

急性一酸化炭素中毒の治療の現状と課題

合志 清隆

産業医科大学病院高気圧治療部

(平成 20 年 3 月 24 日受付)

要旨：一酸化炭素 (CO) 中毒に関連した臨床領域において、近年その考え方が最も変わったのは治療法であろう。この中毒症に高気圧酸素治療 (HBO) は絶対的な治療法とされていたが、大気圧下の酸素吸入 (NBO) と比較したランダム化比較試験 (RCT) がいくつか報告されると、HBO の有効性を疑問視する意見も出されていた。しかし、2002 年に出された一つの RCT にて NBO に比した HBO の明らかな有効性が示されると、HBO が CO 中毒に対する標準的治療法とされてきている。このような国際情勢に対して、本邦での HBO に対する認識に混乱が生じているように感じられる。この疾患に対する欧米の治療指針を紹介し、本邦での治療の現状と課題について紹介する。

(日職災医誌, 56 : 131—134, 2008)

—キーワード—

一酸化炭素中毒, 高気圧酸素, 臨床試験

はじめに

一酸化炭素 (CO) による死亡は、すべての化学物質による中毒死のなかで最も多い。2005 年度の人口動態統計によれば、不慮の事故死で「煙、火及び火炎への曝露」は 1,397 件であるが、自殺原因からみると「その他のガス及び蒸気」が 4,494 件であり、それらの大半は CO 中毒が関与したものと考えられる。2000 年から 2005 年までの自殺による年間の死亡者総数は 3 万人前後と大きな変化はないにもかかわらず、「その他のガス及び蒸気」による自殺者は 2003 年から前年の 2 倍以上になり、2005 年には自殺原因の約 15% を占めている。この自殺原因の変化はインターネットによる集団ガス自殺の呼びかけとして社会問題になっている。以上の死亡者数に対して、治療を受けた患者や後遺症のみられる者の数ははるかに多いと予測される。しかし、本邦の医療者の一部には、この中毒症に対する認識に誤解があるように感じられ、主に近年の根拠に基づいた診断と治療、さらに課題について紹介したい。

CO 中毒の診断

従来の成書や解説論文での CO 中毒の記載は、血液中の一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) 濃度の上昇にしたがい頭痛や吐き気などから意識障害や呼吸・循環不全へと、その中毒症の重篤度が増すとあることが多かった。

しかし、医療機関に搬入時の症状は重篤であっても、血中 COHb 濃度が高値を示さないことはしばしば経験される。この乖離の一つは搬送中の酸素吸入や時間経過もあって血中 COHb 濃度は低くなるが、症状改善の遅延ないし症状の遷延があるからである。最近の臨床研究でみると、来院時の血中 COHb 濃度が 10% 以下であっても、発生時の状況と症状から CO 中毒以外は考えられないと判断した事例も含められている¹⁾。この中毒症の診断には血中 COHb 濃度が重要ではあるが、発生現場の状況と症状がより大きな診断根拠とされてきている。

次いで、臨床症状と血中 COHb 濃度が相関しない理由には、CO 中毒のほとんどはシアン化水素、二酸化炭素や硫化水素などとの混合ガス中毒であることである。例えば、火災の場合には、二酸化炭素、シアン化水素、窒素酸化物などの混合ガス中毒であるだけでなく、むしろシアン化水素による症状が強く出ている可能性も指摘されている²⁾。

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

中毒でみられる。

また、教科書や解説論文にガス中毒一般の簡易検査法として「有用」と記載されているもののなかで、検査試薬や装置が輸入ないし製造中止であるか、市販されている血液検査用ではなく水質や土壌の検査用のものが目立つ^{3)~5)}。これらは臨床検査用と混同された不適切な記述であり、ガス中毒の救急・災害医療の現場で混乱を招きやすい。

高気圧酸素の有効性 (表1)

