

## ●原 著

## 急性肝不全に対するHBOの効果について

藤原恒弘\* 難波康男\* 藤原久子\*\*  
 苅田 誠\*\*\* 吉田和正\*\*\* 岩井 誠\*\*\*  
 大森 繁\*\*\*

高気圧酸素療法(HBO)独自の効果については、未確認であった。D-galactosamineによる家兎の肝不全モデルを作成し、HBO群と対照群において、病理組織的検討を行った。

肝については、非HBO群では小葉中心の細胞の変性、壊死があり、無核化傾向が強く、白血球浸潤が乏しい。HBO群では肝細胞の構築の破壊が軽度で、胞体内に好塩基性の糸状物を多数認められた。これは電顕で、ring mitochondriaであることが判明した。非HBO群には、mitochondriaは認められない。これは細胞障害が強度なためと考えられる。HBO群では肝細胞の変性、障害が少なく、多核化がみられ、再生を示唆していた。

腎についても、HBO群にはみるべきものがあり、HBOの中毒性肝・腎障害の治療に対する適応が期待される。

キーワード：急性肝不全, HBO, MOF, ガラクトサミン兎, 肝の微小循環障害

### The Favorable Effects of HBO on Acute Hepatic Failure

Yasuhiro Fujiwara\*, Yasuo Nanba\*, Hisako Fujiwara\*\*, Makoto Karioa\*\*\*, Kazumasa Yoshida\*\*\*, Makoto Iwai\*\*\* and Shigeru Omori\*\*\*

\*Department of Surgery, \*\*Department of Synecology, \*\*\*Department of Hyperbaric Medicine Kosei General Hospital.

The sole effect of HBO on multiple organ failure, particularly on toxic acute hepatic failure (AHF), has not yet been clarified. The effects of HBO were studied by pathohistological observation, using rabbits which were experimentally induced into AHF by i.v. injection of D-galactosamine and the findings were compared with those of control animals.

In liver, centro-acinar degeneration, necrosis with karyorrhexis and poor leucocytic infiltration were noted in control animals. While in HBO

animals, cellular structure was well preserved and many basophilic fine globular substances were seen in cytoplasm, which were identified as "Ring-mitochondria" through electron-microscopy. In control animals, cellular damage was so severe that no mitochondria could be seen. In HBO animals, degenerative changes of hepatic cell were very few and poly-nucleation suggested regeneration of damaged cell. In kidney, vacuolar degeneration was also minimal in HBO animals.

In conclusion, HBO is considered to be indicated for toxic hepato-renal failure.

(author's abstract)

### Keywords :

Acute hepatic failure  
 HBO  
 MOF  
 Galactosamine-intoxicated rabbit  
 Micro-circulatory failure of the liver

