

●特集・酸素中毒をめぐって

酸素中毒における遅延因子と促進因子

松田 範子*

高濃度酸素による酸素中毒の危険性は従来より知られているが、臨床上患者の呼吸管理や治療に酸素を使用する機会は多い。空気中の酸素は、我々が生きていく上で絶対必要であるが、過ぎたるは及ばざるが如しの例えもあるように、酸素が多すぎると逆に中毒作用を起こす事もある。

患者の PaO₂低下のためにやむなく高濃度酸素を使用せざるをえないケースや、ARDS (adult respiratory distress syndrome) の如く酸素中毒がその一因と考えられている疾患もある。

酸素中毒の発生原因については、まだはっきり分かっていないが、その作用機序は大きく2つにわかれている。

①大気圧またはそれに近い圧力で長時間酸素を吸入すると呼吸器に炎症をおこす (Lorraine Smith effect)。

②高い圧力中で、純酸素吸入をすると、脳などの中樞神経系統が侵され、意識を失ったり、痙攣を起こしたり、時には致死の障害を起こすことがある (Paul Bert effect)。

したがって酸素中毒の際に生ずる症状は、まず重い症状に先立ち次のような症状が前ぶれとして起こる。

1. 呼吸困難
2. 胸骨内側の刺激感
3. めまい
4. 悪心 (はきけ)
5. 唇のびくつき (痙攣のはじまり)
6. 顔面の蒼白 (血の気がなくなる)
7. 瞳孔の散大
8. 頻脈

そして更に、てんかん様痙攣の発作から失神にまで進む。

一般には図1に示すように毒作用の発現は吸入する酸素分圧が高くなるにつれ、安全な吸入時間が急速に減少し、ある特定の中毒症状について見ると量的に pressure-duration relationship として双曲線となる¹⁾。

しかし酸素中毒に耐える圧力と吸入時間の関係は人によって大きな差があるばかりでなく、同一人でも日によってかなり違うことに注意しなければならない。

また、酸素中毒の発症には温度も関係し、暑いときや寒いときに起こり易いと言われ、潜函や再圧室など身体が気体に取りまかれている、いわゆる乾いた状態より潜水のように身体が濡れている状態の方が酸素中毒に罹り易いとも言われている。そして、炭酸ガス分圧が増加しても酸素中毒を起こし易いことも知られている。

酸素中毒の成因については、以前より酸素の直接作用、炭酸ガスあるいは窒素ガス分圧の増加、酵素系 (特に SH 基を持つもの) 反応の障害、内分泌系に対する作用、肺界面活性物質の変化などが挙げられてきたが、近年酸素中毒に関する種種の研究からその生体防御機構の解明が進んだ結果、いわゆる“活性酸素説”²⁾が現在一般的に支持されている。すなわち細胞膜の損傷、脂質の過酸化、酵素の阻害、血管内皮細胞の障害などを起こす活性酸素 (superoxide, 過酸化水素, 水酸化ラジカルあるいは一重項酸素) によって生体の防御機構が破綻をきたした場合に酸素中毒が起こるとされている。

ところで、肺障害の機序としては、投与された高濃度の酸素から発生する大量の活性酸素による直接的な組織障害と、高濃度酸素下で肺に遊送してきた肺胞マクロファージや好中球などの炎症細胞が関与する障害が考えられている。また、脳障害は烈しい筋肉運動などの負荷がかかった時、血

