

●原 著

高気圧酸素療法とプレドニン少量併用による細胞性免疫能抑制増強作用と血漿総Superoxide dismutase (S.O.D.) 活性に関するウサギ実験

井上 治* 野原 敦* 砂川昌秀*

高気圧酸素療法(HBO)における細胞性免疫能抑制作用を臨床応用する目的で、ウサギを用い、臨床汎用のHBOを行い、PHA、リンパ球数を指標として免疫不全に至る経過を個体ごとに観察し、さらに免疫抑制作用の発現を早めるため、ステロイドを併用した。またHBOでは抗炎症作用のある活性酸素消去酵素のSuperoxide dismutase (SOD)が増加することから、血漿総SOD活性から免疫抑制作用との関連を検討した。HBO(2.4 ATA=60 min./day)を行った5羽では、免疫能は6週から低下し、12週で2羽は免疫不全により死に至ったが、3羽ではHBOの中止により免疫能は回復した。SOD活性は3週より増加し、とくに免疫不全の2羽では著増した。プレドニンを投与(2.5mg/day, 人50mg相当)した5羽では、免疫能は3週で著明に抑制され、1羽で死に至り、6週以降の隔日(半量)投与では免疫能は抑制されなかったが、SOD活性は減少した。HBOにプレドニン隔日(2.5mg/2days=半量)投与を併用した5羽では、免疫抑制作用はプレドニン倍量投与と同等に強力で、またSOD活性は減少したが、つづくHBO単独ではSOD活性が増加し、抗炎症作用も期待された。

キーワード：細胞性免疫能抑制、高気圧酸素療法、ステロイド療法、活性酸素消去酵素

Enhancement of immuno-suppressive effect of hyperbaric oxygenation by the small dose of predonine in relation to total plasma superoxide dismutase (S.O.D.) activity in the rabbit.

Osamu Inoue*, Atsushi Nohara*, Masahide Sunagawa*
*Hyperbaric Medicine, Ryukyuu University Hospital, Okinawa, Japan

In order to apply HBO for the suppression of cellular immunity clinically, rabbits were treated by clinically used HBO observing the entire course of immuno-suppression by PHA and lymphocyte-counts individually. To enhance the effect of immuno-suppression, adrenocortical steroid was given with HBO. Hence, superoxide dismutase (SOD) which is supposedly an anti-inflammatory agent is increased by HBO, total plasma SOD activity in relation to immuno-suppression was studied. In five rabbits applied by HBO (2.4 ATA=60min./day), the immunity was depressed at six weeks, at twelve weeks two of them were died of immune-deficiency, and the rest were recovered well after cessation of HBO. While SOD activity was increased at three weeks, espe-

cially in two severely immuno-depressed rabbits, SOD activity was twofold increased. In five rabbits administered by Predonine 2.5 mg/day (Ca.50mg per person), the immunity was depressed only at three weeks and one of them was died. After six weeks, Predonine was given every other day (half dose), so that SOD activity was decreased while the immunity was recovering. In five rabbits applied by HBO with Predonine half dose, the immunity was depressed markedly in three weeks equivalent to Predonine whole dose. SOD activity was depressed, but increased following HBO alone, so that anti-inflammatory effect by HBO was also expected.

Keywords :

Depression of cellular immunity
Hyperbaric oxygenation (HBO)
Steroid therapy
Superoxide dismutase (SOD)

目 的

高気圧酸素療法 (Hyperbaric oxygen therapy,

*琉球大学医学部附属病院高気圧治療部

以下、HBO)における細胞性免疫能(以下、免疫能)抑制作用は、マウスやラットなどで実験されてきたが、小動物では活性酸素に対する感受性が高く、また長時間の高気圧暴露であったり、短期日における免疫能の変化をみていることが多かった⁷⁻⁹⁾。そこでHBOを免疫抑制剤として、その有用性と安全性を評価する上で、長期の経時的採血が可能で、活性酸素に対する感受性も人に近い、ラット以上の動物で、免疫不全に至り、回復する全過程を個体ごとに見ることが必要と考えた。またHBOを慢性関節リウマチ患者に行うと、活性酸素の強力な消去酵素であるSuperoxide dismutase(以下、SOD)が増加し、このSOD自身が体内に病的に増加した活性酸素を消去し、抗リウマチ作用を発揮するとの仮説もあり、抗炎症剤としても開発されつつある⁶⁾⁻⁸⁾。したがってHBOによる免疫抑制作用と、体内におけるSOD総量の指標とした血漿総SOD活性(以下、SOD活性)との関連を解明する必要を考えた。

方 法

日本白色家兎(6~8カ月齢の雌、以下、2.3~4.1kg。ウサギ)20羽を用い、5羽づつの4群に分け、HBO単独群、ステロイド単独群、HBO+ステロイド半量併用群、対照群とし、3週ごとに体重測定と共に9cc採血し、全血球検査と細胞性免疫能検査を行い、血漿総SOD活性を測定した。

1. HBO施行法

動物実験用高気圧加圧装置(羽生田鉄工製、容量600ℓ)を用い、酸素ポンペ(150気圧、47ℓ)から200ℓ/分、3分間送気(フラッシュ)し、同流量で2.4絶対気圧(以下、ATA)まで約10分間で加圧し、20ℓ/分の送気と排気で60分間通気、維持した後、80ℓ/分の排気で、大気圧まで約15分間で減圧した。酸素濃度は加圧終了時85%となり、減圧までにはほぼ90%になった。ちなみにHBO1回で、酸素ポンペの約1/2を費やした。

2. ステロイド投与方法

プレドニン注(シオノギ)12.5mg/ampを2.5mg/羽づつ筋注し、ステロイド単独群では6週間、連日投与した後、3週間、同量を隔日投与すなわち半量投与した。ちなみにウサギを3kgとすると60kgの人では50mgに相当した。

3. HBO+ステロイド半量併用法

HBOを1日1回、週6回、12週間行い、またプレドニン注2.5mg/羽を隔日に6週間、筋注で投与した。すなわち最初の6週間はHBOに加えて、ステロイド単独群での半量のステロイドを併

