

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

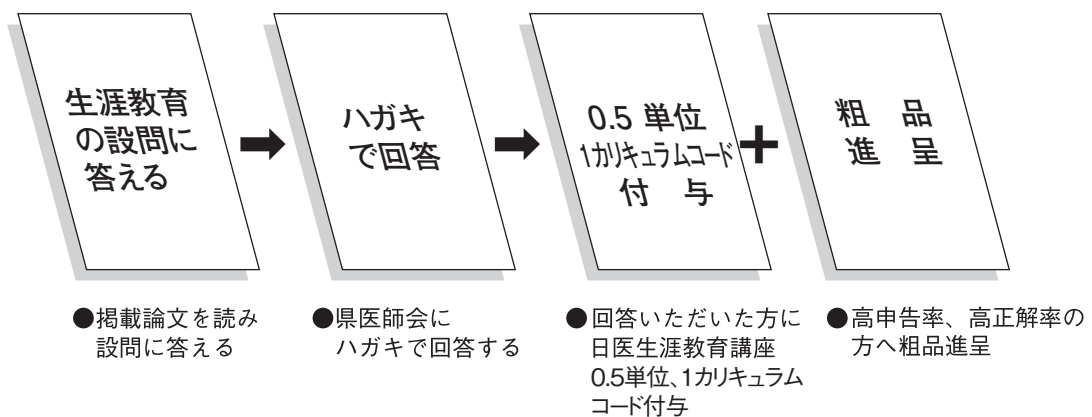
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



# 高気圧酸素治療

## ～琉球大学病院での治療の実際～

1：琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部、2：江州整形外科クリニック  
 合志 清隆<sup>1)</sup>、上江洲 安之<sup>1)</sup>、砂川 昌秀<sup>1)</sup>、新垣 澄子<sup>1)</sup>、井上 治<sup>1, 2)</sup>

### 【要旨】

救急・集中治療の1つである高気圧酸素治療（HBO）は2～3気圧下の酸素吸入で、主に虚血状態を改善する酸素療法である。この治療が科学的根拠をもって発展してきたのは約50年の歴史であり、その代表的な疾患が減圧症、一酸化炭素中毒とガス壊疽などである。しかし、近年のランダム化比較試験のメタ解析によって、急性期ないし慢性期の創傷治癒、各種臓器の放射線障害あるいは突発性難聴などでHBOの効果が明らかにされ、同時に費用対効果の検討からもHBOの社会的有用性が示されている。この領域の話題の1つは虚血耐性であり、心臓外科での臨床試験が進んでいることである。さらに、がん治療や精神神経機能での応用であるが、特に悪性脳腫瘍における放射線治療の増感作用と化学療法剤の作用増強は、がん治療全般で極めて重要な展開が推測される。以上の状況のなかで琉球大学病院の診療と研究は、わが国有数の実績を誇る施設となっている。

### 【はじめに】

酸素療法の1つである高気圧酸素治療（hyperbaric oxygenation：HBO）は、わが国では減圧症か一酸化炭素中毒などの一部の疾患に対する特殊療法とした認識ではないだろうか。しかし、国際的にはHBOは救急・集中治療の1つとして捉えられており、この数年でHBO装置の普及が目立っている。例えば、北米では創傷治癒クリニックに複数台の1人用装置がトレンド化して広まり、欧州では多くの外傷センターに大型装置が設置されている（図-1）<sup>1)</sup>。その背景には、複数の疾患においてHBOの有効性を支持する科学的根拠がランダム化比較試験（RCT）のメタ解析で明らかにされると同時に、費用対効果からも社会的有益性が示されてきた影響が大きい<sup>1,2)</sup>。このような状況で2007年には、積極的なHBOの導入を推奨する声明がカナダ政府系機関から出されている<sup>1)</sup>。本稿では、変貌するHBOの現状と琉球大学病院での診療状況と取り組みについて紹介する。

