

● 総 説

高気圧酸素治療の副作用，合併症および事故と，その対策

榑原欣作*

高気圧酸素治療は有用な治療手段であるが，半面，適応の選択，装置の操作および患者の管理が適切でなければ，種々の副作用，合併症あるいは事故などの危険を伴っている。

過剰な酸素は生体の殆どすべての組織を障害するが，高気圧酸素治療の副作用としては呼吸器系および中枢神経系の酸素中毒が最も重要である。気圧外傷も危険な合併症で，屢々中耳を障害し，ときには肺損傷を惹起する。加圧による環境雰囲気密度の増大も病態の悪化の原因になる場合がある。高気圧酸素治療だけを単独に行う場合は稀で，他の治療を併用する機会が多いが，酸素はある種の薬剤の毒性を増強することも知られている。

高気圧酸素治療に伴伴する種々の事故の中でも火災は最も悲惨な事故である。輸液に関連する空気塞栓も時に致命的な結果を招来するが，これら高気圧酸素治療に伴って発生する事故は1例の例外もなく，すべて馴れと油断，慢心と非常識に由来する人災である。

高気圧酸素治療は，これに伴伴する凡ゆる危険を完全に防止して安全に行われなければならない。日本高気圧環境医学会の制定している「高気圧酸素治療の安全基準」には，これらの危険を予防するための基本原則が網羅されている。「安全基準」の遵守は高気圧酸素治療に従事するすべての関係者の義務である。

キーワード：酸素中毒，気圧外傷，火災事故，空気塞栓，高気圧酸素治療の安全基準

How can be the patients protected from dangers related to hyperbaric oxygen therapy? —Precautions for the side effects, complications and accidents—

Kinsaku Sakakibara*, M. D., Ph. D.
Honorary Professor, University of Nagoya

Although hyperbaric oxygen therapy (HBO) is useful in many areas of clinical medicine, it is true that HBO is accompanied with severe side effects and complications, and occasionally with catastrophic accidents.

Oxygen injures almost all the tissues and cells in a living body, but its toxic profile for respiratory and central nervous system is the most notable feature in oxygen breathing under high environmental pressure. Barotrauma is also a risky complication in HBO practice. It often squeezes middle ear and sometimes causes pulmonary injury.

Increased density of atmosphere in HBO has a

possibility deteriorating some morbid conditions. Furthermore, it becomes apparent toxic action of some drugs is enhanced with HBO.

Among many HBO mishaps, fire accidents are the most miserable and air embolism due to i. v. maneuver often leads to fatal outcome. All the tragic incidents are caused by conceit, carelessness and absurdity of medical staffs and are avoidable by prudent HBO administration.

HBO should be performed avoiding all these harmful affairs and keeping patients safe whole through the course of HBO. "Safety Manual for HBO", enacted by The Japanese Society for Hyperbaric Medicine, comprises all the basic principles to prevent any kind of danger relevant to HBO. Observance of "Safety Manual" is one of the key obligations for all the medical personnel engaged in clinical HBO. (author's abstract)

Keywords :

oxygen poisoning
barotrauma
fire accident
air embolism
Safety Manual for HBO

*名古屋大学名誉教授
日本高気圧環境医学会理事長

はじめに

通常の治療法によっては改善を期待できない重症の病態に対して、高気圧酸素治療は屢々劇的ともいふべき効果を挙げることができる。しかし半面、科学的根拠に基づく合理的な適応の選択、治療開始前から終了後まで一貫した細心かつ慎重な患者の管理、綿密で確実な高気圧酸素治療装置の操作と保守などのいずれかに、もし僅かでも欠けるところがあれば、忽ち重篤な副作用あるいは合併症を惹起し、また瞬時に悲惨極まる事故を発生する大きな危険を常に伴った治療法である。高気圧酸素治療に従事するすべての関係者は、これらの危険を予防する方策を知悉していなければならない。また万一、危険の前兆を認めるときは、一瞬の遅滞もなく適確な対策を講じて、これを回避できなければならない。この総説には高気圧酸素治療に関連する種々の危険の基本的事項について要約する。

A. 酸素の毒性と酸素中毒

高気圧酸素治療に伴う多くの危険の中でも、生物に対する酸素の毒性 oxygen toxicity と、これによって惹起される酸素中毒 oxygen poisoning, oxygen intoxication は最も重要である。酸素が不足すれば低酸素症 hypoxia として種々の障害の原因になり、極度であれば無酸素症 anoxia として生物を死に至らしめることは広く知られているが、その半面、過剰な酸素 hyperoxia の劇烈な毒性による酸素中毒もまた生物を破滅に陥れることは、意外にも日常臨床の中では看過されがちである。

「過ぎたるは及ばざるが如し」は人口に膾炙した格言であるが、これは正に酸素のために、また高気圧酸素治療のために存在する格言であることを忘れてはならない。

1. 酸素の毒性

a. 生物の種による毒性の差異

図1は37℃、18時間の培養後の大腸菌である。通常の大気圧・空気の条件で培養した右側は旺盛な増殖を示すが、3絶対気圧（以下、絶対気圧をATAと略）の酸素の中で培養した左側では塗抹の痕跡を認めるだけで全く増殖していない。図2は代表的な好気性菌である黄色ブドウ球菌の

37℃、18時間の培養後で、大腸菌と同様、3ATAの酸素環境で培養された左側では増殖は完全に抑制されている(阿多ら、1967)。菌体中でピルビン酸 pyruvic acid を酸化するピルビン酸脱炭酸酵素 pyruvate decarboxylase およびピルビン酸脱水素酵素 pyruvate dehydrogenase などの酵素活性を3ATAの高分圧酸素が阻害するためである(Wolin, et al. 1955)。細菌に対する酸素の作用は、極度の場合には別として一般的には不可逆的な殺菌ではなく増殖の抑制で、図3は酸素で増殖が抑制されていた細菌も大気圧の空気に戻せば再び増殖を始めることを示し(阿多ら、1967)、酸素の毒性は残留しない。

一方、子宮頸癌細胞に由来する HeLa 細胞に対する酸素の毒性は全く異なっている。組織培養によって検討した図4は大気圧の空気環境で単層培養 monolayer culture を行った4日目の所見で、細胞は正常の増殖を示すが、接種直後から24時間、1ATAの酸素に曝露した後、大気圧・空気に戻して培養を継続した4日目の図5では増殖は著明に抑制される。また接種直後から24時間、3ATAの酸素に曝露した後、大気圧・空気に戻した4日目の図6では全く増殖していない(Asano, 1968)。高分圧酸素が HeLa 細胞の DNA, RNA および蛋白質の生合成を阻害するため(Rueckert, et al. 1960)、細菌に対しては可逆的な増殖抑制として作用する高分圧酸素が、HeLa 細胞には不可逆的な障害を惹起して細胞を死滅させる。生物の種によって酸素の毒性には大きな差異が存在することを示す事実である。

b. 成熟性による毒性の差異

同じ生物であっても、酸素による障害には成熟性によって差異がある。例えば未熟児網膜症と通称される後部水晶体繊維増殖症retrolental fibroplasia は酸素による障害としても発生するが、満期分娩の新生児には殆ど見られず、高濃度の酸素で保育された未熟児に高頻度に発症し、未熟の程度が強いほど発症率が高い。さらに妊娠8カ月頃に完成する鼻側の網膜血管に比して、完成が2カ月ほど遅い耳側血管に高率に網膜症が発症する(市川ら、1985)。酸素の毒性が組織の成熟性によって異なることを示す事実である。

c. 催奇形性および染色体異常誘発性

催奇形性も酸素の毒性として指摘されている

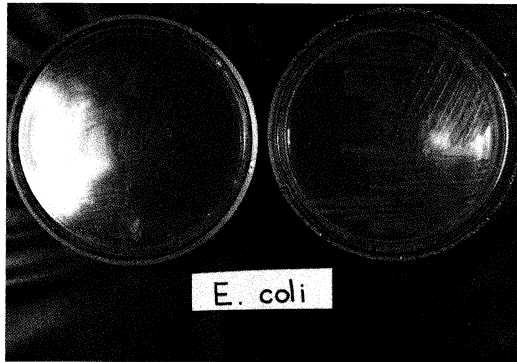


図1 大腸菌 *Escherichia coli* に対する酸素の毒性
左右とも37℃・18時間の培養後である。大気圧・空気中で培養した右側は通常の増殖を示す。3ATA・酸素中で培養した左側は塗抹の痕跡を認めるだけで増殖は完全に抑制されている。(阿多ら, 1967)

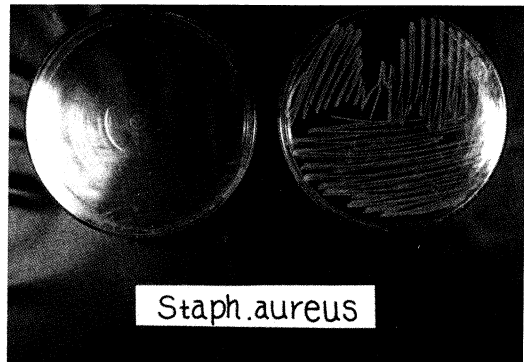


図2 黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* に対する酸素の毒性

図1と同様, 左右とも37℃・18時間後で, 大気圧・空気中で培養した右側は通常の増殖を示すが, 3ATA・酸素中で培養した左側では増殖は完全に抑制される。(阿多ら, 1967)

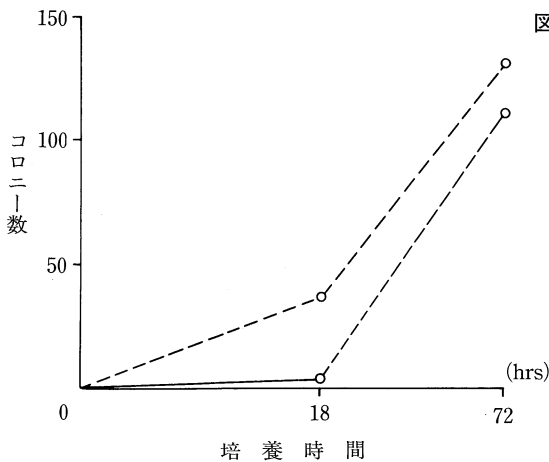


図3 大腸菌の増殖に対する高分圧酸素の影響

3ATA・酸素・37℃での18時間の培養中(実線)は増殖の完全に抑制されていた大腸菌が, 大気圧・空気・37℃の条件(破線)に移された後は通常の増殖を示し, 酸素の毒性の残留はみられない。(阿多ら, 1967)

(Ferm. 1964)。表1および表2はマウスに対する酸素の催奇形性を検討した成績(湯佐ら, 1977)である。表1は妊娠中の母体を高分圧酸素に曝露して仔の異常を検討した成績の一部で, 中段は妊娠7日目または8日目の母に2ATA, 60分の酸素曝露を1回行った場合で, 仔の死亡率はやや上昇するが, 上段の仔の自然死亡率4.9%に比して統計的な有意差はなく, 奇形も発生しない。しかし同じ1回であっても下段の2.5ATA, 120分の曝露後には, かなり高率に奇形が発生している。

表2にも仔の自然死亡率を最上段に再掲した。中段は妊娠0日から8日まで連日, 毎日1回, 合計9回, 1回60分, 高い気圧の空気に曝露した場合で2, 3, 3.5ATAのいずれの場合にも仔の出生率には差異がないが, 上段の自然死亡率に比して死亡率は異常に上昇する。しかし高い気圧曝露でも空気の場合は奇形の発生を認めないが, 高い気圧の酸素に曝露した下段では2, 3, 3.5ATAのすべての場合に出生率の著明な低下, 死亡率の異常な上昇とともに, いずれの条件においても奇

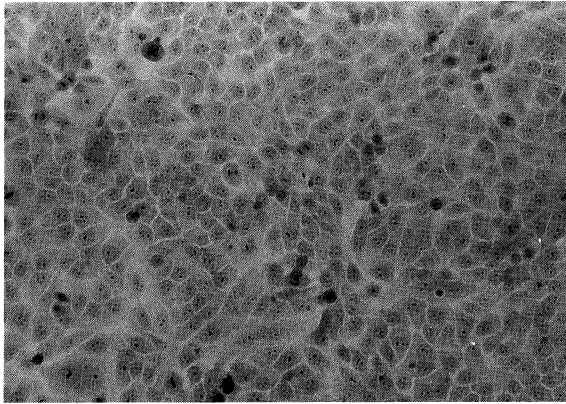


図4 単層培養されたHeLa細胞

37°C・大気圧・空气中で単層培養された96時間後のHeLa細胞のヘマトキシリン・エオジン染色 100倍の所見で通常の増殖を示す。(Asano. 1968)

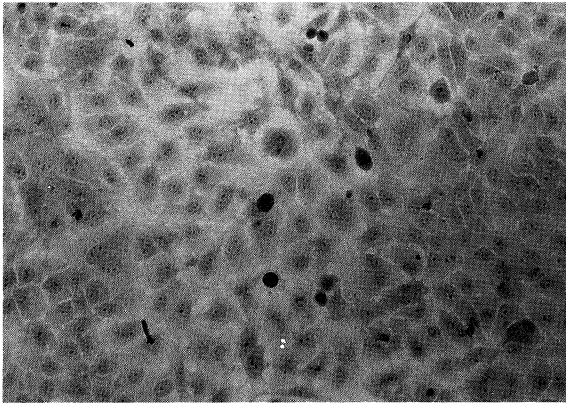


図5 HeLa細胞に対する1ATAの酸素の毒性

接種直後から24時間, 37°C・1ATA・酸素に曝露後, 37°C・大気圧・空气中に移して培養を続けた96時間後で, 増殖を認める部分もあるが図4に比して細胞が小さく, 形状は不整である。この後も培養を継続すれば増殖を続け, 酸素の影響は可逆的である。(Asano. 1968)

