

## ● 総 説

## 高圧酸素と酸素中毒

四ノ宮成祥\*

高圧酸素治療の機会が増加するにともなって、酸素中毒についての研究は大きな進歩を遂げてきた。高圧酸素治療適応の拡大により、多くの患者が高分圧酸素に曝される結果となっている。酸素はもともと生存に必要なものであるが、正常範囲を超えた高分圧酸素は種々の臓器に障害を与える。このなかでも、中枢神経系と肺は酸素中毒によって最も顕著な症状が現われる。本稿では、酸素中毒のメカニズム、ヒトに対する酸素の毒性効果、酸素耐性などの重要な問題について、高圧酸素治療による有害性の面から論じた。また、酸素中毒のメカニズムの新たな知見についても述べた。

キーワード：高圧酸素，酸素中毒，酸素フリーラジカル，肺酸素中毒量単位(UPTD)，酸素耐性

## Hyperbaric Oxygen and Oxygen Toxicity

Nariyoshi Shinomiya\*

\*Department of Microbiology, National Defense Medical College, Namiki 3-2, Tokorozawa, Saitama 359-8513, JAPAN

oxygen free radical  
unit pulmonary toxicity dose (UPTD)  
oxygen tolerance

Research in the area of oxygen toxicity has progressed dramatically according to requirements generated by increasing applications in hyperbaric oxygen therapy. Expanded indication of hyperbaric oxygen therapy has caused large numbers of patients to be exposed to increased oxygen pressures. Although oxygen is essential for life, toxic damage to a variety of organs may occur if partial pressures are allowed to exceed normal values. Damage to the central nervous system and that to the lungs are the most manifested cases in oxygen toxicity. In the present paper, important problems such as mechanisms of oxygen toxicity, effects of oxygen poisoning in man, and oxygen tolerance are discussed from the view point of adverse effects of oxygen therapy. Recent progress in the mechanism of oxygen toxicity is also mentioned.

**keywords** :

hyperbaric oxygen  
oxygen toxicity

## はじめに

日常の臨床治療の現場においては、急性適応疾患ならびに慢性適応疾患患者に対して高圧酸素療法が用いられている。高圧酸素療法はその適応方法によっては、症状の劇的な改善効果を望むことができる。しかし一方では、高圧酸素を使用するため思わぬ問題点や事故に遭遇することも多い。安全で有効な高圧酸素治療を目指すためには、なぜ治療効果上がるのかというメカニズムを理解するだけでなく、その副作用についてもよく知っておくことが肝要である。高圧酸素療法の適応疾患や治療の実際などについては他稿<sup>1)2)</sup>に譲ることにして、本稿では生物学的副作用、特に高圧酸素の毒性についての生理学的・病理学的基礎や臨床症状などについての知見をまとめて解説を行うことにしたい。

## 高圧酸素治療の背景

## 1. 高圧酸素治療の歴史的背景

高圧酸素治療は、1662年にイギリスの生理学者 Henshaw が高圧治療を行ったことに端を発す

\*防衛医科大学校微生物学講座

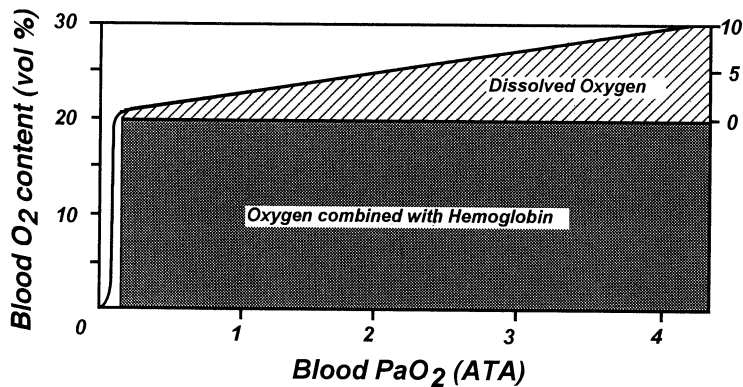


図1 動脈血酸素分圧と血液中の酸素量との関係

る。1879年には Fontaine により、初めて高圧チャンパー内での手術・酸素吸入が行われた。それ以降、欧米を中心に19世紀後半から20世紀前半にかけて盛んに高圧酸素治療が行われるようになった。しかし、その生理学的なメカニズムが明らかにされたのは、1960年の Boerema の論文「Life without blood<sup>3)</sup>」が報告されてからである。これによれば、赤血球がほとんど無い状態でも、3気圧の酸素を吸入させるとブタが15分間も生存できるということを示している。それ以来、高圧酸素治療の一大ブームが引き起こったが、その適応や治療手技には多くの問題点が内包されていた。そして、相次ぐ火災事故や過大な期待からくる種々の非適応疾患への乱用をきっかけに、安全性および治療指針の見直しが叫ばれるようになった。以来、運用上の安全基準や適応疾患のガイドラインなどを示した「高気圧酸素治療の安全基準（昭和44年9月1日施行、平成7年11月16日最終改正<sup>4)</sup>」が作成され、薬物治療、麻酔治療と併用することにより多くの疾患に対する有用性が認められてきている。現在では高圧酸素治療は、基礎的側面および臨床治療の両面からの研究が活発に行われ、医学における治療法の一部門として重要な位置を占めている。

## 2. 高圧酸素治療の生理学的基礎

一般の病院において行われている酸素療法は、赤血球内のヘモグロビンと結合する酸素の増量を目的としている。一方、高圧酸素治療は、溶解型酸素の増量に主眼が置かれているという点で異なっている。血液中の酸素含有量は、ヘモグロビン

結合型酸素と溶解型酸素との和で表わされる（図1<sup>5)</sup>。したがって、ヘモグロビンが完全に酸素化されたあとは、血液中の酸素分圧の上昇に比例して1気圧当たりおよそ2.3(vol%)の割合で溶解型酸素の増量がみられる。健康人の常圧下での酸素摂取量（動静脈酸素分圧の差）が約6.0vol%であることを考えると、3 ATA（約2,000mmHg）で純酸素を吸入するとこれとほぼ等しい6.2vol%の溶解型酸素が存在することになる。したがって、理論上は溶解型酸素のみで生体の必要酸素摂取量を賄うことができる勘定になる。

ところが、このような高圧酸素治療による血液酸素分圧の増加は、一方では心拍出量の低下を招き、また末梢血管抵抗が増大するために臓器組織への血流量が減少して、溶解型酸素の増加による効果を相殺する結果となる。この矛盾に対して答えているのが、イヌを使った明快な実験の報告である<sup>6)</sup>。これは、イヌの片側の外腸骨動脈を遮断して後肢に虚血による低酸素部分を作り出し、これに対して高圧酸素治療を行ってその効果をみたものである。健側では治療により血管抵抗性が増大したのに対して、虚血肢では血流が再開しても、組織の低酸素状態が改善されるまでは血管抵抗が上昇しないことが証明されている。このことは、患肢に対する高圧酸素治療が有効であることの証拠になっている。また、ラットを用いた創傷治癒速度に関する報告もみられる<sup>7)</sup>。この実験では、血管が正常な傷の場合、常圧の治療と高圧酸素治療とで治癒速度に変化はみられないが、虚血部分の傷では治癒促進効果が認められている。このこと

