

●原 著

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

井上 治*^{**,} 新垣宜貞* 半澤浩明*
茨木邦夫* 佐藤良也^{***}

高気圧酸素療法(以下, HBO)が免疫能に及ぼす効果は不明なことが多い。われわれは成長期のビーグル犬3頭に対し, 6ヵ月の長期に及ぶ, 間歇的高気圧酸素暴露(2ATA・60分/日, 週6回。以下, 酸素暴露)を行ったところ, 初期にはPHAによるリンパ球幼若化試験(以下, PHA)が高値を呈し, 細胞性免疫能が賦活化されたが, 長期にはPHAの低値およびTリンパ球表面マーカーCD4/8比の低下による細胞性免疫能の抑制がいずれも観察された。1頭では免疫不全による日和見感染を合併したが, 酸素暴露を中断することにより, 免疫能は漸次, 回復した。また臨床例では, 比較的長期に(平均41回)に, HBO(2ATA, 60分/日, 週5回)を行った15症例中5例にPHAにおいて細胞性免疫能の低下を認めた。

キーワード: 高気圧酸素療法, 免疫能, ビーグル犬, 長期治療例

Immunological evaluation of hyperbaric oxygenation on beagles and humans

Osamu Inoue^{*,**}, Yoshisada Shingaki*, Hiroaki Hanzawa*, Kunio Ibaraki*, Yoshiya Sato^{***}

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

**Hyperbaric Medicine, Ryukyu University Hospital

***Department of Parasitology, School of Medicine, University of the Ryukyus

Effect of hyperbaric oxygenation on immune system is not understood well. Biphasic pattern of the immune response in three beagles was revealed by 140 cycles of hyperbaric oxygenation (2ATA, 60 min/day), six days a week in the period of six months. After 35 HBO cycles, cellular immunity manifested by PHA induced lymphocyte stimulation test (PHA) was increased, while after 70 HBO cycles, cellular immunity manifested by PHA and CD 4/8 was depressed in

all dogs. One dog became immuno-insufficient, and resulted in optimistic isospora canis infection with severe diarrhea and emaciation. After cessation of HBO, cellular immunity of this dog recovered over three months. In another two dogs, cellular immunity gradually decreased until 140 HBO cycles. Clinically, cellular immunity of five patients in 15 who received 18-73 cycles of HBO(2ATA, 60 min/day) were depressed more than 20%, or under normal limits estimated by PHA.

Keywords:

Hyperbaric oxygenation
Immunity
Beagle dogs
Long-term patients

目 的

高気圧酸素療法(以下, HBO)は多くの難治性疾患などの補助療法として適応が広がりつつあり, また手術の高度化に伴い, 術後の感染の予防

*琉球大学医学部整形外科

**琉球大学高気圧治療部

***琉球大学寄生虫学講座

表1 間歇的高気圧酸素暴露(以下, HBO) 下のビーグル犬における細胞性免疫能

No.	免疫能検査	HBO 開始	HBO 35回	HBO 70回	HBO 105回		HBO 140回
1	PHA	11680	18917	11895	14141		2033
	CD4/8	2.91	3.09	2.31	1.91		2.07
	T細胞%	86.3%	87.9%	85.9%	89.2%		84.2%
2	PHA	6872	11300	185	774	875	3496
	CD4/8	1.86	1.64	0.29	0.24	0.36	1.23
	T細胞%	69.5%	84.0%	87.2%	76.2%	87.7%	84.0%
3	PHA	6498	7479	2248	1699		5053
	CD4/8	2.49	2.40	1.92	2.01		1.94
	T細胞%	83.1%	73.0%	74.1%	82.5%		84.5%

太字: No.2 犬の HBO 70回施行時, および HBO 中止後 1 ヶ月, 2 ヶ月, 3 ヶ月の免疫能検査

HBO の初期(35回)には, 3 頭において PHA が増加し, 細胞性免疫能が賦活化された。一方, HBO が長期に及ぶと(70~140回), PHA 値および CD4/8 比が減少し, 細胞性免疫は低下した。1 頭(No.2)では HBO 70回で, 免疫不全症状を呈したため HBO を中止したが, 細胞性免疫の回復には 3 ヶ月を要した。T細胞%は免疫能の指標にはならなかった。