用し、次の6週間はHBO単独とした。

4. 採血法

採血は、実験開始時(0週)および実験開始後の3週ごとに行い、実験終了時の計6回(HBO単独群およびHBO+プレドニン半量併用群)あるいは計5回(ステロイド単独群および対照群)行った。大腿静脈から9mlをヘパリン加で採血し、5mlをPHA検査、2mlをSOD検査、2mlを全血球検査(CBC)とした。ちなみにウサギを3kgとすると、60kgの人では180mlの3週間ごとの採血に相当した。

5. PHA細胞性免疫能検査(以下、PHA)

Phytohemagglutinin(PHA)によるリンパ球幼若化試験(³Hチミジン取り込み能法)を(株SRL)に外注検査した。すなわち全血5mlを比重遠心法にてリンパ球を分離し、PHAを分注し、リンパ球0.2mlを加え、炭酸ガス培養をした後、シンチレーションカウンターでチミジン取り込み値(cpm、以下の単位を省略)を算定した⁹⁾。

6. 血漿総SOD活性検査

採血した全血2mlを直ちに血漿に分離して血球成分を除去し、凍結後、(株SRL)に外注検査した。すなわち改良亜硝酸法(nitrite法)により、xanthine oxidaseとhypoxanthineからO₂⁻(Superoxide radical)を発生させ、検体中のSODをO₂⁻不均化分解(dismutation)させた。残存したO₂⁻を定量し、血漿中の総SOD活性値(U/ml、以下の単位を省略)を求めた¹⁰⁾。

7. 全血球検査

ヘモグロビン値とヘマトクリットを測定し、塗沫標本から白血球数と血小板数、および白血球分画(百分率)を算定し、リンパ球数(/mm³、以下の単位を省略)を求めた。

結 果

I. 対照群

1. 細胞性免疫能

PHAは、採血5回の総平均が20,486で、標準偏差は11,648になり、個体差が著明で、さらに同一個体においても3週ごとの変動は大であった。したがってPHAでは個体差は大きいものの、各個体での変動が約2×10⁴以下、および測定値が約0.5×10⁴以下は、正常範囲外値(以下、正常外値)と考えられた。またリンパ球数においても各個体内での変動は4,000にも及び、総平均5,197(標準偏差1,370)であったが、測定値が約3,000以下は正常外値と考えられた(図1)。

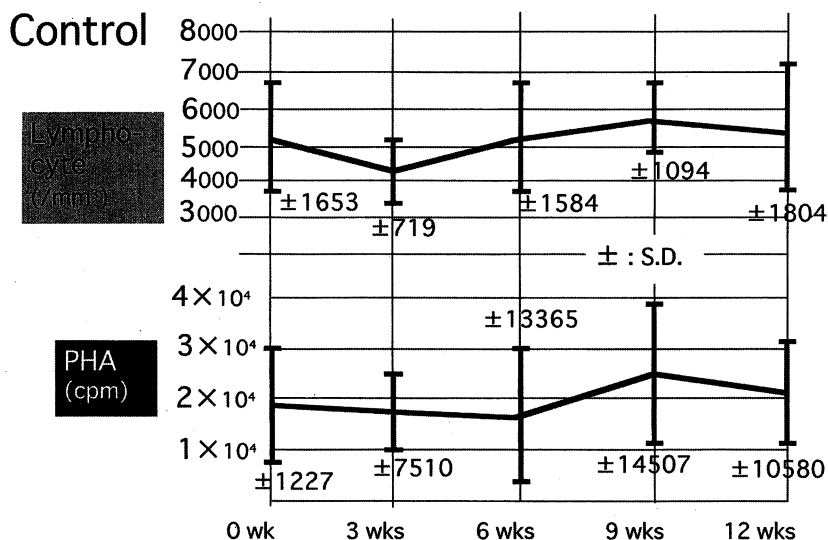


図1 対照におけるPHA（リンパ球幼若化率）とリンパ球数

PHAは、約 2×10^4 以上の急激な増減、あるいは測定値で 0.5×10^4 以下が正常範囲外値（以下、正常外値）であった。リンパ球数では著しい増減がみられたが、約3,000以下が正常外値であった。

2. 体重とヘモグロビン値

成長期後半（6～7カ月齢）のウサギを用いたため、体重は12週間で平均0.9kg漸増し、3週ごとの標準偏差は0.05～0.56kgであった。ヘモグロビン値は個体差があり、また個体では採血ごとの変動もみられ、すなわち3週ごとの5回の採血において、平均13.1g/dl（標準偏差1.0g/dl）であった。したがって各個体共に体重は12週間で1kg程度漸増し、この期間における体重減少は、対照の変動を正常範囲とすると、正常外値と考えた。またヘモグロビン値は測定時に変動があるも、約1.0g/dl以上の急激な増減は正常外値と考えられた（図2）。

3. 血漿総SOD活性値

SOD活性は、採血5回の総平均が24.0で、標準偏差は5.6になり、個体差と共に、同一個体において3週ごとに変動もみられた。したがってSOD活性では、個体差があるものの各個体での変動において約10以上の変動は正常外値と考えられ、また測定値が約15以下も正常外値と考えられた（図3）。

II. HBO単独群

1. 細胞性免疫能

PHAおよびリンパ球数において、HBOによる

細胞性免疫能の経時的変化をみると、2羽（No.2,5）では、PHAは、HBO 3週（HBO開始0週から3週目まで）で漸減し、6～12週で著減（No.2=1,043, No.5=測定可能値以下）し、正常外値であった。同2羽のリンパ球数は、HBO 9週まで増減したが、12週では著減（No.2=981, No.5=497）し、正常外値で、免疫不全徴候（体重減少、貧血、脱毛）を呈して死亡した。また1羽（No.1）では、PHAは、HBO 3～6週で漸減し、12週では著減（1,059）し、免疫不全徴候がみられたが、HBOの中止によりPHAは増加した。同リンパ球数は、12週まで2,000以下で増減し、HBO中止後に増加した。また2羽（No.3,4）では、PHAは、HBO 6週まで一過性に増加（No.3）し、あるいは漸減（No.4）し、12週では共に著減（No.3=3,556, No.4=5,116）し、正常外値であったが、HBO中止後、反動的に増加した。同2羽のリンパ球数は共にHBO12週まで1,800以上で増減した（図4）。

