

高気圧酸素療法 (HBO) による骨癒合の促進

井上 治*

要旨：高気圧酸素療法 (HBO) は、膠原線維の増生や血管新生を促進し、類骨や新生骨の形成を促進することが基礎研究で示されている。骨折、骨接合、骨移植、仮骨延長などの動物実験モデルにおいて、X線像、骨密度、骨塩量などの解析から HBO は骨量を増加させること、また骨の破断試験から骨強度を上げること、骨形態計測の結果から骨形成を亢進させることが明らかにされている。一方、臨床では、骨折の多様性や個体差、治療法の違いなどから HBO の有効性を示すことは難しいが、仮骨延長法などでは客観的な評価が可能であり、仮骨の骨成熟に対する HBO の有効性が報告されている。

はじめに

高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy ; HBO) は、減圧症などの治療、すなわちチャンバー (chamber) と呼ばれる高気圧治療装置内で体内に発生した異常な気泡を急速に圧縮し時間をかけて溶解する「再圧療法」から始まり、また高圧下で大量の酸素 (以下、 O_2) が血液中に溶け込むことから様々な治療効果が得られる HBO として発展してきた。チャンバーは、多人数様の鉄製の高圧室と、近年、開発された透明なシリンダー内で加圧する一人用があり、いずれも高価な装置で、本邦では一般的な治療法とはいえ、減圧症や一部の救急治療として限られた地域や施設で行われているのが現状である (図 1, 図 2)。HBO による溶解 O_2 は、全身性低 O_2 症である急性一酸化炭素

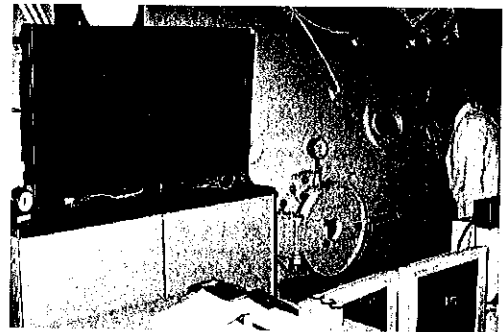


図 1 多人数用高気圧治療装置

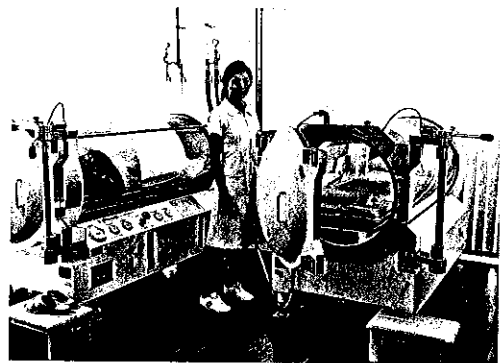


図 2 一人用高気圧治療装置

* Osamu INOUE, 江洲整形外科クリニック (琉球大学医学部附属病院高気圧治療部)

Enhancement of osteogenesis by hyperbaric oxygenation

Key words : Osteogenesis enhancement, Hyperbaric oxygenation, Fracture

中毒や大量失血などに救命的な効果があり、局所的な組織の酸欠状態である糖尿病性壊疽や筋区画症候群、血行障害を伴う骨折なども治療効果が認められている。また HBO は嫌気性菌、好気性菌、抗菌剤耐性菌を問わず、ガス壊疽や壊死性筋膜炎、難治性の骨髓炎や深部感染症などにも酸素依存性抗菌作用 (oxidative killing) が認められており、脊髄症が保険適用であるなど整形外科的にも HBO の適応は少なくない¹²⁾。さらに近年、HBO は骨折や骨接合、骨移植や仮骨延長などの骨癒合を促進することが基礎研究や臨床報告から明らかにされている。ここでは基礎研究は概要を示すのみとし、有意差や検定法などの詳細は筆者らのレビュー集を参照されたい³⁾。

I. 創傷治癒に対する HBO

低 O₂ 状態は治癒を阻害し、感染に対する抵抗性を減弱させるが、十分な O₂ 供給は骨癒合を含む組織修復過程に不可欠である。創傷部の O₂ 分圧は正常組織の 1/2 以下に低下し、創傷治癒の速度は O₂ 分圧により決まる。HBO すなわち間欠の高 O₂ 分圧は、創傷部の血管新生を促し、O₂ 供給を改善させ、線維芽細胞の増殖とコラーゲンの産

生を促し、組織修復過程を促進させる^{4)~8)}。臨床では組織修復すなわち糖尿病性壊疽や虚血性潰瘍、皮弁形成などの術後血行障害などに対し保険適用があり、通常、2.0~2.5 絶対気圧 (ATA: 大気圧の 2.0~2.5 倍) で 90 分、1 日 1 回、週 5 回などが行われる。最長 80 回まで酸素毒性に対する安全基準が示されているが⁹⁾、筆者らは、40 回以上で細胞性免疫能が低下する可能性があることを報告している¹⁰⁾。

II. 骨組織の培養に及ぼす HBO 効果

多くの組織培養実験は HBO 下ではないが HBO に相当する O₂ 環境下で行われている。すなわち、溶解 O₂ は末梢の毛細血管を経て組織に O₂ 分圧を低下させながら供給されるため *in vitro* の組織培養では、5~10% O₂ が大気圧下に相当し、50% O₂ 以上は超高気圧下環境 (3.0 ATA 以上の HBO) に相当すると考えられる (表 1)^{11)~16)}。Stern ら¹¹⁾ は放射線プロリンの測定から HBO 相当下では骨芽細胞と破骨細胞の均衡が取れ、大気圧相当下では前者が、超 HBO 相当下では後者が優位になることを示した。Shaw ら¹²⁾ は HBO 相当下では骨形成が著明であったが超 HBO 相当下