や治療, 創傷治癒促進などに長期に HBO が施行されることも多くなっている^{1)~4)}。一方, ラットによる実験では, 間歇的高気圧酸素暴露(以下, 酸素暴露)による免疫能の低下ないし抑制作用が報告されており^{5)~7)}, HBO が感染症に適用される場合, 免疫能の低下は重大な問題となる。一方, HBO が免疫能を高めるとのモルモットによる実験もあり⁸⁾, 酸素暴露が免疫能に及ぼす効果は, 十分に解明されていない。われわれは成長期ビーグル犬に, 6 ヶ月に及ぶ酸素暴露を行ったところ, 細胞性免疫能が一時的に賦活化されるが, 長期には抑制される 2 相性の変化が観察された。また健常人では, HBO により免疫能に変化がみられなかったとの報告もあるが⁹⁾, われわれは比較的長期に HBO を行った 15 症例中, 細胞性免疫能の低下を 1/3 の症例に認めた。本研究の目的は, 長期の酸素暴露が, 若年者を想定した成長期ビーグル犬, あるいは臨床で, 免疫能に及ぼす効果を, とくに精度の高い細胞性免疫能検査で評価することである。

I. 成長期ビーグル犬 3 頭における長期・間歇的高気圧酸素暴露実験

1. 方 法

(株)ビー・エル・アール研究所で, 通常飼育された 6 ヶ月齢の雌ビーグル犬 3 頭(入舎時体重; No.1: 6.0kg, No.2: 5.9kg, No.3: 6.0kg)を, 羽生田鉄工所製第 1 種治療装置にて 2 絶対気圧(以下, ATA), 治療時間 60 分(+加圧 10 分, 減圧 15 分), 酸素濃度 90% 以上, 1 日 1 回, 週 6 回, 計 140 回を約 6 ヶ月, 酸素暴露した。免疫能検査を行うため, 下肢皮静脈より, HBO 開始前, HBO35 回(6 週), HBO70 回(12 週), HBO105 回(18 週), および HBO140 回(24 週)の 5 ポイントで採血した。実験中に免疫不全を来した 1 頭(No.2)では 70 回以降の HBO を中止し, その後の免疫能検査は 4 週毎に行い, 6 ポイントで採血した。細胞性免疫能検査は(株)エスアールエルに委託し, ① Phytohemagglutinin (PHA) によるリンパ球幼若化試験 (³H サイミジン取り込み能法。以下, PHA)¹⁰⁾¹¹⁾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, ②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

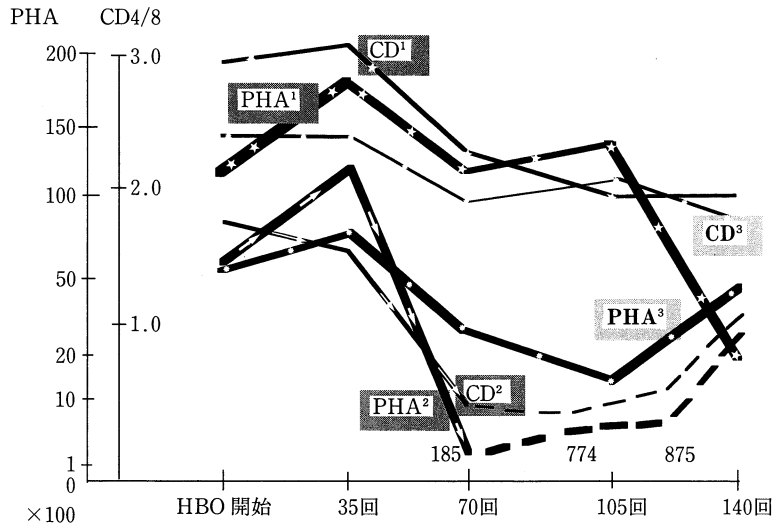


図1 酸素暴露下のビーグル犬における細胞性免疫能の二相性変化

HBO 35回で、細胞性免疫能が賦活化され、70回以上で抑制される二相性の変化が3頭共に認められた。リンパ球が幼若化する機能をみる PHA (太線)、およびヘルパー/サプレッサーT細胞比をみる CD4/8 (細線)は異なった性格の免疫能検査であるが、免疫能の低下時に共に減少した。

リー法。以下、CD4/8^{12)~14)}、および③T細胞百分率(フローサイトメトリー法。以下、T-cell%)^{12)~14)}を検査した。また④白血球数は自動白血球算出装置で、白血球分画は検査技師が算出し、⑤血清免疫グロブリン値、すなわち Immunoglobulin G (以下、IgG)、Immunoglobulin A (以下、IgA)、Immunoglobulin M (以下、IgM)は免疫電気泳動法で定量した。

