

## 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

**急性頭部外傷（脳浮腫）(acute traumatic brain injury)**野原 敦\*<sup>1)</sup> 合志 清隆\*<sup>2)</sup>

(\* : 学術委員会)

鈴鹿医療科学大学 医用工学部<sup>1)</sup>琉球大学病院 高気圧治療部<sup>2)</sup>**I. 概略**

頭部外傷のなかでも外傷性脳損傷は、一時的または恒久的な脳障害であり、機能的ないし器質的な損傷を指している<sup>1)</sup>。厚生労働省による2011年10月の調査日における入院と外来患者に占める頭部外傷の総数は、「外傷性硬膜下出血」: 8,100人と最も多く、脳実質損傷に関係する「びまん性脳損傷」は3,400人、「その他の頭蓋内損傷」: 500人、「頭蓋内損傷、詳細不明」: 200人、などとある<sup>2)</sup>。しかし、月間ないし年間の実際の頭部外傷の発生患者数は明らかではない。一方で米国では、2002年から2006年までの概算が報告されており、年間約170万人が罹患しており、その内5万2千人が死亡し、27万5千人が入院し、136.5万人(約80%)は救急部門で治療されている。米国における頭部外傷による死亡は、全外傷死の3番目(30.5%)とされており<sup>3)</sup>、頭部外傷受傷後に生存している人口の2%が後遺症を示している<sup>4)</sup>。病態生理では、衝撃を受けた時の神経組織への不可逆的な障害に加えて、脳浮腫や頭蓋内圧の亢進に伴う二次的な脳障害が生じる。さらに、興奮性神経伝達物質の刺激毒性レベルの放出とカルシウム恒常性の障害などによる二次的な障害なども加わる<sup>4)</sup>。

外傷性脳損傷の急性期における脳循環代謝での検討では、脳虚血による嫌氣的解糖であることが示されており<sup>5, 6)</sup>、このことが酸素療法必要性を示唆する根拠となっている。この脳虚血が引き起こされる病態の1つには外傷性くも膜下出血の存在があり、その後引き起こされる脳血管攣縮が脳虚血に影響しているとするものである<sup>7)</sup>。嫌氣的解糖の指標となるlactateは、大気圧下の酸素吸入で重症の外傷性脳損傷例の脳実質で40%抑制されたと報告されている<sup>8)</sup>。さらに、

外傷性脳損傷に高気圧酸素治療(hyperbaric oxygen therapy, HBO2)を行うことで、酸素代謝の改善と髄液中のlactateの抑制が示されている<sup>9)</sup>。また、外傷性脳損傷の多くの事例では頭蓋内圧(ICP)が上昇しており、ICPの抑制の目的でHBO2が応用されてきた経緯もある。

**II. 治療結果**

2012年に更新されたCochrane Libraryからの報告によれば、7つのランダム化比較試験(RCT)が検討されている(総数571名で、HBO2治療した285名と対照例286名)<sup>4)</sup>。最初に、1カ月後の治療予後をGlasgow Outcome Scale(GOS)(日常生活復帰から死亡までの5段階の評価)で検討された結果では、HBO2の有効性が示されている(RR: 0.74, 95% CI: 0.61-0.88, p=0.001)<sup>10, 11)</sup>。しかし、長期的な神経機能の予後ではHBO2による有効性を強く示唆されながらも統計学的には有意には至っていない(RR: 0.71, 95% CI: 0.50-1.01, p=0.058)<sup>10~13)</sup>。さらに、HBO2による神経機能の予後を治療圧の差でも検討されているが、2.5ATAと1.5ATAとの両者で差はみられていない(2.5ATA, RR: 0.46, 95% CI: 0.14-1.58, 1.5ATA, RR: 0.84, 95% CI: 0.57-1.24)<sup>10~13)</sup>。次いで、死亡率でみた治療予後の検討では、HBO2による死亡の抑制が示されており(RR: 0.69, 95% CI: 0.54-0.88, p=0.003)<sup>10, 11, 13, 14)</sup>、この結果は7名に1人が頭部外傷による死亡を免れる結果を示していることを意味する(必要患者数: 7, 95% CI: 4-22)。その1つでRockswoldらのRCTは、1983年から1989年までの166名の急性頭部外傷患者を対象としており、12カ月後の死亡率は対照群の32%(26名/82名)に対して

HBO2群で17%（14名/84名）と顕著な差を認めている（ $P=0.04$ ）<sup>13</sup>。意識状態での評価では、15ポイントでみるGlasgow Coma Scale（GCS）において、平均差2.68ポイント（95%CI: 1.84-3.52,  $p<0.0001$ ）の改善が示されている<sup>14, 15</sup>。また、ICPの変化をみた2つのRCTでは、HBO2によるICPの抑制効果が示され、その1つでは鼓膜切開を行うことで8.2mmHgの低下が示されている（95%CI: 1.7-14.7mmHg,  $p=0.01$ ）<sup>13</sup>。一方で副作用を検討した2つのRCTでは、肺障害は対照群ではみられていないがHBO2群で13%にみられたとされている（ $p=0.007$ ）<sup>10, 13</sup>。