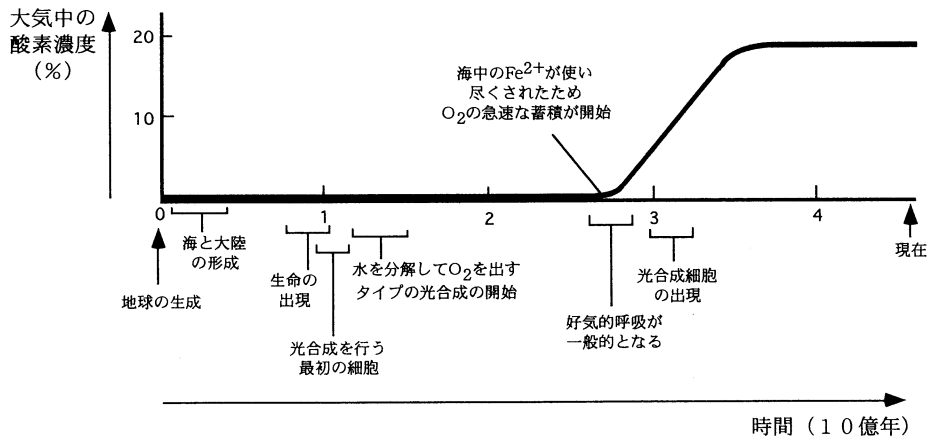


図2 地球の歴史と好気性生物の出現

Molecular Biology of the Cell (文献8) からの引用改変

からも、障害部への酸素供給には高圧酸素治療が有利であることがわかる。

## 酸素毒性とは

### 1. 生物における酸素の利用

前項で示したように、高圧酸素は低酸素組織への酸素供給量を増加させて治癒促進的に働く作用を有している。しかし、酸素の作用は良い面ばかりではない。そもそも、30億年以上も前の太古の地球において初めて生命が誕生した当時は、大気中には遊離の酸素はなく最古の代謝経路は嫌氣的であったと考えられている<sup>9)</sup>。有機物の合成に必要な物質をめぐる競争は、CO<sub>2</sub>とN<sub>2</sub>の両方を有機物に固定できるシアノバクテリアという生物を産みだした。これは、現存する光合成を行う最古の生物である。光合成によって産みだされた酸素は海水中の鉄をどんどん酸化して行った。10億年以上もの時を経てやっと海水中の鉄を酸化し尽くした後、大気中に急速に酸素が蓄積され始めた。このころ、好氣的呼吸をする生物が現われたと考えられている(図2)。酸素は非常に反応性に富む物質で、細胞質の成分のいずれとでも反応できる。最初のうちは酸素は生物に対して有害であったのだろう。しかし、この反応性は化学エネルギーの源となるもので、酸素の利用は生物にとって魅力的なものであったと考えられる。グルコースは酸素が無い場合、嫌氣的解糖(いわゆる発酵)により乳酸やエタノールなどに分解される。この場合、

わずかなエネルギーしか引き出すことができない。一方、酸素の存在下では糖は完全に分解されてCO<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oになり、引き出されるエネルギーは非常に大きなものとなる。好氣的酸化(呼吸)を獲得した生物は、エネルギーを自由に使うことにより種々の進化を遂げ、現在の繁栄に至ったものと考えられる。

### 2. 活性酸素による酸素毒性

多くの生物は酸素を利用することに成功したが、酸素の反応性はやはり生体にとって有害であることには変わりはない。それでは、何故酸素が生体にとって有害な作用を示すのであろうか。それは、酸素が種々の化学反応を起こすときに、結果として通常の酸素よりも反応性に富む“活性酸素”を産生するためである(表1)。活性酸素にはスーパーオキシド(O<sub>2</sub><sup>-</sup>・)、過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、ヒドロキシラジカル(HO・)、一重項酸素(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)、ペルオキシラジカル(HO<sub>2</sub>・)などがある。スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、ペルオキシラジカルは不対電子を持つフリーラジカルと呼ばれるもので、反応性に富み活性が大きい分子であると考えられている。また、過酸化水素や一重項酸素はラジカルではないが、特に過酸化水素は金属や光によって容易に分解しヒドロキシラジカルを生成するので、前駆体として重要であると考えられている。細胞内のフリーラジカル産生源として現在考えられているのは、細胞膜、可溶性の酵素やタンパク、ミトコンドリアの電子伝達系、ペ

表1 酸素中毒に関与する酸素フリーラジカル

酸素フリーラジカル名 (化学式)	反応式
1 Superoxide anion ( $O_2^{\cdot-}$ )	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
2 Hydroxyl radical ( $OH^{\cdot}$ )	$O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
	Fe
	$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot} + OH^- + O_2$
3 Peroxyl radical ( $HO_2^{\cdot}$ )	$O_2^{\cdot-} + H^+ \rightleftharpoons HO_2^{\cdot}$

表2 酸素フリーラジカルに対する自然処理機構

処理に当たる酵素または分子	反応式
	SOD
1 Superoxide dismutase	$O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \rightarrow H_2O_2 + O_2$
	Catalase
2 Catalase	$H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
3 Reduced glutathione (GSH)	$GSH + O_2 \text{ free radicals} \rightarrow GSSH + H_2O$
	$GSH + \text{Protein S-S} \rightarrow \text{Protein SH} + GSSH$
	$GSH + \text{Lipid-OOH} \rightarrow \text{Lipid-OH}$

ルオキシソームなどが挙げられる<sup>9)</sup>。特に、ミトコンドリア電子伝達系はスーパーオキシドの主要な産生源であると考えられ、ユビキノンやNADHでの産生が知られている<sup>10)11)</sup>。これらの活性酸素は、①SH基を酸化する( $SH + SH \rightarrow S-S$ )ことにより酵素の働きを不活化したり、②脂質過酸化による細胞膜の破壊を起こしたり、③直接DNAに傷害を及ぼしたりするものと考えられている。

破傷風菌やバクテロイデスといった(偏性)嫌気性菌がいるが、これらは無酸素の状態が発育し、酸素があると増殖できないかまたはかえって死滅するという性質がある。これらの嫌気性菌が、酸素があると増殖不能となったり死滅してしまうのは、活性酸素除去に働くcatalaseやsuperoxide dismutase (SOD)という酵素を持っていないことが原因だと考えられている。我々の体には幸いにして活性酸素除去機構があり、酸素ストレスに応じてこれらの酵素が誘導される仕組みになっている(表2)。しかし、高圧酸素環境下では活性酸

素産生が増大し、酸素の毒性が更に強まるものと考えられる。生体の活性酸素解毒機能には限りがあるので、こうした状態では酸素中毒の危険性が高まることになる。

### 酸素中毒の実際

#### 1. 高圧酸素による障害(酸素中毒)とは

過剰な酸素は、生体の解毒機能を超えて生体に対して有毒な作用をもたらす。その障害作用は種々の臓器にわたることが報告されてきており、高圧酸素治療に際しては未然に防止するため十分注意を払う必要がある。こうした酸素による有毒な作用は、酸素中毒(oxygen poisoning)あるいは酸素毒性(oxygen toxicity)という言葉で総称されている。酸素中毒の最大の標的臓器は、中枢神経系と肺である。1878年 Paul Bert は、酸素の中枢神経系障害作用により動物に痙攣が起きることを報告している。また、1899年には J. Lorain Smith によって、酸素障害が肺に起きた時には間

