

●原 著

周術期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 堂籠 博 山岡章浩

周術期、感染を基礎とした高ビリルビン血症はその後の多臓器不全 (MOF) への進展を示唆する重篤な病態といえる。我々は抗生剤に抵抗する重症感染症に高気圧酸素療法 (HBOT) が極めて有効である事実を救急疾患であるガス壊疽や重症熱傷等へのHBOT導入で経験した。そこで周術期、ビリルビン値が日毎上昇する症例に1997年から本法の応用を試み始めた。即ち直接型優位な総ビリルビン値が3 mg/dlを越えた34症例にHBOTを導入し、HBOT (+) 群とした。対照群として、同じくT.B.値が3 mg/dlを越える周術期のHBOT未施行例34例を1997年7月からさかのぼり選びHBOT (-) 群とした。両群間に年令、性差あるいは手術式に有意差はなかった。HBOT (+) 群では治療開始2週間後に、T.B., D.B. 値の有意な下降が得られ、同時に炎症反応を表すCRP値が低下した。即ち病態の根元である感染の制御によってビリルビン値も低下したことが明白であった。ALPは逆に上昇した。HBOT (-) 群ではHBOT (+) 群でみられたような一定の傾向はみられずT.B., D.B.は2週間後、有意ではなかったが上昇した。CRP値は抑制されたが、下降は緩やかで両群間に有意差がみられた。ALP値は上昇したが前後での有意差はなかった。両群とも血小板数は正常値以下のものが大半を占めていたが、HBOT (+) 群では治療開始と共に上昇していく傾向にあったのに対し、HBOT群 (-) 群ではばらつきが多く、上昇をみないものに死亡例が多くみられた。死亡は全例MOF死であったが、HBOT (+) 群で34例中3例 (8.8%) であったのに対し、HBOT (-) 群では34例中12例 (35.3%) と4倍に達し、有意差をもってHBOT (+) 群が有利な成績を示した。HBOTの有用性を探るため、MOFの重症度のよい指標とされる顆粒球エラスターゼをHBOT (+) 群の前後で計測すると、前の高値が治療後有意に低下し、MOFからの回避が示唆された。また顆粒球エラスターゼ測定時のCRP値との関係を見ると両者には正の相関がみられ回帰分析でも有意であり、ルーチンな検査でのCRPは感染あるいはMOFの重症度を示す適切な指標と考えられた。血小板数は治療前大半が正常値以下であったものが、治療経過と共に急上昇し、正常値を凌駕した後正常域に復する変動がみられた。そこで後半の20例で治療開始前後での血小板造成刺激因子であるトロンボポエチンを測定すると、前値の異常高値がHBOT後有意に抑制され、DICをも改善される事実が窺えた。以上からHBOTは周術期高ビリルビン血症についてはMOFへの進展をもその根源である感染を制御することで抑え得る理想的な治療手段といえる。

キーワード：高ビリルビン血症，重症感染症，多臓器不全，高気圧酸素療法

Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for Perioperative Hyperbilirubinemia

Kazuhiro Arikawa, Hiroshi Dohgomor and Akihiro Yamaoka

Department of Emergency Medicine, Kagoshima University Hospital

Summary

Perioperative hyperbilirubinemia due to infection is a troublesome condition which can easily develop into multiple organ failure (MOF). The infection produces inflammatory cytokines and these can lead to the

adhesion of leukocytes to the vascular endothelia of multiple organs leading to consequent organ failure induced by oxygen free radicals produced from trapped leukocytes. Hyper-baric oxygen therapy (HBOT) blocks adhesion of neutrophil and is expected to have a beneficial effects in reducing organ injury. We used HBOT (2ATA: 1 hour/day) in thirty-four perioperative cases with hyperbilirubinemia (Total bilirubin > 3 mg/dl : direct bilirubin > indirect bilirubin) from 97/2 to 99/10. The mean number of HBOTs was 15.6 with a range of 6 to 50. To evaluate the efficacy of HBOT, we chose 34 patients with hyperbilirubinemia, as described above, who did not receive HBOT (96/1 - 97/7). The median age was 63.4 years in the HBOT (+), and 67.4 years in the HBOT (-) group. There was no significant difference in age or gender between the two groups. In the HBOT (+) group, total bilirubin (T.B.), direct bilirubin (D., B.), C-reactive protein (CRP) values decreased and alkaline phosphatase (ALP) values increased after HBOT. Platelet counts increased rapidly after HBOT. Thirty-one of the thirty-four cases survived (8.8% mortality) in the HBOT. group. In the HBOT (-) group, laboratory data were scattered in the same manner. We were unable to find a similar tendency in changes in T.B., D.B., CRP and ALP values. Random changes in platelet counts were observed and death were occurred in cases of low platelet counts. Twenty three out of thirty four cases survived (32.4% mortality). Mortality in the HBOT (+) group was clearly reduced, but was significantly high in the HBOT (-) group (p value of 0.016). Noninvasive HBOT for hyperbilirubinemia and cosequent MOF, was effective and these favorable results were attributed to relief from infection.

