

総 説

急性一酸化炭素中毒と高気圧酸素治療

玉木英樹^{1,5)} 佐島秀一¹⁾ 合志清隆²⁾ 溝口義人³⁾ 下河辺正行⁴⁾ 石竹達也⁵⁾

玉木病院 外科・総合診療科¹⁾

Clinical Research Team, The Baromedical Research Foundation²⁾

健愛記念病院 外科³⁾ 戸畑共立病院 内科⁴⁾ 久留米大学 医学部 環境医学⁵⁾

キーワード：一酸化炭素中毒、高気圧酸素、臨床試験

keywords： carbon monoxide poisoning, hyperbaric oxygenation, clinical trials

はじめに

すべての化学物質による中毒死のなかで、一酸化炭素（CO）による死亡が最も多い。例えば、2006年度の人口動態統計によれば、不慮の事故死で「煙、火及び火炎への曝露」は1,509件であるが、自殺原因からみると「その他のガス及び蒸気」が3,468件である。これらの死亡の大半はCO中毒が関与したものと推測される。自殺による死亡者総数を2000年から2006年までの7年間でみると3万人前後と大きな変化はない。しかし、自殺原因のなかで「その他のガス及び蒸気」は2003年から前年の2倍以上に一気に増加を示し、2006年には自殺の約12%を占めている。この自殺原因の変化はインターネットによる集団ガス自殺の呼びかけとして社会問題になっている。しかし、米国で推計された年間約5万人の受診患者数から¹⁾、わが国の患者総数は上記の死亡者数をはるかに上回ると予測される。このことはCO中毒の後遺障害は精神神経症状を高率に残すことから、新たな社会問題を生み出すことになる。この中毒症は適切で早急な診断と治療のもとで治療予後がまったく異なるが、わが国で十分な認識が得られているとはいいい難く、最近の診断と治療、さ

らに課題について紹介したい。

CO中毒の診断

急性CO中毒に関する成書や解説論文によると、血液中の一酸化炭素ヘモグロビン（COHb）濃度の上昇に従い頭痛や吐き気などから意識障害や呼吸・循環不全へと、その中毒症の重篤度が増すとある。しかし、医療機関に搬送された時には重篤な症状を示していても、血中COHb濃度は比較的低値のことが一般的である。これは搬送中の酸素吸入と時間経過で血中COHb濃度は低くなるが、症状改善に遅れが生ずるか症状の遷延があるからである。例えば、最近の臨床研究でみると、来院時の血中COHb濃度が10%以下であっても、発生時の状況と症状からCO中毒が最も疑われる症例も含まれている²⁾。この中毒症の診断には血中COHb濃度は一つの根拠になるが、発生現場の状況と臨床症状がより大きな意味を持つと判断されてきている。

さらに、臨床症状と血中COHb濃度に乖離がある理由には、CO中毒のほとんどはシアン化水素、二酸化炭素や硫化水素などとの混合ガス中毒であることである。例えば、火災では、二酸化炭素、シアン化水素、窒素酸化

物などの混合ガス中毒であるだけでなく、むしろシアン化水素による症状が強く出ている可能性さえある³⁾。このことから中毒が疑われる救急医療現場では医療者への二次暴露にも注意を払う必要がある。

この中毒が疑われる患者が医療機関に搬入されると、酸塩基平衡と血液ガスの確認を含めて動脈での採血が行なわれるが、血中COHb濃度は動静脈血で変わらない。さらに、静脈血での酸素分圧上昇が認められるが、これは血中COHb濃度が正常化した2-3日間は持続する。この現象はヘモグロビンの酸素運搬能ないし組織の細胞レベルでの呼吸酵素の阻害によるもので、CO以外にもシアン化水素や硫化水素などの化学的窒息をきたすガス中毒でみられる。

また、成書や解説論文にガス中毒一般の簡易検査法として「有用」と記載されているものなかで、検査試薬や装置が輸入ないし製造中止であるか、市販されていても血液検査用ではなく水質や土壌の検査用のものが目立つ。

以上のことから、CO中毒の診断では血中COHb濃度が高いことは急性CO中毒の存在を肯定しているが、他の有害ガスによる中毒の合併があることを念頭に置くべきである。さらに、ガス中毒全般において救急医療の現場では症状に加えて発生現場の状況が診断に重要であり、ガスの特定に有用な検査法はないと判断したほうがよい。

高気圧酸素治療の重要性

CO中毒に高気圧酸素治療（以下HBO）が実際の患者に用いられるようになったのは、1960年代からである⁴⁾。しかし、HBOがCO中毒に有効と考えられながらも、この治療装置を備えた施設が限定されることや、血中COHb濃度の抑制は大気圧下酸素吸入（以下NBO）でも得られることから、この両者の

