

【資料：文献紹介(急性一酸化炭素中毒)】

急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法(HBO) —国内外の主要な文献から—

井上 治¹⁾ 山本 五十年²⁾ 合志 清隆³⁾ 四ノ宮 成祥⁴⁾ 久木田 一郎⁵⁾

琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部¹⁾

東海大学医学部附属病院 高度救命救急センター²⁾

前 産業医科大学附属病院 脳神経外科・高気圧治療部³⁾

防衛医科大学校分子生体制御学講座⁴⁾

琉球大学医学部附属病院 救急部⁵⁾

急性一酸化炭素中毒(acute carbon monoxide poisoning:急性CO中毒)に対する高気圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy:HBO)は、酸素吸入や補助呼吸などの初期治療に引き続き、数時間以内などに行われるべき救急的治療法であり、とくにHBOは、昏睡例や代謝性アシドーシス、肺水腫、心不全、広範な熱傷などを伴った重症例では救命的意義がある。近年、ランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)などから、HBOは意識障害の遷延化や間歇型CO中毒(国外ではdelayed neurologic sequelae:DNSなどと呼ばれる)の発現を抑え、長期の観察から精神神経障害などの後遺症の発生を抑え得ることにより急性CO中毒に対する不可欠の治療法とされている。高度の意識障害やCOHbが30%以上、妊婦などではHBOの絶対的適応とされるが、COHbが10%以下でも、あるいは頭痛や軽度の精神神経症状のみでもHBOが行われない場合は間歇型CO中毒(以下、間歇型)が発現することがある。Weaverらは(2002年)、精巧にデザインされたRCTにより24時間以内にHBOを3回まで行うことで精神神経症状の発現が6週から12ヶ月後の評価で有意に抑えられることを発表した。また本邦では、間歇型に対するHBOの有効例の報告や調査から急性期におけるHBOの重要性が報告されている。髄液検査により間歇型の発症が予測される際や、血中のCOHbが数日間増減する場合などHBOを続けるべき根拠が国外にも示されている。

キーワード 急性一酸化炭素中毒, 高気圧酸素療法, 間歇型および遷延型一酸化炭素中毒

【Information】

Hyperbaric Oxygen Therapy for Acute Carbon Monoxide Poisoning

Osamu Inoue¹⁾, Isotoshi Yamamoto²⁾, Kiyotaka Kohshi³⁾, Nariyoshi Shinomiya⁴⁾, Ichiro Kukita⁵⁾

1) Hyperbaric Medicine, Ryukyu University Hospital

2) Tokai University Emergency Medical Center

3) Clinical Research Team, The Baromedical Research Foundation, Columbia SC, USA.

4) Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College

5) Emergency Medicine, Ryukyu University Hospital

keywords acute carbon monoxide poisoning, hyperbaric oxygen therapy delayed neurologic sequelae

文献の選択

主に国外のEBMに基づいた文献を紹介し、本邦における実績からHBO適応の正当性を読み取ってもらうのが本稿の目的である。この文献集は資料として著者らによる考察はあえて設けず、文献ごとに症例と方法、結果を要約し、総括するにとどめ、要旨として文頭に提示した。読解の助けとするため、急性CO中毒に対するHBOが重要視されるに至った背景、その病態や作用機序を代表的成書や総説から引用し、またUHMS Committee report (2003年)¹⁾などから、COの特異的中毒作用に関する研究報告を取上げ、またCO中毒の自然経過や予後を調査した文献を紹介した。国外の臨床報告は、Cochrane Library (2005年)²⁾にも引用されているRCT中、同じ著者による追加報告(抄録)を除いた6つの文献を取上げた。またHBOを超早期(1時間以内)に行った1文献を紹介した。国内の臨床報告は本学会誌および関連学会誌、データベース(Medical Online, 医中誌など)などから(37件)、急性CO中毒は多数例報告や間歇型の症例報告など貢献性が高いと思われる14文献、また治療成績以外を研究テーマとした7文献を取り上げた。

背景

かつて日本では火鉢や炬燵で暖がとられ、密閉性に乏しい木造家屋が幸いしていたかもしれないが、急性CO中毒と思われる記録はほとんど残っていない。戦後、COを含む都市ガスが普及し、また炭坑火災が頻発するなど急性CO中毒は死を免れても重篤な精神神経障害を残すことから大きな社会問題となっていた³⁾。和田らが主催した国際学会(1969年、札幌)で、炭坑事故で熱傷を合併した急性CO中毒に対しHBOは救命的効果があることが発表され、画期的なHBOの適応として内外に注目された⁴⁾。しかしHBOにより一旦、回復したかに見えても数週後に発生する間歇型CO中毒を抑えることが困難な場合もあり、HBOの効果を疑問視する救急現場もあった。インターネットの普及と共に本邦では社会不安を背景に練炭による車内複数自殺などが多発し、急性CO中毒が再び注目されているが、高い死亡率に加え社会復帰が出来ない患者も多く、有効な治療手段が囑望されていた。一方、急