Keywords :

Hyperbilirubinemia
Severe infections
Multiple Organ Failure
Hyperbaric oxygen therapy

はじめに

高気圧酸素療法 (Hyperbaric Oxygen Therapy : 以下HBOT) の使用経験から本法が抗生剤に抵抗する感染に極めて有効で, 好気性, 嫌気性菌にかかわらず制御し得る事実を経験した。そこで周術期, 感染を基礎とし, 高ビリルビン血症を呈した症例へのHBOT応用を1997年頃から試み予測を上回る好結果を得ることが出来た¹⁻⁴⁾。しかしこの段

表1

	HBO (+) (97/2 - 99/10)	HBO (-) (96/1 - 97/7)	p Value
Number of patients	34	34	
Age (years)	63.4 ± 14.8 (23 - 85)	67.5 ± 14.8 (22 - 85)	NS (paired T-test)
Gender (M/F)	27/7	24/10	NS (Chi-square)
Surgical procedures			
abdominal surg.	15	17	
cardiovascular surg.	12	8	
esophageal surg.	6	6	NS (Chi-square for independence test)
lung surg.	0	2	
others	1	1	
Death	3/34	12/34	
Mortality (%)	8.8	35.3	p < 0.01 (Chi-square)

階では対照群との比較が成されておらず, 真にHBOTの有効性を論ずることは出来なかった。今回, 周術期の高ビリルビン血症を呈し, やがてはMOF (Multiple Organ Failure) に進展するであろうと思われた34症例のHBOT導入例の結果と, 上記ビリルビン値と同じ基準を超えた連続したHBOT未施行例の34例との比較を試みた。

対象と方法

周術期, 重症感染症を基礎とし, 高ビリルビンを呈する症例へのHBOT応用は, 感染の制御には有用と推察されたが, 絶対的な有効性の確証はなく試み始めた。HBOTの治療機器は中村鐵工所社製大型2種装置で, HBOTは全例2気圧, 1時間のプログラムを用い, 治療は1日1回とした。重症時は主治医同伴を原則とした。HBOT開始時, 直接型ビリルビン (D.B.) 優位な総ビリルビン (T.B.) 値 3 mg/dl を越えた34例で1997年2月から1999年10月までの連続した治療症例をHBOT (+) 群とした (表1)。治療回数は6-50回, 平均15.6回であった。対象として選んだHBOT未施行例は, 同じくD.B.優位なT.B.値 3 mg/dl以上の症例で1997年7月から1996年1月までさかのぼる連続した34症例をHBOT (-) 群とした。これらの期間中, 外科, ICUおよび救急部の主なスタッフに大きな変動はみられなかった。HBOT (+) 群, HBOT (-) 群間に年齢および性の差はみられなかった。手術臓器別にみると, 腹部の外科, 心大血管手術, 食道の順で多く, HBOT (+) 群で心大血管手術が多く, HBOT (-) 群で肺手術2例が含まれていた。その他の各1例は, 前者が多発骨折修復,