CO中毒に高気圧酸素治療(HBO)が用いられるようになったのは、Haldaneが1895年に示した独自の理論に加えて、Smithが1962年に22名の患者にHBOを行い全例に良好な結果を報告したからのである⁶⁾。しかし、HBOがCO中毒に有効と考えられながらも、この治療装置を備えた施設に限られることや、大気圧下酸素吸入(NBO)でもHBOに比べて時間は要しても血中COHb濃度の抑制が得られることから、この両者の治療効果を比較する議論が生じた。

その最初のランダム化比較試験(RCT)は1989年に報告され、意識障害のなかった患者ではNBO群とHBO群とで1カ月後の神経機能に有意差を認めず、さらに意識障害を伴っていた患者では1回と2回のHBOの治療群で有意差がなかったとしている⁷⁾。1995年には2つのRCTが報告され、これらは軽度の意識障害あるいは意識障害を伴わない症例を対象にしたものであるが、NBOに比べてHBOがより効果的であることが示唆されている⁸⁾⁹⁾。その一つは26例を検討し、HBO群では全例に急性期の症状改善がみられ遅発性脳症の発生がなかったのに対して、NBO群では高率に脳波異常と脳血流の反応性低下が確認されたとしている⁸⁾。しかし、2時間のNBO後にも症状が残った5例中2例には引き続いてHBOが行われており、治療効果の検討に疑問が感じられる。また、他の一つは60例を検討したもので、遅発性脳症の発生がNBO群で30例中7例に対しHBO群ではみられず、HBOの有効性を示唆しながらも長期予後が示されていない⁹⁾。1999年には急性CO中毒に対するHBOの効果を否定したRCTも報告されたが¹⁰⁾、飲酒や薬物が検討されていないことや2.8気圧での酸素吸入が60分間と最近の標準的方法でないことなどと、問題点が指摘されている⁶⁾。

以上の否定的なRCTも報告されると、本邦の救急医学領域では「HBOはNBOに比べて有効であるとする根拠がない」との解釈が目立つようになっていた²⁾。このような本邦での認識ではあったが、2002年にWeaverらの治療効果を肯定したRCTが報告されると、その認識も大きく変わってきた。彼らの臨床試験では、発見から24時間以内で症状を有する152例を対象として、24時間以内に3回のHBOを行った治療群と1回のNBOと2回

の室内空気投与を行った治療群とで神経精神機能を比較している¹⁾。認知機能障害の頻度は6週後(HBO群:25%, NBO群:46%, odds ratio, 0.39; p=0.007)と12カ月後(HBO群:18%, NBO群:33%, odds ratio, 0.46; p=0.04)であり、ともにHBO群で有意に低率であった。このRCTの結果は、HBOはNBOに比べて遅発性脳症の抑制と神経予後の改善、すなわちHBOは急性CO中毒に有効であることを示している。

しかし、前述のWeaverらのRCTの細部には同誌上で異論も出され¹¹⁾、学会抄録を含めた7つのRCTの報告結果から系統的レビューを行ったCochrance LibraryによればHBOの有効性を見いだせないとしている¹²⁾。これは否定的な報告結果をメタ解析した統計的な手法によるからであるが、国際的にはWeaverらの臨床試験は最もよくデザインされたものとして評価されており、これらを踏まえて全欧州の専門委員会が2004年に治療指針を出している⁶⁾。すなわち、神経症状が認められるか意識障害の既往があれば早急にHBO(2.5気圧90分)を1~3回行い、さらに妊婦では軽症でもHBOを推奨しているが、これら以外の軽症に対しては12時間以上のNBOとしている⁶⁾。