表 1 骨芽細胞に及ぼす HBO 効果 (*in vitro* & *in vivo* 実験)

報告者(年)	材料	方法	低~高 O ₂ 環境 (HBO 相当)	低 O ₂ 環境 (大気下相当)	高 O ₂ 環境 (超 HBO)
Stern (1963) ¹¹⁾	マウスの頭蓋骨	放射性プロリン測定	20~30% : 骨形成均衡	10% O ₂ : 骨芽細胞優位	50% O ₂ : 破骨細胞優位
Shaw (1967) ¹²⁾	ニワトリ孵化卵脛骨	骨膜付き脛骨、5% CO ₂ 培養	35% O ₂ : 骨形成著明	5% O ₂ : 骨形成遅	95% O ₂ 抑制 : 巨細胞出現
Tuncay (1994) ¹³⁾	ラット胎児頭蓋骨	骨芽細胞を培養	10~90%	10% O ₂ : APL 活性低下	90% O ₂ : 活性 APL 上昇
Hirano (2006) ¹⁴⁾	マウス胚前肢培養	BMP (骨形成因子)	20% O ₂ : 石灰化促進	5% O ₂ : 石灰化抑制、軟骨分化	
報告者(年)	材料	方法	HBO	結果	
Okubo (2001) ¹⁵⁾	BMP 埋込ラット筋内	X 線撮影、骨形態計測 3, 7, 21 日後	2.0 ATA, 60 分/日 × 21 回	骨密度、Ca 含有量増加 骨稜面積/APL 増加	
Okubo (2003) ¹⁶⁾	ラット筋内 BMP 埋込	同肢大腿動脈速断	2.0 ATA, 60 分/日 × 21 回	骨芽細胞/骨塩量増加	

では破骨細胞が多く出現することを組織像で示した。Tuncay ら¹³⁾は骨芽細胞の培養からアルカリフォスファターゼ活性が大気圧相当下では低いが、HBO 相当下では上昇することを示した。Hirano ら¹⁴⁾はマウス胚前肢を培養し、骨形成因子 (bone morphogenetic protein; BMP) の測定から HBO 相当下では石灰化が促進されることを示した。また *in vivo* の実験で、Okubo ら¹⁵⁾¹⁶⁾はラットの腓腹筋に骨形成因子を埋め込み、HBO (2.0 ATA, 60 分, 1 日 1 回) を 21 回行い、骨密度とアルカリフォスファターゼ値が増加することを示した。また同肢の大腿動脈を遮断した場合でも HBO により骨芽細胞や骨塩量が増加することを示した。

Ⅲ. 臨床モデルの動物実験における HBO 効果

骨折や骨切り術では骨膜が温存され血行の途絶はないが、骨移植では血行が遮断された遊離状態になる。骨の欠損部には補填材料が使用されることもあり、仮骨延長では延長速度に応じた骨形成が必要となるなど、骨形成に及ぼす HBO の効果は修飾される。またラットやウサギは線維骨 (woven bone) による骨化が主体であり、人やイヌでは骨単位 (osteon) による骨化が重要である¹⁷⁾。また動物実験では個体差を少なくするため遺伝子が近似した小動物が用いられ、統計処理するため多数の動物が必要となるが、筆者らはイヌで同個体の左右肢の間隔をあけて用いた。またラットなど小動物は HBO すなわち活性 O₂ に対する耐性は大きく考えられるが、人ではやや高圧、長時間と考えられる実験もある。

1. 骨折、骨切り、骨接合モデル

小動物を用いた実験では HBO 開始後 1~2 週の類骨形成から効果がみられ 3~6 週の骨形成まで効果が進行していた。すなわち骨折部での Ca₄₅ 取込増加、破断試験における強度の増加、X 線像、組織像、血管造影での HBO 効果、仮骨および骨塩量の増加などが示されている (表 2, No. 1~6)^{18)~23)}。筆者らはイヌ 6 頭を用い、脛骨の骨幹部中央を骨切りしてプレート固定し、HBO は 2.0 ATA, 60 分, 1 日 1 回を 28 日間行い、テトラサ

イクリン (tetracycline) を筋注して二重標識した。HBO 終了後に骨接合部をプレート螺子、腓骨を含めて切除標本とし、下腿を短縮して別なプレートで骨接合した。2 カ月間隔をあけ、同一個体の対側脛骨を対照として同様に骨切りしてプレート固定し、二重標識して 30 日後に切除標本とした。Villanueva 骨染色後、プレート螺子ごと研磨した硬組織標本を蛍光顕微鏡下に画像解析装置により骨接合部の石灰化速度 ($\mu\text{m}/\text{日}$, 二重標識間隔の 5 日で除した) を計測した。HBO を行った 6 骨では HBO を行わなかった 6 骨 (対照) に比べ、骨接合部の骨形成は骨膜性および内軟骨性仮骨ともに良好であり、石灰化速度が 1.27~2.29 倍 (平均 1.75 倍) に促進された (図 3, 図 4)²³⁾。

