

●原 著

高ビリルビン血症に対する高気圧酸素療法の有用性

有川和宏* 久保博明* 堂籠 博* 森川五竜*
川上雅之* 吉村 望* 平 明**

多臓器不全に陥った患者の救命は極めて難しい。我々は総ビリルビン値20mg/dlを越える症例でHBO療法を試み治療中ビリルビンが低下する事実を経験していたが、最終的に救命し得なかった。そこでより早期に本法を導入すべきと考えた。感染をベースにした肝機能障害で高ビリルビン血症を呈した20例にHBO療法を施行した。治療経過中ビリルビン値の低下が全例にみられ、増悪した例は1例もなかった。重症像を呈したものが多く血漿交換を要した患者も含まれた。治療回数は6回から28回、平均14.1回であった。総ビリルビン値は治療前の4.0から治療後の1.4mg/dlへと有意に低下し、病態も改善がみられ、その後の治療にも反応が良くなり全例軽快した。ビリルビンの低下はその根源である感染の制御によることがCRPの変動と相関する事実から窺えた。CRPは治療前の12.6から治療後の4.4mg/dlへと有意に低下した。ビリルビンの変化と相関するであろうと思われたALPは逆に前値515から615IU/lへと上昇傾向がみられた。ビリルビンが正常値に復した症例でALPアイソザイムをみたところ胆汁鬱滞の指標となるALP1が残存しており、肝内類洞閉塞が完全に解除されるには更に時間を要するものと考えられた。このような病態を呈する症例には遅滞ないHBO療法の導入を積極的に取り入れるべきである。

キーワード：高ビリルビン血症，感染，胆汁，鬱滞，多臓器不全，CRP，ALP，高気圧酸素療法

Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for Hyperbilirubinemia

Kazuhiro Arikawa*, Hiroaki Kubo*, Hiroshi Dohgomori*, Goryu Morikawa*, Masayuki Kawakami*, Nozomu Yoshimura* and Akira Taira**

*Department of Emergency Medicine, **Faculty of the 2nd Surgery Kagoshima University Hospital

Hyperbilirubinemia due to infection is a troublesome condition which can easily develop into multiple organ failure (MOF). Infection produces free radicals and cytokines, and these can lead to obstruction of intrahepatic bile ducts and consequent stagnant jaundice. We used hyperbaric oxygen (HBO) therapy in 20 cases with hyperbilirubinemia (direct bilirubin > 1mg/dl). The patients received HBO therapy for between 6 and 28 days (mean 14.1). Total bilirubin levels decreased in

all cases to those from 4.0 to 1.4mg/dl, mean values. C-reactive protein (CRP) showed changes similar shown by bilirubin: the mean CRP decreased from 12.6 to 4.4mg/dl, reflecting controlled infection. Alkaline phosphatase (ALP) did not correlate with bilirubin, actually increasing following HBO therapy. Isozymes of ALP were measured in two cases of different values for post-therapy total bilirubin, 3.1 and 0.5mg/dl. The same pattern was noted with ALP1, suggesting that bile ducts were still partially obstructed. HBO therapy for hyperbilirubinemia was effective in all cases, and all patients survived. These good results are attributable to relief from infection.

Keywords :

Hyperbilirubinemia, Infection, Bile Stagnation, MOF, CRP, ALP, HBO Therapy

*鹿児島大学医学部附属病院救急部

**鹿児島大学医学部第二外科

はじめに

我々の施設では第2種大型高気圧酸素(HBO)治療装置を有し、年間200例以上の症例を治療しているが最近治療患者の重症化がみられている。特にICUの管理を必要とする患者の中には多臓器不全(MOF)やSystemic Inflammatory Response Syndrome(SIRS)と呼ばれるような病態に陥り救命が困難と思われる症例に遭遇することがある。MOF症例のHBO療法の経験から治療中ビリルビンが低下する傾向がみられたが結局原疾患で失っていた。そこで治療のタイミングが遅かったのではと考え、より早期のpre MOFの状態の時積極的にHBO療法を導入した。その結果HBO療法が救命につながったと思われる症例を経験するようになった。そこで肝障害のマーカーの1つとしてビリルビンを追跡し興味ある所見を得た。