治療法での検討課題

そもそもHBOの統一された治療方法がなく施設によっても異なるが、この中毒症では治療回数の議論はあるにしても、最近の同治療の傾向としては治療圧が高くなり治療時間も長くなっている。最初の治療回数では、前述のRCTでは1回と2回のHBO施行群で治療効果に差がなかったと報告したこと⁷⁾、欧米では1回のHBOのみを行う施設が一般化していた。本邦では一日に1回のHBOが1~2週間続けられることが多かった。しかし、急性期にHBOを行っても遅発性脳症の発現を回避できなかった症例があることは、中毒の初期の段階で脳組織に遅発性脳症への移行が決定されていることを示唆している。すなわち、血中COHb濃度とその持続時間によって、この中毒症の予後が初期の段階で決まる可能性があり、これは今後の検討課題である。

次いで、HBOの治療圧と時間であり、1980年代には2気圧で60分間の酸素吸入が行われ⁷⁾、この方法は本邦でも標準的な治療であった。これに対して、Weaverらは初回のHBOは3気圧60分間と2気圧60分間の治療であり、2回と3回目の治療は2気圧100分としている¹⁾。どの治療パターンが急性CO中毒に最も効果的であるか明らかではないが、早急に高い圧力と長時間のHBOを24時間以内に複数回行うことが重要と考えられ、欧米では2.5~3気圧の治療圧が推奨されている⁶⁾¹¹⁾。

また、遅発性脳症に対するHBOの効果は明らかではなく、治療後に症状改善が得られたとする症例やその逆も報告され統一されていない。しかし、遅発性脳症の

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

著者	研究方法	HBOの方法	結果
Weaver et al (2002) ¹⁾	二重盲検、ランダム化比較試験にて、精神神経機能を治療後から定期的に12カ月まで比較した	HBO (2～3 ATA, 125分間)+ HBO (2ATA, 100分間)×2	24時間以内の3回のHBOは急性中毒から6週と12カ月後で、精神神経障害の発生を抑えた
Scheinkestel et al (1999) ⁷⁾	二重盲検、ランダム化比較試験で、神経精神症状を治療後と1カ月後に比較した	HBO (2.8 ATA, 60分間)	HBOの有益性はなかった
Thom et al (1995) ⁶⁾	ランダム化比較試験で、6時間以内の軽症ないし中等症を対象として、遅発性脳症を比較した	HBO (2.8 ATA, 30分間 + 2 ATA, 90分間)	HBOは遅発性脳症の発症頻度を抑制した
Ducasse et al (1995) ⁵⁾	ランダム化比較試験で症状改善と遅発性脳症を比較した	HBO (2.5ATA, 2時間)	HBOで有意な臨床症状の改善があった
Raphael et al (1989) ⁴⁾	ランダム化比較試験で1カ月後の神経機能を比較した	HBO (2ATA, 60分間)+ NBO (4時間)	意識障害がなければHBOとNBOとの差はなく、意識障害があれば2回のHBOの有益性はなかった

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

50～75%は1年以内に症状の改善ないし消失するとされており¹³⁾、これまでの経験からもHBOで短期間に急速な症状改善が得られることは稀な印象である。

医療機関が抱える問題

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

その一つはHBOの治療指針を出している日本高気圧環境・潜水医学会が、一人用の治療装置での人工呼吸器使用を2003年から禁止していることである¹⁴⁾。これは人工呼吸器の劣化による不具合が生じ、人工呼吸器の使用が危険とされたものである。確かに一人用の治療装置での合併症で人工呼吸器に関連したものが高率であるが、この治療装置での重症患者を対象とした人工呼吸器使用は欧米で日常的に行われている¹⁵⁾。しかし、本邦ではHBOが救急・集中治療の一つであるとした認識が低いように感じられる。

次いで、本邦のHBOの治療費が欧米やアジア諸国と比べても極端に抑えられていることから¹⁶⁾、一人用のみならず大型装置の維持経費では不採算性が高いとされ、治療装置を閉鎖する施設が出てきていることである。

以上のような状況から危惧されることは、救急車による隣県への患者搬送が困難なこともあり、さらにドクターヘリの整備は限定された地域であることから、CO中毒の治療が困難な地域が出てきていることである。

