

高気圧酸素療法 (Hyperbaric oxygen therapy)

1. 大気圧環境における酸素吸入の限界

① 動脈血酸素含有量

$$\begin{aligned} &= \text{結合型酸素量 (Hb 酸素容量 } 1.39\text{ml/g} \times \text{血液 Hb } 15\text{g/dl} \\ &\quad \times \text{血液酸素飽和度 } 96\%) \\ &+ \text{溶解型酸素量 (血液酸素溶解度 } 0.0031 \text{ vol\%/mmHg} \times 100\text{mmHg}) \\ &= 20.326 \text{ vol\%} \end{aligned}$$

② 静脈血酸素含有量

$$\begin{aligned} &= \text{結合型酸素量 (Hb 酸素容量 } 1.39\text{ml/g} \times \text{血液 Hb } 15\text{g/dl} \\ &\quad \times \text{血液酸素飽和度 } 67\%) \\ &+ \text{溶解型酸素量 (血液酸素溶解度 } 0.0031 \text{ vol\%/mmHg} \times 40\text{mmHg}) \\ &= 14.0935 \text{ vol\%} \end{aligned}$$

③ 動・静脈血酸素含有量格差

$$\text{①} - \text{②} = 6.2325 \text{ vol\%}$$

④ 血液 Hb が半減 (7.5g/dl) し、100% 酸素吸入を行った場合 動脈血酸素含有量

$$\begin{aligned} &= \text{結合型酸素量 (Hb 酸素容量 } 1.39\text{ml/g} \times \text{血液 Hb } 7.5\text{g/dl} \\ &\quad \times \text{血液酸素飽和度 } 100\% = 10.425 \text{ vol\%}) \\ &+ \text{溶解型酸素量 (} 0.0031 \text{ vol\%/mmHg} \times 670\text{mmHg} = 2.077 \text{ vol\%}) \\ &= 12.502 \text{ vol\%} \end{aligned}$$

—— 静脈血酸素含有量にも達しない。

* Hb 酸素容量

$$= 4 \text{ モル} \times 22.4 \text{ リッター} / \text{モル} \div \text{Hb 分子量 } 64458 \div 1000 = 1.39 \text{ ml/g}$$

* 100% 酸素吸入における肺泡気酸素分圧

$$\begin{aligned} &= \text{大気圧 } 760 \text{ mmHg} - (\text{肺泡水蒸気圧 } 47 \text{ mmHg} + \text{肺泡 } \text{CO}_2 \text{ 圧 } 40 \text{ mmHg}) \\ &= 673 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

2. HBO の特殊性

大気圧環境での通常の酸素療法は、低酸素血症における Hb の酸素飽和度を高めるが、純酸素を吸入しても溶解酸素量は 5 倍になるだけで、低酸素状態の組織の救済には不十分である。一方、HBO は大気圧よりも高い気圧環境で、純酸素を吸入することにより、動脈血の溶解型酸素を 10~20 倍も増加させる特殊な酸素療法で、運動時の心拍出量の増加による酸素運搬量を凌駕する超生理学的治療法でもある (運動せずに汗を大量にかき、新陳代謝を促進させるサウナに似ている)。HBO が臨床に導入されたのは 1960 年代で、低酸素症は臨床のあらゆる分野で発生することから、適応疾患も多い。減圧症に対する再加圧療法は高い気圧の物理作用を利用して、生体内の気泡を縮小するものであるが、気泡により障害され、低酸素状態に陥った組織を救う HBO としての作用もある。

① 3 絶対気圧 (ATA) 下、酸素吸入の場合

$$\begin{aligned} &\text{動脈血溶解型酸素量} \\ &= 0.0031 \text{ vol\%/mmHg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\times \text{肺泡気酸素分圧 [大気圧 } 760 \text{ mmHg} \times 3 - (\text{肺泡水蒸気圧 } 47 \text{ mmHg} \\ &\quad + \text{肺泡 } \text{CO}_2 \text{ 圧 } 40 \text{ mmHg} = 2193 \text{ mmHg}) \end{aligned}$$

$$= 6.2 \text{ vol\%} \quad (\text{大気圧下の動・静脈格差に相当: Life without blood})$$

3. 一酸化炭素 (CO) 中毒に対する HBO

CO は不完全燃焼により発生し、CO は O₂ に比べ、Hb との親和性は

250倍も強く、空気中にCOが1%以上含まれているとCO-Hbは14%にもなり、20%を越えると頭痛や吐き気をもよおし、それ以上では死につながる（喫煙者では10~15%のCO-Hbがみられる）。

$$CO-HB/O_2-Hb = K \times pCO / PO_2$$

Haldaneの法則といい、Kは250で、0.08%のCOを含む空気（酸素を20%とする）を呼吸したと仮定すると：

$$250 \times 0.08\% \div 20\% = 1 \quad CO-Hb \text{ と } O_2-Hb \text{ は } 50\% \text{ ずつできる}$$

