

高気圧酸素療法における 腱障害治癒のメカニズムの解明

東京大学大学院 久保 啓太郎
(共同研究者) 国士舘大学大学院 池袋 敏博

Mechanism of Treated Injured Tendon by Hyperbaric Oxygen Therapy

by

Keitaro Kubo
*Department of Life Science,
University of Tokyo*
Toshihiro Ikebukuro
*Faculty of Physical Education,
Kokushikan University*

ABSTRACT

The present study aimed to investigate the acute and chronic effects of hyperbaric oxygen therapy on blood volume (THb) and oxygen saturation (StO₂) of human Achilles tendon in vivo. Using red laser lights, we compared the effects of hyperbaric oxygen therapies with the three different conditions (1.3 atmospheres absolute + 50% oxygen, 1.3 atmospheres absolute + 21% oxygen, 1.0 atmospheres absolute + 50% oxygen) for 60 min on THb and StO₂ of tendon (Experiment-1) and to determine the time course of changes in THb and StO₂ of tendon at 1, 2, 3, 24, 48, and 72 hours after the hyperbaric oxygen therapy (Experiment-2). In addition, we determined the chronic effect of hyperbaric oxygen therapy (60 min, 2 times/week, 8 weeks) on THb and StO₂ of tendon (Experiment-3). In Experiment-1, there were no differences in the relative increases in THb and StO₂ among the three conditions. In Experiment-2, THb and StO₂

of tendon returned to the resting level after 3 hours of therapy. In Experiment-3, THb and StO₂ of tendon during the resting were significantly lower at the point of 6 and 8 weeks than at the point of beginning. These results suggested that 1) increases in blood volume and oxygen saturation of tendon during hyperbaric oxygen therapy were related to both atmospheric pressure and oxygen density, 2) effects of hyperbaric oxygen therapy disappeared after 3 hours of therapy, 3) blood volume and oxygen saturation of tendon during the resting decreased after 8 weeks of hyperbaric oxygen therapy.

要 旨

本研究では、高気圧酸素療法によるヒト生体におけるアキレス腱の血液量 (THb) および酸素飽和度 (StO₂) に対する急性および慢性の影響を検証することを目的とした。赤色分光装置を用いて、高気圧酸素療法による腱の血液循環 (THb および StO₂) における急性の変化として、気圧および吸引する酸素濃度を変えた3条件 (1.3気圧 +50% 酸素条件, 1.3気圧 + 常酸素条件, 常気圧 +50% 酸素条件) を比較し (実験1), 60分間の療法後1~72時間後までの回復過程の変化 (実験2) を測定した。さらに、週2回の頻度で8週間の高気圧酸素療法を施し、腱の血液循環に対する慢性の影響についても検証を加えた (実験3)。実験1では、療法終了時 (60分) における安静時に対する THb および StO₂ の変化率は、3条件間で有意な差は認められなかった。実験2では、高気圧酸素療法終了1時間後および2時間後までは、THb および StO₂ は安静時よりも高い値を維持していたが、3時間後には安静時レベルまで戻った。実験3では、安静時における THb および StO₂ が、開始時に比べて6および8週目で有意に低かった。以上の結果、高気圧酸素療法による腱内の血液量および酸素飽和度の増加には気圧および吸入する酸素濃度の両方が影響していること、そして3時間後にはその効果が消失し、8週間にわたって療法を継続すると安静時の血液

量および酸素飽和度が減少することが明らかになった。

緒 言

高気圧酸素療法が、腱 (および靭帯) 障害の治療に大きな効果をもたらすことが知られている^{1,4,13)}。さらに、動物を用いた研究により、高気圧酸素療法が腱や靭帯における破断強度やコラーゲン合成を促進することが示されている^{3,5,11)}。Ishii ら⁵⁾ は、ラットの膝蓋腱を部分切除した後に高気圧酸素療法を行い、I型プロコラーゲン遺伝子の発現が増加したことを示している。Mashitori ら¹¹⁾ も同様に、ラットの膝内側側副靭帯部分切除モデルに対する高気圧酸素療法により、損傷部位においてI型プロコラーゲン遺伝子の発現量が増加し、さらに治癒靭帯の破断強度が増加することを報告している。しかし、高気圧酸素療法による障害治療のメカニズムについて、ヒト生体では不明な部分が多い。

