

## 【 総 説 】

# 日本における急性CO中毒の高気圧酸素療法(HBOT)の現状

瀧 健治<sup>1)</sup>, 松田 知倫<sup>1)</sup>, 増井 伸高<sup>1)</sup>, 合田 祥悟<sup>1)</sup>, 日比野 英利<sup>2)</sup>  
札幌東徳洲会病院 救急センター<sup>1)</sup>  
聖マリア病院 高気圧酸素治療室<sup>2)</sup>

## 【和文抄録】

急性CO中毒に対する高気圧酸素療法(HBOT)の施行法は施設間で統一性がなく、治療結果の評価法も明確でない。2000年～2015年にHBOTを施行した急性CO中毒の論文171編について、①適応、②管理方法(施行圧、施行回数)、③治療結果などをまとめ、本邦でのHBOT施行状況について考察した。

本邦では初診時に意識障害やCT/MRIに異常所見が認められると、HBOTが間歇型CO中毒の発生予防に施行されていた。多くの施設で初回は2.0～3.0ATA 60分間、以後24時間以内に更に1～2回のHBOT(2.0ATA 60分間)が行われ、その翌日から連日7～21日間にHBOTが施行されている現状が明らかとなった。これらの急性CO中毒の治療症例1045例のなかで、177例の16.9%に間歇型CO中毒の発生が認められていた。

## キーワード

HBOT 施行法, 脳 CT/MRI, 間歇型 CO 中毒, 調査研究, CO 中毒の予後

## 【Review】

## Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) protocols for acute CO poisoning in Japan

Kenji Taki<sup>1)</sup>, Tomomichi Matsuda<sup>1)</sup>, Nobutaka Masui<sup>1)</sup>, Shogo Goda<sup>1)</sup>, Hidetoshi Hibino<sup>2)</sup>

1) Emergency Center, Sapporo Higashi Tokushukai Hospital

2) Hyperbaric Oxygen Therapy Center, St. Mary's Hospital

### Abstract

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) protocols for treating acute CO poisoning have varied by the institutions involved and an evaluation standard for the prognosis after HBOT has not been established in Japan. To find the present status of HBOT for CO poisoning in Japan, indications for treatment with HBOT, HBOT profiles applied, and the outcomes following treatment were reviewed from 171 papers published in Japan.

When disorders of consciousness and/or abnormal findings from brain CT/MRI were obtained at the first medical examination, HBOT was applied to prevent delayed neuropsychological sequelae (DNS). HBOT profiles were as follows: the first HBOT session was 2.0 – 3.0 ATA for 60 minutes, followed by further one or two sessions at 2.0 ATA for 60 minutes in the next 24 hours, and then additional daily 2.0 ATA for 60 minute sessions for 7 to 21 days. Of a total of 1045 cases of acute CO poisoning, 177 cases (16.9%) were accompanied by DNS despite the use of HBOT.

## keywords

Protocols of HBOT, brain CT/MRI, delayed neuropsychological sequelae (DNS), research study, prognosis of CO poisoning

## 1. はじめに

高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen treatment: HBOT) にはいろいろな適応疾患があり、そのなかでも一酸化炭素中毒 (carbon monoxide ; CO) は代表的な適応疾患の一つである。ところが、急性CO中毒の意識障害は一旦完全に回復した後に見当識障害、尿失禁、活力低下などの精神神経症状が発生することがあり、それを急性CO中毒の後遺症として間歇型CO中毒と称している。急性CO中毒の予後はCOガスの曝露状況によって様々であり、一刻も早いCOの体外への排泄が急性CO中毒からの回復と間歇型CO中毒の予防に重要で、HBOTが急性CO中毒の治療に用いられている。ただ、急性CO中毒の症状とされている意識障害には意識障害の遅延、遅発/間歇型CO中毒の意識障害、低酸素ストレスからの意識障害と様々なものが混在しており、HBOTの治療効果を意識障害で評価すると、急性CO中毒以外に対するHBOTの効果を評価することになり、急性CO中毒の治療効果が正しく評価されない理由の一つとなる。そこで、「一酸化炭素中毒」、「間歇型CO中毒」、「遷延性脳症」のキーワードで急性CO中毒の論文を2000年から2014年の15年間について医学中央雑誌で検索し、それらの論文を研究対象として急性CO中毒のHBOT効果を調べた。

