

# 高気圧酸素治療による骨形成促進作用

井上 治\*

## Enhancement of Osteogenesis by Hyperbaric Oxygenation

Osamu INOUE

**Key words** : 骨形成促進作用 (osteogenesis enhancement), 高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygenation), 骨折 (fracture), 骨移植 (bone graft), 仮骨延長 (callotasis)

高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygen therapy ; HBO) は、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、また骨の破断試験から骨強度を上げ、骨形態計測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、仮骨延長法や骨移植などで HBO の有効性が報告されている。遷延性骨癒合など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、創傷治癒を妨げる血行障害や感染にも治療効果があることから、難治性骨折などの切り札として保険適応が期待される。

### はじめに

高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygen therapy ; 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すことが基礎研究で明らかにされている<sup>1)</sup>。一方、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。また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。HBO の骨形成促進作用に関する臨床報告は極めて少ないが、臨床におけるさまざまな骨形成パターンを用いた動物実験が行われている。

### ▶ 臨床モデルの動物実験における高気圧酸素治療の効果 (表 1)

動物実験における HBO 効果が X 線像、組織像、血管造影で示されているが、骨折部での Ca<sub>45</sub> 取込増加、破断試験での強度や螺子抜去時トルク (抗力) の増加、X 線骨塩量測定での仮骨および骨塩量の増加、骨形態計測での石灰化速度の亢進などが HBO 効果として示されている。一方、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<sup>2)</sup>。またラットなど小動物は HBO すなわち活性酸素 (以下、O<sub>2</sub>) に対する耐性は大きいと考えられ、人ではやや高圧、長時間と考えられる実験もあるが、論文の詳細は筆者らのレビュー集 (2014 年) を参照されたい<sup>1)</sup>。

\* 江洲整形外科クリニック [〒904-2244 沖縄県うるま市江洲 598-4]、琉球大学医学部附属病院高気圧治療部

表1 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	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	Ca 45 取込 / 強度増加
	2	Wray	1968	ラット脛骨骨切り・ 髄内定固定	破断試験	2.0 ATA 60 分 / 日 × 20	強度増加
	3	Yablon	1968	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	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	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	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	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	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	骨形成促進
						3.0 ATA 90 分 1 回 / 日 × 28	骨形成遅延
	9	Barth	1990	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	骨形成促進
						2.0 ATA 90 分 2 回 / 日 × 14	骨形成遅延
	10	井上	1991	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	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	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	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	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	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	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	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	同 + 喫煙群		2.5 ATA 120 分 / 日 × 42	骨塩減少, HBO で回復
	17	Kitakoji	1999	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	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	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

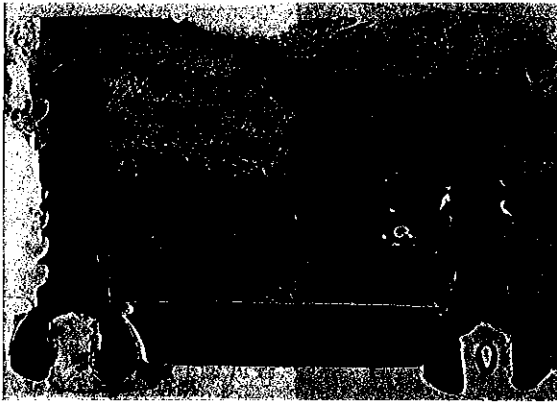


図1 大腿骨接合部研磨標本(HBO 1日1回4週間施行)  
骨膜下、骨接合部ともに骨形成は良好。

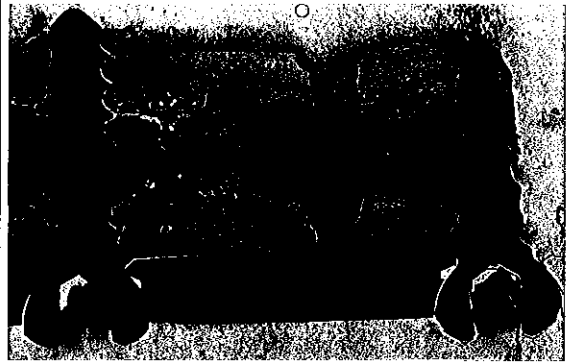


図2 大腿骨骨接合部研磨標本(対照側)  
骨膜下、骨接合部ともに骨形成は乏しい。

## 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 HBO の効果がみられ、3~6週 of 骨形成まで効果が進行していた(表1, No.1~6)。

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回を術直後から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2日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倍に促進された(図1, 2)<sup>3)</sup>。