一方、腱 (および靭帯) における障害からの修復には、組織内における血液循環が変化することにより、各種成長因子等が変動している可能性が考えられる。しかし、ヒト生体における腱の血液循環を非侵襲的に測定する手法は存在しなかったことから、高気圧酸素療法による腱障害治療のメカニズムについては不明であった。したがって、施される手法においても経験に委ねられている部分が大きく、さらなる効果的な

治療方法の確立のためには、高気圧酸素療法による障害に対する詳しい治療メカニズムを知る必要がある。最近、我々は赤色分光法を用いることで、ヒト生体における腱の血液循環（血液量、酸素飽和度など）を非侵襲的に測定する手法を開発し⁸⁾、運動中や回復過程における腱の血液循環の変化を明らかにしつつある^{7,9)}。さらに、温熱療法や鍼治療により、アキレス腱の血液量および酸素飽和度が増加し、そのような血液循環の変化が障害治癒と関連があることを示した¹⁰⁾。

そこで本研究では、この赤色分光法を応用して、高気圧酸素療法によるヒト生体におけるアキレス腱の血液循環に対する急性および慢性の影響を検証し、高気圧酸素療法による腱障害治癒のメカニズムを探ることを目的とした。

1. 方法

1.1 被検者

被検者は、健康な成人男性 25 名（年齢 27 ± 7 歳、身長 173 ± 5 cm、体重 77 ± 13 kg）であった。被検者には、あらかじめ実験の趣旨を説明した上で、実験参加についての同意を得た。本研究の内容は、東京大学倫理委員会の承認を受けたものである。なお、実験 1（回復過程の変化）では 9 名、実験 2（3 条件の比較）では 8 名、実験 3（8 週間の慢性変化）では 8 名が実験に参加した。

1.2 アキレス腱の血液循環

赤色分光装置（BOM-L1TRSF）を用いて、被検者の右足アキレス腱の血液量（THb）および酸素飽和度（StO₂）の変動を測定した。この装置は波長の異なる 3 種の赤色分光（635, 650, 690 nm）を送光部より組織内に照射し、組織内を散乱し受光部（2つ）により吸収され、Lambert-Beer の法則に基づきヘモグロビン（ミオグロビン）の酸素化および脱酸素化の状態を算出するものである。2つの受光部は送光部からそれぞれ

3 mm（受光部 1）および 5 mm（受光部 2）離れており、受光部 2 で得られたデータから受光部 1 で得られたデータを減ずることにより、皮膚表面から 3～5mm に相当する部位のデータを取得する^{7,8)}。この測定手法および原理の妥当性（腱の血液循環も反映しているのか？など）については、kubo ら⁸⁾ で確認済みである。この本研究では、高気圧酸素療法を施す前の安静時の値を基準にして、それらの変化量を記録した。

1.3 高気圧酸素療法

被検者は酸素カプセル（O₂ Capsule, Timeworld）内で、仰臥位姿勢で 15 分間の安静を保ったのち、下記のそれぞれの気圧および酸素濃度の条件により 60 分間の高気圧酸素療法を施した。

1.3.1 気圧および酸素濃度の相違による比較（実験 1）

8 名の被検者を対象に、1.3 気圧および 50% 酸素吸入（1.3 気圧 + 50% 酸素条件）、1.3 気圧で常酸素吸入（1.3 気圧 + 常酸素条件）、常圧で 50% 酸素吸入（常気圧 + 50% 酸素条件）の 3 つの条件を日を変えて実施した。各測定の間には 1 週間をあげ、順番は各被検者でランダムとした。

1.3.2 高気圧療法 72 時間後までの回復過程の変化（実験 2）

9 名の被検者を対象に、1.3 気圧および 50% 酸素吸入条件での高気圧酸素療法を 60 分間施した後の回復過程におけるアキレス腱の血液循環を測定した。回復過程における測定は、高気圧酸素療法を施してから、1, 2, 3, 24, 48, 72 時間後に酸素カプセル内にて仰臥位で 15 分間の安静を保持し、アキレス腱の血液循環を測定した。