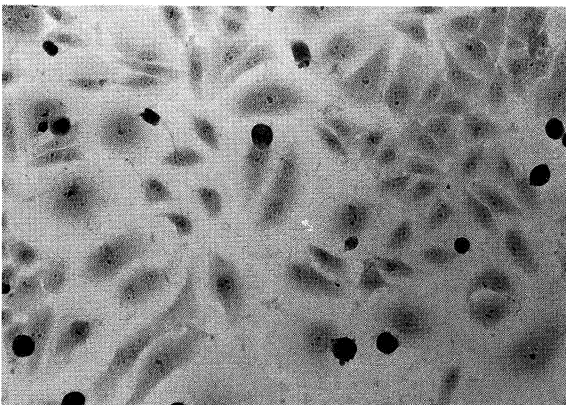


図6 HeLa細胞に対する3ATAの酸素の毒性

接種直後から24時間, 37°C・3ATA・酸素に曝露後, 37°C・大気圧・空气中に移して培養を続けた96時間後で増殖を全く認めない。顆粒形成, 膨化, 空胞化, 細胞膜破綻など細胞崩壊の所見で, 酸素の影響は非可逆的である。(Asano. 1968)

表1 高分圧酸素吸入の胎児に与える影響 (湯佐ら, 1977)

母 (ICR 系マウス・6~12週齢)				新生仔					
高分圧酸素吸入の条件				妊娠 (日齢)	実験数 (例)	死亡数 (例)	出生数 (例)	死亡数 (例)(%)	奇形数 (例)
気圧 (ATA)	吸入気	時間 (min)	回数						
1.0	空気*	—	—	—	58	0	633	31(4.9)	0
2.0	酸素	60	1	7	3	0	31	2(6.5)	0
2.0	酸素	60	1	8	4	0	49	4(8.2)	0
2.5	酸素	120	1	5	3	0	26	0(0)	1
2.5	酸素	120	1	8	4	0	42	2(4.2)	7

* : 湯佐らの1977年当時の動物飼育室におけるマウスの自然死亡率

表2 高分圧酸素吸入の胎児に与える影響 (湯佐ら, 1977)

母 (ICR 系マウス・6~12週齢)				新生仔				
高分圧酸素吸入の条件				実験数 (例)	死亡数 (例)	出生数 (例)	死亡数 (例)(%)	奇形数 (例)
気圧 (ATA)	吸入気	時間 (min)	回数*					
1.0	空気**	—	—	58	0	633	31(4.9)	0
2.0	空気	60	9	2	0	29	5(17.2)	0
3.0	空気	60	9	4	0	49	5(10.2)	0
3.5	空気	60	9	3	0	31	3(9.7)	0
2.0	酸素	60	9	7	0	58	19(32.8)	1
3.0	酸素	60	9	4	0	33	5(15.2)	3
3.5	酸素	60	9	3	0	24	4(16.7)	2

* : 妊娠0日から8日まで連日1回

** : 湯佐らの1977年当時の動物飼育室におけるマウスの自然死亡率

形が発生している。

第7回国際高気圧環境医学会議(1981)の抄録によれば、ソビエト連邦の一連の報告として、先天性または後天性心疾患による低酸素症あるいは重症妊娠中毒などのため妊娠の凡ゆる時期に高気圧酸素治療を受けた推計1200名以上の妊婦が出生した児に奇形を認めなかった(Aksenova, et al., Chaika, Korobova, et al., Molzhaninov, et al., Pobedinsky, et al., Stepanyants, et al., Sudakova, et al., Vanina, et al., Zhdanov, et al. 1981)。著者も他に救命の方法がないと考えて高気

圧酸素治療を行い、全治させた妊娠3カ月および5カ月の重症急性一酸化炭素中毒患者が治療後、正常に経過し、満期分娩の新生児にも異常を認めなかった2例を経験し、他にも類似的報告がある(Van Hoesen, et al. 1989)。

高分圧酸素だけでなく、母体の重症低酸素症が胎児の死亡率を増大させ、胎児に奇形を誘発する事実(Ingalls, et al. 1950. 1952 a. 1952 b. Werthemann, et al. 1950. Degenhardt. 1954. Robertson. 1959)も古くから知られているから、ソ連邦の報告や著者の経験は母体に対する高気圧

酸素治療が胎児の重症低酸素症発生を防止した結果、低酸素症による奇形誘発を阻止できたとは考えられるかも知れないが、これらだけをもって妊婦と胎児に対する高気圧酸素治療の安全を常に確実に保証する根拠にすることはできない。

さらに高分圧酸素は染色体異常も誘発する(湯佐ら, 1977)。マウスの成績をそのままヒトに適用はできないが、妊娠中の患者に対する高気圧酸素治療は十分に慎重であることを要し、特に妊娠初期には可能な限り他の治療法を選択すべきことを示す成績である。

2. 酸素中毒の臨床

酸素中毒の最近の研究の焦点は中毒発生の機序の解明に偏り、その予防あるいは臨床的な病態および治療について論ぜられることはむしろ少ない。しかし高分圧酸素吸入の不可避の結果としての酸素中毒、とくに呼吸器系酸素中毒および中枢神経系酸素中毒は高気圧酸素治療の危険の中でも最も重要な問題と考えられるので、これらに関する臨床の基本事項とともに、循環器系および内分泌系への影響などを要約する。

a. 呼吸器系酸素中毒

1) 発症の機序

気管および気管支の粘膜は酸素投与時、凡ゆる組織の中で最も高い分圧の酸素に曝露されるため、発症の第一の機序は酸素による気道粘膜の化学的障害である。この障害は酸素吸入の開始とともに始まり、一定時間の無症状期を経た後、気道の刺激症状から滲出性炎症症状へと進展して細小気管支を閉塞する。本質的には酸素による粘膜の細胞呼吸障害であるが臨床的には炎症に類似し、肺胞上皮および肺毛細管内皮などにも波及する。

第二の機序は酸素吸入によって肺胞気が酸素で置換される物理現象に由来する。酸素による化学的障害のため細小気管支に狭窄または閉塞の発生した肺胞では、大部分が酸素で占められて窒素など不活性ガスの殆ど残留していない肺胞気は血液に急速に摂取されて無気肺を発生し、当初は散在性であるが、次第に広範囲に拡大する。

これら二つの機序の複合によって呼吸器系酸素中毒は成立する(Lambertsen, 1966)。

2) 臨床症状

病的には急性化学的中毒期、急性滲出期および亜急性増殖期に区分され(Lambertsen, 1978)、

これに酸素吸入中止後の癥痕治癒過程を繊維化期として追加する見解もある(太田, 1986)。これに対応して、次項に後記する無症状期に続く初期の自覚症状は気道粘膜の充血と浮腫などによる咳嗽、胸骨部の不快感、胸痛、吸気時に著明な気道の灼熱感などで、気道粘膜の滲出の増加に伴って気管支炎または気管支肺炎様症状に移行する。この時期には散在性細小気管支閉塞と、これに伴う無気肺が出現し始める。酸素投与によって肺胞気の酸素分圧が異常に上昇しているため、症状出現後も初期には動脈血酸素量は生理値を超えて高値に維持されるが、この時期、すでに二酸化炭素の蓄積とアシドーシスが出現する。図7上段は2ATAの酸素吸入時の自覚症状の増悪の、下段は肺活量の減少の時間経過(Clark, et al. 1971)で、自覚症状と他覚的所見の相互関係が明瞭に示されている。

症状出現後も酸素吸入を継続すれば、拡大した無気肺と、増加した滲出液による気道内の泡沫形成が肺換気障害を増悪させ、肺胞壁の浮腫が拡散障害を助長する。また無気肺の拡大は呼吸面積の減少と静脈血混合を増加し、これらが相加して動脈血酸素量の減少と二酸化炭素の蓄積を急速に進展させ、最終的には極度の低酸素症とアシドーシスによって死亡する(Lambertsen, 1966)。

3) 酸素分圧、曝露時間と無症状期

図8はWelchら(1963)が作成し、Lambertsen(1966)が修正した曲線で、縦軸は酸素分圧、横軸は時間で、縦横両軸と曲線に囲まれた範囲が呼吸器系酸素中毒の無症状期である。この曲線は多数の研究者の成績に基づいて作成され、その中には250mmHg前後(約1/3ATA)の環境気圧の30日間の酸素吸入後にも肺に異常を認めなかった初期の有人宇宙船飛行計画の基礎実験の成績(Welch, et al. 1961. Morgan, et al. 1961. Hendler, 1963)から、大気圧(760mmHg)でも24時間の酸素吸入で肺、鼻咽頭、眼球結膜などに著明な刺激症状が現れ、より長時間の吸入では重症の気管支肺炎に移行した臨床的観察(Comroe, et al. 1945)などまで、実験条件は一定ではないが約20年間の多数の報告が含まれている。

曲線は左端で最も高く、右に移行するにしたがって低下する。吸入気の酸素分圧が高ければ短時間で症状が出現し、酸素分圧が低ければ無症状期

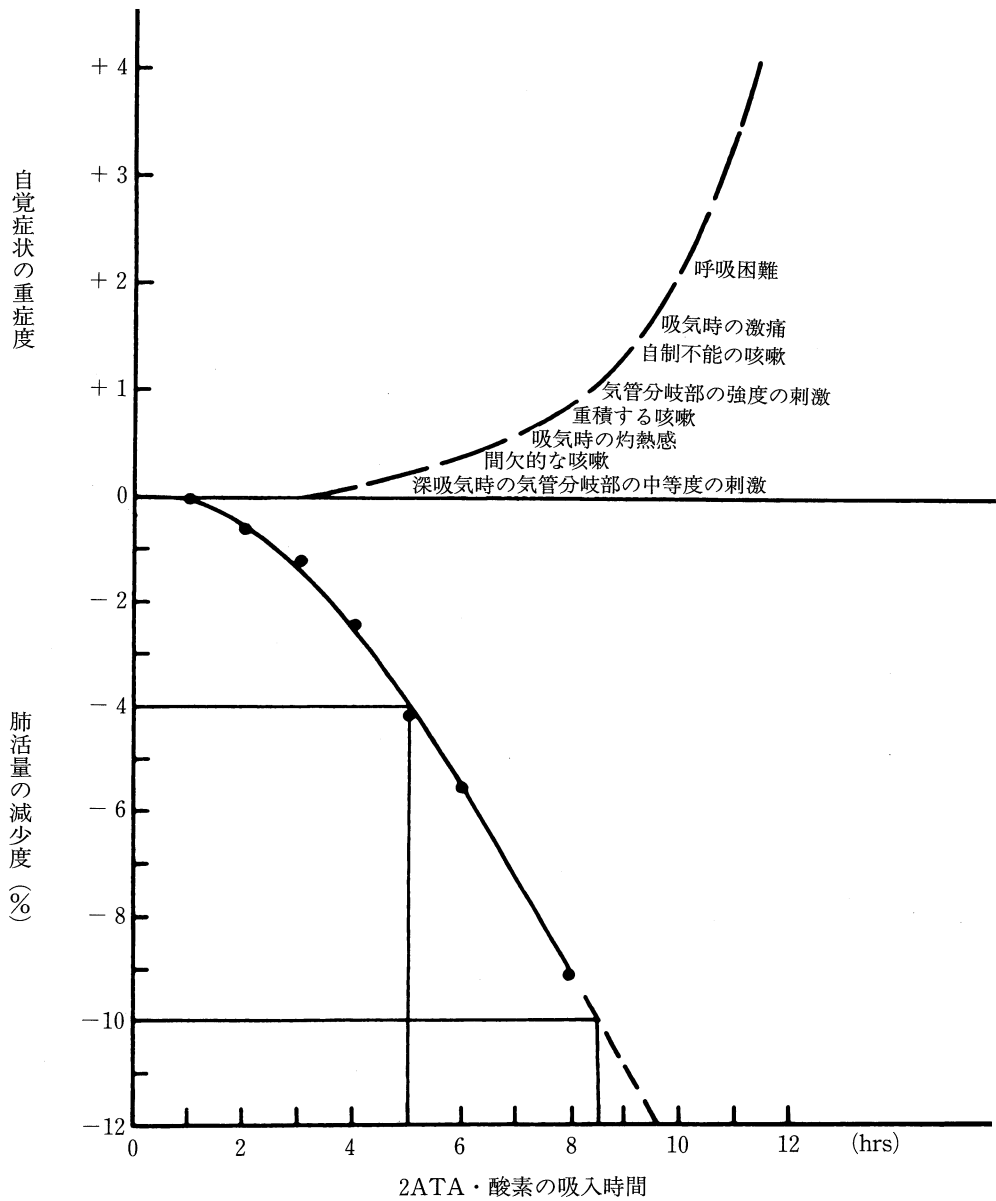


図7 呼吸器系酸素中毒の自覚症状の進展と肺活量の減少

2ATAの酸素吸入を継続した場合の健常成人の自覚症状の進展と、肺活量の減少度の関係が示される。約5時間後に深吸気時の胸骨深部(気管分岐部)の刺激感として初発する自覚症状(上段)は、9時間後には重積する咳嗽、10時間後には呼吸困難に進展する。肺活量(下段)は5時間後に4%、6時間後には5.5%、8.5時間後には10%の減少を示し、肺活量は可逆的病変に止まっている間の呼吸器系酸素中毒の進行を反映すると述べている。(Clark, et al. 1971)

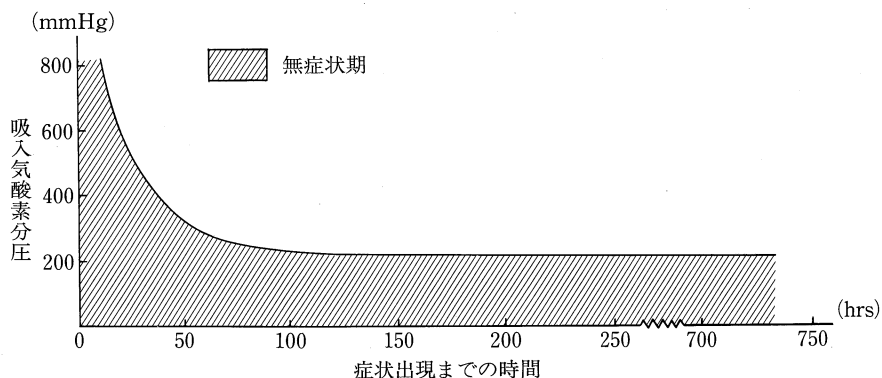


図8 呼吸器系酸素中毒の無症状期

縦軸、横軸と曲線に囲まれた斜線の部分が無症状期である。曲線の基礎資料として使用された多数の報告は、それぞれ被検者数も、酸素吸入中止の示標とされた症状も異なり、酸素吸入中止の時間も症状を認めた最短時間から平均時間まで含まれて基準は一定ではないが、呼吸器系酸素中毒の無症状期を示す曲線として広く引用されている。(Lambertsen. 1966)

