

シンポジウムS3-1

スポーツ外傷に対する高気圧酸素療法の効果に関する基礎的検討

星川淳人¹⁾ 阿久津みわ²⁾ 奥脇 透¹⁾

- | | |
|-----------------|-----------|
| 1) 国立スポーツ科学センター | スポーツ医学研究部 |
| 2) 獨協医科大学 | 整形外科 |

スポーツ外傷に対して早期復帰を期待して高気圧酸素療法 (HBO) が積極的に利用されているが、臨床研究のメタアナリシスでは明らかな有効性は証明されていない¹⁾。一方で、靭帯損傷などの動物モデルを用いた研究では、治癒が促進されることが示されている。臨床研究と動物実験で結果が分かれる一因として、HBOの軟部組織損傷に対する至適条件が明かでないことがあげられる。特に臨床では、動物実験のように受傷直後にHBOを行うことは困難であるため、HBOの開始時期が靭帯損傷の治癒過程に与える影響を評価することを目的として、ラットの膝内側側副靭帯損傷モデルに対し、2.5気圧、2時間の条件でHBOを術直後より5日間行うA群、術後1週より5日間行うB群に分け、比較検討した。A群では再生組織におけるI型プロコラーゲン遺伝子の発現量が有意に増加しており、再生靭帯の破断強度も有意に高値であった (図1)。B群は対照に比し、I型プロコラーゲン遺伝子発現量、破断強度とも高い傾向を認めたが、有意ではなかった²⁾。以上から、HBOにおいて期待する治療効果を得るためには、至適治療開始時期が存在すると考えられる。

HBOの効果の作用機序を明らかにするために、前十字靭帯 (ACL) 由来の線維芽細胞と骨髄由来間葉系幹細胞の不死化細胞 (MSC) を対象として *in vitro* におけるHBOの効果を検討した。1.5ATAあるいは2.5ATA 120minの条件でHBOを連日5日間にわたって行うと、どちらの条件においても細胞数は対照群に比べ低値であり、ACL由来線維芽細胞でその傾向がより顕著であった (図2)。Realtime-PCRによる発現遺伝子の定量評価でも、HBOを連日繰り返し行うとI型プロコラーゲン遺伝子の発現量は減少していた。マウスの大腿動脈を結紮し筋機能回復を検討した実験では³⁾、虚血操作を行った場合にはHBOを行うと血管新生を促す成長因子の発現量に有意な変化が現れるが、虚血のないものにHBOを行っても有意な変化を認めなかったと報告されており、本実験においてHBOの有効性を示すことが出来なかった理由のひとつに、*in vitro*における実験では対照群の環境がnormoxiaであることが考えられた。HBOがスポーツ外傷に対して促進的に働く作用機序のひとつに、受傷部位の微小循環の破綻により生じる局所的低酸素状態を改善することがあげられている。そこで、培養環境を実際の外傷に多少なりとも似せるため炎症性サイトカインであるIL-1 β を添加し、同様の評価をおこなった。IL-1添加により細胞数は減少するが、HBOを

行うとMSCの細胞数は対照群に比べて増加傾向を示した (図3a)。また、産成されるコラーゲン量もIL-1添加群に対してHBOを行うと増加していた (図3b)。この傾向は、ACL由来線維芽細胞でも同様であったが、対照群との差はわずかであった。

*in vitro*におけるHBOに対する反応が、細胞種や由来組織、細胞のおかれた状況によって異なることを考えると、理想的な細胞活性にとって必要とされる酸素量はそれぞれ決まっており、必要以上に与えても創傷治癒に促進的に作用するとは限らない。現時点では、動物実験で示されるHBOによる治癒促進効果がどのような機序を介しているのかは不明であるが、単なる生命活動に必須な分子としての“酸素”を大量に取り込ませることが、HBOの作用機序とは考えにくい。

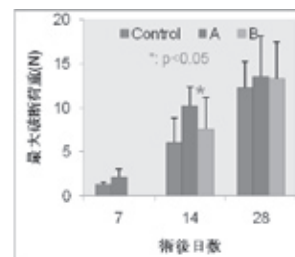


図1 ラットMCLを3mm巾で切除し、HBOを行った。手術直後からHBOを行ったA群の破断強度が有意に高かった

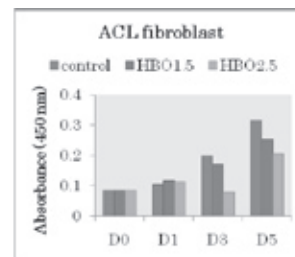


図2 HBOを連日行うと、1.5ATA, 2.5ATAのどちらの条件でも、細胞数は対照群に対して低値となった。

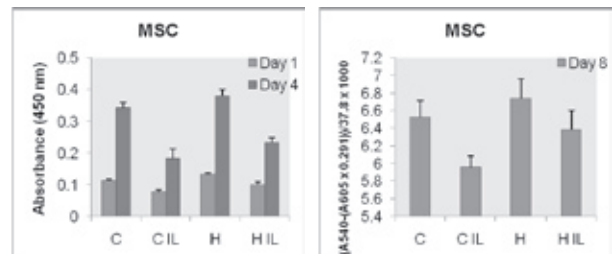


図3 MSCに対して2.5ATAで連日HBOを行った場合の細胞数 (a: 左図) と、コラーゲン産生量の半定量 (b: 右図)

- 1) Bennett M: Hyperbaric oxygen therapy for delayed onset muscle soreness and closed soft tissue injury. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 19(4).
- 2) 阿久津みわ: 靭帯治癒過程における高気圧酸素負荷の至適時期. 日本整形外科スポーツ医学会雑誌 2010; 30(1): 1-6
- 3) Asano T: Hyperbaric Oxygen Induces Basic Fibroblast Growth Factor and Hepatocyte Growth Factor Expression, and Enhances Blood Perfusion and Muscle Regeneration in Mouse Ischemic Hind Limbs. Circ J. 2007; 71: 405-411.