1.3.3 8 週間の高気圧酸素療法による慢性変化（実験 3）

8 名の被検者を対象に、1 回あたり 60 分間の 1.3 気圧および 50% 酸素吸入条件での高気圧酸素療法を週に 2 回、8 週間実施した。アキレス腱の血

液循環の測定は、2週毎に実施した。すなわち、初回、4回目(2週目)、8回目(4週目)、12回目(6週目)、最終回(8週目)の高気圧酸素療法実施時の計5回であった。

1.4 統計処理

各データは、平均値 ± 標準偏差で表した。すべてのパラメータについて、反復測定による一元配置の分散分析を行った。F値が有意であった場合は、Tukey's HSD法による多重比較を行った。有意水準は5%未満とした。

2. 結果

2.1 気圧および酸素濃度の相違による比較 (実験1)

図1に、1.3気圧+50%酸素条件、1.3気圧+常酸素条件、常気圧+50%酸素条件におけるアキレス

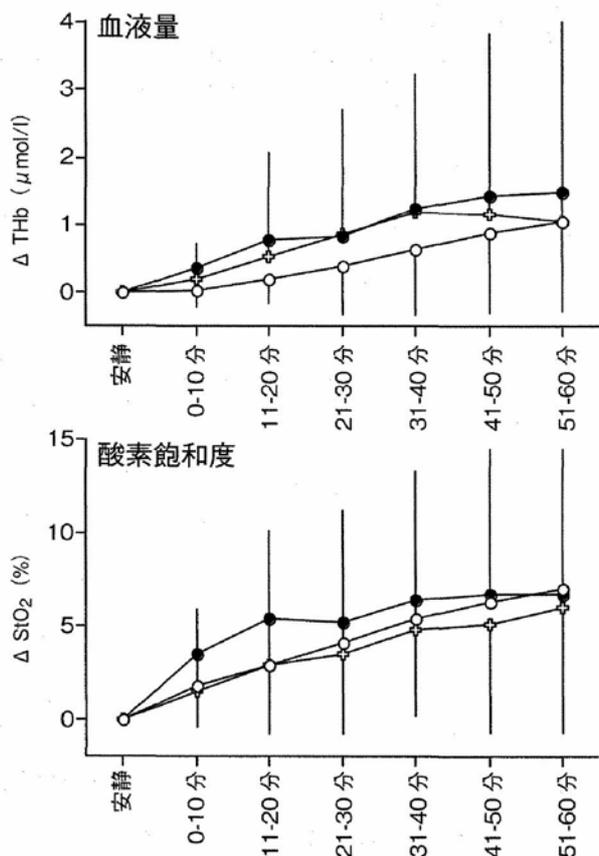


図1 1.3気圧+50%酸素条件(白丸), 1.3気圧+21%酸素条件(黒丸), 常気圧+50%酸素条件(十字)における60分間の療法中のアキレス腱の血液量(上段)および酸素飽和度(下段)の変化

ス腱のTHbおよびStO₂の変化を示した。3条件ともに、THbおよびStO₂は増加した。60分間における安静時に対する変化率は、THb、StO₂ともに3条件間で有意な差は認められなかった。

2.2 高気圧療法72時間後までの回復過程の変化(実験2)

図2に、60分間の高気圧酸素療法中、およびその後1~72時間後におけるアキレス腱のTHbおよびStO₂の変化を示した。高気圧酸素療法中に、THbおよびStO₂は増加した。終了後1および2時間後までは、THbおよびStO₂は安静時よ

