

## ●原 著

## HBO と頸部交感神経切除のラット脳に及ぼす影響

浦山 博\* Julius H. Jacobson II\*\*  
Rosario A. Zappulla\*\* 渡辺 洋宇\*  
岩 喬\*

高気圧酸素 (HBO) はラットに神経障害をきたし、また、頸部交感神経は脳の血管系を支配している。HBO と頸部交感神経切除のラット脳へ与える影響を調べるために36匹のラットに90分間の HBO を4～8日間連日施行した。36匹のラットは以下の4群に分けた：A群 (8匹), 2.5ATA の HBO と交感神経非切除；B群 (8匹), 2.5ATA の HBO と交感神経切除；C群 (10匹), 3.5ATA の HBO と交感神経非切除；D群 (10匹), 3.5ATA の HBO と交感神経切除。神経障害は歩行失調, 四肢硬直, 全身痙攣にて評価した。HBO 終了後 Evans blue を経静脈的に投与し、脳血液関門を調べた。

A, B群の16匹全てにおいて神経障害は認めなかった。C群の10匹中3匹に歩行失調もしくは四肢硬直を認めたが、全身痙攣は認めなかった。D群の10匹全てにおいて歩行失調, 四肢硬直もしくは全身痙攣を認めた。36匹全てにおいて Evans blue による脳の着色は認めなかった。頸部交感神経切除は HBO による神経障害の発現を促進した。しかし、その機序は脳血液関門の透過性亢進によるものではなかった。

キーワード：高気圧酸素, 頸部交感神経切除, 中枢神経障害, 脳血液関門, 活性酸素

### Effect of HBO and Cervical Sympathectomy upon Rat Brain

Hiroshi Urayama\*, Yoh Watanabe\*, Takashi Iwa\*, Julius H. Jacobson II\*\*, Rosario A. Zappulla\*\*

\*First Department of Surgery, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa,

\*\*Mount Sinai Medical Center, New York.

Hyperbaric oxygen (HBO) induces neurogenic disorder in rats and cervical sympathetic nerves regulate vascular system of brain. To clarify the effect of HBO and cervical sympathectomy upon rat brain, thirty six rats were treated with ninety minutes HBO for four to eight consecutive days. All the rats were then divided into four groups; group A (eight rats) received 2.5ATA of HBO without sympathectomy, group B (eight rats) was given 2.5ATA of HBO with sympathectomy, group C (ten rats) received 3.5ATA of HBO without

sympathectomy and group D (ten rats) were given 3.5ATA of HBO with sympathectomy. Degrees of neurogenic disorders were evaluated through ataxia, rigidity of extremities and convulsion. Following treatment, Evans blue was injected intravenously to examine blood-brain barrier.

Sixteen rats of group A and B showed no neurogenic disorders. Three out of ten from group C showed ataxia and/or rigidity, but no convulsion. All the rats of group D showed ataxia, rigidity and/or convulsion. No rat showed any color change of brain by Evans blue.

Cervical sympathectomy enhanced the toxic effect of HBO to induce neurogenic disorders in rats, but the permeability of blood-brain barrier seemed not to be increased.

### Keywords :

Hyperbaric oxygen  
Cervical sympathectomy  
Neurogenic disorder  
Blood-brain barrier  
Oxygen radical

\*金沢大学医学部第一外科

\*\*Mount Sinai Medical Center, New York.