2. 骨欠損、骨移植および骨補填材モデル

これらの動物実験モデルでは、骨癒合の促進には過剰と思われる HBO はむしろマイナス効果がある実験結果が散見される (表 2, No. 7~15)^{24)~33)}。Tkachenko ら²⁵⁾の実験では、HBO が 2.0 ATA で骨修復が促進されたが、3.0 ATA では骨修復がむしろ遅延した。ウサギ 60 匹を用い、橈骨遠位 1/3 を骨切りして幅 0.5 mm の骨欠損 (gap) を作った。HBO は 2.0 ATA ないし 3.0 ATA, 90 分, 1 日 1 回を 15 回行った。骨形態計測による単位面積当たりの骨量 (以下、骨量) と X 線骨塩量測定 (以下、骨塩測定) では、術後 1 週では対照群に比べ、2.0 ATA 群では骨量は $21 \pm 2.4\%$ 多く、骨塩測定は $3 \pm 1.2\%$ 多かったが、3.0 ATA 群では骨量は $29.2 \pm 3.4\%$ 少なく、骨塩測定は $33.6 \pm 4.1\%$ 少なかった。術後 3 週および 5 週でもこの傾向が認められた²⁵⁾。

Barth ら²⁶⁾の実験では、HBO 1 日 1 回で骨修復が促進されたが、1 日 2 回では骨修復がむしろ遅延した。ラット 54 匹の大腿骨骨幹部を 1 mm 径ドリルで穿孔し、HBO 1 回群は、2.0 ATA, 90 分 1 日 1 回、HBO 2 回群は 1 日 2 回、週 5 回、2 週間行った。対照群は骨穿孔のみとし、大腿骨を脱灰して骨形態計測を行った。骨欠損部には 7 日後、HBO 1 回群で新生骨がみられ、新生骨による欠損部の充填が HBO 1 回群では 21 日後、HBO 2 回群では 35 日後、対照群では 28 日後に得られた。

表 2 動物実験モデルによる HBO の骨癒合促進作用

術式	No.	報告者(年)	臨床モデル	方法	HBO	結果
骨折・骨切り	1	Coulson (1966) ¹⁸⁾	ラット大腿骨皮下骨折	Ca 同位元素, 破断試験	3.0 ATA 120 分/日×21	Ca45 取込/強度増加
	2	Wray (1968) ¹⁹⁾	ラット脛骨骨切り・髓内定固定	破断試験	2.0 ATA 60 分/日×20	強度増加
	3	Yablon (1968) ²⁰⁾	ラット大腿骨皮下骨折	X 線像, 組織像, 血管造影	3.0 ATA 60 分 2 回/日×40	早期骨化
	4	Penttinen (1972) ²¹⁾	ラット脛骨皮下骨折	仮骨重量, 骨塩量, 窒素含量	2.5 ATA 120 分 2 回/日×21	重量増加
	5	Nilsson (1987) ²²⁾	ラット下顎骨骨切り	組織像	2.8 ATA 80 分/日×21	組織損傷緩和
	6	井上 (2003) ²³⁾	イヌ脛骨骨切り・プレート固定	骨形態計測 (二重標識法)	2.0 ATA 60 分/日×28	石灰化速度の増加
骨欠損・骨移植・補填材	7	Nilsson (1988) ²⁴⁾	ウサギ脛骨骨幹端穿孔	円柱管理込, 骨形成量計測	2.8 ATA 120 分/日×21	骨形成量の増加
	8	Tkachenko (1988) ²⁵⁾	ウサギ橈骨骨欠損	骨形態計測, 骨塩量	2.0 ATA 90 分 1 回/日×28 3.0 ATA 90 分 1 回/日×28	骨形成促進 骨形成遅延
	9	Barth (1990) ²⁶⁾	ラット大腿骨骨幹端骨穿孔	骨形態計測	2.0 ATA 90 分 1 回/日×28 2.0 ATA 90 分 2 回/日×14	骨形成促進 骨形成遅延
	10	井上 (1991) ²⁷⁾	イヌ橈骨骨幹部骨膜下切除	X 線像	2.0 ATA 60 分/日×28	架橋骨癒合/骨折回避
	11	Johnsson (1993) ²⁸⁾	ウサギ骨幹端スクリュー固定	抜去時トルク測定	2.4 ATA 80 分/日×21	トルク 44% 増加
	12	Sawai (1996) ²⁹⁾	ウサギ下顎骨自家骨移植	組織像	2.4 ATA 60 分 2 回/日×30	骨癒合期間 1/2 に短縮
	13	Kerwin (2000) ³⁰⁾	ネコ尺骨骨欠損部海綿骨移植	微小血管造影, 骨形態計測	2.0 ATA 90 分/日×14	類骨幅 1.2 倍に増加
	14	Chen (2002) ³¹⁾	ウサギ腰椎後側方骨移植	骨癒合率, 捻れトルク	2.5 ATA 120 分/日×48	骨癒合率 2 倍
	15	Jan (2006) ³²⁾	ウサギ側頭骨穿孔	X 線像	2.4 ATA 90 分/日×20	骨充填期間 1/2 に短縮
		(2010) ³³⁾	同・脱灰骨, アパタイト充填	断層撮影, 骨形態計測	2.4 ATA 90 分/日×20	骨新生増加, 線維形成減少
骨延長	16	Ueng (1998) ³⁴⁾	ウサギ脛骨仮骨延長	骨塩定量, 破断試験	2.5 ATA 120 分/日×42	骨塩 1.2 倍, トルク増加
		(1999) ³⁵⁾	同+喫煙群		2.5 ATA 120 分/日×42	骨塩減少, HBO で回復
	17	Kitakoji (1999) ³⁶⁾	幼若ウサギ脛骨仮骨延長	X 線像, 骨塩定量	3.0 ATA 120 分/日×17	待機期間, 延長期間短縮
	18	Wang (2005) ³⁷⁾	ウサギ脛骨仮骨延長	骨密度, 捻れトルク	2.5 ATA 120 分/日×42	骨切り直後より HBO で増加
	19	Inokuchi (2010) ³⁸⁾	イヌ上顎骨裂部矯正	仮骨延長部骨形態計測	2.5 ATA 90 分/日×20	骨密度増加, 活動性増加