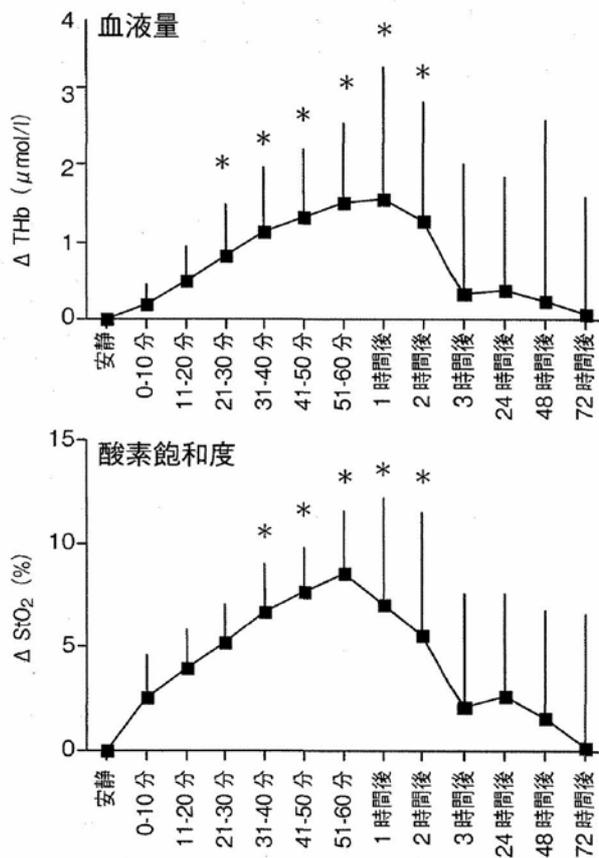


図2 60分間の高気圧酸素療法(1.3気圧+50%酸素)中、および1, 2, 3, 24, 48, 72時間後におけるアキレス腱の血液量(上段)および酸素飽和度(下段)の変化 * $p < 0.05$ (vs安静時)

りも高い値を維持していたが、3時間後には安静時レベルまで戻り、24~72時間後についても同様であった。

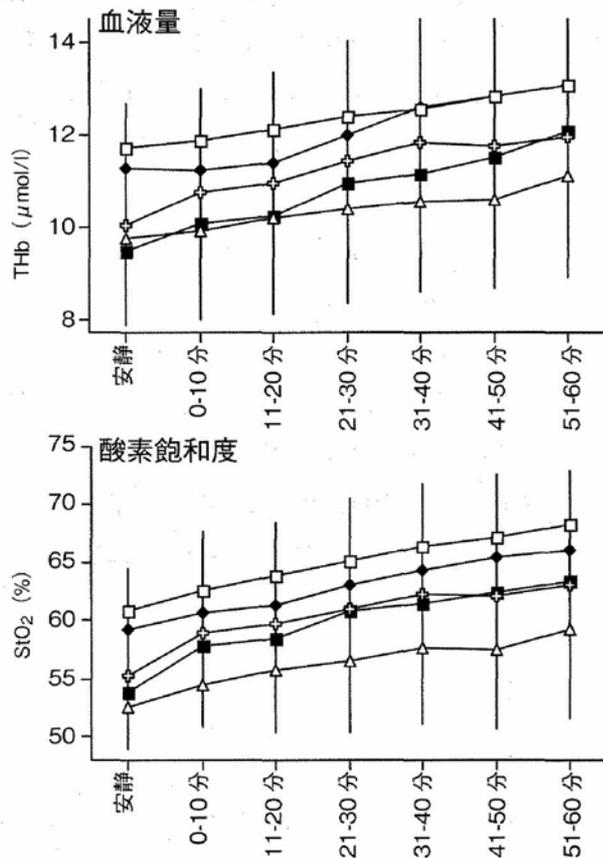


図3 1回60分、週に2回の頻度で8週間にわたり高気圧酸素療法を実施した2週毎の療法中におけるアキレス腱の血液量(上段)および酸素飽和度(下段)の変化(初回:白四角, 2週目:黒菱形, 4週目:白十字, 6週目:白三角, 8週目:黒四角)

2.3 8週間の高気圧療法による慢性変化(実験3)

図3に、2週毎の高気圧酸素療法中におけるTHbおよびStO₂の変化を示した。すべてのパラメータにおいて、安静から60分時までの変化率には8週間の間で有意な変化は認められなかった。しかし、安静時におけるTHbおよびStO₂は、6および8週目が初回時に比べて有意に低かった(図4)。