\*興生総合病院外科

\*\*興生総合病院産婦人科

\*\*\*興生総合病院高気圧治療室

### はじめに

肝不全の治療法としては、血漿交換(PE)、血液透析(DHP)など各種血液浄化法、GI療法などが

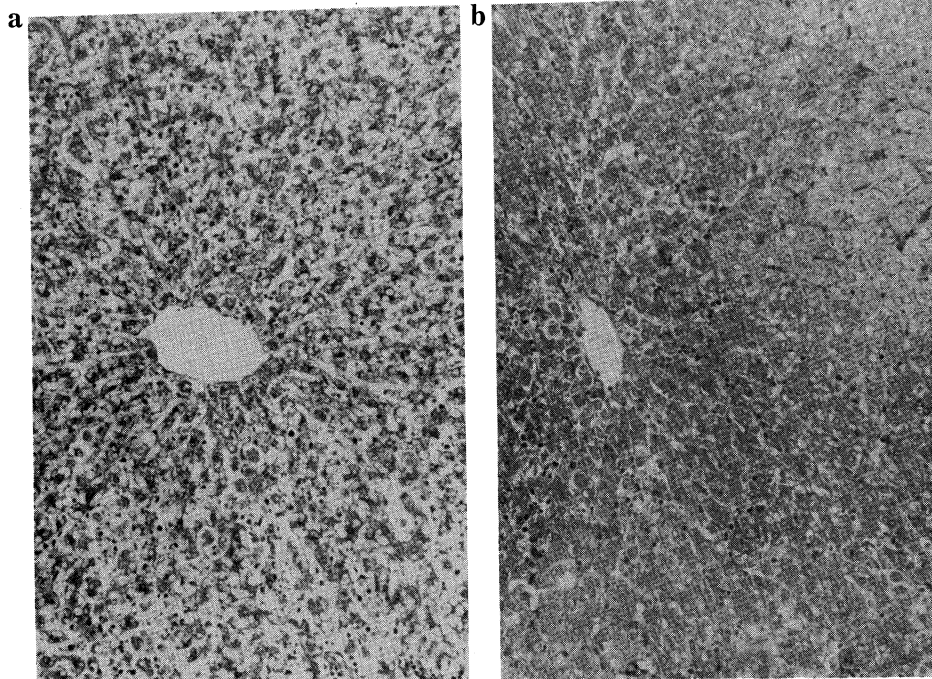


図1 a : 肝組織 (対照群・HE 染色×150)  
肝細胞の変性・壊死が強度で、索状配列も乱れている。  
b : 肝組織 (HBO 群・HE 染色×150)  
小葉中心性にうっ血性肝細胞壊死を認めるが、周辺の肝細胞は比較的よく保たれている。

行われているが、いずれも保存的療法である。肝不全の主要因といわれる、主要関連臓器の循環障害、虚血を改善し再生を図る目的で、高気圧酸素治療 (HBO) を MOF 症例に併用して有効との印象を得た。しかし臨床では、HBO を単独で用いることがなく、その効果についての証明は困難であった。そこで家兎の肝不全モデルを用いて、HBO の効果を病理組織並びに脳圧、凝固因子などについて検討した。

#### 実験方法 (肝不全モデルの作製)

体重1.5~2.5kgの雄性白色家兎を用い、Nen-butal 麻酔下、左内頸動脈、右外頸静脈に cannula を挿入し、D-galactosamine HCL 生食溶液を体重1 kg あたり 1 g 静注した。

#### 実験群

D-galactosamine 投与後、8時間、16時間、24時間毎に、空気加圧、2ATA とし純酸素吸入をしたものと、行わないものとを比較検討した。

#### 測定項目、及び方法

##### 1) 動脈圧 (AP)、脳圧 (ICP)

動脈圧は頸動脈に挿入した cannula より P50 トランスデューサーを介して、測定記録した。

脳圧は小型バルーンを作製し、前頭部に穿頭し、硬膜外に挿入、セメントにて固定し、P50 トランスデューサーに接続し AP と同じように記録を行った。

2) 各種生化学検査 (GOT, GPT など)、PT, APTT, PLT。

##### 3) 採血方法

第1回、D.G. 静注前、第2回、静注15時間後、第3回、静注30時間後。

##### 4) 病理組織学的検索

D.G. 静注後30時間に採血した後、PH7.4のリン酸緩衝液300mlを静注、ついでPH4.6、15%ホルマリン緩衝液にて灌流固定を行い、HE染色にて、肝、腎などの光顕的検討を行い、肝については電顕像についても調べた。

