高圧酸素療法による血中 COHb 半減期に関する研究

Study on Half-Clearance Time of Carbon Monoxide Hemoglobin
in Blood at Hyperbaric Oxygen Therapy (OHP).

海上自衛隊横須賀地区病院診療部

佐々木 武・五十嵐 穆

海上自衛隊横須賀地区病院潜水医学実験部

小此木 国明・大岩 弘典

Takeshi Sasaki, Atsushi Igarashi

Dept. of Clinical Service, JMSDF Hospital Yokosuka, Yokosuka

Kuniaki Okonogi, Hiromichi Ohiwa

Underwater Medical Laboratory, JMSDF Hospital Yokosuka, Yokosuka

The elimination rate of COHb in the blood was measured by a tonometer and the COHb saturation of the human blood under the exposure of 0.3% CO in the air for 30 minutes was estimated to be about 47%. The CO elimination of the tonometered blood by the exposure to 4 kinds of gases: 1 ATA air, 1 ATA O₂, 1.9 ATA O₂ and 2.8 ATA O₂, showed a linear decrease on the semilogarithmic figure, and the gradient coefficient (k) of the straight lines showed a good reproducibility and a significant difference from each other.

The COHb elimination after supplying a 0.3% CO air mixture for 20 minutes to 23 mongrel male dogs weighing 12 to 18 kg was observed by letting them breathe 1 ATA air for 300 minutes, 1 ATA O₂ for 120 minutes, 1.9 ATA O₂ for 60 minutes and 2.8 ATA O₂ for 30 minutes. The COHb decrease of the CO-poisoned dogs showed also a semilogarithmically linear tendency and the gradient coefficient (k) among these four gas-breathing groups showed a significant difference.

The mean half-clearance time (t/2) of each group was: 1 ATA air for 188 minutes, 1 ATA O₂ for 32 minutes, 1.9 ATA O₂ for 25 minutes and 2.8 ATA O₂ for 12 minutes.

The higher the O₂ partial pressure in the inspired gas increased, the greater became the decrease of the COHb clearance time and the greater became the decrease of the half-clearance time. The CO elimination by the dogs at a high pO₂ was greater than that by the tonometer under the same pO₂, but at a low pO₂, on the contrary, a different relation was observed. This fact may be explained by the improvement of the ventilatory and circulatory functions of the alveoli concerned with the CO elimination at a high pO₂, but at a low pO₂ the alveolar functions are impaired by CO and the O₂ supply is insufficient to cover the dysfunction, so the CO elimination is greater in the tonometered blood than in the dog blood.

The procedure of OHP for CO poisoning was designed by the CO elimination rate in the dogs, assuming it to be the same as that in the human, for the patients of three levels of severity of CO poisoning: Phase I is breathing of 2.8 ATA O₂ for 20 minutes, usually for the patients of each level of severity, then Phase II (breathing of 1.9 ATA O₂) follows after that for deadly poisoning (COHb in the blood, 80%) for 57 minutes, for severe poisoning (COHb, 60%) for 46 minutes and for medium poisoning (COHb, 40%) for 32 minutes.

After the treatment of Phase II, the blood COHb content decrease to 5%, a safety level for CO poisoning.

This process is practical and effective for the OHP treatment of CO poisoning, and besides it is not only safe against O₂ poisoning but also is capable of supplying rapidly a sufficient amount of oxygen to improve the condition of the anoxic tissues.

緒 言

一酸化炭素 (CO) 中毒に対する高圧酸素療法 (Hyperbaric Oxygen Therapy, 以下 OHP と略す) の有効性は一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) の解離促進にある¹⁻³⁾。

Haldane, J. S.⁴⁾ の CO と Hb の結合能に関する実験式 ($\text{COHb}/\text{O}_2\text{Hb} = K \times \text{PCO}/\text{PO}_2$) は吸気酸素分圧が COHb の解離に関係することを示している。

高分圧酸素呼吸の CO 中毒に対する有効性については, End, E. ら (1942)²⁾ は動物実験で3絶対気圧 (ATA) 酸素呼吸が COHb 解離を促進し, かつ CO 中毒による低酸素組織の必要とする酸素を高分圧の溶存酸素の形で与えることができると述べている。

Pace, N. ら (1950)¹⁾ は大気圧空気, 大気圧酸素, および 2.5 絶対気圧 (ATA) 酸素呼吸により, 男女被験者の体 COHb 解離時間定数を測定し, その半減期から 2.5 ATA 1 時間の酸素呼吸が酸素中毒の予防の上から適切であり, かつ体 COHb の減少に充分な時間であると述べている。

Lawson, D. D. ら (1961)⁵⁾, Douglas, T. C. ら (1962)⁶⁾, 古田ら (1967)⁷⁾ はイヌを用いた実験で, 高圧酸素呼吸が大気圧空気呼吸にくらべて, COHb 解離促進効果が大きいことを示している。