3. 考察

最近、高気圧酸素療法が腱障害に効果があることが証明されている^{1,4,13)}。その理由として、高気圧酸素療法により酸素分圧が上昇すると、ヘンリーの法則に従いより多くの酸素が血液に溶

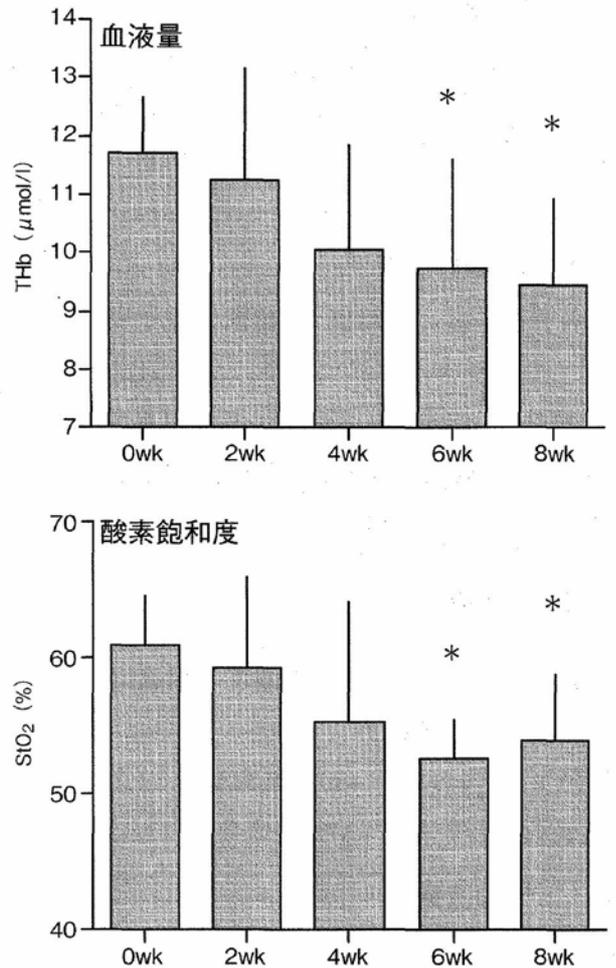


図4 1回60分、週に2回の頻度で8週間にわたり高気圧酸素療法を実施した際の安静時(療法前)におけるアキレス腱の血液量(上段)および酸素飽和度(下段) *p < 0.05 (vs初回の安静時)

解するため、組織における酸素分圧が上昇することが挙げられている。損傷した部位では、修復に参与した細胞が増殖および活性化したために酸素消費が高まるので¹⁵⁾、このような低酸素状態を高気圧酸素療法により回避できることが推測される。本研究では、60分間の高気圧酸素療法(1.3気圧および50%酸素吸入)により、アキレス腱のTHbおよびStO₂がそれぞれ1.5μmol/lおよび7%増加した。したがって、上述の理論とおり、高気圧酸素療法によりアキレス腱内の血液に、より多くの酸素が溶解したものと考えられる。さらに、腱は筋に比べて酸素消費が少ないため^{2,7)}、組織内の酸素濃度を高める効果

はより大きいものと思われる。最近、我々は温熱療法や鍼治療により、アキレス腱の血液量および酸素飽和度が増加することを報告している¹⁰⁾。その結果によると、10分間の温熱刺激によるアキレス腱のTHbおよびStO₂の増加は、それぞれ0.7 μmol/lおよび3%の増加であった。さらに、本研究の高気圧酸素療法と同じ60分間の温熱刺激では、THbおよびStO₂がそれぞれ4.5 μmol/lおよび7%増加する結果も得ている（論文投稿中）。したがって、時間条件が等しい高気圧酸素療法と温熱刺激を比べると、腱内の血液量増加という点では温熱刺激に劣るが、酸素飽和度の増加は同程度が見込まれ、組織内の修復に貢献している可能性が示唆された。