HBO は動物実験用加圧を用い、EEG, EKG の

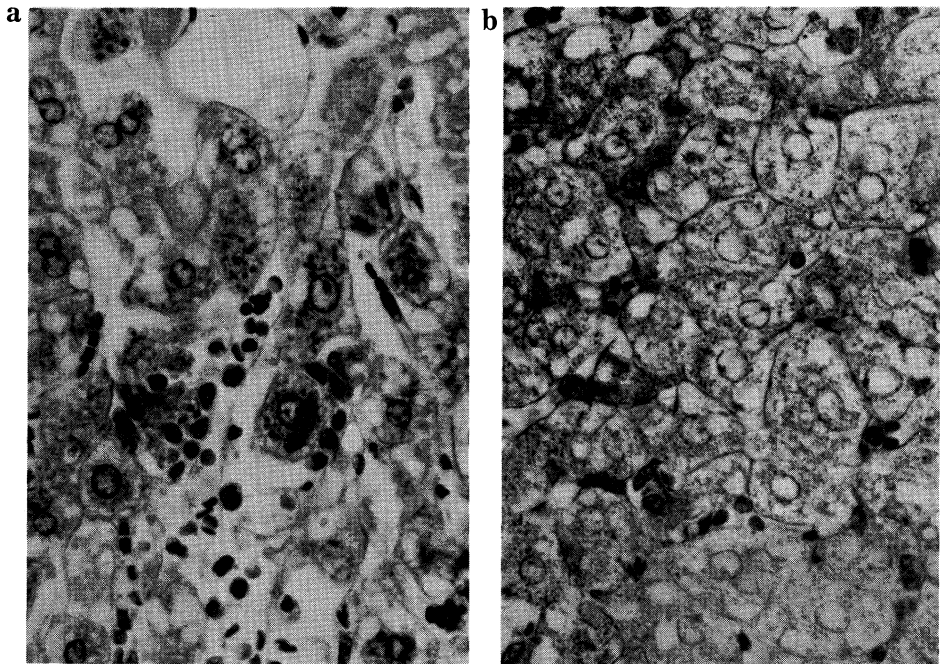


図2 a: 肝細胞。(対照群: HE 染色×600)  
空胞化, 胞体内小顆粒, 好中球浸潤, 滲出性出血を認める。  
b: 肝細胞。(HBO 群: HE 染色×600)  
小葉周辺の二核化が目立ち, 再生を示唆している。

モニタリングは, 三栄測器製 (270型) を使用, テレメーターにより行った。

## 結 果

### 1) 生存率

D.G. 静注後に灌流固定を行うまでの生存率は, 対照群では42.8%, HBO 群は75%であった。

平均生存時間は, 対照群が $22.93 \pm 6.60$  (n = 7), HBO 群では $27.19 \pm 5.48$  (n = 8) で, 危険率  $P < 0.1$  で延長していた。

### 2) 肝組織

#### a. 光顕像

非 HBO 群では, 小葉全体に肝細胞の変性, 壊死がみられ, 索状配列も乱れている(図1 a)。他方 HBO 群では, 小葉中心性にうっ血性肝細胞壊死を認めるものの, 小葉周辺の肝細胞は比較的良好に保たれている(図1b)。細胞レベルでは, 非 HBO 群の肝細胞は, 空胞化, 胞体内小顆粒, 無核化, および好中球浸潤, 滲出性出血などがみられ(図2a), HBO 群では, 小葉中心部の破壊も軽度で, 胞体内に好塩基性の糸状物を多数に認め, むしろ

小葉周辺において二核化が目立つ再生像と考えられる所見を認めた(図2b)。

#### b. 電顕像

HBO 群の肝細胞のみに認めた細胞質内の多数の糸状物は, 電顕で検討した結果, 大型の mitochondria で, 中心に空胞化をきたした ring mitochondria も含まれていた(図3)。

### 3) 腎組織

非 HBO 群では近位尿管上皮細胞の空胞化, 壊死が顕著であり(図4a), HBO 群ではこれらの変化が明らかに軽度であった(図4b)。また, 糸球体に異常所見は認められなかった。

### 4) 脳圧, 及び頸動脈圧

ICP は HBO の加圧と並行して下降し, 加圧中はほぼ一定に保たれた。減圧時間を加圧時間の2倍程度にすれば, rebound も認めない。動脈圧については加圧による変化は, ほとんど認めない(図5)。

