

脊髄症（ミエロパシィ）に対する高気圧酸素療法（HBO）の有効性に関する動物実験報告

—国内外の論文から—

井上 治^{1, 2}, 四ノ宮成祥³

要旨

脊髄症の非侵襲的な治療法として高気圧酸素療法（HBO）が注目されている。脊髄症を惹起した動物に HBO を行った国内外の論文は 20 編に及び、内 13 編は 2000 年以降に報告されたものである。本レビューでは、急性脊髄損傷 14 編、脊髄虚血 3 編、遅発性放射線脊髄炎 2 編、脊髄変性症 1 編について論文ごとに方法と結果を要約した。惹起された脊髄症に対する治療として HBO が行われているが、発症予防効果をみるために脊髄症の惹起前に HBO を行った 3 編もある。HBO の治療効果は、下肢運動機能や組織像の改善、アポトーシスの抑制、抗酸化酵素や一酸化窒素などの生化学変化を指標に検討されている。

キーワード：脊髄症、高気圧酸素療法、急性脊髄損傷、脊髄梗塞、放射線脊髄炎、脊髄変性症

背景

脊髄症（ミエロパシィ, myelopathy）は、外傷、圧迫、腫瘍、感染、血行障害、変性疾患、放射線障害、減圧症などにより脊髄性対麻痺などを呈する多因性病変の総称である。脊髄除圧術は最も期待される治療手段であるが、症状が残存、増悪する場合もあり、また手術が適応とならない脊髄症もある¹⁾。一方、HBO は、全身の酸素消費量に匹敵する高濃度の溶解酸素を供給し（life without blood）、低酸素状態に陥った組織を救済しうる治療法である。また HBO の組織修復促進作用、虚血再灌流障害（ischemic reperfusion injury）緩和作用、抗感染作用（oxidative killing）、遅発性放射線障害緩和作用などの基礎研究が進み、多因性の脊髄症に対する HBO 効果の裏づけとなっている^{2), 3)}。本稿は、過去の文献を読み解くことにより、HBO の脊髄症に対する直接の治療効果を評価するものである。

文献の概要

データベース（PubMed）から脊髄症（myelopathy）に対する HBO に関連した動物実験論文を検索し、最近の論文から参考文献を参照した。19 編は英文で

あったが、1 編は英語抄録のある中国語であった。動物実験の多くはラットを用い、分銅の落下や動脈瘤クリップ、脊髄横切による急性脊髄損傷 14 編、大動脈の駆血による脊髄梗塞 3 編、遅発性放射線脊髄障害 2 編、筋萎縮性側索硬化症モデル（ALS）1 編であった。HBO は 2.0～2.8 絶対気圧（ATA）、30～120 分で、脊髄症発症直後～24 時間後に開始し、1 日 1～2 回、計 1～30 回などが行われている。あるいは、HBO を preconditioning として用い、2.5～2.8 ATA、60 分で、脊髄症発症直前まで 4～5 回行われているものもある。開始時期、治療時間や間隔、回数などは実験ごとに設定されていた。本稿では、データの有意差（数値）は記載どおりに示したが、危険率や検定法は割愛した。実験方法や評価法の詳細については当該文献を参照されたい。論文は、カテゴリーに分けて年代順に紹介し、世界的な動向を示すため施設名などを記した。