CO-Hbが存在すると、O₂-Hb解離曲線が左方に移動して組織へO₂を放出することも阻害され、さらにCOは細胞内のチトクロームCオキシターゼと結合し、組織呼吸を阻害する。血中PO₂が60mmHg以下になると、ミオグロビン(Mb)と親和性を増し、CO-Mbを作り、低酸素に弱い脳神経のみならず、心筋も障害され死に至る。

COは肺から排泄されるので、新鮮な空気や酸素吸入で肺泡気の酸素分圧を上昇させ、過換気を行うとCOは早く排泄される(wash out)。

空気吸入ではCO-Hbの半減期は5時間20分であるが、100%酸素吸入では1時間20分に短縮される。さらにHBO(2ATA)ではCOの排泄は23分となり、かつ血液中に溶解したO₂だけで組織のO₂需要量を賄える。

① 急性CO中毒

CO-Hb 20%以下：頭痛、めまい、息切れ

20~40%：嘔吐、視力障害、失神

40~60%：呼吸促拍、失見当識、痙攣発作、昏睡、死。

② 間歇型CO中毒

急性CO中毒後、全治したかにみえながら、数日~数週間後に突然、進行性の精神障害を起こしてくる。昏睡例の5~10%に失語症、失行症、幻覚、失禁を合併し、脱髄病変の進行と神経細胞の続発死と考えられている。

①の治療としてHBOが行われるが、脳波が正常化するまでHBOを継続し、酸素消費を高める早期の運動を控えることにより②を予防することができる。

4. ショックに対するHBO

I. Sick cell syndrome

ショックは原因の如何にかかわらず、細胞への酸素供給がうまくいかないと、神経・内分泌系が動員され、生体が過剰に反応する病的状態であり、

細胞内のNa-K pumpの機能も低下し、細胞の浮腫(膨化)を来たし、ライソゾーム膜が破壊されると蛋白分解酵素により細胞内小器官が破壊される悪循環をもたらす(Shock syndrome)。

II. 出血性ショック

外傷や消化管出血などで惹起される Hypovolemic shockは、出血量と出血速度、持続時間で重症度が決まる。ショック初期では、循環血液量の不足は輸液で補充し、酸素運搬能の不足はHBOで十分補うことができる。しかしショック時間が長く、末梢血流速度が低下すると、血液は non-Newtonian fluid として粘性を増し、血球が凝集して(sludge phenomenon) 微小循環が著しく障害されるが、HBOにより血中の溶解酸素が増加し、脳や心への酸素供給が増すと、腎臓や肝臓などの内臓領域への血流が回復し、不可逆性ショックからしばしば離脱することが可能である。

III. エンドトキシン・ショック

腸管に閉塞(イレウス)が起こると、腸内^{細菌}が著しく増殖し、大腸菌などのグラム陰性桿菌のエンドトキシンが増量して、膨脹した腸管壁の血行障害(うっ滞)から血中に移行する。肺障害を起こし易く、ショック肺(

Septic lung, Adult respiratory distress syndrome) に陥る。HBOは、エンドトキシンによる肺の血管透過性の昂進を抑制し、肺の表面活性物質を保つ作用があるが、過長なHBOは活性酸素により肺障害を生じ得る。

5. 高酸素分圧賦与作用 (局所的)

I. 網膜中心動脈閉塞症に対するHBO

HBO下では、脈絡血管(網膜中心動・静脈の側副血管)からの酸素供給は全層網膜に及ぶことが実験的に証明され(図)、網膜の急性虚血症(網膜中心動脈閉塞、虚血性視神経症)に効果を上げている。