HBOTを施行した論文は171編で、HBOT施行法を記載している論文は138編 (1045症例) で、本分析に必要な詳細なHBOTの施行法を記載した論文は58編 (407症例) であった。それらの58論文中の記述から、HBOT施行プロトコル、対象症例数、症状 (意識障害、精神神経障害、神経症状、胸痛)、HBOTの施行状況、適応基準 (①COHb値、②症状、③異常検査データ、④間歇型CO中毒の発生懸念、⑤CO暴露のエピソード)、検査データ、脳のCT/MRI・脳波、治療結果、間歇型CO中毒 (急性期終了から発症までの日数、症状、HBOTの施行圧と回数、併用療法) の項目について集計した。さらに、治療後にフォローした検査について調べ、本邦での急性CO中毒に対するHBOTを適応、管理方法、治療結果に分けてまとめた。

## 2. 急性CO中毒のHBOT施行プロトコルについて:

### 1) HBOTの適応基準:

HBOT適応基準としては11施設のもの公表されており、ほとんどの施設はそれらの何れかの基準を使用していた。その基準の中で共通している項目は①異常COHb値、②症状 (自覚症状、意識障害)、③異常検査データ、④間歇型CO中毒の発生懸念、⑤CO暴露のエピソードで、その何れかが見られる場合にHBOTが施行されていた。これらのHBOT適応基準からHBOTを施行する中毒患者の重症状態を3群に分けて、HBOT管理方法を解析した。

### 2) 管理方法:

#### (1) HBOT施行回数:

①対象論文でのHBOT施行回数は図1のように年々漸増していく傾向にあった。初日の24時間にHBOTを3回施行し、2日目に2回施行する論文もみられたが、ほとんどの論文では初日にHBOTを1回施行していた。一方、初日だけ1回施行した論文や20日以上HBOTを施行していた論文もあったが、82.8%の論文では14日間以内にHBOTは終了していた (図1)。ただ、15回以上のHBOTを施行したほとんどの症例は改善した治療結果を得られずに途中で中断されていた。

②論文中のHBOT施行回数をKaplan-Meier曲線にしてみると、症例の約91%が14回までのHBOTで治療を終了していた (図2)<sup>1,2)</sup>。

③矢澤ら<sup>2)</sup>が報告した37施設のHBOT施行プロトコ

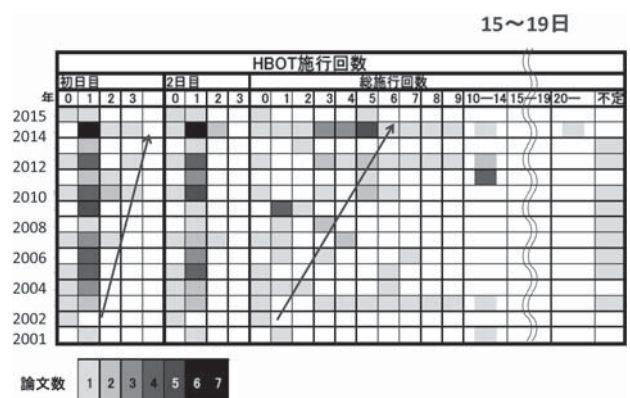


図1 HBOTの施行回数別の変遷 (n=58編)