本研究では、気圧および吸引する酸素濃度を変えた3条件で、腱の血液循環に与える影響に差が認められなかった。仮説としては、気圧および酸素濃度いずれもが影響し、それらの相乗効果として高気圧および50%酸素条件における血液量および酸素飽和度の増加量が最も大きくなると予想していた。しかし、本研究の結果はその仮説を否定した。その原因として考えられるのは、本研究で用いた気圧および酸素濃度が低いことが挙げられる。我が国において臨床的には、2～3気圧、100%酸素濃度が一般的に用いられている¹⁴⁾。さらに、日本における保険点数算定においても、2気圧での治療時間が1時間以上にて高気圧酸素療法として算定できる、と定められている。したがって、今後は2気圧以上、100%酸素濃度での条件間による比較を行う必要があるだろう。しかし、本研究で用いた1.3気圧、50%酸素吸入においても十分に腱内の酸素飽和度を増加させることから、同一効果が得られるならば、設定条件は低い方が生体にとって悪影響が少なく、より安全に実施できるとも言える。

また、このような療法を施す場合には、その効果の持続時間は治療頻度を考慮する上で重要な

点である。本研究の結果から、この高気圧酸素療法の効果は終了後2時間程度しか持続しないことが明らかになった。したがって、腱の血液循環に対する高気圧酸素療法の効果は比較的はやく消失することから、療法を施す頻度は高いことが望ましいのかもしれない。実際に、多くの動物実験などでは、高気圧酸素療法を毎日実施している研究が大部分である^{3,5,11)}。しかし、高気圧酸素療法にはこれまで述べてきたようなメリットだけではなく、高濃度の酸素を吸引することによる酸素中毒、高気圧にさらされることによる気圧外傷に留意する必要がある。これまでの研究によると、本研究で用いたような気圧および酸素濃度条件では、酸素中毒や気圧外傷の発症率は極めて低いことが明らかになっているが¹⁶⁾、高気圧酸素療法を長期的に高頻度で施す場合には安全面に対する注意が必要であろう。

本研究では高気圧酸素療法による腱の血液循環に対する一過性の影響に加えて、8週間の慢性の影響についても検証した。上述のように、腱の血液循環に対する高気圧酸素療法の効果が2時間しか持続しないことを考慮すると、1日に複数回実施することが望ましいと言える。しかし本研究では、被検者の時間的都合、および被検者の安全確保を優先するために、週2回（1回あたり60分間）に設定した。その結果、高気圧酸素療法開始後6週目で安静時におけるアキレス腱の血液量および酸素飽和度が、開始前に比べて有意に低下した。当初は、高気圧酸素療法を施すことにより、腱内の血液量および酸素飽和度が一過的に増加し、それを繰り返すことにより慢性的に安静時の値が高くなることを予想していた。これまでの動物実験の結果^{3,5,11)}を考慮すると、高気圧酸素療法を繰り返すことにより、アキレス腱内のコラーゲン合成が高まっている可能性がある。では、なぜ腱内の血液量および酸素飽和度が減少していくのか？残念ながら、こ

の結果のメカニズムについて現状では説明することが出来ないが、充進するコラーゲンの合成のために、アキレス腱内のより多くの酸素が利用されているのかもしれない。

本研究で用いた被検者は、すべて腱障害を有しない健常者である。したがって、実際に高気圧酸素療法を施すことによって腱障害が治癒していく場合の腱内の血液循環の変化と必ずしも同一であるとは言いきれない。腱鞘炎などの障害を有する腱は、健常な腱に比べて血流量が増大し、肥大していることが知られている^{6,12)}。今後は、実際の腱障害患者を対象に、高気圧酸素療法を施した際の血液循環変化からみた治癒機序を探る必要がある。

まとめ

本研究では、高気圧酸素療法による腱障害治癒のメカニズムを探ることを目的に、高気圧酸素療法によるアキレス腱の血液循環（血流量、酸素飽和度）の急性および慢性の変化について検証した。その結果、1) 気圧および吸引する酸素濃度のいずれかを増加させた場合といずれも増加させた場合とで、療法中の変化に違いがみられなかった、2) 高気圧酸素療法により、アキレス腱の血流量および酸素飽和度が有意に増加するが、3時間後にはその効果が消失する、3) 8週間の高気圧酸素療法（1回60分、2回/週）により、安静時のアキレス腱の血流量および酸素飽和度が有意に減少した。