は延長するが、右端でも曲線と横軸は並行にはならない。低い分圧の酸素であっても中毒症状は徐々に進行し、この曲線は生後約120年(約105万時間後)には横軸と交叉してヒトの自然寿命を決定するという仮説が提起されている(太田, 1994)。この仮説は大気圧の空気に含有される酸素も無害ではなく、その毒性が120年後にはヒトを死亡させることを意味する。

治療圧力2~2.8ATA, 治療時間60分程度の通常の高気圧酸素治療では、呼吸器系の障害は無症状期の範囲内に止まるから臨床症状が出現することはない。しかし呼吸しなければ生存できない大気圧の空気に含有される酸素がヒトの寿命を決定すると指摘した仮説は、大気圧の空気に比して遙かに高分圧の酸素吸入を患者に強制する高気圧酸素治療は必要最小限度に止め、不必要な患者には絶対に行ってはならないことを示すものである。

b. 中枢神経系酸素中毒

1) 発症の機序

他の組織細胞におけると同様、中枢神経系酸素中毒も本質的には酸素による中枢神経系ニューロンの代謝障害である。後記するように最も特徴的な初期症状は全身痙攣で、経験的には3ATA以上の高分圧酸素吸入によって必発する。図9は史

上初めて中枢神経系酸素中毒の存在を指摘したBert (1878)の著書に掲載されたイヌの強直性痙攣の状況である。

ニューロンの代謝は電気刺激の発生など生物物理機能と密接に関与しているので、局所的筋攣縮などの前駆症状および初期症状としての全身痙攣は、ともに神経細胞の電気的活性の共調失調による機能障害と考えられ、事実、吸入気の酸素分圧を低下させれば消失するが、症状発生後も酸素投与を継続すれば中枢神経系の病変は器質的障害に進行する(Lambertsen. 1966)。

2) 臨床症状

症状の進行にしたがって無症状期, 前駆症状期, 痙攣期と鎮静期に区分される。

中枢神経系酸素中毒の無症状期は、in vitroで脳細胞の酵素系を阻害して代謝に変動を惹起する時間(Dickens. 1946)に比して著しく短く、呼吸器系酸素中毒の場合に比しても遙かに短い(図10, 11)。また同時に図10は大きな個体差の存在を、図11は同一個体における大きな日差の存在を示している(Donald. 1947)。呼吸器系酸素中毒にはみられない大きな個体差および日差が中枢神経系酸素中毒に存在する理由は、中枢神経系の無症状期の長短を決定する因子が神経細胞レベルの酸素分圧だけでなく、

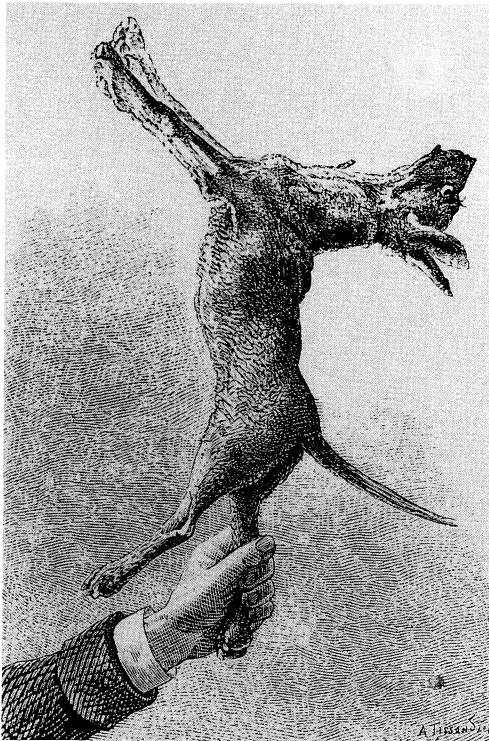


図9 中枢神経系酸素中毒の強直性痙攣

65%の酸素を含有する10ATAの気体で過剰に酸素加した他のイヌの血液を静脈内に注入して中枢神経系酸素中毒を作成した。強直性痙攣の間は片肢だけでイヌを持ち上げることができ、まるで一片の木板のようだと Bert は説明している。(Bert. 1878)

細胞内の酵素活性およびニューロンの電気的興奮性に対する酸素の化学的作用なども関与するためである (Donald. 1947)。

前駆症状期は数分から1時間程度まで続く場合もあって (Lambertsen. 1966) 一定しないが、眼瞼、口唇周囲、前額部などに局所的な筋攣縮を認め、ときには手掌筋や手指筋の攣縮、横隔膜攣縮による呼吸運動の共調不全などもみられる。時間の経過とともに攣縮は次第に増強するが、この時期には意識障害はない。

痙攣期は2相に区分され、先ず第1相として癲癇の大発作に酷似した強直性の全身痙攣が突発する。最初の約10秒間は項筋の強直によって頭部が上後方に偏位して下顎が落ち込み、両顎は離開す

る。約30秒後には第2相として頭頸部、軀幹および四肢筋にとくに著明な間代性痙攣に移行し、徐々に減衰して約1分後に消失する。痙攣期を通じて意識喪失と呼吸停止が継続し、喉頭痙攣も加わって高度の肺換気障害を呈するが、酸素中毒による痙攣の特徴として異常に高い酸素分圧の肺胞気による無呼吸酸素加のため、癲癇の痙攣時に比して動脈血酸素分圧は高値に維持される。

痙攣消失とともに鎮静期に移行する。呼吸運動の共調も回復して規則的な呼吸が再開するが、劇烈な痙攣と呼吸停止によって蓄積した二酸化炭素排出のため呼吸促進が著明となり、気道内分泌も増加する。意識は稀には突然、清明に回復する場合もあるが、多くは痙攣停止後3分前後までに徐々に回復し始め、頭痛、悪心、筋疲労などを訴え、完全な正常化までには10～30分程度を要する。鎮静期に入っても酸素吸入を中断しなければ痙攣が再発し、中枢神経系の障害は不可逆性の器質的病変に進行する。

3) 高気圧酸素治療と中枢神経系酸素中毒

中枢神経系中毒が3ATA以上の高分圧酸素吸入によって必発することは前記したが、この経験的事実は3ATAを超えない高分圧酸素吸入が常に安全であることを意味しない。水深50ft(約2.5ATA)で運動を負荷した場合は69分後までに全例が、また運動を負荷しなかった場合も120分後までに73%が中枢神経症状を呈し(図12)、水深40ft(約2.2ATA)でも90分までに運動負荷の場合は90%以上、運動を負荷しない場合にも35%に中枢神経症状を認めた潜水中の酸素吸入実験 (Donald. 1947) の成績(図13)は極めて重要である。図12も図13も潜水実験の成績で、そのまま高気圧酸素治療に適用はできないとしても、2ATAであっても60分を超える酸素吸入には中枢神経系中毒発症の危険性が常に存在し、広く行われている2.8ATAの高気圧酸素治療も決して安全ではないことを明示している。

著者の26年間、約9万3千件の治療経験でも昭和46年と47年に3.5ATAの、昭和50年には3ATAの治療中、中枢神経系中毒と考えられる3例を経験した。すべて第2種(大型)装置による治療中で、直ちに酸素吸入を中断するなど装置内の職員が応急に対処でき、後遺症を認めなかったが、いずれも前駆症状を発見できなかった。この反省か

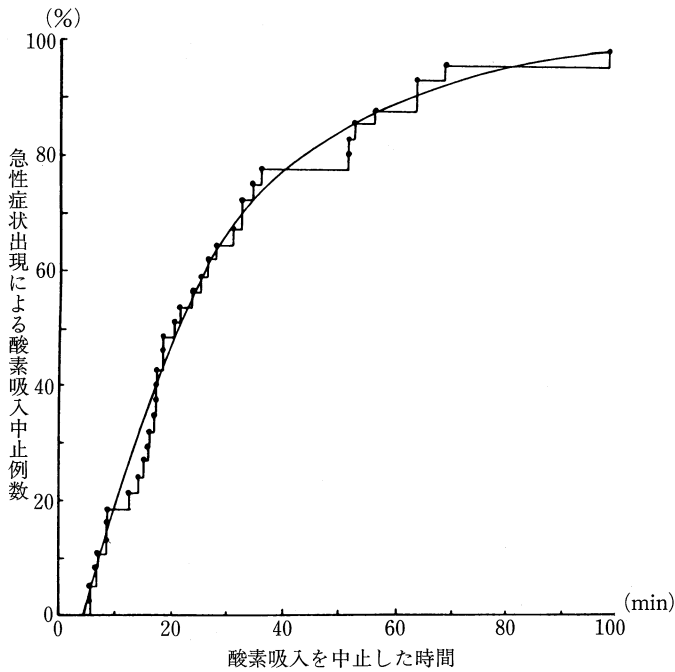


図10 中枢神経系酸素中毒の無症状期の個体差

90ft. (3.73ATA), 65°F (18.3°C)の圧縮空気環境で酸素吸入を継続した健常成人の被検者36名について、急性中毒症状出現のため酸素吸入を中止した時間が示される。最短の被検者(左下端)は酸素吸入6分後に症状を認めたが、最長の被検者(右上端)は96分後に酸素吸入を中止した。大きな個体差の存在が示される。運動負荷は行われていない。(Donald. 1947)

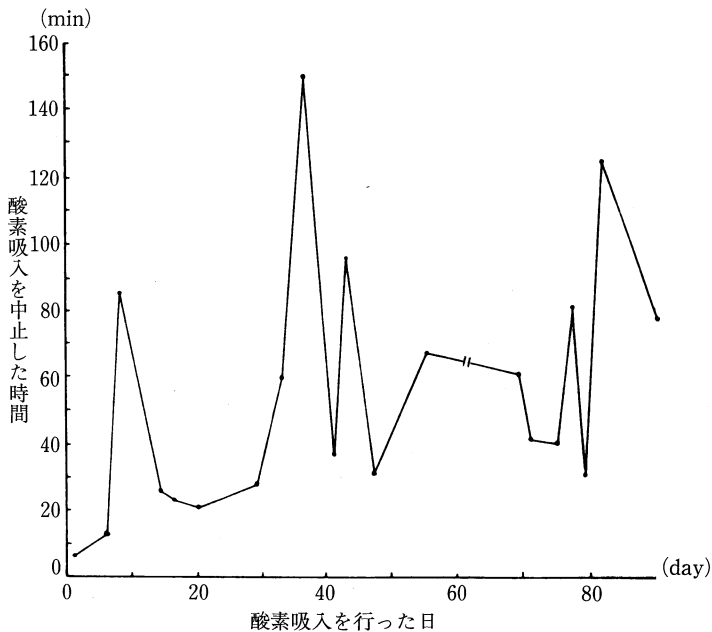


図11 中枢神経系酸素中毒の無症状期の日差

海水深度70ft. (3.12ATA), 水温65°F (18.3°C)で90日間に20回の酸素吸入を行った同一の健常成人の被検者について、急性中毒症状出現のため酸素吸入を中止した時間が示される。最短の場合は酸素吸入7分後に症状を認めたが、最長の場合は148分後に酸素吸入を中止した。同一人においても大きな日差の存在が示される。運動負荷は行われていない。(Donald. 1947)

ら、その後は更に嚴重な監視に努めるとともに酸素投与法にも改善を加えた結果、以後20年は中枢神経系中毒は発生していない。しかし著者の経験

も、頻度は低いにせよ高気圧酸素治療には中枢神経系中毒発症の危険が常に随伴することを教えるものである。

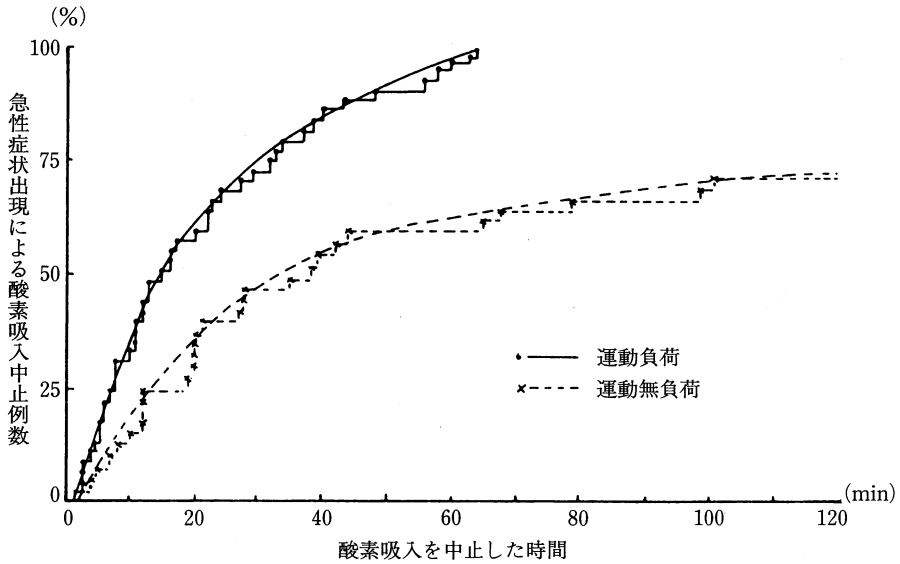


図12 運動負荷と中枢神経系酸素中毒の無症状期の長短

海水深度50ft. (2.52ATA), 水温65°F (18.3°C)で酸素吸入を継続した健常成人の被検者延87名を運動負荷群46名と運動無負荷群41名に区分し, 急性中毒症状出現のため酸素吸入を中止した時間が比較された。運動負荷群(実線)では69分までに全例が, 運動無負荷群でも120分までに30名(73%)が酸素吸入中止を必要とした。(Donald. 1947)