2. 体重とヘモグロビン値

免疫不全で死亡した2羽（No.2,5）では体重が漸減し、ヘモグロビン値も9g/dl以下に著減し、正常外値であった。免疫不全で衰弱した1羽（No.1）は体重はHBO施行中、変化なかったが、

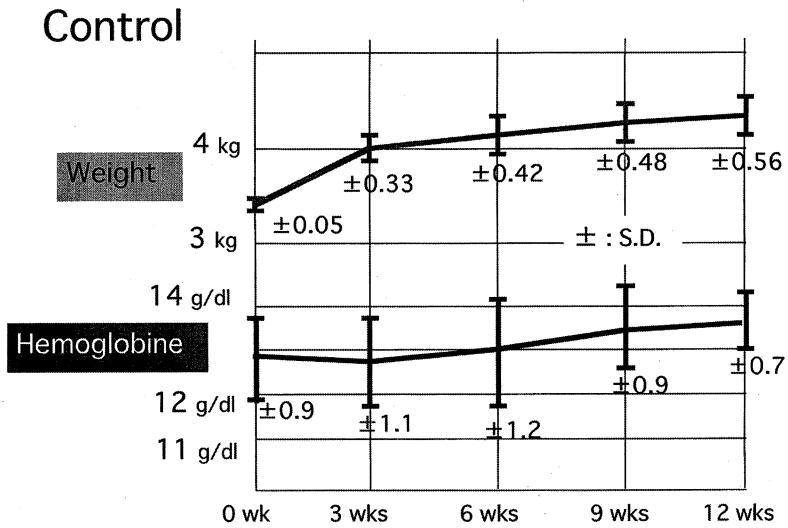


図2 対照における体重とヘモグロビン値
 成長期(6~7カ月齢)では体重は3カ月間に約1kg漸増した。ヘモグロビン値は同一個体でも約1.0g/dl以内の変動があった。

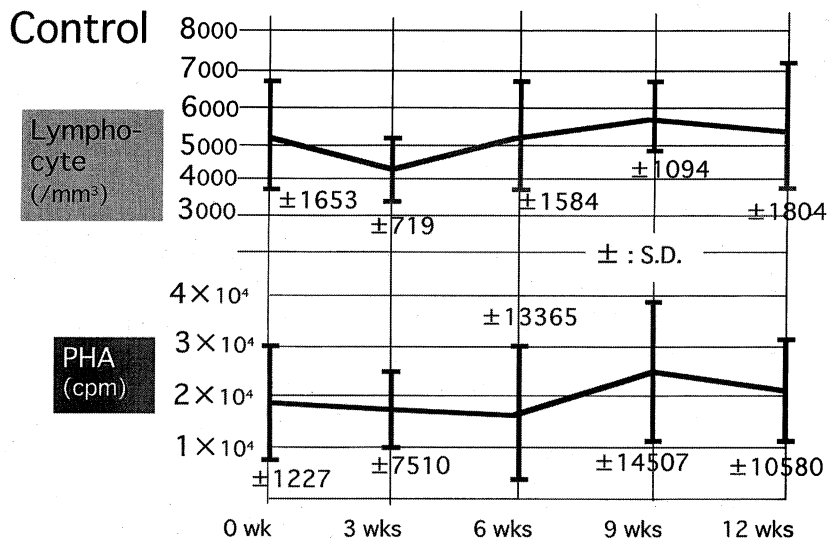


図3 対照における血漿総SOD活性
 標準偏差は5.6で、約10以上の変動、あるいは測定値で約15以下が正常外値。

HBOの中止により増加し、ヘモグロビンは減少したが、中止によりやや増加した。2羽(No.3,4)の体重は軽度増加あるいは減少し、HBO中止後はそれぞれ減少あるいは増加した(図5)。

3. 血漿SOD活性値

SODは、2羽(No.2,5)では9週まで著増(20.5, 13.9)し、正常外値であったが、免疫不全に陥った12週ではむしろ減少し、死亡した。また3羽

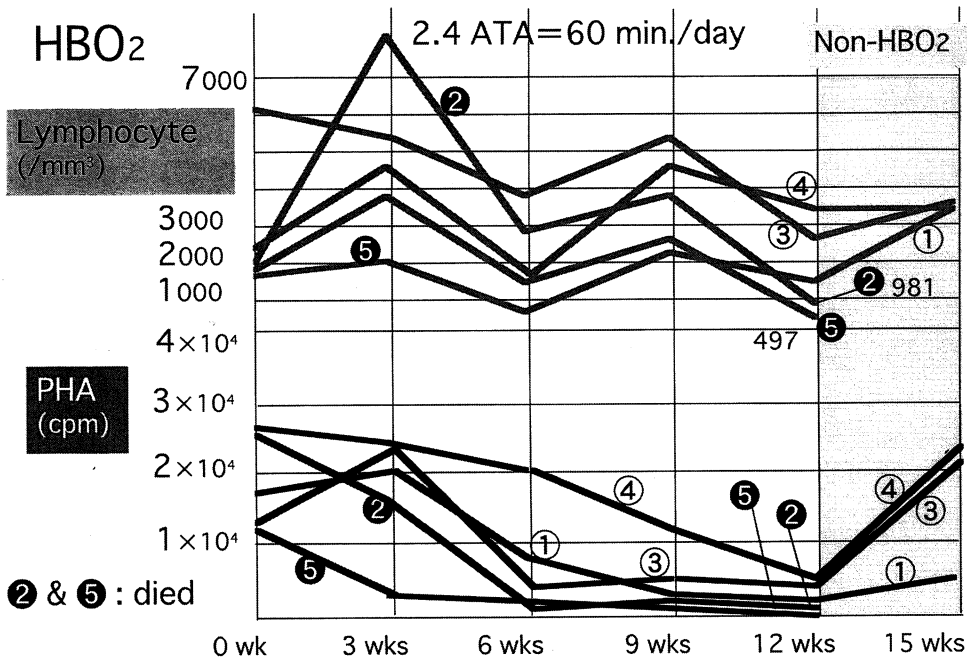


図4 HBO単独群におけるPHAとリンパ球数

②⑤では、PHAおよびリンパ球数は12週までに著減し、免疫不全徴候を呈して死亡した。他の3羽では、PHAおよびリンパ球数は12週までに著減したが、HBO中止後、反動的に増加した。