2. 結 果

①PHAによる細胞性免疫能のモニター(表1)、(図1)

ビーグル犬における PHA の正常範囲値が報告されていないため、HBO 開始前の PHA (CPM 単位)を基準として、HBO 施行時の各値を比較評価した。HBO 35回の施行で、3頭共に PHA 値は増加した(開始時の115%~164%、平均147%)。HBO 70回の施行では、No.1犬は開始時とほぼ同値であったが、HBO 35回施行時と比べ、63%に減少し、また No.3犬では開始時と比べ、35%に減少した。とりわけ No.2犬では、開始時のわずか2.8% (185CPM)に著減し、免疫不全に陥った。すなわち消化管の原虫症 (*Isospora canis*)を合併して重

症の下痢を来し、また細菌性角膜潰瘍を併発した。HBO を中止し、脱水に対し、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、体重の回復には1ヵ月以上を要し、角膜混濁が残った(図2)。また No.2犬の PHA 値は HBO 中止後4週で、開始時の11% (774 CPM)、8週で、開始時の13% (875 CPM)、12週で、開始時の51% (3496 CPM)と徐々に回復した。No.1犬の PHA は70回で減少後、105回で、軽度増加したのち140回で、著減した(開始時の17%、2033 CPM)。No.3犬の PHA は HBO 70回以降、漸減し、HBO 105回で、開始時の26%まで低下したが、HBO 140回で、開始時の78%まで回復した。②CD4/8比による細胞性免疫能のモニター(表1)

No.1, 2, 3犬における CD4/8 では、HBO 35回施行時には PHA でみられた明らかな増加はみられなかったが(HBO 開始時の88~106%)、No.1, No.3犬で、140回までの HBO で CD4/8 は漸減し、PHA とほぼ同様に減少した(HBO 開始時の71~78%)。免疫不全を来した No.2犬の CD4/8 は、HBO 70回で、PHA と同様に著減し(開始時の16%)、HBO を中止すると PHA 値と同様に

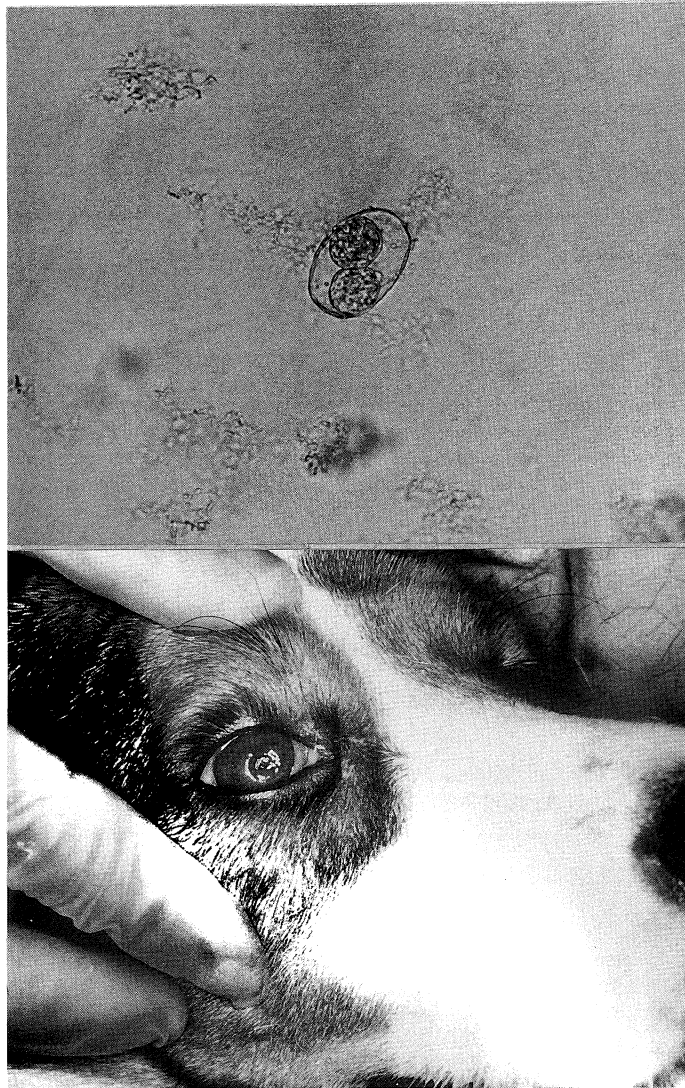


図2 免疫不全により日和見感染を来したビーグル犬 (No. 2)