¹ 江洲整形外科クリニック、² 琉球大学附属病院 高気圧治療部、³ 防衛医科大学校 分子生体制御学講座

著者連絡先：江洲整形外科クリニック・ハイパー酸素療法振興会 〒902-2244 沖縄県うるま市江洲 598-4

TEL：(098)979-1515 FAX：(098)979-1188 e-mail：hbo@esu-ortho.jp

〔受領日：2014 年 10 月 21 日〕

表1 脊髄症（脊髄損傷）に対する高気圧酸素療法の動物実験報告

著者	年		動物	HBO	結果
Cristante AF	2012	脊損・分銅	ラット	翌日, 翌々日: 1日1回10日	後肢機能改善
Marcon RM	2010	脊損・分銅	ラット	25時間後: 1日1回7日	後肢機能改善: HBO+GM1
Yu Y	2004	脊損・分銅	ラット	30分後, 1日1回4日	アポトーシス, iNOS細胞を減少
Huang L	2003	脊損・分銅	ラット	3時間後1回, 6時間後1日1回	後肢機能改善: 6時間以内
Narayana PA	1991	脊損・分銅	ラット	30分後, 1日2回3日	後肢機能, MRI: 出血・浮腫を軽減
Higgins AC	1981	脊損・分銅	ネコ	2時間以内: 1回	脊髄誘発電位の改善
Yeo JD	1976	脊損・分銅	ヒツジ	2時間以内: 1回	後肢機能改善
Kelly DL Jr	1972	脊損・分銅	イヌ	直後: HBO, カルボゲン吸入	脊髄O ₂ 分圧: HBOでのみ増加
Dayan K	2012	脊損・クリップ	ラット	圧迫前5日, 圧迫後7日	圧迫後HBOで後肢機能改善
Tai PA	2010	脊損・クリップ	ラット	直後: 1日1回7日	後肢機能, 組織像, サイトカイン改善
Topuz K	2010	脊損・クリップ	ラット	直後HBO+低体温療法	MDA: 減少/SOD, CTA, GPx: 増加
Kahraman S	2007	脊損・クリップ	ラット	直後: 1日2回8日	SOD, GPx: 増加
Liu M	2009	脊損・横切	ラット	3時間後, 1日2回10日, 1回20日	後肢機能改善
Gelderd JB	1980	脊損・横切	ラット	15分以内, 1日1回50日	後肢機能改善
Wang L	2009	脊髄虚血	ラット	虚血前, 1日2回4日	再灌流障害を抑制: SOD, NO増加
Nie H	2006	脊髄虚血	ウサギ	虚血前HBO 5回	抗酸化作用促進, 神経細胞の温存
Breslau RC	1963	脊髄虚血	イヌ	虚血時HBO, 酸素吸入	HBO (4.0ATA) のみ脊損予防効果
Sminia P	2003	放射線脊髄炎	ラット	照射前後, 再照射, 1日1回30日	脊髄障害: 発生率不変
Feldmeier JJ	1993	放射線脊髄炎	ラット	照射後, 1日1回20日	麻痺発生: 照射直後多く, 6週後減少
Dave KR	2003	脊髄変性症	マウス	1日1回30日	麻痺の発生と重症化を遅延

動物実験 I : 急性脊髄損傷（脊損）に対するHBO

A. 分銅の落下による脊損モデルに対するHBO

胸椎を椎弓切除後、硬膜外から、あるいは硬膜を切開して分銅を脊髄に落下し、対麻痺（paraplegia）を惹起させた脊損モデル8編を紹介する（表1）。

Cristanteら（サンパウロ大学、2012年）は、受傷後翌々日から開始したHBOでも、10日間行うことで後肢機能が有意に回復することを示した⁴⁾。ラット30匹を用い、第10胸椎の椎弓切除後に分銅（10g）を25mmの高さ（ニューヨーク大方式の2倍の高さ）から落下し、高度の脊損を惹起した。HBO（2.0ATA, 60分）を脊損後、翌日あるいは翌々日から1日1回10日間行った。頓死例や抗菌剤に抵抗性の尿路感染例などは検討対象から除外した。後肢機能をBBBスコア（後肢の動き無し [1点] ~ 正常の動き [21点]）で評価した⁵⁾。HBO翌日開始群およびHBO翌々日開始群は、対照群（椎弓切除のみ）に比べ、脊損後7日、21日、28日において後肢機能の有意な改善が観察された（ $p < 0.05$ ）。

Marconら（サンパウロ大学、2010年）は、HBOと神経組織修復剤であるGM1 (monosialoganglioside) を併用し、後肢機能の回復が得られることを報告した⁶⁾。ラット64匹を用い、椎弓切除後、分銅10gを

12.5mmの高さから硬膜外に落とし脊損を作った（ニューヨーク大方式）。GM1群：GM1を30mg/kg、脊損24時間後から7日間投与した。HBO群：HBO（2.0ATA, 60分）を脊損24時間後から1日1回7日間行った。GM1+HBO群：GM1投与とHBOを脊損24時間後から7日間行った。後肢機能をBBBスコアで28日間観察した。GM1+HBO群のみ後肢機能がBBBスコアにおいて術後14日目（ $p = 0.015$ ）と術後28日目（ $p = 0.05$ ）で有意に回復した。術後28日目の組織学的評価では、いずれの群も脊髄の壊死や囊腫状変性、出血、神経変性など明らかな差はみられなかった。

Yuら（名古屋大学、2004年）は、脊損直後のHBOがアポトーシスを抑え、その後のHBOでマクロファージの増加を有意に抑えることを示した⁷⁾。ラット60匹を用い、第4~5胸椎椎弓切除後、分銅18.9gを21cmの高さから硬膜外に落とし脊損を作った（Allen法⁸⁾。HBO（2.8ATA, 90分, 90%O₂）を脊損30分後に1回、さらに1日1回を4日間行った。経時的（6時間~4日後）に脊髄を切除し、組織化学染色を行い、TUNEL法によりアポトーシス細胞を計数した⁹⁾。HBO1回群、HBO5回群でTUNEL陽性細胞が脊損後1~3日で有意に減少し、アポトーシスを抑制したが脊損後4日では対照群との有意差はな

くなった。またHBO1回群, HBO5回群においてGDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) 陽性の細胞数と, iNOS (inducible nitric oxide synthetase) 活性は脊損後1~4日で有意に減少し, マクロファージの増加を抑えた。

Huangら(ミシシッピ医療センター, 2003年)は, HBOを脊損の3時間後までに1回, あるいは6時間後から7日間行うことで後肢機能が有意に回復することを示した¹⁰⁾。ラット70匹を用い, 第10胸椎の椎弓切除後, 分銅10gを6.25mm (ニューヨーク大方式12.5mmの1/2) の高さから硬膜外に落とし軽症の脊損を作り, 運動機能の回復をBBBスコアで評価した。HBO (2.8ATA, 30分) を脊損30分後に1回, あるいは3時間後開始7回群, 6時間後開始7回群, 24時間後開始7回群から1日1回7日間行った。HBO30分後1回群, HBO3時間後7回群, HBO6時間後7回群では脊髄麻痺の有意な回復が得られたが ($p < 0.05$), HBO24時間後7回群では麻痺の回復は対照群 (脊損のみ) と変わらなかった。脊髄麻痺の回復が得られた脊髄標本では, 脱髄やニューロンの消失はみられなかった。

