

## ●原 著

## 食道静脈瘤治療中あるいは肝切除術後の 肝機能増悪例に対する高気圧酸素治療

森山雄吉\* 恩田昌彦\*\*\* 松田範子\*\*\*  
谷合信彦\*\*\* 吉田 寛\*\*\* 松倉則夫\*\*\*  
徳永 昭\*\*\* 田尻 孝\*\*\* 京野昭二\*\*

### はじめに

肝硬変に伴う食道静脈瘤に硬化療法や各種塞栓術を、あるいは肝癌に肝切除術などの外科的治療を加えると侵襲が引き金となって肝機能障害が急激に増悪し、治療に難渋することがしばしばである。しかもひとたび肝不全に移行すると DIC や多臓器不全に陥り、極めて予後不良である。

この肝障害の進展には肝微小循環不全による肝実質への酸素供給低下が大きく関与していると言われており、高度肝障害に対する治療の一手段として高気圧酸素治療の有用性が最近注目されている。私どもも肝硬変に合併した食道静脈瘤の治療中にあるいは肝癌肝切除後の肝機能増悪例に対し、本法を施行してきている。

治療は純酸素呼吸下、絶対3気圧、60～90分、1日1回で施行している。現在まで36例を経験している。しかし、いずれの症例も高度の肝障害、あるいは多臓器不全を伴ったものであるため、その治療成績は決して良いものとはいえず、軽快退院にもっていったものは10例、27.8%である。しかし、血清ビリルビン値に関しては、ほとんどの症例で低下をみているので、その点を中心に高ビリルビン血症、さらには高度肝障害の新しい治療法としての高気圧酸素治療の可能性を検討し述べる。

### HBO が有効であった症例と実験的検討

本症例は第20回の日本高気圧環境医学会総会で発表しているが、高ビリルビン血症に対して高気圧酸素治療（以下 HBO）を施行するきっかけとなったものである<sup>1)</sup>(図1)。

55歳。男性。下血を主訴として来院。肝硬変症にともなう食道静脈瘤と診断されたが、手術困難と判断され、選択的食道静脈瘤塞栓術(PTO)、脾動脈塞栓術(SAE)を施行した。術後、トランスマイラーゼ、血清ビリルビン値の上昇がみられ、ステロイド投与等の治療を行ったが反応せず、精神状態も不穏となり、肝不全への移行が心配されたため、HBOを施行した。絶対3気圧、1日1回、治療時間90分の条件で、合計33回施行した。肝不全への移行と最も鋭敏に相関するとされる血清ビリルビン値は序々に下り、10.2mg/dl あったものが、1.2mg/dl に改善、トランスアミラーゼ値も低下、肝不全の予知に極めて有効で、肝の機能面を把握する指標となる L-CAT 値も上昇した。食道静脈瘤の治療が不十分であったため、その後塞栓術を追加したが、ビリルビン値の上昇、肝機能障害も増悪することなく退院した。

この症例に意を強くして症例を重ねてきている。と同時に実験的にもその有用性につき検討を加えており、その成績も度々本学会に発表してきた。

ウイスター系ラットを用いて四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)による急性肝障害に対する高気圧酸素療法の影響を生存数で比較してみると<sup>2)</sup>、対照無処置群の72時間での生存率が73.3%であったのに対