表3 脳（中枢神経系）酸素中毒の臨床症状

1	不快感, 不安, 多幸感, 無関心, 昏迷, 虚脱感
2	嘔気, 嘔吐
3	視覚障害 (tunnel vision, 暗点, 弱視, 暈輪, 小視症)
4	めまい, ふらつき
5	耳鳴り, 難聴, 聴覚過敏
6	幻覚, 妄想
7	呼吸困難, 絞扼感, 息切れ, 前胸部や心窩部の圧迫感
8	筋肉の痙攣 (手, 顔, 口唇), ミオクローヌス痙攣
9	Convulsion (grand mal), 意識消失

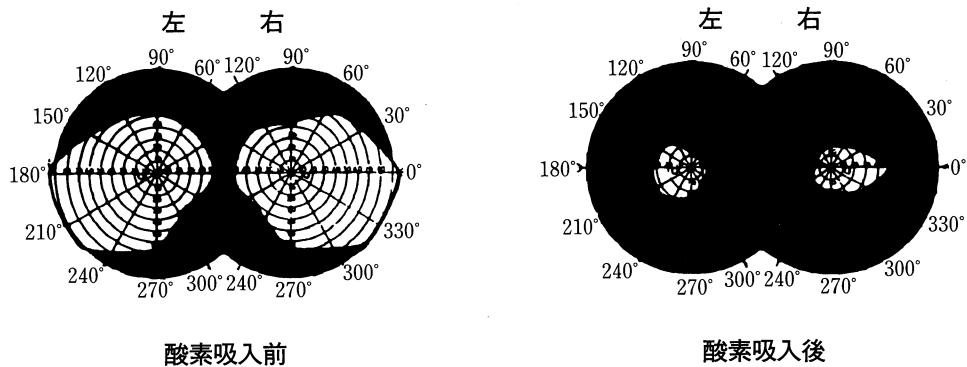


図3 脳酸素中毒時の視野検査（文献19から改変引用）

酸素吸入後（向かって右）に著明な中心性の視野狭窄（tunnel vision）が認められる。

質性肺炎の形をとることが報告されている。酸素の急性毒性の影響は、脳を中心とした中枢神経系に起きやすく、脳酸素中毒（または中枢神経系酸素中毒）と呼ばれている。一方、長期間酸素曝露による影響や蓄積性的変化は肺に変化をもたらす、肺酸素中毒と呼ばれている。両者の酸素中毒の臨床像は大きく異なるが、いずれも先に述べた細胞に対する酸素の毒性効果がもたらした結果である。

## 2. 脳酸素中毒（中枢神経系酸素中毒）

酸素毒性の神経系への影響は、中枢神経系特に脳に起きやすいため、一般的には脳酸素中毒と呼ばれている。中枢神経系の過剰興奮性によるもの

で、臨床的症狀は表3に示すごとく多岐にわたる。前胸部や心窩部の不快感、不安感、吐き気や嘔吐といった症状や、眩暈、耳鳴りが起こる。また、視野狭窄も有名な症状で、典型的な場合には筒から覗いたように中心部だけが見えて周辺部が見えないことから、tunnel visionと呼ばれている（図3）。筋肉の痙攣も時々みられる症状で、特に眼、口や顔面および手の筋肉に攣縮がみられ、最も劇的な場合には全身痙攣をきたす。1933年には、DamantとPhillipsによってヒトでの痙攣の最初の報告がなされている。多くの場合、上記に示した種々の症状が全身痙攣に先行する前駆症状として認められるが、時として痙攣発作が初発症状で

あることもあり、発作の予知は必ずしも簡単ではない。

これとは逆に、酸素吸入を止めて間もなくあるいは減圧中もしくは減圧終了直後に、痙攣をはじめとする脳酸素中毒様の症状を呈することがある。これは「離脱現象 (“off” phenomenon)」と呼ばれており、そのメカニズムについては以下のように考えられている。すなわち、過度の酸素によって脳血管の収縮が起こっている場合に酸素マスクをはずして空気を吸入すると、脳血管が拡張して血流を確保する反応を起こす前に急激に動脈中の酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が低下する<sup>12)13)</sup>。このため、脳は逆に低酸素状態となり、酸素中毒に類似の症状を起こす。

### 3. 肺酸素中毒

高分圧の酸素に長時間曝された場合、肺の組織には表4に示すような段階的な変化がみられる。一般的な病理組織変化としては、急性滲出期に引き続いて亜急性の増殖期がみられる。急性期に死亡した動物をみると、間質や肺胞内浮腫、肺血管の鬱血、硝子膜形成や無気肺などが認められる。肺の病理学的変化は、完全に元に戻る場合と種々の程度の間質の線維化を残す場合とがある。また、肺酸素中毒の初期においては、顕微鏡でのみ変化が認められる時期（潜在期）がある。このときには、毛細血管の内皮細胞の浮腫や間質の浮腫がごくわずかに認められるのみである。

肺に高圧酸素曝露が長時間続いた場合、細胞の変化は毛細血管内皮にとどまらず、間質の細胞や気管支肺胞上皮にも及ぶ。毛細血管内皮細胞の破壊が進行し、毛細血管の透過性が亢進する。このため、間質には浮腫が起こると同時に、重症の場合には出血や多核白血球の浸潤が起こる。酸素曝露がさらに続いた場合には、間質で単核球の浸潤や線維芽細胞の増生がみられるようになる。I型肺細胞が破壊されてII型肺細胞の増殖が起こるため、肺胞上皮は肥厚する。また、細気管支の粘膜下の線維化も起こってくる。最終的には、間質の線維化を起し、肺機能の極度の低下をもたらす。

臨床的症狀としては、一般に気管支炎様の変化がみられる。初期には吸気時の胸痛がみられ、進行すると呼気時にも胸痛がみられるようになり、進行性の咳も伴うようになる。酸素曝露から解放されると、通常は3日程度で症状は消失する。ま

表4 肺酸素中毒時にみられる肺の組織変化

進行の時期	組織変化
I 潜在期 (latent phase)	血管内皮細胞の膨化 微小間質浮腫 (電子顕微鏡像でのみ 変化が認められる)
II 急性浸出期 (acute exudative phase)	血管内皮細胞の破壊 I型肺胞上皮の脱落 肺間質、肺胞内の浮腫 肺血管の鬱血 硝子膜形成 無気肺
III 亜急性増殖期 (subacute proliferative phase)	線維芽細胞の増殖 間質の線維化 肺胞壁の肥厚 II型肺胞上皮の過形成 浸出性変化の吸収
IV 線維化期 (fibrotic phase)	びまん性線維化、癍痕 気腫性変化

た、安静時の症状は無くなっても、労作時の息切れが数日残ることがある。

このような酸素による肺障害は、通常の高圧酸素治療を行っている場合にはほとんど問題とならないが、高酸素分圧で長時間治療する場合には考慮する必要がある。また、常圧における酸素治療の場合でも、吸入酸素分圧が0.5ATAを超えるときには肺酸素中毒の危険性があることを確認しておく必要がある。