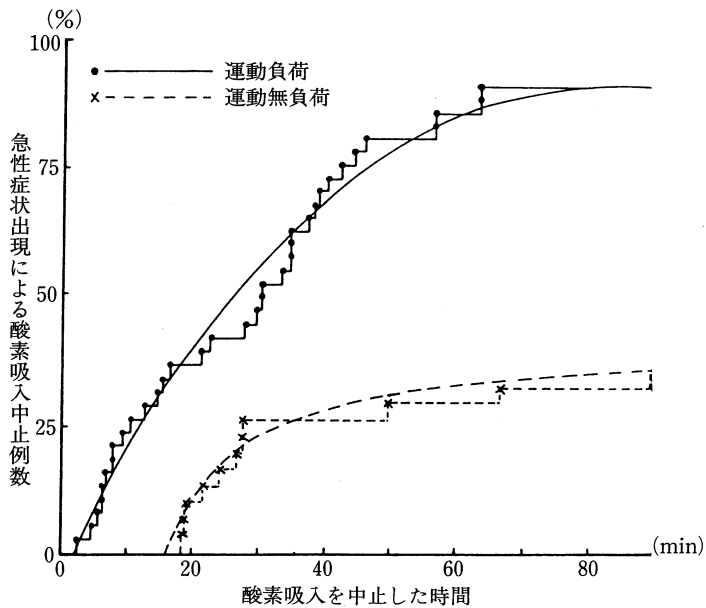


図13 運動負荷と中枢神経系酸素中毒の無症状期の長短

海水深度40ft. (2.21ATA), 水温65°F (18.3°C)で酸素吸入を継続した健常成人の被検者延70名を運動負荷群39名と運動無負荷群31名に区分し, 急性中毒症状出現のため酸素吸入を中止した時間が比較された。運動負荷群(実線)では90分までに35例(90%)が, 運動無負荷群でも90分までに11名(35%)が酸素吸入中止を必要とした。(Donald. 1947)

また中枢神経抑制剤または神経筋接合部遮断剤は酸素中毒による痙攣を完全に抑制するが、これらは症状としての痙攣を抑制するだけで、神経細胞に対する酸素の毒性を緩和または防止することはできない。チオペンタール投与またはメトキシフルレンと塩化スキサメトニウムの併用後、3860 mmHg(約5ATA)・60分の酸素吸入中、中枢神経症状を全く呈しなかったイヌが、減圧後に弛緩性麻痺または痙攣麻痺に陥った実験成績 (Gutsche, et al. 1966) は、酸素吸入を中断しなければ、薬剤によって痙攣が抑制されている間も高分圧酸素による神経細胞の障害は進行を続けることを示す点で重要である。

4) 第1種装置における中枢神経系酸素中毒

第1種(小型)装置で酸素加圧中に中枢神経系中毒が発生すれば、対応は極めて困難である。劇的な痙攣に驚愕の余り急速、減圧を開始すれば装置内圧は低下するが、呼吸停止と喉頭痙攣などによって肺胞内圧は低下しない。その結果、肺胞内圧と装置内圧の較差は異常に拡大し、肺破裂による気胸が緊張気胸に進行して急性心肺不全に陥るか、または肺静脈損傷による重症空気塞栓を発生する。勿論、両者が合併する場合も存在して極めて危険である。痙攣が消失して呼吸が回復するまでは減圧は絶対に行ってはならない。

しかし前記したように癲癇の大発作とは異なっており、中枢神経系酸素中毒の痙攣では無呼吸酸素加によって動脈血酸素分圧が高値に維持されている。もし減圧しなければ呼吸回復とともに患者は装置内の高分圧酸素を吸入しなければならず、動脈血酸素分圧は再び急速に上昇し、短時間で中毒閾値を超えて痙攣が再発する。これを反復すれば中枢神経系の障害は不可逆性に進行する。

酸素加圧方式の第1種装置の場合、構造の改良によって中枢神経系酸素中毒に対応するためには、治療圧力を一定に維持したまま1分以内に装置内の酸素分圧を200mmHg程度に低下させる緊急空気置換系を設備するほかないが、そのためには克服しなければならない技術的課題が余りにも多く、早急な実現は容易ではない。しかも痙攣による舌咬傷その他の不測の外傷を防護する方法は全くない。

換言すれば現在、酸素加圧方式の第1種装置で発生した中枢神経系中毒に安全に対処する方法は

全くない。したがって第1種装置による治療は中枢神経系中毒を完全に予防して行わなければならない。そのためには酸素加圧方式の第1種装置の常用治療圧力は2ATAに止め、理由の如何を問わず2.8ATAを超える治療圧力は絶対には選択してはならない。治療時間も60分程度に止め、また治療中は文字通り一瞬も患者から目を離さない厳重な監視を絶対に怠らず、もし前駆症状を発見すれば直ちに減圧を開始するほかに対策はない。

c. 循環器系への影響

高分圧酸素吸入が循環器系に影響を与えることは古くから知られていた。本項では高気圧酸素治療に関連する問題を要約する。

1) 心臓への影響

高分圧酸素吸入は分時心拍数および分時心拍出量を減少させる。測定法は異なるが分時心拍出量の減少は大気圧の酸素吸入では約11% (Daly, et al. 1962), 3ATAでは12~14% (Kuhn, et al. 1965, Whalen, et al. 1965), 4ATAでは20~25% (Hahnloser, et al. 1966) などと報告され、これらは共通して1回拍出量に有意の変化を認めていない。

またいずれの報告も高分圧酸素吸入が動脈圧および静脈圧に影響を与えず、したがって体血管抵抗の増大を指摘している。これは高気圧酸素治療の立場から極めて重要である。酸素の血管平滑筋への直接作用が体血管抵抗の増大に関与するか否かは解明されていない。

2) 脳血流量への影響

高分圧酸素吸入による脳血流量の減少率は心拍出量の減少率に比して更に大きく、2ATAで21% (Jacobson, et al. 1963, 大田ら. 1985), 3ATAでは25% (Lambertsen, et al. 1953) の減少が報告されている。表3にはTindallら(1966)のヒヒの脳血流量(内頸動脈流量)の高分圧酸素吸入による減少を示したが、この報告も動脈圧には殆ど変化を認めず、高分圧酸素吸入が脳血管抵抗を増大した結果として脳血流量を著明に減少させることは明らかである。

高気圧酸素治療が急性期の脳梗塞に対して有効とする見解は、酸素分圧の異常に高い動脈血による酸素供給量の増加と、脳血管抵抗の増大による脳浮腫の早期の改善の両機序が不可逆性病変に陥る範囲を最小限に局限することに根拠を求めている

表3 高分圧酸素吸入による脳血流量の変動* (Tindall, et al. 1966)

環境気圧	大気圧 (1 ATA)		30psig (3.04 ATA)		
	吸入気		空気	90% O ₂ **	
吸入時間 (min)	5	5	5	5	10
内頸動脈流量 (ml/min)	66±14	60±13	62±13	54±12	51±11
平均動脈圧 (mmHg)	123±13	120±11	122±12	119±14	116±11
動脈血 Po ₂ (mmHg)	102±12	427±79	402±68	1584±250	1562±236
動脈血 Pco ₂ (mmHg)	37±4	33±3	38±5	35±7	35±7
静脈血 pH	7.46	7.48	7.48	7.50	7.49

*実験動物：ヒヒ。10頭の平均値。ただし動脈血 pH は平均値だけを記した。

**90% O₂：酸素90%と窒素10%の混合気体。

るが、それらの見解の根拠には客観性を欠くものが多い。これに対して高気圧酸素治療の効果は可逆性を有する急性期の脳虚血、脳浮腫または頭蓋内圧亢進症例に限られ、しかも効果は一過性で病状の進行を阻止できず、また予後の改善に有効か否かは疑問と結論した134例の詳細な分析(大田ら, 1985)は、急性期脳血管障害に対する高気圧酸素治療の限界を明示した点で、とくに今日のわが国の急性期脳梗塞治療に対して重要な問題を提起している。

また慢性期脳梗塞の場合、不可逆性病変に陥った脳の組織は、酸素によっても、高気圧酸素治療によっても再生されない。高気圧酸素治療は梗塞に陥っていない部分の脳血流量をさらに減少させるに過ぎない。合理的に設定された対照群と比較して、高気圧酸素治療が慢性期の脳梗塞に有効であることを科学的に証明した報告は現在まで存在しない。仮に対症療法によっても得られたかもしれない程度の多少の改善が臨床症状に見られたとしても、それだけを根拠として高気圧酸素治療が慢性期脳梗塞に有効と結論することはできない。障害脳においては過剰な酸素供給に対する防御機構の破綻も推測(大田ら, 1985)されているから、科学的根拠を欠如したまま漫然と慢性期脳梗塞に高気圧酸素治療を繰り返すことは無効であるばかりか有害で、多くの場合に危険でさえある。

3) 末梢動脈血流量への影響

高分圧酸素は末梢血管抵抗も増大させ、末梢動脈血流量も減少させるが、バージャー病あるいは

閉塞性動脈硬化症など四肢慢性動脈閉塞疾患は高気圧酸素治療の適応である。高分圧酸素吸入は低酸素症に陥っている部位の血管抵抗を増大しない(Kawamura, et al. 1976)。また閉塞後に増生した側副血行路の血管抵抗も恐らく増大せず、これを通じて供給される酸素分圧の異常に高い動脈血が局所低酸素症を改善する機序によると考えられ、手術治療の無効な難治性潰瘍にも屢々著効を奏する(榊原, 1967)。しかし類似の難治性潰瘍を呈する疾患ではあるが四肢末端の小動脈の収縮を原因とするレーノー病は禁忌で、高分圧酸素吸入による末梢血管抵抗の増大が阻血を増強して症状を悪化させる。網状鬱血紅斑 livedo reticularis の難治性潰瘍も疼痛の増強と症状の悪化のため治療を中断しなければならなかった(行成ら, 1991)。厳密な鑑別診断が必要とされる理由である。

d. 内分泌系への影響

高分圧酸素吸入は脳下垂体と甲状腺を肥大させ(Edstöm, et al. 1962)、副腎も肥大させる(Bea. 1951)。脳下垂体切除(Bea. 1952 a)、甲状腺機能抑制(Grossman, et al. 1949)および副腎摘除(Gerschman, et al. 1954)は、それぞれ酸素の毒性を減弱する。また脳下垂体切除は向甲状腺ホルモンを消失させて甲状腺分泌と高分圧酸素による副腎皮質機能亢進の両者を抑制するため間接的にも酸素の毒性を減弱する(Bea. 1952 b)。甲状腺の機能亢進、乾燥甲状腺末または甲状腺ホルモンの一種チロキシンの投与によって酸素の毒性は増強される(Smith, et al. 1960)。コーチゾン、副

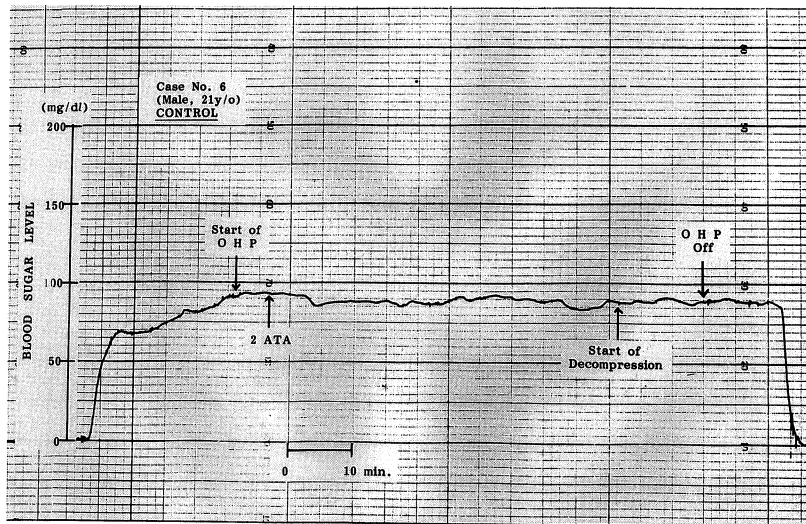


図14 高気圧酸素吸入と血糖値（健常成人）

ブドウ糖酸化酵素固定化酵素電極法による血糖値連続測定装置（日機装 SMG 11A 型）によって測定した健常成人（21歳・男性）の血糖値の経過。大気圧から加圧して約5分後に2ATAに達し、60分間の一定圧保持後、約10分の減圧によって大気圧に復帰するまで全経過を通じて酸素吸入を継続したが、血糖値は90～80mg/dlに安定して変動を示さない。血糖値はGlucose/BUN/Creatinine analyser（IL社919）によって経時的に数点で測定し、連続測定値の傾向と一致することが確認された。（高橋ら、1985）

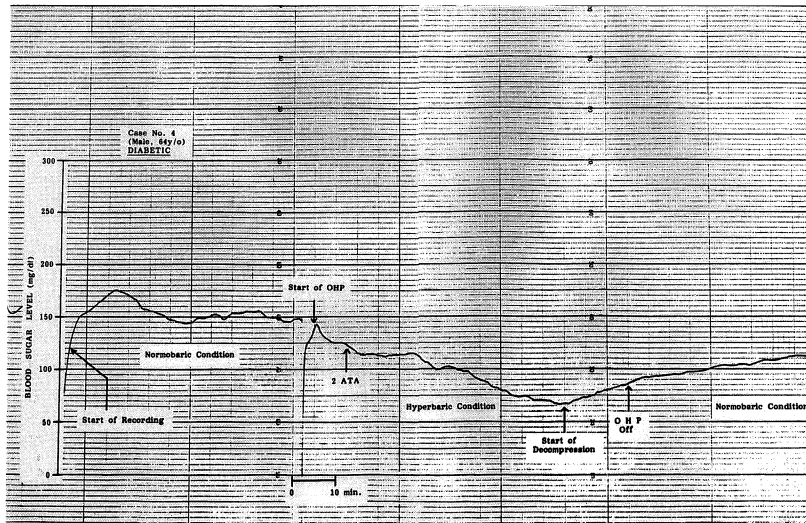


図15 高気圧酸素吸入と血糖値（糖尿病症例）

図14と同じ方法で測定した糖尿病患者（64歳・男性）の血糖値の経過。150mg/dl前後の血糖値は加圧開始とともに下降し始め、約5分後、2ATAに到達時には125mg/dlに下降、一定圧保持の間も下降を続けて60分後には70mg/dlに半減する。減圧開始とともに血糖値は上昇し始めるが、大気圧復帰時には90mg/dl、40分後にも120mg/dl程度に止まり加圧前値には復していない。（高橋ら、1985）