\*日本医科大学附属第二病院消化器病センター

\*\*日本医科大学附属千葉北総病院外科

\*\*\*日本医科大学附属病院第一外科

Case T.G. 55yo. ♂

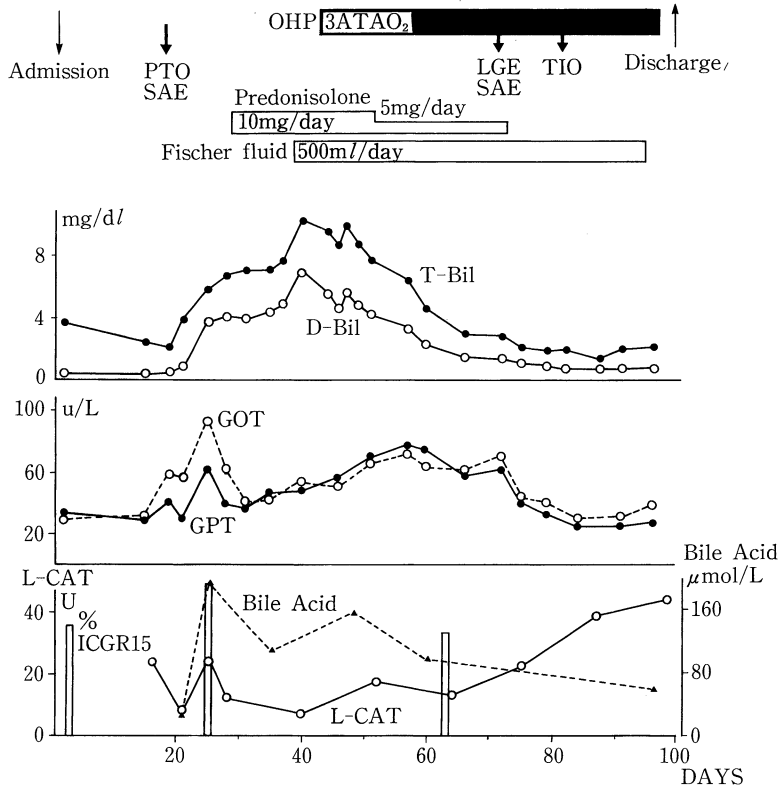


図1 入院経過

し、HBO 処置群では100%生存していた。さらにトランスアミラーゼ、血清総ビリルビン値の上昇が抑制され、24時間、48時間で有意に低値を示した (図2)。

次に CCl<sub>4</sub>を0.25ml/100g 週2回、8週間投与した慢性肝障害の実験をおこなったところ<sup>3)</sup>、その生存率には差はみとめられなかったが、肝障害の程度、血清ビリルビン値の上昇が HBO 処置群において軽減された(表1)。また病理組織学的な検索でも HBO 無処置群にみられた偽小葉の形成はみられず、間質の線維化も軽度で、細胞浸潤、並びに肝細胞の空胞化もほとんどみられず、HBO 処置群ではむしろ肝細胞の核分裂像、多核化濃染性などがみられ、再生性変化が認められた。

そこでラットで70%切除肝モデルを作り、肝再生に対する HBO の影響を検討してみた<sup>4)5)</sup>。

肝湿重量による肝再発率、Mitotic index (MI)、病理組織等で検討した。

肝再生率は切除前の全肝重量を70%切除肝の重量から推計した重さを100とし、屠殺時の摘出肝重量が何%に当たるかで示した。48時間、72時間で比較したところ、対照無処置群が、65.8%、78.5%であったのに対し、HBO 処置群では72.1%、84.0%と高い再生率を示した。MI を調べると24時間、48時間と経時的に増加した。しかし72時間では逆に減少した(表2)。病理組織学的検索では切除後48時間の HBO 無処置群では中心静脈領域の細胞浸潤と肝再生像がみられ、門脈領域中心に脂肪変性が認められた。これに対し HBO 処置群では、中心帯に脂肪変性はみられるが、門脈領域から中心帯にかけて著明な核分裂像および巣状の再生像がみとめられた。72時間では、びまん性に