*日本医科大学第一外科

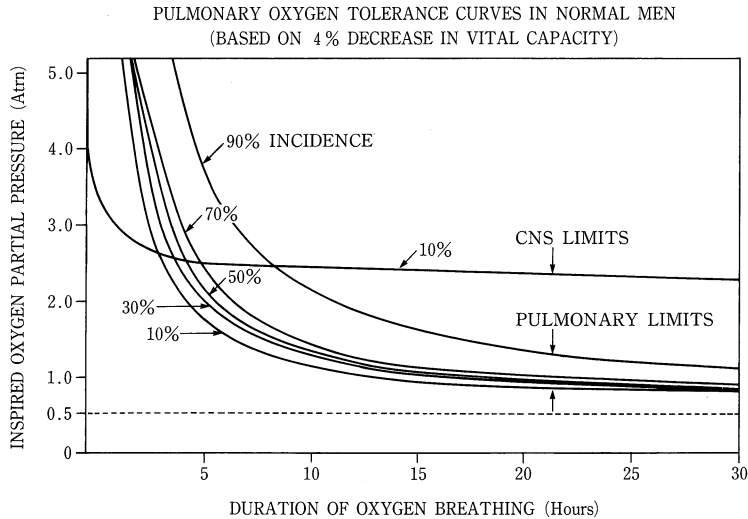


図1 正常人の Oxygen Tolerance Curve: VC 4%減少を index として肺酸素中毒発生時間と吸入酸素分圧の関係における個人差と2.8, 3.4, 4.0ATA での結果より, 正常人10%での中枢神経系の症状発生時間と酸素分圧の関係

流量が増加し, 酸素が脳細胞に大量に行きわたるためではないかとされている。しかも, 発生した多量の炭酸ガスによって脳血管が拡張するためとも言われている。また防御酵素の存在も明らかになり, その中には superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione, peroxidase などがあり, 更にその酵素の作用を抑制あるいは増強する物質も明らかにされてきて, 酸素中毒における遅延因子と促進因子の概念が目ざされるようになった。

次に, 活性酸素発生の防御系と増加, すなわち酸素中毒の遅延因子と促進因子について概説する。

酸素中毒の遅延因子と促進因子

酸素中毒の促進因子と防御因子として報告されているものを表1に示した³⁾。

I. 酸素中毒の遅延因子

活性酸素とは, 大気を構成する通常の酸素よりも活性化された酸素と, その関連化合物を呼んでおり, Free Radical (FR) は不対電子を持っている原子, 分子のことを言い, 不安定で反応性が強いいため細胞を障害する。活性酸素は表2に示すよ

うに生体内物質と反応して障害を起こすが, 主要な標的物質は蛋白やDNA, 脂質などである⁴⁾。

FR に対する防御系は図2に示す如く,

- 1) 酵素的には, O_2^- と H_2O_2 の不均化反応を触媒する superoxide dismutase (SOD) と H_2O_2 を還元する peroxidase (Px)
- 2) 細胞質または生体膜に存在するアミノ酸, ビタミン E (VE, α -tocopherol), ビタミン C (VC) β -carotene が主なものである。
- 3) 過酸化脂質の生成過程での FR 補足剤としては脂溶性の VE と β -carotene がある⁴⁾。

1. 高分圧酸素下での活性酸素発生と防御系の役割

高分圧酸素下では, 酸素濃度上昇に比例して活性酸素の発生は増加し, 白血球も進展を修飾する因子と考えられている。酸素中毒の予防または治療法として期待できるのは抗酸化剤である。次に酸素中毒における遅延因子としての抗酸化酵素の重要性を裏付けるデータを示す。すなわち, 抗酸化酵素の増強や枯渇, あるいは耐性の発生などの因子による高分圧酸素下での障害の軽減または増強に関する実験をいくつか紹介する。