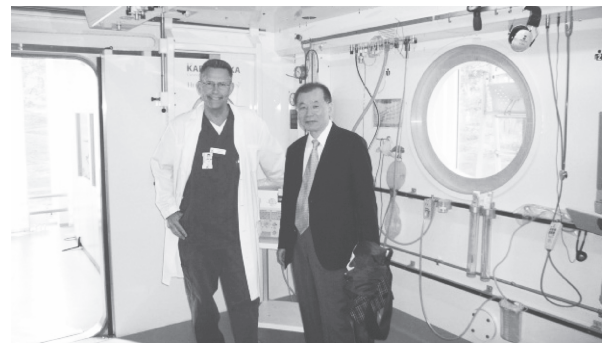


図-1 (a)



図-1 (b)

図-1 欧州のHBOセンター（Karolinska 大学病院、スウェーデン）世界で最大規模のHBO装置は4つの治療室を持ち、そのなかの2つは重症患者用でICU機能を備えている（a）。さらに複数台の1人用の治療装置も整備されている（b）。



**【高気圧医学の歴史】<sup>2)</sup>**

これは潜水医学と特殊環境下での救急・集中治療とに分かれる。前者の歴史は素潜りが確認されている紀元前 4500 年頃に遡り、紀元前 320 年には Alexander 大王がガラス製の潜鐘で海峡を渡ったことが有人の潜水機使用の最初とされている。潜水機器が開発された 1620 年からは減圧症の発生が問題となり、この治療に圧縮空気が用いられたのは 1841 年であるが、圧縮空気は 1660 年ごろのイギリスで様々な疾患に試みられた経緯がある。フランスでは 1830 年頃に呼吸器疾患に関心が寄せられ大規模装置の設立が相次ぎ、移動型の高気圧手術室まで造られている。その当時は欧州の主要都市のどこでも圧縮空気が治療に使われ、19 世紀後半には“圧縮空気浴”といったものまで普及したようである。これは最近のわが国で根拠のないエステや疲労回復として“酸素カプセル”あるいは“高気圧カプセル”などが流行しているのと酷似している。その後の 1937 年に減圧症に対して高気圧環境下の酸素吸入 (HBO) が行われると、この治療法が種々の疾患へ応用されるようになった。なかでも脚光を浴びるようになったのは、1962 年の人工心肺に HBO を用いた心臓手術の成功である。

**【救急・集中治療として】<sup>2)</sup>**

科学的根拠を基盤とした現在の救急・集中治療としての HBO の黎明は、これを使用してオランダの Boerema が 1960 年に赤血球がほとんどない状態でブタの生存を報告し、さらに 1962 年の HBO 装置内での先天性心疾患の手術になる。これを契機に大型の HBO 装置が各国で建造された。その前後で HBO の嫌気性感染症への効果も示され、さらに一酸化炭素中毒や虚血性疾患から外傷などに対する救急・集中治療へと拡大した。しかし早くも 1960 年代後半には、人工心肺の進歩と巨大装置の維持経費から心臓外科での HBO は急速に衰退した。その後 1990 年代になると再び HBO が注目されることになるが、創傷治癒促進や軟部組織感染症などに対する治療効果が明らかになったからである。さ

らに、2000 年代には費用対効果からも社会的な有用性が示されると HBO の普及に拍車がかかった。例えば、米国では 2003 年にメディケアが糖尿病性下肢病変を適応に承認したことに加えて、開始から 30 分単位の費用を 75 米ドルから 168 米ドルへと倍増させたこともあって<sup>1)</sup>、2009 年には 1 人用の HBO 装置 2～4 台を有した創傷治癒クリニックが 1,000 カ所以上に達した。一方で欧州では、ICU 機能を有した大型装置が普及し、さらに複数台の装置を備えた HBO センターが広まり<sup>2)</sup>、その数は 2004 年の 171 カ所から 2010 年には 220 カ所に増えている。

**【創傷治癒】**

外傷や外科手術後の早期に HBO が用いられ、その有用性が高いことが明らかにされている<sup>3)</sup>。例えば、急性期の創傷治癒を検討した RCT は 3 つあるが、そのなかの植皮術後では完全生着が極めて高いことが示されている (リスク比 (RR) 3.50、95 % CI: 1.35 ~ 9.11)。さらに、クラッシュ症候群にも HBO は効果的であり (RR 1.70、95 % CI: 1.11 ~ 2.61)、完全治癒は HBO 群の 17 例 / 18 例に対して対照群では 10 例 / 18 例であり (p < 0.01)、再手術は 1 例 / 18 例と 6 例 / 18 例とが示されている (p < 0.05) (図 -2)。これらの結果は早期の HBO の付加が治療予後の分水嶺になることを示唆したものであり、糖尿病やステロイド服用者、あるいは高齢者などの compromised host の手術に際して HBO は極めて有用な手段と判断される。