高気圧酸素 (Hyperbaric oxygen, 以下 HBO) 下における中枢神経症状の発現は臨床においては稀であるといわれているが, 全身痙攣など重篤な症状を呈することがあり看過できない問題である。原因の一つとして高い酸素分圧による脳血管の障害がいわれており, 脳血液関門の透過性亢進が生ずるとの報告がある。頸部交感神経は脳血管に分布し脳血流の自己調節や脳血液関門に関係しているが, HBO 下における役割は解明されていない。今回, HBO と頸部交感神経切除のラット脳に与える影響を中枢神経症状と脳血液関門を調べることにより検討した。また, 原因としての活性酸素による細胞障害に関して考察を加えた。

#### 材料及び方法

##### 1. 実験動物

200~300g の成人ラット36匹を用いて実験を行った。

##### 2. 頸部交感神経切除

18匹のラットを ketamine HCl, 1ml/kg 腹腔内投与することにより麻酔し, 顕微鏡 (Olympus OME1) 下に上頸部交感神経節及び神経幹を切除した。右交感神経切除を8匹, 左交感神経切除を1匹, 両側交感神経切除を9匹に施行した。

##### 3. HBO

HBO は動物用チャンパー (Vicker Armstrong Ltd.) にて行った。2~4匹のラットをチャンパー内に入れ, 2.5ATA もしくは 3.5ATA に290分間加圧した。100%酸素を持続的に換気させることにより呼気中の水蒸気と二酸化炭素を排出し, チャンパー内を純酸素の状態に保った。HBO は1日1回連日行い, また交感神経切除ラットは術翌日より開始した。

#### 4. 実験群の設定

36匹のラットを以下の4群に分けた。

A群: 頸部交感神経切除を施行しない8匹を2.5ATAの加圧で4~8日間HBOを行った。

B群: 頸部交感神経切除を施行した8匹を2.5ATAの加圧で4~5日間HBOを行った。

C群: 頸部交感神経切除を施行しない10匹を3.5ATAの加圧で4~5日間HBOを行った。

D群: 頸部交感神経切除を施行した10匹を3.5ATAの加圧で4~5日間HBOを行った。

#### 5. 中枢神経症状

ラットの中枢神経症状を歩行失調, 四肢硬直, 全身痙攣にて調べた。歩行失調と四肢硬直はラットをチャンパー外へ出してより調べた。

#### 6. 脳血液関門

最終回のHBOの直後に0.5mlのEvans blueを経静脈的に投与した。投与後30分にてラット脳を摘出しその着色の有無にて脳血液関門の障害の有無を決定した。

#### 成 績

2.5ATAで加圧したA, B群の16匹のラットにおいて中枢神経症状の発現はみられなかった。3.5ATAで加圧したC群においては10匹中3匹に歩行失調を認め, うち2匹には四肢硬直を認めた。頸部交感神経切除を施行した後に3.5ATAで加圧したD群においては10匹中10匹に歩行失調を認め, うち5匹には四肢硬直, 7匹には全身痙攣を認めた。四肢硬直は痙性もしくは強直性であり, また中枢神経症状はすべて翌日には消失していた。呼吸困難はA, B群に認めなかったが, C群に4匹, D群に2匹において認めた。うち2匹は呼吸困難がHBO終了後も回復せず死亡した (表

表1 Neurogenic disorders and dyspnea in rats treated with HBO and/or cervical sympathectomy. Rats were divided into 4 groups

Group	HBO ATA min	HBO times	Sympathectomy	No. of cases	Neurogenic disorder ataxia	Neurogenic disorder rigidity	Neurogenic disorder convulsion	Dyspnea
A	2.5	90	4-8	-	8	0	0	0
B	2.5	90	4-5	+	8	0	0	0
C	3.5	90	4-5	-	10	3	2	0
D	3.5	90	4-5	+	10	10	5	7

表2 Neurogenic disorders and dyspnea in rats treated with 3.5ATA HBO

Rat No.	Ope.	HBO times	Neurogenic disorder	ataxia	rigidity	convulsion	Dyspnea
17	-	4	-	-	-	-	+(died)
18	-	4	+	+	-	-	-
19	-	4	-	-	-	-	+
20	-	4	-	-	-	-	-
21	-	4	+	+	-	-	+
22	-	5	+	-	-	-	+
23	-	5	-	-	-	-	-
24	-	5	-	-	-	-	-
25	-	5	-	-	-	-	-
26	-	5	-	-	-	-	-
27	R.S.	4	+	+	+	+	-
28	R.S.	4	+	+	-	-	+
29	L.S.	4	+	-	-	-	-
30	B.S.	4	+	+	+	+	-
31	B.S.	4	+	-	-	+	-
32	B.S.	5	+	-	-	+	+(died)
33	R.S.	5	+	+	+	+	-
34	B.S.	5	+	+	-	-	-
35	B.S.	5	+	+	+	+	-
36	B.S.	5	+	-	-	+	-

R.S., right sympathectomy; L.S., left sympathectomy;  
B.S., bilateral sympathectomy.