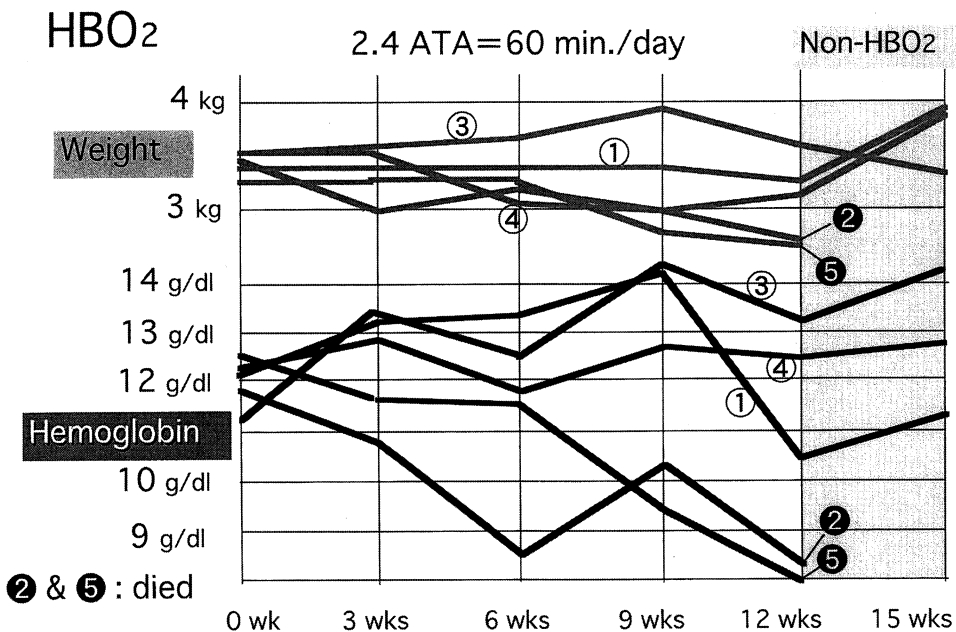


図5 HBO単独群における体重とヘモグロビン値

免疫不全に陥った2羽では体重が著減し、ヘモグロビン値も9g/dl以下に著減した。

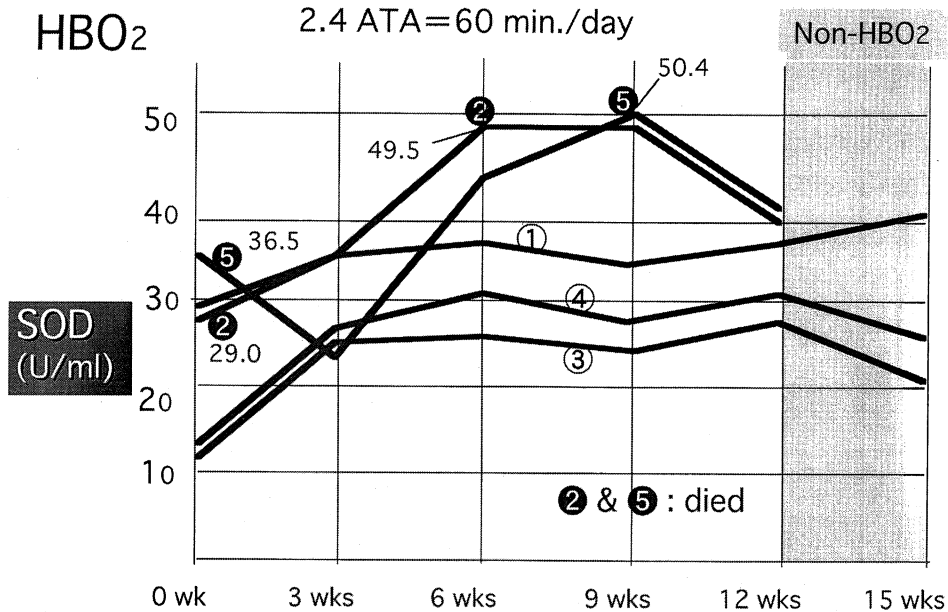


図6 HBO単独群における血漿SOD活性値

死亡した2羽ではSODが著増したが、12週で免疫不全に陥るとむしろ減少した。他の3羽では3～12週でSODは漸増した。

(No.1,3,4)では3週でSODは増加し、正常外値であったが、6～12週でやや増減し、HBO中止後、2羽(No.3,4)では減少し、1羽(No.1)では増加した(図6)。

Ⅲ. ステロイド単独群

1. 細胞性免疫能

PHAは、プレドニン投与3週(プレドニンの連日投与開始後、3週間経過)では、5羽で著減(No.1=2,645, No.2=524, No.3=4,752, No.4=1,585, No.5=1,753)し、またリンパ球数も同時に著減(No.1=855, No.2=960, No.3=1,140, No.4=1,150, No.5=875)、いずれも正常外値の減少で、内1羽(No.3)は貧血などの免疫不全徴候を呈して死亡した。3羽(No.1,2,4)は、プレドニン投与6週で、PHAおよびリンパ球数共にさらに減少したが、1羽(No.5)ではPHAは増加に転じた。プレドニンを隔日投与にして半減すると4羽共に3週間で、PHAは反動的に著増し、プレドニン中止後も増加してほぼ開始時の値に回復した。一方、リンパ球数はプレドニンの半減では増加せず、プレドニン中止後に反動的に著増したが開始前には回復しなかった(図7)。

2. 体重とヘモグロビン値

体重は死亡した1羽(No.3)を除いた4羽ではプレドニン投与6週で軽度で漸減し、プレドニン投与を半減、あるいは中止すると共にわずかに漸増したが、体重の回復(0週)にとどまり、正常外値であった。ヘモグロビンは、プレドニン投与3週で5羽共に著減(1.1～2.4g/dl 平均1.98g/dl)し、正常外値であったが、6週で2羽(No.1,4)は軽度増加し、2羽(No.2,5)は軽度減少した。プレドニンの半減で、前2羽は減少し、後2羽は増加したが、プレドニンの中止によりヘモグロビン値は4羽共に急速に増加(1.5～3.2, 平均2.5)し、正常外値に回復した(図8)。