上：糞便中から検出された *Isospora canis*。

原虫症の濃厚感染のため重篤な下痢と脱水症状を来した。

下：感染性角膜潰瘍から角膜混濁を残した。

徐々に回復した (開始時の66%)。

③T-cell%と細胞性免疫能 (表1)

T-cell%は HBO 開始時を基準値とすると、HBO 35~140回まで、No. 1 犬では98~103%の増減で、No. 3 犬では88~102%であり、また No. 2 犬では110~126%であり、免疫能が著減したときにも T-cell%の低下はみられなかった。

④白血球分画と細胞性免疫 (表2)

HBO 開始時の白血球数 $8700 \sim 13100/\mu\text{m}^3$ 、平均 10367 を基準とした。HBO 35~140回で、No. 1 犬で、白血球数が増加し (HBO 開始時の112%~139%)、No. 3 犬でも増加したが (HBO 開始時の120%~172%)、免疫不全を来した No. 2 犬では白血球数はむしろ減少した (HBO 開始時の50%)。リンパ球の絶対数 (白血球数×リンパ球%、以下、リンパ球数)の低下は、PHA および CD4/

表2 酸素暴露下のビーグル犬における白血球数とその分画

No.	白血球	HBO 開始	HBO 35回	HBO 70回	HBO 105回	HBO 140回
1	WBC	9300	12900	12400	10400	11400
	G/L	55/38	89/10	61/29	74/23	49/41
	リンパ球数	3534	1290	3596	2392	4674
2	WBC	13100	12100	6600	12300	9900
	G/L	65/24	69/18	87/4	81/5	66/12
	リンパ球数	3144	2178	264	520	1368
3	WBC	8700	15000	10500	11300	9100
	G/L	73/12	78/14	79/14	89/8	77/21
	リンパ球数	1040	2100	1470	904	1911

リンパ球数(白血球数×リンパ球分画%)は、免疫能が HBO 70回で著減した No. 2 犬において、また HBO 105回で免疫能の低下を来した No. 3 犬において、いずれも 1000/mm³ 以下に減少した(太字)。G/L: 顆粒球/リンパ球, WBC: 白血球総数。

表3 酸素暴露下のビーグル犬における液性免疫能

No.	免疫グロブリン	HBO 開始	HBO 35回	HBO 70回	HBO 105回	HBO 140回
1	IgG	315	356	325	418	425
	IgA	31	31	31	31	31
	IgM	164	176	154	128	162
2	IgG	233	257	230	400	314
	IgA	31	31	31	31	33
	IgM	136	137	233	346	190
3	IgG	296	308	327	325	464
	IgA	31	31	31	31	31
	IgM	182	207	204	209	266

酸素暴露下の免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)は、細胞性免疫能の低下時にも減少しなかった。

8の減少と相関していた。すなわちリンパ球数は、PHAが著減した No. 2 犬では HBO 70回と、HBO 中止後 6 週で、著減し(264/mm³, 615/mm³)、No. 3 犬では PHA が低下した HBO 105 回でリンパ球数が著減した(904/mm³)。

⑤免疫グロブリン値(表3)

免疫グロブリン値は、HBO 開始時を基準とし、

HBO 施行時の 4 ポイントの値と比較した。No. 1 犬では、IgG は HBO 開始時の 103~135% で、IgA は 100%、IgM は 78~107% で、No. 3 犬は IgG 104~157%、IgA 100%、IgM 112~146% で、いずれも液性免疫能の低下はみられなかった。また No. 2 犬では、IgG は 99~171%、IgA 100~106%、IgM 88~254% で、HBO 70回以降の細胞性免疫