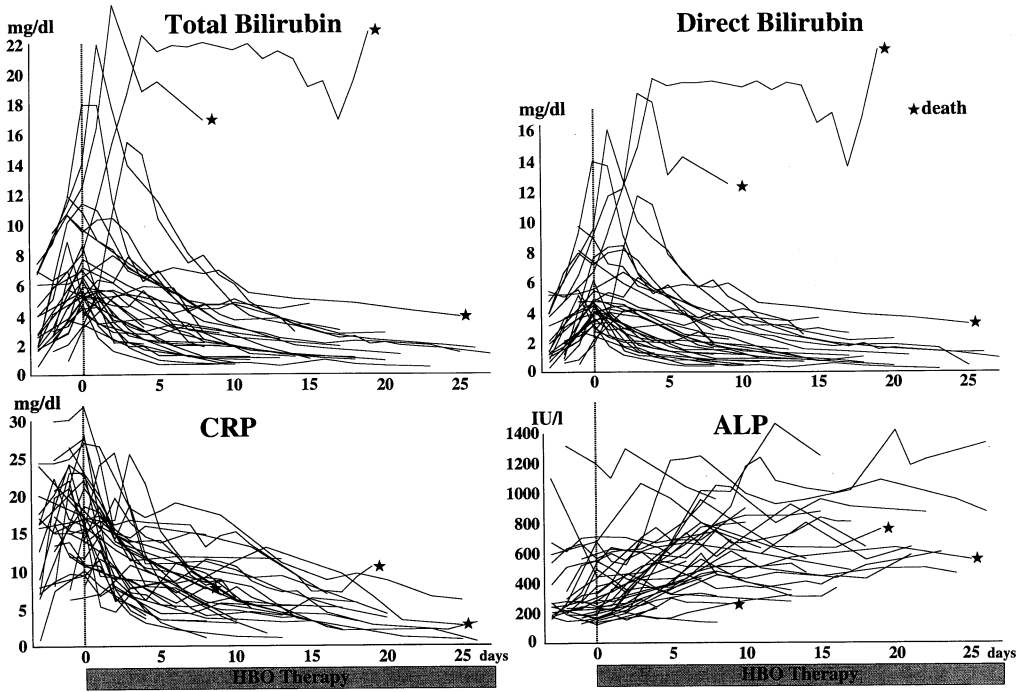


図1

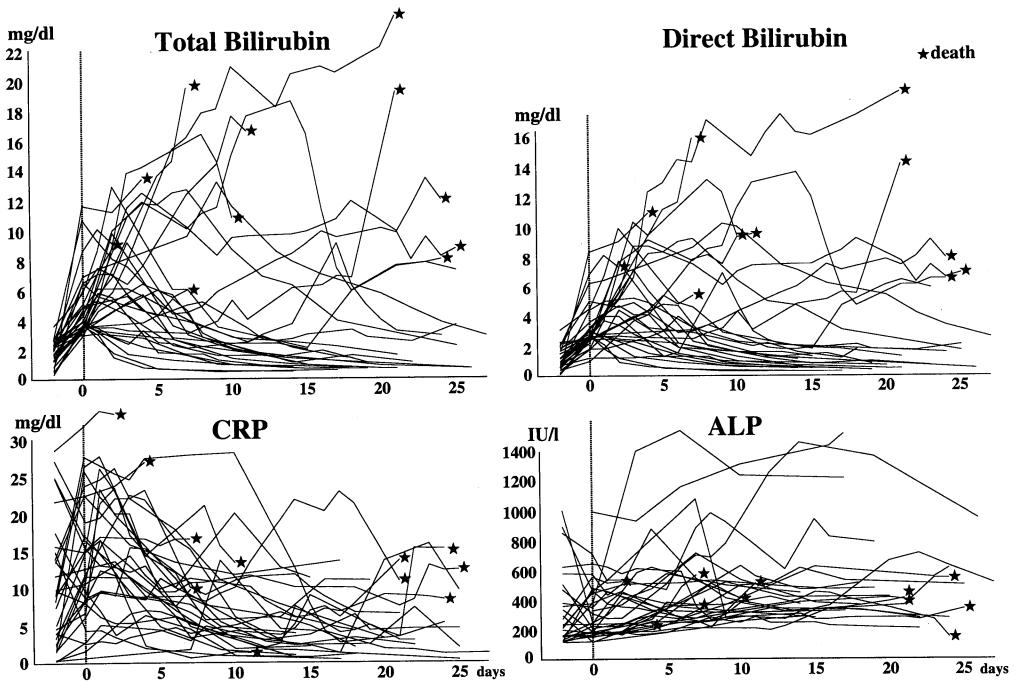


図2

後者が縦隔腫瘍術後の縦隔洞炎で、術式別にChi-square for independence testで両群間に有意差はみられなかった。

結 果

HBOT (+) 群のT.B., D.B., C-reactive protein

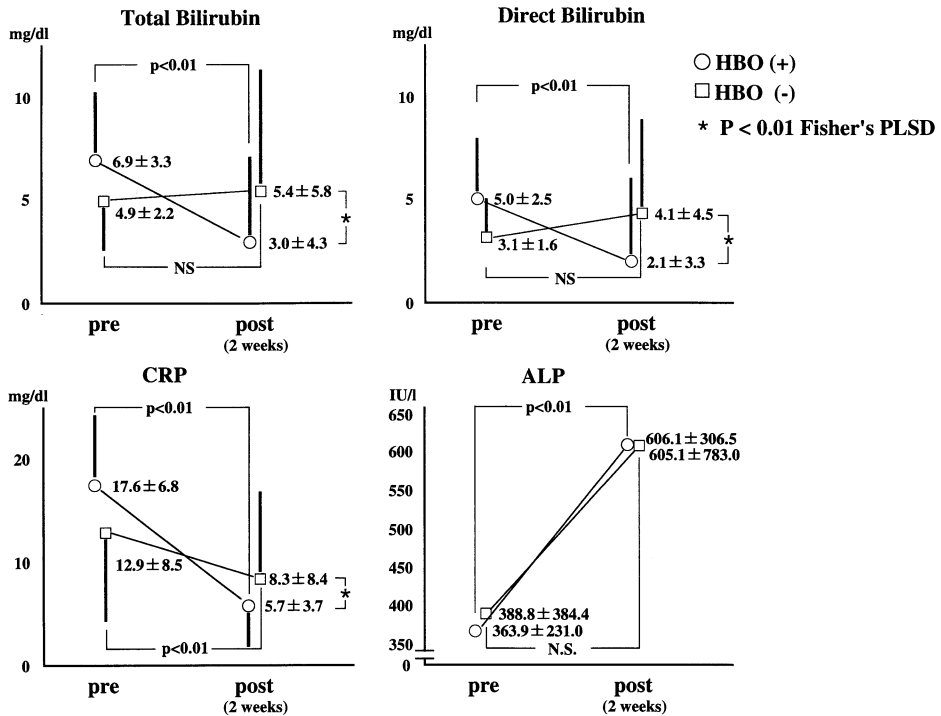


図3

(CRP) 値, alkaline phosphatase (ALP) 値の日毎の変動をHBOT導入3日前からプロットした(図1)。HBOT開始時のT.B.の高値はCRPの上昇に見合ったもので, 基礎に感染が存在する事実を示唆していた。HBOT導入によって初めてT.B., D.B. およびCRPの下降がみられた。ALPは逆に上昇をみた。星印で示した死亡例は34例中3例(8.8%)でT.B.の下降しなかった2例はMOF完成例で, 他の1例はHBOT終了3ヶ月後に急性膵炎を合併して死亡した。HBOT(-)群での日毎の変動をHBOT(+)群と全く同じ方法でプロットしてみた(図2)。T.B., D.B., CRP, ALPの変動はHBOT(+)群にみられたような一定の傾向はみられなかった。予測した以上に多数の34例中12例(35.3%)の死亡例がみられた。全例MOF死で, 死亡率は明らかに有意差をもってHBOT(+)群が有利であった(表1)。

各検査値の統計学的処理のため, これらの前後の変動を両群でみてみた。HBOT(+)群では治療開始時の値を前値とし, 2週間あるいは死亡時

の値を後値とした。HBOT(-)群ではT.B.が3 mg/dlを越えた日を前値とし, 同じく2週間あるいは死亡時の値を後値とした(図3)。T.B.はHBOT(+)群で平均6.9から3.0mg/dlへと有意に低下したのに対し, HBOT(-)群では4.9から5.4mg/dlへと有意ではなかったが上昇しており両群間にFisher's protected least significant difference検定で有意差が得られた。D.B.の変動はT.B.と同様で両群間に有意差がみられた。CRPはHBOT(+)群で17.6から5.7mg/dlへ, HBOT(-)群で12.9から8.9mg/dlへと両群とも有意な抑制がみられたが, HBOT(+)群でより急峻な低下がみられ, 同じく両群間に有意差があった。ALP値はHBOT(+)群では363.9から606.1 IU/lへと有意な上昇がみられた。HBOT(-)群での平均値は363.9から605.1IU/lへとHBOT(+)群と同様な上昇を示したものの, ばらつきが大きく前後の値に有意差はみられず両群間での差も得られなかった。