しかし, これらの報告はいずれも高分圧酸素呼吸による酸素中毒との関係や程度の異なる CO 中毒に対する OHP による CO の完全洗い出しに必要なかつ適切な圧・時間関係については不明確である。

Boerema, I. (1956)⁸⁾ が高圧酸素療法の臨床応用を提唱したが, CO 中毒に対する COHb の最初の適用は Smith, G. (1960)⁹⁾ によって行なわれた。

黒岩 (1969)¹⁰⁾ は CO 中毒のいわゆる間歇型が脳の病的過程の二重性, すなわち anoxia による脳への直接作用としての初期症候と, CO により trigger された進行性脳内過程との二つを唱えている。

武谷ら (1970)¹¹⁾, 小川ら (1973)¹²⁾ は CO 中毒に対する OHP の適用には, 物理的に血漿に溶解する酸素の効果が期待でき, hemoglobin hypoxia に起因する代謝性アシドーシス (acidosis) や循環動態の悪化の改善に大きな効果があると述べている。

CO 中毒に対する OHP の効果はなるべくすみやかに COHb の解離が行なわれ, CO の体外排泄をみると同時に, anoxia による組織の2次的病変が予防できるところにある。これらのことから間歇型の発症予防にも, OHP

が有効であることは明白である。

現在の CO 中毒に対する高圧酸素療法のやり方は酸素中毒に対する配慮から, 2.8 ATA (または 3 ATA), あるいは 1.9 ATA (または 2 ATA) 酸素呼吸時の酸素中毒許容時間内の圧・時間の組合せが, 推奨されているが, COHb の完全解離をもたらす有効かつ合理的な治療法 (圧・時間関係) はいまだ明確にされていない。

本論文は, 体 COHb の解離に及ぼす圧・時間関係を OHP の臨床応用における適正の面から検討しようとするものである。

方 法

I. in vitro による実験

1) COHb の飽和

ヒトの血液を入れた Tonometer (Fahri type, 市河恩誠堂 K.K.) に 0.3% CO 混合空気を毎分 200 ml, 60 分間流し, 各種飽和度の COHb 血を作成した。

Tonometer の水槽温度は 37°C に調節した。COHb の測定は 10 分ごとに 60 分間行なった (Fig. 1)。

2) COHb の解離

Tonometer による前述の実験から COHb 飽和にいたる時間を考慮して, 血液 20 ml に 0.3% CO 混合空気を毎分 200 ml, 30 分間曝露した。この場合の飽和度は平均 47% になった。これを起点とし, ひきつづき 4 群, すなわち大気圧空気 240 分, 1 ATA 酸素 120 分, 1.9 ATA 酸素 60 分, 2.8 ATA 酸素 30 分, Tonometer で曝露した時の COHb の解離を測定した。

測定時間間隔は大気圧空気 20 分, 40 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分, 1 ATA 酸素では 20 分, 40 分, 60 分, 120 分, 高圧酸素下では 10 分ごとに行なった。

同一群の実験はそれぞれ 4 回行なった。

血液 COHb の測定法

Fig. 1 Method of Saturation of CO using the Tonometer (Fahri Type).

Fig. 2 Measurement of COHb by the Van Slyke Gas chromatography.

血液 COHb の測定は Van Slyke-Gas chromatography による¹³⁾(Fig. 2)。

1 ml の血液を改良型 Van Slyke manometric analyser (市河思誠堂 K.K.) の反応室に入れ、抽出液 (acid saponin ferricyanide) 1.0 ml とともに magnetic stirrer で 5 分間攪拌し、溶血させて血中ガスを分離した。

COHb から CO を遊離させるための抽出液は potassium ferricyanide 5 g と pure white saponin 1 g とを蒸留水で溶かし 125 ml にしたもの、乳酸 5 ml を蒸留水で 500 ml に希釈したものとを同量ずつ混ぜ、octyl alcohol を数滴加えたものを用いた。2 液は冷暗所に保存し、使用直前に同量ずつ混合し使用した。

血液と抽出液との混合液は magnetic stirrer で 5 分間攪拌後貯留槽にとりこみ、抽出ガスのみ水銀を用いて反応室上方の Y 字管におくり、特別に改造された tube を通して He の carrier gas で Gas chromatograph の sample 注入口に送られる。

抽出ガスは、水分を Drierite (W. A. Hammond Drierite Co. USA) で除き、CO₂ を Ascarite (Arthur H. Thomas Co. USA) で除去してから、Gas chromatograph に送った。このことによって Gas chromatograph の安定性を得ることができた。

Gas chromatograph (Beckman GC-2A) は、つぎの条件で血液 COHb の測定を行なった。

1. Column: molecular sieves 5 A (40~60 mesh), 1/4 inch column 6 feet.
2. Carrier gas: He, flow rate 60 ml/min.
3. Filament current: 200 mA.
4. Temperature of heater: 100°C
5. Recorder: Hitachi model 045 sabo type, range

1 mv.