中心静脈閉塞症、糖尿病性黄斑浮腫など網膜の浮腫に対し、ダイアモックス(利尿剤)が有効であるが、HBOも別の機序で有効であることが分かった。

II. 突発性難聴、顔面神経麻痺に対するHBO

突難は原因不明の感音性難聴で、内耳の循環障害に基づくと考えられており、難聴が軽度の場合には通常の治療(ステロイド投与、星状神経節ブロック)で聴力の回復が認められることが多いが、高度の難聴(scale out)では最初からHBOを行う方がよい。Mumpsや小児のビールス性感染による難聴は予後不良である。

III. 熱傷、広範挫創、筋皮弁形成術(血管付き、有茎)に対するHBO

熱傷や広範挫創(挫滅症候群, Crush syndrome)は組織の循環不全と感染の併発などに対するHBOの有効性が認められている。その機序は、

- ①低酸素組織への高酸素賦与、②浮腫の軽減と熱傷ショックからの回復、③ストレス胃潰瘍の予防と麻痺性イレウスの改善、④感染防止(burn sepsis)、⑤腎不全(Mgb血症、ショック腎)の予防

6. 感染症に対するHBO

I. Oxidative killing

嫌気性菌は高気圧酸素下では著明に阻止されるが、好気性菌も1.3 ATA以上の高気圧酸素下では抑制される(=細菌に対する活性酸素の直接作用)。

第1段階:白血球(好中球)内の顆粒中の酵素により、取り込まれた細菌を消化する。

第2段階:酸素を利用して殺菌する=oxidative killingには局所酸素分圧が30-40mmHg以上必要(図)。

*感染巣(実験的骨髓炎)では骨髓内の酸素分圧20.9mmHg(健側44.7mmHg)が低下していたが、HBO(2ATA)下では104mmHg(健側321mmHg)に上昇した。

II. ガス壊疽(Gas gangren)

ガス発生を伴った筋組織の壊死を来す重篤な感染症で、多くは開放骨折などの四肢の外傷(Problem wound)に続発するが、開腹手術後や産褥にも発生し、DMやステロイド服用などの易感染性を合併(Compromised wound)していることも多い。

① クロストリジウム性ガス壊疽

Clostridium perfringensによる感染が最も多く、潜伏期は48時間以内で、局所の疼痛、発赤、腫脹は次第に高度となり、皮膚は水泡を形成し、青紫を呈し、腐敗臭を伴う漿液血性の浸出液を認める。レ線像で羽毛状のガス像が見られ、 α -toxin(菌体外毒素)により溶血、貧血、黄疸を呈し、腎不全、DICから多臓器不全(MOF)に至る。

治療:臨床症状から治療を直ちに開始し、スメアでグラム陽性桿菌を確認し、後に同定する。開放創(開放性切断など)とし、壊死組織を除去し、H₂O₂(オキシフル)で洗浄を繰り返す。ペニシリン系抗生物質を大量投与

し、混合感染にも考慮する。HBOは救命には手術に先立って行うが、他の原因によるMOFにも有効との報告がある。

② 非クロストリジウム性ガス壊疽

起炎菌は、E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Bacterioidesなどで、DM、肝硬変などの基礎疾患をもつことが多い。症状はクロストリジウム性より穏やかで、敗血症に菌体外毒素による溶血が加わったもの。感受性のある抗生物質と外科的治療に加えてHBOも有効である。

Ⅲ。細菌性腹膜炎に対するHBO

ラットの糞による腹膜炎では、HBOを行わないと致命率100%だったが、HBOにより8%に減少させた(Thom, 1986)。

Ⅳ。難治性骨髄炎に対するHBO

- ①多剤耐性菌(MRSA)にも有効で、自浄作用を促進する
- ②血管新生を促進し、白血球や抗生剤を病巣へ運搬する
- ③骨形成を促進して骨欠損部を補填する
- ④膠原線維を増生し、上皮化を促進する

7. 病的体内ガス(空気塞栓、イレウス)に対するHBO

I. 空気塞栓

胸部外傷とくに肺損傷に合併するが、人工心肺による対外循環、アンギオ、人工透析などの医療行為で発生することが多くなっている。潜水事故で急速減圧による空気塞栓もある。脳動脈系や冠状動脈系に多発性の空気塞栓を発生した場合(急性左心不全、急性脳低酸素症<脳浮腫)、あるいは終動脈系に空気塞栓した場合(一過性意識障害、視力障害)に問題となる。静脈系では、大量の空気が右心腔に充満してポンプ機能を障害し、あるいは肺動脈枝を塞栓して、肺毛細血管床が著しく減少すると肺空気塞栓(痰を伴わない咳、胸痛、呼吸困難)となる。HBOによる治療は、血管内腔を閉塞している気泡を消失させることが第一目標で、米国海軍Table 6Aが適用され、空気で6ATAまで急速加圧し(気泡を1/6に縮小し、酸素中毒を避ける)、30分停滞後、2.8ATAを酸素で長時間行う(気泡を酸素化して吸収する)。