Narayanaら(テキサス大学, 1991年)は, 脊損の30分後からHBOを開始し, 運動機能の回復とMRI画像の改善が得られた¹¹⁾。ラット10匹を用い, 硬膜を切開した脊髄に分銅5gを落下し (Allen法), 比較的高度 (Kulkarni3型) の脊損を作った。HBO (2.0ATA, 90分) を脊損の30分後より1日2回, 3日間行った。脊損7日目のTarcoxスコア (0: 筋弛緩性麻痺, 1: 筋収縮のみ, 2: 下肢の動き, 3: 荷重のみ, 4: 不全歩行, 5: 完治) は, 対照群: 平均2.6 (2~3), HBO群: 4.0 (3~5) で有意差があった ($p < 0.05$)。さらにMRIで矢状面T₂強調像を撮影後, 脊髄を摘出しHE染色標本とした。画像と組織像から対照群 (HBOなし) では, 衝撃部が広範な出血巣となり中心部は壊死に陥り, 周囲は浮腫状であった。HBO群中Tarcoxスコア3を示す検体では, 脊髄中心部の灰白質が壊死に陥り周りは浮腫状を呈したが, 白質は無傷であった。HBO群中Tarcoxスコア5のものでは, 灰白質と白質は無傷で, 浮腫がわずかにみられた。

Higginsら(デューク大学, ノースカロライナ, 1981年)は, 脊損後直ちにHBOを開始した場合, 脊髄誘発電位が回復することを示した¹²⁾。ネコ25匹を用い, 硬膜外から脊髄に分銅を21cmないし27cmの高さから落下し, 脊損モデルを作った (Allen法)。

脊髄誘発電位 (spinal cord evoked potentials: SCEP) は, 第3, 4胸髄から刺激し第1, 6胸髄, 坐骨神経で受信した。HBO (2.0ATA, 180分) を脊損後1回行った。21cm落下群では, HBOを15分以内に行った場合, 5匹中4匹でSCEPが回復し (電位回復率6~24%, 平均13%), HBOを行わない場合は5匹中1匹でのみSCEPが回復したが (電位回復率6%), HBOを2時間後に行った場合はSCEPの回復はなかった。27cm落下群ではHBOを15分以内に行った場合, 5匹中1匹でのみSCEPが回復した (回復率20%)。

Yeoら(シドニー王立病院, 1976年)は, 脊損2時間以内にHBOを1回行うことにより後肢機能が早期に改善することを示した¹³⁾。ヒツジ9頭を用い, 第10胸髄に分銅50gを20cmの高さから落下し, 2時間以内にHBO (3.0ATA, 60~90分) を1回行った。後肢機能4段階 (0: 喪失, 1: 抗重力, 2: 抵抗筋力, 3: 正常) を大腿と下腿に分け, 両側の後肢 (0~12) で評価した。HBO群は1週目平均4から4週目平均9まで改善したが8週目は平均9であった。対照群は1週目平均2から4週目平均5となり, 8週目は平均6まで改善した。

Kelly (ボーマングレイ医科大学, ノースカロライナ, 1972年) は, HBOが脊損部の酸素分圧を特異的に上昇させ, HBOを脊損後4時間以内に行うことで麻痺の回復が得られた¹⁴⁾。イヌ48頭を用い, 胸髄硬膜を切開し, 脊髄組織の酸素 (O₂) 分圧を測定した。大気圧下空気呼吸では, 脊髄O₂分圧は15~30mmHgであったが, 100%O₂吸入により50mmHg近くまで増加し, カルボゲン (Carbogen: 95%O₂+5%CO₂) 吸入により80mmHg近くまで増加した。脊損 (分銅20gを高さ20cmから落下) により脊髄O₂分圧は3mmHgまで減少した。脊損後のO₂吸入やカルボゲン吸入では脊髄O₂分圧は増加しなかったが, HBO2.0ATAでは脊髄O₂分圧が210mmHgまで, HBO3.0ATAでは480mmHgまで著増した (O₂分圧値は論文中の図から判読)。脊損後, 後肢機能を5段階評価 (Tarlov: 0~4) で3カ月間観察した。対照群10頭では1頭のみ回復したが9頭は歩行不能となり, 内4頭は対麻痺を呈した (平均1.1)。脊損1時間後からHBO (2.0ATA, 90分) 1回行った10頭では7頭が回復し, 内4頭は完治した (平均2.4)。脊損4時間後からHBO1回行った10頭では9頭が回復し内6頭は完治した (平均3.3)。脊損4時間後からHBO1回, さらに24時間後, 48時間後に各1回行った10頭では9

頭が回復し内6頭が完治した（平均3.4）。HBOのスケジュールは、神経回復のスピードや程度には大きく影響せず、HBO治療は、ステロイド治療や低体温療法と同等の神経機能改善効果があった。