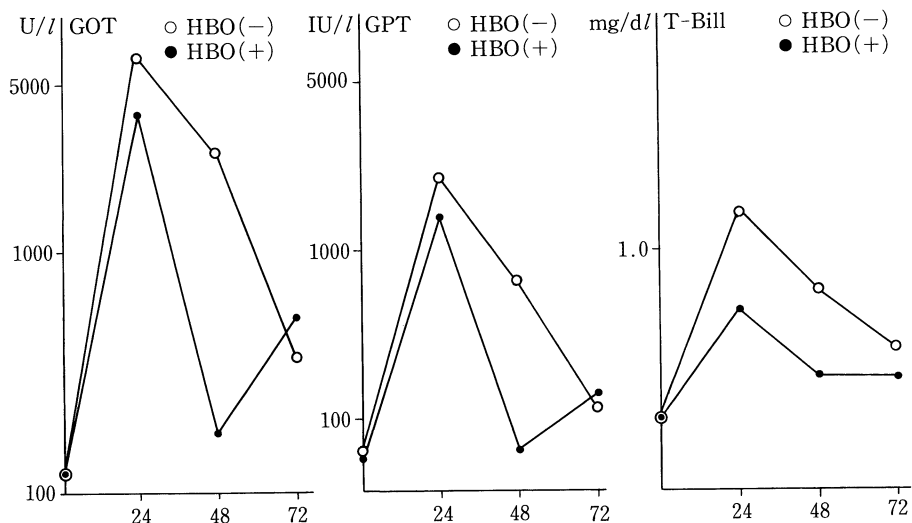


図2 CCl<sub>4</sub>投与後の血液生化学値の経時的変化

表1 CCl<sub>4</sub>慢性肝障害における各群の血液生化学検査値

	GPT	GOT	ALP	T-Bil	T-Cho	TP	A/G	ZTT	TTT
I	57	192	389	0.3	120	5.3	0.83	0.5	0.8
II	109	668	367	0.7*	111	4*	0.76	0.5	0.7
III	48	207	338	0.4*	98	4.7*	0.74	0.3	0.6
IV	62	319	366	0.5	100	4.4	0.77	0.5	0.5

\*p<0.01

表2 70%肝切除群と対照群の Mitotic Index の経時的変化

時間	70%肝切+HBO	70%肝切	単開腹+HBO	単開腹
24hr	71.2±7.3	62.9±10.3	6.0±1.6	1.7±0.5
48hr	87.4±4.5*	72.6±7.5*	5.7±0.5	2.0±0.8
72hr	51.0±10.3	44.2±8.4	6.0±1.6	2.0±0

\*p<0.01 Control 2.3±0.5

再生細胞がみられ、48時間に比べ核分裂像は著明に減少していた。

これら実験成績から HBO は CCl<sub>4</sub> による肝障害を軽減、改善し、また肝再生を促すものと思われた。さらには HBO が重篤な肝不全の治療に

し有用な一手段となりうる一端を示したものと考えられた。

高度肝傷害例に対する HBO の治療成績

肝硬変に合併した食道静脈瘤の治療中にあるい

表3 高ビリルビン血症に対する高気圧酸素治療の成績  
(1989.1~1998.10)

	例数	施行回数	有効	無効	不明
肝硬変症 (肝細胞癌併発を含む)	15	1~23	7	3	5
肝切除術後	4	5~18	2	2	0
胆管癌・転移性肝癌	3	3~26	0	2	1
胆管炎(胆石症)	1	7	1	0	0
薬剤性肝障害	2	6~7	0	2	0
計	25	1~26	10	9	6

は肝癌手術後の肝機能増悪例などに対し、HBOを現在まで36例に施行している。

今回は1989年1月から1998年10月までの最近10年間の25例につき、その成績を示す(表3)。

肝硬変による食道静脈瘤に対し、塞栓術などを行った後に急性増悪したものは15例で、HBOは3 ATA, 90分で施行回数は1~23回で、ビリルビン値の低下をみて有効としたものが7例、無効であったもの3例、不明が5例であった。なお不明としたものは多量の吐血、あるいはすでに腎不全などの多臓器不全などを併発していて1回しか施行できなかった症例である。

肝癌、転移性肝癌に対し肝切除術を施行した後に生じた肝障害は4例で、施行回数は5~18回、2例に有効、2例に無効であった。

胆管癌、転移性肝癌に生じた高ビリルビン血症に対して3例(施行回数3~26回)おこなっているが、有効であったものはなく、1例はドレナージ術を併用していたため判定できず不明とした。

総胆管結石による胆管炎で、内視鏡的逆行性胆管ドレナージ(ENBD)からの胆汁排出が悪いため、HBOを7回施行したところビリルビン値も下り、手術にもっていくことができた症例が1例ある。

