症 例

高濃度酸素を使った CO2 蓄積法による難治性吃逆の 1 治療例

蒔本 好史^{*1}, 大瀧 俊朗^{*1}, 岩崎 昭憲^{*2}

要 旨

我々は急性高炭酸血症により吃逆が停止する際の具体的生理条件を発見し報告した。その条件を短時間で誘導する装置を開発。難治性吃逆症例で奏功したので報告する。症例は難治性吃逆の 40 代女性。2 年前、腹部膨満を主訴に近医を受診。吃逆による呑気症と診断された。柿蒂湯やメトクロプラミドを処方されたが改善しなかった。吃逆が原因で 1 年前から引きこもりとなり、向精神薬や消泡薬を内服中。各種内服薬以外に様々な民間療法(飲水、息止め、両耳に指を強く押し込むなど)も試したがいずれも奏功しなかった。当科に直接依頼があり、同意を得た後、90% 酸素と 10% 炭酸ガスから成る混合ガスの吸入を行ったところ、吃逆は 5 分余で停止した。吃逆は血中炭酸ガス分圧の急速な上昇により停止することが確認された。

索引用語：二酸化炭素、吃逆、血液ガス、化学療法
carbon-dioxide, hiccup, blood gas, chemotherapy

はじめに

吃逆は化学療法の副作用として我々にもなじみ深い。治療法は未だ確立していない^{1,2)}。当科では長年にわたり吃逆治療の研究を行ってきたが、血中の CO2 分圧上昇により確実に吃逆が停止することを発見し、2018 年その成果を報告した^{3,4)}。その成果を基に、より安全で確実に治療する新装置を考案し、効果を検証する機会を得たので結果を報告する。

対象と方法

本研究は院内の研究倫理審査委員会で公正に審査され承認を得ており、その一環として行ったものである(研 16-1010, 2016 年 10 月 31 日承認; 研 19-0606, 2019 年 6 月 30 日承認)。本研究の着想は、筆者らがビニル袋再呼吸法により、外来で持続性吃逆(=48 時間以上 2 ヶ月未満続く吃逆)を治療してきた経験による³⁾。当院でも全例治癒したため、研修医らの発案によりビニル袋再呼吸で吃逆が停止するメカニズムの研究を申請した。審査では

ビニル袋再呼吸での窒息対策が議論されたが、基礎実験のボランティアを当院職員に限ることを条件に許可された。しかしこれまでの治療実績が評価され、文書による同意が得られた吃逆患者に限り、吃逆治療の一環としてデータ採取(採血は不可)が認められた(研 16-1010)。その後、一定の成果が得られたため、臨床データの増加と手技の改良を目的に研究継続を申請し、承認された(研 19-0606)。

研究の結果、ビニル袋再呼吸で CO2 を体内に蓄積して「静脈血 CO2 分圧と動脈血 CO2 分圧差がほぼゼロになった時 ($\Delta(PvCO_2 - PaCO_2) \approx 0$ mmHg)」に吃逆が止まること、またその値は 50 mmHgであることを報告した^{3,4)}。またビニル袋を予め酸素で満たしておけば、より吃逆治療が安全に行えることや、酸素濃度が十分な条件下で、 $PvCO_2 (\approx PaCO_2)$ が 70 mmHg 程度に上昇しても安全であることも確認した³⁾。ちなみに我々が考える安全基準とは、手技中、常時 SpO2 が 90% 以上に保たれる状態を指している。

研究の初期段階では空気で満たしたビニル袋で再呼吸を行ってきた(以下、ビニル袋再呼吸法³⁾)。研究を通じ、酸素を使用するなど吃逆治療法も徐々に変化してきた。しかし更に安全な方法を追求して改良を重ねた結果、次のような必ず SpO2 が 90% 以上に保たれる方法を考

^{*1}聖マリア病院呼吸器外科

^{*2}福岡大学呼吸器乳腺内分泌小児外科

原稿受付 2019 年 9 月 11 日

原稿採択 2019 年 12 月 2 日

Fig. 1 Face mask to inhale the Bucci gas using a 45-L plastic bag. An airtight seal around the neck, which makes the pressure inside the plastic bag positive, is crucial to abolish the venous-arterial CO₂ gradient to resolve hiccups (the model is not the patient but a staff member).

案するに至った。酸素 90% + 炭酸ガス 10% の混合ガス（以下、混合ガス（特許出願中）；九州エア・ウォータ製：熊本市）を使用する方法である（以下、混合ガス吸入法）。同法であれば理論上、窒息は起こらずかつ短時間で吃逆治療域まで CO₂ が達する。また PvCO₂ は安全性を確認した約 70 mmHg 程度でプラトーとなるはずである³⁾。最初に筆者らがボランティアとなり、混合ガス吸入法の安全性と理論値について確認の予備実験を行った。