腎皮質抽出物質またはアドレナリン投与も酸素の毒性を増強する (Gerschman, et al. 1954)。

e. 糖尿病患者の血糖に与える影響

高分圧酸素吸入が糖尿病に有効とする報告は古くからみられた (Cunningham. 1927) が，科学的根拠を欠如していたため，当時は全く顧みられなかった。しかし社会環境の変化に伴って糖尿病を基礎疾患とする高気圧酸素治療の適応が増加している現在，糖尿病に対する高分圧酸素吸入の影響の解明は臨床的に極めて重要になっている。

糖尿病を基礎疾患とする適応が増加し始めた1979年，著者の自験例中，2ATA・75分ないし3ATA・90分の通常の高気圧酸素治療の終了の前後に，糖尿病を合併している患者に限って低血糖症状を示す頻度が著しく高い現象に気付いた。従来は指摘されていなかった現象であるが，低血糖ショックに陥った症例も経験したので，人工臍島に使用されていた血糖値連続測定装置を高気圧環境で使用できるよう改造して，高分圧酸素吸入が血糖値に与える影響を検討した。

その結果，高分圧酸素吸入は正常人の血糖値には全く影響を与えないが(図14)，糖尿病を合併した症例では，高気圧酸素治療開始とともに血糖値は下降し始め，治療圧力に到達してからも降下を続ける。減圧の開始とともに血糖値は上昇し始めるが，その上昇は緩徐で，大気圧に復帰した治療終了時には治療前値にまでは復帰せず(図15)，また血糖調節の不十分な症例ほど血糖値が顕著に低下する事実を初めて確認した(高橋ら，1985)。さらに高気圧酸素治療を行った翌日以降の数日間，重ねて高気圧酸素治療を反復しなかった症例においてもインシュリン必要量の減少する場合が多いことも経験した。最近，この現象は海外でも注目され始めたが，糖尿病を基礎疾患とする適応が増えつつある現在，とくに第1種装置による高気圧酸素治療の安全管理のために極めて重要な事実である。

B. 環境気圧の変動による障害

安定した大気圧環境に馴化した生体にとって，環境気圧の変動は重篤な障害を発生する原因になり得る。高気圧酸素治療においては気圧の変動は不可避で，これを原因とする高気圧酸素治療の危険としては，いわゆる気圧外傷 barotrauma と呼

吸気の密度の変化が惹起する障害の両者が最も重要である。

1. 気圧外傷

環境気圧が変動すれば生体内の気体の体積も変化する。気泡の直径は大気圧時に比して4ATAでは63%に圧縮される(図16)。この現象によって惹起される気圧外傷は高気圧酸素治療に伴伴する障害の中で頻度が最も高い。

a. 鼓膜，中耳および副鼻腔の気圧外傷

耳管の狭窄または閉塞によって中耳腔と外界の均圧が障害されている場合は装置内圧の昇降中，多くは加圧時に著明な耳痛を生じ，稀には鼓膜を損傷する。また高気圧酸素治療の反復によって鼓室の滲出液貯留または鼓室血腫を発生する場合もある。

表4は名古屋大学の症例中，専門医に管理された耳鼻科疾患898例の中耳気圧外傷の集計である(柳田，1994)。高気圧酸素治療前，すでに鼓膜に穿孔を認めた59耳を除く1737耳のうち片側181耳(181例)，両側396耳(198例)，計577耳に障害が発生した。うち309耳(53%)は自覚症状だけで他覚所見を欠き，片側37耳，両側42耳，計79耳に鼓室血腫，滲出液貯留などのため鼓膜穿孔または切開，チューブ留置を要したが，他は対症療法を施行した。大多数は障害発生後も高気圧酸素治療を継続したが，終了時までには570耳(99%)の障害を治癒ないし軽快させることができ，内耳障害は認めなかった(柳田，1994)。

鼓膜および中耳の気圧外傷の予防法としては治療開始前に必ず通気を行って耳管の開通を確認し，狭窄または閉塞が存在すれば拡張を図るとともに，舌根部を軟口蓋に密着させて耳管咽頭口に接する口蓋帆張筋と口蓋帆挙筋を運動させ，耳管を緩徐に開くフレンツェル法 Frenzel maneuver または唾液などの嚥下によって耳管を開放する自己通気法，いわゆる“耳抜き”を会得させることが必要である。耳管の自己通気法として広く行われてきたヴァルサルヴァ法 Valsalva maneuver は鼻と口を閉じて強く怒噴させて耳管を一挙に開放するため，中耳腔圧の急激な上昇による正円窓損傷の危険が指摘されている。鼻炎，副鼻腔炎などの鼻閉に対しては硝酸ナファゾリン(プリピナ®，武田)あるいは塩酸オキシメタゾリン(ナシペン®，中外)など局所血管収縮薬0.05%液の点鼻の有効

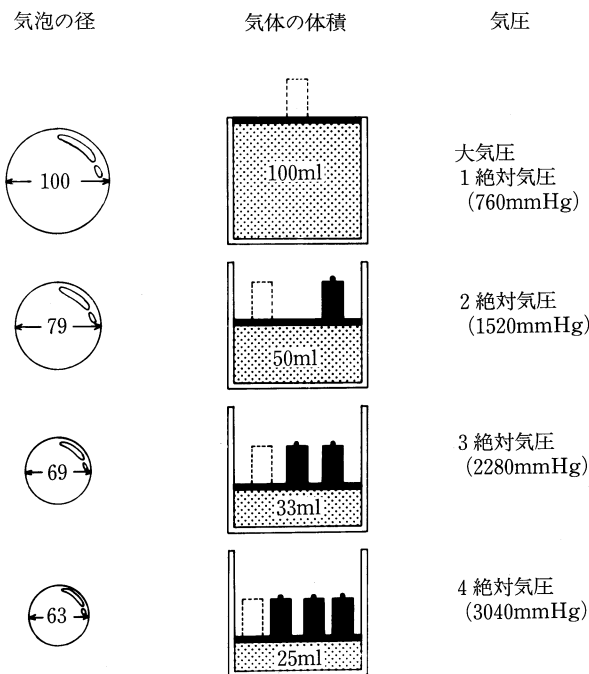


図16 気泡の体積と径に与える環境気圧の影響

環境気圧の上昇に逆比例して気体の体積は圧縮され、2ATA では1/2に、3ATA では1/3に、4ATA では1/4に圧縮されるが、気泡の径はそれぞれ約80%、70%、60%に圧縮される。

表4 中耳気圧外傷の障害度と頻度 (柳田, 1994)

障害度	症状と所見	耳数 (%)
0 度	自覚症状だけで他覚所見なし	309 (53)
I 度	鼓膜の充血	109 (19)
II 度	鼓膜に充血と軽度の出血	16 (3)
III 度	鼓膜の高度の出血と液貯留	127 (22)
IV 度	鼓室血腫	16 (3)
V 度	鼓膜穿孔	0 (0)
		577 (100)

対象耳：突発性難聴771例，特発性その他の感音難聴59例，その他68例，計898例の1796耳のうち，治療前，すでに鼓膜穿孔を認めた耳を除く1737耳で片側181耳(181例)，両側396耳(198例)である。

な場合が多い。意識のない患者には予防的に鼓膜穿孔または切開を要する場合もある。

開口部の閉塞した副鼻腔も加圧中には激痛を発

生し，上顎洞であれば顔面の，前頭洞であれば眼球ないし眼窩の疼痛として自覚される。耳鼻科的処置を必要とする場合がある。

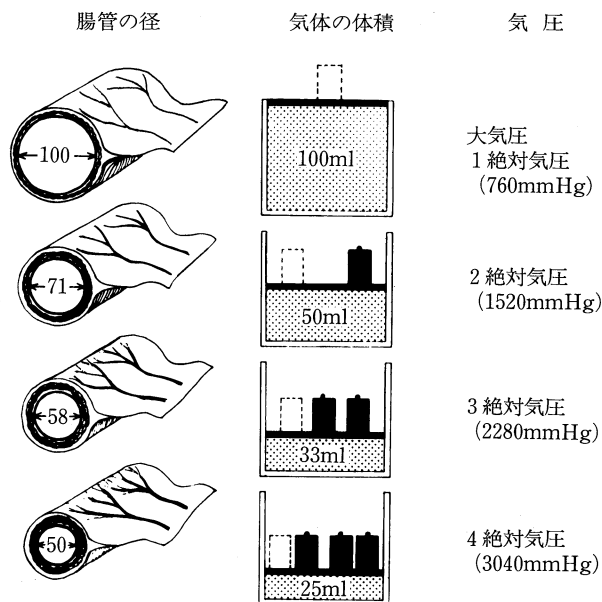


図17 ガスが充満した消化管の径に与える環境気圧の影響

環境気圧の上昇に逆比例して気体の体積は圧縮され、2ATA では1/2に、3ATA では1/3に、4ATA では1/4に圧縮されるが、ガスが充満した消化管の径はそれぞれ約70%、60%、50%に圧縮される。

歯科領域では不完全な充填のため空隙を残した齲歯の、とくに加圧時の疼痛も同様の機序によって発生するが、齲歯の完全な再治療のほかに対策はない。

b. 肺の気圧外傷

4ATA から大気圧まで減圧すれば気泡の直径は約1.6倍に膨張する(図16)。この現象が呼吸器の気圧外傷を惹起する原因になる。

例えばブラやプレブは細気管支に存在する狭窄の逆止弁機序 check-valve mechanism のため拡大した肺胞が咳嗽や怒噴時に隣接肺胞と融合して形成された嚢胞である。したがって嚢胞からの排気には抵抗が存在するから、減圧中に過膨張して肺を損傷する可能性がある。肺が胸膜腔に破綻すれば気胸を惹起し、これを放置して減圧を継続すれば緊張気胸によって致命的な呼吸・循環障害に陥る。また肺静脈を損傷すれば左心系に空気塞栓を発生し、脳または冠状動脈塞栓として直後から急激で重篤な症状を呈する。勿論、気胸と空気塞栓の合併する場合も存在して極めて危険である。

嚢胞性肺疾患が疑われる患者の高気圧酸素治療は避けるべきであるが、やむを得ず行う場合は厳重な監視が必要である。気胸が発生すれば減圧を直ちに停止し、その圧力環境で緊急に胸腔ドレーンの挿入が必要で、空気塞栓に対しても病態に対応した緊急処置が必要であるから、これらの緊急処置を実施できない第1種装置による治療は行わない。既往に自然気胸がある場合も同じ危険が存在する。開胸術の既往も同様の理由で注意が必要とされている (Kindwall. 1994)。

c. 消化器領域の気圧外傷

環境気圧の変動によって消化器内腔のガスの体積が変化すれば消化管の直径も変化し、大気圧時に比して4ATA では直径は1/2に圧縮される(図17)。この現象がイレウスの治療にも利用される理由の一つであるが、逆に4ATA から大気圧まで減圧すれば、消化管の直径は2倍に膨張する。消化管吻合などの術後のイレウスで、もし吻合部の血流障害によって癒合が遅延している場合には、とくに減圧時、吻合部に縫合不全を発生する危険が

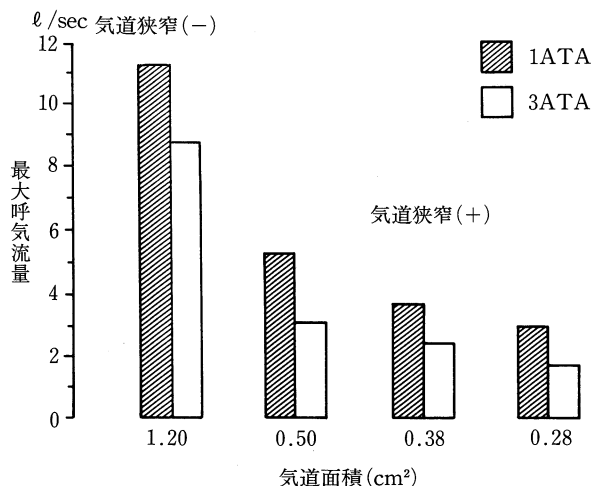


図18 最大呼気流量に与える環境気圧の影響

狭窄のない左端は Saltzman ら (1964) の成績である。

図は Lanphier ら (1966) の図を修正した。

ある。先端の位置と，その開通を確認した胃管の挿入は必須である。

2. 呼吸気の密度の変化による障害

気圧が上昇すれば Boyle の法則にしたがって気体の密度は増大する。このため健常人においても気圧の上昇は呼吸抵抗を著明に増大させ (Marshall, et al. 1956)，分時最大換気量 maximum breathing capacity，時間肺活量 timed vital capacity および最大呼気流量 maximum expiratory flow rate などは減少し，例えば分時最大換気量は 4ATA では大気圧値の平均 43.8% の減少を示す (Wood. 1963)。

高気圧酸素治療に利用される気圧の範囲では，この呼吸抵抗の増大は健常人の安静ないし中等度までの努力性換気には殆ど影響を及ぼさないが，気道に病変が存在する場合，気管切開あるいは気管内挿管が行われている場合などには大きく影響する。

図18は気圧の変動による最大呼気流量の変化を大気圧 (1ATA) と 30psig (3.04ATA) について比較した成績で，気道面積が 1.2cm² の狭窄のない左端の対照の場合，最大呼気流量は大気圧では 11.1 l/sec，3ATA では 8.7 l/sec に減少する

