

●特集・高気圧酸素環境での生体现象

間歇的高気圧酸素暴露が代謝・内分泌 および骨髄・免疫能に及ぼす効果

井上 治***

HBOが代謝・内分泌や骨髄・免疫能に及ぼす効果をみるため、健常なビーグル犬3頭に、長期（6ヵ月）のHBO（2ATA, 60分, 140回）を行い、6週ごとに末梢血・血液生化学検査、凝固能、免疫能検査などの血液検査、および胸部レ線撮影や眼底鏡検査などを行った。

- a. PHAとCD4/8, リンパ球数をモニターとした細胞性免疫能は70以上のHBOで抑制され、1頭では免疫不全に陥ったが、HBOの中断で漸次、回復した。
- b. 免疫不全1頭では体重減少、貧血、低蛋白血症をきたしたが、標準値内に回復した。他の2頭では、体重減少や貧血および低蛋白血症はみられず、また3頭では肝・腎機能、血糖値、血清電解質、骨代謝機能、血液凝固能などはほぼ標準値内であり、活性酸素の指標である過酸化脂質や総コレステロール値の増加もみられなかった。
- c. 胸部レ線像では、肺線維症などはみられず、眼底所見でも動脈硬化性変化はみられなかった。

キーワード：高気圧酸素療法、ビーグル犬、血液生化学検査、免疫能、代謝・内分泌、血液凝固能

Effects of intermittent hyperbaric oxygenation on metabolic and endocrine functions, or haematopoietic and immune systems.

Osamu Inoue***

*Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, University of the Ryukyus

**Hyperbaric Medicine, Ryukyu University Hospital

To reveal the diverse effects of intermittent hyperbaric oxygenation (HBO) on metabolic and endocrine functions, or haematopoietic and immune systems, we conducted long-term HBO (2 ATA, 60 min./day, 140 times for 6 months) adopting three healthy young beagle dogs. Blood sampling and chest X-P were done every 6 weeks, and the data were compared to the standards of same growing beagles. Cellular immunity was depressed over 70 times of HBO in three dogs monitored by PHA and CD4/8. One dog suffered from immunodeficiency, but recovered in three months

after the cessation of HBO. Only in the immune deficient dog, anemia and low proteinemia with weight loss was observed. In three dogs, liver function by GOT, GPT, LDH, renal function by BUN, creatinine, blood sugar level, serum electrolyte balance, bone metabolism by Al-P, Ca, P and blood coagulation were all within standard limits. Also hyperoxide lipids and total cholesterol were within normal limits as exogenous superoxide indicators. Chest X-P revealed no fibrosis and ocular fundi were not artero-sclerotic.

Keywords :

Hyperbaric oxygenation
Beagle dogs
Blood chemistry tests
Immunity
Metabolism and endocrine
Blood coagulation

*琉球大学医学部整形外科

**琉球大学医学部高気圧治療部

はじめに

高気圧酸素の間の暴露 (Intermittent Hyperbaric Oxygenation, 以下, HBO) が代謝や内分泌, あるいは骨髄や免疫能に及ぼす生理的あるいは病的効果 (以下, 効果) を検討するため, われわれの行った動物実験, すなわち長期 (6 ヶ月) に及ぶ HBO が, ビーグル犬 3 頭に及ぼした効果を, おもに末梢血液像や血清生化学, 免疫能, 血液凝固能 (以下, 凝固能) などの血液検査から評価した。また臨床での HBO が, 代謝・内分泌疾患や免疫異常などに及ぼす治療効果や, その動物実験に関する文献をほぼ網羅し, われわれの実験結果に基づいて考察した。

成長期ビーグル犬における長期・HBO 実験

1. 目的

HBO は小児にも施行されるが, 成長期は未熟な組織が多く, 活性酸素の影響も受けやすいと考えられる。また血液の組成などが成長と共に生理的に変化する場合, HBO が生体に及ぼす効果をより明瞭にとらえることが可能である。そこで成長期が約 12 ヶ月で, 血液検査などの標準値が月齢ごとに得られているビーグル犬を用い, 6 ヶ月に及ぶ HBO が, 成長期後半の身体に及ぼす効果をおもに血液学的に検討した。

2. 方法

6 ヶ月齢のビーグル犬雌 3 頭 (5.9-6.0 kg) を用い, 臨床で汎用される HBO (2 絶対気圧, 以下 ATA。治療時間 60 分, 以下 60 分。加圧 10 分, 減圧 15 分, 1 日 1 回, 週 6 回, 140 回) を約 6 ヶ月間施行した。HBO が免疫能および血液性状や血液生化学などに及ぼし得る検査項目を網羅し, 実験開始時と HBO 35 回, 70 回, 105 回, 140 回の 5 ポイントで 40 ml ずつ採血した。すなわち #1: 細胞性免疫能の指標として, Phytohemagglutinin (PHA) によるリンパ球幼若化試験 (^3H チミジン取り込み能法。以下, PHA) を, また犬のモノクローナル抗体によるリンパ球表面マーカーを用いて, ヘルパー T 細胞・サプレッサー T 細胞比 (フローサイトメトリー法。以下, CD4/8) を SRL 機にて検査した。#2: 液性免疫能の指標として, 血清免疫グロブリン値 IgG, IgA, IgM を免疫電気泳動法で定量した。また血球検査では, #3: 貧血

や炎症などの指標として, 赤血球数とヘモグロビン値, 白血球数と分画, および赤沈 1 時間値を通常検査で行い, 白血球分画は検査技師が算出した。また血液生化学検査では, #4: 栄養状態や動脈硬化などの指標として, 血清総蛋白 (以下, 総蛋白), 血清アルブミン (以下, アルブミン), 血糖値, 総コレステロール, 過酸化脂質を, #5: 腎機能と電解質異常の指標として, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 血清電解質 (ナトリウム, カリ, クロール, カルシウム, リン) を, #6: 肝機能や筋原性酵素異常の指標として, 総ビリルビン, 血清 GOT, GPT, γ -GTP, LDH, アルカリフォスファターゼ (以下, アルフォス), CPK を通常検査室検査で行った。また #7: 凝固機能の指標として, 血小板数, プロトロンビン時間, PTT 時間, フィブリノーゲン値, FDP 値を通常検査で行ったが, 過酸化脂質は SRL 機にて検査した。#3~7 は成長期ビーグル犬の標準値 (ソフトサイエンス社) と比較したり。さらに血液検査以外に, 胸部レ線撮影や体重および直腸温測定を採血毎に行い, また眼底鏡検査を眼科医に依頼して HBO 70 回時と 140 回の終了時に施行した。

