

## 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

# 一酸化炭素中毒(carbon monoxide poisoning)

別府 高明\*

(\*: 学術委員会)

岩手医科大学 脳神経外科・高気圧環境医学

## I. 概略

一酸化炭素中毒 (carbon monoxide poisoning, CO中毒) は、全米で約50,000人/年が発症するとされている。日本においても推定5,000人弱がCO中毒で死亡しているとされ<sup>1)</sup>、先進国において最も頻度の高い災害・中毒疾病である。火災、煙を伴う不慮の事故、暖房器具の不具合、密閉空間における暖房やエンジン稼働、練炭や豆炭による自殺企図などが原因となる。

COは酸素に比較して200倍以上の親和性で血液ヘモグロビンに結合する(carboxyhemoglobin, COHb) ことによりヘモグロビン酸素運搬能が低下し、諸臓器を障害し、特に酸素需要の高い脳と心筋における障害程度は強まる。CO中毒が重度であれば致死的となるが、救命された場合では脳障害が主な臨床的問題となる。COが脳障害を引き起こすメカニズムは複雑であるが、COによる低酸素に陥った脳では、低酸素低血圧による脳虚血やCOがチトクロムAやA3に結合することやチトクロムC酸化酵素減少に伴うミトコンドリア代謝障害による細胞呼吸障害などCOによる直接的な障害と、興奮性アミノ酸レベルの上昇、酸化ストレス、細胞壊死やアポトーシス、後発性炎症、脂質過酸化による大脳白質脱髄性変化などの間接的な脳障害が引き起こされる<sup>2-8)</sup>。

CO中毒による脳障害の程度や予後を中毒急性期に評価する手段は現時点でないとされている<sup>9,10)</sup>。CO中毒による脳障害の発症様式は大きく分けて、中毒直後から慢性期まで症状が継続する持続性脳障害、中毒後に無症候な時期を置いて2~3週後に神経精神症状を劇的に発症する遅発性脳障害の2つがある<sup>11,12)</sup>。どちらの様式においても症状は軽症から重症まで多彩であり、軽度的人格変化や動作緩慢から高次脳機能

障害、パーキンソニズム、無動性無言などが起こりうる。これら多彩な神経精神症状が単独あるいは重複して出現し、個々の症例毎で異なっているため、治療効果の評価を症例間で比較することは非常に困難となっている。

## II. 治療

CO中毒の急性期における治療は、速やかにCOHbを減少させることが目的となる。COHbの半減時間は常圧大気中では約320分とされるが、常圧下100%酸素吸入によって半減時間は1/5に短縮される。よってCO中毒急性期における標準的治療は、速やかにCO暴露現場からの搬出、つぎに100%酸素吸入(normobaric oxygenation, NBO)、そして全身管理とされている<sup>13)</sup>。高気圧酸素治療(hyperbaric oxygenation, HBO2)はNBOに比べて、半減期は約1/3に短縮されると同時に、血中溶存酸素は約3倍に上昇し、COHbを速やかに低下させて低酸素脳症を是正するとされておりCO中毒急性期における初期治療として有用性が期待できる。

## III. 神経症状の発症抑制効果に関するNBO-HBO2比較試験

多くの非ランダム化試験ではHBO2が持続型および遅発型脳障害の発生を抑制するとされているが、HBO2を施行しうる施設が限定される、治療コスト、HBO2による肺の加圧損傷、肺浮腫、痙攣発作などの有害事象の可能性など、HBO2には負の一面があり、その使用にあたっては確たる治療効果のエビデンスが望まれる。