6 種の標準ガス (東芝製, 0.19%, 0.45%, 0.95%, 5.08%, 10.5%, 21.8% CO 混合ガス) を用いて作成した CO 検量線 (Calibration curve) から、血液 100 ml 中の CO 量 (vol%) を求めた。

標準ガス及び血液試料は各々 1 ml である。CO 飽和度は cyanomethemoglobin 法で Hb-meter (Erma Model 303, エルマ光学 K.K.) を用いて Hb 量を求め以下の式によって求めた¹⁴⁾。

$$\text{COHb \%} = \frac{\text{CO vol\%} \times 100}{\text{総 Hb 濃度 (g/100 ml 血液)} \times 1.36^*}$$

* Hb の鉄含有量は 0.34% である。ゆえに 1 g の Hb は 1.36 ml の CO と結合する。

Table 1 は Van Slyke-Gas chromatography で求めた完全 CO 飽和血の CO vol% と、同一血の Hb の CO 結

Table 1. Comparison between the Measured Values and Predicted Values of CO Content in 1 ml of Blood

Hb (g/dl)	(1) vol%	(2) vol%	(1)-(2)
16.0	21.76	21.86	0.10
15.6	21.22	21.26	0.04
15.0	20.85	20.76	0.09
14.0	19.04	18.90	0.14
13.5	18.36	18.53	0.17
12.0	16.32	16.99	0.67
10.7	14.55	14.87	0.32

(1) Predicted values are the CO capacity calculated from the Hb concentration and the maximum CO-binding volume (1.36).

(2) Actually measured values are the CO capacity measured by our method. Samples are saturated by 99.9% CO gas for 15 minutes.

Table 2. Results of Three Consecutive Determinations of Carbon Monoxide in Six Samples of Blood.

No.	Measured Values			Mean	SD
	1	2	3		
1	2.23	2.22	2.27	2.24	0.022
2	3.79	3.99	3.99	3.92	0.094
3	6.50	6.70	6.94	6.71	0.180
4	11.65	12.00	11.97	11.87	0.158
5	18.35	19.31	18.78	18.78	0.399
6	19.63	20.27	20.16	20.16	0.399

(vol%)

合容量から計算上得られた CO vol% との比較を示す。

なお完全 CO 飽和血は Tonometer を用いて99.9%CO ガスに15分間被検血を曝露して得た。

両者は近似し、計算上得られる完全飽和 COHb 値は COHb 飽和度を求める場合に使用することができる。

Table 2 は Van Slyke-Gas chromatograph を用い各種飽和度を示す被検血のくりかえし3回の測定の結果を示す。

平均に対する偏差は小さく、再現性の良い結果が得られた。

II. in vivo による実験

1) CO 中毒のイヌ

血液 Hb の CO に対する飽和及び解離が Tonometer とイヌとの有効換気面積及び換気血流比の相違により差のあることを考慮して、イヌの場合予想される平均 COHb 濃度を50%とし、ヒトの血液を用いた tonometer の実験から 0.3% CO 混合空気を約20分間呼吸させた。

体重 12 kg から 18 kg の雑種の成熟イヌの雄を用い、Pentobarbital sodium 25 mg/kg の静脈内投与による麻酔を施した。

イヌはカフつきチューブを経口的に気管内挿管され、Ruben non-return valve により投与ガスを自発呼吸した。

実験中の換気量は呼吸側にとりつけた Wright flow meter によって測定し、同時に呼吸数を求めた。

採血は大動脈に Teflon tube を挿入し、3方活栓をつなぎ、5 ml の注射筒によって行なった (Fig. 3)。

2) イヌの COHb 解離実験

COHb 解離は CO 中毒のイヌに大気圧空気 300 分、1 ATA酸素 120 分、1.9 ATA 酸素60分、2.8 ATA 酸素30分呼吸させ測定した。

COHb 測定時間は大気圧空気では20分、40分、60分、

Fig. 3 Method of Producing CO Poisoning in Dogs.

90分、120分、180分、240分、300分、1 ATA 酸素では10分、20分、30分、60分、90分、120分、高圧酸素下では10分ごとに行なった。

酸素呼吸群は気管内挿管チューブに Bird respirator を接続し、自発呼吸させた。

大気圧空気及び 1 ATA 酸素呼吸群は CO 混合ガス呼吸終了直後を 0 分 (start) とし、1.9 ATA 酸素及び 2.8 ATA酸素呼吸群は高圧下で酸素呼吸開始時を 0 分とした。

結 果

Fig. 4 は Tonometer によるヒトの血液の COHb 飽和曲線を示す。0.3% CO 混合空気曝露では、曝露後の増加は40分まではほぼ直線的に上昇を示した。COHb 飽和度は30分で平均47%、60分で77%飽和を示した。

Table 3-a, A から D は Tonometer による大気圧空気、

Fig. 4 COHb Saturation Curve of Human Blood in vitro (Tonometer).

Fig. 5 Dissociation of COHb in Human Blood in vitro (Tonometer) when exposed to Oxygen at Various Partial Pressures.