湯佐ら⁵⁾は致死量以下の酸素 (80%) にラットを

表1 酸素中毒の促進因子と防御因子

Enhancers of Toxicity	Protectors against Toxicity
* Gases Carbon dioxide Nitrous oxide	1. Antioxidants and free radical scavengers Vitamin E (tocopherol) Ascorbic acid Superoxide dismutase
* Hormones Insulin Thyroid hormones Adrenocortical hormones	Mannitol Liposome entrapped antioxidant enzymes (catalase and SOD)
* Neurotransmitters Epinephrine and norepinephrine	2. Chemicals modifying cerebral metabolism ketoglutarate Paraglycine and succinic acid 1-Methyldopahydrazine Sodium succinate, glutamate, GABA, and glutathione Pyridoxine
* Drugs and chemicals Acetazolamide Dextroamphetamine NH ₄ Cl Paraquat Aspirin	GABA Lithium Hemocarnosine Arginine Substances affecting dopamine receptors: L-DOPA, Haloperidol and low doses of apomorphine
* Trace metals Iron Copper	Milecide (2-N-pentylaminoacetamide, a glycine producig anticonvulsant) raises threshold to oxgen-induced seizures
* Morbid conditions Fever Vitamin E deficiency convulsions Congenital spherocytosis	3. Drugs Adrenergic-blocking and ganglion-blocking drugs Barbiturates Endotoxins Propranolol Disulfiram Dipropylactate Sulphydril compounds Chlorpromazine Thorazine Reserpine Isonicotinic acid hydrazide BCND Diazepam Ergot derivatives: Iisuride and quinpirole
* Physiological states of increased metabolism Physical exercise Hyperthermia	4. Intermittent exposure to HBO Interposition of air-breathing periods Acclimatizaion to hypoxia 5. Hypothermia 6. Control of acid-base balance Trisaminomethane TRIS buffer and socium bicarbonate 7. Starvation 8. Trace minerals Magnesium Selenium 9. Surgery Adrenalectomy Hypophysectomy Thyroidectomy

表2 活性酸素による障害の標的物質とその障害の結果

標的物質	free radical による障害
不飽和または thiol 含有アミノ酸	蛋白の変性と cross-link, 酵素不活性化
核酸塩基	細胞周期の変化, 突然変異
炭水化物	細胞レセプターの変化
不飽和脂質	コレステロールと脂肪酸の変化, 脂質の cross-link
補因子	ニコチンアミドやフラビン含有補酵 素の活性低下, ascorbate 酸化, porphyrin 酸化
神経伝達物質	セロトニン, エピネフリンなどの 活性低下
抗酸化剤	α -tocopherol, β -carotene などの 活性低下
蛋白	ペプチド鎖の切断, 変性
DNA	鎖の切断, 塩基の修飾
ヒアルロン酸	滑液粘度の変化

7日間暴露すると100%酸素に対して耐性ができ
るが、この耐性は肺組織内のSOD活性の上昇と
一致し、空気吸入により耐性が消失するのと一致
してSOD活性も減少すると述べている。さらに
肺胞の細胞レベルでも酸素耐性ラットの肺胞上皮
細胞でSODが増加し、酵素活性の高いType II
細胞が増加して耐性ができると考えられている。
また致死量以下のendotoxinの前処置により、抗
酸化酵素の活性が上昇して肺酸素中毒の発生が抑
制されていることがラットで確認された。最近で
はこの酸化酵素の誘導にcytokaine (tumor ne-
crosis factor, interleukin 1, の関与が示唆されて
いる⁶⁷⁾。

中山ら⁸⁾は、酸素中毒発生の指標を検討する目
的で、ウサギを100%及び50%の高濃度酸素暴露
し、血漿中のHydroxyl Radical (\cdot OH), GSH
peroxidase (GPX), Lipoperoxide (MDA) 赤血
球中のSODを経時的に測定した。血漿で測定さ
れるFRは脂質又は蛋白質遊離基の型で存在する
ものと考えられており⁹⁾、高濃度酸素暴露は脂質
の自動酸化を進行させ、FR発生量を増大させ
ると推測した。そして、血漿Hydroxyl Radicalの
増減はHydroxyl Radicalの発生量とscavenger
量等のFR消去系とのbalanceに基づいた変化を
反映している可能性があるとして報告している。

また、松田らは、Endotoxin shock時の肺傷害
を活性酸素と高圧酸素療法(HBO)の及ぼす影響
から検討した。モルモットにEndotoxinを投与す
ると右房血中白血球の減少、肺組織中のSOD活
性値やCatalase活性値の低下、脂質過酸化反応の
亢進が見られ、組織学的にも白血球の浸潤、浮腫
などの著しい変化が認められることから白血球由
来のoxidantが肺傷害に関与していると示唆し
た¹⁰⁾。さらに、shock時にHBOを施行すると、こ
れらの変化が軽減され、組織形態学的にも、II型
肺胞上皮細胞の変性、肺胞毛細血管及び間質の浮
腫も軽減されたことにより、HBOはendotoxin
shock時の活性酸素の代謝を改善し、肺傷害を軽
減させるのに有効であると報告した¹¹⁾。