B. 脳動脈瘤クリップによる脊損モデルに対するHBO

椎弓切除後、脳外科などで用いる動脈瘤クリップ（クリップ）で胸髄を硬膜外から圧迫し、脊髄局所の一時的な血行障害と挫滅による脊損を作った実験4編を紹介する（表1）。

Dayanら（イズミル病院，トルコ，2012年）は、HBOを脊損作成前に行うと脊髄組織でのNOS(nitric oxide synthase) やNO (nitric oxide) の産生増加が抑えられることを示した¹⁵⁾。ラット48匹を用い、Rivlinらの方法でクリップを30gの力で1分間把持した¹⁶⁾。HBO (2.8ATA, 60分) 1日1回をクリップ前に5日間、クリップ後に7日間行った。脊損前HBO群、脊損後HBO群、脊損前後HBO群ではSOD(superoxide dismutase), GPx (glutathione peroxidase), NO, NOSの増加が抑えられたが ($p<0.05$)、どの群でもcatalaseの増減はなかった。後肢機能 (BBBスコア) は脊損前HBO群と対照群で同等であったが、脊損後HBO群、脊損前後HBO群では有意に増加した ($p<0.05$)。

Taiら（台北大学，2010年）は、HBOにより後肢機能の改善に加えて梗塞範囲やアポトーシスが減少し、炎症性サイトカインが減少することを示した¹⁷⁾。ラット120匹を用い、胸髄をクリップした後、直ちにHBO (2.5ATA, 120分) を1日1回7日間行った。HBO群では後肢機能 (BBBスコア) が4日後平均7点、7日後平均11点、30日後平均13点に改善し（論文中の図より判読）、対照群（脊損のみ）と比べ有意な回復を示した ($p<0.01$)。またHBO群では脊髄梗塞の範囲が1日後平均43%、4日後平均17%、7日後平均10%に減少したが、対照群は1日後平均44%、7日後平均44%で減少しなかった。またHBO群ではアポトーシスを示すTUNEL陽性細胞が対照群の20% (4日後)、16% (7日後) に減少した。さらにサイトカイン検査では、HBO群において血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、神経細胞増殖因子 (NGF)、ミエロペルオキシターゼ (MPO) 活性、腫瘍壊死因子 (TNF- α)、インターロイキン (IL-1B) が脊損4時間後、いずれも有意に減少した ($p<0.01$)。炎症性サイトカインの産生を抑えるヒトサイトカイン合成抑制因子 (IL-10) は脊損4時間後、HBO群とHBOのみ群（脊

損なし）で著増した ($p<0.01$)。

Topuzら（グルハネ軍医学校，イスタンブール，2010年）は、HBOと低体温の併用で抗酸化酵素などの有意な回復が得られた¹⁸⁾。ラット48匹を用い、クリップ直後より低体温療法で直腸温を27~29℃に保ち、HBO (2.4ATA, 90分) を120分間行った。また24時間後、後肢機能を傾斜台で5分以上落ちずにいられる角度で評価した後、脊髄の組織化学検査を行った。後肢機能評価ではHBO+低体温群、低体温群、HBO群、ステロイド群の順に対照群（脊損のみ）と比べ高値を示したが有意差はなかった。脂質過酸化反応におけるMDA (malondialdehyde) が対照群で著増したが、HBO+低体温群、HBO群、低体温群で有意に減少した。SOD, Catalase, GPxなどの活性はHBO群、低体温群、ステロイド群で対照群より高値を維持したがHBO+低体温群でのみ有意差があった ($p<0.05$)。組織学的にはHBO+低体温群でのみ脊損部の出血、細胞浮腫、壊死、白血球浸潤、神経細胞の空胞化変性などが少なかった。

Kahramanら（グルハネ軍医学校，アンカラ，2007年）は、HBOでは脊損組織内のペルオキシダーゼの増加が少なく、SODが増加するなど好ましい効果を示した¹⁹⁾。ラット24匹を用い、クリップ直後にソルコーテフ (methylpredonisolone) 30mg/kgを1回静注し、5.4mg/kg/時を24時間で点滴静注した。あるいはHBO (2.8ATA, 90分) を直後から1日2回を4日間行った。5日目に脊髄を取り出し、組織化学検査を行った。対照群 (脊損のみ) とソルコーテフ群ではTBRS (thiobarbituric acid reactive substance) が20倍以上、GPxが2倍以上に増加し脂質過酸化反応が進行したが、SOD (組織CuZn) は1.5倍に増加した。HBO群ではTBRSとGPxの増加が少なく ($p<0.05$)、SODが1.8倍に増加した。

C. 脊髄横切による脊損モデルに対するHBO

ラットでは胸髄を横切すると完全弛緩性対麻痺（脊髄ショック）を呈するが、不全麻痺まで回復する脊損モデルを用いた2編である²⁰⁾（表1）。

Liuら（中南大学，湖南省，2009年）は、脊髄の横切後、後肢機能の改善とともに脊髄浮腫が有意に軽減することを示した²¹⁾。ラット55匹を脊髄横切群、HBO加療群、椎弓切除のみの群（対照群）に分けた。椎弓切除後、第10胸髄レベルで横切した。HBO (2.2ATA, 40分) は脊損3時間後から始め、1日2回10日間、1日1回20日間行った。後肢機能はBBBス