表4 高気圧酸素療法(以下, HBO) 長期施行例

No.	年齢, 性	疾患名	治療	HBO
1	8歳, 女	上腕骨短縮	仮骨延長	40回
2	10歳, 男	尺骨短縮	仮骨延長	31回
3	11歳, 男	大腿骨短縮	仮骨延長	25回
4	11歳, 女	尺骨短縮	仮骨延長	50回
5	11歳, 男	小人症	仮骨延長	40回
6	13歳, 男	下腿骨短縮	仮骨延長	37回
7	14歳, 男	尺骨短縮	仮骨延長	27回
8	16歳, 男	大腿骨短縮	仮骨延長	60回
9	33歳, 女	大腿骨短縮	仮骨延長	40回
10	10歳, 女	骨髄炎	抗生剤	18回
11	17歳, 男	骨肉腫	根治手術	40回
12	21歳, 男	骨肉腫	根治手術	39回
13	59歳, 女	照射後膀胱炎	HBO 単独	60回
14	64歳, 女	照射後脊髄症	HBO 単独	30回
15	70歳, 女	照射後骨壊死	HBO 単独	73回

HBO (2 ATA, 治療時間60分/日, 週5回) を15症例(8~70歳)に, 18~73回, 平均41回施行した。

能の著減時においても免疫グロブリンは減少せず, 液性免疫能の低下はみられなかった。

II. 長期 HBO 施行例における免疫能の検討

1. 症 例

免疫能検査を行った症例は15例で, 男8例, 女7例, 8~70歳, 17歳以下が10例であった。手術侵襲や炎症などは白血球増多や顆粒球症を誘発し, 免疫能に影響を与える可能性があることから重症疾患などは除外し, 侵襲の少ない仮骨延長法を行った9症例を含めた。すなわち上・下肢の短縮8例, 小人症1例で, ピン感染の予防と治療, 骨形成の促進などを目的としてHBOを比較的長期に施行した。また腸骨の亜急性骨髄炎1例, 骨肉腫の患肢温存術後に創傷治癒不全を来した2例, および放射線照射による骨壊死, 膀胱炎および脊髄症の各1例を対象とした。HBOは羽生田鉄工所製第2種治療装置を用い, 2 ATA, 治療時間60分/日(加圧10分, 減圧20分)で, 週5日間施

行した。仮骨延長法を行った9例ではHBOを25回~60回, 平均39回施行し, 他の6例は, HBOを18回~73回, 平均43回施行した。仮骨延長9例と患肢温存術2例では, 術後早期よりHBOを行ったが, 骨髄炎1例と放射線照射3例では, 慢性期にHBOを施行した(表4)。

2. 免疫能検査

臨床例の免疫能検査は, 動物実験と同様の5項目で検討した。すなわち通常採血で, 細胞性免疫能検査の①PHA (^3H サイミジン取り込み法)¹⁰⁾¹¹⁾, ②CD4/8 (フローサイトメトリー法)^{12)~14)}, ③T-cell% (フローサイトメトリー法)^{12)~14)}は(株)エスアールエルに委託し, その正常範囲値, すなわちPHA値の26000~53000 CPM単位, CD4/8の0.6~2.9, T-cell%の66~89%で評価した。④白血球数と分画, および⑤免疫グロブリンのIgG, IgA, IgMは, 本学附属病院で測定し(免疫電気泳動法), ⑤はその正常範囲値(IgG 1300±500 mg/dl, IgA 230±80 mg/dl, IgM

表5 HBO長期施行例における細胞性免疫能

No.	HBO	PHA	CD4/8	T cell%
1	40	39208-25349	1.12-0.89	71-64
2	31	37220-46200	1.57-0.87	86-88
3	25	40581-54755		64-75
4	50	40950-47840		72-73
5	40	41619-40278		89-81
6	37	53976-7340		75-79
7	27	62554-61043		81-81
8	60	38263-50085		74-77
9	40	34742-46854		68-82
10	18	53593-35108	2.44-1.90	84-83
11	40	23549	1.49	91
12	39	34460	0.84	95
13	60	35751	1.25	89
14	30	29129	1.17	88
15	73	17853	1.09	83

太字：PHAあるいはCD4/8の20%以上の減少、あるいは正常値以下。

PHAの20%以上の低下は3例(No.1, 6, 10)でみられ、内2例(No.1, 6)はPHAは正常値以下まで低下した。また2例(No.1, 10)はCD4/8の20%以上の低下を伴っていた。またHBO終了時に測定した症例では、PHAは2例(No.11, 15)で、正常値以下であった。一方、PHAの20%以上の増加は、4例(No.2, 3, 8, 9)でみられたが、正常範囲内の増加であった。T-cell%では、PHA値とCD4/8が共に減少した1例(No.1)でのみ正常値以下に減少した。

