

● 総 説

高気圧酸素環境での生体现象
— 加圧による生体现象 —

森山雄吉*

はじめに

生体を高気圧酸素環境下におくことによる生体への影響、生体现象としては、当然のことながら高気圧下という物理的影響にもとづく現象が生ずるが、主たるものは高濃度の酸素を呼吸させ、加圧して高気圧下におくことにより、血漿中の溶解酸素が増量し、組織内酸素分圧が上昇することにもとづくものである。

高気圧酸素治療法は、この血漿中の溶解酸素及び組織内酸素分圧の上昇により、全身的または局所的な低酸素状態を改善させることを目的とした治療法である。したがって本法はきわめて広範な適応をもつものである。

私どもの教室での臨床的並びに実験的研究を中心に、そのいくつかについても述べてみる。

圧力による物理的影響

高気圧下では気泡やガスはその容積を Boyle の法則にしたがって圧に反比例して縮小される。絶対3気圧の場合、その容積は33%となり、物体が球形であれば直径は69%に短縮する。したがって本法を生体に用いると血管内に流入したあるいは生じた気泡の圧縮、排出並びに体内の組織や腔隙に発生した気泡やガスの圧縮、吸収を計ることができる。

それ故に以前より減圧症や空気塞栓症の治療に用いられている。

さらには腸閉塞症などに対してその有用性が述べられてきている。腸管内のガス容積は圧に比例して圧縮されるという物理的な減張効果と、それに伴って腸管壁の伸展が解除され血行障害は改善

され、高濃度の酸素が供給され、さらには腸管内ガスの吸収効果などの要因も加わって腸管運動機能は回復、あるいは通過障害が解除されると考えられている。実際、その有効性は数多く報告されている。

私どもも麻痺性イレウスと癒着性イレウスに対して本法を施行し、それぞれその解除率86.7%、91.0%という好成績をえている¹⁾。

実際、イレウスに対する本法の有用性については数多くの報告がみられる。

高気圧酸素環境下での血液中の酸素

生体的にくまなく酸素を運搬するのは主として赤血球であり、体内にある酸素のうち体液に物理的に溶解しているものは5%以下にすぎない。一般に気体が液体に溶解する場合、気体の溶解量は温度が一定なら Henry の法則にしたがって圧力に比例するとされる。すなわち肺胞気の酸素分圧が1気圧(760mmHg)上昇することに血漿中に溶解する酸素は2.37vol%ずつ増加するといわれている。そこで純酸素呼吸を行い、肺胞気を100%酸素にして、その酸素分圧を3気圧まで高めると血漿中溶解酸素量は $2.37\text{vol}\% \times 3 = 7.1\text{vol}\%$ となる。

一方正常人の動脈血中の酸素含有量は20vol%、静脈血は14vol%前後で、この動静脈血酸素差の6vol%が生体の酸素摂取量と考えられている。

実際には肺胞気における飽和水蒸気圧、および炭酸ガス分圧を考慮したとしても、高気圧環境下でも生体の酸素消費量はそれほど変わらないので、生体は3気圧下で純酸素呼吸すると、生体への酸素の供給はヘモグロビンが関与することなく、溶解酸素だけで十分生命を維持することができるこ

*日本医科大学附属千葉北総病院第一外科

とになる。

さらにまた、純酸素呼吸、高気圧環境下での動脈血酸素分圧の異常上昇により、血液から組織への酸素の拡散は促進され、速かに組織の低酸素状態は改善されることになる。

したがって全身的な循環障害ならびに局所の血流障害、血液中のヘモグロビン量の急激な減少も大量の喪失、または酸素運搬能力を失ったヘモグロビンの増加などによって起こる全身的な低酸素状態は高気圧酸素治療法の対象となり、きわめて広範な適応をもつものである²⁾³⁾。

高気圧酸素環境下の問題点

ところで組織内で産生された炭酸ガスの排泄に関する問題がある。

ヘモグロビンは組織からの炭酸ガスの排出にも関与している。したがってもし溶解酸素がもっぱら利用されて、酸化ヘモグロビンの還元が行われないうまま、血液が循環して静脈側に行くとすると、ヘモグロビンによる炭酸ガスの排泄が減少し、組織において炭酸ガスの蓄積が生ずるのではないかと心配される。

しかし実際は一時的に静脈血中の炭酸ガスは増加するが、その量はごくわずかで、しかも炭酸ガスの増量によって呼吸中枢が刺激されて呼吸数が多くなり、炭酸ガスの排液量は増加するといわれている⁴⁾。また炭酸ガスは酸素よりも20倍も可溶性であり、重炭酸塩により緩衝され、血漿中によく溶解して、運搬、排泄されていくので影響はほとんどないといわれている。