Table 3-a. CO Elimination (COHb%) of Human Blood in vitro (Tonometer) when exposed to Oxygen at Various Partial Pressures.

A: at 1 ATA Air

subj.	1	2	3	4	$\bar{X}$	S.D.
time (min)						
0	58.95 100	58.95 100	58.95 100	58.95 100	58.95 100	0 0
20	52.23 88.58	48.68 82.56	48.90 82.93	50.74 86.06	50.14 85.03	2.10 2.46
40	49.42 83.82	46.67 79.17	47.41 80.41	49.13 83.32	48.16 81.68	1.33 1.95
60	42.92 72.79	38.63 65.62	41.01 69.60	41.79 70.88	41.10 69.69	2.49 2.66
120	29.50 50.03	29.50 50.03	28.01 47.51	27.78 47.12	28.70 48.67	0.65 1.36
180	23.76 40.30	19.69 33.39	15.67 26.58	18.31 31.05	19.36 32.83	2.92 4.95
240	15.67 26.58	15.04 25.54	12.34 20.93	11.19 18.98	13.56 23.00	3.44 3.14

B: at 1 ATA O₂

subj.	1	2	3	4	$\bar{X}$	S.D.
time (min)						
0	59.99 100	59.99 100	59.99 100	59.99 100	59.99 100	0 0
20	35.46 59.11	43.33 72.23	43.76 72.93	40.78 67.98	40.83 68.06	3.30 5.50
40	25.06 41.78	31.44 52.41	32.61 54.36	34.55 57.60	30.92 51.53	3.56 5.93
60	17.73 29.56	24.33 40.56	23.15 38.59	22.83 38.06	22.01 36.69	2.53 4.22
120	8.16 13.60	10.37 17.29	10.20 17.00	10.11 16.85	9.71 16.18	0.90 1.50

Hb content in blood at the time point of start = 12.8 g/dl

Fig. 6 Dissociation of COHb in Dogs breathing Oxygen at Various Partial Pressures.

C: at 1.9 ATA O₂

subj.	1	2	3	4	$\bar{X}$	S.D.
time (min)						
0	63.16 100	63.16 100	63.16 100	63.16 100	63.16 100	0 0
10	47.36 75.02	46.23 73.23	55.49 87.90	50.94 80.69	50.01 79.21	3.61 5.71
20	39.24 62.16	(37.48) 59.37	39.94 63.27	40.99 64.93	39.41 62.43	1.28 2.02
30	29.20 46.25	33.60 53.22	31.33 49.63	35.14 55.66	32.32 51.19	2.25 3.56
40	20.52 32.50	23.23 36.80	24.16 38.27	26.16 41.44	23.51 37.25	2.03 3.21
50	(15.20) 24.08	15.32 24.27	15.30 24.24	35.14 32.93	32.32 26.65	2.39 3.78
60	10.55 16.71	10.46 16.57	12.07 19.12	14.82 23.48	11.98 18.97	1.76 2.79

D: at 2.8 ATA O₂

subj.	1	2	3	4	$\bar{X}$	S.D.
time (min)						
0	62.60 100	62.60 100	62.60 100	62.60 100	62.60 100	0 0
10	37.78 60.34	38.45 61.41	40.69 64.98	36.66 58.55	38.40 61.32	1.47 2.34
20	27.72 44.27	26.38 42.13	25.82 41.24	24.85 39.69	26.20 41.85	1.04 1.63
30	14.93 23.84	14.98 23.92	18.33 29.27	17.70 28.27	16.48 27.15	1.55 2.32

Hb content in blood at the time point of start = 11.5 g/dl

Gothic figures: Observed values

Common figures:

$(\text{Observed values} / \text{Observed values at } \text{at a time point} / \text{the starting point}) \times 100(\%)$

1 ATA 酸素, 1.9 ATA 酸素, および 2.8 ATA 酸素曝露時の COHb の変化を示す。上段は実測された COHb 飽和度を示し, 下段のコモン数字は start 0 分の COHb 飽和度を 100 としたときの時間に対する COHb の解離の割合を示す。Fig. 5 はこの解離の割合を片対数図表で表わしたもので, 各群とも直線性を示した。破線を切る点の横軸は半減期を示す。Table 4 の上段に各群の半減期および指数式の k 値を示した。 k 値は相互に有意の差を示し, 半減期は酸素分圧の高いほど短くなっている。

Table 3-b, A から D はイヌを用いた実験による 4 群 (大気圧空気, 1 ATA 酸素, 1.9 ATA 酸素, および 2.8 ATA 酸素呼吸時) の COHb 解離の変化を示す。Table 3-a と同様に上段は実測値, 下段は COHb の解離の割合を示す。Fig. 6 はこの解離の割合を片対数図表に表わし

Table 3-b. CO Elimination (COHb%) in Dogs breathing Oxygen at Various Partial Pressures.