2013年に報告されたRCTは、GOSにてHBO2にNBO2を加えた酸素治療群と通常の治療群とで6カ月後の状態を比較している。ここではHBO2を加えた治療群で有意な死亡率の抑制がみられ（HBO2群：3例/19例 vs. 対照群：9例/21例,  $p=0.0482$ ），さらに良好な神経機能も示されている（HBO2群：14例/19例 vs. 対照群：8例/21例,  $p=0.0239$ ）<sup>16</sup>。

### Ⅲ. プロトコール

急性の外傷性脳損傷に用いられているHBO2の治療パターンに統一性はない。HBO2の酸素曝露の程度でいうと、1.5ATAの60分間の治療を日に1回を行う方法から4日間で2.5ATAの40～60分間の治療を10回行う方法までさまざまである<sup>11-13</sup>。さらにHBO2の治療回数でみると3回から30～40回と幅がある<sup>12, 13</sup>。しかし、最近ではHBO2（1.5ATA,60分間）に引き続いてNBO2（3時間）を行う組み合わせを日に1回で3回行う治療法も行われている<sup>16</sup>。

### Ⅳ. その他の臨床事項

急性期の外傷性脳損傷に対するバルビツレート療法、マグネシウムさらに軽度の低体温療法（35℃～37.5℃）の治療効果は否定的とされている<sup>17-19</sup>。さらにステロイドの使用は死亡率が高まることが報告されており<sup>20</sup>、重症例に対する減圧開頭術の有効性は小児を除くと明らかではない<sup>21</sup>また、脳損傷の1つである脳震盪の慢性期を対象としてHBO2の効果を検討したRCTではHBO2の有効性は明らかではない<sup>22</sup>。

### Ⅴ. まとめ

外傷性脳損傷に対するHBO2は治療予後を改善しており、その因子の1つがHBO2による死亡率の抑制にある。このことからHBO2は重症例での救命効果としての有効性は認められるが、重症例を除くとHBO2による神経機能の改善は乏しいと考えられる。しかし、外傷性脳損傷にはHBO2を除くと有効な治療法が明らかではないことも事実である。以上から、この疾患へのHBO2は専門施設で重症例に限って行うべきと判断されるが、中等症での長期的な神経機能を検討した良質のRCTの報告が待たれる。

### 参考文献

- 1) Willberger JE, Dupre DA: Traumatic brain injury. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 19<sup>th</sup> Porter R, Kaplan JI eds. pp. 3218-3227. 2011.
- 2) 厚生労働省 平成23年（2011）患者調査の概況. [http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?\\_toGL08020101\\_&tstatCode=000001031167&requestSender=dsearch](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_toGL08020101_&tstatCode=000001031167&requestSender=dsearch)
- 3) Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG: Traumatic brain injury in the united state. emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002-2006. WWW. cdc.gov/TraumaticBrainInjury. March 2010.
- 4) Bennett MH, Trytko B, Jonker B: Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD004609.
- 5) Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al: Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. J Neurosurg 1997; 86: 241-251.
- 6) Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, et al: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. J Neurosurg 1997; 87: 9-19.
- 7) Romner B, Bellner J, Kongstad P, Sjöholm H: Elevated transcranial Doppler flow velocities after severe head injury: cerebral vasospasm or hyperemia? J Neurosurg 1996; 85: 90-97.
- 8) Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R: Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. J Neurosurg 2001; 91: 1-10.

- 9) Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, et al: Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg* 2001; 94: 403-411.
- 10) Artru F, Chacornac R, Deleuze R: Hyperbaric oxygenation for severe head injuries. Preliminary results of a controlled study. *Eur Neurol* 1976;14: 310-318.
- 11) Holbach KH, Wassmann H, Kolberg T: Improved reversibility of the traumatic midbrain syndrome using hyperbaric oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 1974; 30: 247-256. (German)
- 12) Ren H, Wang W, Ge Z: Glasgow Coma Scale, brain electric activity mapping and Glasgow Outcome Scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury. *Chin J Traumatol* 2001; 4: 239-241.
- 13) Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE: Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg* 1992; 76: 929-934.
- 14) Xie Z, Zhuang M, Lin L, Xu H, Chen L, Hu L: Changes of plasma C-reactive protein in patients with craniocerebral injury before and after hyperbaric oxygenation: a randomly controlled study. *Neural Regen Res* 2007; 2: 314-317.
- 15) Mao JH, Sun ZS, Xiang Y: Observation of curative effects of hyperbaric oxygen for treatment on severe craniocerebral injury. *J Clin Neurol* 2010; 23: 386-388.
- 16) Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Liu J : A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2013; 118:1317-1328.
- 17) Roberts I, Sydenham E: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 12: CD000033
- 18) Arango MF, Bainbridge D. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 4: CD005400.
- 19) Saxena M, Andrews PJ, Cheng A, Deol K, Hammond N: Modest cooling therapies (35°C to 37.5°C) for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD006811.
- 20) Alderson P1, Roberts I: Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD000196.
- 21) Sahuquillo J, Arikian F: Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003983.
- 22) Miller RS, Weaver LK, Brenner LA, et al: Effects of hyperbaric oxygen on symptoms and quality of life among service members with persistent postconcussion symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 43-52.