コアで評価した。脊損後6週において対照群 (21.00 ± 0.00) と比べ, HBO加療群 (8.42 ± 0.49) は脊髓横切群 (4.58 ± 0.49) より有意に回復した ($p < 0.05$)。6週後, 摘出した脊髓内の含水量をみると, 脊髓横切群は対照群 (64.73 ± 0.21) に比して顕著に増加していたが, HBO加療群 (66.72 ± 0.22) では脊髓横切群 (71.33 ± 0.32) より有意に減少していた ($p < 0.05$)。

Gelderら (テキサス大学, 1980年) は, 脊髓横切の直後からHBOを行い, 抗炎症剤のDMSO (dimethyl sulfoxide) との併用で荷重歩行と知覚の回復が得られた²²⁾。ラット30匹を用い, HBO (2.8ATA, 90分) 1日1回を47~54日間行った。またHBOに加え, DMSO 1日2回2mg/kgを2日間, さらに1mg/kgを10日間皮下注した。1週ごとに後肢の知覚 (ピン刺激) と運動機能を評価した。対照群 (脊髓横切のみ) 10匹では2週目から痙性麻痺となり, 前肢で後肢を引きずった。HBO群10匹中2匹では術後3~4週で後肢の運動がみられ, 前肢と協調して前進できたが知覚は回復しなかった。HBO+DMSO群10匹中6匹ではHBO群と同様の回復がみられ, 内2匹は術後6週で荷重歩行が可能となり知覚も回復した。67~70日後に脊髓を光顕および電顕で観察した。対照群では脊髓内に大きな空隙が形成され, 瘢痕形成と神経線維の増加がみられた。電顕でもミエリン鞘で覆われた軸索はほとんどなく, 疎性結合織に少数の軸索のみみられた。HBO群では空隙は小さく, 脊髓断端にまたがる線維形成は新生血管に富み, 電顕では有髄と無髄神経線維が多くみられた。HBO+DMSO群では空隙はさらに小さく膠原線維が減少し, 神経線維が増加していた。

D. 大動脈遮断による脊損モデルに対するHBO

大動脈をバルーンカテーテルや血管クランプで血行を一時的に遮断し (血行遮断), 脊髓栄養動脈領域を虚血 (脊髓虚血) した脊損モデル²³⁾ の3編である (表1)。

Wangら (上海大学, 2009年) は, 血行遮断を行う前にHBOを前処置 (Preconditioning) として行うと脊髓虚血による脊損を軽減し得ることを示した²⁴⁾。ラット336匹を用い, HBO (2.5ATA, 60分) 1日2回を4日間行い, 最後のHBOから24時間後に血圧を40mmHgまで下げ, 血行遮断を9分間行った。またHBO直前に非特異的NO拮抗剤NAME (L-nitroarginine-methyl-ester) 10mg/kgを腹腔内投与した。対照群 (HBO前処置なし) では, 脊髓虚血部に置いたレー

ザープローベでみた脊髓血流量は血行遮断により3.1% (± 1.2) まで減少したが, 再灌流により165% (± 26.3) に増加し, 30分後には血行遮断前の107% (± 12.4) に戻った。HBO群とHBO+NAME群でも同じ傾向がみられた。後肢の運動機能は15段階 (15点: 低下なし) で評価した。対照群では再灌流後1時間で平均4点, 24時間で平均5点まで低下したが, HBO群では再灌流後1時間で平均10点, 24時間で平均12点と軽度の低下にとどまった。HBO+NAME群では再灌流後1時間で平均3点, 24時間で平均3点まで低下した。再灌流の24時間後に第3~6腰髄を切除標本とした。対照群ではNissl染色でニューロンの障害と軸索の捻れがみられ, 神経細胞数は減少していた。HBO群ではこの所見は少なく, HBO+NAME群でむしろ多くみられた。アポトーシスの指標となるTUNEL染色陽性ニューロン数はHBO群では有意に少なかったが ($p < 0.01$), 対照群とHBO+NAME群では灰白質に多くみられた。組織NO, Mn-SOD, Catalaseは虚血前のHBOにより増加し, 虚血後も24時間高値を維持した。しかし, 対照群とHBO+NAME群ではこれらの値は虚血前から低値で, 虚血後はさらに低値となった。