表3 Number of rats which showed neurogenic disorder for the first time in consecutive HBO

Neurogenic disorder	HBO (times)				
	1	2	3	4	5
Ataxia	-	2	-	10	1
Rigidity	-	-	-	6	1
Convulsion	-	-	1	3	2

表4 Sides of extremities of rigidity and cervical sympathectomy in rats treated with 3.5ATA HBO

Sympathectomy	Rigidity			
	(-)	Rt.	Lt.	Bil.
(-)	8	2	0	0
Rt.	1	0	1	1
Lt.	1	0	0	0
Bil.	3	0	0	3

Rt., right; Lt., left; Bil., bilateral.

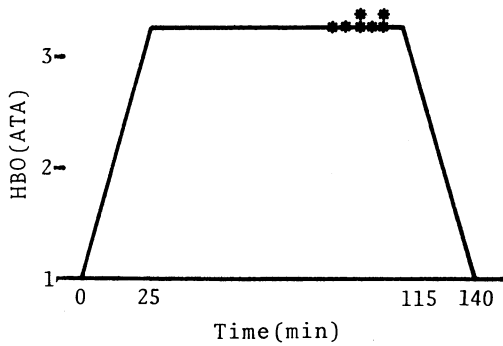
1, 2)。

中枢神経症状の発現はHBOの回を重ねるごとに増加した。歩行失調の最初の発現は2回目が2匹, 4回目が10匹, 5回目が1匹であった。四肢硬直の最初の発現は4回目が6匹, 5回目が1匹であった。全身痙攣の最初の発現は3回目が1匹, 4回目が3匹, 5回目が2匹であった。(表3)。

3.5ATAで加圧したC, D群で頸部交感神経切

除の左右側と四肢硬直の左右側を比較した。交感神経切除を行わない2匹が右側硬直, 右側交感神経切除を行った1匹は左側硬直, 1匹は両側硬直をきたし, 両側交感神経切除を行った3匹は両側硬直であった(表4)。

全身痙攣の発現した時のHBO経過時間は65~85分, 平均73.6分であった(図1)。Evans blueによる脳の着色はいずれのラットにおいて



\* , appearance of convulsion

図1 Time of first appearance of convulsion in rats during HBO

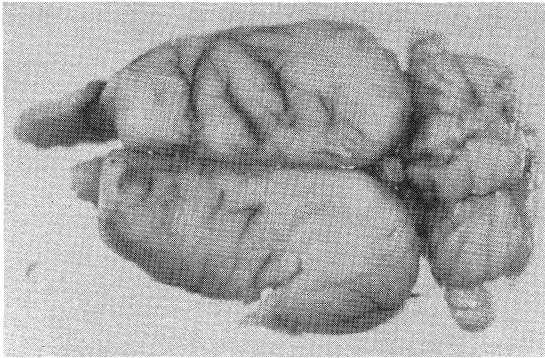


図2 Brain of rat with cervical sympathectomy and 3.5 ATA HBO (rat no.27) . No color change was recognized after Evans blue injection