2011年に更新されたCochrane Review<sup>12)</sup>によれば、CO中毒に対するHBOの効果を検討したラン

ダム化比較試験 (RCT) は6つの報告があり<sup>14-19)</sup> (表1), メタアナリシスでは, オッズ比0.78, 95%信頼区間は0.54-1.12でありHBO2とNBOの効果に有意な差異はないという結果となった。しかし, このCochrane review<sup>12)</sup>の中で記載されているが, これら全ての報告は多少なりともバイアスを含む問題点が存在していることを指摘している。Annaneら, Raphaelら, Mathieuらの3つの研究は, 軽症とおもわれるCO中毒症例のみを対象としており, しかもMathieuらの報告はアブストラクトのみでフルの論文形式をとっていない。Thomらの報告はHBO2の優位性を示した最初のRCTであるが, 症例数がすくないことと治療結果の評価を盲検者が行っていないことが問題されている。ScheinkestelとWeaverらの2つ報告はどちらもsham治療を取り入れた二重盲検試験であり前者はHBO2にnegative, 後者はpositiveな結果を示した。Scheinkestelらの報告の最大の問題点は, 対象症例の経過観察が不十分で, 治療4-6週後に効果判定できた症例が全症例の46%に過ぎない点が指摘されている。Weaverらの論文も治療効果判定における神経症状の定義があいまいであることが指摘されている。

以上のように, HBO2の優位性あるいはNBOの非劣性を示す高いエビデンスレベルを備えた報告は未だないのが現状である<sup>12)</sup>。その理由として, CO中毒の

重症度を定量評価する方法がないため研究登録症例基準や割付因子が不明確であること, CO中毒の神経症状が多様であることから, 治療4-6週間における神経症状の有無だけが効果判定の指標となっていること, 全ての報告でHBO2のプロトコルが異なることなどが挙げられる。今後, 登録症例基準や効果判定の評価法を明確にした新たなRCTの出現が望まれる。

#### IV. 神経症状改善効果に関する研究

従来から, CO中毒後に発症した神経症状に対する治療としてHBO2が慣例的に施行されており, 有効であるというsingle-center experienceの報告が多数認められる<sup>20-22)</sup>。しかし, RCTは現在までなく, 神経症状改善効果に関するエビデンスは乏しい。

HBO2の神経症状改善効果において未だRCTが出現しない理由として, CO中毒慢性期症状は, parkinsonism, dystonia, 運動障害, 高次脳機能障害, 無動性無言, 情緒障害, 人格変化など多彩であり, 異なる症状を持った症例間で脳損傷の程度を直接比較することはできない。これは, CO中毒に対する高気圧酸素治療による慢性期症状発生の治療の効果を評価する際に最も障壁となる。また, 神経症状の発症様式は大まかに持続性と遅発性に分類できるが, こ

Authors	症例数	対象症例の条件	HBO2のプロトコル	HBO2の優位性
Annane ら[14]	179	一過性意識障害を示す軽症症例	2 ATA for 2h	なし
Raphael ら[15]	629	意識障害のない軽症患者	2 ATA for 2h	なし
Scheinkestel ら [16]	230	条件なし	2.8 ATA for 1h	なし
Thom ら[17]	65	心機能が不安定な症例	2.8 ATA for 0.5h followed by 2.0 ATA for 1.5h	あり
Weaver ら[18]	152	条件なし	3 ATA for 1h followed by 2 ATA for 1h, with two additional 2h of 2 ATA	あり
Mathieu ら[19]	575	意識障害のない症例	2.5 ATA for 1.5h	なし

ATA, atmosphere absolute

れら神経症状を呈する症例は救命された全患者の約30%とされ、研究に参加し得るまとまった症例数を確保しづらい。さらに持続性と遅発性神経症状は、それぞれ脳損傷メカニズムは異なることが考えられており<sup>23)</sup>、両者を分けてサブ解析するとなればさらに登録症例数を増やす必要となろう。

## V. まとめ

Cochrane reviewによれば、現時点でCO中毒後の脳障害予防としてHBO2がNBOより優位性があると言える高いエビデンスレベルを有した報告はないとされたが、一方では、HBO2が少なくとも軽症の症例より重度の脳障害をきたした症例に対して有用である可能性が指摘されている<sup>12)</sup>。