3. 結果

A. 体重, 肺, 眼底などに及ぼした影響

6 ヶ月間, HBO を施行された成長期ビーグル犬の体重増加を同系の標準値 (平均値) と比較した。実験開始時, 3 頭の体重は標準値より約 1 kg 軽量であったが, 免疫不全に陥らなかった 2 頭 (以下, 2 頭) では標準値の成長曲線とほぼ平行に成長した。一方, 免疫不全に陥った 1 頭 (以下, 免疫不全 1 頭) では HBO 35 回以降, 体重は激減したが, HBO の中止後 3 ヶ月で, 他の 2 頭の体重に追いついた (図 1)。胸部レ線像では, 6 ヶ月間の HBO にもかかわらず肺線維症などの肺合併症はみられなかった。眼底鏡検査では, 眼底動脈の動脈硬化あるいは高血圧症性変化は観察されなかった。直腸温では 2 頭および免疫不全 1 頭の 3 頭 (以下, 3 頭) において平均 39.1 度 C であり, 40 度 C 以上の発熱はみられなかった。

B. 採血の影響

各犬 (6 kg) における 40 ml の採血は人 (60 kg) では約 400 ml に相当し, 6 週毎に 5 回, 採血したが, 2 頭ではヘモグロビン値 (g/dl) はむしろ成長期ビーグル犬の標準値を上回った。一方, 免疫不

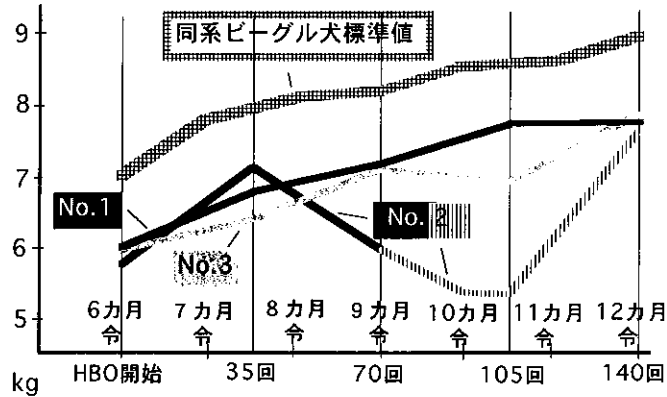


図1 間歇的高気圧酸素暴露 (HBO) 下における成長期ビーグル犬の体重増加

|||||||: 免疫不全時の HBO 中断 (図1-7)

2頭 (No.1, 3) では標準値の成長曲線とほぼ並行に体重が増加したが、免疫不全に陥った1頭 (No.2) では原虫感染による下痢を来し、体重が一時的、激減した。

全1頭では貧血を来したが、HBOの中止後3ヵ月で標準値の下限まで回復した (図2)。

C. 免疫能

PHAは、Tリンパ球が³Hチミジンを取り込む絶対値で評価することもあるが、リンパ球分裂促進因子なしでも多く取り込む場合もあり、そのbackgroundで除したstimulation index (S.I) で評価した。またビーグル犬のPHAはその正常範囲値が報告されていないため、HBOの開始前のS.I値を基準として、HBO中の各値を比較評価した。1頭 (No.2) では、HBO35回でPHAは著増し、またCD4/8は減少したが、70回でPHA、CD4/8共に著減し、免疫不全に陥った。すなわち腸管の原虫症 (*Isospora canis*) を合併して重症の下痢を来し、細菌性角膜潰瘍を併発した。HBOを中止し、補液を行い、抗原虫剤と抗生剤を投与したところ全身状態は数日で改善したが、体重と貧血の回復には3ヵ月を要し (図1, 2)、角膜混濁が残った。またHBOの中止後3ヵ月で、PHAは開始時の31%まで徐々に回復した。1頭 (No.1) では、PHAはHBO35回で減少し、またCD4/8はわずかに増加したが、HBO70回以上でPHA、CD4/8共に減少した。1頭 (No.3) では、PHAは増加し、またCD4/8は不変であったが、HBO70回以上でPHAは減少し、CD4/8も減少傾向を

示した (図3)。免疫グロブリン値もHBO開始時を基準としたが、3頭では、IgG 99-171%、IgA 100-106%、IgM 78-254%で、液性免疫能の低下はみられなかった。白血球数と分画はHBO開始時を基準とし、リンパ球数はビーグル犬における標準値と比較した。HBO35回では3頭共に白血球数は増加し、一過性の顆粒球症を来したが、以降は2頭では顆粒球は漸減した。免疫不全1頭ではPHAとCD4/8の低下に伴い、リンパ球数も著減し (185/mm³)、HBOの中止後も標準値以内に回復しなかった (図4)。

D. 総蛋白、血糖値、過酸化脂質など

成長期ビーグル犬における総蛋白 (g/dl) とアルブミン (g/dl) は、標準値では月齢と共に増加するが、HBOを6ヵ月間行った2頭でも同様に増加する傾向がみられた。一方、免疫不全1頭では総蛋白とアルブミンは標準値以下に低下し、総蛋白はHBOの中断後も標準値内に回復しなかった (図5)。成長期ビーグル犬における血糖値 (mg/dl) の標準値は月齢に関係なく84-114 (以下、最低値-最高値) の範囲であった。2頭ではそれぞれ開始時71と99、HBO時78-108と69-112で、また免疫不全1頭では開始時98、HBO~中止71-90で、いずれも異常な低血糖や高血糖はみられなかった。同様に総コレステロール値 (mg/dl) の標準値は月

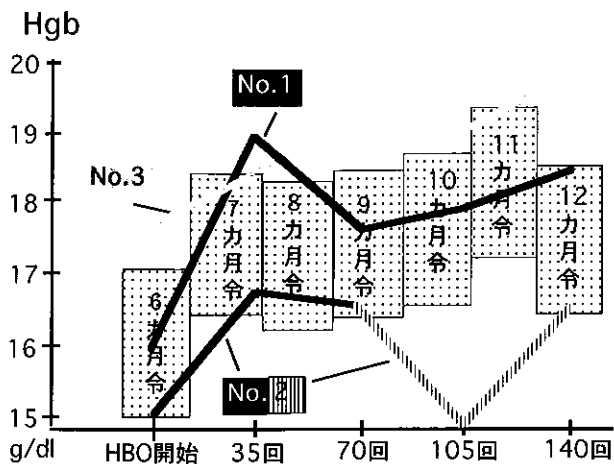


図2 HBO下のヘモグロビン値 (Hgb)

□□□□: 月齢における標準値 (図2, 5, 6, 7)

6週毎に40ml採血したが、2頭(No.1, 3)ではHgbはむしろ標準値を上回った。免疫不全1頭(No.2)では栄養状態が不良となり貧血を来したが、HBOの中断により漸次、回復した。