### 5) 生化学検査

GOT, GPT は両群共に急上昇するが, HBO 群の方が上昇の程度が少なく, 30時間後の GOT,

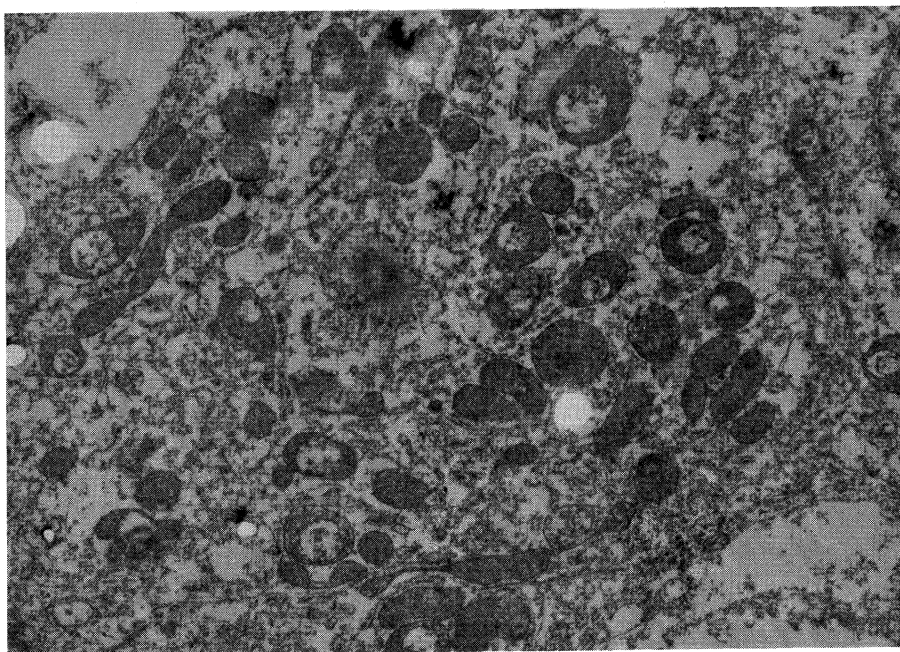


図3 肝組織。(HBO 群:  $\times 10000$ )  
電顕的には肝細胞質内に大型の mitochondria を認め、いわゆる ring mitochondria も少くない。

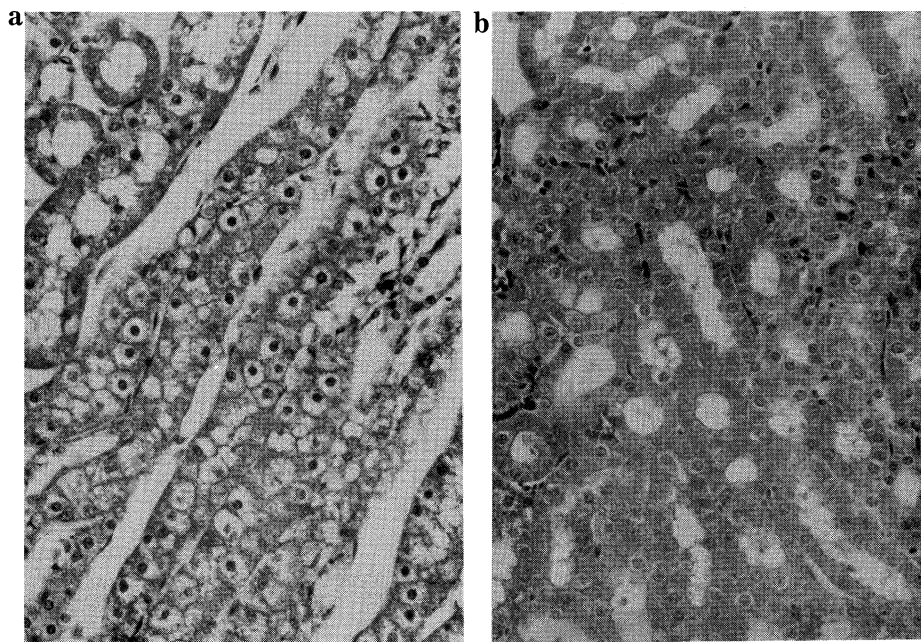


図4 a: 腎組織。(対照群: HE 染色  $\times 300$ )  
尿細管上皮の空胞化、壊死が顕著である。  
b: 腎組織。(HBO 群: HE 染色  $\times 300$ )  
尿細管上皮の変化が軽度である。

GPT は対照群に比して有意に低くなっていた ( $P < 0.05$ )。30時間後の PT, APTT, PLT については, HBO 群の方が PT で, 危険率  $P < 0.1$  で減少, PLT では, 危険率  $P < 0.1$  で高値を示したが, APTT では有意差は見られなかった(図6)。

考 察

急性肝不全を伴う広範性肝壊死の成因として循環障害が重要な役割を果たしている。また, 肝壊死の像を小葉構造との関係においてみると, 汎小葉性壊死や, 葉状壊死との融合が多くみられ, 特に, 高頻度の小葉中心性壊死が注目されるという<sup>1)</sup>。肝細胞が障害される場合, 肝内循環障害が主因あるいは, その増悪因子である。臨床的にも, 肝機能障害, 血小板減少を示す場合が多く, 肝壊死の病理発生因子として, 微小循環障害を無視することはできない<sup>1)</sup>。循環障害の結果, 特に微小循環障害は, FDP の増加, 凝固線溶系の障害をもたらすとともに, 血小板も減少するからである。

麻酔医にとって大問題である Halothane 肝不全も, 発熱と広範な肝壊死を特徴とする。Halothane は肝細胞の MFO で代謝され水酸化されたあと, 酸化的に脱ハロゲン化され, trifluoro-acetate