Nieら (第4軍医学校, 西安, 2006年) は, HBO前処置による酸化ストレスが脊髓虚血後のSOD, Catalaseの増加に関与し, 虚血再灌流障害を抑え, 脊髓麻痺の発現を軽減することを示した²⁵⁾。ウサギ133匹を用い, HBO (2.5ATA, 60分) を1日1回, 5日間行った。腹部大動脈を腎動脈分岐部上方で血管クランプにより20分間遮断し, 脊髓麻痺を惹起し, 後肢機能をTarlov 4段階で評価した。HBO前処置群は, 対照群 (HBO前処置なし), HBA前処置群 (空気加圧で前処置) と比べ, 再灌流後6時間, 24時間, 48時間において脊髓麻痺の発現が抑えられた ($p < 0.05$)。HBO前処置群では対照群, HBA前処置群と比べ, 摘出した脊髓のCatalase値は, 虚血直前 (平均1.8倍), 虚血後6時間後 (1.5倍), 24時間後 (2.2倍), 48時間後 (3.0倍) に増加し, またSOD値は, 虚血直前 (平均1.8倍), 虚血後6時間後 (2.0倍), 24時間後 (1.5倍), 48時間後 (1.6倍) に増加した ($p < 0.05$)。Catalase拮抗剤 (3-amino-1,2,4-triazole, 1g/kg) を脊髓虚血1時間前に腹腔内投与するとCatalaseの増加がみられなくなった。活性酸素消去剤のDMTU (dimethyl thiourea, 500mg/kg) をHBO毎の1時間前に静注するとSOD, Catalaseの増加がなくなり, 後肢機能は温存されなかった。

Breslauら（ロチェスター大学，ニューヨーク，1963年）は，胸部大動脈を一時的に遮断し，同時にHBOを行った場合のみ脊髄麻痺が回復することを示した²⁶⁾。雑種犬36頭を用い，胸部大動脈を1時間クランプし，100%O₂吸入あるいはHBO（3.0ATAあるいは4.0ATA）下で肺胞O₂分圧をモニターした。100%O₂吸入群（対照群）12頭では肺胞O₂分圧が平均686mmHgとなり，1頭はショックで死亡し，6頭は対麻痺を残したが5頭は一過性の対麻痺の後，回復した。3.0ATA群12頭では肺胞O₂分圧が平均1,972mmHgとなり，7頭は対麻痺を残したが5頭は一過性の対麻痺の後，回復した。4.0ATA群12頭では肺胞O₂分圧が平均2,570mmHgとなり，全頭が血行再開，覚醒後から歩行可能であり，後肢の筋力低下は24時間以内に回復した。

動物実験Ⅱ： 遅発性放射線脊髄炎モデルに対するHBO

遅発性放射線脊髄炎（脊髄炎）を惹起する分割照射線量を設定し，HBOを一連の照射後に行った場合，脊髄炎の発症が抑制されるかを検討した2編を紹介する（表1）。

Sminiaら（アムステルダム大学，2003年）は，一連の照射後にHBOを行い，HBOは脊髄炎の発生率を増加せず，また脊髄腫瘍の発生率を減少することを示した²⁷⁾。ラット50匹を用い，頸髄を分割照射（6.5Gy1日1回，11日間のうちに10回）した。HBO（2.4ATA，90分）1日1回，30日間を一連の照射直後，5週後，10週後，15週後から開始した。1年後，同じ頸髄に再度20Gyを1回照射した。週1回，脊髄炎の有無を評価し，自然死まで経過観察し（最長685日），悪性腫瘍の発生の有無を確認した。脊髄麻痺の発症率と照射後平均発症日数（図より判読）は，照射単独群40%・520日，直後HBO群40%・250日，5週後HBO群70%・460日，10週後HBO群50%・490日，15週後HBO群30%・430日で，平均発症日数において直後HBO群で脊髄麻痺の発生を早め，5週後HBO群で脊髄麻痺の発生率を高める傾向があった（ $p=0.09$ ）。また分割照射の1年後に再照射（20Gy1回）を行ったが，悪性腫瘍の発生頻度は，照射単独群40%，直後HBO群0%，5週後HBO群10%，10週後HBO群20%，15週後HBO群50%で，HBOは悪性腫瘍の発生を抑制する傾向があった。

Feldmeierら（テキサス大学，1993年）は，HBOを一連の放射線照射後6週から開始した場合，ある

いは麻痺の発症後に行った場合，脊髄炎の重症度を下げることが示した²⁸⁾。ラット60匹を用い，脊髄炎が50%発生する分割照射69Gy，12分割（日間）を行った（Goffinet方式）。HBO（2.4ATA，90分）を各照射の4時間後に行い，あるいは一連の照射を行った6週後から，または脊髄炎の発症時から1日1回を20日間行い，脊髄炎の症状が固定されるまで30週観察した。脊髄炎は，観察期間17～25週では，各照射後HBO群で重症度が有意に高かったが，照射6週後HBO群，発症後HBO群では重症度が有意に低かった（17週 $p<0.005$ ，25週 $p<0.05$ ）。しかし発生頻度，症状固定時の重症度において有意差はなかった。

動物実験Ⅲ： 運動ニューロン病モデルに対するHBO

筋萎縮性側索硬化症（ALS）や脊髄筋萎縮症（SMA）様の脳運動皮質野と脊髄のミトコンドリア複合体（mitochondrial complex IV）が障害される運動ニューロン病マウスを用いた1編である（表1）。