Ⅱ。イレウス

- ①麻痺性イレウスに対し、HBOを行うと、麻痺腸管内のガス容積は圧に比例して縮小するため、膨満感と腹痛が直ちに解消される。
- ②腸管の血行障害が改善されて高分圧の酸素が供給されるため腸管内のガスが酸素と入れ替わって吸収され、腸管の運動機能は回復する。
- ③開腹手術後の癒着性イレウスは、胃管やイレウス管による吸引減圧療法で解除できないものにHBOの適応があり、またHBOで治療効果のないものに限り手術適応がある。

8. HBOの創傷治癒促進作用(膠原線維増生、血管新生、上皮化、骨形成)

古代から、アンデスなどの高地民族は傷を負うと山を下って傷を癒した。近年、海底居住実験などの高気圧下では、傷は陸上よりも早く、きれいに治ることが知られていた。

- ①創傷内の低酸素状態は、酸素療法(大気圧下の酸素吸入あるいはHBO)により改善されるが、慢性の治癒傾向のない創傷では、中心部の低酸素状態はHBOにより改善される。
- ②炎症があれば、血行が良好でも低酸素状態が起こるが、HBOにより改善される。
- ③酸素療法により、創傷内の低酸素状態が間歇的に改善されるとき、線維芽細胞の増殖が促進され、膠原線維が増生される。

- ④ 酸素供給が改善されると、創傷部の細胞内で、RNA/DNA比が増加し、粗面小胞体が多く形成され、細胞の分化が進む。
- ⑤ 骨接合部の骨形成は、テトラサイクリン二重標識による非脱灰標本から石灰化速度が約1.5倍増加する。
- ⑥ 放射線照射後の骨壊死、あるいは照射による腸炎、膀胱炎などに起因する癒痕・壊死病変に対しHBOの適応が大（他の治療が無効）

9. HBOの放射線照射増強効果

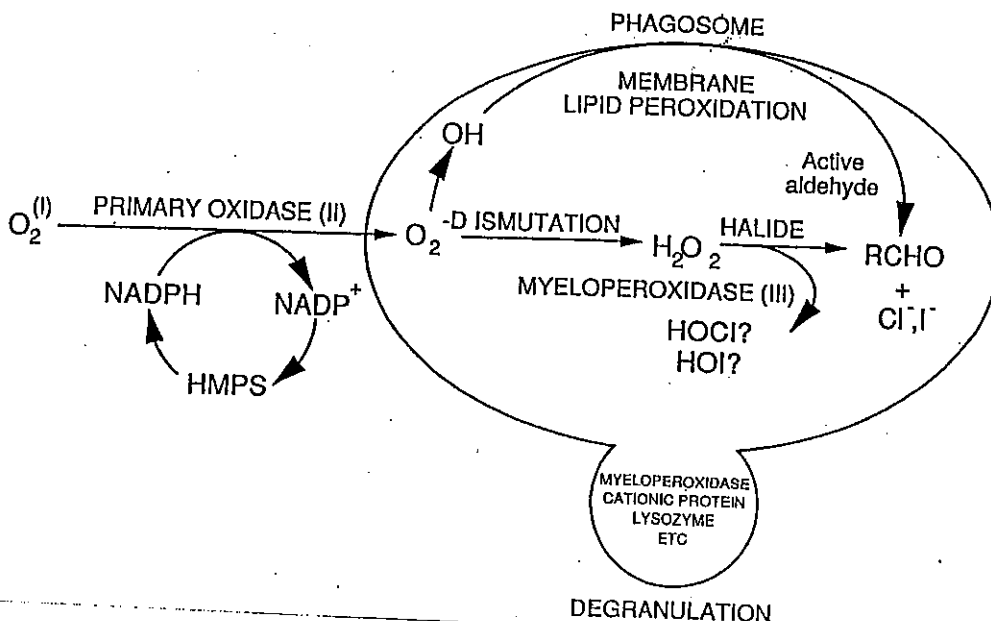
- ① 腫瘍細胞の多くが低酸素状態にあり、放射線療法に抵抗性を示す大きな要因になっている。
- ② 高気圧酸素下での放射線照射は手技的に難しく、照射による副作用も増強されたことから、治療効果が高い（特に、頭頸部癌）にもかかわらず臨床で広く用いられるには至らなかった。
- ③ 腫瘍の組織内酸素分圧は、高気圧酸素下だけでなく、その終了後も15～30分間程度、高く保持される（仮説）
- ④ この腫瘍組織と正常組織の酸素分圧の差 (discrepancy) を分割照射 (20回/月) で放射線照射の抗腫瘍効果を増強できる (脳腫瘍など)