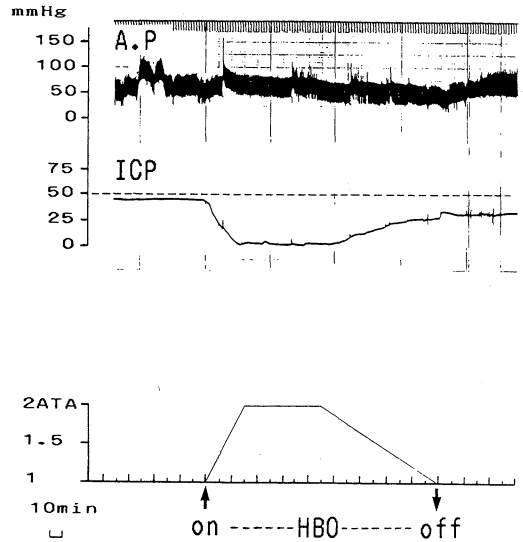


図5 The effect of HBO on ICP

として尿中に排泄される。しかし低酸素状態においては, 還元的に脱ハロゲン化され, 2-chloro-difluoroethylene, 2-chloro-trifluoroethane が生成され, これらの代謝産物のラジカルが磷脂質中の不飽和脂肪酸と結合するため, 肝細胞膜と結