問題解決に向けて

どのような有効な治療であっても不採算に陥るようでは、その治療法が拡大することはない。欧米では治療効果だけでなく費用対効果の面からも検討されており、感染症や創傷治療でのHBOによる医療費削減の効果が顕著であることから同装置の急速な普及に至っている¹⁷⁾。このような検討が本邦では遅れており、治療対効果

に見合うだけの診療報酬に改正する必要がある。さらに、本邦の学会で一人用装置での人工呼吸器の使用禁止を勧告しているが、この使用禁止は救急・集中治療を行う際の弊害が大きいことから、この制限を早急に解除すべきである。本邦の専門医学会が行うべきことは、人工呼吸器使用を含め重症患者のHBOに必要な技術習得のための医師の研修であろう。

まとめ

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

文献

- 1) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347: 1057—1067, 2002.
- 2) 内藤裕史：中毒百科—事例・病態・治療—。第2版。東京、南江堂、2001, pp 173—180.
- 3) 森 博美：中毒起因物質の分析。第5版。亀山正邦, 高久史磨編。東京、医学書院、2002, 今日の診断指針, pp1283—1285.
- 4) 佐々木博一：シアン中毒。第5版。亀山正邦, 高久史磨編。東京、医学書院、2002, 今日の診断指針, pp1298—1299.
- 5) 松岡雅人, 野原理子：シアン(青酸), 広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査：その数値をどう読むか(第6版), 日本臨牀, 2004, pp 526—528.
- 6) Mathieu D: Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer, 2006, pp 239—261.
- 7) Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al: Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* ii: 414—419, 1989.
- 8) Ducasse JL, Celsis P, Marc-Verqnes JP: Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyper-

- baric or normobaric oxygenation? Undersea & Hyperb Med 22: 9—15, 1995.
- 9) Thom SR, Taber RL, Mendiquiren II, et al: Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 25: 474—480, 1995.
 - 10) Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al: Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. Med J Aust 170: 203—210, 1999.
 - 11) Letter to the Editor Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 347: 1105—1106, 2002; 348: 557—560, 2002.
 - 12) Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, et al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev 2005; (1): CD002041.
 - 13) Choi IS: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol 40: 433—435, 1983.
 - 14) 日本高気圧環境医学会安全対策委員会：第1種装置用人工呼吸器不具合発生に伴う調査報告ならびに見解. 日高圧医誌 37: 267—268, 2002.
 - 15) Weaver LK: Operational use and patient care in the monoplace hyperbaric chamber. Respir Care Clin N Am 5: 51—92, 1999.
 - 16) 合志清隆, 溝口義人, 高村政志, 他: 各国の高気圧酸素治療の費用. 日高圧医誌 40: 3—10, 2005.
 - 17) 鈴木一雄: アメリカにおける創傷治療 HBO エビデンスの認知と創傷治療 HBO センターの発展. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 42: 198, 2007.

別刷請求先 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1—1
産業医科大学病院高気圧治療部
合志 清隆

Reprint request:

Kiyotaka Kohshi
Division of Hyperbaric Medicine, University Hospital of Occupational and Environmental Health, 1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 807-8555, Japan

The Present Condition and Problems of Treatments for Carbon Monoxide Poisoning

Kiyotaka Kohshi

Division of Hyperbaric Medicine, University Hospital of Occupational and Environmental Health

Recent approaches for treatment of carbonic monoxide (CO) poisoning have been drastically changed. Although hyperbaric oxygenation (HBO) was considered to be the only treatment for this intoxication, some randomized controlled trials (RCTs) compared with normobaric oxygenation (NBO) induced conflicting results. However, RCT reported treatment in 2002 showed HBO has been more effective than that of NBO for CO poisoning, but especially in our country, some physicians might have felt some confusion in the accurate meanings of these RCTs. According to the guidelines of CO poisoning in the United States and Europe and so on, the author would like to point out the present conditions and problems concerning CO poisoning in Japan.

(JJOMT, 56: 131—134, 2008)