MOFの病態はDICを合併する場合が多く, 血小板数は抑制されたものが多かった。HBOTを開始

Platelet

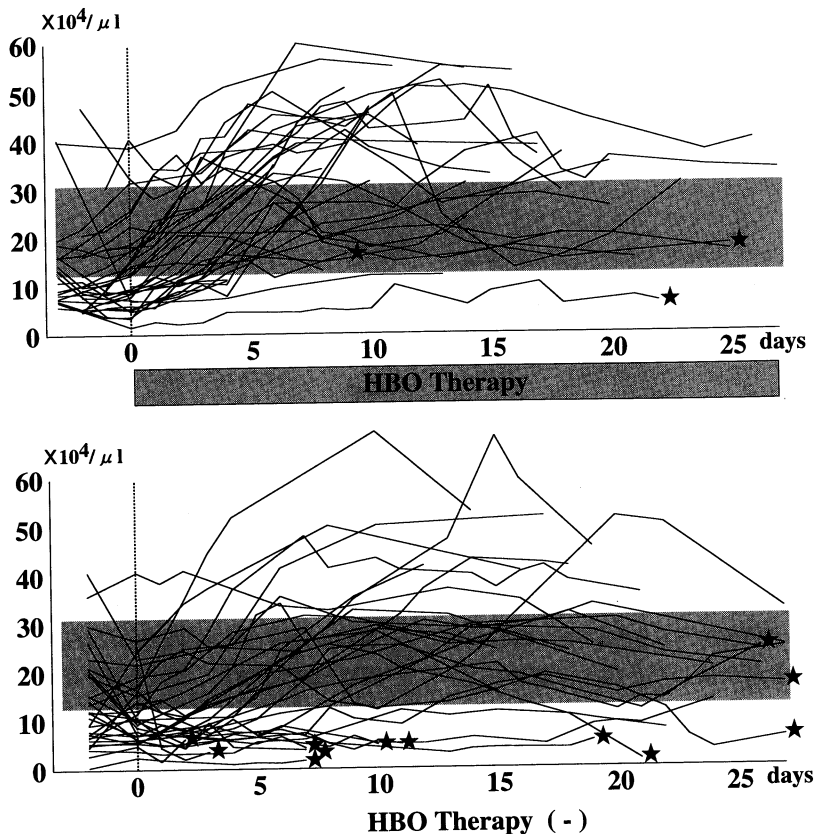


図4

granulocyte elastase (n = 18)

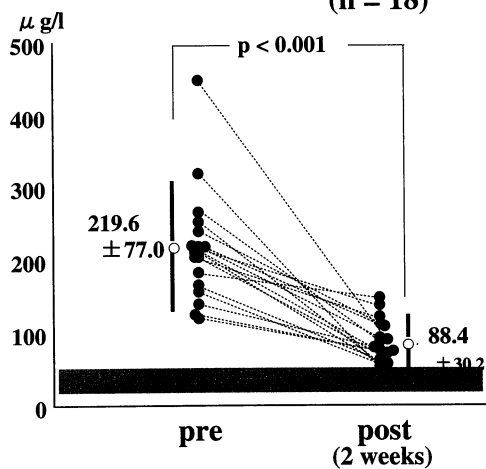


図5

して変化するものの1つに血小板数があったので、両群の毎日の血小板数の変化を同様に追跡した(図4)。HBOT (+) 群では治療開始後数日での上昇傾向がみられ、多くが正常値上限を越えた後、正常域に復するのに対し、HBOT (-) 群では死亡例の多くが血小板数の上昇をみなかった。

次いでHBOTの有用性を探る目的で、HBOT (+) 群での後半の連続する18例で治療前と治療2週後で顆粒球エラスターゼを計測とした(図5)。死亡例は含まれていず、全例で値が下降した。即ち治療前の219.6から治療後の88.4 μ/l へと有意な低下がみられたが、shadeで示した正常域までは未だ復していなかった。次いで顆粒球エラスターゼ値とCRP値との関係をプロットしてみた(図6)。両者には正の相関がみられ回帰分析でも有意な相関をみた。血小板数の変動は特徴的で救命例は両