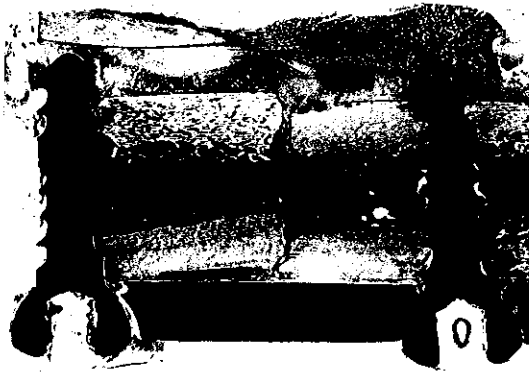


図3 イヌ骨接合部研磨標本 (HBO1日1回, 4週間施行)
骨膜下, 骨接合部ともに骨形成は良好。

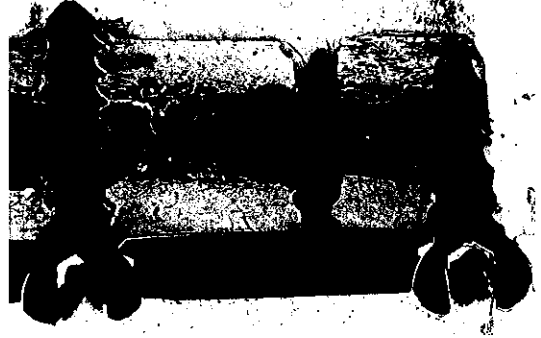


図4 イヌ骨接合部研磨標本 (対照側)
骨膜下, 骨接合部ともに骨形成は乏しい。

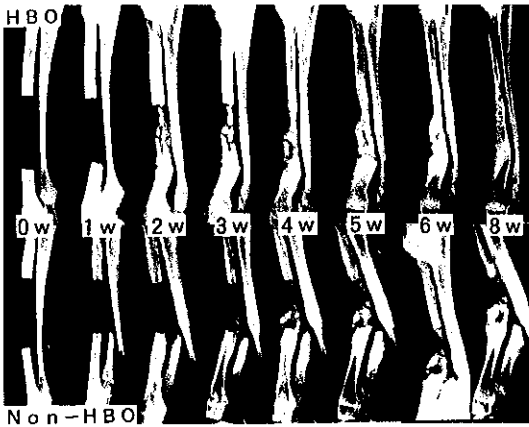


図5 イヌ前肢 (1)

上段 (HBO1日1回, 4週間施行): 橈骨骨幹部の骨膜下切除後。1週で淡い新生骨がみられ, 2週で明らかになり, 6週で架橋骨癒合が得られた。
下段 (対照側): 新生骨の形成は遅れ, 尺骨の骨折を合併し, 偽関節となった。

筆者らは, イヌ6頭で, 一側の橈骨を骨膜下に3cm切除して閉創し, 外固定せずに歩かせ, 切除部の骨形成と同側の尺骨に及ぼす負荷をX線像で一週ごとに観察した。HBOは2.0ATA, 60分, 1日1回を4週間行った。術後1週で淡い新生骨がみられ, 2週で明らかになり, 4頭では6週で架橋骨癒合が得られた。架橋骨癒合が得られなかった2頭中1頭は尺骨が肥厚し, 荷重骨となったが,

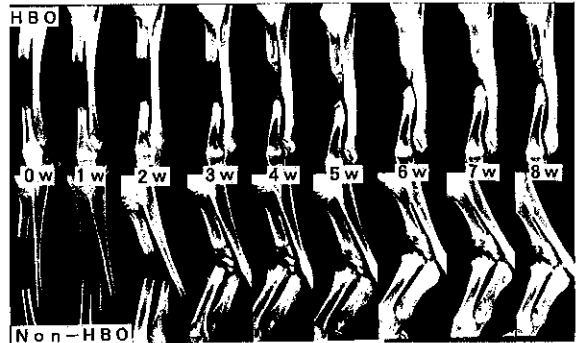


図6 イヌ前肢 (2)

上段 (HBO1日1回, 4週間施行): 橈骨切除後, 架橋骨癒合は得られなかったが, 尺骨が肥厚し, 荷重骨となった。
下段 (対照側): 術後5日で尺骨の骨折を合併し, 偽関節となった。

1頭では両前腕骨 (橈骨と尺骨) が偽関節となった。HBO施行後2カ月以上間隔をあげ, 同様に他側の橈骨を骨膜下に切除した。HBOを行わなかった6肢では, 新生骨の形成は遅れ, 尺骨の疲労骨折を合併し, 偽関節となった (図5, 図6)²⁷⁾。

Johnssonら²⁸⁾は, 骨端線が閉鎖したウサギ10匹を用い, 放射線照射した骨に螺子を埋め込み, HBOにより螺子抜去時のトルク (抗力) が大きくなることを示した。一側の下肢に15Gyを一回照射し, 両側の大腿骨遠位骨幹端をドリルで穿孔し