予備実験と結果：理論と安全性を確認するため、最初に健康なボランティア（56 歳男性、同意書取得済）を使って吸入実験を行った。混合ガスは通常の酸素マスクで口元に供給する。CO₂ の拡散速度は非常に速いので、大気中に拡散しにくい工夫として、被験者の頭を容量 45 L（650×800 mm）の透明ビニル袋で覆って、ほぼ密閉空間を作った（Fig. 1）。ビニル袋が直接被験者の顔面に接しないように、大きなツバの帽子を被り、首元は理容店で使用する髪毛除けの襟カバーで押さえた。混合ガスを毎分 6 L で供給し、開始前、ガス吸入 1 分と 2 分で PvCO₂ を測定した。また SpO₂ は連続モニターした（Fig. 2）。その結果、この装置で十分 PvCO₂ が吃逆治療域に達することが確認できた。

尚、1 気圧の環境で 50 mmHg を超える分圧の CO₂ を吸入した場合、PaCO₂ ≒ PvCO₂ となることを実験で確認している⁴⁾。今回ボランティアが動脈採血を拒否したた

Fig. 2 Both O₂ and CO₂ levels in venous blood while inhaling the Bucci gas. The CO₂ level became sufficient to stop hiccups between 1 and 2 minutes; CO₂ level in arterial blood equalizes with that of venous blood over 50 mmHg. Both O₂ in venous blood and SpO₂ were maintained at high levels. PvCO₂=Partial pressure of CO₂ in venous blood, PvO₂=Partial pressure of O₂ in venous blood, SpO₂=Peripheral capillary oxygen saturation.

め、上記 PvCO₂>50 mmHg であれば、PaCO₂ と PvCO₂ は同値であると推測したことを付記する。

症 例

患 者：40 代女性。

主 訴：2 年続く難治性吃逆。

現病歴：生来健康であったが 2 年前、腹部膨満で近医を受診。呑気症と診断され、同時に吃逆を指摘された。柿蒂湯を処方されたが無効であり吃逆が継続した。1 年前、極度の腹部膨満を契機に過換気症候群となり救急搬送。頭部 CT などの諸検査で器質的な異常は指摘されず、心因性吃逆と診断され、向精神薬と睡眠薬が処方された。以降、引きこもりとなり外出不能となった。その後も芍薬甘草湯、プロトンポンプ阻害薬、メトクロプラミド静注などの薬物治療以外に、インターネット情報による各種民間療法（息止め、紙袋再呼吸、冷たい水を飲む、コップの反対側から水を飲む、舌を強く引っ張る、両耳に指を強く差し込む等）を行ったが、いずれも無効であった。父親がネット情報を基に全国の専門医に電話相談を開始。偶然当科に電話依頼があり、それが契機となり担当することとなった。

既往歴: 特になし。

現 症: 身長 150 cm, 体重 50 kg. 外見上, 吃逆している以外に, 特に異常所見なし。

治 療: 患者が引きこもりに陥り, 外出不能なため自宅に往診した。治療前, 本人と家族に本治療の説明を十分行い, 治療参加の意思を確認した。また治療手技のビデオ記録および学術報告に対する許可を含め全て書面で同意を取得した。予備実験と同様の装置で, 混合ガスを患者に供給したところ, 5 分 38 秒で吃逆が停止した。モニターは携帯用 SpO₂ のみであり, 数値を都度口頭で読み上げ, ビデオに録音する形式で記録したが, 手技中, SpO₂ は常時 99% であった。翌日電話で確認したところ, 時々単発の吃逆を認めるものの, 症状は劇的に改善していた。また 1 週間後, 家族と共に 1 年ぶりの買い物に出かけたが報告があったが, その後の効果については不明である。

考 察

吃逆は咽頭背側を支配する舌咽神経咽頭枝から伝わった求心性信号が, 延髄孤束核付近に存在すると考えられている“吃逆中枢”に偶然入力したことを契機に発生する不随意運動である⁵⁾。この吃逆発生ルートはネコを使った実験で, 日本人研究者により発見された⁵⁾。臨床的には抗癌剤の副作用として知られているが, そもそも吃逆が始まる詳しい機序は未だに不明である¹⁾。しかし多くは飲食に関連して起こり, 炭酸飲料や飲酒などが誘因となる人も多い^{1,2)}。

一般に「横隔膜の痙攣」と表現されることが多いが, 横隔膜痙攣(spasm)はまれな別疾患である。また筋肉の痙攣は通常左右差を伴うものなので(例: 下腿の痙攣), 誤解を招く表現だと言える。現象として, 最初に突発的な両側横隔膜収縮により, 急速な吸気流が起こる^{1,2)}。同時に声帯や喉頭蓋が閉鎖されるため, その狭い隙間を吸気流が通過する瞬間, 「ヒッ」という高い音が発生する。次いで飲み込むような上半身の動きの後, やがて声帯が開き, 再び呼吸が正常に戻る。これら一連の動きは短時間に起こるが, スローモーションで分解すると食物が口腔から咽頭, 食道へと通過する際の動きに類似している(例: ラーメンやスープをすする行為; 嚥下は横隔膜の収縮で口腔に陰圧を作り, 食物を口腔内に吸い込むところから始まる)。