A: at ATA Air.

time (min) \ subj.	1	2	3	4	5	$\bar{X}$	S.D.
0	38.40 100	(35.05) 100	(30.43) 100	71.20 100	23.24 100	100	0
20	28.81 75.02	(32.41) 92.47	26.03 85.54	67.59 94.89	20.54 88.39	87.26	6.91
40	26.67 69.45	29.97 85.50	23.74 78.01	52.57 73.83	18.08 77.80	76.92	5.31
60	24.80 64.58	29.39 83.85	21.07 69.24	46.53 65.35	17.55 75.52	71.71	7.20
90	(23.99) 62.47	(24.64) 70.30	19.74 64.78	36.53 51.30	(16.24) 69.92	63.77	69.1
120	21.07 54.87	23.63 67.42	16.02 52.46	34.84 48.93	13.40 57.66	56.30	6.24
180	16.26 42.34	17.91 51.10	13.30 43.70	23.65 33.22	10.61 45.66	43.20	5.81
240	12.69 33.05	16.60 47.36	10.58 34.77	18.04 25.34	10.54 47.36	37.18	8.17
300	(11.06) 28.80	11.88 33.89	(7.17) 23.56	14.80 20.78	10.21 43.96	30.70	8.21

B: at 1 ATA O₂

time (min) \ subj.	1	2	3	4	5	$\bar{X}$	S.D.
0	32.52 100	88.91 100	62.99 100	72.23 100	36.73 100	100	0
10	21.36 65.79	69.86 78.94	46.02 73.17	56.73 78.29	32.34 88.11	76.86	7.34
20	(17.35) 53.44	40.49 45.75	30.81 49.99	39.85 54.99	26.75 72.82	55.20	10.50
30	11.75 36.19	29.37 33.19	23.79 37.83	31.96 44.11	22.71 61.82	42.63	10.24
60	6.50 20.02	16.54 18.69	14.82 23.56	20.48 28.26	18.02 49.06	27.92	11.08
90	3.20 9.86	8.31 9.39	8.58 13.64	11.51 15.88	13.86 37.73	17.30	10.49
120	1.75 5.39	5.13 5.80	4.21 6.55	6.86 9.47	10.33 28.12	11.07	8.65

C: at 1.9 ATA O₂

time(min) \ subj.	1	2	3	4	5	6	$\bar{X}$	S.D.
0	33.93 100	35.38 100	35.39 100	19.78 100	23.02 100	61.80 100	100	0
10	27.43 80.92	24.41 69.36	23.23 65.74	14.94 75.60	22.60 98.08	35.63 57.65	74.47	12.81
20	16.40 48.38	18.01 50.97	13.23 37.44	9.93 50.25	15.50 67.27	28.06 45.40	49.95	8.95
30	(15.96) 47.08	12.79 36.20	9.34 26.43	7.82 39.57	(13.99) 60.72	14.41 23.31	38.89	12.57
40	12.60 37.17	8.61 24.37	6.88 19.47	6.21 31.42	11.30 49.04	13.03 21.08	30.43	10.30
50	10.29 30.36	7.76 21.96	4.99 14.12	4.26 21.56	9.55 41.45	12.79 20.69	25.02	8.73
60	8.26 24.37	7.22 20.43	3.79 10.72	4.04 20.44	8.36 36.28	10.16 16.44	21.45	7.80

D: at 2.8 ATA O₂

time (min)	subj.	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{X}$	S.D.
0		20.93 100	20.73 100	23.47 100	20.57 100	17.41 100	85.76 100	28.78 100	100	0
10		10.93 52.25	9.35 45.07	8.42 35.87	9.22 44.81	8.41 46.72	45.64 53.40	19.28 67.09	49.32	9.00
20		6.16 29.45	5.36 25.84	4.80 20.45	5.55 26.97	6.27 35.99	17.68 20.69	12.24 42.60	28.85	7.47
30		3.67 17.54	3.45 16.63	2.88 12.27	3.37 16.38	3.51 20.15	10.18 11.91	9.31 32.40	18.19	6.40

Gothic figures: Observed values

Common figures: (Observed values at a time point/Observed values at the starting point)×100(%)

Table 4. Rate of CO Elimination by Dog Blood in vivo and Human Blood in vitro (Tonometer) when exposed to Oxygen at Various Partial Pressures.

In vitro (Tonometer)	Half-clearance time (t/2)	k
1.0 ATA air	116 min	0.0026
1.0 ATA O ₂	46 min	0.0065*
1.9 ATA O ₂	25 min	0.0119*
2.8 ATA O ₂	16 min	0.0186*
Dog		
1.0 ATA air	188 min	0.0016
1.0 ATA O ₂	32 min	0.0094*
1.9 ATA O ₂	25 min	0.0122*
2.8 ATA O ₂	12 min	0.0255*

* Significant difference at P<0.05

たもので、いずれの群も直線性を示した。破線を切る点の横軸が半減期を示す。Table 4 の下段にイヌでの各群の半減期および指数式の k 値を示した。 k 値は相互に有意の差を示し、半減期は吸気酸素分圧の高いほど短い時間を示した。