対 象

HBO療法治療前、直接型ビリルビンが1 mg/dl以上を呈した20症例を対象とした。溶血性高ビリルビン血症を呈したものは除いた。男女比は17:3で年齢は23~82歳、平均60.5歳であった(表1)。治療は原則として2ATAプログラムを用い、1日1回、月曜から土曜日までの週6回としたが、より重症例では日曜日も追加した。治療回数は6回から28回、平均14.1回であった。血漿交換を要した1症例が含まれていた。全例HBO治療後軽快がみられ、死亡例は1例もない。疾患の内訳は表に示すように重症例が多く、それゆえ気管内挿管、動脈ライン確保、カテコラミン等の精密持続注入、吸引器、モニタリングなどが必要となる(図1)。第2種治療装置にはモニタリング用のコネクター及び吸引装置は設置されているが、患者移動中のモニターを要するため呼吸曲線、SaO₂等の多様化に対応出来ないため充電式monitorの導入を余儀無くされた。また吸引装置は治療室内圧が充分にあがらないと作動しないため足踏み式吸引器を併用している。勿論治療に先立ち充電式monitor、充電式syringe pumpの安全性、誤操作の無いことを確認した上でタンク内に持ち込んだ¹⁾。その他気管内挿管例ではカフを水で置換する等、図に示すような注意点に留意する必要がある。

表1 高ビリルビン血症患者の内訳

腹部手術後 イレウス	8
腹部手術後 腹膜炎	4
下肢ガス壊疽	2
胃全摘後 膿胸	1
溶連菌感染症・膿胸・敗血症	1
脂肪塞栓・意識障害	1
低酸素性脳症	1
骨肉腫・麻痺性イレウス	1
舌癌術後 創部感染	1
計	20
男女比 17:3	年齢 23~82歳 (平均 60.5歳)

る。気管内挿管例、意識障害例では治療前に鼓膜切開、あるいはチュービングを行った。重症例では主治医が同伴するのを原則とした。

結果と成績

治療経過中、単純に生化学データをプロットしたのが図2である。総ビリルビン、直接ビリルビンともHBO療法開始当初上昇傾向にあったものや、途中で軽微な上昇はみられたが、5日以降はいずれも下行傾向を示した。他の生化学データでこの動きに相関するものあるいは逆相関するものを検索したが、ビリルビンの動きと同様な動きを示したのが炎症反応の指標であるCRPであった。我々がビリルビンと最も相関を示すであろうと期待した胆汁鬱滞の指標となるアルカリフォスファターゼ(ALP)は全く相関をみないばかりか、逆に上昇しているようにみえた。その他GOT、GPT、コレステロール、コリンエステラーゼ、γGTP、白血球、血小板などとの比較を試みたが何らの関連性もみられなかった。統計学的に差をみるためHBO療法開始前後の総ビリルビン、直接ビリルビン、CRP、ALP値をpaired T検定した(図3)。総ビリルビンは治療前の4.0±2.2から治療後の1.4±1.3mg/dlへ、直接ビリルビンは3.1±1.1から1.1±1.1mg/dlへ、CRPは12.6±7.8から4.4±4.0mg/dlへと有意差をもって治療後低下し、ALPは逆に515±365から615±284 IU/Iへと上昇傾向がみられた。このALPの高値に気付いたのは本研究を進める段階で、retrogradeにALP値の低下時期をみてみた。転院、退院が多くALP正常化を確認できないものが多かったが、ビ



図1 重症患者での高気圧酸素療法

リルビンが正常化してから1～3カ月後に復していることが判明した。そこでビリルビンが低値になりながら高ALP値を示す最近の2症例でアイソザイムをみたところビリルビンが正常化したものを含む両症例は正常パターンと異なる同じパターンを示し、ALP1の出現が残存していた(図4)。70歳症例でのALP 5の値はB型血液型と関連あるものと思われた²⁾。