### 4. 肺酸素中毒量の単位としての unit pulmonary toxicity dose (UPTD)

前胸部不快感を肺酸素中毒の指標にした場合、症状が出るまでの時間と吸入酸素分圧には、直角双曲線で示される逆相関があることが報告されている<sup>14)</sup>(図4)。また、高圧酸素吸入の時間が長くなるにしたがって症状の度合いが強くなり、これにもなって肺活量の進行的な減少がみられることも報告されている<sup>15)</sup>。しかし、肺酸素中毒の臨床症状は、肺組織の変化がかなり進行しないと顕性化しないことや、初期のうち肺の機能が低下してきても症状の現われない潜在時期 (lag period) があることが知られている。したがって、肺酸素

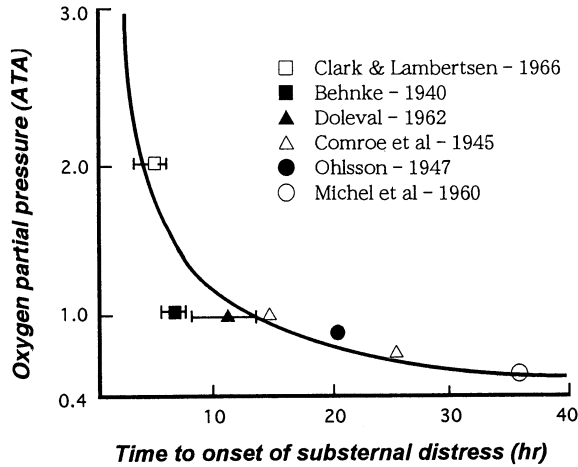


図4 肺酸素中毒症状開始までの時間と酸素分圧との関係  
Wood (文献14) による

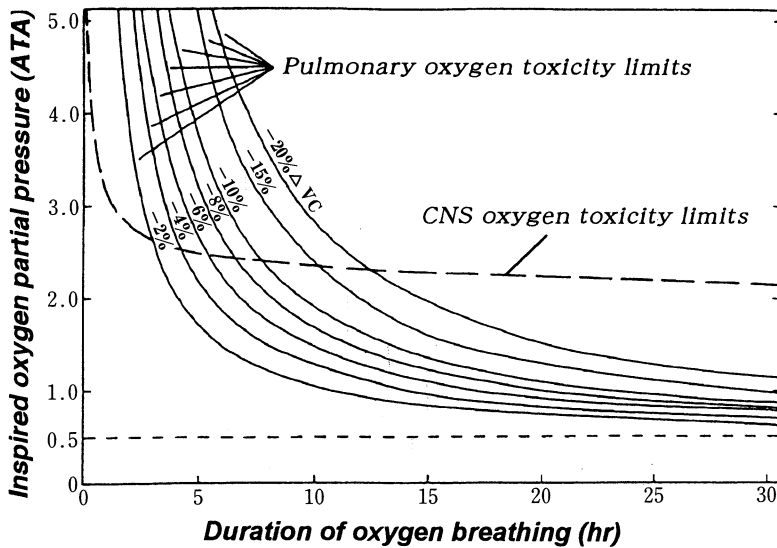


図5 酸素中毒耐性曲線  
Clark and Lambertsen (文献17) による

中毒の程度を早期から評価するためには、肺活量や動肺コンプライアンスを測定することが良い方法だと考えられる。現在、肺酸素中毒を引き起こす酸素量の目安としてUPTDという単位が用いられている。これはWrightが提唱した仮説<sup>16)</sup>やClarkとLambertsenが示した考え方から導き出

されたもので、肺活量の減少を指標としてみた肺酸素中毒耐性曲線に基づいている<sup>17)</sup>(図5)。これによると、吸入酸素分圧が高くなるほど、また酸素曝露時間が長くなるほど、肺活量減少の程度が大きくなるのがわかる。吸入酸素分圧が0.5 ATA以下の場合には、理論上は肺障害が起こら

表5 肺活量減少とUPTDとの関連

UPTD	肺活量の減少 (%)
615	2
825	4
1035	6
1230	8
1425	10
1815	15
2190	20

Diving medical officer, Student guide course A-6A-0010 (1981)<sup>18)</sup>による

ないことになっている。図5に示す直角双曲線の仮定から、UPTDは以下の式で求められる。

$$UPTD = (0.5/PO_2 - 0.5)^{-0.833} \times t$$

(但し、 $PO_2$ の単位はATA、時間tの単位は分とする。)

表5は肺活量の減少とUPTDとの関連を示したものであるが、米国海軍の指針では肺活量の減少が10%となる1,425UPTDを限界として設定し、それ以上酸素曝露を続けないように指導している<sup>18)</sup>。ただし、この曝露量では臨床上の症状はほとんどみられない。最近では、頻回に高压酸素曝露を受ける場合には、1日当たり615UPTD(肺活量の減少2%に相当)に留めておく必要があるという意見が出されている<sup>19)</sup>。この曝露量では症状も非常に軽度であり、また酸素曝露終了後に肺機能が完全に元に戻ることが期待できるからである。高压酸素治療を例にとってUPTDを計算してみると、II型減圧症の典型的な高压酸素治療法である米海軍治療テーブル6の1回の治療で646UPTDという酸素曝露を受けることになる。

しかしながら、このUPTDを指標とすることにもいくつかの問題点が残されている。第一に、UPTDが感受性の個体差を考慮していないということである。このため、咳や胸骨下痛をモニターして、感受性の高い患者に対する肺酸素中毒症状の早期発見に心がける必要がある。肺疾患を有する患者は、肺既存構造に種々の変化をきたしているため、通常の人よりも肺酸素中毒に対する感受性が高まっていると考えるべきである。第二に、

増殖性の変化や不可逆性の変化が始まる時期とUPTDとの相関性ははっきりしていないということである。第三に、UPTDでは吸入酸素分圧が0.5ATA以下の場合を考慮していないということである。近年、鈴木らは肺酸素中毒のより鋭敏な指標として、肺拡散能の減少を挙げている<sup>20)21)</sup>。これによると、飽和潜水において0.5ATA以下の分圧の酸素でも長期吸入することにより、肺に障害が及ぶことが証明されている。

### 5. その他の組織に対する酸素毒性

脳酸素中毒や肺酸素中毒が顕著な症状を表わすため、それ以外の臓器に対する酸素中毒は、今までほとんど問題にされてこなかった。しかし、これは症状がマスクされているためで、他の臓器に障害が及ばないということの意味するものではない。たとえば、高分圧酸素の吸入により溶血や造血能の低下が起こるといった報告がある。おそらく、細胞膜脂質の過酸化と細胞内代謝経路の変化およびヘモグロビンの酸化的分解が溶血に関わっていると考えられている<sup>22)</sup>。また、高酸素分圧の持続的刺激はエリスロポイエチンの分泌低下を招き、結果的に赤血球の産生の減少をもたらす。その他の酸素標的臓器としては、心血管系の内皮細胞や腎糸球体などが高酸素分圧により早期に障害される可能性のある部位と考えられている<sup>23)</sup>。高压酸素治療ではないが、未熟児網膜症も高分圧酸素による血管増生が病状の進行に関与しているといわれている。また酸素の直接的作用ではないが、脳酸素中毒によるストレスにともなって副腎皮質ホルモンの分泌が増加し、肺障害の進展に一役かっているという説もある。これは、動物実験で副腎を摘出すると肺障害の進行が抑制されることから証明されている<sup>24)</sup>。

