾。また, 重大な不整脈の発生はHBO2で抑制されると1つのRCTで示されているが⁷⁾, その他では検討されていない⁸⁾。

Ⅲ. プロトコール

ACSに対するHBO2の治療法は定まったものではなく, 2~3絶対気圧 (ATA) で30~120分間の治療であり, 治療回数も1回のみから48時間以内に16回が行われたRCTの報告がみられる⁸⁾。そのなかで発症

24時間以内のACSを対象としたものでは, 血栓溶解療法後に1回のHBO2 (2ATA, 60分間) が行われており, 平均した開始時間は発症から13時間である¹¹⁾。あるいは, 血栓溶解療法, アスピリン, ヘパリンとニトログリセリンを投与して, 早急にHBO2 (2ATA, 90分間) が1回のみ行われた報告もある¹⁰⁾。その他に, 発症から3~10日で心電図ないし生化学的な変化のあるACSを対象に, 血栓溶解療法後に日に1回のHBO2 (1.3ATA, 40分間) を6日間続けたものがある¹³⁾。

Ⅳ. その他の臨床事項

心電図非ST上昇型のACSを対象として, PCIと血小板蛋白IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 阻害薬を使用した結果では, 死亡と心筋梗塞の抑制が示されている¹⁴⁾。さらに, 発症14日以内のACSを対象としたスタチンの検討では, 4カ月での狭心症の抑制効果は示されたが, 死亡と心筋梗塞さらに4カ月間での脳卒中の抑制は示されていない¹⁵⁾。また, ヘパリンのACSに対する効果も明らかにされていない¹⁶⁾。

ACSでは酸素吸入を行うことは1970年代から広く行われていたが⁵⁾, 低酸素血症を除けば標準的な酸素投与を疑問視するか有害事象の可能性を懸念する意見も出されている¹⁷⁾。

Ⅴ. まとめ

急性心筋虚血のなかでACSの基本的な治療はPCIであり, これに引き続きHBO2を行い良好な治療結果の報告もある⁹⁾。また, 不整脈とHBO2を検討したRCTは1つであり, 不整脈の発生が抑制されるとの結果ではあるが⁷⁾, 治療中の重大な有害事象への対処が懸念されている⁸⁾。ACSに対するHBO2の治療効果を検討したRCTは2007年以降では報告されておらず, これはACSの基本的な治療がPCIへ移行した時期と一致している^{3, 8)}。さらに近年, ACSへの通常の酸素吸入の効果が疑問視されており¹⁷⁾, ACSに対するHBO2そのものを再検討する必要があると考えられる。また, UHMSさらにECHMではACSはHBO2の適応疾患には含まれていない。

参考文献

- 1) 厚生労働省平成25年人口動態統計月報年計(概数)の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/dl/gaikyou25.pdf>
- 2) Mega JL, Morrow DA: ST-elevation myocardial infarction: management. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E eds. Braunwald's Heart Disease 10th. Elsevier, PA, 2015, pp1095-1154.
- 3) Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
- 4) Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A: Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 5: CD004587.
- 5) Jain KK: HBO therapy in cardiovascular diseases. In: Jain KK ed, *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Hongrefe & Huber publ. MA, 2009, pp319-337.
- 6) Moon AJ, Williams KG, Hopkinson WI: A patient with coronary thrombosis treated with hyperbaric oxygen. *Lancet* 1964; I (7323) : 18-20.
- 7) Thurston JG, Greenwood TW, Bending MR, Connor H, Curwen MP: A controlled investigation into the effects of hyperbaric oxygen on mortality following acute myocardial infarction. *Q J Med* 1973; 42: 751-770.
- 8) Bennett MH, Lehm JP, Jepson N: Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 8: CD004818.
- 9) Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I, Koch JM, Sopko J, Adler D: Hyperbaric Oxygen Therapy in Percutaneous Coronary Interventions Investigators. 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: 1533-1535.
- 10) Stavitsky Y, Shandling AH, Ellestad MH, et al: Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study. *Cardiology*. 1998; 90: 131-136.
- 11) Dekleva M, Neskovic A, Vlahovic A, Putnikovic B, Beleslin B, Ostojic M: Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:1533-1535.
- 12) Swift PC, Turner JH, Oxer HF, O'Sea JP, Lane GK, Woollard KV: Myocardial hibernation identified by hyperbaric oxygen treatment and echocardiography in postinfarction patients: comparison with exercise thallium scintigraphy. *Am Heart J* 1992; 124: 1151-1158.
- 13) Dotsenko EA, Salivonchik DP, Kozyro VI: Long-term results of the use of hyperbaric oxygenation in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologija* 2007; 47: 53-66. (in Russian)
- 14) Bosch X, Marrugat J, Sanchis J: Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11: CD002130. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al: Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD006870.
- 15) Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al: Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD006870.
- 16) Magee KD, Campbell SG, Moher D, Rowe BH: Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD003462.
- 17) Shuvy M, Atar D, Gabriel Steg P, Halvorsen S, Jolly S, Yusuf S, Lotan C: Oxygen therapy in acute coronary syndrome: are the benefits worth the risk? *Eur Heart J* 2013; 34: 1630-1635.