齢による増減はなく131-232で、2頭ではそれぞれ開始時176と113, HBO時132-147と148-161で、終了時にも高コレステロール血症はみられなかった。免疫不全1頭では開始時152, HBO~中止167-202で、正常範囲であった。ビーグル犬における過酸化脂質 (mg/dl) の標準値は検索できなかったが、人のSRL(検査)における正常値は2-6で、2頭では開始時3.9と3.8, HBO時4.5-4.7と4.7-5.9で、免疫不全1頭では開始時4.9, HBO~中止4.3-5.4で、いずれも人の標準値と比べ過酸化脂質の高値はみられなかった(表1)。

E. 腎機能と電解質

BUN (mg/dl) とクレアチニン (mg/dl) における成長期ビーグル犬の標準値は、月齢に伴う生理的増加がみられ、2頭ではほぼ標準値内の増加がみられたが、HBO終了時に内1頭でBUNの高値(25)がみられ、2頭でクレアチニンの高値(1.02, 0.98)がみられた。一方、免疫不全1頭ではBUNとクレアチニンの低下がみられ、とくにクレアチニンは免疫能の回復時にも標準値を下回った(図6)。成長期ビーグル犬の尿酸値 (mg/dl) の標準値は月齢に関係なく0.36-0.78の範囲で、2頭では開始時0.6と0.3, HBO時0.5-0.6と

0.3-0.6で、免疫不全1頭では開始時0.5, HBO~中止0.3-0.5であり、いずれも高尿酸血症はみられなかった。血清電解質 (mE/L) では、ナトリウムの標準値は144-151で、3頭のHBO時では最小値141, 最大値153であり、またカリウムの標準値は4.0-5.4で、3頭のHBO時では3.7-4.9, クロールの標準値は107-116で、3頭のHBO時では102-109で、いずれも電解質異常はみられなかった(表2)。

F. 肝・筋・骨などの逸脱酵素

成長期ビーグル犬における逸脱酵素の標準値、および3頭のHBO時における最小値と最大値は、それぞれ総ビリルビン (mg/dl) 0-0.16 (以下, 標準値) と0-0 (以下, HBO時), GOT (IU) 11-25と27-41, GPT (IU) 16-43と25-131, アルフォス (IU) 98-327と100-2381, LDH (IU) 32-121と163-480, γ -GTP (IU) 2.1-2.2と3-10, CPK (IU) 43-219と115-766で、血清GOT, GPT, γ GTPから軽度の肝機能障害が惹起された可能性があったが、CPKやLDHは採血時の体動などにより非特異的に高値となった(表3)。

G. 骨代謝

アルフォスと血清リンの標準値では月齢に伴う

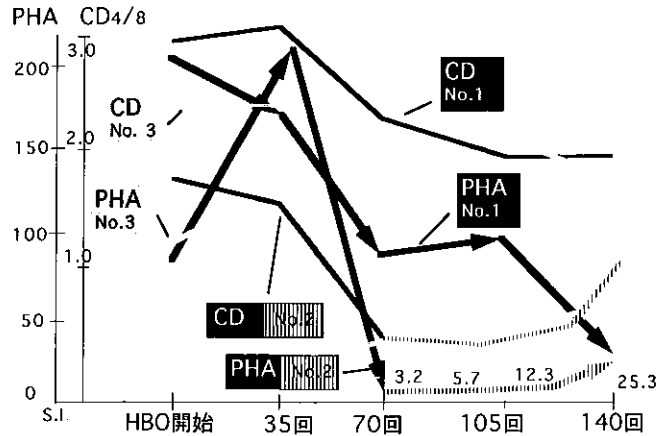


図3 HBO下の細胞性免疫能

→ PHA
(S.I: stimulation index)
— CD_{4/8}

1頭 (No.2) では、HBO 35回でPHAは著増し、またCD_{4/8}は減少したが、70回でPHA、CD_{4/8}共に著減し、免疫不全に陥り、HBOの中断により徐々に回復した。他の2頭 (No.1, 3) ではPHA、CD_{4/8}はHBO 35回でわずかに増加あるいは減少し、その後は漸減した。

生理的減少がみられた。3頭ではアルフォスはいずれも標準値と同様に漸減したが、1頭のみ (No. 3) HBO中、標準値よりやや高値であった。一方、血清リン値は3頭共に漸減したがHBO中、標準値より低値であった。血清カルシウム (mE/L) の標準値は9.7-11.4で、加齢によりわずかに漸減したが、3頭では一過性の高値がみられ、HBOの終了時にも高値がみられた (図7)。

H. 凝固能などへの影響

ビーグル犬の凝固能検査の標準値、および3頭の開始時とHBO時における最小値と最大値は、それぞれ血小板数 ($\times 10^3$) 1.9-35.8 (以下、標準値) と10.6-39.9 (以下、HBO時)、PT時間 (秒) 5.2-9.2と6.0-9.7、PTT時間 (秒) 14.0-17.8と12.0-14.0、フィブリノーゲン (mg/dl) 166-332と182-547で、いずれもほぼ正常範囲値であり、凝固能の低下や亢進はみられなかった。またFDP (mg/dl) の標準値はなく、開始時3-6で、HBO時2-8から正常範囲としたが、血管内凝固症候群、すなわち線溶系の異常亢進を示唆するFDP高値、フィブリノーゲンの低値、血小板減少など

はみられなかった。赤沈値 (mm/hr) もビーグル犬では標準値が得られなかったが、免疫不全1頭を含む3頭共に開始時から0-1、HBO時0-2で、赤沈値の亢進は経過中にはみられなかった (表4)。

考 察

ここでは高気圧酸素環境での生体現象をみるためHBOが数日から数カ月の期間に、代謝・内分泌や免疫能などに及ぼす累積的效果を検討したが、短時間の気圧変化や高酸素分圧に起因する一過性の生体現象とは区別し、また飽和潜水における超高気圧環境が生体に及ぼす効果も除外した。また基礎および臨床に関する最近までの文献を検索したが、旧ソ連の文献は一部入手不能で、また抄録などでHBOの方法が明記されていない文献は割愛した。Bean & Johnson (1954) は、HBOが複数の内分泌腺に及ぼす効果を検討し、HBOは副腎の肥大、胸腺の萎縮、甲状腺の肥大などを来すが、これらは交感神経の興奮による非特異的反応と考えた²⁾。またEdstromら (1961) はラットに

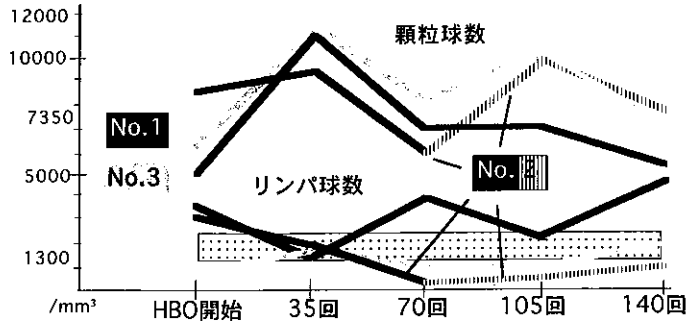


図4 HBO下の顆粒球数とリンパ球数

顆粒球数平均値 7350/mm³

.....: リンパ球数の標準値 (平均値 1300/mm³, SD0.52×10³/mm³, 5カ月齢以上)