治療効果を比較する議論が生じた。

その最初のランダム化比較試験（RCT）は1989年に報告され、意識障害のなかった症例ではNBO群とHBO群とで1カ月後の神経機能に差はなく、さらに意識障害を伴っていた症例では1回と2回のHBOの治療群で変わりがなかったとしている⁵⁾。1995年には2つのRCTが報告され、軽度の意識障害あるいは意識障害を伴わない症例を対象にしたものであるが、NBOに比べたHBOの有効性が示唆されている^{6,7)}。その一つは26例を検討し、HBO群では全例に急性期の症状改善がみられ遅発性脳症の発生がなかったのに対して、NBO群では高率に脳波異常と脳血流の反応性低下が確認されたとしている⁶⁾。また、他の一つは60例を検討しており、遅発性脳症の発生がNBO群で30例中7例に対してHBO群ではみられず、HBOの有効性を示唆しながらも長期予後の検討が不十分であった⁷⁾。1999年には急性CO中毒に対するHBOの効果を否定したRCTも報告されたが⁸⁾、飲酒や薬物の治療予後に与える影響が検討されていないことや2.8気圧での酸素吸入が60分間と標準的でないことなどと、その問題点が指摘されている⁴⁾。

NBOに比べたHBOの優位性を否定したRCTでは⁸⁾、その対象者数が多いこともあって、本邦の救急医学領域では「HBOはNBOに比べて有効であるとする根拠がない」との解釈が目立っていた²⁾。しかし、2002年にWeaverらのHBOの治療効果と優位性を肯定したRCTが報告されると、その認識も大きく変わってきた。彼らの臨床試験では、発見から24時間以内で症状を有する152例を対象として、24時間以内に3回のHBOを行なった治療群と1回のNBOと2回の室内空気投与を行なった治療群とで神経精神機能を比較している²⁾。認知機能障害の6週後の発現はHBO群で25

%に対してNBO群で46%であり（オッズ比=0.39（95%信頼区間：0.20-0.78）；P値=0.007）、12ヶ月後ではそれぞれ18%と33%と（オッズ比=0.46（95%信頼区間：0.22-0.98）；P値=0.04）、ともにHBO群で有意に低率であった。このRCTでの結果は、HBOはNBOに比べて遅発性脳症の抑制と神経予後を著明に改善する、すなわち急性CO中毒の治療としてHBOはNBOより優れていることを示したものである。

しかし、学会抄録を含めた7つのRCTの報告結果から系統的レビューを行ったCochrane LibraryによればHBOの有効性を見いだせないとしている⁹⁾。これは統計的な手法にメタ解析を用いたもので否定的な症例数が含まれているからであるが、国際的にはWeaverらの臨床試験は最もよくデザインされたものとして評価されており、この報告を踏まえて全欧州の専門委員会が2004年に治療指針を出している⁴⁾。すなわち、神経症状が認められるか意識障害の既往があれば早急にHBO（2.5気圧90分）を1～3回行ない、さらに妊婦では軽症でもHBOを推奨しているが、これら以外の軽症に対しては12時間以上のNBOとしている⁴⁾。

HBOの検討課題

HBOとはいっても統一された治療法ではなく国や施設によっても異なっている。しかし、この中毒症では治療回数の議論はあるにしても、最近の治療法の傾向としては治療圧が高くなり治療時間も長くなっている。最初に治療回数の課題では、前述のRCTでは1回と2回のHBO施行群で治療効果に差がなかったと報告したことから⁵⁾、欧米では1回のHBOのみを行う施設が一般化していた。これに対して本邦では、一日に1回のHBOが1～2週間続けられることが多かった。

次いで、HBOの治療圧と時間であり、1980年代には2気圧で60分間の酸素吸入が行なわれ⁵⁾、この方法は本邦でも標準的な治療であった。これに対して、Weaverらは初回のHBOは3気圧60分間と2気圧60分間の治療であり、2回と3回目の治療は2気圧100分としている²⁾。どの治療パターンが急性CO中毒に最も効果的であるか明らかではないが、早急に高い圧力と長時間のHBOを24時間以内に複数回行うことが重要と考えられ、欧米では2.5～3気圧の治療圧が推奨されている^{4,10)}。

また、遅発性脳症に対するHBOの効果は明らかではなく、治療後に症状改善が得られたとする症例やその逆も報告され統一されていない。しかし、遅発性脳症の50～75%は1年以内に症状の改善ないし消失するとされており¹¹⁾、これまでの経験からもHBOで短期間に急速な症状改善が得られることは稀な印象である。

急性CO中毒の治療予後の捉え方であるが、急性期にHBOを行っても遅発性脳症の発現を回避できなかった症例があることは、中毒の初期の段階で脳組織に遅発性脳症への移行が決定されていることを示唆したものである¹²⁾。すなわち、血中COHb濃度とその持続時間によって、この中毒症の予後が初期の段階で決まることが考えられる。例えば、脳虚血の際に神経細胞にみられる遅発性神経細胞壊死に類似した病態が髄鞘かオリゴデンドロサイトに生じている可能性がある。

医療機関での問題

この中毒症で意識障害などの何らかの症状を伴えば、超急性期の積極的なHBOが国際的な標準治療となってきた。しかし、本邦でいくつかの問題を抱えており、必ずしもこのような状況にはない。