Endotoxin shock時のHBOによる生存率向上
も考え合わせると、HBOはshock時の全身状態
の改善に有効であるが、一方ではoxidantによる
肺傷害を更に助長する可能性もあるとの注意も同
時に促している。

II. 酸素中毒の促進因子

肺組織で電子伝達系の自動酸化による O_2^- と
 H_2O_2 の発生をみると酸素濃度と相関して増加し、
肺細胞内の各構成要素(ミトコンドリア, ミクロ
ゾーム, 核膜)でも酸素濃度上昇に比例して活性

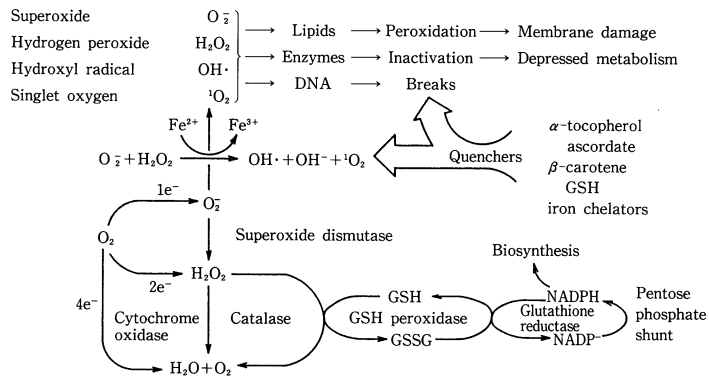


図2 活性酸素とその防御系

酸素の発生が増加し、その他可溶性小分子や酵素による O_2^- 発生も酸素濃度と相関している⁵⁾。

1. 高気圧酸素下での活性酸素発生の増加

高気圧酸素下では肺の灌流実験で酸化 glutathion (GSSG) の流出が過酸化脂質と相関し、白血球の関与も報告され、進展を修飾する因子と考えられている⁵⁾。また、高気圧酸素による痙攣は脳組織の過酸化脂質と関連しており、ラット脳での H_2O_2 発生も高気圧酸素での酸素分圧に比例して増加すると報告している⁵⁾。そこで、これらに関する実験を紹介する。

塩谷らは、80, 70, 60, 40%酸素暴露ラット肺を用いて濃度と暴露時間の違いによる肺障害を検討した。生体への障害の指標として体重、血清蛋白、肺機能の変化を調べ、活性酸素による肺組織障害は肺組織の過酸化脂質、SOD の変化を測定し、炎症細胞の肺障害への関与は、気管支肺胞洗浄細胞変化で観察し、軽微な障害を捉える目的で核磁気共鳴 (NMR) 緩和時間を測定した。その結果、生体への毒性は70%, 80%酸素で顕著に現れ、毒性はステロイド剤投与により増強されたと報告している¹²⁾。また、80%酸素では好中球が関与していると考えられる滲出性変化が見られ、60%酸素では肺機能障害と NMR 緩和時間の変化が捉えられたが、40%酸素では明らかな変化はなかったと述べている。以前より、ステロイド剤が肺酸素障害を増強するという報告はあったが¹³⁾、塩谷ら¹²⁾は、ステロイド剤 (6 α -methylprednisolone 21-acetate) をアイソレーター収容前に0.5mg/body 筋注し、70%, 80%酸素に暴露したところ、

80%酸素のみでは最長3週間の暴露中に死亡するものは稀であったが、ステロイド投与ラットは4日後に半数が、7日後にはすべての動物が死亡し、ステロイドが酸素の毒性を著しく増強することを確認した。