てチタン螺子を埋め込んだ。HBOは2.4 ATA, 80分, 1日1回を21日間行い, 術後8週でスクリューの抜去時にトルクを測定した。対照では, 照射しなかった骨部は, 平均最大トルク(以下, トルク)が220(Ncm)であったが, 照射部では130に減少していた。HBOを行った場合, 照射をしなかった骨部は, トルクが266に増加し, 照射部においても186に増加していた。

Kerwinら³⁰⁾は, 自家海綿骨移植においてHBOが仮骨の石灰化速度を促進することを示した。ネコ12匹において尺骨を1cm切除し, スペースを介し髓内釘固定した。21日後, スペースを取り出して自家海綿骨を移植し, HBOは2.0 ATA, 90分, 1日1回を14日間行い, テトラサイクリンで二重標識した。HBO終了時の骨形態計測では蛍光の幅はHBO群平均 $35.0 \pm 10.0 \mu\text{m}$, 対照群平均 $29.5 \pm 9.17 \mu\text{m}$ であり, 石灰化速度($\mu\text{m}/\text{日}$)はHBO群で促進していた。

3. 仮骨延長モデル

ウサギを用いた仮骨延長ではHBOにより骨密度, 骨塩量, 強度の増加が認められている(表2, No. 16~19)^{34)~38)}。

筆者らはイヌの右大腿骨々幹部を骨切りし, Orthofix創外骨延長器を装着し, 2週間待機後, 1日0.5mmで40日間, 20mm仮骨延長(callotaxis)した。HBOは骨切り後, 2.0 ATA, 60分, 1日1回を骨延長終了まで行った。2カ月間隔をあけて反対側(左)の大腿骨を同様にHBOなしで仮骨延長した。X線像上, HBO側では骨切り後2週から新生骨がみられ, 仮骨延長が終了するまで仮骨幅と骨密度が大であった(図7)³⁹⁾。

Uengら³⁴⁾³⁵⁾は, HBOにより仮骨延長の終了時において骨塩量と強度の増加が得られることを示した。ウサギ12匹の脛骨中央を骨切して延長器を装着し, 7日間待機した後, 12時間ごとに0.5mm延長し, 5日間で5mm延長した。骨切り後, HBOは2.5 ATA, 120分, 1日1回を6週間行った。1週ごとに新生骨を二重エネルギーX線吸収法(dual-energy X-ray absorptiometry; DXA)で骨塩量(g/cm^2 , bone mineral density; BMD)を計測した。6週後, 延長した脛骨を切除し破断

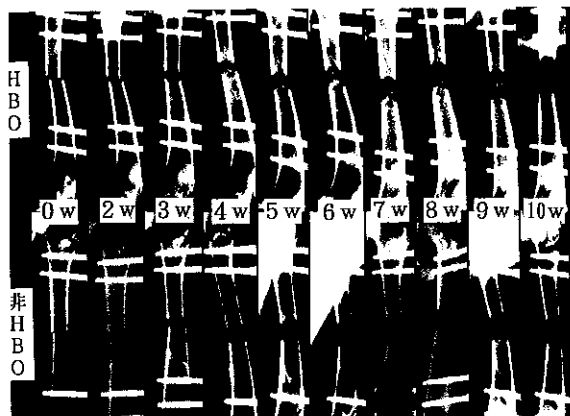


図7 イヌ大腿骨

上段(HBO1日1回, 10週間施行, 1日0.5mm, 20mm仮骨延長):骨切後2週から新生骨がみられ, 仮骨延長終了まで仮骨幅と骨密度が対照側と比べ大であった。

下段(対照側, 1日0.5mm, 20mm仮骨延長)。

試験を行った。HBOによりBMDと最大トルク(抗力)の有意な増加が得られた。

Wangら³⁷⁾は, 仮骨延長法ではHBOは骨切り直後から行うべきであることを示した。ウサギ24匹を用い, 脛骨に骨延長器を固定し, 骨幹中央を骨切りした。術後7日より0.5mm/12時間の仮骨延長を5mm行った。HBOは2.5 ATA, 120分, 1日1回を術後6週間行い(HBO全期群), あるいは術後7日より5週間行った(HBO後期群)。DXAによりBMDを術後1週ごとに測定し, 術後6週間で破断試験を行った。HBO全期群は, HBO後期群と比べ有意に%BMDが高値であった。脛骨の最大捻れトルク(抗力:平均%)は, 骨切り前に比べ, HBO全期群100.2%, HBO後期群89.0%, 対照群76.3%の順に強度を示した。

IV. HBOの骨形成促進作用に関する臨床報告論文

臨床における骨の治療過程は, 骨折の部位や型, 血行障害や感染などの合併, 個体差や年齢, 治療法などの違いから多様であり, HBOの有効性を示すことは難しいが, 術式や症例が比較的, 均一な仮骨延長法や骨移植術などで報告されている。