Tonometer を用いたヒトの血液 (in vitro) と動物実験におけるイヌの血液 (in vivo) との COHb の解離を半減期で比較すると、1 ATA 空気の場合を除いて、イヌの方が小さい値を示している。

考 察

CO と Hb との結合は O₂ と Hb との結合と同様に可逆的であるが、その親和性は O₂ よりはるかに大きい。そのため COHb 飽和に要する Pco は O₂ と Hb との飽和に要する Po₂ より著しく小さい。

CO と Hb との結合力を表わす Haldane の式は、

$$\text{COHb}/\text{HbO}_2 = k \times \text{Pco}/\text{Po}_2$$

である。 k 値は動物の種や Hb の種類により異なるが、Hb 濃度、塩類、pH、Pco₂、温度などの影響を受ける。ヒトでは k 値は普通 200 から 250 の範囲にある^{4,16,17)}。ヒトとイヌとの k 値は、酸素解離曲線における酸素飽和度 50% に対する Po₂(P₅₀) が両者に差がなく、また、Allen, T. H. ら (1957)¹⁶⁾ の報告からみても、ほとんど同じであると考えられる。

CO 中毒では組織低酸素 (hypoxia) の存在が過去の動物実験や臨床例でみられる biochemical parameter (blood hematocrit, 血清 transaminase) の変化から想定されている¹²⁾。

また、CO 中毒時における血管透過性の亢進、血管周囲浮腫、細胞膜透過性の亢進などは、肺の alveolar capillary block が生じたときのような肺泡低換気 (alveolar hypoventilation) を引き起こすにちがいない。

循環動態の変化としては、心拍出量の低下、呼吸障害、代償性代謝性 acidosis (酸塩基平衡障害)、胸部レ線変化 (心肥大、肺水腫)、心電図変化 (low voltage, ST 変化) などが CO 中毒時の組織 hypoxia によるものと認められている^{8,11,12,19-21)}。

イヌにおける低分圧酸素呼吸時の CO 排泄遅延は CO 中毒によって生ずる alveolar capillary block 様の障害、心拍出量の低下などのような換気・循環能の低下によると推察される。このことから逆に高分圧酸素呼吸によるすみやかな CO 排泄促進の現象は、早期に呼吸循環面の改善が行なわれるために生ずると考える。

イヌと Tonometer との COHb 解離速度を比較すると、高分圧酸素 (1 ATA O₂ 以上) 曝露時ではイヌの方が若干速く、低分圧酸素 (0.2 ATA O₂) 曝露時では Tonometer の方が速くなっている。この現象は Tonometer では排泄速度が酸素分圧値のみに左右されるのに対し、高分圧酸素呼吸時のイヌでは呼吸循環機能低下が早期に改善され、有効換気面積が Tonometer より大きくなるためであ

る。逆に低分圧酸素呼吸時では、呼吸循環機能の低下により、有効換気面積が Tonometer より小さくなっているためと考えられる。

CO 中毒に対する OHP の目的はなるべくすみやかな体 COHb の排泄促進にあると同時に、すでに指摘されている2次的な障害、すなわち、anoxic anoxia に起因する代謝性 acidosis の回復を早め、あるいは脳の2次的病変に由来すると考えられる間歇型 CO 中毒の予防に役立つところにある。

小川ら(1973)¹²⁾は CO 中毒に対する OHP の効果は組織 hypoxia にもとづく障害を可逆的なものにする述べられていることから、上記の指摘は認められよう。

イヌの実験結果をヒトにあてはめることについて以下の考察をした。

体 CO の洗い出しに極めて関係の深い体重当りの換気量はイヌの方が大きい、CO が COHb の形で血中にあり、ほとんど組織あるいは血漿に溶解しない特質から全血液量と分時換気量の関係は大差がないといえる。また、著者らのイヌによる CO 排泄速度 (1.9 ATA 酸素25分, 2.8 ATA 酸素12分) は Pace ら(1950)¹¹⁾によるヒトのデータ (2.5 ATA 酸素 男22分, 女15分) および Smith ら(1962)¹³⁾による OHP 臨床例 (2.0~2.5 ATA 酸素 20~30分) とほとんど同じである。

そこで、イヌの排泄速度を基準として、ヒトの CO 中毒に対する OHP の実際応用の方法を考えてみた。

CO 中毒の重症度は、COHb 飽和度に関係する。そこで COHb 40%(中等症), 60%(重症), 80%(激症)をもつ患者を仮定してみた²¹⁾。

3種の CO 飽和度を有する患者に、著者らの実験データの排泄速度をあてはめ、2.8 ATA および 1.9 ATA で純酸素呼吸をする組合せて、最終的に体 COHb 飽和度 5% に到達する圧・時間関係を求めてみた。その結果、Table 5 の * 印の手順を OHP に応用すれば酸素中毒に対し安全範囲にあり、かつ治療効果の面でも適切なものになる。すなわち、それぞれの COHb 飽和度を有する患者に 2.8 ATA 酸素を 20 分呼吸させた後、1.9 ATA 酸素呼吸時間の長短で 5% まで減少させればよいことがわかる。