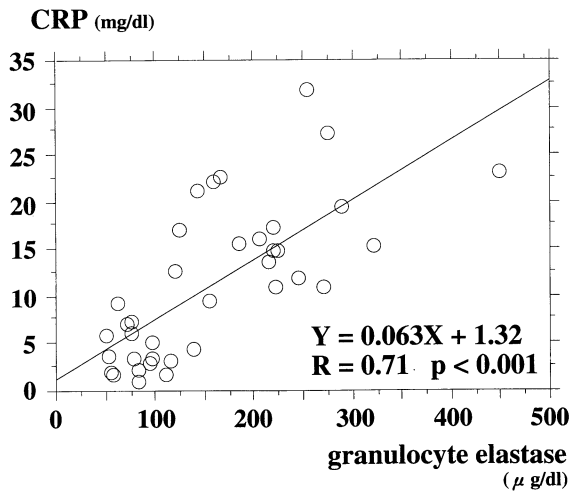


図6

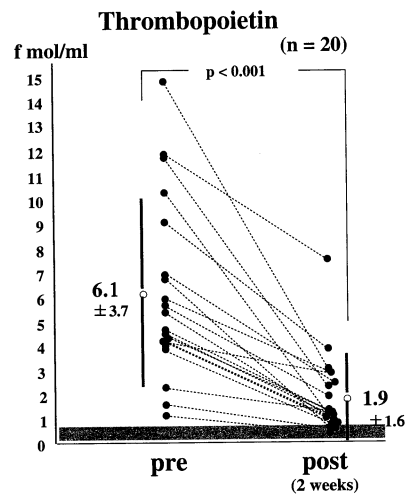


図7

群とも急上昇した後正常域へ復くする傾向がみられたのに対し、死亡例では上昇しないものが多かった。そこで近年計測可能となったトロンボポエチンをHBOT (+) 群の後半の連続する20例で治療前値と治療2週後で測定した(図7)。トロンボポエチン値は全例で下降がみられ、前値6.1から後値1.9fmol/mlへと有意に抑制される事実が得られた。

考 察

周術期に遭遇する高ビリルビン血症はその後のMOFへの入り口とも言え、致死的な合併症といえる。高ビリルビン血症に対しては従来、ビリルビン吸着や血漿交換が用いられてきたが、基礎にある感染が制御されない限りそれらの効果は一時的で、また高額な医療費に繋がる。我々は強い炎症像を呈するガス壊疽や重症熱傷あるいは難治性感染創でのHBOTの経験から抗生剤に抵抗する感染に本法が極めて有効である事実を知った¹³⁾。そこで周術期、感染の制御が困難で、日毎のビリルビン上昇を呈する重症例に1997年2月からHBO療法を導入し始めた。重症例であるが故に患者に必要なモニターや医療機器が高気圧環境下で安全に作動することを確認の上治療に臨み、気管切開、気管内挿管等の重症例では主治医同伴を原則とした¹⁾。当初から有効という確証があった訳でもな

く、また重症患者の移動によるデメリットをHBO療法の効果が上回るという確信もなくスタートしたため、当初は主治医の説得に難渋した。しかし我々が予測した以上の好結果が得られ出し、1年の経過を待つ事なくこのような重症例が増加してきた³⁾。コントロール群としてのHBOT (-) 群も可及的HBOT (+) 群と近い時期のものをコンピューター検索で選択したが、両者が重複する期間は6ヶ月でこの期間こそがHBOTの予測外の効果を周囲が認めるようになった時間と言っても過言ではない。この段階で「ビリルビン値の低下とそれと相関したCRPの低下には自然緩解例が含まれているのでは？」との指摘があったため、今回は治療開始3日前にさかのぼり検査値をプロットしてみた。日毎のビリルビン値の上昇とCRP値の上昇あるいは高値維持例がHBOT開始によって初めて低下していく過程がみて取れると思う。一部でビリルビン、CRPがHBOT治療前の低下がみられるのは血漿交換、あるいはビリルビン吸着症例が含まれているためである。他方HBOT (-) 群では、T.B., D.B., CRP値とも一定の傾向が見られないばかりか、統計学的処理を加えるとHBOT (+) 群が前値でHBOT (-) 群より高値を示しながらより急峻に抑制され、両群間に有意差が得られている。我々が治療後の検査値の変動としてもう1つ注目したのがALPである。当初、胆汁鬱滞の指