薬剤性によるものは2例(施行回数6~7回)あるが、いずれも無効であった。

なお転帰は無効並びに不明であったものは全例死亡している。また肝硬変で有効であった7例中2例はHBOをそれぞれ20回、23回と施行し、ビリルビン値の低下をみて治療を中止した後に吐血と肝機能の急性増悪をみて死亡している。

そのうちの1例は50歳男性、2年前より食道静脈瘤を合併した肝硬変症と診断され、硬化療法をうけていたが、2度目の加療後に急に血清ビリルビン値の上昇をみて紹介されてきた。腹水も著明、全身状態不良で、ビリルビン値も31.7mg/dlであった。HBO施行11回目頃より急激にビリルビン値が下り、23回の施行で11.4mg/dlまで下り、全身状態の改善もみられた。しかし86病日に突然多量の吐血を来し死亡した。早めに食道静脈瘤に対する治療を追加しておけばと、くやまれた症例である(図3)。

全体としては軽快退院をみたものは25例中8例、32.0%で、HBOが複数回施行できたものにかぎってみると19例中8例42.1%である。

#### 肝硬変症に伴う高ビリルビン血症に対するHBO

肝硬変症にもとづくもの15例にかぎってHBOによる血清ビリルビン値の推移を検討してみた(図4)。

HBOを複数回施行できた10症例では、7例にビリルビン値の低下をみている。一方ビリルビン値がそれぞれ18.8, 17.1及び3.4mg/dlであった3例には無効でビリルビン値の上昇をみている。

さらに症例を重ねて検討する必要があるが、グラフをみるかぎりビリルビン値が14~5 mg/dlあたりに有効、無効の差があるように思われる。すなわちHBOの効果を上げるには、そこまで上昇しないうちに治療を開始する必要があると考えられる。