## 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な HBO はむしろマイナス効果がある実験結果も散見される。また HBO の放射線性骨壊死に対する効果も示されている(表1, No.7~15)<sup>1)</sup>。

筆者らは、イヌ6頭で、一側の橈骨を骨膜下に

3 cm 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1週ごとに観察した。HBO は2.0 ATA, 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(A犬)では6週で架橋骨癒合が得られた(図3)。架橋骨癒合が得られなかった2頭中1頭(B犬)は尺骨が肥厚し、荷重骨となった。HBO 施行後2カ月以上間隔を開け、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4)<sup>4)</sup>。

Barth ら<sup>5)</sup>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日、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<sup>5)</sup>。

Kerwin ら<sup>6)</sup>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1 cm 切除し、スプーサーを介し髓内釘固定した。21日後、スプーサー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

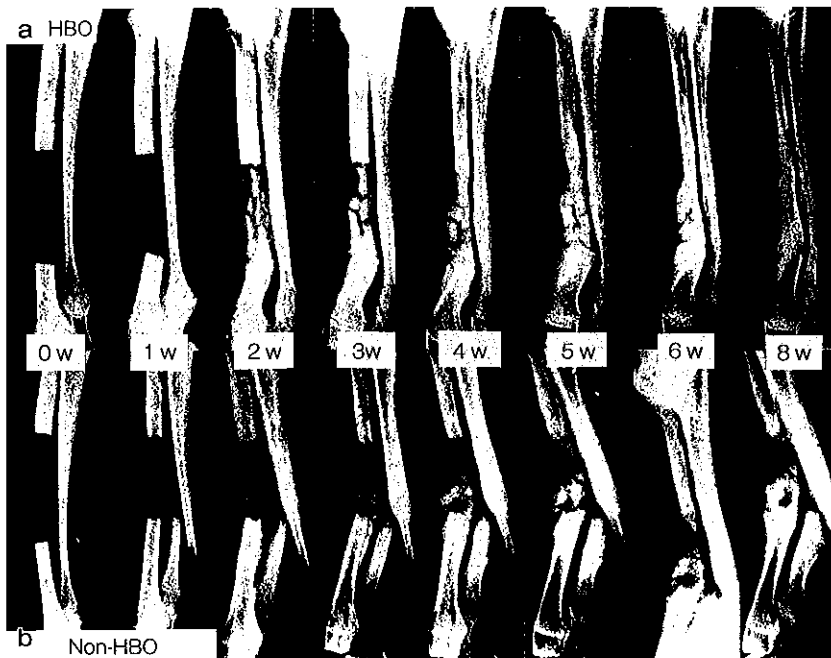


図3 イヌ前腕骨 A 犬

a上段: HbO 1日1回4週間施行。橈骨骨幹部の骨膜下切除。術後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。