Daveら（マイアミ大学，2003年）は，運動ニューロン病マウスにHBOを行うと脊髄麻痺の出現時期と進行を遅らせることを示した²⁹⁾。モデルマウス（Wobbler mice）72匹にHBO（2.0ATA，60分）1日1回を30日間行うとミトコンドリア複合体の呼吸率が40%改善した（ $p<0.05$ ）。またマウスの生後からHBOを週6回行うと脊髄麻痺の発症を遅らせ（対照群：平均36日，HBO群：平均59日， $p<0.001$ ），完全四肢麻痺（顎を使って歩く）を遅らせた（対照群：平均40日，HBO群：平均63日， $p<0.001$ ）。

総括

これらの研究は20編中13編が2000年以降の論文であり，内5編は2010年以降と，難治性の脊髄障害に対するHBOが近年，注目されている。また，これらは人体におけるさまざまな脊髄障害を想定した動物実験モデルである。HBOにより脊髄麻痺が緩和され，損傷組織が修復される過程を詳細なデータから統計学的に示した貴重な論文であり，いずれも臨床応用につながる研究成果である。

露出した胸髄に分銅を落下することにより重症度の異なる脊髄損傷を作成（8編）し，あるいは脊髄を横切（2編）して完全な脊髄麻痺を惹起した実験モデルは，外傷性脊髄損傷を想定したものである。HBOは受傷直後から24時間後までに開始され，その回数も実験により1回のものから1日1～2回を計7

回行ったものまでである。その結果、脊髄酸素分圧を高め、後肢機能を改善し、出血や浮腫、アポトーシスを軽減、脊髄誘発電位を改善するなどのHBOによる治療効果が得られた。これらの実験では、脊髄損傷後HBO開始までの経過時間が短いほどHBOの治療効果が大きい傾向があったが、24時間以後の治療においても後肢機能の改善効果がみられた。

脳動脈瘤用クリップによる胸髄の圧迫(4編)は、脊髄操作を要する手術などの脊髄損傷を想定したもので、HBOを圧迫直後、あるいは圧迫直前からHBOを行くことにより後肢機能の改善、組織像やサイトカインの改善、抗酸化酵素の増加がみられている。また血管内バルーンによる胸部大動脈の一時的な循環遮断(3編)により脊髄梗塞を惹起した例では、HBOを大動脈の遮断前に1日2回4日間施行するなどのpreconditioningを行うことにより、再灌流障害が抑制されて脊髄神経細胞が温存された。また、抗酸化作用が促進され、一酸化窒素が増加するなどの脊髄損傷の予防ないし緩和効果が得られることがわかった。さらに、脊髄の循環遮断と同時にHBO(4.0ATA)を行うと脊髄損傷が予防されることがわかった。

放射線脊髄炎に関する論文(2編)は、脊髄への放射線照射により起きる遅発性脊髄麻痺に対し、HBOが治療・予防の手段として利用できるかについて検討したものである。HBOを照射前後または照射時などに行っても、脊髄麻痺の発生頻度は照射のみの場合と変わらなかった。しかし、HBOを放射線照射6週間後から開始した場合には脊髄麻痺の発生頻度を減少させることがわかった。筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルである脊髄変性症マウス(1編)にHBOを1日1回30日行うことにより麻痺の発生と重症化を遅延した。

このように、脊髄障害に対するHBOの有効性に関する基礎研究がある一方、臨床報告は病因や病態の多様性、臨床評価の困難性などから少なく、またランダム化比較試験(RCT)も行われていない。ちなみに後方視的比較試験では、圧迫性脊髄症(頸椎症、頸椎椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症など4編)、外傷性の脊髄損傷(3編)、化膿性脊椎椎間板炎に合併した脊髄症(1編)、筋萎縮性側索硬化症(1編)が報告されている³⁰⁾。

文 献

- 1) 井上治, 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 六角高祥, 金谷文則, 稲福齊, 國吉幸男, 久木田一朗(2011): 高気圧酸素療法(HBO)を行ったミエロパシィ(脊髄症)の検討—78例20余年の経験から, 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 46, 135-147.
- 2) Jain KK (2009): Physical, physiological, and biological aspects of hyperbaric oxygenation. Jain KK (ed), In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Best Publishing Company (Arizona), pp10-19.
- 3) Jain KK (2009): Indications, contraindications, and complications of HBO therapy. Jain KK (ed), In: Textbook of Hyperbaric Medicine, Best Publishing Company (Arizona), pp76-80.
- 4) Cristante AF, Damasceno ML, Barros Filho TE, de Oliveira RP, Marcon RM, da Rocha ID (2012): Evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy for spinal cord lesion in correlation with the moment of intervention, Spinal Cord 50, 502-506.
- 5) Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC (1995): A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats, J Neurotrauma 12, 1-21.
- 6) Marcon RM, Cristante AF, de Barros Filho TE, de Oliveira RP, dos Santos GB (2010): Potentializing the effects of GM1 by hyperbaric oxygen therapy in acute experimental spinal cord lesion in rats, Spinal cord 48, 808-813.
- 7) Yu Y, Matsuyama Y, Yanase M, Ito S, Adachi K, Satake K, Ishiguro N, Kiuchi K (2004): Effects of hyperbaric oxygen on GDNF expression and apoptosis in spinal cord injury, Neuroreport 15, 2369-2373.
- 8) Allen AR (1911): Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column, JAMA 57, 878-880.
- 9) Chu D, Qui J, Grafe M, Fabian R, Kent TA, Rassin D, Nestic O, Werrbach-Perez K, Perez-Polo R (2002): Delayed cell death signaling in traumatized central nervous system: hypoxia, Neurochem Res 27, 97-106.
- 10) Huang L, Mehta MP, Eichhorn JH, Nanda A, Zhang JH (2003): Multiple hyperbaric oxygenation (HBO) expands the therapeutic window in acute spinal cord injury in rats, Acta Neurochir suppl 86, 433-438.