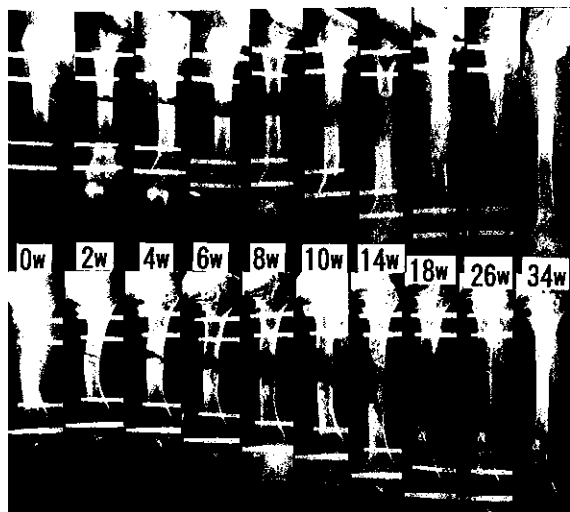


図 8 11歳女児 (1)

上段 (右大腿骨: HBO 1日1回, 80回施行, 1日1.0 mm, 10 cm 仮骨延長): Healing index: 22.8 日/cm。
下段 (左大腿骨: 対照側): Healing index: 22.0 日/cm。

軟骨発育不全症による低身長 (110 cm)。Healing index に差はなかったが, HBO 施行側では延長部の骨幅と骨密度が大であった。

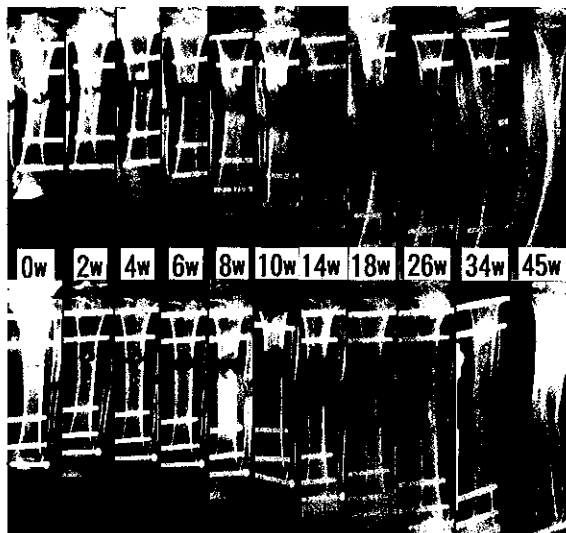


図 9 11歳女児 (2)

上段 (右脛骨: HBO 1日1回, 80回施行, 1日1.0 mm, 10 cm 仮骨延長): Healing index 28.4 日/cm。
下段 (左脛骨: 対照側): Healing index 32.2 日/cm。
Healing index は HBO 側で大であり, 38 日短縮できた。

Tkachenko ら²⁵⁾ は, 長管骨に欠損がある 40 例に Ilizarov 法による仮骨延長術を行い, 33 例に HBO を併用した。いずれも外傷, 銃創, 骨髓炎などで既に 4~5 回の手術が行われていた。HBO 群は, 脛骨に 6~15 cm の欠損がある 20 例などであった。対照群は, 脛骨に 4~8 cm の欠損がある 7 例であった。延長器を装着後, 6~9 日目から 1 日 4 回 0.25 mm (1 mm/日) 延長した。延長期間中, HBO を 2.5 ATA, 90 分, 1 日 1 回行った。Healing index (骨延長開始から創外延長器を抜去できるまでの期間/cm) は HBO 群が平均 40.6 ± 2.8 日/cm, 対照群が平均 48.2 ± 3.4 日/cm であった。また HBO 群の 57% で浮腫や疼痛が緩和され, 患肢に難治性潰瘍を合併した 3 例では治癒した。

筆者らは, 軟骨発育不全症 (achondroplasia) による低身長 (110 cm) の 11 歳女児を仮骨延長法により 20 cm 高めた。まず, 右下肢の大腿骨と脛骨を骨切りして Orthofix を装着し, 仮骨形成を

確認後, 両骨を 1 日 1 mm, 10 cm ずつ延長した。術翌日より HBO を 2.0 ATA, 60 分, 1 日 1 回, 週 5 回で 80 回行った。右下肢の延長が終了後, HBO なしで左大腿骨と左脛骨を同様に仮骨延長した。大腿骨の healing index は, 右 22.8 日/cm, 左 22.0 日/cm で差はなかったが, X 線像上, HBO 側は延長部の骨幅と骨密度が大であった。脛骨の healing index は, 右 28.4 日/cm, 左 32.2 日/cm で, HBO により 38 日短縮できた (図 8, 図 9)³⁰⁾。

Lindstrom ら⁴⁰⁾ は, 脛骨骨折 20 例に髄内釘固定を行い, HBO 群では患肢の O_2 分圧が著明に上昇し, 骨折における修復能が高められる傍証を示した。いずれも閉鎖性単純性骨折で, HBO (2.5 ATA, 90 分, 1 日 1 回) を術直後から 5 回行った。後脛骨動脈の最大脈波 (arterial peak signal; APS) を術後 30 分, 6 時間後, 5 日後に測定した。ランダム化比較試験 (RCT) では, HBO 群で最大脈波および経皮 O_2 分圧が 5 日後まで有意に高値を示

し、HBOによる浮腫の軽減作用も関与していた。

仲間ら⁴¹⁾は、過去12年間に口蓋裂138例152顎裂に対し自家腸骨を顎裂部に移植し矯正した。HBO群は43顎裂で、7~23歳(平均10.8歳)、Enemark分類のlevel 1が48.8%、level 2が30.3%で、術後にHBO(2.4 ATA, 60分, 1日1回)を平均10回行った。対照群は99顎裂で、7~20歳(平均12.6歳)、level 1が32.3%、level 2が38.4%であった。歯科用パノラマX線像を用い、移植部と中切歯をトレースし、その面積を解析装置(scionimage)により計測し、移植骨が吸収された割合(吸収率)を求めた。術後6カ月の吸収率はHBO群平均13%、対照群平均32%と有意な差が認められた。またHBO群では術後、口腔内の疼痛や浮腫が早期に消退した。