ところで、HBOが1回しか施行できず判定不

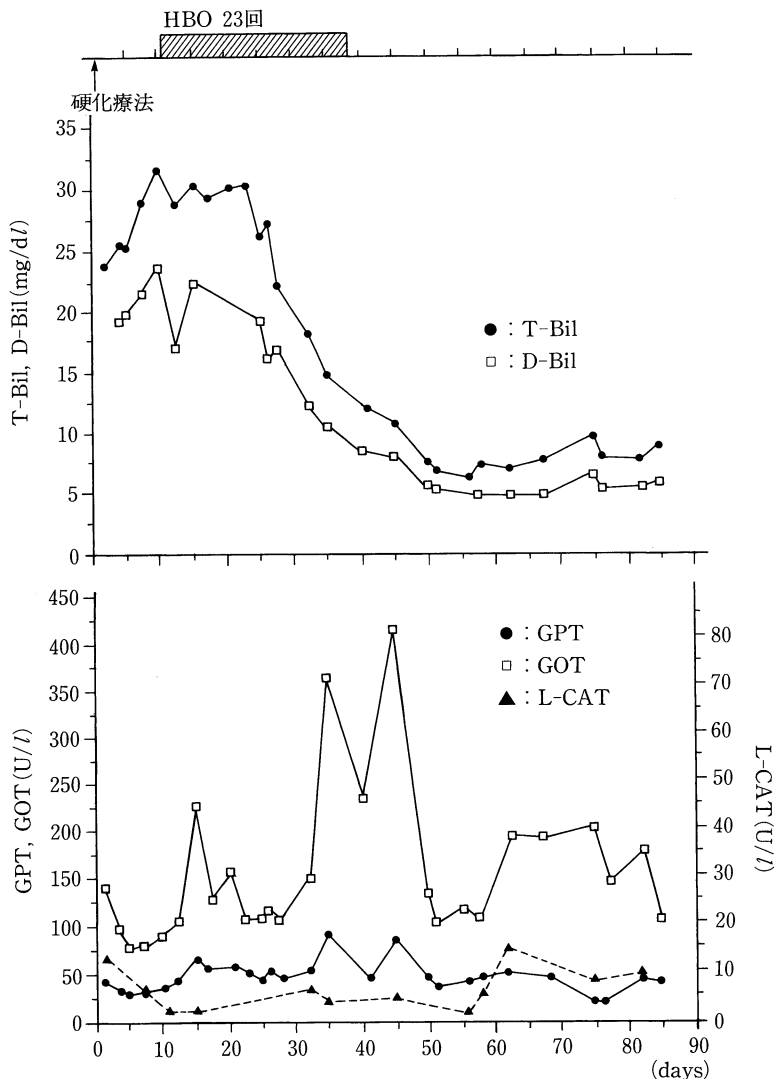


図3 入院経過

明としたものでも5例中4例で、施行翌日測定したビリルビン値が低下していることは注目すべき点と思われる。

なお、肝硬変症によるもののうち無効であった3例は、表4に示すように、すべて男性であること以外共通するところはなく、症例1ではビリルビン吸着療法でも下らなかった。症例3は肝癌再発例で多発性の肝転移があり、胆管癌、転移性肝癌にみられた高ビリルビン血症3例すべてが無効であったように癌による閉塞起点のものには無効

のようである。

### 閉塞性黄疸に対する HBO の効果

胆管癌や多発転移性肝癌にみられる高ビリルビン血症に対しては、HBOによる効果がみられなかったことから、ラットを用いて閉塞性黄疸に対するHBOの影響を実験的に検討してみた。

ウイスター系ラット、雄性。体重200g前後のものを用い、ペントバルビタール40mg/kg腹腔内投与麻醉下で開腹、総胆管を膵管合流部より肝側で

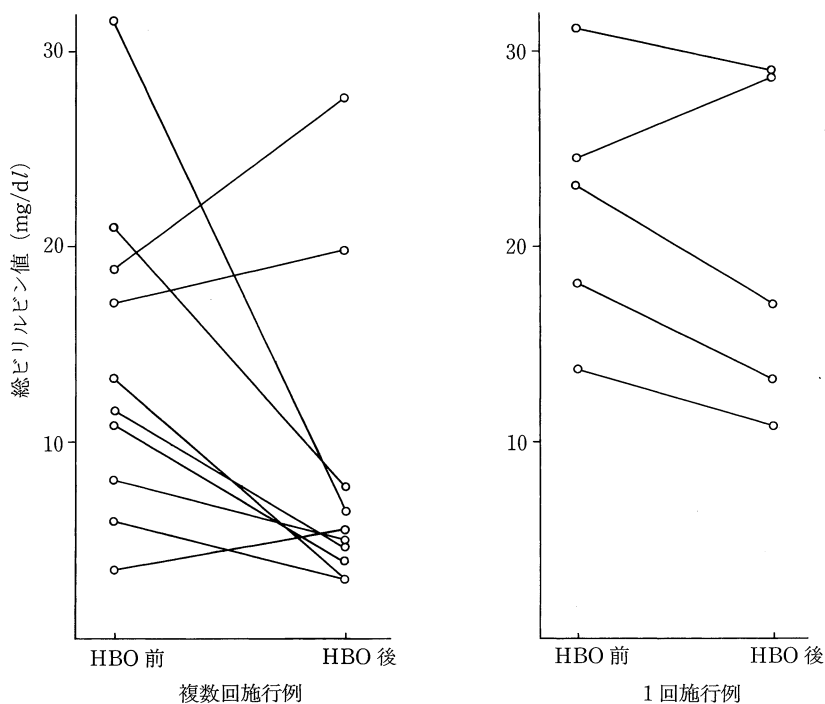


図4 高気圧酸素治療による総ビリルビン値の推移

表4 高ビリルビン血症に対し高気圧酸素治療無効例

	年齢	性別	肝炎 virus	child	合併症			HBO 回数	ビリルビン値	
					Varix	HCC	その他		HBO 前	HBO 後
1	58	男	-	B	+	-	DSRSope後8日目 術後肝不全	6	18.8	27.8
2	46	男	+	C	+	-	高アンモニア血症	12	3.4	5.6
3	76	男	+	C	-	+	肝切後肝癌再発 骨転移	10	17.7	19.8