### 6. 酸素中毒の生化学的メカニズム

#### 1) 酸素ラジカルの働きと還元型グルタチオン(GSH)

酸素中毒の最初の段階は、高分圧酸素によってもたらされるフリーラジカルの産生の亢進に起因していると考えられている。表2にも示したとおり、酸素ラジカルに対する自然の防御作用は主に、SOD、カタラーゼ、還元型グルタチオン(GSH)の3つがある。この中でもGSHは、フリーラジカルの処理の他にも、酸化型のタンパクを還元したり、過酸化脂質の還元を行ったりする重要な役割



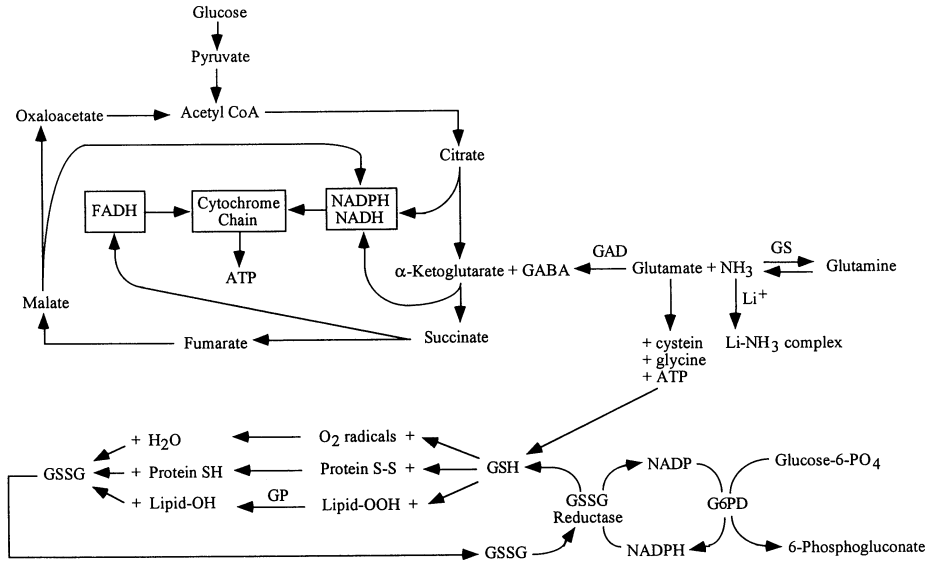


図6 酸素中毒に関する生化学的経路  
(文献25を引用一部改変)

を担っている(表2)。このような還元反応において生み出された酸化型グルタチオン(GSSH)は、グルタチオンリダクターゼの触媒によりピリジヌクレオチドであるNADPHからの水素を用いて再び還元型となる。NADPHは、グルコース-6-リン酸から6-フォスフォグルコネートへの脱水素反応によりNADPから作られる。この反応はグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)により触媒される(図6)<sup>25)</sup>。高圧酸素下では、GSHの代謝回転およびNADPH量は増大し、G6PD、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンリダクターゼといった酵素の誘導が起きるものと考えられている。

## 2) $\gamma$ -アミノ酪酸( $\gamma$ -aminobutyric acid; GABA)の代謝と脳酸素中毒

ラットを用いた高圧酸素曝露実験では、痙攣に先だって脳内の $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)濃度が減少したり、肺のデヒドロゲナーゼ活性やSH量の減少がみられるといった報告がある<sup>26)</sup>。GABAは抑制性の神経伝達物質で、グルタミン酸デヒドロゲナーゼの触媒により、グルタミン酸の脱水素反応を経由して産生される。この酵素はSH基を有

するため、酸素ラジカルにより障害を受けGABAの低下に繋がるのではないかと考えられている<sup>27)</sup>。GABAはまた、GABA- $\alpha$ -ケトグルタル酸トランスアミナーゼ(GABA-T)の存在下で、クレブス回路の中間代謝物質である $\alpha$ -ケトグルタル酸と反応してコハク酸とグルタミン酸に変換される。高圧酸素の影響でGABA-Tを介した代謝経路(GABA shunt)が促進することにより、GABAが減少する可能性も指摘されている(図6)。このように、抑制性神経伝達物質GABAの減少が神経細胞の異常な興奮を引き起こし、痙攣誘発など脳酸素中毒の症状発現に関与しているものと考えられる。また、グルタミン酸は主要な興奮性神経伝達物質であるので<sup>28)</sup>、これがGABAと引き替えに上昇することにより脳の興奮性が増すものと考えられる。さらに、GABA shuntはミトコンドリア内で行われるが、高圧酸素によりミトコンドリア膜の透過性が亢進し、GABAの減少に拍車をかけるという報告もみられる<sup>29)</sup>。しかし一方では、GABA-T抑制剤を用いて脳内のGABAレベルを上昇させたにもかかわらず痙攣誘発までの時間がかえって短縮されたという報告

がある<sup>30)31)</sup>。また、disulfiram によって痙攣までの時間を遅らせることができたが GABA の濃度は減少したままであったという報告や、amino-oxyacetic acid や hydrazinopropionic acid により脳内 GABA 濃度を上昇させても痙攣開始時間は短縮しその頻度や重症度も増加したという報告もある<sup>32)33)</sup>。したがって、酸素中毒のメカニズムが必ずしも GABA の減少だけで説明できる訳ではない。

### 3) 膜輸送システムと酸素中毒

細胞膜に存在する能動輸送のシステムは、高分圧酸素により不活性化されると考えられている。たとえば、グルタミン酸の取り込みはカリウム輸送と密接な繋がりを持っているが<sup>34)</sup>、酸素中毒の際にはしばしば障害を受ける。また、ナトリウム輸送なども同様に不活性化されるが、これらは脂質の過酸化による中間代謝物が原因であると考えられている<sup>35)</sup>。事実、マウス大脳皮質切片を高分圧酸素に曝した実験において、過酸化脂質が増加するという報告がある<sup>36)</sup>。さらには、NaK-ATPase の活性が部分的に落ちているといった報告もみられる<sup>37)</sup>。脳細胞における膜輸送の低下は、脱分極に関わるカリウムと神経興奮に関わるグルタミン酸の細胞外蓄積を招き、結果として脳の興奮を高めるのではないかと考えられている。

### 4) 肺毛細血管機能に対する作用

肺の毛細血管内皮細胞は、酸素毒性に対する早期からの標的細胞だと考えられている。酸素曝露により血管内皮細胞は容易に傷害され、毛細血管透過性の亢進を引き起こす。肺の間質にはタンパクや浸出液が貯留し、呼吸機能の低下をもたらす<sup>38)39)</sup>。また、肺血管内皮細胞は血中の生理活性物質やホルモンの代謝にも深く関わっている。高分圧酸素のため内皮細胞が傷害されると、細胞内への 5-hydroxytryptamine、ノルエピネフリンなどの取り込みが低下することが知られている<sup>40)41)</sup>。また、血圧の調整に重要なアンギオテンシン転換酵素は肺血管内皮細胞で産生されるが、高分圧酸素による傷害でその酵素活性が低下することが実験的に証明されている<sup>42)</sup>。しかし、条件によってはこれらの代謝活性が低下しなかったという報告もあり、どの程度の酸素曝露が肺血管内皮細胞の機能低下に結び付くのか不明な点も残っている。