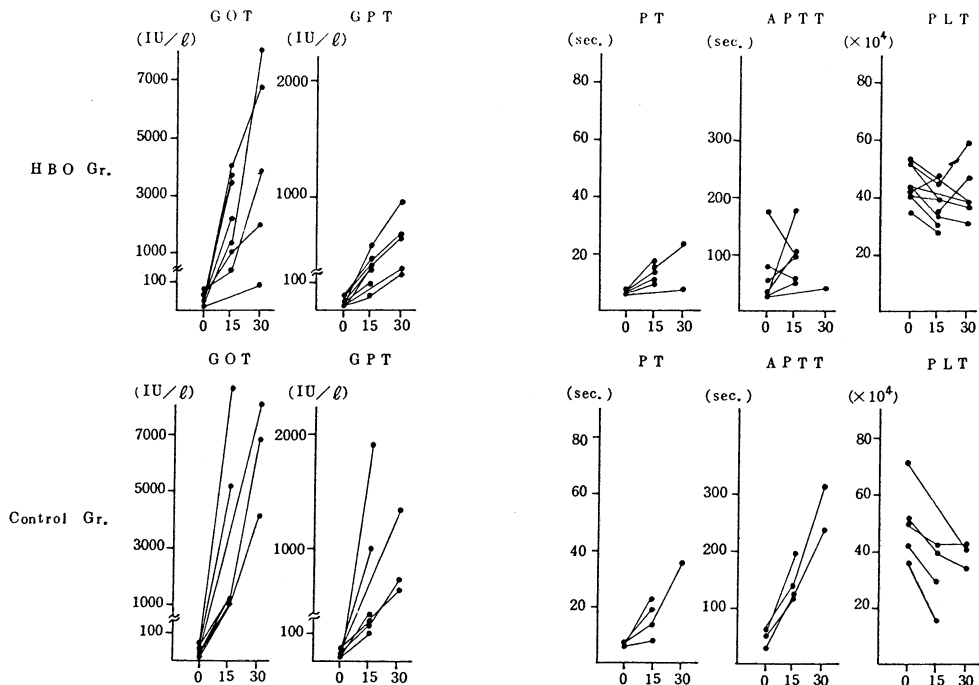


図6 Laboratory finding

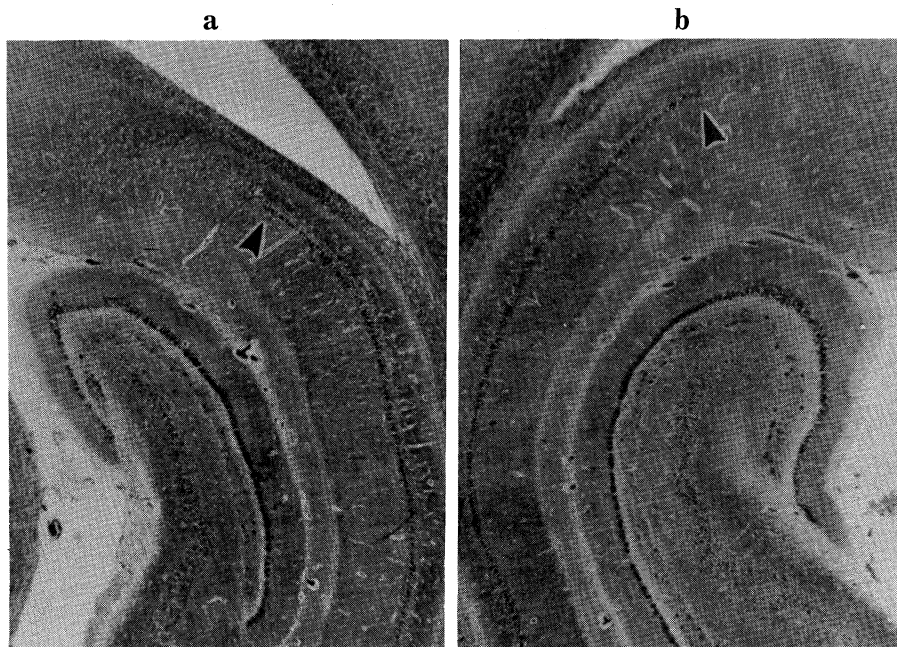


図7 MOFモデルの脳虚血に対する HBO の効果  
 対照群(a)ではアンモン角錐体細胞のうち H<sub>1</sub>が脱落(左矢印)しているのに比し, 高圧酸素(HBO)  
 群(b)ではよく保たれている(右矢印)。 HE 染色×10

合し, 肝細胞壊死を来すという。すなわち, 低酸素状態が劇症肝炎の成立に関与している可能性が大である<sup>2)</sup>。したがってその予防と治療には, 循環の維持と, 組織細胞内への酸素の供給が最も大切である。組織の虚血, 低酸素状態を改善する目的で, HBO を臨床的に応用して, 良好であるという印象を得ていたが<sup>3)</sup>, 臨床では人工補助肝, 血漿交換法など各種の血液浄化法を併用する 경우가多く, HBO の単独使用はないのが現状である。また, 肝不全に対する HBO はその予防上も, できるだけ早期より開始することが必要である<sup>4)</sup>。

ソ連の研究者の報告によると<sup>5)~11)</sup>, HBO は種々の肝疾患に有効で, HBO 療法の結果, 肝細胞の形態学的及び生化学的に変化が少ない<sup>6)~9)</sup>としている。HBO はアシドーシスを改善し, 血中酸素濃度の増量により臨床症状の改善をもたらす<sup>8)9)</sup>。また, 急性肝不全の発生率を50%減少させる<sup>9)</sup>という。MOFの原因である多臓器の虚血, RESの機能不全, DIC, 感染<sup>12)</sup>, 脳浮腫に対しても HBO は有効<sup>13)~17)</sup>と考えられる。血液浄化の副作用である血栓症の発生予防, 症状軽減にも有効である。肝不全にとって予後を致命的にするとい

われる脳浮腫についても, HBO は直接的効果を示した。また, 脳浮腫, 脳虚血による脳の組織学的検討においても, 錐体細胞の変性脱落が少ない<sup>3)</sup>(図7)。今回の実験でも, 対照群では肝細胞の破壊が強度で, ring mitochondria すらもすべて消滅していた。また, 腎尿管も HBO 群において空胞変性が軽度であり, 腎障害にも HBO は有効と考えられる。

家兎ガラクトサミン肝不全に対する凝固線溶状態に関しては, 肝不全の進行と共に PT, APTT が延長し, PLT も減少するという<sup>18)</sup>。しかし HBO 群では, PT の延長, PLT の減少度が対照に比して軽度で, HBO 群の方が凝固線溶系の障害も少ないという結果をえた。このことは急性肝不全による出血傾向の防止にも HBO が有効であることを示している。副作用としての酸素中毒の問題は, 空気加圧, 2ATA, 1~2時間位では発生していないが, 今後検討を要する問題であろう。D.G.注入後30時間位では, 臓器の慢性的な変性障害を追求するには短時間に過ぎるため, 今後はより長時間にわたる検討が必要と考えられる。目下, 亜急性肝不全モデルについて実験中である。

## おわりに

D-galactosamine 投与家兎肝不全モデルを用いて HBO の効果について検討したが、肝、腎の慢性障害、脳圧亢進、凝固線溶系に対しても有効であった。生存率も HBO 群の方が高く、臨床的応用が期待される。