- 11) Narayana PA, Kudrle WA, Liu SJ, Charnov JH, Butler BD, Harris JH Jr (1991) : Magnetic resonance imaging of hyperbaric oxygen treated rats with spinal cord injury: preliminary studies, *Magn Reson Imaging* 9, 423-428.
- 12) Higgins AC, Pearlstein RD, Mullen JB, Nashold BS Jr (1981) : Effects of hyperbaric oxygen therapy on long-tract neuronal conduction in the acute phase of spinal cord injury, *J Neurosurg* 55, 501-510.
- 13) Yeo JD, McKenzie B, Hindwood B, Kidman A (1976) : Treatment of paraplegic sheep with hyperbaric oxygen, *Med J Aust* 1, 538-540.
- 14) Kelly DL Jr, Lassiter KR, Vongsvivut A, Smith JM (1972) : Effects of hyperbaric oxygenation and tissue oxygen studies in experimental paraplegia, *J Neurosurg* 36, 425-429.
- 15) Dayan K, Keser A, Konyalioglu S, Erturk M, Aydin F, Sengul G, Dagci T (2012) : The effect of hyperbaric oxygen on neuroregeneration following acute thoracic spinal cord injury, *Life sci* 90, 360-364.
- 16) Rivlin AS, Tator CH (1978) : Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma, *J Neurosurg* 49, 844-853.
- 17) Tai PA, Chang CK, Niu KC, Lin MT, Chiu WT, Lin CM (2010) : Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10, *J Neurotrauma* 27, 1121-1127.
- 18) Topuz K, Colak A, Cemil B, Kutlay M, Demircan MN, Simsek H, Ipcioglu O, Kucukodaci Z, Uzun G, (2010) : Combined hyperbaric oxygen and hypothermia treatment on oxidative stress parameters after cord injury: an experimental study, *Arch Med Res* 41, 506-512.
- 19) Kahraman S, Düz B, Kayali H, Korkmaz A, Oter S, Aydin A, Sayal A (2007) : Effects of methylpredonisolone and hyperbaric oxygen on oxidative status after experimental spinal cord injury: a comparative study in rats, *Neurochem Res* 32, 1547-1551.
- 20) Brown JO, McCouch GP (1947) : Abortive regeneration of the transected spinal cord, *J Comp Neurol* 87, 131-137.
- 21) Liu M, Wu XP, Tong M (2009) : Effect of ultra-early hyperbaric oxygenation on spinal edema and hind limb motor function in rats with complete spinal cord transection, *J South Med Univ* 29, 2014-2017.
- 22) Gelderd JB, Welch DW, Fife WP, Bowers DE (1980) : Therapeutic effects of hyperbaric oxygen and dimethyl sulfoxide following spinal cord transections in rats, *Undersea Biomed Res* 7, 305-320.
- 23) Taira Y, Marsala M (1996) : Effects of proximal arterial perfusion pressure on function, spinal cord blood flow, and histopathologic changes after increasing intervals of aortic occlusion in the rat, *Stroke* 27, 1850-1858.
- 24) Wang L, Li W, Kang Z, Liu Y, Deng X, Tao H, Xu W, Li R, Sun X, Zhang JH (2009) : Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates early apoptosis after spinal cord ischemia in rats, *J Neurotrauma* 26, 55-66.
- 25) Nie H, Xiong L, Lao N, Chen S, Xu N, Zhu Z (2006) : Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits, *J Cereb Blood Flow Metab* 26, 666-674.
- 26) Breslau RC, Schwartz SI (1963) : Protective effect of hyperbaric oxygenation during occlusion of the thoracic aorta, *Surg Forum* 14, 266-268.
- 27) Sminia P, van der Kleij AJ, Carl UM, Feldmeier JJ, Hartmann KA (2003) : Prophylactic hyperbaric oxygen treatment and rat spinal cord re-irradiation, *Cancer Lett* 191, 59-65.
- 28) Feldmeier JJ, Lange JD, Cox SD, Chou LJ, Ciaravino V (1993) : Hyperbaric oxygen as prophylaxis or treatment for radiation myelitis, *Undersea Hyperb Med* 20, 249-255.
- 29) Dave KR, Prado R, Busto R, Raval AP, Bradley WG, Torbati D, Pérez-Pinzón MA (2003) : Hyperbaric oxygen therapy protects against mitochondrial dysfunction and delays onset of motor neuron disease in Wobbler mice, *Neuroscience* 120, 113-120.
- 30) 井上治 (2013) : ミエロパシイ（脊髄症）に対する高気圧酸素療法（HBO）に関する臨床報告：国内外の主要な文献から，日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 48, 94-97.