HBO 35回で、一過性の顆粒球症を来したが、免疫不全1頭(No. 2)ではリンパ球数は185/mm³まで著明に減少し、HBOの中断後も標準値以内に回復しなかった。

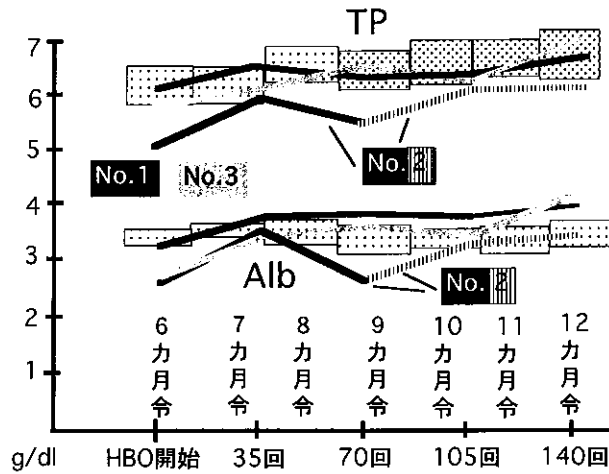


図5 HBO下の血清総蛋白 (TP) とアルブミン値 (Alb)

2頭(No.1, 3)では、TPとAlbは漸増し、Albはむしろ標準値を上回ったが、免疫不全1頭(No.2)ではTPとAlb共に低下し、TPはHBO中断後も標準値内に回復しなかった。

HBO(6 ATA, 底時間7-10分, 4ないし8週間)を行い、星状神経節と副腎髄質の肥大、胸腺重量の減少などは交感神経のストレス反応と考えたが、甲状腺の肥大はHBOの特異的の反応と考えた³⁾。近年、HBOによる免疫抑制作用が動物実験で明らかにされ⁴⁾⁻⁶⁾、また糖尿病における血糖降下作用も観察されるなど⁷⁾、HBOが単に非特異的

に作用するとは考えられなくなっている。またHBOは、造血組織でのエリスロポエチンの産生を抑制するが、急性失血に対しては造血能を賦活化することも報告されており⁸⁾、同じ組織に対しても正常な状態に及ぼす効果と病的状態での効果が異なる場合もある。したがって臨床における代謝・内分泌疾患、あるいは免疫疾患に対するHBO

表1 HBO下の血糖値, 総コレステロール
および過酸化脂質

* 過酸化脂質は人の標準値 (SRL)

血糖値と総コレステロールは3頭 (免疫不全1頭を含む) 共に, ほぼ標準値内の増減であった。犬の過酸化脂質は開始時と比べやや増加する傾向がみられたが, 人における正常値内であった。

標準外値		血糖値	総コレステロール	過酸化脂質
標準値		84 }	131 }	2 }
		114	232	6
No. 1	開始時	71	176	3.9
	HBO 140回	78 }	132 }	4.5 }
		108	147	4.7
No. 2	開始時	98	152	4.9
	HBO 70回	71 }	167 }	4.3 }
		90	202	5.4
No. 3	開始時	99	113	3.8
	HBO 140回	69 }	148 }	4.7 }
		112	161	5.9
		mg/dl	mg/dl	mg/dl

の適応を検討した内外の文献, およびわれわれの動物実験を含む基礎的研究を系統別に考察した。

1. 代謝・内分泌

1) 糖・脂質代謝

①糖代謝: HBOの糖尿病における耐糖能改善作用?

HBOが糖尿病動物に及ぼす効果の報告はみられないが, われわれの健常ビーグル犬に対する6ヵ月間のHBOは, 免疫不全で栄養状態が低下した1頭を含めて, 血糖値に全く影響を及ぼさなかった(表1)。臨床では, 押田ら(1988)は, HBO(2ATA, 75分, 1回)施行中, 健常者では血糖値は不変で, コントロール不良の糖尿病患者では血糖値が低下することを報告したが, インシュリンが減量できた症例はなかった⁷⁾。一方, Kakhnovskyら(1981)は, インシュリン依存型の糖尿病70

人にHBOを継続したところ, 40%(4-32単位)のインシュリンが減量できたと報告した⁹⁾。またJain(1990)は, 健常人で, HBO下では血糖値が低下することを観察し, また糖尿病患者では, HBOを他の治療目的に行う場合, 耐糖能が改善されてインシュリン量が減少するため低血糖発作に注意を要するとしている¹⁰⁾。むしろ糖尿病に対するHBOの適応は, 糖尿病の合併症である難治性潰瘍や神経障害, あるいは網膜症にHBOは有効であるとの報告があり¹¹⁾⁻¹³⁾, その治療効果は高酸素分圧による組織修復能や抗感染性の亢進に起因すると考えられるが, 耐糖能の改善による直接的治療効果も示唆される。今後, 糖尿病動物を用いた基礎的実験と, さらなる臨床的評価が必要であろう。

②脂質代謝: HBOによる過酸化脂質などを指標とした活性酸素障害?

HBOによる外因性活性酸素は, 不飽和脂肪酸を酸化して, 過酸化脂質とするが, 同時に脂質ラジカルを生成し, 連鎖過酸化反応から過酸化脂質が蓄積されるとされている¹⁴⁾。物部ら(1990)は, HBO(3ATA, 2時間, 7回)を8人に行い, 外因性活性酸素が及ぼす効果を過酸化脂質と遊離脂肪酸などで評価したが, 全身性の酸化ストレスとはならないと結論した¹⁵⁾。われわれの6ヵ月に及ぶHBOの動物実験でも, 過酸化脂質ならびに総コレステロール値は正常範囲を保ち, また眼底血管の動脈硬化性変化も認めず, 現在2年を経過しているが, ビーグル犬は体格・栄養状態共に良好で, 血液生化学検査や胸部レ線像の異常もみられない。しかし長期間・大量の活性酸素に暴露された場合, 悪性新生物の発生や寿命の短縮などの可能性も看過できない。

2) 副腎機能

①副腎皮質・糖質コルチコイド: HBOによる内因性ステロイドの分泌促進作用?