考 察

MOFに陥った症例の多くは基礎に感染がある場合が多い。重症感染時の胆汁鬱滞の機序は肝類洞内皮細胞とKupffer細胞や好中球とのあいだでサイトカインや活性酵素の産生により、凝固亢進や血小板凝集が生じ類洞の閉塞がおこるとされている³⁾。今回の20例の高ビリルビン血症患者も炎症反応の指標としてのCRPが治療前平均で12.6と高値を示した。我々は感染創でのHBO療法でCRPが日毎に低下し、早期の治癒につながることを報告してきた⁴⁾⁵⁾。今回の経験は全身性の

感染に対しても本法が有効な手段であることを示した。HBO療法での感染制御のメカニズムは好中球での活性酸素による細菌殺菌時、大量の酸素を必要とする点にある⁶⁾⁷⁾。しかし感染創部は組織の浮腫等で低酸素状態に陥っておりHBO療法で溶存酸素を送り込むことで好中球の殺菌作用を助長するであろうことは充分推察できる。高気圧酸素環境下で大腸菌、黄色ブドウ球菌が増殖できない事実は古くから示されている⁸⁾。さらに抗生物質の作用増強効果も期待できる⁹⁾¹⁰⁾。活性酸素は両刃の剣ともいわれ、このような病態の原因ともなるが治療手段となり得る事実が窺えた。今回のCRPの減少は抗生剤等の変更を伴うものでなく、またCRP上昇中あるいは低下しない状況下でHBO療法を依頼されているので単独にHBO療法によるものと考えている。逆に抗生剤の減量が可能となった症例も多かった。炎症の制御でビリルビンが低下したとすれば胆汁鬱滞の原因となる類洞内での感染が制御されていることになり理想的だといえる。ALPの変動は我々の期待と反した