謝辞

本研究に対して助成を賜った（財）石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Borromeo, C.N., Ryan, J.L., Marchetto, P.A., Peterson, R., Bore, A.A.: Hyperbaric oxygen therapy for acute ankle sprains. *Am. J. Sports Med.*, 25, 619-625 (1997)
- 2) Boushel, R., Langberg, H., Green, S., Skovgaard, D., Bulow, J., Kjaer, M.: Blood flow and oxygenation in peritendinous tissue and calf muscle during dynamic exercise in humans. *J. Physiol.*, 524, 305-313 (2000)
- 3) Horn, P.C., Webster, D.A., Amin, H.M., Mascia, M.F., Werner, F.W., Fortino, M.D.: The effect of hyperbaric oxygen on medial collateral ligament healing in rat model. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 360, 238-242 (1999)
- 4) Ishii, Y., Deie, M., Adachi, N., Yasunaga, Y., Sharman, P., Miyanaga, Y., Ochi, M.: Hyperbaric oxygen as an adjuvant for athletes. *Sports Med.*, 35, 739-746 (2005)
- 5) Ishii, Y., Miyanaga, Y., Shimojo, H., Ushida, T., Tateishi, T.: Effects of hyperbaric oxygen on procollagen messenger RNA levels and collagen synthesis in the healing of rat tendon laceration. *Tissue Eng.*, 5, 279-286 (1999)
- 6) Knobloch, K., Kraemer, R., Lichtenberg, A., Jagodzinski, M., Gossling, T., Richter, M., Zeichen, J., Hufner, T., Krettek, C.: Achilles tendon and paratendon microcirculation in midportion and insertional tendinopathy in athletes. *Am. J. Sports Med.*, 34, 92-97 (2006)
- 7) Kubo, K., Ikebukuro, T., Tsunoda, N., Kanehisa, H.: Changes in oxygen consumption of human muscle and tendon following repeat muscle contractions. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 104, 859-866 (2008)
- 8) Kubo, K., Ikebukuro, T., Tsunoda, N., Kanehisa, H.: Noninvasive measures of blood volume and oxygen saturation of human Achilles tendon by red laser lights. *Acta Physiol.*, 193, 257-264 (2008)
- 9) Kubo, K., Ikebukuro, T., Yaeshima, K., Kanehisa, H.: Effects of different duration contractions on elasticity, blood volume, and oxygen saturation of human tendon in vivo. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 106, 445-455 (2009)
- 10) Kubo, K., Yajima, H., Takayama, M., Ikebukuro, T., Mizoguchi, H., Takakura, N.: (2010) Effects of acupuncture and heating on blood volume and

- oxygen saturation of human Achilles tendon in vivo. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 109, 545-550 (2010)
- 11) Mashitori, H., Sakai, H., Koibuchi, N., Ohtake, H., Tashiro, T., Tamai, K., Saotome, K.: Effect of hyperbaric oxygen on the ligament healing process in rats. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 423, 268-274 (2004)
- 12) Ohberg, L., Lorentzon, R., Alfredson, H.: Neovascularisation in Achilles tendons with painful tendinosis but not in normal tendons: an ultrasonographic investigation. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 9, 233-238 (2001)
- 13) Staples, J., Clement, D.: Hyperbaric oxygen chambers and the treatment of sports injuries. *Sport Med.*, 22, 219-227 (1996)
- 14) 鈴木忠: 今日の治療指針 1999年版. 多賀須幸男. 医学書院, 第41版, 110-111 (1999)
- 15) Tandara, A.A., Mustoe, T.A.: Oxygen in wound healing-more than a nutrient. *World J. Surg.*, 28, 294-300 (2004)
- 16) 柳下和慶: 高気圧酸素治療とスポーツ軟部外傷に対する適応および現況. 日本臨床スポーツ医学会誌, 17, 413-421 (2009)