次いで、慢性期の創傷治癒で HBO の効果を検討した RCT は 9 つの報告があり<sup>4)</sup>、そのうち 8 つが糖尿病による下肢の難治性潰瘍に関するものである。このなかで 3 つの RCT のメタ解析では、6 週間の治療後に創傷治癒の顕著な改善が示され (RR 5.20、95 % CI: 1.25 ~ 21.66)、1 年後の下肢切断率で高い抑制効果が示唆されている (RR 0.36、95 % CI: 0.11 ~ 1.18)。これは治療効果の持続を示したものであるが、2004 年に評価された 3 つの RCT のメタ解析では有意な切断率の抑制が示されており (RR 0.31、95 % CI: 0.13 ~ 0.71)、この統計

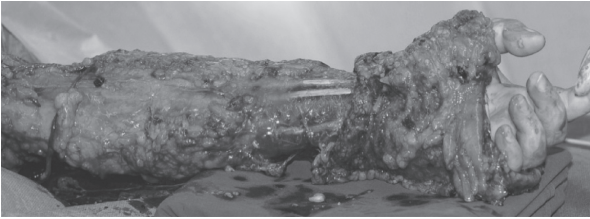


図-2 (a)

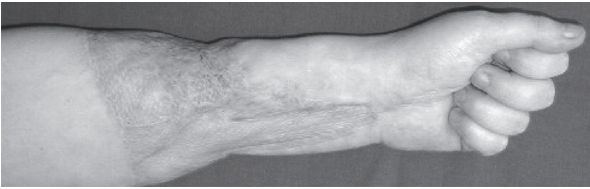


図-2 (b)

図-2 クラッシュ症候群での術後の治療例（文献2より転載、永井書店）  
虚血状態の改善と感染予防の目的で術後早期から日に複数回のHBOを開始し (a)、特殊な治療パターンを使用することが多いが、良好な創傷治癒につながりやすい (b)。

手法は著者のRCTの選択によって結論が異なる危険性を孕んでいることに注意を要する。琉球大学病院では急性期からの創傷治癒目的の治療が6～7割を占めており、他施設に比べても疾患の重症度は高い。

さらに、放射線障害で中枢神経系を除いた各種の軟部組織や骨髄などでHBOの有効性はRCTでも示されてきた<sup>5)</sup>。この治療効果は臓器によって差があり、下顎骨や喉頭、膀胱では80%以上に達し、効果の低い腸管でも60%以上であり、改善した後の再燃の頻度は低い。琉球大学病院でも同疾患は多いが、治療効果を得るには40～60回のHBOが必要であり、日に複数回の治療を行っている。

創傷治癒にHBOが有効である機序では、コラーゲン形成の促進は知られていたが、さらに血管の形成である新生血管形成が加わる必要がある<sup>6)</sup>。これは既存の血管の内皮細胞の増殖による血管新生と胎生期の脈管形成とからなり、前者には血管内皮増殖因子(VEGF)が強く関与している。VEGFは虚血状態よりもHBOでより分泌されると同時にHBO曝露の程度に依存する。さらに後者の脈管形成には骨髄由来の幹細胞/前駆細胞がHBOで動員され、なかでも血管内皮前駆細胞の遊走と増殖さらに分化が関与し、これには一酸化窒素が重要な役割を担っている。