以上のような背景は, 吃逆が呼吸よりも嚥下と関連す

ることを示唆するようだ。事実, 呼吸せず羊水を飲む胎児が吃逆するのも証左だろう²⁾。そこで我々は吃逆とは「食物の介在がないのに, 何かの神経刺激から起こる“空嚥下反射”である」と定義し, 嚥下運動全般を支配する副交感神経の抑制が吃逆停止につながるのではないかと仮説を立てた。

自律神経は交感神経と副交感神経から成り, 生命危機に遭遇した時は「闘争逃走反応(fight-or-flight response)」により, 交感神経優位(=副交感神経抑制)状態となる。嚥下は迷走神経を主体とする副交感神経支配であり, 声帯や喉頭蓋の動きも迷走経に支配されている。従って, 仮に窒息など生命危機に遭遇すると, 闘争逃走反応により副交感神経が抑制される一方, 交感神経が極度に活性化する。その結果, 声帯や喉頭蓋は気道確保のために開放するよう強い命令が出るはずである。

そこで我々はこの推論に基づき, CO₂ を急速に体内に蓄積させて「疑似窒息状態」を作り, 闘争逃走反応を誘発させる方法(ビニル袋再呼吸法)を着想し, 吃逆に対する効果を調べる実験を行った^{3,4)}。結論として, 同法で実際に吃逆が止まること, 理論上 100% 吃逆が止まること, およびその現象が起こる生理学的条件とその具体的な数値などを報告した^{3,4)}。今回はその結論に基づき混合ガスを作成した。世界で初めて実際の難治性吃逆患者に応用したが, 予想通りの効果が期待できそうである。

まだ実験は緒に就いたばかりで, 理論の修正や補強が必要である。しかし CO₂ により吃逆運動が弱まることは従来, 他の研究者も指摘しており^{1,2,5,6)}, 今回の結果は改めてそれを裏付けたとも言える。全身の血液 CO₂ 分圧が一定になるまで CO₂ を体内に蓄積させる, という目安は極めて具体的であり^{3,4)}, 再現性が高いアプローチ法になるだろう。特に混合ガス吸入法は以前の方法に比べて手技としてはるかに簡便なため, 改良を続ければいずれ臨床応用できると期待している。抗癌剤関連の吃逆に悩む患者らに朗報となるよう精進したい。尚, ビニル袋再呼吸や混合ガス吸入法は共に CO₂ 蓄積が目的であり, 基本的に「息止め」と同義である。従って酸素が十分あれば(註: ここでは少なくとも SpO₂ >90%), 70 mmHg 以下の CO₂ 蓄積による副作用はないと考えるが, 今後問題が見つければ改めて報告したい。

加えて吃逆が副交感神経由来の異常嚥下反射ではないかとの仮説は, 古来より伝承される三大吃逆治療法¹⁾「水を飲む(=実際に嚥下させることで, 脳に伝わる空嚥下

信号を上書き消去する方法)」「息を止める(=CO₂蓄積を起こす方法)」「驚かす(=交感神経優位を起こす方法)」にも医学的な意味があることを示唆し、学問的にも興味深い。本仮説の真偽も含めて、今後多くの研究者が参加し、この不思議な現象の謎が解明されていくことを期待している。

結 語

高濃度酸素をベースにしたCO₂混合ガスによるCO₂蓄積法(混合ガス吸入法)によって、2年に及ぶ難治性吃逆を停止させた世界初の治療例を報告した。

利 益 相 反

著者全員に、本論文について申告すべき利益相反はない。

文 献

1. Chang FY, Lu CL. Hiccup: mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; **18**: 123-30.
2. Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic Hiccups: An Underestimated Problem. *Anesth Analg* 2017; **125**: 1169-83.
3. Obuchi T, Shimamura S, Miyahara N, Fujimura N, Iwasaki A. CO₂ Retention: The key to Stopping Hiccups. *Clin Respir J* 2018; **12**: 2340-5.
4. Obuchi T, Wakahara J, Fujimura N, Iwasaki A. Medullar impairment resolves hiccups. *J Thorac Dis* 2018; **10**: 3622-6.
5. Oshima T, Sakamoto M, Arita H. Hiccuplike response elicited by mechanical stimulation of dorsal epipharynx of cats. *J Appl Physiol* 1994; **76**: 1888-95.
6. Petroianu GA. Abolishing the venous-arterial CO₂ gradient as treatment for singultus: Commentary on Obuchi et al. (2018). *Clin Respir J* 2019; **13**: 408-9.

Gas instantly cures two-year intractable hiccups

Yoshifumi Makimoto^{*1}, Toshiro Obuchi^{*1}, Akinori Iwasaki^{*2}

^{*1}Department of Thoracic Surgery, St. Mary's Hospital, Kurume, Japan

^{*2}Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

A woman in her 40s had been suffering from intractable hiccups for two years after trying countless medicines, including tranquilizers, without success. She developed depression and suffered from seizure-like convulsions due to panic. When her family contacted me for help, I instructed her to breathe in a unique combination of gases I had recently developed to cure the intractable hiccups. Approximately five minutes into the procedure, her hiccups were completely resolved. This further strengthens my theory that abolishing the venous-arterial CO₂ gradient is a definitive treatment for hiccups.