130±50 mg/dl)で評価した。

3. 結 果

①長期HBO施行例のPHA, CD4/8およびT-cell%を指標とした細胞性免疫能

PHA検査において、HBO開始時と終了時にPHAを測定できた10例(No.1~10)では、3例(No.1, 6, 10)で、20%以上の減少がみられ、内2例(No.1, 6)は正常範囲値以下の低下であり、内1例(No.6)はHBO開始時の14%にまで著減した。また4例(No.2, 3, 8, 9)は20%以上、増加したが、ほぼ正常範囲内の増加であった。HBO

終了時にのみPHAを測定した5例(No.11~15)では、2例(No.11, 15)が正常範囲値以下であった。またCD4/8検査において、HBO開始時と終了時に測定できた3例(No.1, 2, 10)では、いずれも20%以上の減少がみられ、No.1, 10ではPHAの減少と一致した。No.2ではPHAは増加したが、CD4/8は減少した。HBO終了時にのみ測定した5例(No.11~15)では、いずれも正常範囲値であった。一方、T-cell%検査において、HBO開始時と終了時に測定した10例(No.1~10)では、9例(No.2~10)は正常範囲値以内の増減であっ

表6 HBO長期施行例における白血球数, 顆粒球/リンパ球, および免疫グロブリン値

No.	HBO	WBC	G/L (Lymph)	IgG	IgA	IgM
1	40	10100-6200	85/9 -55/34 (2108)	1117-932	144-183	124-140
2	31	5400-4500	62/28-47/38 (1710)	1755-1896	282-289	215-222
3	25	5700-6200	71/19-60/30 (1860)	1692-1843	363-375	203-214
4	50	8900-5400	57/25-45/46 (2484)	1532-1423	316-274	222-252
5	40	6300-3900	36/44-53/33 (1287)	1472-1562	220-282	174-176
6	37	5900-8900	45/40-60/27 (2403)	1298-1390	399-386	126-155
7	27	7100-6900	33/47-62/26 (1794)	1470-1504	220-217	190-200
8	60	3900-4000	37/52-42/43 (1720)	1653-1886	382-386	174-184
9	40	5000-7100	57/35-53/42 (2982)	1710-1562	238-234	185-188
10	18	10000-4400	54/30-42/43 (1892)	1442-1377	310-219	380-326
11	40	6000-2500	76/11-68/14 (350)	1557	448	186
12	39	3200-2200	60/32-50/32 (704)	1616	532	173
13	60	6200-4800	86/9 -83/13 (624)	1757	322	182
14	30	8400-5100	77/16-66/24 (1224)	2137	399	186
15	73	12300-6000	90/4 -71/20 (1200)	2281	417	214

白血球数と顆粒球/リンパ球, 免疫グロブリン値は, HBO 施行後, ほぼ正常範囲内の増減のみみられた。

PHA が減少, あるいは低値であった5例(太字)のリンパ球数は, 1例(No. 11)を除き, 減少しなかった。

たが, 1例(No. 1)では, PHA 値およびCD4/8が減少し, T-cell%も正常値以下に低下した。HBO 終了時にのみ測定した5例(No. 11~15)では2例((No. 11, 12)で, 正常範囲以上の高値がみられた(表5)。

②白血球数と分画を指標とした免疫能

白血球数および白血球分画は, 15例で, HBO 開始時と終了時に測定した。11例では, 術後, 白血球増多と顆粒球症が誘発され, また骨髄炎の1例, 照射後組織壊死の3例では血沈の亢進と共に, 白血球増多と顆粒球症を呈したが, HBO を施行することにより, HBO 終了時には白血球数は4例(No. 3, 6, 8, 9)を除いて11例で減少し, 顆粒球症は2例(No. 11, 13)を除いて13例がほぼ正常化した。PHA が減少した, あるいは低値であった5例(No. 1, 6, 10, 11, 15)のリンパ球数は350~2403(平均1589)で, PHA の減少, あるいは

低値を来さなかった他の10例のリンパ球数(624~2982, 平均1639)と比べても, 有意な差はみられなかった。

③免疫グロブリン値を指標とした液性免疫能

HBO の開始時と終了時に免疫グロブリンを測定した10例(No. 1~10)では, ほぼ正常範囲内での増減(IgG 83%~114%, IgA 70%~114%, IgM 85%~123%)であり, とくに正常値以下に減少した症例はなかった。HBO 終了時のみ測定した5例では, IgG 2例, IgA 5例, IgM 4例が正常範囲値以上で, いずれも炎症性疾患の症例であった(表6)。