## 酸素中毒の組織・細胞学的基礎

### 1. 脳酸素中毒の病理像

脳酸素中毒による細胞の壊死像には、大きく分けて二つのパターンが存在する<sup>43)</sup>。一つは、正常な灰白質の中に混じって個々の神経細胞がランダムに壊死を起こすもので、Type A と呼ばれている。もう一つは Type B と呼ばれるもので、神経細胞だけでなく周囲の他の組織も壊死に陥っている場合をいう<sup>44)</sup>。Type A の病巣は、脊髄前角細胞、オリブ核、腹側蝸牛核、上丘などによくみられる。一方 Type B の病巣は、黒質、淡蒼球、扁桃核、視神経前野、視床、大脳皮質などにみられる。酸素曝露の程度により、壊死像は Type A から Type B へと進行してゆく。このような神経細胞傷害作用は酸素の直接作用によるもので、二次的な局所の虚血によるものではないと考えられている<sup>45)</sup>。

### 2. 肺酸素中毒における肺組織の変化

肺酸素中毒の病理像は表 4 に示したとおりであるが、最近ではその病態に関連する分子の面からも研究が進められている。我々が行った実験では、マウスに対して 3 ATA 程度の高圧酸素曝露を行うと、肺胞腔の減少や肺胞隔壁の浮腫などとともに、血管内皮の細胞間接着分子発現 (intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1 分子について調べた) が急激に増加することがわかった (図 7)<sup>46)</sup>。短時間 (3 ~ 4 時間程度) の酸素曝露ではこの変化は可逆的なもので、通常酸素分圧環境に戻せば、肺組織の変化や接着分子の発現はおおよそ 1 日程で元の程度にまで減少する。短時間の高圧酸素曝露では肺胞腔への炎症細胞浸潤はみられないが、長時間の酸素曝露により肺胞洗浄液中の好中球やマクロファージが増えてくることがわかっている。接着分子は、炎症の部位において好中球やリンパ球が血管外へ遊走するためのきっかけとなる分子である。したがって、接着分子発現の詳細な検討は、肺酸素中毒の病態に炎症性細胞がどのように関わってくるかを調べて行く上で、重要な示唆を与えるものだと考えている。

## 酸素中毒への対策

### 1. 酸素中毒の治療

酸素中毒の症状は、高分圧酸素を吸入することに原因があるので、吸入気の酸素分圧を下げるこ

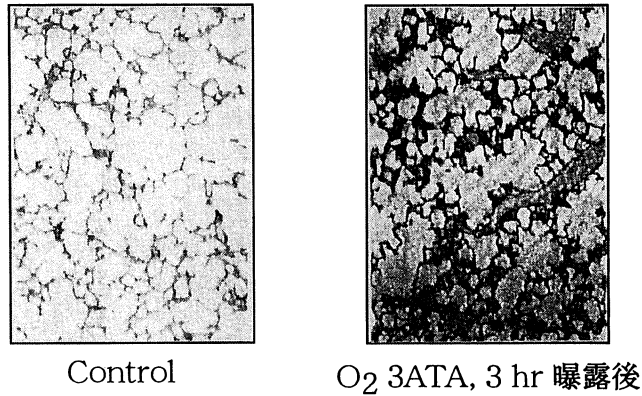


図7 高圧酸素曝露後の肺血管内皮細胞における ICAM-1の発現  
高圧酸素曝露後の組織（右）では肺胞隔壁に沿った血管内皮細胞が強く ICAM-1陽性に染め出されていることが分かる。  
(免疫組織化学染色、×200)

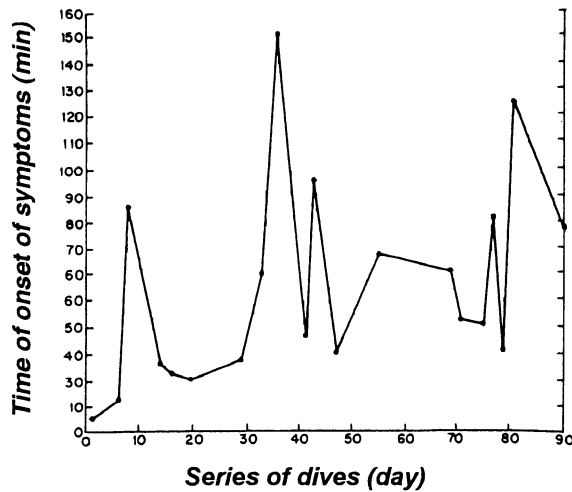


図8 酸素耐性の日差変動 Donald (文献48) による

とがまず第一に必要となる。通常は、急性の脳酸素中毒の変化は可逆的であると考えられている。したがって、高圧酸素治療中に脳酸素中毒の症状が現われた場合には、酸素吸入を直ちに中止し、吸入気酸素分圧を下げ、症状の回復を待つ必要がある。酸素吸入の再開は、通常は症状が消失してから15分間待って行う。治療テーブルは中断時点

から再開することになる。繰り返して中毒症状が出現する場合には、吸入気酸素分圧を下げて治療を継続するのか高圧酸素治療自体を中止するのかを決断する必要がある。また、痙攣が起きた場合には、これが消失し呼吸が安定するまでは決して減圧を行ってはならない。痙攣中に減圧を行うと、肺胞破裂を招き動脈空気塞栓症を起こす可能性が

表 6 酸素中毒を修飾する因子

発症を早め重症度を増すもの	発症を遅らせ症状を軽減するもの
副腎皮質ホルモン	低酸素への順化
ACTH	アドレナリン遮断薬
CO <sub>2</sub> 吸入	麻酔
痙攣	抗酸化薬
Dextroamphetamine	クロールプロマジン
エピネフリン	ジスルフィラム
ノルエピネフリン	γアミノ酪酸 (GABA)
温熱療法	神経節遮断薬
インスリン	グルタチオン
パラコート	低体温療法
甲状腺ホルモン	甲状腺機能低下症
ビタミンE欠乏症	成熟不全
X線照射	間歇的酸素曝露
	レセルピン
	絶食
	サクシネート
	トリスアミノメタン
	ビタミンE

Clark と Lambertsen (1971)<sup>17)</sup>, Clark(1974)<sup>47)</sup>による

ある。

## 2. 酸素中毒の予防

酸素中毒への対策として、早期の治療とともに重要となってくるのがその予防である。酸素中毒を軽減したり、予防したり、また悪化させたりする因子がいくつか知られている。これを知っておくことは、高圧酸素治療中における患者の酸素中毒の早期発見や予防に大変重要となる。表6は酸素中毒を修飾する因子をまとめたもので、ClarkとLambertsenによる報告を引用したものである<sup>17)47)</sup>。

治療患者に対して行うことはないが、海軍の潜水作業に従事するダイバーに対して酸素耐性のスクリーニングが行われている。これは、60フィート(約18m相当)の深度で30分間純酸素吸入し、この間に如何なる酸素中毒の症状でも出現すれば潜水作業従事不適と判断するものである。しかしながら、酸素中毒症状を呈するのに要する時間は同一個人でも日差変動がみられることから(図8)<sup>48)</sup>、酸素中毒になり易いかどうかを判断する基