日本救急医学会から発行されたJRCガイドライン2010(日本語版)<sup>24)</sup>では、成人の二次救命処置の項目において、心停止を来した重症CO中毒症例では生存退院することはまれではあるが、持続性あるいは遅発性神経症状の発生を減らす可能性があるため、できるだけ早期からNBOを行い、HBO2も施行することを考慮する、とされている。また、湘南地区メディカルコントロール協議会発行の中毒ガイドライン2011<sup>25)</sup>でも、CO中毒の対応ポイントとして、①CO発生源の除去、新鮮な空気下への移動 ②意識障害には気道確保 ③呼吸障害には人工呼吸 ④意識障害の有無に関係なく、高濃度酸素を投与する ⑤高気圧酸素治療が可能な救急医療施設に直送する、となっている。

現時点では、重症CO中毒症例を中心に、全身状態などを考慮の上、NBOに加えてHBO2を施行すべきであろう。

## 参考文献

- 1) 合志清隆, 別府高明: 一酸化炭素中毒. 神経症候群 (第2版) (V), 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.30. 大阪; 日本臨牀社. 2014; pp. 671-674.
- 2) Okeda R, Funata N, Takano T, et al.: The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase-physiological and morphological correlation. *Acta Neuropathol* 1981; 54: 1-10.
- 3) Piantadosi C (1996) Toxicity of carbon monoxide: hemoglobin vs. histotoxic mechanisms. In: Penney D, editor. *Carbon monoxide*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996; pp. 163-186.
- 4) Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, et al. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997; 147: 103-114.
- 5) Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, et al.: Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93: 142-146.
- 6) Weaver LK: Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360: 1217-1225.
- 7) Thom SR, Bhopale VM, et al.: Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13660-13665.
- 8) Thom SR, Bhopale VM, et al.: Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1239-1248.
- 9) Hurley RA, Hopkins RO, Bigler ED, et al.: Applications of functional imaging to carbon monoxide poisoning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 157-160.
- 10) Prockop LD, Naidu KA: Brain CT and MRI findings after carbon monoxide toxicity. *J Neuroimaging* 1999; 9: 175-181.
- 11) Weaver LK: Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999; 15: 297-317
- 12) Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al.: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*: 2011; CD002041.
- 13) Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, et al.: Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 138-152.
- 14) Annane D, Chadda K, Gajdos P, et al.: Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2011; 37: 486-492.
- 15) Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, et al.: Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989; 2: 414-419.
- 16) 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* 1999; 170: 203-210.
- 17) Thom SR, Taber RL, Mendiguren, II, et al. Delayed

- neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 474-480.
- 18) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al.: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-1067.
- 19) Mathieu D WF, Mathieu-Nolf M, Durak C, et al.: Randomized prospective study comparing the effect of HBO vs. 12 hours NBO in noncomatose CO-poisoned patients: results of the preliminary analysis. *Undersea & Hyperbaric Medicine* 1996; 23 Suppl: 7.
- 20) Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2010; 37: 23-33.
- 21) Vila JF, Meli FJ, Serqueira OE, et al.: Diffusion tensor magnetic resonance imaging: a promising technique to characterize and track delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32: 151-156.
- 22) Watanuki T, Matsubara T, Higuchi N, et al.: [Clinical examination of 3 patients with delayed neuropsychiatric encephalopathy induced by carbon monoxide poisoning, who recovered from severe neurocognitive impairment by repetitive hyperbaric oxygen therapy]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2014; 116: 659-669.
- 23) Beppu T: The role of MR imaging in assessment of brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 625-631.
- 24) JRCガイドライン2010 日本語版日本救急医学会 [http://www.icls-web.com/info/jrc\\_guideline\\_draft.html](http://www.icls-web.com/info/jrc_guideline_draft.html)
- 25) 中毒ガイドライン 湘南地区メディカルコントロール協議会 [http://shonan-mc.or.tv/guideline-pdf/toxic\\_guide.pdf](http://shonan-mc.or.tv/guideline-pdf/toxic_guide.pdf)