BeanとJohnson(1954)は, ラットに40kg/cm²(40ATA)までのHBOを3-9分, 1日5回までを2日~4週間行い, 副腎皮質の大きさと重量の増加をみとめ, 組織学的にも束状層の肥厚と細胞の肥大を来したことから高酸素分圧による非特異的アドレナリン反応と考えた²⁾。一方, 中田ら(1974)はラットに2ATA, 100% O₂, 90分, 26日間の酸素暴露を行ったところ, 副腎重量が増加

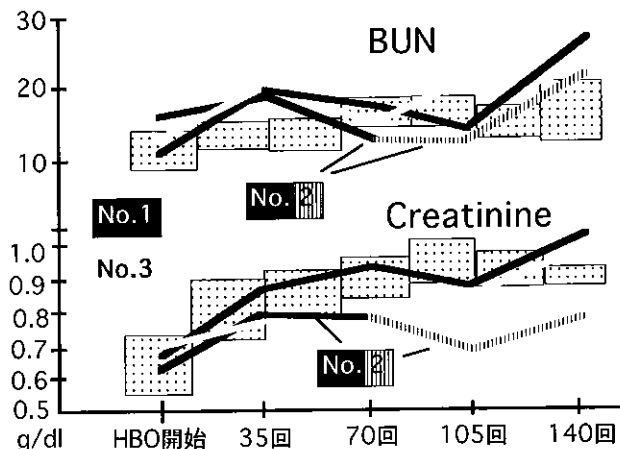


図6 HBO下の尿素窒素(BUN)とクレアチニン(Creatinine) 2頭(No.1, 3)のBUN, Creatinineでは標準値内の月齢に伴う生理的増加がみられたが, HBO 140回でCreatinineはやや高値となり, 内1頭(No.1)ではBUNは25mg/dlに増加した。免疫不全1頭(No.2)はBUNとCreatinineの低下がみられ, Creatinineは免疫能の回復時にも標準値を下回った。

し, コルチコステロンも増加したが, アンジオテンシンIIの増加や鉱質コルチコイドの過分泌徴候すなわち低K血症, 高血圧などはみられなかったことから, HBOによる糖質コルチコイドのみの特異的分泌亢進作用と考えた¹⁶⁾。また Saitoら(1977)は, ラットにHBO(2 ATA, 35% O₂, 90分, 26日)を行い, 副腎皮質でのI¹³¹の取り込みの亢進を認め, また副腎皮質機能不全症の5例においてステロイドの減量に有用であった¹⁷⁾。太田ら(1974)は慢性関節リウマチ(以下, RA)などの6例にHBO(1.7ATA, 50分, 週3~6回)を行い, 5例に3週~4ヵ月でステロイド離脱に成功した¹⁸⁾。一方, 鎌田(1985)は, RA7例にHBO(2 ATA, 60分, 2週間)を行い, 関節白血球や関節液中のSuperoxide dismutase(以下, SOD)が有意に増加し, 赤沈やLansbury指数が全例で改善したことから, SODの増加がRAに対する抗炎症作用として関与していると考えた¹⁹⁾。また Warrenらは, ラットのアジュバント関節炎に対しHBO(2 ATA, 6時間, 16-17日)を行い, 症状が軽減したことからHBOの免疫抑制効果を考えた²⁰⁾。われわれの動物実験では, 細胞性免疫能が低下したことから, おそらくHBOは副腎皮質機能

を亢進すると共に, 免疫抑制剤としてもRAなどの症状緩解に関与していることが考えられた。

②副腎皮質・鉱質コルチコイド: HBOによるレニン・アンジオテンシン系とプロスタグランジンE₂を介する抗利尿あるいは利尿作用?

Walkerら(1980)は, 犬の実験で, HBO(1.4 ATA, 2 ATA)の高酸素分圧状態において, 尿中のprostaglandin E₂(以下, PGE₂)が低下し, 抗利尿ホルモン(以下, ADH)が相対的に増加し, 抗利尿に傾くことを報告した²¹⁾。有川ら(1995)は, 臨床で, HBO(2.5ATA, 60分)前後の利尿・抗利尿ホルモン動態を検討した。すなわち健康者では, ヒト心房性ポリペプチド(以下, HANP)は抑制され抗利尿側へ, ADHは低下し利尿側へ変動し, レニン活性, アルドステロンは不変であったが, イレウス症例では, HANP, ADH, レニン活性のすべてが利尿側へ変動した²²⁾。これらの報告は1回のHBOの効果のみをみたものであるが, 体液が貯留した病的状態に対するHBOの即時的効果として注目される。

③副腎髄質: HBOのアドレナリンとノルアドレナリン(以下, ノルアド)を介する交感神経賦活作用?

表2 HBO 下の尿酸値と血清電解質

尿酸値および電解質の標準値は月齢により変動しないが、3頭(免疫不全1頭を含む)ではいずれもほぼ標準値内であった。

標準外値		尿酸	ナトリウム	カリウム	クロール
	標準値	0.36 }	144 }	4.0 }	107 }
		0.78	151	5.4	116
No. 1	開始時	0.6	147	5.0	106
	HBO 140回	0.5 }	147 }	4.0 }	102 }
		0.6	153	4.4	108
No. 2	開始時	0.5	147	4.9	115
	HBO 70回	0.3 }	141 }	3.7 }	103 }
		0.5	152	4.4	109
No. 3	開始時	0.3	145	4.3	107
	HBO 140回	0.3 }	147 }	4.0 }	106 }
		0.6	151	4.7	107

g/dl mEq/L mEq/L mEq/L

Haleら(1973)は、大気圧での酸素環境(15-100%)における尿中カテコールアミンを測定し、酸素分圧が低い場合、アドレナリンは血管拡張作用、ノルアドレナリンは血管収縮作用を有し、酸素分圧が高い場合には共に血管を収縮することを報告した²³⁾。Nakadaら(1984)は高血圧自然発症ラットにHBO(2 ATA, 30-35% O₂, 90分, 7週間)を行うと、アドレナリンとノルアドレナリンが共に増加することからHBOは高血圧の増悪因子と考えた²⁴⁾。われわれの動物実験では35回のHBOで、顆粒球分画が増加し、交感神経優位となったが、長期には正常化することから、HBOによる一過性のストレス反応と考えられた。

3) 甲状腺機能: HBOの甲状腺中毒症改善作用?

Edstromら(1962)はHBO(6 ATA, 7-10分, 4ないし8週)で、ラットの甲状腺重量が増加したことから、HBOの甲状腺に対する特異的作用と考えた³⁾。Sjostrand(1964)は、ラットにHBO(6 ATA, 10分, 4-5日)を行い、甲状腺重量は減少したがI¹³¹の取り込みが増加したことからHBOによる特異的反応と考えた²⁵⁾。HBOの甲状

腺疾患に対する治療効果では、旧ソ連からの文献の引用がみられたが、未知のことが多い。

4) 性腺機能: 男性ホルモンに及ぼす効果?

中田ら(1986)は、ラットにHBO(2-3 ATA, 90分, 58回)を行ったが、血中テストステロン濃度は不変であり、辜丸の組織像にも変化はみられなかったと報告した²⁶⁾。一方、放射線暴露や化学療法により不妊になることもあるが、長期・大量の活性酸素の暴露は、胎児への催奇性と共に性腺機能が抑制される可能性も否定できない。

5) 骨格筋代謝: 運動後の乳酸除去作用?