↑で示すように、初日のHBOT施行回数が徐々に増えた論文が多くなり、更に終了までの施行回数も増えてきていた。

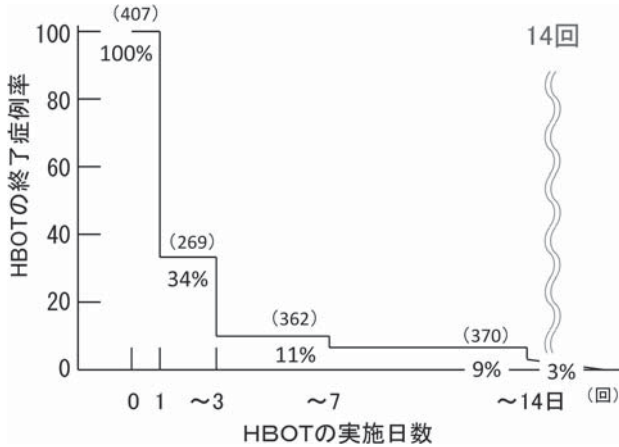


図2 HBOTの施行状況についてのKaplan-Meier曲線 (n=407例)  
91%の症例がHBOTを14回までに終了したことを、波線は示す。(楠葉ら<sup>1)</sup>より引用作成)

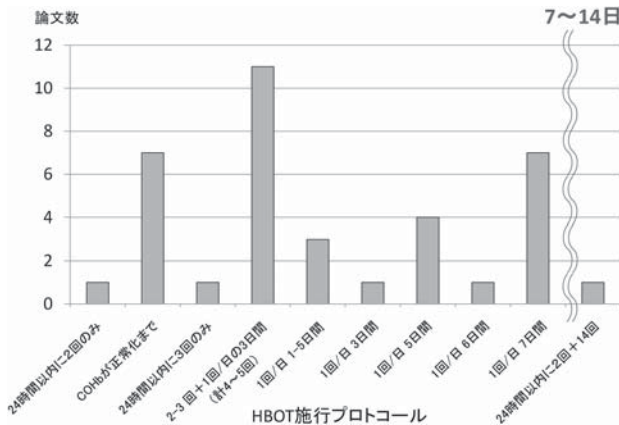
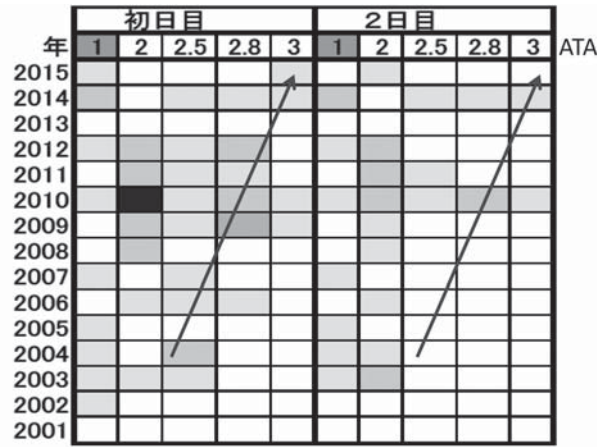


図3 急性CO中毒用のHBOTプロトコル (n=37編)  
波線は7~14日にHBOTが終了した境を示し、7~14日にHBOTが終了する施行プロトコルの論文数は約97%であった。(矢澤ら<sup>2)</sup>より引用作成)

ールによると、97%の施設はHBOTを7~14回までに終了するように計画していた(図3)。

(2) HBOT 施行圧:

HBOT 施行圧は高気圧酸素治療装置の種類によって異なり、初回に第1種高気圧酸素治療装置では2.0~2.8 ATA (atmosphere absolute) 60分が、第2種高気圧酸素治療装置では2.8~3.0ATA 100分が用いられていた。2回目以降のHBOTの施行圧は何れの装置でも同じで、82.8%の論文は2.0ATA60分間のHBOTを連日14回までに終了していた(図1, 図4)。それ以降にも異常な症状が残存すれば、症状が改善または固定するまでHBOTは連日施行されていた。



論文数

図4 間歇型CO中毒へのHBOT施行圧の変遷  
↑で示すように、初日のHBOT施行圧が徐々に高い論文が増えてきて、2日目以降の施行圧もより高くなった論文があった。