10. HBOにおける化学療法 (抗癌剤投与)

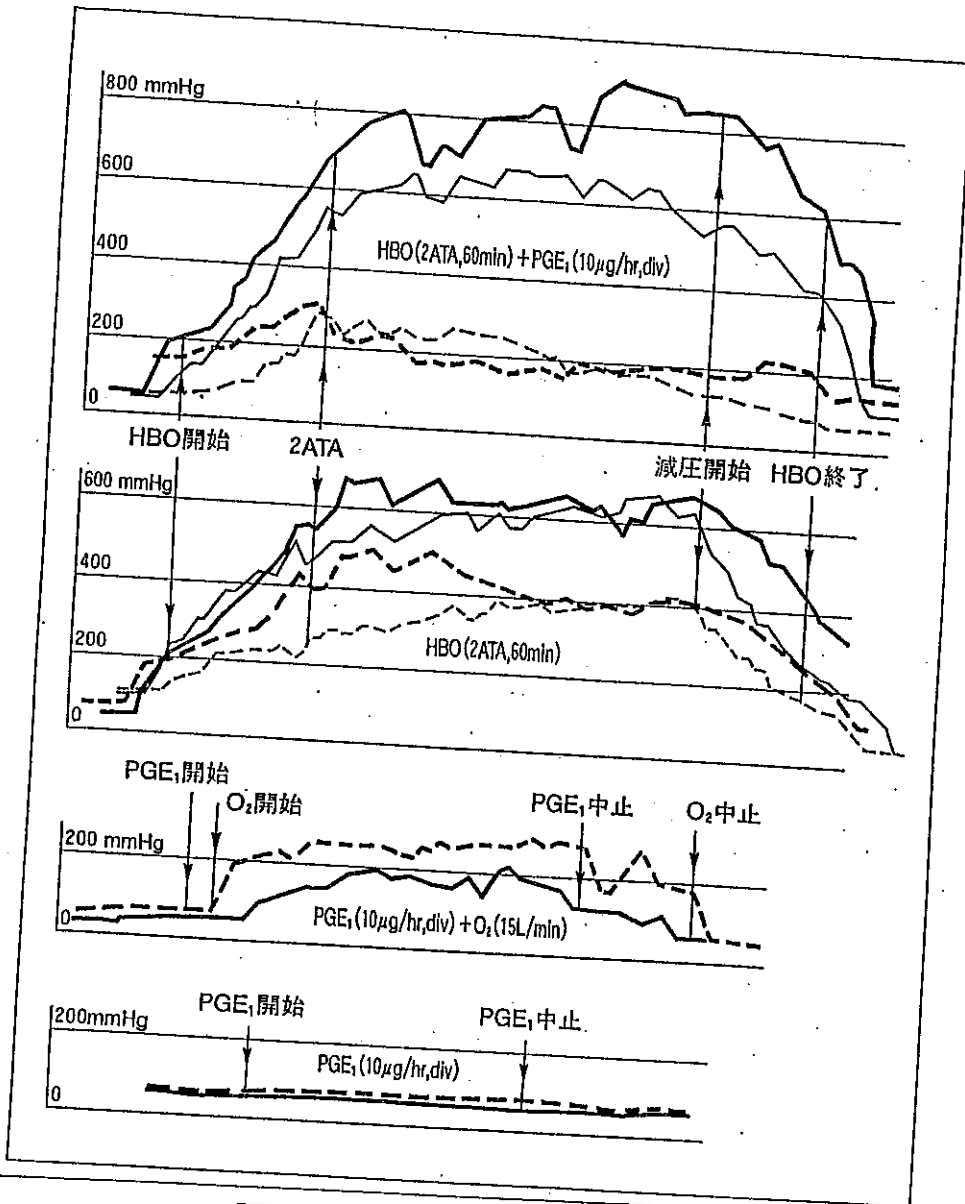
- ① 抗癌剤で、放射線に類似した作用 (=アルキル化剤など) をもつ薬剤は、組織酸素分圧が30 mmHgから70 mmHgに上昇すると抗癌力は数10倍に増強される (in vitro) が、癌組織の酸素分圧は100 mmHgを超さない。
- ③ HBOはアドリアマイシンの心毒性を増強する。
- ④ シスプラチンは線維芽細胞と膠原線維の増生を抑制して抗癌作用を発揮するが、HBOとの併用では創治癒が抑制される。