3. 血漿総SOD活性値

SODは、プレドニン投与3週で、4羽(No.1,2,3,4)で減少し、免疫不全で死亡した内1羽(No.3)が最も著減(23.4-13.9=9.5)し、正常外値であった。プレドニン投与6週およびプレドニン半減3週(プレドニン投与6～9週)では、3羽(No.1,2,4)におけるSODはさらに漸減し、1羽(No.5)はやや増加したが、プレドニンを中止すると4羽共に反動的に著増(5.5～18.1, 平均11.1)し、正常外値であり、2羽(No.4,5)では開始時の

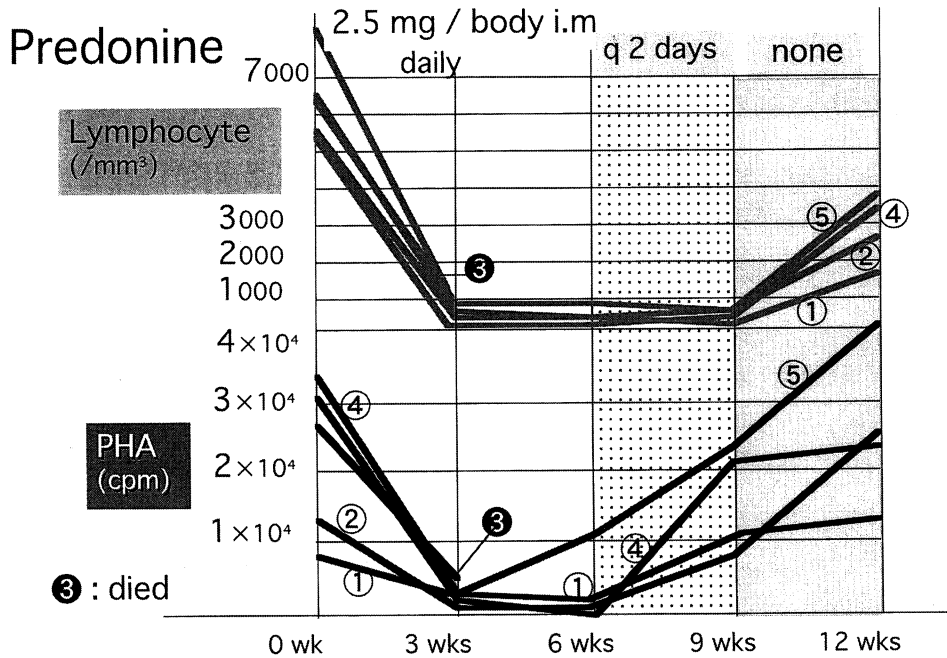


図7 プレドニン単独群におけるPHAとリンパ球数

プレドニン連日投与3週で、PHAおよびリンパ球数が著減し、③は免疫不全徴候を呈して死亡した。つづくプレドニン隔日投与では、PHAは増加したが、リンパ球数は著減したままで、プレドニンの中止によりPHAおよびリンパ球数は反動的に著増した。