b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。

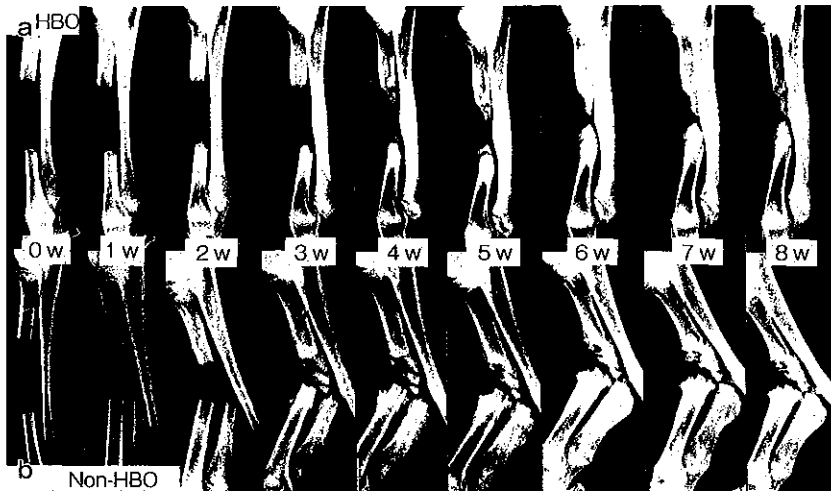


図4 イヌ前腕骨 B 犬

a上段: HbO 1日3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。

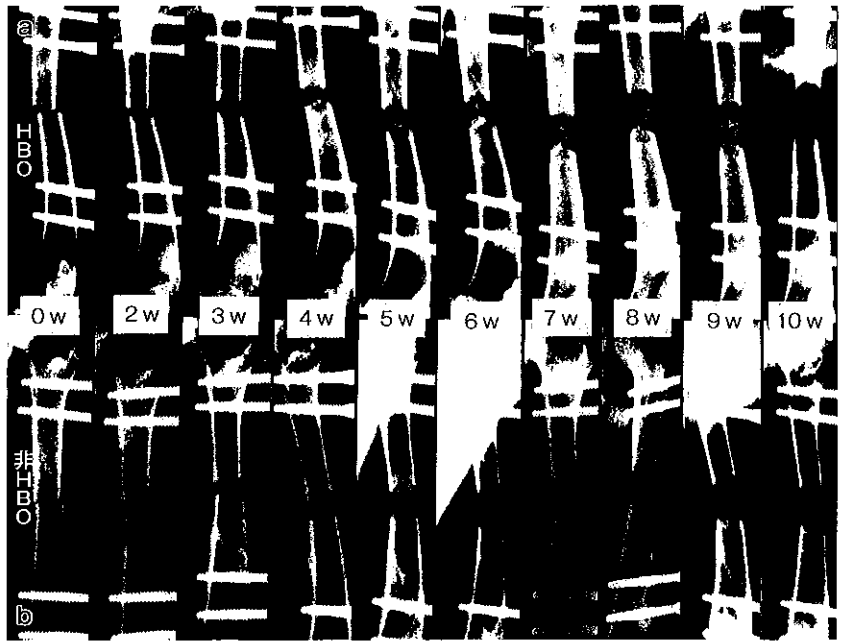
b下段: 対照側。術後5日で尺骨の骨折を合併し、偽関節となった。

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<sup>6)</sup>。

Johnsson ら<sup>7)</sup> 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 15 Gy を 1 回照射し、両側の大腿骨遠位骨幹部をドリルで

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<sup>7)</sup>。

図5 イヌ大腿骨  
 a上段：HBO 1日1回10週間施行，1日0.5mmで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。  
 b下段：対照側，1日0.5mm，20mm仮骨延長



### 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1, No.16~19)<sup>1)</sup>。

筆者らはイヌの右大腿骨骨幹部を骨切りし，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(callo-tasis)した。HBOは骨切り後，2.0ATA，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5)<sup>8)</sup>。

Uengら<sup>9)</sup>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2.5ATA，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)で骨塩量(g/cm<sup>2</sup>，bone mineral density；以下BMD)を計測した。6週後，延長した脛骨を切除し破断試験を行った。HBOによりBMDと最大

トルク(抗力)の有意な増加が得られた<sup>9)</sup>。

### ▶高気圧酸素治療の骨形成促進作用に関する臨床報告

臨床における骨の治癒過程は，骨折の部位や形，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。

筆者らは，軟骨無形成症(achondroplasia)による低身長(110cm)の11歳女児を仮骨延長法により20cm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1mm，10cmずつ延長した。術翌日からHBOを2.0ATA，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(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，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，

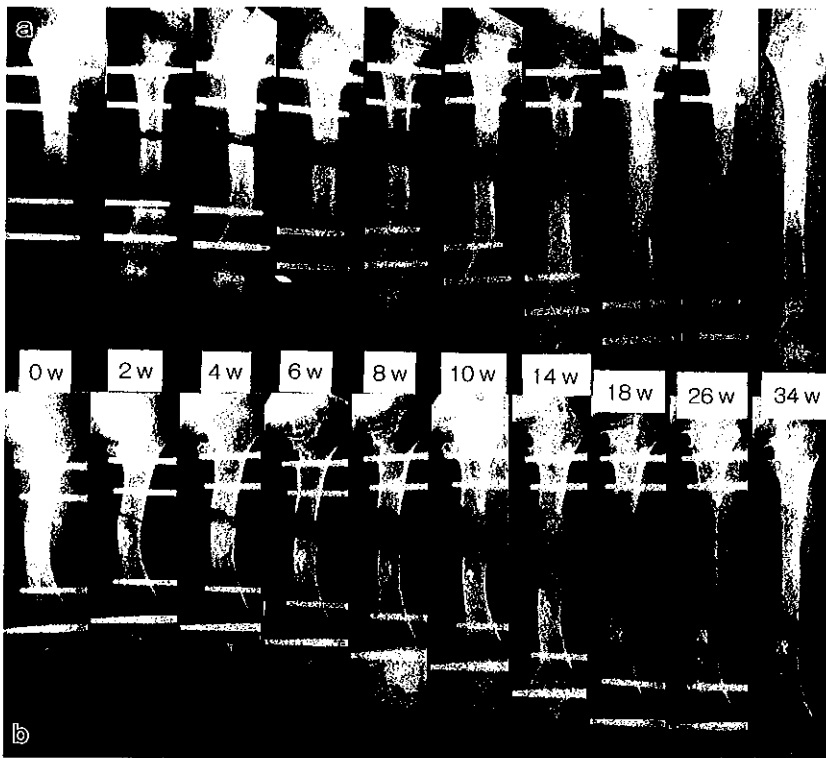


図6 11歳女児，軟骨無形成症による低身長(110 cm)