結紮し閉腹。無処置群と HBO 処置群に分け、HBO は手術翌日より週 5 回、3 ATA、90 分の条件で、計 10 回施行した。GOT、GPT、ALP、総ビリルビン値、総胆汁酸値を測定し比較検討した。

表 5 は術後 1 週間目の成績を示したものであるが GPT、GOT 値は HBO 処置群でその上昇がおさえられているようであるが、総ビリルビン値、

総胆汁酸値に関してはほとんど変わらず、むしろ高い値を示していた。

図 5 は無処置群の 1 例の推移を示したものであるが、GOT と ALP の上昇を認める。総ビリルビン値も上昇、3 週間後で多少下がっているが、これは胆道内圧の上昇に伴いほぼプラトーに達しているものと思われる。

表5 胆道閉塞に対する高気圧酸素治療

		GPT	GOT	ALP	T-Bil	D-Bil	TBA	
対 照 群	1	110	207	454	0.0	0.0	21.0	
	2	39	108	452	—	—	11.7	
	3	43	113	384	—	—	7.8	
	平均	64	143	430			13.5	
胆 道 閉 塞 (1 週 間 後)	無 処 置 群	1	106	310	—	7.3	5.1	575.0
		2	67	262	853	9.0	7.3	449.2
		3	171	633	987	7.4	6.2	492.0
		平均	115	401	920	7.9	6.2	539.5
	高 気 圧 酸 素 治 療 群	1	104	396	—	9.3	6.7	657.5
		2	87	195	—	7.4	4.9	553.5
		3	35	116	1284	9.5	8.3	479.5
		平均	75	236		8.6	6.6	563.5