(Saltzman, et al. 1964)。気道面積が 0.5cm² に縮小すれば大気圧でも 5.2 l/sec に減少するが，3ATA では 3 l/sec に減少する。気道面積 0.38 cm² の場合は大気圧で 3.6 l/sec，3ATA では 2.4 l/sec に減少する。右端は 0.28cm² の極度の狭窄で大気圧で 2.8 l/sec，3ATA では 1.8 l/sec に減少する (Lanphier, et al. 1966)。0.5cm²，0.38cm² および 0.28cm² は小児用気管カニューレの 4号 (外径 8mm)，3号 (外径 7mm) および 2号 (外径 6mm) の断面積にそれぞれ相当し，高気圧環境では気管カニューレ，気管内チューブおよびそれらのコネクタ類はすべて気道抵抗を増大させて呼吸困難，換気不全および呼吸性アシドーシスなどの重要な原因を構成する。可能な最大径が選択されなければならない理由である。

また気管支喘息の発作は気管支痙攣によって発症するが，吸気時に比して呼気時には気管支の径が縮小することに気管支痙攣も加わるため，とくに呼気の排出が著明に障害されて低酸素症を発生する。密度の大きい酸素の吸入を強制する高気圧酸素治療は気管支喘息発作の呼気排出障害を増強し，低酸素症は改善されないだけでなく増悪する。気管支喘息発作による低酸素症が高気圧酸素治療

の禁忌であることは、この理由による。

C. 併用される薬剤による障害

高気圧酸素治療の適応拡大の研究の中で、また酸素中毒の予防法の研究の中で、高気圧酸素治療との併用によって重大な副作用を示す薬剤および毒性が顕著に増強される薬剤の存在が明らかになってきた。酸素の毒性には未解明の問題が多く、しかも薬剤の開発は永遠に止まることがないから、高気圧酸素治療との併用によって患者に障害を発生する薬剤は、今後、さらに増加すると予想される。高気圧酸素治療だけを単独に行う患者は稀で、殆どすべての場合に薬剤も併用されているから、慎重な注意が不可欠である。

1. 併用を禁忌とする薬剤

a. 塩酸ドキシソルビシン (アドリアシン®、協和)

塩酸ドキシソルビシン doxorubicin hydrochloride は一般名で、アドリアマイシン® と通称され、分子式は $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ である。悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、乳癌、消化器癌 (胃癌、胆嚢・胆管癌、膵癌、肝癌、結腸癌、直腸癌) または骨肉腫などに使用される抗悪性腫瘍性抗生物質で、腫瘍細胞の DNA および RNA の生合成を阻害する。

この薬剤には種々の副作用が報告されているが、静脈内投与時に血管外に漏出すれば局所に潰瘍を形成し、ときには壊死を惹起する。この対策として 2.5ATA、90 分の高気圧酸素治療を試みたラットの実験で塩酸ドキシソルビシンの皮内投与後、1 日 2 回の高気圧酸素治療を行った場合の死亡率は 87% を超え、1 日 1 回に変更しても死亡率は変化しなかった (Upton, et al. 1986)。高分圧酸素が塩酸ドキシソルビシンの心臓毒性を増強したためと推察され (Kindwall. 1994)、この推論が正しいとすれば 7 日間の尿中総排泄率 22.7%、糞便中総排泄率 14~45% などの排泄速度からみて、高気圧酸素治療は塩酸ドキシソルビシン投与中止後、最短でも 1 週間以内には絶対に行うべきではない。

b. テトラエチルチウラムジスルフィド

tetraethylthiuram disulphide (ノックピン®、東京田辺)

一般名ジスルフィラム disulfiram, アンタブス Antabuse® と通称され、分子式は $C_{10}H_{20}N_2S_4$

である。肝臓内のアルデヒド脱水素酵素 aldehyde dehydrogenase に結合してアルデヒドの酸化を阻害するため、飲用したアルコールはアセトアルデヒドのまま蓄積して顔面潮紅、動悸、呼吸促迫、胸部絞扼感、悪心、嘔吐など独特の不快感を呈して飲用の継続が不可能になる。この現象が慢性アルコール中毒の抗酒癖療法に利用される。

この薬剤を予め腹腔内に投与したマウスは 1 時間、6ATA の酸素に曝露しても痙攣を発生せず、呼吸器系も中枢神経系も全く障害されていないことが剖検によって確認されたため (Faiman, et al. 1971)、当初は酸素中毒防止への利用が期待されたが、後に超酸化物不均化酵素 superoxide dismutase (SOD) の産生を抑制する事実が発見された (Heikkila, et al. 1976)。SOD は酸素の毒性に対して防御機能を営む重要な酵素であるから、SOD の産生が抑制された状態で高気圧酸素治療が行われた場合、未知の障害を惹起する危険は否定できない。この薬剤は禁忌と考えるべきである (Kindwall. 1994)。

c. シス-ジアミンジクロロ白金

cis-diamine dichloroplatinum (ランダ®、日本化薬、プリプラチン®、プリストル)

一般名はシスプラチン cisplatin で、分子式は $Cl_2H_6N_2Pt$ 、米国では Cis-platinum と記載されている。睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌、食道癌、胃癌、神経芽細胞種などに使用される抗悪性腫瘍剤である。腫瘍細胞内の DNA と結合して DNA 合成と腫瘍細胞の分裂を阻害するが、半面、DNA 合成阻害は繊維芽細胞の生成と膠原の合成を遅延させる。高分圧酸素が繊維芽細胞の生成遅延作用を抑制することを期待したマウスの実験で、引張り試験で逆に創傷の張力が減弱する事実を認め、高分圧酸素はシスプラチンの細胞毒性を増強すると考えられた (Nemiroff. 1988)。治癒していない創傷を有する患者にシスプラチンを投与している場合、高気圧酸素治療は創傷治癒機転を阻害する可能性を否定できない。排泄が非常に緩慢で投与後 14 日目にも血液中に白金化合物が検出されているから、シスプラチン投与中止後も高気圧酸素治療開始までには相当の長期間を要すると思われる。

d. α -アミノ-p-トルエンスルホンアミドモ

ノアセテート

α -amino- ρ -toluene-sulfonamide
monoacetate

一般名は酢酸マフェニド mafenide acetate で、サルファマイロン Sulfamylon[®] と通称され、かつてはマファテート[®]（ウインスロップー鳥居）として日本でも市販されていた。in vitro でホモスルファミンと類似の抗菌スペクトルを有し、とくに緑膿菌に強い抗菌作用を示すので、硝酸銀療法に代わって熱傷治療に利用されたが、刺激による強度の疼痛、抗原性による使用期間の制約、サルファ剤過敏症を禁忌とするなど問題点も多かった。

現在、わが国では市販されていないので問題になる場合は少ないが、酢酸マフェニドは炭酸脱水酵素 carbonic anhydrase を阻害し、二酸化炭素の産生を増加させて末梢血管を拡張する。この血管拡張作用は高分圧酸素による血管収縮作用と拮抗するため、高気圧酸素治療と併用した場合は、熱傷の治癒は酢酸マフェニドあるいは高気圧酸素治療の単独使用に比して著明に遅延することが実験的に証明された (Bornside, et al. 1968)。両者の併用は禁忌で、高気圧酸素治療を行うのであれば治療開始前に酢酸マフェニドを完全に除去しなければならない (Kindwall. 1994)。

2. 注意を要する他の薬剤

前記したように脳下垂体、甲状腺および副腎などの機能を亢進させる物質は酸素の毒性を増強する。これらの製剤の高気圧酸素治療との併用には嚴重な注意が必要である。

a. 甲状腺ホルモン剤

乾燥甲状腺末または甲状腺ホルモンの一つであるチロキシンの投与は酸素の毒性を増強する (Smith, et al. 1960) から、これらが投与されている患者、例えば単純性甲状腺腫、粘液水腫あるいはクレチン病などの患者に高気圧酸素治療を行う場合は中枢神経系酸素中毒の前駆症状を嚴重に監視することが必要で、抗痙攣剤の投与を準備しなければならない。

b. 副腎ホルモン剤

副腎皮質ホルモンおよび副腎髄質の有効ホルモンのアドレナリンが酸素の毒性を増強し (Gerschan, et al. 1954)、副腎髄質に属さないクロム親和性細胞から分泌されるノルアドレナリンなども

酸素中毒の症状出現を促進することは古くから知られている。高気圧酸素治療は生体にストレスとしても作用し、副腎皮質ホルモンおよびノルアドレナリンなどの分泌が増加する。この現象は通常はストレスに対する防御反応と考えられているが、高気圧酸素治療の場合は逆に酸素の毒性を増強する (Bean. 1964)。

副腎ホルモン剤を投与中の患者に高気圧酸素治療を行うことは稀ではないが、著者の自験例では副腎ホルモン剤によって発症が促進されたと考えられる酸素中毒の経験はない。しかし大量に投与されている場合は中枢神経系酸素中毒の前駆症状を嚴重に監視し、抗痙攣剤の投与を準備するとともに、高気圧酸素治療中、酸素吸入を中断して空気呼吸に切換える回数を増加して対応するなどの配慮が必要である。

c. 抗痙攣剤

中枢神経抑制剤または神経筋接合部遮断剤などの抗痙攣剤は中枢神経系酸素中毒の痙攣を完全に抑制するが、症状としての痙攣を抑制するだけで、酸素中毒自体は全く改善されない。高分圧酸素吸入を中断しなければ中枢神経系障害は不可逆性に進行する。また高分圧酸素曝露後の後遺中枢神経障害の発現率が曝露前のペントール投与によって増大し、曝露前のバルビツレート拮抗剤併用によって有意に減少した報告 (Van Den Brenk, et al. 1962) は、抗痙攣剤を投与中の患者の場合、前駆症状も痙攣も認められなくても高分圧酸素が中枢神経系中毒を進行させる危険の存在を示し、治療圧力、治療時間および酸素吸入法など治療条件の慎重な選択が必要であることを示すとともに、安易なバルビツレート使用には重大な危険が存在することを示唆する報告でもある。

3. 薬剤の投与方法による危険

高分圧酸素吸入によって心拍出量は減少し、ひいては各臓器組織の血流量も減少するため、高気圧酸素治療中に皮下または筋肉内に投与された薬剤の吸収は著しく遅延する。もし即効を求めて投与量を増加すれば、高気圧酸素治療の終了後、組織血流量の正常化に伴って血液に吸収される薬剤量は増加し、結果として過量投与に陥る可能性がある。静脈内投与が推奨される理由である。

消化器の血流量も減少するから、経口投与にも皮下または筋肉内投与と類似の危険が存在する可

能性是否定できない。しかし他の投与法に比して、経口投与では薬剤の作用の発現に長時間を要するためか、経口投与について過量投与の危険を指摘した文献はない。

D. 高気圧酸素治療に随伴する事故

1. 第1種装置の限界

酸素加圧中の第1種装置で中枢神経系酸素中毒が発症すれば、現状では確実に安全に対処する方法が全くなく、極めて危険であることは前記した。そのほかにも安全確保の立場からみて、第1種(小型)装置による高気圧酸素治療には超えることのできない限界がある。この限界を超えた第1種装置の濫用は重大な事故に直結する。

a. 緊急減圧の危険性

第1種装置を使用して重症の患者を治療中、もし異常が突発すれば緊急減圧した後でなければ処置の方法がないが、元来が重症であることに加えて、状態の急変によって緊急減圧が必要になった患者にとって、環境の激変を意味する緊急減圧が別の甚大な侵襲として全身状態を、一層、悪化させる可能性は極めて大きい。第1種装置を使用する高気圧酸素治療の患者の選択には、この点からも慎重な配慮が必要である。

過激な緊急減圧による気圧外傷も避けることができない。また高気圧酸素治療を反復する患者の場合、緊急減圧による環境の激変が患者に強烈な恐怖を与えて、いわゆる密室恐怖症などのため治療の続行が不可能になることもある。

b. 人工呼吸器の危険性

内部で人工呼吸器を使用できる第1種装置もあるが、気管内チューブや気管カニューレに人工呼吸器を装着した場合、予期せぬ患者の体動あるいは呼吸回路との不完全な接続などによる気管内チューブの屈曲、カニューレの滑脱または呼吸器との接続が外れる事故の危険は常に存在する。自発呼吸のない場合、これらの事故は窒息を意味する。事故発生前の吸入気が酸素であれば、異常に酸素分圧の高い肺胞気によって無呼吸酸素加が維持されるため呼吸停止の安全限界は多少は延長するが、放置することはできない。この場合も緊急減圧のほかに対応の方法はないが、無呼吸のままの減圧による肺損傷の危険は大きい。一瞬も目を離すことのない厳重な監視だけが辛うじて幾分かは

危険を緩和するが、決して万全ではない。

2. 輸液と空気塞栓

第1種装置と第2種装置を問わず、高気圧酸素治療中の輸液が重症空気塞栓の原因になる危険は極めて大きい。

輸液容器としてのガラス瓶には、単にゴム栓を瓶口に巻締めしただけで通気管をもたない形式と、瓶の栓に固定されて内部に通気管を有する形式がある。いずれの形式も輸液のためには通気針が必要であるが、添付されている通気針の針長は通常は5 cm程度である。

通気管を有しない形式では単純にゴム栓に通気針を刺入して使用するが、通気針の先端は液層内に止まっているため、通気針を通じて瓶内に入った空気は液層内を気泡となって上昇し、瓶上部の空気層に到達する。この場合、加圧している間および治療圧力を一定に維持している間は、送入される輸液量に対応して、これと同量の空気が通気針を通じて瓶内に入り、瓶内の空気層の気圧は環境気圧と均圧するから輸液を維持できる。しかし瓶内の空気を瓶外に誘導する経路がないので、減圧の開始とともに膨張し始めた瓶内の空気は通気針から液体を噴きだし、同時に設定速度を超えて輸液を加速し、瓶内の輸液の残量が少なければ静脈に大量の空気が送入されて空気塞栓を発生する。通気管を有しない形式のガラス瓶は高気圧酸素治療時の輸液には絶対に使用してはならない。