標としてのALPはビリルビン値と平衡した変化を示すであろうと予測していたものが全く逆の動きを示した。即ちHBOT開始でビリルビンが低下する例ではALPが上昇していく傾向がみられたのである。これはHBOT (-) 群での死亡例が全てALP 600 IU/l以下に留まっている事実と照らし合わせると興味深い。ALPの変動に言及した報告は少ないが、Brooksらは周術期の高ビリルビン血症とALPの変動に着目し、重症敗血症での死亡例ではALP値が低値を維持するのに対し、回復例では急速な上昇が見られた事実を報告し、肝細胞再生によるものではと示唆している⁵⁾。

MOFの病態発生のメカニズムとして炎症性サイトカインの刺激で好中球が活性化され重要臓器に集積し、好中球の膜に存在するNAPDHオキシダーゼが細菌を殺傷するのと同じメカニズムの活性酸素発生によって臓器障害を生じる。顆粒球エラスターゼはこのように活性化された好中球から発生するため、MOFあるいは感染の重症度の良い指標となる⁶⁾。事実、HBOT (+) 群の18例で治療前高値の顆粒球エラスターゼ値がHBOTの感染制御によって有意に低下する事実を経験した。顆粒球エラスターゼの低下はサイトカインストームの鎮静化、しいては感染の制御を物語る。しかし現段階でこれらの測定は高額で保健適応もないので日常的な検査法としては適当でない。我々が感染の重症度としてCRPを選択したのは、臨床像との相関が白血球数よりもCRPでみられたからである。重症感染症では白血球数は逆に抑制される場合が多くみられた。CRPは炎症性サイトカインIL6によって、肝臓で造られる^{9,10)}。CRPと顆粒球エラスターゼの有意な相関はルーチンな検査でのCRPが感染あるいはMOFの重症度を示すよい指標であることが裏付けられた。MOF発生の際、好中球の重要臓器への集積は血管内皮および好中球の両側から接着因子が出現しトラップされ生じる。HBOTは好中球側の接着因子CD18をブロックし、好中球の接着が回避される¹¹⁻¹³⁾。

Zamboniらは形態学的にも血管内に接着した好中球数がHBOTによって完全に抑制される事実をMOFと同じメカニズムで生じる再灌流モデルで証明している¹¹⁾。加えて循環に戻った好中球は本来の役割である活性酸素による細菌殺菌を豊富な溶

存酸素を利用して可能としてくれる訳である^{14,15)}。さらにHBOTの抗生物質の作用増強効果も報告されているが、炎症性浮腫で循環が抑制され、炎症部位へ届かなかった抗生物質が先ずHBOTで浮腫が取れ、循環が回復して到達出来るようになった結果ではと推測している¹⁶⁾。

MOFでは汎発性血管内凝固 (DIC) を合併するケースが多いのは周知の事実である。今回の両群でも前値の血小板数は正常値以下を示すものが大半であった。HBOT (+) 群では毎日の血小板数の増加がみられ、その内の多くが正常値を超えた後正常値に復くする現象がみられた。前回の報告でも血小板数は有意に増加した³⁾。この変動の理由を探るべく血小板の造成刺激因子のサイトカインであるトロンボポエチンをHBOT (+) 群の後半の連続する20例で測定した。トロンボポエチンは赤血球でのエリスロポエチンと同様な役割を担うものである^{17,18)}。HBOT (+) 群での治療前の異常高値は血小板を造れという信号が大量に出されているにも関わらず血小板の消費量が生産量を凌駕し、なかなか上昇しない状況であることが窺える。感染の制御によってDICが改善されると血小板の消費量が減少し、大量のトロンボポエチンによって造られた血小板が正常値を超える位まで増加し、そこでfeed backがかかりトロンボポエチンも下降してくると考えると理解しやすい。近年、エリスロポエチンのhypoxia-inducible factorが報告され、低酸素環境下で上昇するといわれ、高酸素環境下では逆に抑制されると予測される¹⁹⁾。Nakanishiらはトロンボポエチンにも同じような機序があるのではとの仮説下に、hypoxia induced thrombocytopeniaのratでのトロンボポエチンの計測を試みたが、大きな変動をみることは出来なかった²⁰⁾。従ってHBOTの直接のトロンボポエチン抑制作用と考えるよりも臨床像に見合った抑制と思われる。このことはHBOT (-) 群でも救命例の中に血小板数の異常高値を呈するものが多くみられ、同様の機序によるものと推察されることから裏付けられる。