V. 本邦および欧米におけるHBOの骨形成促進作用のエビデンス・レベルと保険適用

Karamitrosら⁴²⁾は、米国では骨折の10%が骨癒合不全や遷延性骨癒合に陥り、骨接合術や骨移植は必ずしも成功しておらず、過去20年間に電気刺激療法と超音波刺激が40万の偽関節に行われたが、有効性は確立されていないと述べている。一方、HBOが遷延性骨癒合や偽関節の骨新生に貢献する合理性は基礎研究や動物実験で示されているが、臨床報告が極めて少なく現時点では臨床上の有効性は証明されていないとしている。Bennettら⁴³⁾は、Cochrane databaseからsystematic reviewを行い、HBOは遷延性骨癒合や偽関節の治療に効果がある可能性があるとして述べているが、唯一のランダム化比較試験は患肢のO₂分圧を測定したLindstromらの報告(既出)のみでHBOの直接的効果は明らかではなかった。

本邦における保険診療では、HBOの骨形成促進作用は、救急的適応として骨折を合併した急性血行障害やガス壊疽などとの併用に限られ、非救急的適応としては、慢性難治性骨髄炎、難治性潰瘍ならびに浮腫を伴う末梢循環障害、放射線(障害)性潰瘍、虚血皮弁などに骨折を合併した場合のみとなる⁴⁴⁾。欧米の関連学会(ECHM, UHMS)では、遷延性骨癒合はHBOの適応疾患に挙げら

れておらず、MedicareやMedicaidなどの保険適用には至っていない⁴⁵⁾⁴⁶⁾。一方、オーストラリアでは偽関節に対するHBOは十分に評価されていないと述べられているが、保険の適用疾患に包括されている⁴⁷⁾。

おわりに

チャンバー(chamber)と呼ばれる高気圧酸素治療装置に入るには耳抜き(耳管通気)が必要で、10人中1人くらいチュービング(鼓膜切開とチューブの挿入)を要するが、空気加圧で酸素吸入のチャンバーは安全性が高く、複数様チャンバーでは閉所恐怖症もほとんど問題とはならず、1日1回、週5回程度の治療で早期に骨癒合が得られる。すでに開放性骨折や粉碎骨折、遷延性骨癒合に対し電磁波や超音波による保険診療が行われているが、HBOは骨形成を初期の段階から促進し、また創傷治癒を妨げる血行障害や感染にも効果があることから、このような難治性骨折の切り札的治療としての保険適用が期待される。

文 献

- 1) 井上 治ほか: Committee Report. 高気圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy, HBO)における適応疾患の見直しと再編一特に国内の臨床報告と基礎研究及び国外のランダム化比較試験などからの提案(日本高気圧環境・潜水医学会編), 1-36, 2009
- 2) 井上 治ほか: Clostridium性ガス壊疽, 壊死性筋膜炎, Fournier壊疽など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法(HBO)一国内外の主要な文献から. 日本高気圧環境・潜水医学会誌 45: 47-64, 2010
- 3) 井上 治ほか: 高気圧酸素療法(HBO)の骨形成促進作用一骨折, 骨接合, 骨移植, 仮骨延長などの動物実験モデルによる研究, 及び臨床研究からの知見. J Jpn Assoc Clin Hyperb Oxygen Diving 11: 24-35, 2014
- 4) Warriner RA et al: Enhancement of healing in selected problem wounds. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report (ed by Feldmeier JJ), Undersea and Hyperbaric Medical Society, 41-55, 2003
- 5) Sheffield PJ: Tissue oxygen tension. Problem Wounds: The Role of Oxygen (ed by Davis JC et al), Elsevier, 17-51, 1988