著者らの CO 中毒に対する OHP は、以下の手順で行なう (Table 5, Fig. 7)。

1. 患者を chamber に収容後、2.8 ATA に加圧し純酸素呼吸を20分間行なう。

2. それから圧力を 1.9 ATA に減少し、酸素中毒防止のために、5分間の空気呼吸を行なう。

Table 5. Treatment of Carbon Monoxide Poisoning

COHb% in patients blood	Time of treatment at 2.8 ATA O ₂ (min)	COHb% after treatment at 2.8 ATA O ₂	Time of treatment required to reach 5% COHb at 1.9 ATA O ₂ (min)
80	10	44.47	77
	*20	24.72	57
	30	13.75	36
60	10	33.35	67
	*20	18.54	46
	30	10.30	26
40	10	22.23	53
	*20	12.36	32
	30	6.87	11

Fig. 7 Schedule of OHP for the Treatment of CO Poisoning.

3. その後、患者の症状に応じて、1.9 ATA 加圧下で激症57分、重症46分、中等症32分の純酸素呼吸を行なう。

加圧および減圧時間は普通、0.5 kg/cm²/min としている。2.8 ATA 酸素呼吸20分は加圧時間 5分を含むもので、それぞれの COHb 飽和度を有する患者の 2.8 ATA 酸素呼吸における体 CO の洗い出しの半減期をこえており、かつ OHP 中に N₂ を O₂ に置換した血液相にすることができる。

Schedule 中、酸素中毒を考慮して、2.8 ATA 呼吸後 1.9 ATA において、空気呼吸を 5分間行なうこととした。

1.9 ATA 酸素呼吸時間は 2.8 ATA からの減圧時間 2

分およびつぎの空気呼吸5分間を除くものである。1.9 ATA 呼吸時間は激症 CO 中毒患者に対し57分、重症に対し46分、及び中等症に対し32分である。

血漿溶存酸素分圧は、理論的に 2.8 ATA で、2,041 mmHg, 1.8 ATA で 1,357 mmHg に達する²²⁾。血漿溶存酸素分圧 2,041 mmHg の値はヘモグロビンの酸素運搬を除いても、血漿中に溶存した酸素で組織の代謝に充分である。

この方法にはつぎの三つの利点がある。

- 1) 酸素中毒に対し安全である。
- 2) CO 中毒の症状に応じて、1.9 ATA という第2の圧段階の酸素呼吸時間を調整することによって有効かつ簡便な方法をとっている。
- 3) 組織の酸素加に充分な 2.8 ATA 酸素を血漿中に供給することができる。

今回の研究において、イヌの COHb 解離速度を基準として CO 中毒の激症、重症、中等症のそれぞれに対する COHb を5% という安全域までさげるために最も効率の良い OHP の手順を示すことができた。

ま と め

I: 1) 0.3% CO 混合空気、Tonometer を用いてヒトの血液による COHb 飽和実験を *in vitro* で行なった。COHb は30分曝露で平均47%, 60分で77%飽和を示した。

2) 0.3% CO 混合空気、飽和した Tonometer 血に 1 ATA 空気、1 ATA 酸素、1.9 ATA 酸素、および 2.8 ATA 酸素を曝露し、その解離をみた。四つの群で COHb 解離曲線は片対数図表で直線性を示し、指数式の k 値は再現性があり、かつ群相互に有意差があった。

3) 各群の平均半減期 ($t/2$) は 1 ATA 空気116分、1 ATA 酸素46分、1.9 ATA 酸素25分、2.8 ATA 酸素16分であった。

II: 1) 体重 12 kg から 18 kg、雑種の成熟した雄のイヌを用い、Tonometer とイヌとの換気・血流比の相違を考慮して、0.3% CO 混合空気を20分呼吸させ、平均 50% COHb 飽和の CO 中毒のイヌを作った。

2) この CO 中毒のイヌに 1 ATA 空気300分、1 ATA 酸素120分、1.9 ATA 酸素60分、および 2.8 ATA 酸素30分呼吸させ、COHb の解離を観察した。CO 中毒のイヌの COHb の減衰は片対数図表で直線性を示し、指数式の k 値は 4 群相互に有意差を示した。

3) 各群の平均半減期 ($t/2$) は 1 ATA 空気188分、1 ATA 酸素32分、1.9 ATA 酸素25分、2.8 ATA 酸素12

分であった。

III: 吸気酸素分圧が高いほど COHb の減衰速度は増し、半減期は短縮された。

IV: Tonometer による CO 排泄速度とくらべて、イヌの CO の排泄速度は高分圧酸素呼吸 (2.8 ATA 酸素) において増加を示した ($P < 0.05$)。この理由は CO 中毒による体 CO の洗い出しに関係する生理学的な面の改善と COHb 解離に及ぼす P_{O_2} の直接効果によるものと思われる。