(稿を終るにあたり、この実験に絶大な御協力をいただいた愛媛大学医学部麻酔学教室横田晃和教授、岡山済生会総合病院臨床病理部長 浜家一雄先生と、当院検査室 佐名木美幸病理主任、固定久展室長に衷心より感謝致します。)

## 【参 考 文 献】

- 1) 福里利夫, 森 亘: 劇症肝炎の病理. 医学のあゆみ, 118・9: 592-599, 1981
- 2) 平山千里: 肝臓の機能と病態. 東京都中外医学社, 182-184, 1984
- 3) 藤原恒弘, 野口安史, 杉生隆直, 難波康男, 藤原久子: 多発外傷に続発する多臓器不全のシリーズ治療について. 日本災害医学会会誌339, 619-629, 1985
- 4) 大山正史, 藤原恒弘, 杉生隆直, 藤原久子, 難波康男, 三村 久: 肝不全と高気圧治療. 日本高気圧環境医学会雑誌, 19・1: 151-153, 1984
- 5) Andreyev, GN, Sondore, By, Timofeyeva, GI, Tsimerman, VA, Smogol, VA, et al.: The Use of Hyperbaric Oxygenation in Intensive Therapy of Patients with Liver Damage. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow, 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 218, 1981
- 6) Belokurov, YN and Rybachkov, VV: Possibilities of Hyperbaric Oxygenation under Conditions of Hepatic Insufficiency. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 219, 1981
- 7) Korkhov, SI, Kilchevsky, GS, Shiryaev, II, Larin, VV, Pogorelov IF: Hyperbaric Oxygenation in Complex Treatment of Hypoxic State of the Liver. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow, 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 219, 1981
- 8) Korzhukova, PI, Kuzminov, OD, Timofeeva, AF, Barinov, VG, Andreeva, NY: Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Chronic Hepatitis and Cirrhosis of the Liver. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow, 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 220, 1981
- 9) Mininberg, ES: Hyperbaric Oxygenation in Complex Treatment of Acute Post-Operative Hepatic Failure. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow, 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 220, 1981
- 10) Nikiforov, VN, Kagansky, MA, Akselrod, AY: Hyperbaric Oxygenation as an Adjunct in the therapy of Severe Hepatitis and Hepatocirrhosis. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow, 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 221, 1981
- 11) Suchkov, AV, Pogromov, AP, Tozho BF: Hyperbaric Oxygenation in the treatment of Chronic Diffuse Diseases of the Liver. (Abstract VII Int. Cong. HBO Medicine, Moscow, 1981) HBO Review Vol.3, No.4: 222,
- 12) Mader, JI: Phagocytic Killing and Hyperbaric Oxygen; Antibacterial Mechanisms. HBO Review Vol.2, No.1: 37-45
- 13) Sukoff, MH, Ragatz, RE: Hyperbaric Oxygenation for the Treatment of Acute Cerebral Edema. Neurosurgery 10 (1): 29-38, 1982
- 14) Sukoff, MH, Hollin SA, Jacobson, JH, II: The Protective Effect of Hyperbaric Oxygenation in Experimentally Produced Cerebral Edema and Compression. Surgery, St. Louis, 62: 40-46, 1967
- 15) Sukoff, MH, Hollin, SA, Espinosa, OE, Jacobson, JH: The protective Effect of Hyperbaric Oxygenation in Experimental Cerebral Edema. J. Neurosurg. 29: 236-241, 1968
- 16) Miller, JD, Ledingham, IM, Jennett, WB: Effects of Hyperbaric Oxygen on Intracranial Pressure and Cerebral Blood Flow in Experimental Cerebral Edema. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 745-755, 1970
- 17) Miller, JD, Fitch, W, Ledingham, IM, Jennett, WB: The Effect of Hyperbaric Oxygen on Experimentally increased Intracranial Pressure J. Neurosurg. 33: 287-296, 1970
- 18) 福井 博, 植村正人, 山田拓司, 松井 勉, 松村雅彦, 松本元嗣, 喜多公雄, 伊藤秀次, 花田一宏, 田村雅宥, 辻井 正, 岡本康幸, 松森 武: 急性肝不全の病態に関する実験的研究(1). 肝臓, 21: 11, 1520-1530, 1980