Beanら(1932)は、犬にHBO(5 ATA, 20分, 1回)を行ったが、血中の乳酸値はむしろ増加したことから、酸素中毒により組織呼吸が抑制されるためと考えた²⁷⁾。Nelsonら(1993)は、HBO(2.4 ATA, 90分, 40回)によるウサギの骨格筋における代謝酵素の活性を調べ、姿勢維持に関与する腓腹筋では α -glycerophosphateとcitrate synthase活性がそれぞれ50%, 36%増加したことから、スポーツ外傷などの後療法としてHBOの有用性を考えた²⁸⁾。また石井ら(1995)は、HBO(1.3ないし2 ATA, 45分, 1回)を行うと、運動

表3 HBO下における肝などの逸脱酵素

: 標準値より軽度高値

: 標準値よりかなり高値

アルカリフォスファターゼ (Alp) を除いて肝・筋などの逸脱酵素の標準値では月齢による生理的増減はみられなかった (図7参照)。血清 GOT, GPT, γ GTP の軽度増加から肝機能障害が考えられたが, LDH や CPK における高値は非特異的であった。

		T.B	GOT	GPT	ALP	LDH	γ -GTP	CPK
HBO	標準値	0 }	15 }	11 }	98 }	46 }	1.4 }	43 }
		0.16	25	21	327	153	2.8	219
No. 1	0回	0	33	24	269	820	4	333
	35回	0	29	64	231	253	4	197
	70回	0	35	90	169	221	4	127
	105回	0	34	131	124	258	4	217
	140回	0	41	69	105	393	4	129
No. 2	0回	0	38	24	278	350	3	379
	35回	0	33	31	224	362	4	226
	70回	0	28	47	191	480	3	298
		0	33	25	100	458	4	242
		0	29	29	145	288	4	180
No. 3	0回	0	61	32	281	279	10	1385
	35回	0	32	25	238	260	4	176
	70回	0	33	30	207	274	4	192
	105回	0	27	29	217	163	4	115
	140回	0	51	33	182	352	4	766
		mg/dl	I.U	I.U	I.U	I.U	I.U	I.U

後の血中乳酸値は低下したが, 2 ATA よりも1.3 ATAの方が乳酸除去率が大きであったことから過剰な活性酸素による酵素活性の低下を考えた²⁹⁾。われわれの実験では骨格筋の代謝活性の指標としてCPK (Creatinine phosphokinase) を測定したが, HBOに起因すると考えられる増減はみられず, 採血時に暴れた場合のみ著明に増加した (表3)。したがってHBOの骨格筋に対する効果は運動負荷した場合でも軽度のようなのである。

2. 骨格・免疫能

1) 骨髄

①赤血球: 貧血改善作用?

エリスロポエチンは, 90%以上が腎で産生され

る造血ホルモンであるが, 低酸素状態で多く分泌され, また高酸素状態では分泌が抑制されることが知られている。Voitkevichら (1975) は, ウサギの実験で, HBO (2 ATA, 5時間, 1回) を行うと, エリスロポエチンは血液, 腎から消失し, エリスロポエチン抑制因子は24時間後も検出されたことを報告した³⁰⁾。PierreとLinman (1964) は, マウスに, HBO (4 ATA, 空気, 7日) を行ったところ, エリスロポエチンは血中から消失したが, 骨髄造血は投与したエリスロポエチンに反応した³¹⁾。Jain (1990) は, 赤血球数は低酸素状態に反応して増加するが, 数日を要することから, 臨床のHBOでは間歇的に行われるので赤血球の減少

表4 HBO下の血液凝固能など

血小板数および外因・内因性凝固能はほぼ正常範囲内であり、フィブリノーゲンやFDPから線溶系の亢進もみられなかった。赤沈値も終始、亢進はみられなかった。

標準外値		血小板	PT時間	PTT時間	フィブリノーゲン	FDP	赤沈
標準値		21.9 ↓ 35.8	5.2 ↓ 9.2	14.0 ↓ 17.8	166 ↓ 332	/	/
No. 1	開始時	32.4	6.0	12.5	162	3	1
	HBO 140回	14.3 ↓ 26.3	6.1	12.0	182 ↓ 258	2 ↓ 3	0 ↓ 1
No. 2	開始時	40.7	6.6	13.1	138	3	2
	HBO 70回	10.6 ↓ 39.9	6.0	12.5 ↓ 14.0	199 ↓ 458	3 ↓ 8	1 ↓ 2
No. 3	開始時	12.3	6.3	12.7	241	6	0.5
	HBO 140回	21.2 ↓ 30.4	6.0 ↓ 9.7	12.6	195 ↓ 547	3	0 ↓ 0.5
		/mm ³	sec	sec	mg/dl	mg/dl	mm/hr

は通常、来さない」と述べている¹¹⁾。一方、Barkoviraら(1976)は、ラットを体重の2.8%を脱血し、HBO(2 ATA, 40分)を行うと、血中のエリスロポエチン濃度が増加し、骨髄造血が促進されることを報告した⁹⁾。われわれの動物実験でも、6週・間隔で採血を40mlずつ行い、約6kgの犬では人における400mlの採血に相当したが、免疫不全1頭を除いて、貧血を来すことなく、Hgb値は正常値の上限を維持した(図2)。

2) 免疫能

①細胞性免疫能：T細胞の賦活化?と抑制作用

HBOが免疫能に及ぼす効果に関する報告は少なく、実験により結果が異なるようである。De Graeveら(1976)は、モルモットにHBO(2 ATA, 5時間, 30日)を行ったところ、エストロジェンで萎縮させた胸腺においてT細胞の増殖が促進された³²⁾。一方、Warrenら(1979)は、ラットのアジュバント関節炎に、HBO(2 ATA, 6時間, 17日)を行い、関節炎などの改善が得られ、HBOによる免疫能の抑制効果が見られた²⁰⁾。Hansbroughら(1980)は、マウスにHBO(2.5ATA,

5時間, 4日)を行い、皮膚過敏反応による細胞性免疫能検査(DNFB)が著明に低下し、リンパ節におけるDNA合成が低下したことから、組織中の酸素分圧の増加が、マクロファージを不活性化し、細胞性免疫能を低下させる機序を考えた⁴⁵⁾。マウスの10-20%が肺浸潤などで死亡したことから、HBOは人に適応されないと考えた。またSaitoら(1991)は、自己免疫したマウスにHBO(2.5ATA, 1時間, 5~7日, 2ヵ月)を行い、細胞性免疫反応が抑制されることをin vitroあるいはin vivo証明した⁴⁾。われわれは、ラットなどより大型で、活性酸素に対する感受性がより人に近いと考えられる犬を用い、臨床で汎用されるHBO(2 ATA, 60分, 週6日)を長期に行った。ちなみにPHAはリンパ球が抗原刺激で幼若化する機能をみるもので、また犬のモノクローナル抗体を用いたCD4/8は、免疫能を高めるヘルパーT細胞と免疫能を抑制するサプレッサーT細胞の比率をみるものであるが、2つの性格を異にする免疫能検査において、HBO 70回以上で、細胞性免疫能が抑制され、また1頭では、日和見感染を合併