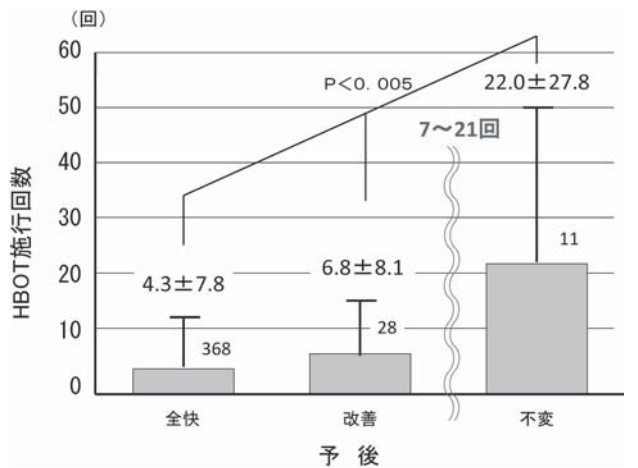


図5 予後とHBOT施行回数の関係 (n=407症例)  
治療結果とHBOT施行回数に有意な関係があり、改善と不変との間に7~21回の施行回数の開きが認められた。(楠葉ら<sup>1)</sup>より引用作成: 2007-2008年のHBOT群)

3) 治療結果:

(1) 病状のフォロー:

COHbの検出以外に、重症代謝性アシドーシス (pH<7.1) や末梢臓器の虚血徴候 (心電図変化, 胸痛, 精神状態の変化) は急性CO中毒の補助診断法として有用と注目されていた。また、急性CO中毒のHBOT施行回数のフォローに脳のCT/MRI検査が用いられ、間歇型CO中毒への移行の予測にHBOT施行前、退



院時、暴露後2～3週間後の3回の検査が行われていた<sup>1)</sup>。

#### (2) 治療結果別のHBOT施行:

治療結果が良好で全快した症例の平均HBOT施行回数は $4.3 \pm 7.8$ 回と少なく<sup>3)</sup>、治療結果が悪い症例の平均は $22.0 \pm 27.8$ 回であった。即ち、治療結果が良好なほどHBOT施行回数は少なく、治療結果の悪い症例に限ってHBOTの施行回数は22回以上と多くなっており、7～21回の施行回数に治療結果の分岐点があると推察された (multiple comparison test,  $n=407$ ) (図5)<sup>1, 3)</sup>。

#### (3) 間歇型CO中毒:

論文中の急性CO中毒1045例のうち177例に間歇型CO中毒の発生が報告されていた。その発生率は報告論文によって3.6～60.0%と大きくばらつき、それらの過去15年間の報告症例総数1045例から間歇型CO中毒の発生率は16.9%であった。

発生した間歇型CO中毒のHBOTは初回に2.0～3.0ATA60～100分で2回目以降も2.0～3.0ATA60分であって、その施行圧は年々高くなっていく傾向にあった。ただし、HBOTの施行は症状が改善すると中止され、また、数十回行っても改善しないと判断した時点で中止されており、論文中のHBOT施行回数が治療結果と関連していないことから間歇型CO中毒とHBOTの治療的効果に明確な関係は認められなかった。

### 3. 考察

血液中に侵入したCOガスは酸素より200～250倍の高い親和性でhemoglobin(Hb)と結合してHbの酸素解離曲線を左方へ偏移したり、細胞内mitochondriaのcytochrome Cと強く結び付いて組織の電子伝達系を障害して、臓器を低酸素状態(hypoxia)に陥らすことが知られている。特に、COHbが20%を超えると、酸素を多く消費する脳、次いで心筋、骨格筋の順に障害される<sup>4～6)</sup>。そこで、急性CO中毒の基本的な治療法として、酸素投与によるCOガスの排出が重要である。酸素の投与方法には常気圧下と高気圧下の2つの方法があり、高気圧下での酸素投与(HBOT)法はCOを体外へ常気圧下より急速に排出することができ、