### 【軟部組織感染症】<sup>7,8)</sup>

ガス壊疽や壊死性筋膜炎を含めて壊死性軟部組織感染症(NSTI)と呼ばれるが、抗菌剤や外科手術が進んだ現在でも死亡率は高い。特に近年ではcompromised hostの増加と薬剤耐性菌の蔓延によって軟部組織感染症は重症化しやすく、体幹部に広がるNSTIの死亡率は50～70%に達する。このNSTIを対象としたHBOのRCTはないが、non-RCTのメタ解析の結果では1971年から1985年までの抗菌剤と切開を行なった123例のなかで45例が死亡であり、そのなかで死亡の少ない報告を除くと死亡率は45～71%となっている。これに対して同年代の1972年から1980年までのHBOを併用した696例のなかで死亡は159例(平均死亡率:22%)とある。総括的なNSTIの死亡率は抗菌剤と手術で約50～60%に対してHBOの併用で10～30%に半減するが、HBO群で重症例が多いなかでの結果である。琉球大学病院でのNSTIの治療には、特殊な治療パターンを集中的に実施している(図-3)。



図-3 (a)



図-3 (b)

図-3 壊死性軟部組織感染症(文献2より転載、永井書店)  
MRSAの感染で腹水貯留とショック状態であったが(a)、高い治療圧で日に2回のHBOを数日間は連続して行なうと2週間ほどで病状は落ち着いた(b)。



次いで、HBO が威力を発揮するのは術後の創感染であるが、なかでも人工物を残存させる際の治療は困難を極める。しかし、HBO を併用することによって、改善が困難ないしは再手術が必要とされた術後創感染の大半は再手術を要することなく、敗血症を合併しやすい脊髄・脊椎の術後創感染でも良好な結果が得られやすい。従って、外科領域の創感染では HBO は重要な手段になると考えられる。

しかし一方で、わが国では HBO が創感染に有効ではないとの意見も散見されるが、重症の軟部組織感染症には通常よりも高い圧力で長時間の HBO が日に 2 回は必要になる。細菌感染における HBO の作用機序の 1 つは、酸素そのものが活性酸素種として静菌的ないし殺菌的に作用することであるが、多くの細菌は抗酸化酵素を有して死滅には至らない。しかし、細菌感染症での酸素の重要性は好中球の細菌貪食能に影響を与えることであり、NADPH oxidase の活性化により O<sub>2</sub><sup>-</sup> が作られることが殺菌作用の主な機序になり、この作用には 30mmHg 以上の酸素分圧が必要である。好中球内での殺菌には通常の 30 倍以上の酸素消費に加えて、感染組織では炎症による浮腫から血流障害による低酸素状態に陥っている。さらに、多くの抗菌剤の作用は低酸素状態で抑制されていることも重要である。

**【その他の疾患】**

この治療法の適応疾患は幅広く、各種臓器の虚血性疾患、骨髄炎を含めた組織感染症、創傷治癒、腸閉塞やがん治療などと、ほぼ全診療科にまたがる。なかでも虚血性の創傷あるいは軟部組織や骨髄の感染性疾患の治療が多いが、これらは全ての外科系診療科に関与している。整形外科領域での応用は前述したが、その他の臨床領域、例えば耳鼻咽喉科での突発性難聴では発症早期からの HBO は、聴力検査で閾値の 25% の改善率にて HBO の有効性がメタ解析で示されている (RR 1.39, 95% CI : 1.05 ~ 1.84)<sup>9)</sup>。皮膚科では糖尿病や膠原病などに伴う皮膚潰瘍で治療効果を上げており、さらに重症熱傷では創

傷治癒と感染抑制が得られる。眼科では網膜動脈閉塞症や糖尿病性網膜症などに用いられている。しかし、意外なものに精神科疾患があり、一酸化炭素中毒の遅発性脳症 (間歇型) が対象となっているが、米国では頭部外傷後の高次脳機能障害への検討が進められている。

**【高気圧医学の話題】<sup>6)</sup>**

**1. 虚血耐性**

短時間の虚血などで致死に至らないストレスを加えると、細胞死に至るような虚血に耐性が生じ障害が軽減される。しかし、強力な酸素化を促す HBO で虚血耐性が脳で獲得されることが見いだされ、人工心肺 (CPB) の合併症である神経障害が HBO で抑制されることが示された。その後、CPB を用いた冠動脈バイパス術を対象として HBO による心筋保護作用が RCT で検討され、1 回の HBO を CPB 開始の 4 時間前に終えることで術中出血量と心機能障害の抑制が顕著であったことが報告されている。この低侵襲で簡便な手法は心臓外科で標準化される可能性がある。虚血耐性は他の領域でも可能性を秘めたものであり、精神科や整形外科領域などでも動物実験レベルで検討されている。