その一つは一人用の治療装置での人工呼吸

器使用を2003年から禁止されていることである¹²⁾。これは人工呼吸器の弁の劣化による不具合が生じ、人工呼吸器の使用が危険とされたものである。多人数用に比較して一人用の治療装置での合併症で人工呼吸器に関連したものが生じやすいであろうが、この治療装置での重症患者を対象とした人工呼吸器使用は欧米で日常的に行われている¹³⁾。本邦ではHBOが救急・集中治療の一つであるとした認識が低いのではなかろうか。

次いで、本邦のHBOの保険点数が欧米やアジア諸国と比べても極端に抑えられていることから¹⁴⁾、一人用のみならず多人数用装置の維持経費では不採算性が高いとされ、治療装置を閉鎖する施設が出てきている。

以上のような状況から、救急車による隣県への患者搬送が困難なこともあり、さらにドクターヘリの整備は限定された地域であることから、CO中毒の治療が困難な地域が出てきている。医療整備が整っていないことから生ずる弊害は、単に患者治療に遅れが生ずるだけではなく、主な後遺障害が精神神経症状であることから逸失利益を含めた損害と社会的損失は甚大になる。わが国の医療行政が生み出す弊害の一例である。

解決に向けて

極めて有効な治療であっても不採算性が高くなれば、その治療法が受け入れられるだけの財務上の余力は多くの医療機関にはない。欧米では治療効果だけではなく費用対効果も検討されているが、この点をとっても本邦では遅れており、治療効果に見合うだけの診療報酬に改正する必要がある。さらに、本邦で一人用装置での人工呼吸器の使用禁止の勧告は救急・集中治療を行う際の弊害が大きく、この制限を早急に解除すべきである。むしろ、人工呼吸器使用を含め重症患者のHBOに必要な技術習得が必要であろう。

まとめ

化学物質による中毒のなかで最も多いCO中毒の診断と治療の現状、さらに課題について紹介した。特に、この中毒症にはNBOに比べてHBOの顕著な効果が明らかにされ、治療法での新たな臨床研究の段階に入ってきたと判断される。しかし、本邦では救急・集中治療としてのHBOの認識が低く、さらに保険診療上の課題も残されている。

表1 一酸化炭素中毒における高気圧酸素 (HBO) と大気圧下酸素療法 (NBO) との比較試験

著者	研究方法	HBOの方法	治療結果
Weaver et al (2002) ¹¹⁾	二重盲検, ランダム化比較試験にて, 精神神経機能を治療後から定期的に12ヶ月まで比較した。	HBO (2~3 ATA, 125分間)+HBO (2ATA, 100分間) ×2	24時間以内の3回のHBOは急性中毒から6週と12ヶ月後で, 精神神経障害の発生を抑えた。
Scheinkestel et al (1999) ¹¹⁾	二重盲検, ランダム化比較試験で, 神経精神症状を治療後と1ヶ月後に比較した。	HBO (2.8 ATA, 60分間)	HBOの有益性はなかった。
Thom et al (1995) ⁶⁾	ランダム化比較試験で, 6時間以内の軽症ないし中等症を対象として, 遅発性脳症を比較した。	HBO (2.8ATA, 30分間+2ATA, 90分間)	HBOは遅発性脳症の発症頻度を抑制した。
Ducasse et al (1995) ⁵⁾	ランダム化比較試験で症状改善と遅発性脳症を比較した。	HBO (2.5 ATA, 2時間)	HBOで有意な臨床症状の改善があった。
Raphael et al (1989) ¹¹⁾	ランダム化比較試験で1ヶ月後の神経機能を比較した。	HBO (2ATA, 60分間)+NBO (4時間)	意識障害がなければHBOとNBOとの差はなく, 意識障害があれば2回のHBOの有益性はなかった。

HBO: hyperbaric oxygenation, NBO: normobaric oxygenation, ATA: atmospheres pressure

文 献

1. Hampson NB, Weaver LK: Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med* 34: 163-8, 2007.
2. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347: 1057-67, 2002.
3. 内藤裕史：中毒百科—事例・病態・治療—第2版、南江堂、東京、2001, pp173-80.
4. Mathieu D: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Springer, 2006, pp.239-61.
5. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al: Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* ii: 414-9, 1989.
6. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Verqnes JP: Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea & Hyperb Med* 22: 9-15, 1995.
7. Thom SR, Taber RL, Mendiquen II, et al: Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 25: 474-80, 1995.
8. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al: Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med J Aust* 170: 203-10, 1999 .
9. Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, et al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002041.
10. Thom SR: Comment on *N Engl J Med*. *N Engl J Med* 347:1105-6, 2002.
11. Choi IS: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 40: 433-5, 1983.
12. 日本高気圧環境医学会安全対策委員会：第1種装置用人工呼吸器不具合発生に伴う調査報告ならびに見解。日高圧医誌 37: 267-8, 2002.
13. Weaver LK: Operational use and patient care in the monoplace hyperbaric chamber. *Respir Care Clin N Am* 5: 51-92, 1999.
14. 合志清隆、溝口義人、高村政志ほか：各国の高気圧酸素治療の費用。日高圧医誌 40: 3-10, 2005.