高気圧下での酸素投与法は著効な治療法と考えられている<sup>7～10)</sup>。

ところが、急性CO中毒へのHBOT施行法の治療圧と施行時間は今日でも明確でないとされているが、本邦では以下のごとくHBOTが施行されていることが明らかとなった。

#### 1) HBOT施行の適応基準:

1986年に症状とCOHbを用いた適応基準が世界で公表<sup>13)</sup>されてからHBOTはCO中毒の治療法として一般化された。何らかの症状を呈する症例にはHBOTを即刻実施し、意識が改善したり、脳波が正常化しても、遅発性の脳障害の予防に連日1～2週間のHBOT施行が推奨されていた<sup>11, 12)</sup>。

ところが、これらの適応基準では重症な症例にHBOTを施行しており、軽症なものにNBOTを選択している。そこで、CO中毒症例をHBOT施行群とNBOT施行群に分けて群間比較することは理想的な比較研究のように思われがちだが、この両群間の比較は軽症群と重症群の比較となっており、より軽症例を扱うNBOT施行群をHBOT効果の評価に比較対照とすることは不相当である。即ち、これまでのHBOT施行群とNBOT施行群との比較試験は無作為に群分けした比較といえないので<sup>13)</sup>、CO中毒に対するHBOTの有効性を評価する従来の無作為化比較試験(randomized control trial; RCT)の方法は再検討されるべきである。そのためにも、学会全体で各報告者は患者の症状、治療法、経過について詳細に述べるべきと考える。

本邦でHBOTを評価するには十分な症例数があり、研究者の科学的視点で症例の症状、検査データ、HBOT適応基準、HBOT施行プロトコル、並びに治療結果が詳細に記載されれば、本論文と同様なまとめで本邦のRCTを実現されよう。

#### 2) HBOT管理方法

##### (1) HBOT施行回数(期間):

COガスで機能低下した脳組織が回復可能なのは7～21回のHBOTであったことから、その施行回数が治療結果転換の境であり<sup>1)</sup>、HBOTの効果を評価するのに必要な施行回数としてHBOTが用いられていた(図3)<sup>2)</sup>。そこから、HBOTの最短7回、最長21回の

実施回数がHBOTの適当な治療的施行回数と考えられる。

#### (2) HBOT 施行圧 (ATA):

海外でWeaverら(2002)<sup>14)</sup>は24時間に3回のHBOT(初回は3ATA60分, 次の2回目と3回目は2ATA100分間)で精神神経障害(認知障害)の発現を抑制できると発表し, 早期の24時間以内に高い圧力と長時間のHBOTを複数回行うことを推奨していた。全欧州ではCO中毒の治療指針に神経症状か意識障害があれば早急にHBOT(2.5ATA90分)を1~3回行い, 妊婦と子供には軽症でもHBOTを推奨し, これら以外の軽症には12時間以上のNBOTを行うべきとされていた。また, 米国でも2.3~3.0ATAの治療圧が推奨されていた。

これらを参考に, 本邦でも諸外国と同じ2.0~3.0ATAの圧でHBOT<sup>15)</sup>を行っていることが明らかになった。

#### 3) 予後:

急性CO中毒の初期の段階に高いCOHb濃度と持続する脳虚血によって神経細胞のapoptosisが遅発性に発生し, 急性CO中毒後に特徴的な意識障害を伴う間歇型CO中毒が発生することがある。「間歇型CO中毒」への移行は急性CO中毒の早期の段階での治療が重要と推察され<sup>12)</sup>, 磁気共鳴スペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy; MRS)でのlactateの降下<sup>16~18)</sup>をHBOTの指標として用いるのが今後の課題となっている。

間歇型CO中毒の治療としてHBOT以外にパルス療法の併用療法が効果的と報告され<sup>19)</sup>, 急性CO中毒の早期から脳のCT/MRI検査を行い, 間歇型CO中毒の早期発見と予防に脳の検査や症状のモニタリングが重要で, 急性CO中毒の治療後のフォローと後遺症の対応に脳神経外科・神経内科・リハビリ科と協力した高次脳機能評価のフォローアップが大切である。