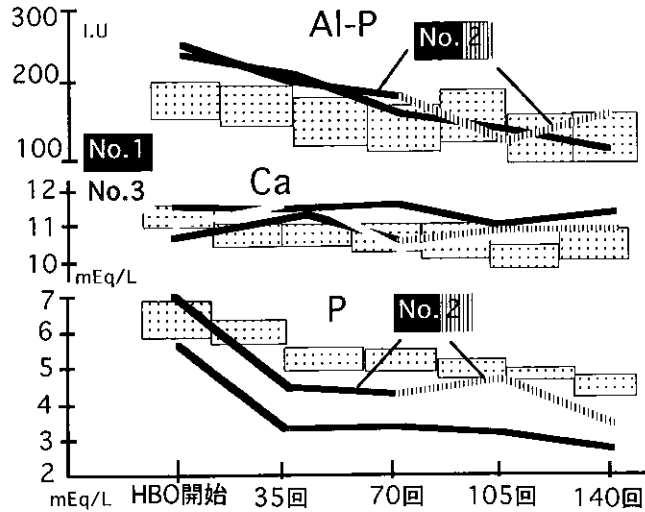


図7 HBO 下のアルカリホスファターゼ (Alp) と血清リン (P), 血清カルシウム (Ca)

Alp と P は成長期間中、3 頭共に (免疫不全 1 頭を含む) 加齢により漸減する傾向がみられたが、P では標準値を下回った。Ca の標準値はわずかに漸減したが、3 頭では一過性の高値がみられた。

し、免疫不全症状が明らかとなった (図 3)⁶⁾。臨床では、Feldmeier ら (1987) は、健康な成人 9 人に、HBO (2.35ATA, 60分, 20回) を行ったが、免疫能に異常を認めなかった³³⁾。また Jain (1990) は、2.5気圧以上では免疫能が抑制されることから、感染症には HBO を 2.5ATA で行うことを推奨しているが、その根拠を明らかにしていない¹⁰⁾。われわれは長期に HBO (2 ATA, 60分, 平均 41回) を行った 15 例中 5 例に、PHA を指標とした細胞性免疫能の低下を認め、個人差はあるが、2 ATA でもおよそ 40 回以上の HBO では免疫能の低下を来し得ることが推察された⁹⁾。

②液性免疫能：免疫グロブリンに及ぼす効果？

齊藤ら (1991) は、SLE マウスに HBO を 2 ヶ月間施行した際、細胞性免疫能は抑制されたが、液性免疫能である免疫グロブリンや抗核抗体などの減少はみられなかったことから、実験期間が短いためと考えた⁴⁾。われわれの動物実験では、6 ヶ月に及ぶ長期の HBO を施行したが、IgG, IgA, IgM などの液性免疫能の指標は、細胞性免疫不全時においても減少せず、また臨床で、長期に HBO を行った 15 例でも免疫グロブリンの低下はみられ

なかったことから、液性免疫能は HBO により影響をうけ難いことが考えられた⁹⁾。

3. 血液凝固能

山見ら (1996) は健康人に HBO (2.8ATA, 70分, 1回) を行い、加圧後および HBO 直後に線溶活性の亢進を認めたが、3 時間後には HBO 前の値に戻ったことから、HBO の血栓症への応用を示唆した³⁴⁾。われわれの動物実験ではプラスミノーゲン活性酵素などの測定は行わなかったが、免疫不全に陥った 1 頭においても血管内凝固症候群などの重篤な線溶系の異常は観察されなかった。

まとめ

1) ビーグル犬 3 頭に、6 ヶ月に及ぶ長期の間歇的高気圧酸素暴露 (HBO) が生体に及ぼす様々な効果を、おもに臨床で汎用される末梢血液像、血液生化学、免疫能検査、凝固能検査などから観察した。HBO における重要な効果は免疫能が低下することで、また採血による骨髓造血の促進、非特異的白血球増多、異化の亢進などが軽度に見られたが、免疫不全以外には重篤な副作用はみられなかった。

2) 代謝・内分泌疾患に対する HBO の及ぼす効果に関する文献と、われわれの動物実験の結果から、代謝・内分泌および免疫疾患に対する HBO の適応を総括した。

①血糖値は HBO 施行中に低下し、また HBO の継続で、インスリンの減量が得られた報告もあるが、基礎的研究が欠如している。

②副腎皮質は HBO により非特異的あるいは特異的に肥大して糖質コルチコイドを増加し、また臨床でも副腎皮質不全などに対する治療効果が報告されているが、さらなる研究成果が待たれる。