考 察

1. 動物実験

酸素暴露が免疫能に及ぼす効果に関する報告は少なく, 実験により結果も異なるようである。De

Graeveら(1976)は、エストロジェンで萎縮させたラットの胸腺において、連日2 ATA, 5時間の酸素暴露を30日行ったところ、胸腺皮質でT細胞の増殖が促進されることを報告した⁸⁾。一方、Warrenら(1979)は、ラットのアジュバント関節炎に対し、連日2 ATA, 6時間の酸素暴露を17日間施行したところ、関節炎の改善が得られ、HBOによる免疫能の抑制効果が示唆された⁷⁾。また齊藤ら(1991)は、自己免疫したマウスに連日2.5 ATA, 1時間の酸素暴露を5~7日、あるいは2ヵ月間施行し、免疫反応が抑制されることをin vitroあるいはin vivoで証明した⁵⁾。われわれは、ラットより大型で、活性酸素に対する感受性などがより人に近いと考えられるビーグル犬を用い、臨床で汎用されるHBOと同等の酸素暴露を行い、とくにHBOが若年者の免疫能に及ぼす効果を想定した実験を行った。すなわち酸素暴露により、短期には細胞性免疫能が賦活化されるが、長期には抑制され、免疫不全になり得ることを、臨床で、細胞性免疫能の優れた指標として行われているPHAとCD4/8を用いて証明した。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¹⁰⁾¹¹⁾、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細胞の比率をみるが^{12)~14)}、本実験においては、2つの性格を異にする免疫能検査で、長期の酸素暴露により細胞性免疫能が抑制されることが判明した。また本実験で、PHA値とCD4/8が激減した1頭では、原虫症などの日和見感染を合併し、免疫不全症状が実証された。本実験におけるT細胞%は、T細胞がBリンパ球を含むリンパ球全体の占める割合であるが、免疫能の低下時にも減少せず、免疫能の指標とはならなかった。一方、リンパ球数は簡便な検査で、T細胞とB細胞の総数からなるが、PHAおよびCD4/8と一致して減少し、細胞性免疫能の低下時の指標となった。本実験では、6ヵ月に及ぶ長期のHBOを施行したが、IgG, IgA, IgMなどの液性免疫能は、細胞性免疫不全時においても減少しなかったことから、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。ちなみに齊藤らはSLEマウスにHBOを2ヵ月間施行した際、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⁵⁾。

2. 臨床

臨床では、Feldmeierら(1987)は、健康な成人9人に、2.35 ATA/日のHBOを1ヵ月に20回施行したが、免疫能に異常を認めなかった⁹⁾。またJain(1990)は、2.5 ATA以下のHBOは免疫能を賦活化し、2.5 ATA以上では免疫能が抑制されることから、感染症にはHBOを2.5 ATA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¹⁾。われわれは長期HBO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、およそ2.0 ATAでも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。しかし本研究における統計処理上の問題は、15例を対象としているが、10例のみにHBO前後で免疫能が検査され、内9例は仮骨延長法を行った均一な症例であったが、その少数の集団の術前検査から、正常範囲値を求めなければならなかった。また15例中6例は仮骨延長以外の様々な疾患であり、仮骨延長法症例から求めた正常範囲値を適用できない問題もあった。したがって本研究では個人におけるHBO前後の検査値の増減から、あるいはHBO後の検査値が、SRL(株)における正常範囲値で、HBOが及ぼす効果を推測した。すなわちPHAは、3例で20%以上、減少し、2例で正常値以下の低値を呈し、前者2例で、CD4/8の20%以上の減少と一致し、前者1例では正常値の1/3以下に著減したことから、細胞性免疫能の低下が考えられた。またPHA値が20%以上に増加し、免疫能が賦活化されたと考えられた4例は、HBOが31~60回(平均38回)、またPHA値が減少し、免疫能の低下したと考えられた5例はHBOが18~73回(平均42回)から、免疫能の増減とHBOの回数とは動物実験でみられたような傾向はみられなかった。おそらく臨床では、個体差や多様な病因などによりHBO下の免疫状態が異なることが考えられた。免疫グロブリン検査では、20%以上の増加あるいは高値を示したのは、IgG 2例、IgA 6例、IgM 2例であったが、PHAが20%以上増加した4例とは一致せず、おそらく免疫グロブリンの増加は免疫能とは関連していなかった。一方、20%以上、減少したのはIgA 1例(No. 10)のみであったが、PHAとCD4/8の低