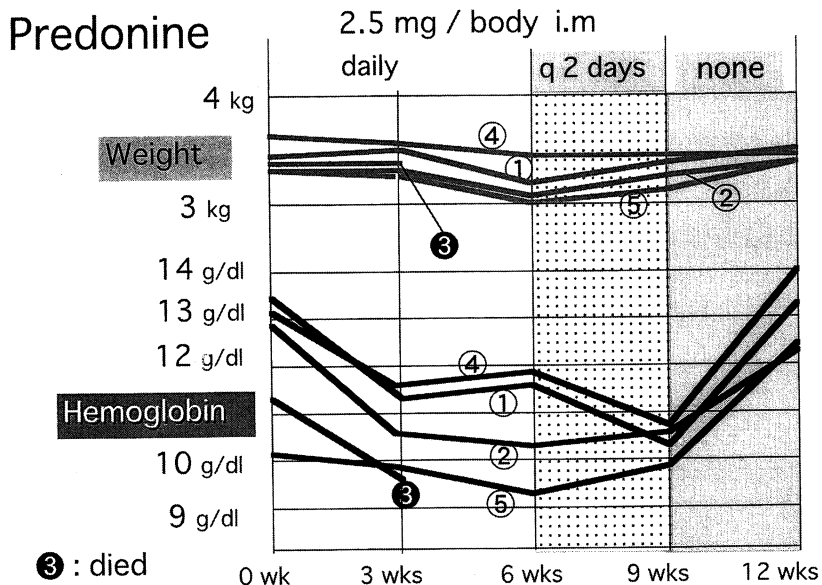


図8 プレドニン単独群における体重とヘモグロビン値

プレドニン連日投与で、体重およびヘモグロビン値は6週まで漸減し、つづくプレドニン隔日投与により回復傾向を示し、プレドニンの中止により回復した。

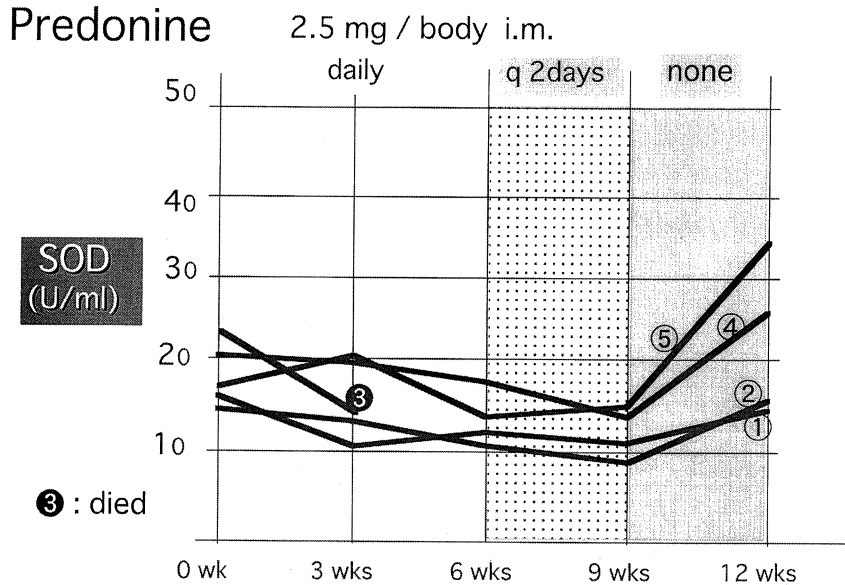


図9 プレドニン単独群における血漿総SOD活性
 プレドニン連日投与および隔日投与では、SOD活性は漸減したが、プレドニンの中止により反動的に著増した。

SOD値を凌駕(6.4, 16.2)した(図9)。

IV. HBO・ステロイド半量併用群

1. 細胞性免疫能

PHAは、HBOおよびプレドニン半量併用3週では、4羽で著減(No.1=257, No.2=1,901, No.4=1,135, No.5=558)し、内2羽(No.1, No.5)は 2×10^4 以上の減少で、正常外値であり、6週では他1羽(No.3)も著減(995)した。またリンパ球数も5羽共に3週で減少し、6週で著減して3,000以下の正常外値となった。6~12週のHBO単独では、PHAは2羽(No.1,4)で9週まで低値を維持したが、12週では増加し、3羽(No.2,3,5)では9週で増加したが、12週では1羽(No.3)で減少、2羽(No.2,5)ではほとんど増減はなかった。HBO中止後は3羽は増減せず、2羽は増加あるいは減少した。リンパ球数はHBO単独では5羽共に漸増し、HBO中止後は4羽(No.1,2,4,5)で漸増したが、5羽共に開始前(0週)の値には回復しなかった(図10)。

2. 体重とヘモグロビン

体重は、HBOとプレドニン半量の併用により5羽共に漸減し、HBO単独では4羽(No.1,2,4,5)は漸増し、1羽(No.3)は漸減し、HBOを中止すると5羽ともに増加したが、開始前(0週)の値に

は至らず、正常外値であった。ヘモグロビンは、HBOとプレドニン半量の併用により3羽(No.1,4,5)で著減(平均3.6g/dl減少)し、2羽(No.2,3)では3週で一過性に増加したあと著減(平均2.85g/dl)し、いずれも正常外値であった。HBO単独では5羽共に増加した後、4羽(No.2,3,4,5)で一過性に減少し、HBOの中止と共に5羽共に増加したが4羽では開始前の値には至らなかった(図11)。

3. 血漿SOD活性値

SODは、HBO+プレドニン半量併用3週で、5羽共に減少(1.3~9.5, 平均5.46)し、6週でさらに減少し、正常外値であった。HBO単独3週では反動的に増加(6.0~19.3, 平均10.9)し、正常外値であったが、HBO単独6週ではやや減少した。HBOの中止により増加し、3羽(No.2,3,4)では実験開始時(0週)よりも高値(平均9.8)で、正常外値であった(図12)。

考 察

1. 本実験の背景

われわれはビーグル犬3頭に対し、臨床で汎用しているHBO(2.0ATA=1時間/日, 6日/週)を行い、免疫能を35回(6週)ごとに測定したとこ

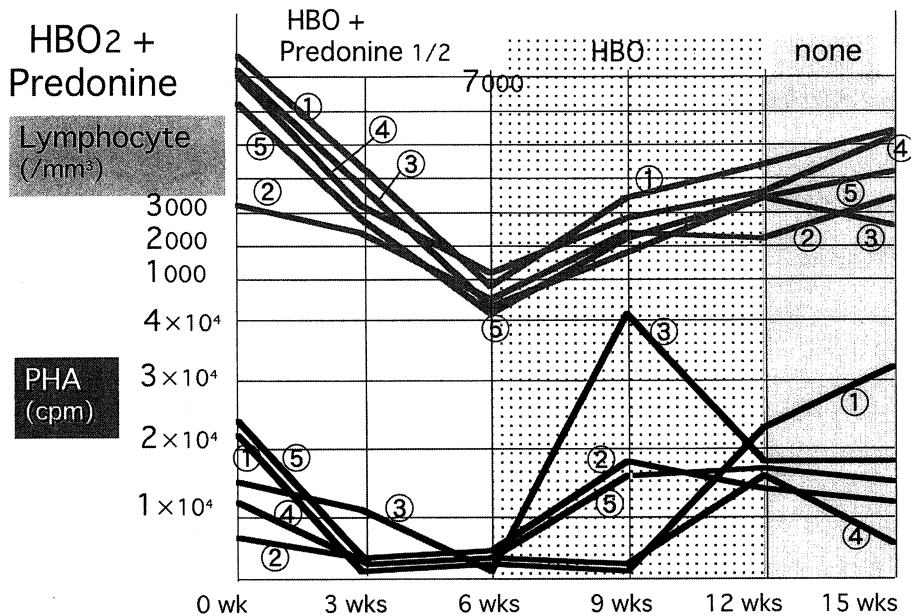


図10 HBO・ステロイド半量併用群におけるPHAおよびリンパ球数
 PHAおよびリンパ球数は5羽共に6週までに著減し、プレドニン単独群と同等の免疫能抑制作用がみられた。つづくHBO単独では2羽で9週までPHAは低値を維持した。