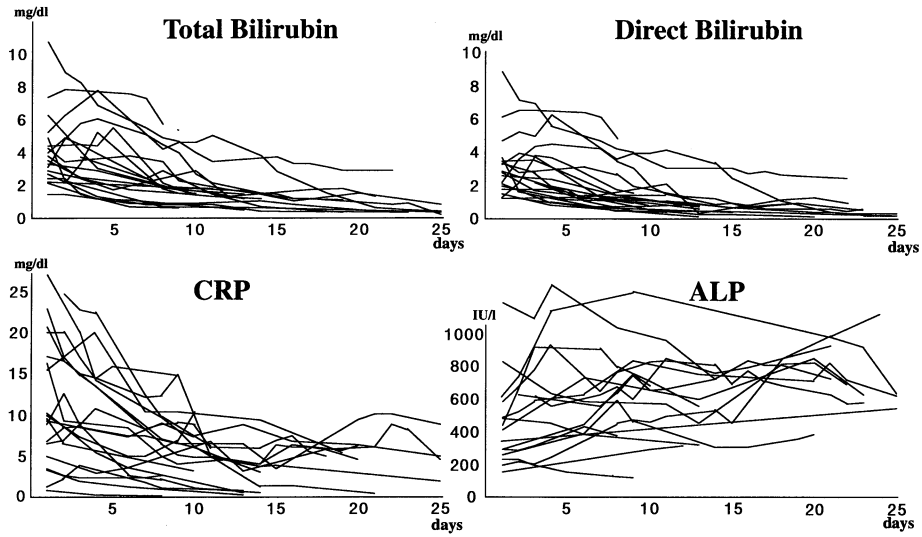


図2 総ビリルビン、直接型ビリルビン、CRP、ALPの治療経過中の推移

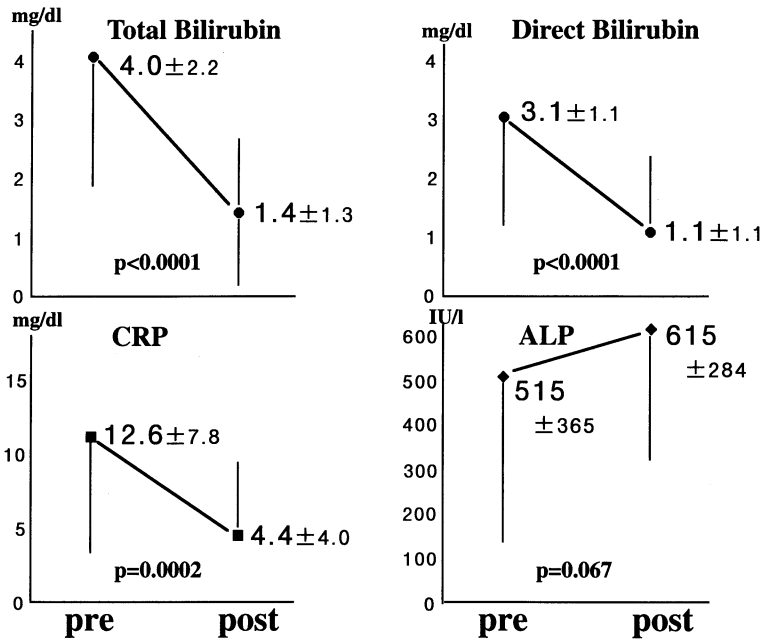


図3 HBO治療前後の総ビリルビン、直接型ビリルビン、CRP、ALPの変動

もので治療後の値が高値の傾向を示した。ビリルビンが正常値に復しているのに高値を示しているものも多かった。ALPのアイソザイムでALP1の

出現がビリルビン値3.1, 0.5mg/dlの2症例で全く同じパターンでみられたのは興味深い。ALP1は部分閉塞であっても上昇するとされることから

ALP アイソザイム

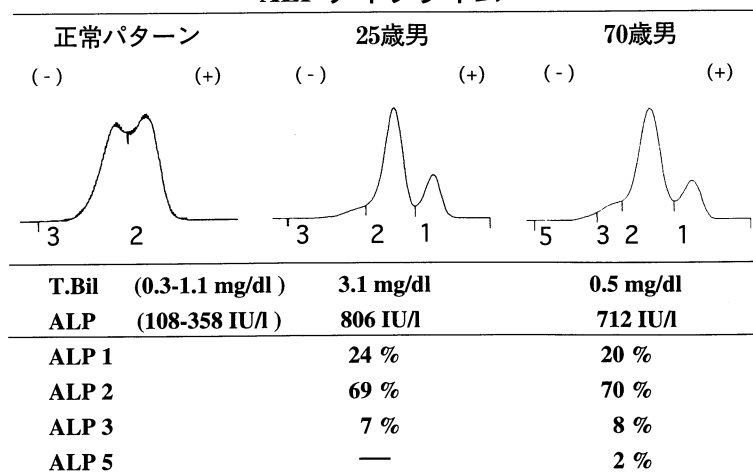


図4 ALP アイソザイムのパターン

肝内閉塞が完全に解除されるまではALPの正常化時期と考えあわせても相当時間を要するものと考えられた²⁾。また感染に基づく肝内類洞閉塞が単純な胆道閉塞と異なることも示唆された。MOFやSIRSへの移行に関与する炎症性サイトカインやエンドトキシンの変動もみる必要があり、今後の課題と考えている。

HBO療法が高ビリルビン血症に有効だという事実は過去に散見される^{11)~15)}。我々もMOFに陥った重症例でビリルビン20mg/dl以上の症例のHBO療法施行の数例を経験し、加療中ビリルビンが低下する事実を知っていたが結局は救命までもっていけなかった。森山らの報告でも8例の高ビリルビン血症の患者で有意にビリルビンの低下をみているが原疾患で6例は死亡している¹¹⁾。そこでもう少し早期にHBO療法を導入したらとの考えからICU患者でこのままではMOFに移行すると思われる症例を積極的に治療した。その結果が今回の20例の好成績で全例軽快をみた。ビリルビンが病態を増悪させるのは確実で、それゆえビリルビン吸着療法や血漿交換がおこなわれている。しかしこれらの治療は高額でしかも原因が除かれていなければ一過性の効果に留まる場合が多い。HBO療法がそれを回避する手段となり得るならば医療費削減という面からも好ましい。HBO