通気管を有する形式の場合も、輸液開始のため瓶を倒立するまでは通気管の大部分は液体に浸っているので、倒立後も通気管内に僅かながら液体が残留する。この液体が通気針のフィルタを湿潤して閉塞すれば、通気針も通気管も通気の機能を喪失し、通気管を有しない形式と同様、減圧時に空気塞栓を発生する危険が存在する。瓶を倒立する前に通気針の全長を刺入し、手早く倒立した後、通気針の先端が通気管内の空気層に到達していることを確認し、さらに通気針の内腔の開通を確認しなければ輸液を開始してはならない。

いわゆるソフトバッグなど通気針を要しない合成樹脂製の容器であれば空気塞栓の危険はないが、輸液残量の目測などには不便である。このため依然としてガラス瓶が多用されているが、ガラス瓶による輸液には通気管の有無にかかわらず空気塞栓の危険が常に随伴する。この危険を防止す

表5 わが国における高気圧酸素治療の火災事故

時期	場所	装置	加圧方式	発火の原因	死亡者
1967年10月9日	岐阜市	第1種装置	酸素加圧	楠灰カイロ	患者1名
1969年4月4日	東京都	第2種装置	酸素加圧	電線の過熱	患者2名・医師2名
1989年7月19日	福島市	第1種装置	酸素加圧	白金カイロ	患者1名
1992年12月29日	那珂湊市	第1種装置	酸素加圧	白金カイロ	患者1名

るためにも厳重な監視のほかに対策はない。大気圧環境における通常の輸液の感覚によって輸液の残量を判定し、治療終了までは十分な残量と油断すれば忽ち重症の空気塞栓を惹起し、時には死亡にいたることは絶対に忘れてはならない。

点滴の滴数を算定する通称ドリップチャンバ内では、上下を液体で封入された空気は加圧に伴って圧縮され、チャンバの液位が上昇して水滴の落下を観察できなくなる場合がある。しかし加圧後、水滴を観察するため液位を過度に低下させると減圧時にチャンバ内の空気が膨張し、輸液回路の末端にまで空気が進入して空気塞栓の原因になる場合もある。高気圧酸素治療中の輸液は常に空気塞栓の危険を伴うと考えるべきである。

3. 火災

高気圧酸素治療に随伴する事故の中でも火災は最も危険な事故である。別に詳細を記述した(榊原, 1989)が、わが国では現在までに4回の火災事故を経験した(表5)。

昭和42年10月9日、村上病院(岐阜市)で2ATAに酸素加圧中の第1種装置に火災が発生し、治療中の患者1名が死亡した。原因は患者の所持していた楠灰のカイロであった。

昭和44年4月4日、東京大学の第2種装置の火災で患者2名と医師2名が死亡した。本来は装置内部は空気に加圧し、患者だけが酸素を吸入する方法で使うべき第2種装置を、事故の当日は酸素で加圧した。また内部に電気機器用電源が設備されていなかったため、脳波・心電図誘導用のハモニカ端子盤を利用して臨時電源を仮設し、眼底カメラやレコーダなど多数の電気機器を同時に使用した結果、余りにも細過ぎた内部の仮配線が過熱して塩化ビニールの被覆に着火し、3ATAの酸素雰囲気の中で4名が死亡する惨事になった。

平成元年7月19日、あづま脳神経外科病院(福島市)で2ATAに酸素加圧中の第1種装置に火災が発生し、治療中の患者1名が死亡した。続いて平成4年12月29日、那珂湊中央病院(那珂湊市)で、2ATAに酸素加圧中の第1種装置に火災が発生し、治療中の患者1名が死亡した。いずれも原因は患者の白金ベンジンカイロを見逃がした不注意であった。

4回の事故の犠牲者は合計7名、全員が死亡した。すべて酸素加圧中の事故で、すべて当然、発生すべくして発生した。3件は着火したカイロを所持させたまま2ATAの酸素加圧を行った。残る1件は酸素加圧を行ってはいらない第2種装置を酸素で加圧した中で、多数の電気機器を使用した無謀な仮配線が過熱して発生した。すべて馴れと油断、常識の無視による人災であるが、決して他人の災難、対岸の火事と傍観することはできない。慎重な管理に僅かでも欠けるところがあれば、全国いずれの病院においても火災が直ちに続発することは疑う余地がない。

わが国の火災事故の経験は、酸素加圧中に発火すれば、瞬時に爆燃状態に移行することを教えている。事故後の装置のすべての圧力計の指針が一回転して振り切れていたことに示されるように、装置内圧は一挙に異常に上昇し、恐らく患者は直後に即死に近い状態に陥る。消火によって患者を救命する時間的余裕は全くない。したがって高気圧酸素治療の全経過を通じて、火災の発生は何を措いても完全に防止しなければならない。

火災防止の唯一の手段は、発火の原因となり得る可能性のあるすべての物品を確実に除去することである。この必要性は酸素加圧を行う第1種装置の場合には容易に理解されるが、空気加圧方式の第2種装置では、ややもすれば疎かにされ勝ち

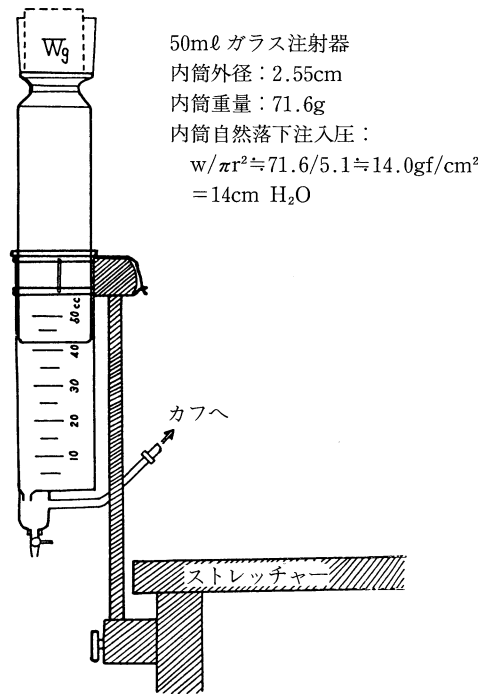


図19 注射器によるカフ圧調整装置

50ml のガラス製注射器の内筒（外径2.55cm）の重量（71.6g）による圧力14gf/cm²を利用してカフを膨張させる。必要な場合は内筒上端に載せた錘の荷重でカフ圧を調整する。（野口，1985）

である。しかし第2種装置内部には種々の可燃性の設備、機器あるいは物品が設置され、これらが火災の危険を増大するから、第2種装置も第1種装置と全く同様、発火の原因となり得る可能性のある物品の除去は励行されなければならない。

また空気加圧方式の第2種装置で、酸素を吸入している患者の呼気が装置内に放出されている場合、装置内の換気が不適切であれば装置内環境気の酸素濃度が上昇し、火災の危険も増大する。装置内環境気については二酸化炭素のほか酸素についても厳重な監視が必要で、装置内のすべての部位の環境気の酸素濃度が23%を超えないよう制御しなければならない。

最近、広く販売されるようになってきている使い捨てカイロは鉄粉の酸化熱を利用し、最高温度65℃前後、平均温度50℃程度程度などと表示されているが、これらは大気圧の空気中の規格値で、高分圧

の酸素中では200℃に達するから、火傷は勿論、火災の原因にもなる可能性がある。しかも金属製のカイロと異なって衣類の外部からは容易には発見できない。最近、販売されている粘着テープなどで貼布する製品は、発見が一層、困難であるが、現在、これらを確実に発見する器具はない。この場合も綿密で完全な点検のほかに対策はない。

4. その他の事故

空気で膨張させた気管内チューブまたはバルーンカテーテルのカフは僅かな加圧で虚脱して漏洩する。しかし加圧後にカフを再膨張させれば減圧時には破損する。生理食塩液で膨張させることが推奨されているが、カフ内の空気を完全に除去して液体を充満する煩雑さを避け、環境気圧の変動に追従しつつ常にカフを膨張させるため、図19の垂直位に固定したガラス製注射器の内筒の重量を利用する方法（野口，1985）、カフ圧設定用減圧弁

とオフィスなどを組み合わせて調節する方法(佐藤ら, 1986)が報告されている。

電球や注射液のアンプルのほか, 密閉された空間を内部に有する器具や容器の気圧の変動による破損にも注意が必要である。停電, 断水, 落雷および地震などについては装置の製造および設置時に対策を講じておかなければならないが, 詳細は省略する。

おわりに

以上に要約した高気圧酸素治療に伴随する種々の危険と, これらに対する対策は, 高気圧酸素治療に従事する者にとっては常識に過ぎない。しかし現在, これら基本的な知識さえも欠如したまま高気圧酸素治療が行われている実態は, まさに憂慮に耐えない事態というほかない。

例えば著者が名古屋大学に勤務していた当時, 医療従事者であれば単なる常識に過ぎない質問の電話を毎日のように各地から受けた。しかしこれらの質問を医師から受けた経験は全くない。1例の例外もなく, すべて装置を操作している技術職員からの電話で, 自分が勤務している医療機関の医師に質問しても回答が得られず, 思い余った結果の電話であった。常識に過ぎない質問にも回答できない医師しかいない医療機関で高気圧酸素治療が行われている実態は, この経験によっても明らかである。

この実態は, わが国の高気圧治療装置の数と日本高気圧環境医学会の医師の会員数を対比することによっても明らかである。現在, わが国では約800基の高気圧治療装置が稼働しているが, 日本高気圧環境医学会の約1,300名の会員中, 医師の会員は約400名で装置数の半ばに過ぎない。同一の医療機関に複数の医師会員が所属している場合もあることを考えれば, 医師の会員がいないまま治療が行われ, しかも治療の実際が医師ではない職員に任されている医療機関がかなりの数に達していることは, この事実によっても明らかである。さらに前記の質問の電話は, これも例外なく医師の会員がいない医療機関の技術職員からであった。

勿論, それらの医療機関の医師が日本高気圧環境医学会に入会する必要はない。しかし高気圧酸素治療を実施するのであれば, 必要な知識を修得して治療を安全に実施することは医師として当然

の基本的義務である。しかし医療の常識に過ぎない質問にも医師が回答できない実態は, それらの医療機関の医師が医師としての当然の義務を履行しているか否について重大な疑問を抱かせる。

この現実を放置すれば今後も事故が再発を繰り返すであろうことは火を見るよりも明らかである。学会は事故の度に安全基準を大幅に改正し, また学会の新しい組織として高気圧酸素治療安全協会も設立した。しかし基準や制度だけに如何に完璧を期してみても, 安全確保の認識が欠如したまま治療が行われるのであれば, 所詮, それらは単なる一片の紙切れに過ぎず, 全く無力でしかない。高気圧酸素治療は酸素ボンベに押し込むにも等しい環境条件を患者に強制する治療法で, 種々の大きな危険に満ち溢れている。しかし過去4件の火災は, もし高気圧酸素治療の危険について基本的な常識さえあったならば, また, もし学会が制定している「高気圧酸素治療の安全基準」さえ忠実に守られていたならば, 絶対に発生しなかった筈である。

この総説には高気圧酸素治療の危険性と対策を要約したが, これらの危険を防止して安全に治療を行うことは, しかし誠に容易である。酸素の毒性と高い気圧に由来する危険性を予防する基本的な原則に過ぎない「安全基準」を遵守して慎重な注意を怠らなければ, この治療は全く安全に行うことができる。

高気圧酸素治療に関与する立場は異なっても, 高気圧酸素治療の安全確保と安全性の一層の向上のため「安全基準」の遵守を声を大にして強調する次第である。

本稿は, 学会が設立した高気圧酸素治療安全協会の主催, 併催もしくは協賛によって久留米市(1990年8月24日), 札幌市(1991年2月22日), 千葉市(1991年11月14日)および横浜市(1993年11月6日)で行った講演に加筆したものである。

高気圧酸素治療安全協会の浜部一三 初代協会長(川崎エンジニアリング 榑前社長・現顧問), 伊坪喜八郎 現協会長(東京慈恵会医科大学教授), 中村公契(榑中村鐵工所社長)・羽生田義人(榑羽生田鐵工社長) 両副協会長, 小村一雄 協会事務局長を始め, 高気圧酸素治療の安全確保と安全性の向上のために絶大なご尽力を賜っている同協会の役員ならびにご関係の各位に

衷心から感謝の微意を捧げるとともに, 同協会の事業に対する全会員の一層のご理解とご協力を要望し, わが国の高気圧酸素治療が徹底した安全管理に基づいて健全な発展を続けることを切に期待する次第である。

なお本稿の執筆に当たって, 文献の検索と収集にご協力戴いた名古屋大学医学部附属病院高気圧治療部の末永庸子技官, すべての写真と図の作成にご協力戴いた名古屋大学医学部外科学第一講座の早川瑛子技官に心からお礼申しあげる。

(引用文献)