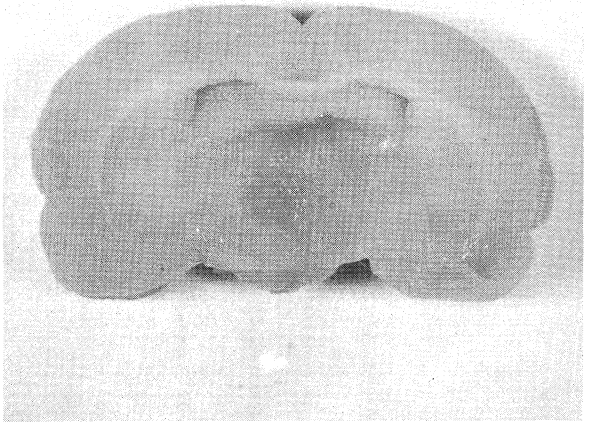


図3 Cutsurface of brain of rat with right cervical sympathectomy and 3.5 ATA HBO (rat no.27) . No color change was recognized after Evans blue injection

もみられなかった(図2, 3)。

## 考 察

HBOによる中枢神経症状として癲癇大発作に類似した全身痙攣があり Paul Bert 効果といわれている<sup>1)</sup>。痙攣は間隔をおいて繰り返されるが HBO を中止することにより回復し、脳に病変を残さないとされている。一方、HBOによる四肢麻痺は John Bean 効果といわれ、動物実験の一年以上の経過においても不可逆的であったとされている<sup>2)</sup>。Balentine<sup>3)4)</sup>は四肢麻痺を生じたラット脳に局所壊死を認めている。歩行失調や四肢硬直、全身痙攣が恒久的四肢麻痺の前兆として出現するこ

とがあり、酸素中毒による中枢神経障害は段階的に進行すると考えられている。

HBO下での中枢神経病変の一つとして Lanse<sup>5)</sup>は ferritin を用いた実験で脳血液関門の透過性亢進を認めている。しかし、Guenau<sup>6)</sup>の sucrose を用いた実験や、Evans blue を用いた本実験では脳血液関門の異常は認めておらず、HBOによる脳血液関門障害説は疑問である。HBO下での脳血流減少や肺障害による血中酸素分圧の低下が脳組織の虚血や酸素欠乏を招いている可能性もあるが、Balentine<sup>7)8)</sup>の頸動脈結紮による実験や本実験のように呼吸困難がないにもかかわらず中枢神経症状が発現することより否定的である。他に組織での二酸化炭素蓄積説等があるが、酸素中毒のメカニズムとして一般的なのは活性酸素による細胞障害である<sup>9)</sup>。

高い酸素分圧下では活性酸素によるSH酵素の不活化、脂質の過酸化等により細胞膜、細胞内器管膜の障害、細胞機能の低下が生ずる。高い酸素分圧による組織障害はその分圧と曝露時間に比例するとされているが、活性酸素による細胞障害が進行し、一定限度を越えると組織障害から症状の発現にいたるものと思われる。本実験でも 2.5ATA×90分×4～8回のHBOでは中枢神経症状の発現をみなかったが、3.5ATA×90分×2～5回にて歩行失調、四肢硬直、全身痙攣の発現をみている。また、中枢神経症状がHBO終了後翌

日には消失していたことより、本実験の3.5ATA酸素分圧による障害は可逆的であると思われた。しかし、1日毎のHBOの回数を重ねるごとに中枢神経症状発現の頻度が高くなっており、1日後における障害の残存、もしくは易障害性が示唆された<sup>10)</sup>。

Jacobson<sup>11)</sup>が報告しているようにHBO下では脳血流の減少を生じる。原因として酸素による血管攣縮や交感神経の興奮による血管収縮がいわれている。高橋<sup>12)</sup>は星状神経節ブロックにより純酸素吸入による網膜動脈の収縮が少なくなるとしている。Edvinsson<sup>13)</sup>は交感神経の脳血流の自己調節作用や脳血液関門への関与を指摘しており、高血圧ラットで頸部交感神経切除により脳血液関門の障害が促進されたとしている。本実験においては頸部交感神経切除により中枢神経症状の発現が30%から100%に上昇しており、頸部交感神経切除は高い酸素分圧下での脳組織の障害を増大させると考えられた。特に右頸部交感神経切除ラットにおいて左側肢硬直がみられたことは交感神経支配の偏側性と障害部位が上位中枢であることを示唆した。高血圧ラットのように脳血液関門の透過性亢進がみられないことから、その機序として頸部交感神経切除によるHBO下での脳血流の相対的増加が組織における高い酸素分圧をきたし、活性酸素による細胞障害が生ずるものと思われる。