準として酸素耐性を採用することには疑問が持たれている。同様のことは治療中の患者にも当てはまるので、日によって酸素中毒に対する感受性に差があることを考慮する必要がある。

表6に示したとおり、いくつかの薬剤で酸素中毒の発症を遅らせることができることが報告されているが、ほとんどが動物実験に基づくもので、ヒトにおける有効性や安全性が確認された訳ではない。また、副腎皮質ステロイド、アドレナリン作動性薬剤、血管拡張剤などの薬剤は、逆に脳血流に変化を及ぼし脳酸素中毒を助長する可能性があるといわれている<sup>25)</sup>。その他の薬剤でも、ヒトの酸素中毒感受性に対する評価が十分なされていないものが数多くある。したがって、患者がこのような薬剤投与を受けている場合には、必須でないものについては高圧酸素治療前にできるだけ投薬を中止しておくべきである。

酸素中毒の発生を予防するもう一つの有効な手段は、連続で酸素を吸入するのではなく時々吸入気の酸素分圧を下げる(いわゆる air break を設

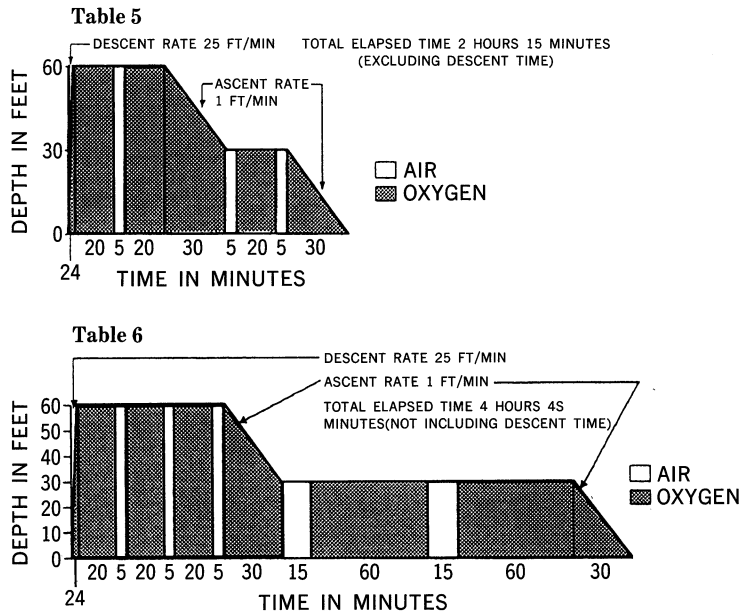


図9 米海軍高圧酸素治療テーブル (Table 5と Table 6) 純酸素吸入の合間に air break を設けているのがわかる。

ける) ことである。こうすることにより、酸素による障害からの回復効果があり、より長時間の高圧酸素治療を行うことが可能となる。米海軍治療テーブル5や6などの治療表作成は、この原理に基づいて行われている (図9)。

おわりに

本稿では、主として高圧酸素療法の副作用としての酸素中毒という観点から概説した。したがって、潜水作業にともなう酸素中毒については重要な点が記載されていない部分もあるが、それらについては内容豊富な成書<sup>18)19)25)49)50)</sup>に譲りたい。酸素中毒に対する理解を深めることにより、多くの臨床治療の場で有効かつ安全な高圧酸素療法が行われることを期待したい。

謝 辞

本総説は、平成9年度臨床高気圧治療技師講習会(臨床篇)での教育セミナー講演原稿をもとに、一部加筆手直しをして仕上げたものである。講演の機会をお与え下さった名古屋大学医学部附属病

院高気圧治療部教授の高橋英世先生(日本高気圧環境医学会理事長)に深謝いたします。

【参 考 文 献】

- 1) 榊原欣作, 他: 高気圧酸素治療の適応. 総論. 最新醫學41: 237-240, 1986
- 2) 四ノ宮成祥, 他: 高気圧酸素治療の現状. 防衛衛生34: 379-393, 1987
- 3) Boerema, I.: Life without blood. J. Cardiovas. Surg. 1: 133-146, 1960
- 4) 日本高気圧環境医学会: 高気圧酸素治療の安全基準(平成7年11月16日最終改正) 日本高気圧環境医学会雑誌30: 129-143, 1995
- 5) Bassett, B.E. and Bennet, P.B.: Introduction to the physical and physiological bases of hyperbaric therapy (Hyperbaric Oxygen Therapy, edited by Davis, J.C. and Hunt, T. K., pp.11-24). Undersea Medical Society, Inc., Bethesda, Maryland, 1977
- 6) Kawamura, M., et al.: Effect of increased oxygen on peripheral circulation in acute, temporary limb hypoxia. J. Cardiovasc. Surg. 19: 161-168, 1978
- 7) Kivisaari, J. and Niinikoski, J.: Effects of