高ビリルビン血症に対し、HBOTは根源的な感染制御による回復が得られるため、ビリルビン吸着や血漿交換などの治療回数の抑制あるいは回避、しいては入院期間の短縮に繋がる印象があっ

た。今後、入院日数、医療費の観点からもHBO療法の有用性を検討していくつもりである。

結 語

HBOTはMOF発症の原因を根源的に断つ理想的な治療法であることが示された。即ち感染を基礎とした高ビリルビン血症に極めて有効で、同時にサイトカインストームの抑制やDICの改善をみた。しかし本法にも限界があり、臓器不全が完成されない早期に導入することが肝要と思われた。

【参 考 文 献】

- 1) 有川和宏, 久保博明, 堂籠 博, 他: 高ビリルビン血症に対する高気圧酸素療法の有用性。日高圧医誌; 31: 239-44, 1997
- 2) 有川和宏, 久保博明, 堂籠 博, 他: 重症患者管理と高気圧酸素療法。ICUとCCU; 21: 861-71, 1997
- 3) 有川和宏: 高気圧酸素療法の最近のトピックス—多臓器不全に対する高気圧酸素療法の応用—。麻酔; 47増刊: S46-51, 1998
- 4) 有川和宏: 高気圧療法と適応疾患。綜合臨; 48: 1815-6, 1999
- 5) Brooks GS, Zimble AG, Bodenheimer HC Jr et al: Patterns of liver test abnormalities in patients with surgical sepsis. *Am Surg*; 57: 656-62, 1991
- 6) Okajima K, Fujise R, Motosato Y et al: Plasma levels of granulocyte elastase- α 1 proteinase inhibitor complex in patients with disseminated intravascular coagulation: Pathphysiologic implication. *Am J Hematol*; 47: 82-88, 1994
- 7) 古永晃彦, 壺井英敏, 岡田治彦ほか: 顆粒球エラストラーゼより見た体外循環時の手術侵襲。日胸外会誌; 43: 1716-19, 1995
- 8) Vender RL: Therapeutic potential neutrophil-elastase inhibition in pulmonary disease. *J Invest Med*; 44: 531-39, 1996
- 9) 小川道雄: 侵襲とサイトカイン。メジカルセンス, 東京; pp14-48, 1997
- 10) 浦 英樹, 平田公一: 周術期の生体反応炎症性メデイエータによる生体反応。集中治療; 8: 1043-50, 1996
- 11) Zamboni WA, Roth AC, Rusell RC et al: Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*; 91: 1110-23, 1993
- 12) Mileski WJ, Sikes P, Atilas L et al: Inhibition of Leukocyte Adherence and Susceptibility to Infection. *J Surg Res*; 54: 349-54, 1993
- 13) Thom SR: Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*; 123: 248-56, 1993
- 14) 光山正雄: 生体防御機構, 森 良一, 天児和暢編, 戸田新細菌学, 東京, 南山堂; P.202-11, 1993
- 15) 二木鋭雄, 野口範子: どんなときに活性酸素・フリーラジカルができてくるのか? 近藤元治編。最近医学からのアプローチ。4. フリーラジカル, 東京, メジカルビュー社; pp 14-21, 1993
- 16) Jain KK: Hyperbaric oxygen therapy in infection, *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Toronto, Hogrefe & Huber Publishers; pp. 171-91, 1990
- 17) 石橋敏行: 血小板増加作用を有するサイトカインの臨床応用, *医学のあゆみ*; 174: 703-6, 1995
- 18) Tahara T, Usuki K, Sato H et al.: A sensitive sandwich ELISA for measuring thrombopoietin in human serum: serum thrombopoietin levels in healthy volunteers and in patients with haemopoietic disorders, *Br J Haematol*; 93: 783-788, 1996
- 19) Semenza GL: Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol*; 59: 47-53, 2000
- 20) Nakanishi K, Tajima F, Osada H et al.: Thrombopoietin expression in normal and hypobaric hypoxia-induced thrombocytopenic rats. *Lab Invest*; 79: 679-88, 1999