V: イヌの COHb 排泄速度を基準とした CO 中毒患者に対する OHP 方法論的な考察から、体 COHb を安全な域まで下げるに要する圧・時間関係は CO 中毒激症 (COHb 80%), 重症 (COHb 60%), 中等症 (COHb 40%) に対して、2.8 ATA 酸素呼吸20分のあと、1.9 ATA で5分間空気呼吸後、1.9 ATA 酸素呼吸時間をそれぞれ57分、46分、32分とする Schedule が良いことが示された。この OHP の圧・時間関係は酸素中毒に関係する酸素呼吸の生理学的障害の予防に対しても充分考慮されている。

追記：本研究の御指導と論文の御校閲をいただいた東京医科歯科大学北博正教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Pace, N., Strajaman, E., and Walker, E. L.: Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen, *Science*, **111**, 652-655 (1950).
- 2) End, E., and Long, C. W.: Oxygen under pressure in carbon monoxide poisoning, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **24**, 302-306 (1942).
- 3) Smith, G., Ledingham, I. M., Sharp, G. R., Norman, J. N., and Betes, E. H.: Treatment of coal gas poisoning with oxygen at 2 atmospheres pressure, *Lancet*, **1**, 816-818 (1962).
- 4) Douglas, C. G., Haldane, J. S., and Haldane, J. B. S.: The laws of combination of hemoglobin with carbon monoxide and oxygen, *J. Physiol. (London)*, **44**, 275-304 (1912).
- 5) Lawson, D. D., McAllister, R. A., and Smith, J.: Treatment of acute experimental carbon monoxide poisoning with oxygen under pressure, *Lancet*, **1**, 800-802 (1961).
- 6) Douglas, T. A., Lawson, D. D., Ledingham, I. M., Norman, J. N., Sharp, G. R., and Smith, G.: Car-

- bon monoxide poisoning; A comparison between the efficiencies of oxygen at one atmosphere pressure, of oxygen at two atmosphere, and of 5% and 7% carbon dioxide in oxygen, *Lancet*, 1, 68-69 (1962).
- 7) 古田昭一, 高木忠信, 呉 大順, 佐藤富蔵: Hyperbaric oxygenation による一酸化炭素中毒の治療について, *災害医学*, 7, 487-496 (1964).
 - 8) Boerema, I., Meyne, N. G., Brummelkamp, W. K., Bouma, S., Mensche, M. H., Kamermans, F., Stern, H. M., and Aalderen, W.: Life without blood, *J. Cardiovasc. Surg.*, 1, 133-146 (1960).
 - 9) Smith, G.: Hyperbaric oxygenation, 684-687, *Pub. Academy. New York* (1965).
 - 10) 黒岩義五郎, 加藤之博, 志田堅四郎: 急性 CO 中毒, *日災害医誌*, 17(6), 311-319 (1969).
 - 11) 武谷敬之, 高野光子, 田村昭子, 北条 泰, 安田耕一郎, 吉田 剛, 古川幸道: 一酸化炭素中毒に関する研究, *麻酔*, 19(2), 172-179 (1970).
 - 12) 小川道雄, 桂田菊嗣, 杉本 侃: 急性中毒症, 外科治療, 28(1), 75-84 (1973).
 - 13) Ayres, S. M., Cirstiliello, A., and Giannello, S., Jr.: Determination of carbon monoxide content by gas chromatography, *J. Appl. Physiol.*, 21, 1368-1370 (1966).
 - 14) Blackmore, D. J.: The determination of carbon monoxide in blood and tissue, *Analyst*, 95, 439-458 (1970).
 - 15) Haldane, J. S.: The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension, *J. Physiol. (London)*, 18, 201-217 (1895).
 - 16) Allen, T. H., and Root, W. S.: Partition of carbon monoxide and oxygen between air and whole blood of rats, dogs, and men as affected by plasma pH, *J. Appl. Physiol.*, 10, 186-190 (1957).
 - 17) Rodkey, F. L., O'Neal, J., and Collison, H. A.: Oxygen and carbon monoxide equilibria of human adult hemoglobin at atmospheric and elevated pressure, *Blood*, 33, 57-65 (1969).
 - 18) Shuyter, M. E.: Clinical application of hyperbaric oxygen, 166-167, *Elsevier Pub., Amsterdam* (1967).
 - 19) Peirce, E. C., Zacharias, A., Hoffman, B. A., Allday, J. M., and Jacobson, J. H.: Carbon monoxide poisoning; experimental hypothermic and hyperbaric studies, *Surgery*, 72, 229-237 (1972).
 - 20) Takeya, H., Suzuki, K., Yoshida, T., and Furukawa, K.: Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine, 297-302, *Igakushoin, Tokyo* (1970).
 - 21) 安河内五郎: 急性一酸化炭素中毒, p. 16, *医学書院, 東京* (1972).
 - 22) Lambertsen, C. J.: In "Fundamentals of Hyperbaric Medicine" p. 12-20, *National Academy of Sciences, Washington, D. C.* (1966).

(受付1975年3月20日)