下を伴い、IgAの減少においては細胞性免疫能の低下との関連も考えられた。

3. 展 望

酸素暴露あるいはHBOにより免疫能が賦活化される機序は、推測の域を出ないが、高酸素分圧が造血組織などの再生能を高めると同様の機序が考えられる。一方、免疫能が抑制される機序は、おそらく酸素暴露による外因性の活性酸素が、放射線を浴びたのと同様に、T細胞を特異的に障害する機序が推測された。したがって臨床において、HBOの短期間の施行により免疫能を賦活化し、長期の施行では免疫能を抑制できる可能性が示唆された。さらに活性酸素を抑えるβカロチンやVit. CなどとHBOを併用することにより免疫能を短期間に賦活化し、あるいは活性酸素の作用を増強する薬剤であるステロイド、アスピリンなどを投与しながらHBOを施行することにより、免疫能を急速に抑制するなど、HBOによる免疫能の調節が可能と思われる。すなわちHBOにより免疫能を高め、HBOの抗感染作用をさらに増強できる可能性があり、あるいは慢性関節リウマチやSLEなどの膠原病の治療にステロイドや免疫抑制剤が投与されるが、HBOはこれらの薬剤の副作用を発現することなく、免疫能を抑制できる可能性もあり、HBOの新しい展望を開くものであろう。

ま と め

成長期のビーグル犬3頭に対し、臨床と同等の酸素暴露を行っところ、いずれも短期には細胞性免疫能が賦活化され、長期には免疫能が低下する2相性の変化が、PHAおよびCD4/8で認められ、また1頭では免疫不全が出現した。臨床では、長期のHBOで免疫不全症状はみられなかったが、15例中5例(小児3例、成人2例)にPHAの20%以上の低下を認めたことより、若年者のみならず、成人においても長期の酸素暴露は免疫能の低下を惹起する可能性が示唆された。

〔参 考 文 献〕

- 1) K. K. Jain: Textbook of hyperbaric medicine. Hogrefe & Huber Publishers. Toront, 1990

- 2) E. P. Kindwall: Hyperbaric Medicine Practice. Best Publishing Company, Arizona, 1995
- 3) 高橋英世: 高気圧酸素療法の新しい適応を求めて. 最新医学 49(7): 1217-1219, 1994
- 4) 井上治, 茨木邦夫, 湯佐祥子: 高気圧酸素療法の整形外科領域における適応症. 最新医学 49(7): 1270-1276, 1994
- 5) 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
- 6) Y. Inamoto, F. Okuno, K. Saito, Y. Tanaka, K. Watanabe, I. Morimoto, U. Yamashita, S. Eto: Effect of hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. Biochemical and biophysical research communications. 176(2): 886-891, 1991
- 7) J. M. Warren, R. Sacksteder, B. B. Jacob: Therapeutic effect of prolonged hyperbaric oxygen in adjuvant arthritis of the rat. Arthritis Rheum. 22: 334, 1979
- 8) P. De Graeve PH, 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
- 9) J. F. Feldmeir: The effect of hyperbaric oxygen on the immunological status of healthy human subjects. In: Jacobson JH, Kindwall EP (eds), Proceedings of the 8th international congress on hyperbaric medicine, Best, San Pedro, California. p41-46, 1987
- 10) P. C. Nowell: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Research. 20: 462-468, 1960
- 11) F. Daguillard: Immunologic significance of in vitro lymphocyte responses. Symposium on clinical immunology. 56: 293-303, 1972
- 12) S. H. Ip, C. W. Rittershaus, K. W. Healey, C. C. Struzziero, R. A. Hoffman, P. W. Hansen: Rapid enumeration of Tlymphocytes by a flow-cytometric immunofluorescence method. Clin Chem. 28(9): 1905-1909, 1982
- 13) J. V. Wauwe, J. Goossens, W. Decock, P. Kung, G. Goldstein: Suppression of human T-cell mitogenesis and E-rosette formation by the monoclonal antibody OKT11A. Immunology 44: 865-871, 1981
- 14) 高瀬浩造. 二種の細胞膜抗原の同時検出法. 臨床免疫. 17(10): 914-925, 1985