血液中の酸素分圧の異常な上昇と血流量の関係も問題にされている。

血液の酸素分圧の上昇は心拍出量の減少と組織の血流量の減少をもたらすということは以前より認められてきたことである。この血流の減少は各臓器における血管の収縮による末梢血管抵抗の増大にもとづくものである。

このことは高気圧酸素治療法によって、血液中の溶解酸素が増加したとしても、血管の収縮によって血流は減少するので、低酸素症を改善することにはならないのではないかという疑問の根拠となるものであった。

事実、大気圧下の純酸素呼吸で心拍出量は11%の減少をみるという、そして高気圧下の酸素呼吸

によっては心拍出量はさらに減少することが多くの研究者から報告されている。

酸素吸入中、生体において四肢の循環は20%減少するといわれ、正常人において脳の血流は2気圧までは動脈中の酸素分圧の上昇にともなって減少するという⁵⁾。

また実験的でも組織の血流につき、高い環境圧と酸素圧の影響を検討し、心筋、腎臓、脳、眼球などにおいて血流が減少するという報告がある⁶⁾。

しかし高気圧酸素下で、血液中の酸素分圧の異常な上昇によって血流量の減少がみられても、血液中の酸素量の増加は血流量の減少による影響をはるかに上回るもので、全身的並びに局所的な酸素の供給は減少することよりも、むしろ増加することが明らかにされている。

川村ら⁷⁾はイヌの一側後肢の血流を一時的に遮断して、虚血による低酸素状態を作成し、高気圧酸素治療を施行して血管抵抗の変化をみている。しかし、対照とした他側の後肢では、血液の酸素分圧の上昇にともなって血管抵抗が増大したが、虚血した後肢では血流を再開し、高酸素分圧の動脈血を流してもはじめは血管抵抗は増大せず、低酸素状態が改善されるようになってはじめて血管抵抗は徐々に上昇したことを実証している。そしてこの成績は、血液酸素分圧の上昇が、確かに血管抵抗を増大させるが、それは低酸素症のない生理的な部位においてであり、低酸素症に陥った部位では低酸素症が改善されるまでその部位における血管抵抗は増大しないことを意味している。

Hammarland ら⁸⁾は健康人で皮膚の微小循環に対する酸素呼吸の影響を調べ、酸素呼吸に応じて血管の収縮を認めたという。また下腿潰瘍の患者に対して調べ、対象とした指先では予想したように酸素呼吸によって血管の収縮を認めたが、下腿潰瘍周辺の病変部の皮膚では血管の収縮はみられなかったことをみている。そして健康な皮膚にみられる血流減少は特別な反応ではなく、むしろ酸素過多に対する生理的な反応であって、吸入された酸素が組織に到達し、酸素過多状態になったという指標であろうといっている。

高気圧酸素治療の適応

これまで述べたように高気圧酸素治療法は、生

体を高気圧下、高濃度酸素下におき、血液中の酸素分圧、組織酸素分圧を高め、全身的並びに局所的な低酸素状態を改善することを目的とした治療法である。

したがって、この治療法は全身的な循環不全並びに諸臓器に低酸素症を来す各種ショックに対しては古くから適応とされている。また、吸入された一酸化炭素がヘモグロビンと強固に結合することにより酸素運搬能を失ったヘモグロビンが増加する一酸化炭素中毒には有力な治療法であるといえる。さらには窒息、溺水、あるいは縊死などの自殺未遂の際にみられる重度の低酸素脳症も適応の1つである。

一方、組織酸素分圧の上昇により局所の低酸素状態を改善することから、虚血性にもとづく病変、酸素供給を必要とする病変に、急性慢性を問わず広く適応される。慢性動脈閉塞症などの末梢の血行障害、それに伴う難治性潰瘍の治療には、網膜動脈閉塞症や突発性難聴などのような眼や耳などの器官の機能の改善に用いられている。

さらには高気圧酸素下で、創傷治癒過程での線維芽細胞とコラーゲンの産生を、浮腫の軽減、局所の乾燥、壊死部の分界、そして組織の再生などが促される。また白血球の殺菌効果が増強される。熱傷、凍傷などの壊死部の治療、放射線治療による組織障害、炎症性病変の治療あるいは骨組織の再生も促進されることから難治性の骨髄炎の治療にも有用とされている。また皮膚移植の定着を高めるためにも活用されている。私どもはまた組織の修復、再生を促すことを利用して、最近、重篤な肝障害の治療にも応用している。

以上のように高気圧酸素治療法は広範な適応をもつものであるが、ここでは私どもの教室での臨床的並びに実験的研究成績をもとに出血性ショック並びにコンドトキシンショックと重篤な肝障害の治療について述べる。

ショックとは種々の原因で循環血液量の急激な減少と、それにとまなう低酸素状態が生ずるため、細胞への血流量が低下するので細胞への酸素およびエネルギー基質の供給が低下し、細胞膜や細胞小器官の機能障害が生じる。細胞さらにはその細胞が構成している臓器の機能が障害となり、さらに進行すると各臓器の機能不全、多臓器不全に移行し、結局は生体そのものが生命の危険にさらさ