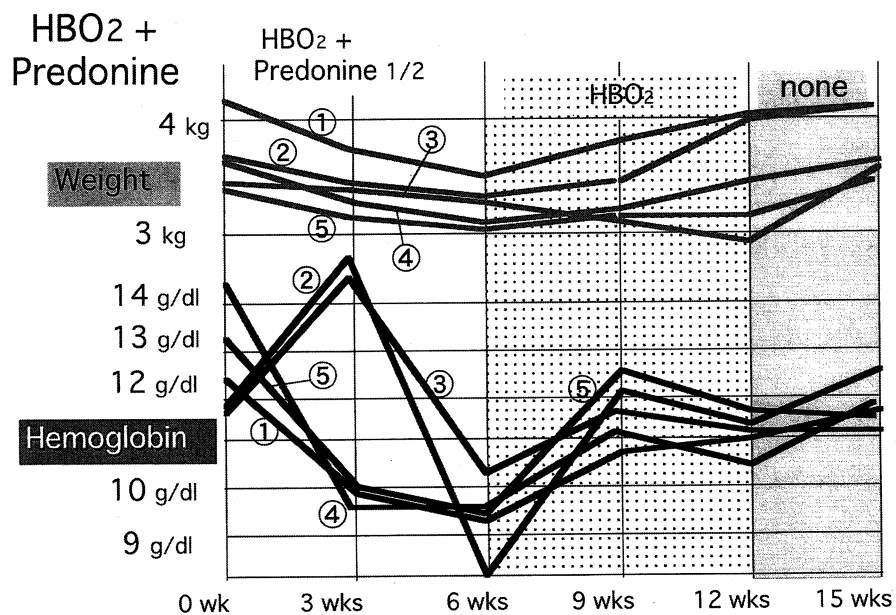


図11 HBO・ステロイド半量併用群における体重とヘモグロビン値
 体重およびヘモグロビン値は、6週まで減少したが、HBO単独では5羽共に増加した。

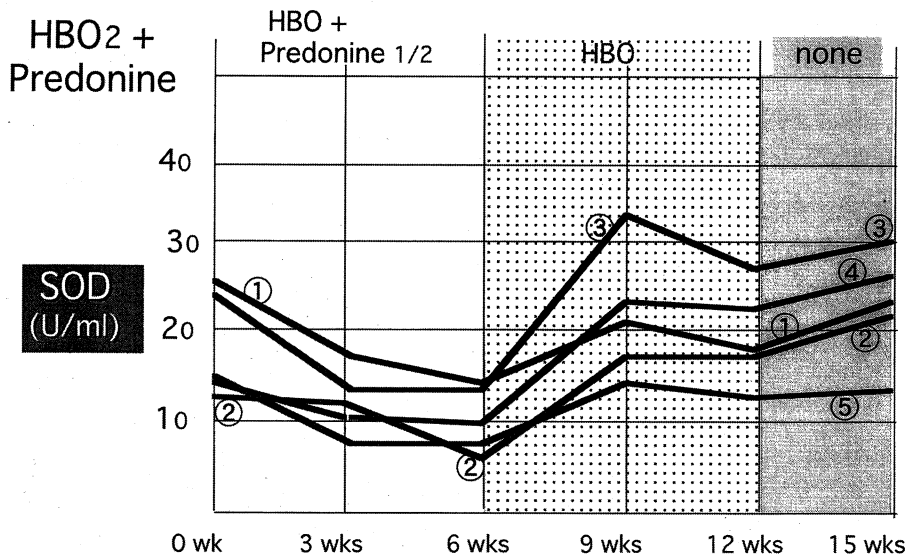


図12 HBO・ステロイド半量併用群における血漿総SOD活性値
SOD活性は、6週まで漸減したが、HBO単独では反動的に増加した。

る、HBO 70~140回(3~6カ月)でPHAおよびCD_{4/8}(リンパ球ヘルパー/サプレッサー分画比)が著明に低下し、内1頭では免疫不全に陥った¹¹⁾。一方、臨床報告ではHBO20回では免疫抑制作用はみられなかったが¹²⁾、HBO30回の暴露で単球の可溶性インターロイキンIIレセプターが減少し¹³⁾、われわれは40回以上の施行例でPHAあるいはCD_{4/8}の減少を認めた¹¹⁾。したがってHBOによる免疫抑制作用の発現には長期間を要し、個体差も大きく、臨床応用にはやや難点があった。一方、副腎皮質糖質コルチコイド(以下、ステロイド)は、抗炎症作用に加えて、大量では免疫抑制作用があるが、肥満や高血圧を惹起し、糖尿病を増悪するなどの副作用も大である。一方、Tリンパ球を抑制し、あるいはHBOにおける酸素中毒を増強するとされていることから^{14) 15)}、HBOに少量のステロイドを併用することにより、短期間に免疫抑制作用を発揮させ得る可能性が考えられた。

2. 本実験における免疫不全モデル

Warrenら(1979)は、ラットのアジュバンド関節炎に対し、HBO(2 ATA=6時間/日、17日間)を行い、関節炎の改善が得られたことから、HBOによる免疫抑制作用が示唆された¹⁾。Hansbroughら(1980)は、マウスにHBO(2.5 ATA=5時間/日、4日間)を行い、Dinitrofluorobenzene(DNFB)に

よる皮膚の過敏反応を指標とした細胞性免疫能が著明に低下し、リンパ球数と脾臓重量の減少がみられたが、10~20%が肺浸潤などで死亡した²⁾。Eiguchiら(1990)は、ヒツジ赤血球で感作したマウスにHBO(1~3 ATA=1時間/日、5日間)を行い、液性および細胞性免疫能の低下を認めた³⁾。またSaitoら(1991)は、自己免疫したマウスにHBO(2.5 ATA=1時間/日、5~7日間)を行い、細胞性免疫反応が抑制された⁴⁾。これらの小動物は活性酸素に対する感受性が高く、寿命も短いことから、臨床(人)におけるHBOと比較しても、高圧下・長時間/日かつ短期間の実験と考えられ、また肺に対する酸素毒性もみられた²⁾。一方、臨床で長期に行われるHBOでは免疫反応に個体差がみられ、免疫不全には至らないことから^{11) 13)}、動物実験では、できるだけ大きな動物を用い、臨床汎用のHBO下で、免疫不全に至り、回復するまでの長期の過程を個体ごとに評価する必要性から、本実験の免疫不全モデルを考えた。

3. 本実験における免疫能検査

われわれは、臨床汎用のPHAとCD_{4/8}を免疫能の指標とし、ビーグル犬の実験においてPHAはリンパ球が非特異的抗原刺激により幼若化する機能を、またCD_{4/8}はモノクローナル抗体でリンパ球サブセットのヘルパー/サプレッサー比をみる

ことにより、性格を異にする免疫能検査で、共にHBOにより細胞性免疫能が抑制されることを明らかにした¹¹⁾。本実験では、ウサギのリンパ球サブセット・モノクローナル抗体が市販されておらず、PHAとリンパ球数を免疫能の指標としたが、免疫不全時にはPHAとリンパ球数の相関は高く、また体重減少や貧血、脱毛と虚脱などの免疫不全徴候と、それに伴う致死なども免疫不全の傍証となった。ブレドニン投与ではPHAとリンパ球数が激減し、免疫能が短期間に強く抑制されたが、ブレドニンの隔日投与による半減では、PHAは回復傾向を示す一方、リンパ球数は1,000以下に抑制された。すなわちPHAはブレドニンの量的変化に敏感に反応し、一方、リンパ球数はブレドニンによる抑制を強く受け、PHAとやや異なる免疫反応もみられた。