- 6) Hunt TK et al : The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* **135** : 561—567, 1972
- 7) Kington DR et al : Regulation of wound healing angiogenesis—effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* **90** : 262—270, 1981
- 8) La Van FB et al : Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* **17** : 463—472, 1990
- 9) 高気圧酸素治療の安全基準. *日本高気圧・環境医学会誌* **39** : 259—260, 2004
- 10) 井上 治ほか : 長期の高気圧酸素療法が免疫能に及ぼす効果に関する実験および臨床. *日本高気圧・環境医学会誌* **31** : 119—128, 1996
- 11) Stern B et al : The effect of various oxygen tensions on the synthesis and degradation of bone collagen in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* **45** : 869—872, 1963
- 12) Shaw JL et al : The effects of varying oxygen concentrations on osteogenesis and embryonic cartilage in vitro. *J Bone Joint Surg* **49-A** : 73—80, 1967
- 13) Tuncay OC et al : Oxygen tension regulates osteoblast function. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **105** : 457—463, 1994
- 14) Hirano M et al : Oxygen tension regulates chondrocyte differentiation and function during endochondral ossification. *J Biolog Chem* **281** : 31079—31092, 2006
- 15) Okubo Y et al : Effect of hyperbaric oxygenation on bone induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg* **39** : 91—95, 2001
- 16) Okubo Y et al : Preclinical study of recombinant human bone morphogenetic protein-2 ; application of hyperbaric oxygenation during bone formation under unfavourable condition. *Int J Oral Maxillofac Surg* **32** : 313—317, 2003
- 17) Eitel F et al : Bone regeneration in animals and in man. *Arch Orthop Trauma Surg* **99** : 59—64, 1981
- 18) Coulson DB et al : Effect of hyperbaric oxygen on the healing femur of the rat. *Surg Forum* **17** : 449—450, 1966
- 19) Wray JB et al : Effect of hyperbaric oxygenation upon fracture healing in the rat. *Surg Res* **8** : 373—378, 1968
- 20) Yablon G et al : The effect of hyperbaric oxygen on fracture healing in rats. *J Trauma* **8** : 186—202, 1968
- 21) Penttinen R et al : Hyperbaric oxygenation and fracture healing. *Acta Chir Scand* **138** : 39—44, 1972
- 22) Nilsson LP et al : Effect of dextrans, heparin and hyperbaric oxygen on mandibular tissue damage after osteotomy in an experimental system. *Int J Oral Maxillofac Surg* **16** : 77—89, 1987
- 23) 井上 治ほか : 高気圧酸素療法の骨形成促進作用に関する骨形態計測学的研究. *日本高気圧・環境医学会誌* **38** : 15—21, 2003
- 24) Nilsson P et al : The effect of hyperbaric oxygen treatment on bone regeneration ; an experimental study using the bone harvest chamber in the rabbit. *Int J Maxillofac Surg* **3** : 43—48, 1988
- 25) Tkachenko SS et al : Normalization of bone regeneration by oxygen barotherapy. *Vestn Khir Im I I Grek* **140** : 97—100, 1988
- 26) Barth E et al : Animal model for evaluating bone repair with and without adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBO) ; comparing dose schedules. *J Invest Surg* **3** : 387—392, 1990
- 27) 井上 治ほか : 高気圧酸素療法が骨膜性骨形成に及ぼす効果に関する実験的・臨床的検討. *日本高気圧・環境医学会誌* **26** : 151—157, 1991
- 28) Johnsson K et al : The effects of hyperbaric oxygenation on bone-titanium implant interface strength with and without preceding irradiation. *Int J Oral Maxillofac Imp* **4** : 415—419, 1993
- 29) Sawai T et al : Histologic study of the effect of hyperbaric oxygen therapy on autogenous free bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg* **54** : 975—981, 1996
- 30) Kerwin SC et al : Effect of hyperbaric oxygen treatment on incorporation of an autogenous cancellous bone graft in a nonunion diaphyseal ulnar defect in cats. *Am J Vet Res* **61** : 691—698, 2000
- 31) Chen WJ et al : The effect of hyperbaric oxygen therapy on spinal fusion ; using the model of posterolateral intertransverse fusion in rabbits. *J Trauma* **52** : 333—338, 2002
- 32) Jan AMA et al : Hyperbaric oxygen results in an increase in rabbit calvarial critical sized defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **101** : 144—149, 2006
- 33) Jan AMA et al : Effect of hyperbaric oxygen on demineralized bone matrix and biphasic calci-

- um phosphate bone substitutes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **109**:59—66, 2010
- 34) Ueng SWN et al : Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy ; a study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *J Trauma* **44** : 676—681, 1998
- 35) Ueng SW et al : Hyperbaric oxygen therapy mitigates the adverse effect of cigarette smoking on the bone healing of tibial lengthening ; an experimental study on rabbits. *J Trauma* **47** : 752—759, 1999
- 36) Kitakoji T et al : Effect of hyperbaric oxygenation treatment on lengthened callus. *Undersea Hyperb Med* **26** : 165—168, 1999
- 37) Wang IC et al : Early administration of hyperbaric oxygen therapy in distraction osteogenesis ; a quantitative study in New Zealand rabbits. *J Trauma* **58** : 1230—1235, 2005
- 38) Inokuchi Y et al : The effects of hyperbaric oxygen on tooth movement into the regenerated area after distraction osteogenesis. *Cleft Plate Craniofac J* **47** : 382—392, 2010
- 39) 井上 治ほか : 高気圧酸素療法の仮骨延長法における有用性の検討. *整形外科* **45**:1501—1507, 1994
- 40) Lindstrom T et al : Effects of hyperbaric oxygen therapy on perfusion parameters and transcutaneous oxygen measurements in patients with intramedullary nailed tibial shaft fractures. *Undersea Hyperb Med* **25** : 87—91, 1998
- 41) 仲間錠嗣ほか : 顎裂部への新鮮自家海綿骨細片移植術 (顎裂部骨移植術) における高気圧酸素療法併用の効果について. *日本高気圧環境・潜水医学会誌* **41** : 184, 2006
- 42) Karamitros AE et al : Electric stimulation and hyperbaric oxygen therapy in the treatment of nonunions. *Injury* **37** : 63—73, 2006
- 43) Bennett MH et al : Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union. *Cochrane Database Syst Rev* CD004712, 2005
- 44) 高気圧酸素治療 (J027). 診療点数早見表 [医科] 診療報酬改定準拠, 医学通信社, 546—547, 2014
- 45) European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) : 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, 1—19, 2004
- 46) The Hyperbaric Oxygen Committee Report ; Indications and Results (ed by Feldmeier JJ), Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc, 1—119, 2003
- 47) Commonwealth of Australia, Medicare Services Advisory Committee : Hyperbaric Oxygen Therapy Assessment Report, 2005 [<http://www.health.Gov.au/haf/msac>]

* * *

* *