れている状態である。したがって古くから高気圧酸素治療は有用とされ、多くの報告がある。

私どもの教室でも長年各種ショックに対する本法の臨床的並びに実験的にその治療効果について研究、その成績を報告している。

胃出血などによる致死性的出血ショック状態の患者に対し、積極的に外科的治療を行うとともに、術前あるいは術後に1回～数回高気圧酸素治療を施行したところ、血圧、心拍数、呼吸数などの循環呼吸動態が劇的に改善されるとともに、代謝性アシドーシスもよく改善されて救命し得た症例を数多く経験している。

実験的にも致死性的出血ショックに対しては、高気圧酸素治療単独では死亡率の減少と生存時間の延長は認めなかった。但し、輸液あるいは輸血と同時に本法をおこなうと、その死亡率の減少と生存時間の著しい延長が確認されるとともに動脈血圧、中心静脈圧、動脈血中酸素分圧の低下ないし減少と代謝性アシドーシスが改善されることを確認している。さらに高気圧酸素下では微小循環における広範な血液泥化現象がよく阻止抑制されて、肝、腎などの諸臓器の血管系を中心とする組織形態学的変化も極めて軽減されることを確認している⁹⁾。

ところで私どもはイレウスや腹膜炎の死因を中心とする病態生理について研究し、主として腸管内細菌、特に大腸菌のエンドトキシンの血中への出現、増量がイレウスや腹膜炎ショックの発来に1つの重要な役割を果たしていることを立証、報告してきている。

高気圧酸素治療はこの腸管内中のエンドトキシンの血中および腹水中への移行と、さらには肝を中心とする生体内のエンドトキシン処理能力の低下をもよく阻止抑制する事実を認めている。

また高気圧酸素下でイレウスや腹膜炎ショックを呈した動物で、その循環呼吸動態の悪化がよく阻止されるばかりでなく、血中酸素分圧は高気圧酸素処置中、きわめて高い値を示し、治療終了後は急激に低下するがその後は実験前とほぼ同じ値を持続して、その生存時間も延長することを認めている¹⁰⁾¹¹⁾。

さらには出血ショックの時と同様に、ショックでは循環障害の起点として微小循環障害が重要視されているが、ウサギ腸間膜の微小循環にみられる

広範な血液泥化現象は高気圧酸素治療で極めてよく阻止されるとともに諸臓器の組織形態学的変化は軽減されることを確認している¹²⁾。

ところでエンドトキシンショック時には極めて重篤な肺障害を招くとされ、ショックに対して高気圧酸素治療法が有用であるとの報告が多数あるが、一方では本法はショックにともなう肺障害を増悪させるという意見もある。

実験的なエンドトキシン血症に対し高気圧酸素治療を行うと、形態学的には肺障害の程度は軽微に止まり、血管透過性の亢進もみられず、さらに肺表面活性の低下もかなり抑えられる。しかし治療が4時間に及ぶと形態学的にも種々の変化が生じ、血管透過性の亢進も認められ、さらに肺表面活性物質の動態をみると、ムコ多糖層およびリン脂質ともに著明に減少している。本法はエンドトキシン血症にともなう肺障害に有効であるが、長時間に及ぶとむしろ肺障害を助長することを認めている。

高気圧酸素治療における肺障害の発生は酸素中毒によるものと考えられており、この酸素中毒は肺に集結した白血球より放出される活性酸素により、細胞膜の損傷、脂質の過酸化、酵素の阻害、血管内皮細胞の傷害などが生じて起るといわれ、すなわち活性酸素によって生体の防御機構が破綻をきたした場合に生ずるものである。

そこで高気圧酸素下で活性酸素の不均化酵素である superoxide dismutase (SOD) と産生された過酸化水素を分解する catalase 活性の肺組織中での低下、また oxidant によって生ずる脂質の過酸化反応の最終産物である malonaldehyde (MDA) の変動につき検討を加えてみた。しかし、一般に施行している条件、すなわち絶対2~3気圧の範囲で、60~120分の加圧では肺障害の心配はないと思われる¹³⁾。

肝硬変に伴う食道静脈瘤や肝癌に対して外科的治療を加えると、侵襲が引き金となって肝障害が急激に増悪し治療に難治することをしばしば経験する。

この肝障害の進展には肝微小循環不全による肝実質への酸素供給低下が大きく関与しているといわれており、高度肝障害に対する治療の一手段として高気圧酸素療法の有用性が最近注目されている。