**2. がん治療<sup>10)</sup>**

主として放射線障害に対して HBO は用いられているが、その予防としても試みられている。脳病変に対する放射線外科治療の後に早期の HBO によって 1 年後の放射線障害の抑制が顕著で (36% vs. 2%, p = 0.02)、この有効性は多変量解析で強く示唆されている (オッズ比 4.34, 95% CI : 0.86 ~ 21.70)。一方で、放射線治療の増感作用として HBO は 1950 年代から行なわれているが、頭頸部がんの生存期間のメタ解析では HBO の高い有効性が示されている (オッズ比 0.58, 95% CI : 0.42 ~ 0.81)。しかし、従来の HBO 装置内への放射線照射は手技的に煩雑であり副作用の増強も懸念されたが、HBO 終了後の照射が悪性グリオーマで試みられると、その後も追試がなされ良好な治療結果である。次いで、再発悪性グリオーマを対象とした化学療法剤 (carboplatin) との併用で



は生存期間の延長が得られ、その多変量解析では HBO の高い有効性が示唆されている（ハザード比 0.59、95% CI：0.36～0.97）。これは HBO が死亡リスクを 41% 抑制することを統計学的に示したことになる。以上の結果は、がん治療そのものが HBO で大きく変わる可能性を示している。

### 3. 精神神経機能

脳腫瘍に手術ないし放射線外科を行なうと、長期的には高次脳機能障害の併発が問題になるが、これに対して HBO を試みた報告がある。以上の治療後で高度の認知機能障害のある 10 例を対象として、HBO から 6 週後と 4 ヶ月後を比較すると、高次脳機能検査では 2 例を除いて改善が得られている。この結果は単なる頭部外傷ないし脳傷害への HBO の治療効果に留まらず、神経細胞の再生といった観点から新たな展開として重要な意味を持っている。

#### 【琉球大学病院での治療】

2012 年の HBO の治療件数は約 6,700 件であり、国内で有数の治療数を有した施設である。その内訳は術後早期の治療例が 50% を占め、重症ないし難治性の軟部組織感染症が 15% であることから、欧州の「大規模 HBO センター」を凌駕する治療内容である（図-4）。さらに、沖縄で多くみられる減圧症は琉球大学病院では呼吸・循環型や脳・脊髄型の重症例が主体であり、前者の治療では HBO だけではなく人工肺を併用することもある。また、各科からの治療依頼に際しては、その疾患でのメタ解析や RCT の結果を具体的に数値で示すことを基本としており、この最先端医療の理解を深めるために世界のトップリーダーの招聘も行っている（図-5）。現在、推進していることの 1 つは他院との連携であり、そのなかに米海軍病院も含まれている。また、病院での救急・集中治療とは趣を異にするが、国土交通省発注の大規模潜函工事では有識者の指導が必要とされ、その労災事故の際には琉球大学病院から医師が現場に出向く体制が採られている。

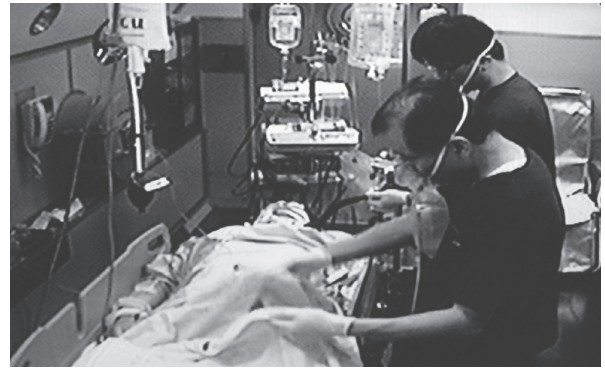


図-4 (a)



図-4 (b)

図-4 HBO の治療風景（琉球大学病院）  
集中治療が必要な場合の HBO では、特殊な治療パターンで日に複数回を数日間は連日集中的に行なう（a）。その他の多くの患者では急性期や難治性の創傷治療目的で HBO を行なうが、病状によっては日に 2 回の治療のことも頻繁である（b）。