- Aksenova, T. A., L. S. Ezhova, L. I. Titchenko and I. A. Volkova: Hyperbaric oxygenation in prevention and treatment of fetus hypoxia and hypotrophy. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 361, 1981.
- Asano, T.: Influence of oxygen at high pressure on the proliferation of cells in tissue culture. *GANN* 59: 97-107, 1968.
- Bean, J. W.: Adrenal alteration induced by oxygen at high pressure. *Fed. Proc.* 10: 11, 1951.
- Bean, J. W.: The hypophysis as a determinant in the reaction of the mammal to oxygen at high pressure. *Amer. J. Physiol.* 170: 508-517, 1952 a.
- Bean, J. W. and P. Johnson: Hypophyseal involvement in response to O₂ at high pressure. *Fed. Proc.* 11: 9, 1952 b.
- Bean, J. W.: Problems of oxygen toxicity. In: *Clinical Application of Hyperbaric Oxygen; Proceedings of the First International Congress.* eds. by I. Boerema, W. H. Brummelkamp and N. G. Meijne. Elsevier Pub. Co., Amsterdam, pp. 267-276, 1964.
- Bert, P.: *La pression barométrique: recherches de physiologie expérimentale.* G. Masson, Paris, p.800, 1878.
- Bornside, G. H. and F. C. Nance: High pressure oxygen combined with antibiotics in the therapy of experimental burn wounds. In: *Proceedings of the Eighth International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* ed. by G. L. Hobby. Amer. Soc. for Microbiology. Washington, D. C., pp.497-500, 1968.
- Chaika, V. K.: The immediate and long-term results of development of children born by mothers with heart diseases treated during their pregnancy with hyperbaric oxygenation. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 364-365, 1981.
- Clark, J. M. and C. J. Lambertsen: Rate of development of pulmonary O₂ toxicity in man during O₂ breathing at 2.0 Ata. *J. Appl. Physiol.* 30: 739-752, 1971.
- Comroe, J. H., Jr., R. D. Dripps, P. R. Dumke and M. Deming: Oxygen toxicity. The effect of inhalation of high concentrations of oxygen for twenty-four hours on normal men at sea level and at a simulated altitude of 18,000 feet. *J.A.M.A.* 128: 710-717, 1945.
- Cunningham, O. J.: Oxygen therapy by means of compressed air. *Anesth. Anal.* 6: 64-66, 1927.
- Daly, W. J. and S. Bondurant: Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure and cardiac index of normal men - resting, with reactive hyperemia, and after atropine. *J. Clin. Invest.* 41: 126-132, 1962.
- Degenhardt, K.-H.: Durch O₂-Mangel induzierte Fehlbildungen der Axialgradienten bei Kaninchen. *Zschrft. Naturforschung* 9 b: 530-536, 1954.
- Dickens, F.: The toxic effects of oxygen on brain metabolism and on tissue enzymes. 1. Brain metabolism. *Biochem. J.* 40: 145-171, 1946.
- Donald, K. W.: Oxygen poisoning in man. Part I. *Brit. Med. J.* 1: 667-672, 1947.
- Edström, J.-E. and H. Röckert: The effect of oxygen at high pressure on the histology of the central nervous system and sympathetic and endocrine cells. *Acta Physiol. Scand.* 55: 255-263, 1962.
- Faiman, M. D., R. G. Mehl and F. W. Oehme: Protection with disulfiram from central and pulmonary oxygen toxicity. *Biochem. Pharmacology* 20: 3059-3067, 1971.
- Ferm, V. H.: Teratogenic effects of hyperbaric oxygen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 116: 975-984, 1964.
- Gerschman, R., D. L. Gilbert, S. W. Nye, P. W. Nadig and W. O. Fenn: Role of adrenalectomy and adrenal-cortical hormones in oxygen poisoning. *Amer. J. Physiol.* 178: 346-350, 1954.
- Grossman, M. S. and K. E. Penrod: The thyroid and high oxygen poisoning in rats. *Amer. J. Physiol.* 156: 182-184, 1949.
- Gutsche, B. B., J. R. Harp and C. R. Stephen: Influence of anesthetic drugs on dogs subjected to oxygen at 5 ata. In: *Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine.* eds. by I. W. Brown, Jr. and B. G. Cox. Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council, Pub. No.1404, Washington, D. C., pp.300-306, 1966.
- Hahnloser, P. B., E. Domanig, E. Lamphier and W. G. Schenk, Jr.: Hyperbaric oxygenation:

- Alterations in cardiac output and regional blood flow. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 52: 223-231, 1966.
- Heikkila, R. E., F. S. Cabbat and G. Cohen: In vivo inhibition of superoxide dismutase in mice by diethyldithiocarbamate. *J. Biol. Chem.* 251: 2182-2185, 1976.
- Hendler, E.: Physiological effects of a simulated space flight profile. *Fed. Proc.* 22: 1060-1063, 1963.
- Ingalls, T. H., F. J. Curley and R. A. Prindle: Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse. *Amer. J. Dis. Child.* 80: 34-45, 1950.
- Ingalls, T. H., F. J. Curley and R. A. Prindle: Experimental production of congenital anomalies. Timing and degree of anoxia as factors causing fetal deaths and congenital anomalies in the mouse. *New Engl. J. Med.* 247: 758-768, 1952 a.
- Ingalls, T. H., C. G. Tedeschi and M. M. Helpert: Congenital malformations of the eye induced in mice by maternal anoxia. With particular reference to the problem of retrolental fibroplasia in man. *Amer. J. Ophthalm.* 35: 311-329, 1952 b.
- Jacobson, I., A. M. Harper and D. G. McDowall: The effects of oxygen under pressure on cerebral blood-flow and cerebral venous oxygen tension. *Lancet* 2: 549, 1963.
- Kawamura, M., K. Sakakibara and T. Yusa: Effect of increased oxygen on peripheral circulation in acute, temporary limb hypoxia. *J. Cardiovasc. Surg.* 19: 161-168, 1978.
- Kindwall, E. P.: 4. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. ed. by E. P. Kindwall. Best Pub. Co., Flagstaff, Az., pp.46-56, 1994.
- Korobova, L. N., I. K. Kabakbasheva, A. A. Khodakova and M. L. Frenkel: Dynamics of histamine in the blood of pregnant women suffering from diabetes mellitus in the process of treatment by hyperbaric oxygenation. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 362-363, 1981.
- Kuhn, L. A., H. J. Kline, M. Wang, T. Yamaki and J. H. Jacobson II: Hemodynamic effects of hyperbaric oxygenation in experimental acute myocardial infarction. *Circulation Res.* 16: 499-509, 1965.
- Lambertsen, C. J., R. H. Kough, D. Y. Cooper, G. L. Emmel, H. H. Loeschcke and C. F. Schmidt: Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J. Appl. Physiol.* 5: 471-486, 1953.
- Lambertsen, C. J.: III. Oxygen toxicity. In: *Fundamentals of Hyperbaric Medicine*. prepared by Committee on Hyperbaric Oxygenation, Division of Medical Sciences. Nat. Acad. Sci.- Nat. Res. Council, Pub. No.1298, Washington, D. C., pp.21-32, 1966.
- Lambertsen, C. J.: 8. Effects of hyperoxia on organs and their tissues. In: *Extrapulmonary Manifestations of Pulmonary Disease*. ed. by E. D. Robins, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., pp.239-303, 1978.
- Lanphier, E. H. and I. W. Brown, Jr.: IV. The physiological basis of hyperbaric therapy. In: *Fundamentals of Hyperbaric Medicine*. prepared by Committee on Hyperbaric Oxygenation, Division of Medical Sciences. Nat. Acad. Sci.- Nat. Res. Council, Pub. No.1298, Washington, D. C., pp.33-55, 1966.
- Marshall, R., E. H. Lanphier and A. B. DuBois: Resistance to breathing in normal subjects during simulated dives. *J. Appl. Physiol.* 9: 5-10, 1956.
- Molzhaninov, E. V., V. K. Chaika, A. I. Domanova, G. V. Belousov, N. S. Zolotukhin and I. K. Akimova: Experience and prospects of using hyperbaric oxygenation in obstetrics. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 360, 1981.
- Morgan, T. E., Jr., F. Ulvedal and B. E. Welch: Observations in the SAM two-man space cabin simulator. II. Biomedical aspects. *Aerospace Med.* 32: 591-602, 1961.
- Nemiroff, P. R.: Effects of Cis-platinum and hyperbaric oxygen on wound healing in mice. *Undersea Biomedical Research* 40 (Suppl.): 15 (abstract), 1988.
- Pobedinsky, N. M., I. V. Proshina, N. D. Fanchenko and V. G. Orlova: Hyperbaric oxygenation in treating disorders of the reproductive function of woman. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 359, 1981.
- Robertson, G. G.: Embryonic development following maternal hypoxia in the rat. *Anat. Rec.* 133: 420-421, 1959.
- Rueckert, R. R. and G. C. Mueller: Effect of oxygen tension on HeLa cell growth. *Cancer Res.* 20: 944-949, 1960.
- Saltzman, H. A., H. O. Sieker and E. Duffy: Effects of increased atmospheric pressure upon

- pulmonary mechanics. Clin. Res. 12: 69 (abstract), 1964.
- Smith, C. W., J. W. Bean and R. Bauer: Thyroid influence in reactions to O₂ at atmospheric pressure. Amer. J. Physiol. 199: 883-888, 1960.
- Stepanyants, N. A., E. L. Grinshpun, V. A. Popov, V. D. Golovko and L. F. Kiselyova: Hyperbaric oxygenation in complex treatment of late gestosis. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 359-360, 1981.
- Sudakova, A. V., V. B. Kurochkina, E. L. Grinshpun, V. A. Lomovskikh, N. A. Stepanyants and Z. S. Petrova: Some peculiarities in adaptation of neonates born from mothers after hyperbaric oxygenation treatment in connection with late gestosis. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 366, 1981.
- Tindall, G. T., R. H. Wilkins and G. L. Odom: Effect of hyperbaric oxygenation on blood flow in the internal carotid artery of the baboon. In: Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine. eds. by I. W. Brown, Jr. and B. G. Cox. Nat. Acad. Sci.- Nat. Res. Council, Pub. No. 1404, Washington, D. C., pp. 236-241, 1966.
- Upton, P. G., K. T. Yamaguchi, S. Myers, T. P. Kidwell and R. J. Anderson: Effects of antioxidants and hyperbaric oxygen in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in rat. Cancer Treatment Reports 70 (4): 503-507, 1986.
- Van Den Brenk, H. A. S. and D. Jamieson: Potentiation by anaesthetics of brain damage due to breathing high-pressure oxygen in mammals. Nature 194: 777-778, 1962.
- Van Hoesen, K. B., E. M. Camporesi, R. E. Moon, M. L. Hage and C. A. Piantadosi: Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. J.A.M.A. 261: 1039-1043, 1989.
- Vanina, L. V., S. N. Yefuni, A. L. Beilin, T. N. Giorgobiani, N. N. Pankratova, A. G. Slavin and T. A. Morozova: Obstetrics aid under conditions of hyperbaric oxygenation. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 358-359, 1981.
- Werthemann, A. und M. Reiniger: Über Augenentwicklungsstörungen bei Ratten-embryonen durch Sauerstoffmangel in der Frühschwangerschaft. Acta Anat. 11: 329-347, 1950.
- Whalen, R. E., H. A. Saltzman, D. H. Holloway, Jr., H. D. MacIntosh, H. O. Sieker and I. W. Brown, Jr.: Cardiovascular and blood gas responses to hyperbaric oxygenation. Amer. J. Cardiol. 15: 638-646, 1965.
- Welch, B. E., T. E. Morgan, Jr. and F. Ulvedal: Observations in the SAM two-man space cabin simulator. I. Logistics aspects. Aerospace Med. 32: 583-590, 1961.
- Welch, B. E., T. E. Morgan and H. G. Clamann: Time-concentration effects in relation to oxygen toxicity in man. Symposium on Respiratory Physiology in Manned Spacecraft. Fed. Proc. 22: 1053-1056, 1963.
- Wolin, M. J., J. B. Evans and C. F. Niven, Jr.: A study of the methylene blue and oxygen inhibition of pyruvate oxidation by micrococcus pyogenes var. aureus. Arch. Biochem. Biophys. 58: 356-364, 1955.
- Wood, W. B.: Ventilatory dynamics under hyperbaric states. In: Proceedings: Second Symposium on Underwater Physiology. eds. by C. J. Lambertsen and L. J. Greenbaum, Jr. Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council, Pub. No. 1181, Washington, D. C., pp. 108-123, 1963.
- Zhdanov, G. G., V. K. Rymashevsky, I. K. Khabakhashevy, T. N. Pogorelova, S. M. Abadzhian, E. E. Nikolaeva and T. S. Dluzhevskaya: Hyperbaric oxygenation in pregnant women with diabetes mellitus. The Seventh International Congress on Hyperbaric Medicine (abstracts): 361-362, 1981.
- 阿多実茂, 伊藤庄二, 高橋英世, 服部龍夫, 森 澄, 仁瓶正教, 日比行雄, 橈原文作, 浅野多一, 鷺津卓爾, Ricardo Koike, 橈原欣作, 橋本義雄: 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文集. 82-83, 1967.
- 市川 宏, 粟屋 忍: III. 網膜疾患. 臨床眼科学. 医歯薬出版, 東京, pp. 163-164, 1985.
- 野口照義: 救急医療と高気圧酸素療法. 日本高気圧環境医学会雑誌 20: 25-37, 1985.
- 大田英則, 川村伸悟, 根本正史, 北見公一, 安井信之, 日沼吉孝, 鈴木英一: 脳血管性障害に対する高気圧酸素療法—その効用と限界—. 日本高気圧環境医学会雑誌 20: 185-194, 1985.
- 太田保世: 酸素の毒性と酸素中毒および高気圧酸素治療. 最新医学 41: 230-236, 1986.
- 太田保世: 高気圧酸素治療の副作用と禁忌. 高気圧酸素治療安全協会第6回セミナー講演. 1994.
- 橈原欣作: 高気圧酸素治療と外科. 臨床外科 22: 1201-1209, 1967.
- 橈原欣作: 高気圧酸素治療中の火災事故について. 日本高気圧環境医学会雑誌 24: 185-199, 1989.
- 佐藤 暢, 長谷川敏久: カフ付気管挿入チューブにお

- けるカフ圧調節の自動化について. 日本高気圧環境医学会雑誌 21:147-152, 1986.
- 高橋英世, 小林繁夫, 早瀬弘之, 西山博司, 伊藤宏之, 末永庸子, 加藤千春, 土屋秀子, 榊原欣作: 糖尿病患者血糖値の変動におよぼす高気圧酸素環境の影響. 日本高気圧環境医学会雑誌 20:101, 1985.
- 柳田則之: 13. 高気圧酸素治療における中耳への影響. 耳気圧外傷の基礎とその臨床. 第95回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告. 名鉄局印刷(株), 名古屋, pp.129-144, 1994.
- 行成寿家, 後藤慎一: 高気圧酸素治療が無効と思われた難治性潰瘍症例. 日本高気圧環境医学会雑誌 26:30, 1991.
- 湯佐祚子, 大山了己, 垣花 脩: 高気圧酸素の催奇形性および染色体異常誘発性について. 日本高気圧環境医学会雑誌 12:76-77, 1977.