③HBO における副腎皮質の鉱質コルチコイドやレニン・アンジオテンシン系は、抗利尿に傾くが、体液の貯留例には利尿作用を及ぼすとの報告もある。

④副腎髄質に及ぼす HBO の効果は非特異的ストレス作用と考えられる。

⑤甲状腺や性腺、あるいは凝固能に及ぼす HBO の効果は、文献も少なく、不明なことが多い。

⑥骨格筋代謝は、高圧の HBO でむしろ抑制される場合もある。

⑦健全な骨髄造血能は、HBO により抑制されるが、急性失血では造血能が促進される可能性がある。

⑧HBO の免疫抑制作用に関する文献は少ないが、われわれの実験からも実証され、臨床応用への研究成果が待望される。

【参 考 文 献】

- 1) 実験動物の生物学的特性データ。監修：田嶋嘉雄。ソフトサイエンス社。東京。p96-177。1989
- 2) J. W. Bean and P. C. Johnson: Adrenocortical response to single and repeated exposure to oxygen at high pressure. *Am J Physiol* 179: 410-414, 1954
- 3) J. E. Edstrom and H. Rockert. The effect of oxygen at high pressure on the histology of the central nervous system and sympathetic and endocrine cells. *Acta Physiol. scand.* 55: 255-263, 1962
- 4) K. Saito, Y. Tanaka, T. Ota, S. Eto, U. Yamashita: Suppressive effect of hyperbaric oxygenation on immune responses of normal and autoimmune mice. *Clin. exp. Immunol.* 86: 322-327, 1991
- 5) J. F. Hansbrough, J. G. Piacentine, B. S. Eiseman. Immunosuppression by hyperbaric oxygen. *Surgery.* 87(6): 662-667, 1980
- 6) 井上治, 新垣宜貞, 半澤浩明, 茨木邦夫, 佐藤良也。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。日高気学会誌。31(2): 119-128, 1996
- 7) 押田芳治, 佐藤祐造, 井口昭久, 植村和正, 岡田節郎, 坂本信夫, 高橋英世, 榊原欣作。高気圧酸素環境下における糖尿病患者の内分泌・代謝変動に関する研究。糖尿病。31(2): 109-115, 1988
- 8) E. N. Barkova and A. V. Petrov. The effect of oxygen barotherapy on erythropoiesis in the recuperative period following hemorrhagic collapse. *Biull Eksp Biol Med.* 81: 156-158, 1976
- 9) I. M. Kakhnovsky, T. D. Bolshakova, M. Y. Khodas, E. P. Gild. On the mechanism of sugar content lowering effect of hyperbaric oxygenation in patients with diabetes mellitus. *HBO Review* 3: 216-217, 1981
- 10) K. K. Jain: Textbook of hyperbaric medicine. Hyperbaric oxygenation and endocrinology. p333-334, Hogrefe & Huber Publishers. Toronto. 1990
- 11) 野間興二, 広瀬憲文, 石川勝憲, 大村一郎, 中田将風, 福島美歳, 五阿称勝稜。糖尿病性神経障害に対する高気圧酸素療法。臨床内分泌と代謝。8(1): 153-156, 1991
- 12) 杉本忠夫。糖尿病性足病変 diabetic foot の臨床的研究。糖尿病。33: 641-645, 1990
- 13) E. Sindlerova. Diabetic retinopathy and its treatment with hyperbaroxia. *Cs. Oftal.* 34(4): 289-295, 1978
- 14) 二本鋭雄。フリーラジカルと過酸化反応。肝胆腫 16(2): 183-190, 1988
- 15) 物部容子, 近藤正得, 岩藤晋, 八塚秀彦, 塩飽善友, 小坂二度見。好中球活性酸素産生, 血清過酸化脂質および遊離脂肪酸におよぼす高気圧酸素治療の影響。日高圧医誌。25(2): 75-81, 1990
- 16) 中田瑛浩, 服部義博, 百瀬剛一, 館野之男, 樋口道雄, 齊藤春雄, 太田幸吉, 三枝俊夫。高気圧酸素の副腎機能亢進作用に関する研究。第1報 高気圧酸素のラット副腎皮質に与える影響。日高圧医誌。9: 9-13, 1974
- 17) H. Saito, K. Ota, T. Saegusa, M. Chikenji, T. Nakada, Y. Hattori, Y. Tateno. Increased adrenocortical function in man and rat following hyperbaric oxygen treatment. In: Smith G(ed) Proceedings of the 6th international congress on hyperbaric medicine. University of Aberdeen Press, Aberdeen, pp159-163, 1977
- 18) 太田幸吉, 三枝俊夫, 齊藤春雄, 中田瑛浩, 服部義博, 百瀬剛一, 館野之男, 樋口道雄。高気圧酸素

- の副腎皮質機能亢進作用に関する研究. 第2報
副腎皮質機能不全患者に対する高圧酸素療法の臨
床経験. 日高圧医誌, 9:14-18, 1974
- 19) 鎌田俊之. 慢性関節リウマチ患者における Super-oxide Dismutase および高気圧酸素療法に関する研究. 日整会誌, 59(1):17-26, 1985
 - 20) J. Warren, M. R. Sacksteder, C. A. Thuning
Thetapeutic effect of prolonged hyperbaric oxygen in adjuvant arthritis of the rat. *Arthritis and Rheumatism*. 22(4):334-339, 1979
 - 21) B. R. Walker, A. A. Attallah, J. B. Lee, S. K. Hong, B. K. Mookerjee, L. Share, J. A. Krasney. Antidiuresis and inhibition of PGE₂ excretion by hyperoxia in the conscious dog. *Undersea Biomedical Research*. 7(2):113-126, 1980
 - 22) 有川和宏, 久保博明, 平川亘, 平明. 高気圧酸素治療下での利尿・抗利尿ホルモンの動態 —特にイレウス著効例について—. 日高圧医誌, 30(2):93-99, 1995
 - 23) H. B. Hale, E. W. Williams, J. P. Ellis. Human endocrine-metabolic responses to graded oxygen pressures. *Aerospace Medicine* · January, 33-36, 1973
 - 24) T. Nakada, H. Koike, T. Katayama. Increased adrenal epinephrine and norepinephrine in spontaneously hypertensive rats treated with hyperbaric oxygen. *Acta Urol. Jpn.* 30(10):1357-1365, 1984
 - 25) J. Sjostrand. The effect of oxygen at high pressure on thyroid function in the rat. *Acta physiol. scand.* 62:94-100, 1964
 - 26) T. Nakada, H. Saito, K. Ota, T. Saegusa, M. Chikenji, T. Matsushita. Serum testosterone, testicular connective tissue protein and testicular histology in rats treated with hyperbaric oxygen. *Int Urol Nephrol* 18:439-447, 1986
 - 27) J. W. Bean and J. Haldi. Alternation in blood lactic acid as a result of exposure to high oxygen pressure. *Am J Physiol*, 102:439-447, 1932
 - 28) A. G. Nelson, E. G. Wolf, JR., P. O. Brashaw, C. M. Hearon, B. Li. Skeletal muscle metabolic enzymes are altered by hyperbaric oxygenation treatments. *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 20(3):189-196, 1993
 - 29) 石井良昌, 宮永豊, 下條仁士, 浅野勝巳. 高気圧酸素療法の最大運動後の乳酸濃度に及ぼす影響. 日高圧医誌, 30(2):109-114, 1995
 - 30) V. I. Voitkevich, A. M. Volzhskaya, L. A. Korchinsky. Erythropoiesis inhibitors in the blood plasma in man in hyperbaric hyperoxia. *Biull Eksp Biol Med* 87:96-98, 1979
 - 31) R. V. Pierre, J. W. Linman. Effects of hyperbaric hyperoxia on erythropoiesis. *Clin Res* 12:348, 1964
 - 32) P. De Graeve, C. Bimes, R. Barthelemy, S. Amiel, A. Guilhem. Histological modifications of the guinea pig thymus subjected to hyperbaric oxygen. *Bull Assoc Anat(Nancy)* 60:663-667, 1976
 - 33) J. F. Feldmeir: The effect of hyperbaric oxygen on the immunological status of healthy human subjects. In: J. H. Jacobson, E. P. Kindwall(eds), *Proceedings of the 8th international congress on hyperbaric medicine*, Best, San Pedro, California. p41-46, 1987
 - 34) N. Yanami, K. Shimaya, A. Sera, H. Fujita, M. Shibayama, Y. Mano, M. Maruyama, H. Mihara. Alterations of fibrolytic activity in human during and after hyperbaric oxygen exposure. *Appl Human Sci*, 15(5):239-242, 1996