療法は従来特殊な分野を除いては補助的併用効果が述べられてきたが、むしろ積極的な治療手段として導入すべきと考えられた。

感染を併う重症例では治療中から著明な発汗がみられ、終了後血液ガスの悪化をみるものによく遭遇した¹⁶⁾。4時間ほどで回復がみられるのでその間F₁O₂ 1.0を維持することで対処できる。病態がエンドトキシンショックと酷似しているため細菌の膜に存在するエンドトキシンが殺菌により放出された結果ではと推察しているが未だ確証が得られず今後の課題と考えている。これは正常の組織では0.5時間程の高酸素状態がHBO療法後も残る“after effect”と全く逆の現象で、加療に際して念頭においておく必要がある¹⁷⁾。

結 語

感染をベースとした高ビリルビン血症にHBO療法が極めて有効であった。その作用機序は根源的な感染制御に基づくものと考えられた。胆汁鬱滞の指標であるALPはビリルビンが正常値に復しても高値を維持し、完全な肝内閉塞の解除まで時間を要した。高ビリルビン血症に対しHBO療法を積極的に施行すべきだが本法にも限界があり、遅滞ない本法の導入が必要であると考えられた。

〔参 考 文 献〕

- 1) 森川五竜, 堂箆博, 有川和宏, 他: 高気圧環境下での infusion pump の精度について, 臨床モニター, 8 (Suppl.): 75, 1997 (抄録)
- 2) 河合忠, 松本信也編: 臨床検査の ABC, 日本医師会雑誌, 112, 1994, pp.109-113
- 3) 平田公一: 敗血症の現状と対策, 日外会誌, 97: 1072-78, 1996
- 4) 有川和宏, 平川亘, 野口晴司, 他: 感染創に対する高気圧酸素治療の応用, 日救急医学会誌, 5: 623, 1994 (抄録)
- 5) 有川和宏, 久保博明, 仲村将高, 他: 感染創に対する高気圧酸素療法の応用(第II報), 日救急医学会誌, 7: 563, 1996 (抄録)
- 6) 森良一, 天兒和暢編: 戸田新細菌学, 南山堂(東京), 1994, pp.202-211
- 7) 近藤元治編, 最新医学からのアプローチ. フリーラジカル, メジカルビュー社(東京), 1993, pp.14-21
- 8) 阿多実茂, 伊藤庄二, 高橋英世, 他: 細菌におよぼす高気圧および大気圧酸素環境の影響について, 第2回高気圧環境医学研究会講演論文集: 82-83, 1967
- 9) Oriani G, Marroni A, Wattel F (Eds.): Hand book on Hyperbaric Medicine, Springer-Verlag, NewYork, 1996, pp.31-33
- 10) Jain KK: Textbook of Hyperbaric Medicine, Hogrefe & Huber Publishers, Tront, 1990, pp. 171-191
- 11) 森山雄吉, 田尻孝, 徳永昭 他: 消化器外科における適応症, 最新医学, 49: 1252-58, 1994
- 12) 江崎卓弘, 兼松隆之, 松股孝, 他: 高気圧酸素療法が有効であった術後肝不全の1例, 肝臓, 25: 1579-82, 1984
- 13) 沖浜裕治, 梅原松臣, 内藤善哉, 他: 肝硬変に随併した高ビリルビン血症に高気圧酸素療法が有効であった1例, 日高圧医誌, 22: 153-61, 1987
- 14) 松田範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 他: 広範切除肝に対する高気圧酸素療法の影響, 日高圧医誌, 25: 129-35, 1990
- 15) Novikova OA, Klyavinsh YA: Effectiveness of hyperbaric oxygen in severe forms of virus hepatitis of hepatic coma in children. in Yefuny SN (ed.) Proceeding of the 7th international congress of hyperbaric medicine USSR Academy of Science, Moscow, 1981. pp. 350-51
- 16) 堂籠博, 有川和宏, 久保博明, 他: 挿管患者の高気圧酸素療法(過去3年間の検討), 日集中医誌, 4: 117, 1997 (抄録)
- 17) Jain KK: Textbook of Hyperbaric Medicine, Hogrefe & Huber Publishers, Tront, 1990, pp. 299-307