図-5 (a)



図-5 (b)

図-5 院内の専門医学セミナー風景  
Karolinska 大学病院(2011 年 10 月) (a) と琉球大学病院(2012 年 11 月) (b) での大学病院内セミナーでは、互いの専門領域で最新の話題を提供する。前者の部長の多くはノーベル生理・医学賞の選考委員会が置かれた Karolinska 研究所の教授を兼ねている。



**【おわりに】**

救急・集中治療としての HBO は、急性期の外傷や手術後の創傷では治癒促進効果が高く、細菌感染を伴う難治性の創傷治癒に極めて有効であることが示されている。特に compromised host の増加と薬剤耐性菌の蔓延によって軟部組織感染症は重症化しやすく HBO の必要性が高まっている。また、がん治療では放射線治療や化学療法の増感作用として、さらに放射線障害の治療や予防として HBO の高い有効性が示唆され、精神科領域でも臨床研究が進められている。科学的根拠を持った HBO の歴史が半世紀を辿った現在、この治療法は幅広い臨床と基礎医学領域で新たな展開をみせている。

**【参考文献】**

1. 合志清隆, 鈴木一雄: どうして米国の“高気圧酸素療法バブル”は生まれたか? メディカル朝日 39-40, 2009.
2. 合志清隆: 変わりゆく高気圧医学の世界 - 救急・集中治療としての高気圧酸素 -. 総合臨床 57: 1669-1673, 2008.
3. Eskes A, et al: Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2010; 10: CD008059
4. Kranke P, et al: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD004123.
5. Bennett MH, et al: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD005005
6. 合志清隆: Year's Review ~高気圧酸素治療~. 日高圧医誌 .46: 192-193, 2011.
7. 合志清隆: 壊死性軟部組織感染症に対する高気圧酸素治療について. 日救急医学会誌 20: 948-949, 2009.
8. 合志清隆: 高気圧酸素は細菌感染症に効果的に作用する. 日集中医誌 14: 137-138, 2007.
9. Bennett MH, et al: Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD004739
10. Kohshi K, et al: Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatments of brain tumors. Undersea Hyperb Med (in press)





**Q** **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（84.その他）を付与いたします。

**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 突発性難聴の急性期には高気圧酸素が有効である。
- 問 2. 破傷風に高気圧酸素は有効である。
- 問 3. クラッシュ症候群に高気圧酸素の有効性を示したランダム化比較試験がある。
- 問 4. 放射線障害のすべてに高気圧酸素の効果が示されている。
- 問 5. 下肢の難治性潰瘍に高気圧酸素は有効性が高い。

**C** **ORRECT**  
**A** **NSWER!**

3月号 (Vol.49)  
の正解

**頸動脈超音波検査**

**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 内中膜複合体厚 (IMT) には男女差がない。
- 問 2. IMT は多くの動脈硬化危険因子と関連する。
- 問 3. プラークの性状は脳梗塞発症と関連しない。
- 問 4. IMT 値やプラークスコアは定期的に測定することが望ましい。
- 問 5. 頸動脈狭窄率と狭窄部血流速度は関連しない。

正解 1.× 2.○ 3.× 4.○ 5.×

**解説**

- 問 1. 内中膜複合体厚 (IMT) は加齢と共に増大する。さらに 60 歳までは男性の方が女性よりも厚い。
- 問 2. 年齢、喫煙以外にも、BMI、血圧、糖脂質指標、腎機能と関連する。
- 問 3. 低輝度プラーク（血腫や粥腫に相当）、プラークの潰瘍形成は脳梗塞発症と関連しない。
- 問 4. IMT 値やプラークスコアは性、年齢により評価が相対的に変化する。このことから定期的に測定し、その変化を確認することで、生活習慣病予防や心血管病危険因子コントロールの状況をより有用に観察できる。
- 問 5. 狭窄率が上昇するに伴い、狭窄部血流速度は増加する傾向がある。狭窄部血流速度  $\geq 200\text{cm/sec}$  であると、狭窄率 70% 以上である可能性が高い。ただし、閉塞直前の狭窄部では逆に血流速度は低下することも指摘されている。