私どもは以前より出血性ショックやエンドトキシンショックに対して高気圧酸素治療を施行し、ショック時にみとめられる肝、腎、副腎などの諸臓器の低酸素症にもとづく組織形態学的変化が修復ないし改善される事実を確認している。そこで高度の肝機能障害、高ビリルビン血症で肝不全への移行が危惧されたいく例かの症例に対し、高気圧酸素治療を行い、肝障害の改善、血清ビリルビン値の低下、全身状態の著しい改善をみて救命しえた症例も経験している。

さらには実験的にも四塩化炭素を用いた急性並びに慢性肝障害に対し高気圧酸素処置をすることにより、その生存率から慢性ではそれほど明らかな差は認めなかった。しかし急性では有意な差があり、致死的障害作用は軽減された。病理組織学的にも肝実質の空胞変性や壊死像など組織障害は軽減に抑えられ、肝再生を促す所見もみられ経時的に肝組織の修復が認められた。また肝組織中のDNA量を経時的にみみると有意差をもって増量することが認められ、この点からも高気圧酸素治療により肝再生が促されることが示唆されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

そこでラットを用いて70%肝切除モデルを作り、広範肝切除後の再生肝に及ぼす高気圧酸素治療の影響を検討してみた。

肺重量より求めた肝再生率、再生肝でのMitotic indexが高い値を示したことから、病理組織学的にも著明な細胞分裂像、巣状の再生像がびまん性にみられたことから、本法が広範肝切除後の肝再生を促進させることを確認している¹⁶⁾。

おわりに

高気圧酸素環境下における生体への影響について、その主なる現象、血液中の溶解酸素の増量と組織酸素分圧の上昇について、治療への適応もふまえてさらに教室での研究成績も加えて述べた。

【参考文献】

- 1) 森山雄吉, 松田 健, 京野昭二, 他: 麻痺性イレウスに対する高気圧酸素療法. 腹救診, 7: 647-651, 1987
- 2) 榊原欣作, 服部竜夫, 森 澄, 他: 高気圧酸素治療の基礎と臨床, 日本医師会雑誌, 60: 1173-1186, 1968
- 3) 榊原欣作: 高気圧酸素治療の生理学的基礎. 最新

- 医学, 41 : 225-229, 1986
- 4) Lambersten C. J. Stroud M. W. and Gould R. A. et al. Oxygen toxicity. Respiratory responses of normal men to inhalation of 6 and 100 per cent oxygen under 3.5 atmospheres pressure, *J. Appl. Physiol.* 5 : 487-494, 1953
 - 5) Ohta H., Yasui N. and Tsuchida H. et al. "Measurement of cerebral blood flow during hyperbaric oxygenation in man the relationship between PaO₂ and cerebral blood flow." *Proceedings of the Eighth Internat. Cong. on Hyperbaric Med.* E. Kindwall (Ed.) Best Publishing Company, Flagstaff, AZ. p. 62-67, 1984
 - 6) Hordnes C. and Tyssebotn I. "Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in conscious trained rats." *Undersea Biomed Res.* 12 : 115-128, 1985
 - 7) M. Kawamura, K. Sakakibara and T. Yusa : Effect of increased oxygen on peripheral circulation in acute, temporary limb hypoxia. *J Cardiovasc Surg* 19 : 161-168, 1978
 - 8) Hammarlund C., Castenfors J., and Svedman P. "Dermal vascular response to hyperoxia in healthy volunteers." *Proceedings of the Second Swiss Symposium on Hyperbaric Medicine.* DJ Bakker & J Schmutz (Eds.) Foundation for Hyperbaric Medicine. Basel. p. 55-59, 1988
 - 9) M. Onda, T. Shiba and T. Haibara, et al. : Therapeutic effect of hyperbaric oxygenation against severe shock. 5th International Congress on Hyperbaric Medicine. I. P. 308-316, 1974
 - 10) 松倉三郎, 代田明郎, 三樹 勝, 他 : イレウスの病態生理と高圧酸素療法. *外科治療.* 17 : 676-688, 1967
 - 11) 代田明郎, 三樹 勝, 大川共一, 他 : 急性腹膜炎とエンドトキシン・ショック. *外科,* 35 : 368-377, 1973
 - 12) 恩田昌彦 : イレウスに対する高圧酸素療法. *日高圧医誌,* 23 : 93-106, 1988
 - 13) 森山雄吉, 恩田昌彦, 滝沢隆雄, 他 : 高圧酸素療法. *小児科.* 30 : 1517-1524, 1989
 - 14) 小島範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 他 : 実験的的四塩化炭素肝障害に対する高圧酸素療法の影響. *日高圧医誌,* 22 : 153-161, 1987
 - 15) 松田範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 他 : 実験的慢性四塩化炭素肝障害に対する高圧酸素療法の影響. *日高圧医誌,* 23 : 155-162, 1988
 - 16) 松田範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 他 : 広範切除肝に対する高圧酸素療法の影響. *日高圧医誌,* 25 : 129-135, 1990