## 結 語

ラットを用いてHBOと頸部交感神経切除の中枢神経に与える影響を検討した。

1) 2.5ATA×90分×4～8回のHBOでは頸部交感神経切除の有無にかかわらず中枢神経症状は発現しなかった。

2) 3.5ATA×90分×4～5回のHBOでは頸部交感神経非切除群の30%、切除群の100%に中枢神経症状が発現した。特に全身痙攣は非切除群では認めなかったが、切除群の70%に認めた。

3) 歩行失調、四肢硬直、全身痙攣の中枢神経症状は全てHBO終了後翌日には消失していたが、HBOの回を重ねる度に発現頻度は増大した。

4) Evans blueによる脳の着色は全例に認めなかった。中枢神経症状の発現と脳血液関門の障害は無関係と思われた。

5) 頸部交感神経切除による中枢神経症状発現の

増大は脳血流の相対的増加とそれによる脳組織の高い酸素分圧が活性酸素を生じ障害をきたすためと思われた。

## 【参 考 文 献】

- 1) Bert, P.: Expériences sur l'empoisonnement par l'oxygène. *Gaz. Med. Fr.*, 28 : 387, 1873
- 2) Bean, J.W., Wapne, S., Siegfried, E.C.: Residual disturbances in the higher functions of the CNS induced by oxygen at high pressures. *Am. J. Physiol.*, 143 : 206-213, 1945.
- 3) Balentine, J.D.: Pathology of oxygen toxicity. Academic Press., New York, 1982.
- 4) Balentine, J.D.: Pathologic effects of exposure to high oxygen tensions. *New Engl. J. Med.*, 275 : 1038-1040, 1966.
- 5) Lanse, S.B., Lee, J.C., Jacobs, E.A., Brody, H.: Changes in the permeability of the blood-brain barrier under hyperbaric conditions. *Aviat. Space Environ. Med.*, 49 (7) : 890-894, 1978.
- 6) Gruenau, S.P., Folker, M.T., Rapoport, S.I.: Lack of hyperbaric O<sub>2</sub> effect on blood-brain barrier permeability in conscious rats. *Aviat. Space Environ. Med.* 52 (3) : 162-165, 1981.
- 7) Balentine, J.D.: Pathogenesis of central nervous system lesions induced by exposure to hyperbaric oxygen. *Am. J. Pathol.*, 53 : 1097-1109, 1968.
- 8) Balentine, J.D.: Ultrastructural pathology of hyperbaric oxygenation in the CNS. *Lab. Invest.*, 31 : 580-592, 1974
- 9) 太田保世: 酸素の毒性と酸素中毒および高気圧酸素治療, *最新医学*, 41 : 230-236, 1986.
- 10) Matteo, R.S., Nahas, G.G.: Residual effects of a single exposure to hyperbaric oxygen in mice. *Pro. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 119 : 788-790, 1965.
- 11) Jacobson, I., Harper, A.M., McDowall, D.G.: The effects of oxygen at 1 and 2 atmospheres on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 119 : 737-742, 1964.
- 12) Takahashi, K., Shima, T., Yamamoto, M.: Hyperbaric oxygenation following satellite ganglion block in patients with retinal artery occlusion. *Proc. 6th. int. cong. on Hyperbaric Medicine.* : 211-215, 1977
- 13) Edvinsson, L.: Neurogenic mechanisms in the cerebro-vascular bed. Autonomic nerves, amine receptors and their effects on cerebral blood flow. *Acta Physiol. Scand.*, 96 suppl. : 1-35, 1976.