脳組織では4~5 ATA 高気圧酸素に暴露したマウス、ラットで過酸化脂質の増加が測定され、脳細胞膜の過酸化脂質の増加は透過性を上昇させ、細胞よりの K^+ 漏出より細胞外に K^+ が蓄積され痙攣が起こると推定されている。HBO による中枢神経系の生化学的変化としては、細胞内酵素の不活性化、過酸化脂質の増加、 γ -aminobutyric acid (GABA) の減少、ミトコンドリア呼吸の低下などが報告されている。脳皮質片での過酸化脂質は酸素分圧依存性であり、 $Na^+ - K^+ - ATPase$ の抑制とも関連し、過酸化脂質の増加は、 Fe^{2+} が存在すると推進される⁵⁾。還元 glutathion (GSH) や VE を欠乏させると酸素中毒が増強されることは良く知られているが、正常の場合は投与による予防効果はない。また肺組織の SOD, Catalase, glutathion peroxidase (GSH-Px) 活性の低下を起こす dexamethasone や GSH 低下をきたす diethyl-malate の前処置により肺酸素中毒は増強される。さらに GSH-Px の機能に必須である selenium や GSH の減少を伴う cysteine の欠乏も肺障害を増強させると言われている。

以上酸素中毒の遅延因子と促進因子を挙げたが、酸素中毒の予防または治療として期待できるのは抗酸化剤であり、上述の酸素中毒の発生機序の“活性酸素説”に基づくものであるが、現在

のところ酸素中毒を完全に防止する薬も処置も無いのが実状である。臨床上確実に発生を遅延させる方法は

1) 希望する結果が得られる最低限度に酸素分圧を低下する

2) 間歇的酸素投与

である。いずれにしても長期間のHBOの限界については報告も少なく、HBOを施行するにあたって細心の注意が必要である。

【参考文献】

- 1) Clark JM, Fisher AB: Oxygen toxicity and extension of tolerance in oxygen therapy. In Davis JC, Hunt TK (eds). Hyperbaric Oxygen Therapy. Bethesda, Undersea and Hyperbaric Medical Society 1977, p61-71
- 2) Gershman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO: Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common. Science 119: 623-626, 1954
- 3) Jain KK: Oxygen toxicity; Textbook of Hyperbaric Medicine. New York, Hogrefe and Huber Publishers, 1990, p61-74
- 4) 湯佐祐子: Free radicalの生成と防御系—肺障害との関連—. 呼吸 7 (6): 644-651, 1988
- 5) 湯佐祐子: 酸素中毒. 日高圧医誌 26 (4): 191-199, 1991
- 6) Berg JT, Allison RC, Prasad VR, Taylor AE: Endotoxin protection of rats from pulmonary oxygen toxicity: possible cytokine involvement. J Appl Physiol 68: 549-553, 1990
- 7) Tsan MF, Lee CY, White JE: Interleukin 1 protects rats against oxygen toxicity. J Appl Physiol 71: 688-697, 1991
- 8) 中山徹, 三宅修司, 高野尚志, 土井庸正, 芝山正治, 秋場仁, 真野喜洋: 酸素中毒と血漿 Hydroxyl Radicalの変動について. 日高圧医誌 22 (1): 71-76 1987
- 9) 大野公吉: 生体蛋白変性と過酸化脂質. 最新医学 33 (4): 664-669, 1978
- 10) 小島範子, 宮下正夫, 松田健, 山本達也, 金徳栄, 安倍智, 千葉和雄, 滝沢隆雄, 吉安正行, 徳永昭, 田中宣威, 森山雄吉, 恩田昌彦, 代田明郎, 阿部靖子: 実験的 Endotoxin shock 時における肺傷害—活性酸素の意義と OHP の及ぼす効果について—. 日高圧医誌 20 (4): 237-243, 1985
- 11) 小島範子, 宮下正夫, 松田健, 小泉信一部, 清水康仁, 吉行俊郎, 横井公良, 松倉則夫, 金徳栄, 安倍智, 滝沢隆雄, 吉安正行, 徳永昭, 田中宣威, 森山雄吉, 恩田昌彦: 実験的 Endotoxin shock 時における肺傷害—活性酸素の意義と OHP の及ぼす効果について. 第2報—. 日高圧医誌 21 (4): 183-190, 1986
- 12) 塩谷壽美恵, 辻千鶴子, 宮入朗, 谷垣俊守, 沓澤智子, 太田保世: 酸素と肺障害. 日高医誌 27 (4): 175-187, 1992
- 13) Gross NJ, Smith DM: Methylprednisolone increases the toxicity of oxygen in adult mice. Am Rev Respir Dis 129: 805-810, 1984