11. HBOの細胞性免疫能抑制作用

- ① ラットのアジュバント関節炎の改善作用 (Warrenら, 1976)
- ② 皮膚過敏反応におけるマクロファージを不活性化 (Hansbroughら, 1980)
- ③ 自己免疫したマウスでは細胞性免疫が抑制される (斉藤ら, 1991)
- ④ ビーグル犬では、長期HBO (2 ATA, 60 min/day, 70 days) で、PHAとCD4/8が低下し、免疫不全に陥るが、可逆的 (井上, 1996)
- ⑤ 臨床例では、長期HBO (2.0-2.4 ATA/day, 40回以上) で免疫能低下 (井上, 1996)



Oxidative killing



9才 男児
 血管吻合による下腿再接着術後
 血管吻合による下腿再接着術後

実践：患部経皮酸素分圧

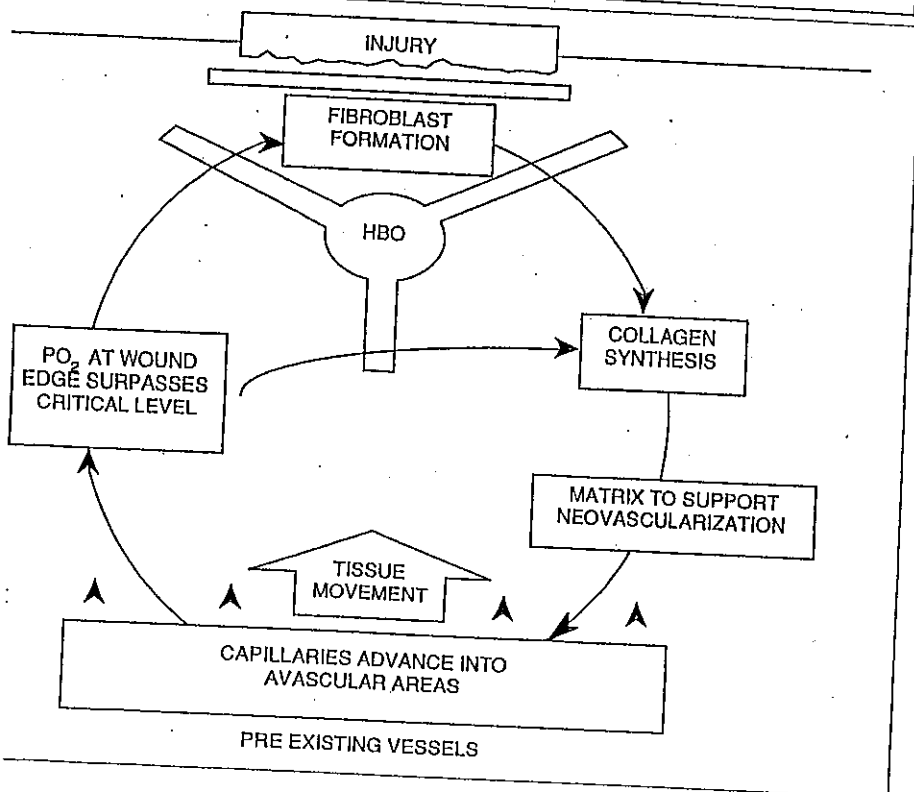
破線：健側（対照側）経皮酸素分

HBO

(PGE₁=Prostaglandine E1)

O₂ inharation
 at room

Room air



Benefits of HBO to ischemic and hypoxic wounds.
 HBO acts at the same points where hypoxia interferes with wound healing.