4. HBOにおけるステロイド併用の意義

HBO単独ではPHAおよびリンパ球数の著減には9～12週を要し、2羽で致死した。ブレドニン単独では、PHAおよびリンパ球数がわずか3週間で著減し、1羽で致死し、ブレドニンを半減するとPHAは増加し、リンパ球数は減少していたものの免疫抑制作用はなくなった。一方、HBO+ブレドニン半量ではPHAおよびリンパ球数が3～6週で著減したが、貧血を除いて免疫不全徴候はみられなかった。したがってHBO+ステロイド半量では、免疫抑制作用はほぼステロイド単独(倍量)に匹敵し、免疫不全徴候は少なく、致死には至らず、個体差もほとんどみられなかった。HBO単独に移行しても個体により免疫能は3週間程度抑制され、それ以降は可逆的に回復する傾向がみられた。ちなみに臨床におけるブレドニンは、中等量投与(20～40mg)、比較的大量投与(40～60mg)、大量投与(60mg以上)とされ¹⁴⁾、本実験では体重60kgの人にブレドニン50mg投与を想定した比較的大量投与にあたり、高血圧や糖尿病、高脂血症などの増悪や惹起、易感染性などの副作用は無視できず、長期には減量をよぎなくされるが、一方、その半量25mgの中等量投与ではこれらの副作用は少なく、長期にも投与可能であり、HBOとの併用に意義を認めた。

5. 血漿SOD活性の意義

本実験におけるSOD活性は、血漿中のSODそのものを同定し、定量するものではないが、不活性のSODを拾うことがない特長があった。また赤血球中のSODは血漿中のSODの100倍にも及ぶため、溶血させないことが必要であったが、対照では測定値の日差変動や個体差が比較的少なか

った。また血漿における経時的なSOD活性値の変動は、体内の総SOD活性値を反映していると考えられ、とくにブレドニン単独投与およびHBO+ブレドニン併用時のSOD活性の減少、およびブレドニン中断後の増加は、いずれの個体も同様に反応し、むしろ対照以上に標準偏差は少なく、信憑性のある知見と考えられた。

SODは白血球、肝細胞などほとんどの細胞に分布し、SOD自身が抗炎症作用を持つが⁶⁾、HBOすなわち間歇的な外因性の活性酸素が刺激となり、体内のSOD活性が増加すると考えられている⁸⁾。HBO単独におけるSOD活性は、6週で平均1.8倍(1.19～2.40)まで増加し、抗炎症作用としての臨床応用が考えられたが、免疫不全に陥るとむしろ減少し、危険信号ともなった。一方、ステロイドは組織レベルで、炎症などで発生した活性酸素を抑える働きがあるが¹⁴⁾、活性酸素が体内に多く発生するHBOでは、ステロイドはむしろその副作用である酸素中毒を増強する働きもあり¹⁵⁾、ステロイドの活性酸素に対する作用機序は不明なことが多い。ブレドニン単独投与下では、免疫能の低下と共にSOD活性も低下し、また隔日(半量)投与では免疫能は抑制されなかったが、SOD活性は低下したことから、おそらくステロイドの強力な抗炎症作用により体内の活性酸素が減少し、SOD活性も減少したと考えられた。またHBO+ブレドニン隔日(半量)投与では、SOD活性が減少する一方、強力な免疫能抑制作用が短期に発現し、その臨床応用が考えられたが、つづくHBO単独ではSOD活性が増加し、その抗炎症作用の臨床応用も期待された。

【参考文献】

- 1) J.M.Warren, R.Sacksteder, B.B.Jacob: Therapeutic effect of prolonged hyperbaric oxygen in adjuvant arthritis of the rat. *Arthritis Rheum.* 22: 334-339,1979
- 2) 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
- 3) 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
- 4) J.F.Hansbrough, J.G.Piacentine, B.Eiseman: Im-

- munosuppression by hyperbaric oxygen. SURGERY. 87(6) : 662-667,1980
- 5) M.A.Gadd, D.S.McClellan, T.S.Neuman, J.F.Hansbrough : Effect of hyperbaric oxygen on murine neutrophil and T-lymphocyte functions. CRITICAL CARE MEDICINE. 18(9) : 974-979,1990
 - 6) W.Huber : Orgotein. Clin.Rheum.Dis. : 465-498,1980.12.
 - 7) 金田博史 : RA患者に対するSOD関節内注入. 整形外科基礎科学 10 : 275-278,1983
 - 8) 鎌田俊之 : 慢性関節リウマチ患者におけるSuperoxide Dismutaseおよび高気圧酸素療法に関する研究. 日整会誌 59 : 17-26,1985
 - 9) 笠原忠, 伊藤喜久 : 細胞培養試験と分裂促進物質. 臨床検査 23(7) : 660-667,1979
 - 10) 大柳善彦 : SOD活性測定亜硝酸法とそのキット化. 炎症 4 : 63-73,1984
 - 11) 井上治, 新垣宜貞, 半澤浩明, 茨木邦夫, 佐藤良也 : 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. 日高圧医誌 31(2) : 119-128,1996
 - 12) J.J.Feldmeier, R.N.Boswell, M.Brown, P.Shaffer : The effect of hyperbaric oxygen on the immunologic status of healthy human subjects. Proceedings of the eighth international congress on hyperbaric medicine, edited by E.P.Xindlwell.San Pedro,CA : Best,1987. p41-46
 - 13) L.Ginaldi, L.Pilotti, S.Sacchetti, R.Laurenti, F.Pizzuto, D.Valdarnini : Modification of immune parameters after hyperbaric oxygen treatment in healthy volunteers : preliminary data. Journal of Hyperbaric Medicine 6(1) : 25-31,1991
 - 14) 槇野茂樹, 大澤仲昭 : 新・副腎皮質ステロイド剤の作用と使い方. ステロイド剤の副作用とその対策. p31-38, 大澤仲昭編, ライフサイエンス・メディカ社発行,東京,1994
 - 15) K.K.Jain : Textbook of hyperbaric Medicine. p67, Hogrefe & Huber Publixhers,Toronto,1990