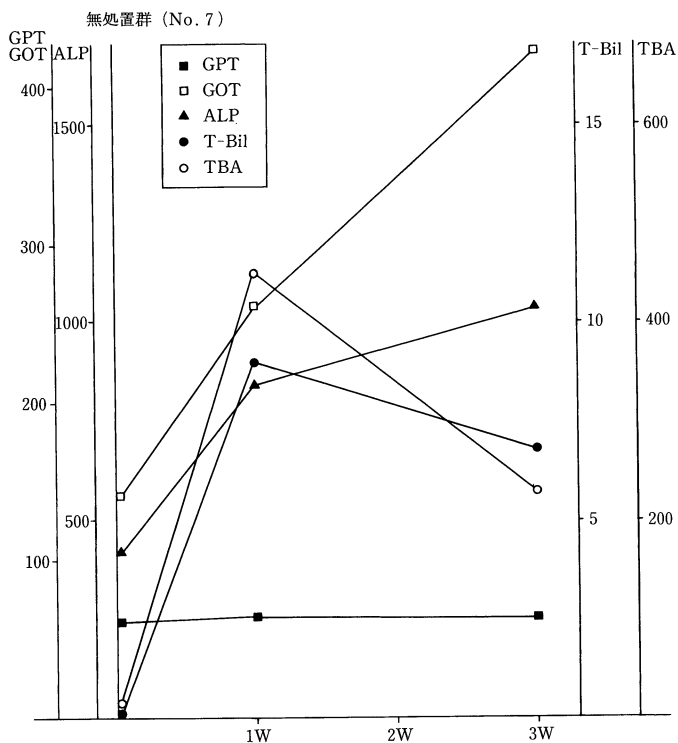


図5 胆道閉塞後の検査成績の推移

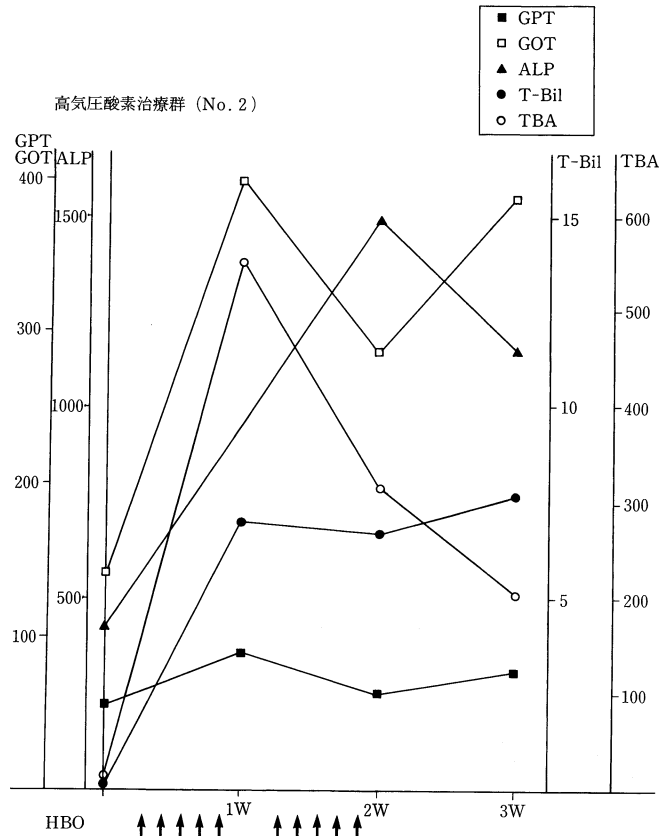


図6 胆道閉塞後の検査成績の推移

図6はHBO処置群の1例で、1週間目で上昇したGOT、ALP、総胆汁酸量は下がっているが、総ビリルビン値は1週間目で上昇以後変らずの状態である。

臨床成績と合せて考えると、閉塞性黄疸に対してはビリルビン値を下げることにHBOは効果を発揮することができないものと思われる。

#### まとめ

種々の高度肝機能障害症例36例にHBOを施行した。いずれも重篤な症例のためその成績は決して良いとはいえないが、血清ビリルビン値に関して注目すると、ほとんどの症例で低下しており、特に胆汁うっ滞にもとづく高ビリルビン血症に対しては有効と思われた。一方胆道閉塞に伴うものには効果は発揮できないようである。

機序は実験結果から肝障害の軽減、改善肝再生、修復がはかられ、肝内の胆汁うっ滞が軽減されるものと推測された。

今後さらに症例を重ねて、その適応の基準、適応の時期などを検討していく必要がある。また実験的研究も進めてHBOの有効な機序を解明していくことにより、HBOが高ビリルビン血症、さらには肝不全の新しい治療法として確立されうらものと考える。

#### 【参考文献】

- 1) 沖浜裕司, 梅原松臣, 内藤善哉, 松田 健, 山田和人, 松倉則夫, 鄭 淳, 金 徳栄, 滝沢隆雄, 田尻 孝, 森山雄吉, 山下精彦, 恩田昌彦: 肝硬変症に随伴した高ビリルビン血症に高圧酸素療法が有効であった一例. 日高圧医誌 22: 77-82, 1987



- 2) 小島範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 田中宣威, 田尻孝, 徳永 昭, 笹島耕二, 滝沢隆雄, 吉安正行, 右川清憲, 金 徳栄, 内藤善哉, 阿部靖子: 実験的四塩化炭素肝障害に対する高圧酸素療法の影響. 日高圧医誌 22: 153-161, 1987
- 3) 松田範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 田中宣威, 田尻孝, 徳永 昭, 笹島耕二, 滝沢隆雄, 吉安正行, 金 徳栄, 内藤善哉, 阿部靖子: 実験的慢性四塩化炭素肝障害に対する高圧酸素療法の影響. 日高圧医誌 23: 156-162, 1988
- 4) 松田範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 田尻 孝, 金 徳栄, 吉村成子, 松田 健, 内藤善哉, 菊也俊雄: 広範囲切除肝に対する高圧酸素療法の影響. 日高圧医誌 25: 129-135, 1990
- 5) 松田範子, 恩田昌彦, 森山雄吉, 金 徳栄, 小林匡, 谷合信彦, 西久保秀紀, 阿部靖子: 広範切除肝に対する高圧酸素療法の影響—II報—. 日高圧医誌 26: 16, 1991