a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。  
b下段：左大腿骨：対照側。Healing index：22.0日/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。

右 28.4日/cm，左 32.2日/cmで，HBOにより38日短縮できた(図6)<sup>8)</sup>。

Tkachenkoら<sup>10)</sup>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，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1 mm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はHBO群が平均 $40.6 \pm 2.8$ 日/cm，対照群が平均 $48.2 \pm 3.4$ 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<sup>10)</sup>。

仲間ら<sup>11)</sup>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<sup>11)</sup>。

### ▶本邦および欧米における 高気圧酸素治療の骨形成促進作用 のエビデンス・レベルと保険適用

Karamitrosら<sup>12)</sup>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，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<sup>12)</sup>。Bennettら<sup>13)</sup>は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，ランダム化比較試験(RCT)は，髓内釘固定を行った下肢の $O_2$ 分圧がHBOにより上昇し，HBOの骨癒合促進作用を傍証した報告のみであった<sup>13)</sup>。

本邦の保険診療では、骨形成促進作用のみを目的としてHBOを行うことはできないが、骨折を合併した急性血行障害や壊疽性筋膜炎など(救急的保険適用)、難治性骨髄炎や潰瘍、末梢循環障害など(非救急的保険適用)との併用で保険診療を行うことが可能である<sup>14)</sup>。欧米の関連学会(Europe Committee for Hyperbaric Medicine : ECHM, Undersea & Hyperbaric Medical Society : UHMS)では、遷延性骨癒合はHBO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<sup>15,16)</sup>。

## 文 献

- 1) 井上 治, 大湾一郎, 四ノ宮成祥. 高気圧酸素療法(HBO)の骨形成促進作用. 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. 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会(JJACHOD) 2014; 11: 24-35.
- 2) Eitel F, Klipp F, Jacobson W, et al. Bone regeneration in animals and in man. Arch Orthop Traumat Surg 1981; 99: 59-64.
- 3) 井上 治, 伊佐真徳, 吉川朝昭. 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雑誌 2003; 38: 15-21.
- 4) 井上 治, 野原 敦, 島袋博之・他. 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雑誌 1991; 26: 151-7.
- 5) Barth E, Sullivan T, Berg E, et al. Animal model for evaluating bone repair with and without adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBO) : comparing dose schedules. J Invest Surg 1990; 3: 387-92.
- 6) Kerwin SC, Lewis DD, Elkins AD, 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 2000; 61: 691-8.
- 7) Johnsson K, Hansson A, Granstorm G, et al. The effects of hyperbaric oxygenation on bone-titanium implant interface strength with and without preceding irradiation. Int J Oral Maxillofac Imp 1993; 4: 415-9.
- 8) 井上 治, 島袋博之, 新垣宜貞. 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 1994; 45: 1501-7.
- 9) Ueng SWN, Lee SS, Lin SS, 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 1998; 44: 676-81.
- 10) Tkachenko SS, Rutskil VV, Tikhilov RM, et al. Normalization of bone regeneration by oxygen barotherapy. Vestn Khir Im I I Grek 1988; 140: 97-100.
- 11) 仲間錠嗣, 砂川 元, 新崎 章・他. 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. 日本高気圧環境医学会雑誌 2006; 41: 184.
- 12) Karamitros AE, Kalentzos VN, Soucacos PN. Electric stimulation and hyperbaric oxygen therapy in the treatment of nonunions. Injury 2006; 37: 63-73.
- 13) Bennett MH, Stanford R, Tuner R. Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union. Cochrane Database Syst Rev Jan 25 2005; (1): CD004712.
- 14) 診療点数早見表 [医科] 診療報酬改定準備: 高気圧酸素治療(J027). 東京: 医学通信社; 2014, 546-7.
- 15) 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) 2004; 1-19.
- 16) The Hyperbaric Oxygen Committee Report: Indications and Results (ed by Feldmeier JJ). Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc 2003; 1-119.