#### 4. 結語

2000年から15年間の論文にて, 本邦での急性CO中毒には2.0~3.0ATAで60~100分間のHBOTを初回に1~2回行い, 翌日から連日2.0ATAで60分間のHBOTを7~21日間施行している状況が明らかとなっ

た。

なお, 本論文の要旨は, 第50回日本高気圧環境・潜水医学会でのシンポジウム4「急性CO中毒に対するHBOT適応と施行法: 適応と施行法~HBOT施行状況と基準が作られない理由~」において報告した。

#### 引用文献

- 1) 楠葉洋子, 瀧 健治: 急性CO中毒に対するHBOT効果の比較研究. HBOT装置を有する施設間比較. 日本臨床高気圧酸素・潜水医学雑誌 2012;9:10-16.
- 2) 矢澤和虎, 野首元成, 竹原延治, 他: 一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素治療の現状. 全国救命救急センターアンケート調査結果から. 日本救急医学会雑誌 2012;23:834-41.
- 3) Kusuba Y, Taki K, Ohta A: Questionnaire results of hyperbaric oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning in Japan. Undersea Hyperb Med 2012;39:639-45.
- 4) Henry CR, Satran D, Lindgren B, et al.: Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning, JAMA 2006;295:398-402.
- 5) Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. J Neurol Sci 2007;262:122-130.
- 6) Chung HT, Choi BM, Kwon YG, et al.: Interactive relations between nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO): Heme oxygenase-1/CO pathway is a key modulator in NO-mediated antiapoptosis and anti-inflammation. Methods in Enzymology 2008;441:329-38.
- 7) Luria SM, McKay CL: Effects of low levels of carbon monoxide on visions of smokers and nonsmokers. Arch Environ Health 1979;34:38-44.
- 8) Hudnell HK, Benignus VA: Carbon monoxide and exposure and visual detection thresholds. Neurotoxicol Teratol 1989;11:363-371.
- 9) Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, et al.: Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. N Engl J Med 1989;321:1426-1432.
- 10) Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, et al.: Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 1990;113:343-351.
- 11) Jain KK: Textbook of Hyperbaric Medicine, 4<sup>th</sup> ed.

- Hogrefe & Huber Publishers, 2004;pp.109-131.
- 12) Brvar M, Mozina H, Osredkar J, et al.: S100B protein in carbon monoxide poisoning: A pilot study. *Resuscitation* 2004;61:357-360.
  - 13) Colignon M, Lamy M: Carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. In: Schmutz J, ed. *Proceedings of the 1<sup>st</sup> Swiss Symposium on Hyperbaric Medicine*. Foundation for Hyperbaric Medicine, 1986;pp.51-68.
  - 13) 山本五十年, 中川儀英, 猪口貞樹: CO中毒に対するHBO. PROS:肯定的立場から—最近の研究から何を学ぶべきか?. *中毒研究* 2011;24:91-6.
  - 14) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al.: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057-67.
  - 15) Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al.: Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989; ii 8 (334): 414-419.
  - 16) Kamada K, Houkin K, Aoki T, et al.: Cerebral metabolic changes in delayed carbon monoxide sequelae studied by proton MR spectroscopy. *Neuroradiol* 1994;36:104-106.
  - 17) Murata T, Kimura H, Kado H, et al.: Neuronal damage in the interval form of CO poisoning determined by serial diffusion weighted magnetic resonance imaging plus 1H-magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:250-253.
  - 18) 土居 浩, 徳永 仁, 望月由武人, 他: 間歇型一酸化炭素中毒症例モニタリングの検討. *日本臨床高気圧酸素・潜水医学会雑誌* 2010;7:107-111.
  - 19) 岩本康之介, 池田 憲, 水村 直, 他: ステロイドパルス療法が著効した間歇型一酸化炭素中毒症の49歳男性例. *神経治療学* 2013;30:669.