- hyperbaric oxygenation and prolonged hypoxia on the healing of open wounds. *Acta Chir. Scand.* 141: 14-19, 1975
- 8) Chapter 1, *The Evolution of the Cell*, pp. 3-40: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edition, edited by Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J.D., Garland Publishing, Inc., New York, 1994
  - 9) Freeman, B.A. and Crapo, J.D.: *Biology of disease: Free radicals and tissue injury*. *Lab. Invest.* 47: 412-426, 1982
  - 10) Fisher, A.B.: *Intracellular production of oxygen-derived free radicals*. In *Oxygen Radicals and Tissue Injury*, pp. 34-39. Ed. B. Halliwell. Bethesda, MD.: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1988
  - 11) Jamieson, D.: *Oxygen toxicity and reactive oxygen metabolites in mammals*. *Free Radical Biol. Med.* 7: 87-108, 1989
  - 12) Lambertsen, C.J., Kough, R.H., Cooper, D.Y., Emmel, G.L., Loeschcke, H.H., and Schmidt C.G.: *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(9): 471-486, 1953
  - 13) McDowall, D.G.: *Interrelationship between blood oxygen tensions and cerebral blood flow*. In: *Oxygen Measurements in Blood and Tissues*, edited by J.P. Payne and D.V. Hill. London: J. and A. Churchill, 1966, pp.205-219
  - 14) Wood, J.D.: *Oxygen toxicity*. In: *The Physiology and Medicine of Diving and Compressed Air Work*, edited by P.B. Bennet and D.H. Elliott. Baltimore: Williams and Wilkins, 1975
  - 15) Clark, J.M. and Lambertsen, C.J.: *Rate of development of pulmonary O<sub>2</sub> toxicity in man during O<sub>2</sub> breathing at 2.0 ATA*. *J. Appl. Physiol.* 30: 739-752, 1971
  - 16) Wright, W.B.: *Use of the University of Pennsylvania, Institute for Environmental Medicine procedure for calculation of cumulative pulmonary oxygen toxicity*. U.S. Navy Experimental Diving Unit Research Report 2-72, 1972
  - 17) Clark, J.M. and Lambertsen, C.J.: *Pulmonary oxygen toxicity: A review*. *Pharmacol. Rev.* 23: 37-133, 1971
  - 18) *Diving medical officer, Student guide course A-6A-0010, Lesson 12 The unit pulmonary toxicity dose*, pp. 12-1-12-6: edited by Flynn, E.T., Catron, P.W. and Bayne, C.G., Direction of Chief of Naval Technical Training, 1981
  - 19) Clark, J.M.: *Oxygen toxicity*. pp. 121-169 In: *The Physiology and Medicine of Diving*. edited by P. Bennet and D. Elliott. 4th ed. W. B. Saunders Company Ltd. London, 1993
  - 20) Suzuki, S., Ikeda, T. and Hashimoto, A.: *Decrease in the single-breath diffusing capacity after saturation dives*. *Undersea Biomed. Res.* 18: 103-109, 1991
  - 21) Suzuki, S.: *Probable lung injury by long-term exposure to oxygen close to 50 kilopascals*. *Undersea Hyperbaric Med.* 21: 235-243, 1994
  - 22) Kaplan, H.P.: *Hematologic effects of increased oxygen tensions*. *Aerospace Med.* 38: 676-685, 1967
  - 23) Lambertsen, C.J.: *Effects of hyperoxia on organs and their tissues*. In *Extrapulmonary Manifestations of Respiratory Disease*, pp. 239-303. ed. E.D. Robin. vol. 8 of *Lung Biology in Health and Disease*. ed. C. Lenfant. New York: Marcel Dekker, 1978
  - 24) Gerschman, R., Gilbert, D.L., Nye, S.W., Price, W.E. and Fenn, W.O.: *Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 88: 617-621, 1955
  - 25) *Diving medical officer, Student guide course A-6A-0010, Lesson 10 Central nervous system oxygen toxicity*, pp. 10-1-10-32: edited by Flynn, E.T., Catron, P.W. and Bayne, C.G., Direction of Chief of Naval Technical Training, 1981
  - 26) Clark, J.M.: *Oxygen poisoning (Hyperbaric & Undersea Medicine, Volume One/Number 17, pp. 1-12)*. Medical Seminars, Inc., San Antonio, Texas, 1981
  - 27) Wood, J.D., Watson, W.J. and Stacey, N.E.: *A comparative study of hyperbaric oxygen-induced and drug-induced convulsions with particular reference to gamma-aminobutyric acid metabolism*. *J. Neurochem.* 13: 361-370, 1966
  - 28) McGee, P.L., Eccles, J.C. and McGee, E.G.: *Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain*. New York: Plenum Press, 1987
  - 29) Wood, J.D., Watson, W.J. and Ducker, A.J.: *Oxygen poisoning in various mammalian species and the possible role of gamma-aminobutyric acid metabolism*. *J. Neurochem.* 14: 1067-1074, 1967
  - 30) Shellenberger, M.K., Culver, B.W. and Alderman, J.L.: *An examination of the role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in hyper-*

- baric oxygen-induced convulsions in the rat. II. Influence of metabolic cofactors. *J. Pharm. Exp. Ther.* 190(2) : 341-345, 1974
- 31) Wood, J.D. and Peesker, S.J.: A dual mechanism for the anticonvulsant action of aminooxyacetic acid. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 54 : 534-540, 1975
- 32) Alderman, J., Culwer, B.W. and Shellenberger, M.K.: An examination of the role of gamma-aminobutyric acid in hyperbaric oxygen induced convulsions in the rat. I. Effects of increased gamma-aminobutyric acid and protective agents. *J. Pharm. Exp. Ther.* 190 : 334-340, 1974
- 33) Faiman, M.D., Nolan, R.J., Baxter, C.F. and Dodd, D.E.: Brain gamma-aminobutyric acid, glutamic acid decarboxylase, glutamate, and ammonia in mice during hyperbaric oxygenation. *J. Neurochem.* 28 : 861-865, 1977
- 34) Kovachich, G.B. and Haugaard, N.: Biochemical aspects of oxygen toxicity in the metazoa. In *Oxygen and Living Processes: An Interdisciplinary Approach*, pp. 210-234. ed. D. L. Gilbert. New York: Springer, 1981
- 35) Allen, J.E., Goodman, D.B.P., Besarab, A. and Rasmussen, A.: Studies on biochemical basis of oxygen toxicity. *Biochim. Biophys. Acta* 320 : 708-728, 1973
- 36) Dirks, C.D. and Faiman, M.D.: Free radical formation and lipid peroxidation in rat and mouse cerebral cortex slices exposed to high oxygen pressure. *Brain Res.* 248 : 355-360, 1982
- 37) Kovachich, G.B. and Mishra, O.P.: Partial inactivation of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in cortical brain slices incubated in normal Krebs-Ringer phosphate medium at 1 and 10 atm oxygen pressures. *J. Neurochem.* 36 : 333-335, 1981
- 38) Hansen-Flaschen, J.H., Lanken, P.N., Pietra, G.G., Sampson, P.M. and Fishman, A.P.: Effect of 100% oxygen on the passage of uncharged dextrans from blood to lung lymph in sheep. *J. Appl. Physiol.* 60 : 1797-1809, 1986
- 39) Block, E.R.: Interaction between oxygen and cell membranes: Modification of membrane lipids to enhance pulmonary artery endothelial cell tolerance to hyperoxia. *Exp. Lung Res.* 14 : 937-958, 1988
- 40) Block, E.R. and Cannon, J.K.: Effect of oxygen exposure on lung clearance of amines. *Lung* 155 : 287-295, 1978
- 41) Block, E.R., Patel, J.M. and Sheridan, N.S.: Effect of oxygen and endotoxin on lactate dehydrogenase release, 5-hydroxytryptamine uptake, and antioxidant enzyme activities in endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 122 : 240-248, 1985
- 42) Oparil, S., Daise, M., Abrahams, C., Winterharts, S.R. and Szidon, J.P.: Hyperoxia-induced converting enzyme insufficiency in conscious rat: Cardiovascular effects. *Exp. Lung Res.* 12 : 37-56, 1987
- 43) Balentine, J.D. and Gutsche, B.B.: Central nervous system lesions in rats exposed to O<sub>2</sub> at high pressure. *Am J. Pathol.* 48 : 107-127, 1966
- 44) Von Schnakenburg, K. and Nolte, H.: Results of electron microscopic studies in the rat brain under oxygen at high pressure. *Aerospace Med.* 44(3) : 259-264, 1973
- 45) Balentine, J.D.: Ultrastructural pathology of hyperbaric oxygenation in the central nervous system. Observations in anterior horn grey matter. *Lab. Invest.* 31 : 580-592, 1975
- 46) Shinomiya, N., Suzuki, S., Hashimoto, A., Ito, M., Takaai, Y., and Oiwa, H.: Effect of hyperbaric oxygen on intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in murine lung. *Aviat. Space Environ. Med.* 69 : 1-7, 1998
- 47) Clark, J.M.: The toxicity of oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110 : 40-50, 1974
- 48) Donald, K.W.: Oxygen poisoning in man. *Br. Med. J.* 1 : 667-672 and 712-717, 1947
- 49) 池田知純: 潜水医学入門. 安全に潜るために. 7 酸素中毒 pp.52-60大修館書店, 1995
- 50) Diving medical officer, Student guide course A-6A-0010, Lesson 11 Pulmonary oxygen toxicity, pp. 11-1-11-20: edited by Flynn, E.T., Catron, P.W. and Bayne, C.G., Direction of Chief of Naval Technical Training, 1981