性CO中毒では基礎研究や臨床報告が多数あるにもかかわらずHBOの有効性については長年論議があった。2002年にWeaverらの二重盲検によるRCTが報告され⁵⁾、HBOは大気圧下酸素吸入(normobaric oxygen therapy:NBO)と比べ、間歇型の発現を抑えるのみならず後遺障害をも少なくすることが明らかにされ、本邦でも支持されつつある^{6,7,8)}。

CO中毒の病態とHBO効果のメカニズム

急性CO中毒の病態は多彩で、昏睡に代謝性アシドーシス、肺水腫、心不全などを伴った重症例から、頭痛、吐き気、めまい、精神神経テストのみの異常といった軽症例までである。一旦、CO暴露から意識障害が回復した後、大脳白質などの退行変性が進行し、2日～4週間の緩解期間を経て、遅発性の精神神経症状(DNS)が発現する現象は本邦では間歇型CO中毒(遅発性脳症の記載もあり⁸⁾)と呼ばれる。ちなみに国外ではdelayed neurologic sequelae⁹⁾、delayed neuropsychological syndrome¹⁰⁾:DNSなどと呼ばれるがdelayed encephalopathyという表記も見られる¹¹⁾。この緩解期間が見られず、意識障害が遷延し、あるいは意識の回復に引き続き精神神経症状が見られるものは遷延型CO中毒と呼ばれている¹²⁻¹⁵⁾。間歇型や遷延型CO中毒は、脳虚血の際にも見られる神経細胞のアポトーシス(遅発性神経細胞壊死)によると考えられるが、画像解析的には遅発性細胞障害性浮腫などによる大脳白質の広範な脱髄現象と¹¹⁾、淡瘡球を主体とする基底核容積の減少が認められている¹⁶⁾。Thomらは(2004年)、免疫機序を介する脱髄が間歇型の成因に関与しているとしている¹⁷⁾。

渡辺らは(2007年)、ラットにCOを暴露(1000ppm, 40分および3000ppm, 20分)し、一日後の脳組織においてMBP(myelin basic protein)の免疫組織化学染色を行い、海馬付近の髄鞘で最も強い脱髄が起きていることを示した¹⁸⁾。またラットの培養神経系細胞にCO暴露(1000ppm, 12時間以上)を行い、MAPK系蛋白のリン酸化と細胞の形態変化を認めたほか、フローサイトメトリーにおいてもannexin-V染色陽性となるアポトーシスの分画を認めた(2008年)¹⁹⁾。

ヘモグロビン(Hb)に対する一酸化炭素(CO)の親

和性は、酸素 (O₂) の210倍, 240倍, 200～250倍などとされ、空気中に0.07%のCOが存在してもHaldaneの平衡式からCOHbは50%にもなり、致命的となる。さらに低濃度のCOでも長時間、接触(呼吸)することにより重症の急性CO中毒が発生する。また急性CO中毒ではO₂Hbの解離曲線が左方移動して末梢組織での酸素の解離(供給)を抑制し、低酸素症を増悪させる(酸素飽和度 SO₂の動・静脈格差が減少)^{12-14,20-22)}。血中のCOHbはCOを含まない新鮮な空気を呼吸することで除去できるが半減期は4時間, 5時間20分などとされ、純酸素吸入では45分, 1時間20分など, 2.0ATA, 100% O₂では23分, 3.0ATA, 100% O₂では16分に短縮される^{20,22)}。すなわちHBOは高濃度の溶解酸素によりCOをHbから引き離す強力な作用を有する。また動脈血酸素分圧 (PaO₂) が60mmHg以下となると筋組織中のミオグロビン (Mb) もCOMbとなり、さらに心筋は骨格筋より3倍もCOと結合し易いため、容易に心不全から肺水腫を引き起こす^{13-15,20,22)}。さらにCOが直接、血漿に溶解して細胞内に入り、ミトコンドリアのチトクロームに結合して細胞呼吸を阻害する。NBOではチトクローム還元酵素の減少を抑えられないが、HBO (3.0ATA) でのみこの酵素の減少を抑えられるなど一連の基礎研究がある²³⁻²⁵⁾。

COの特異的中毒作用に対する動物実験論文

Brownらは(1989年)、ラットの頭蓋からチトクロームC酸化酵素 (cytochrome C oxidase) の波長を測定し、高酸素下 (1.0ATA) ではCO暴露によりこの酵素がCOと結合するが、HBO (3ATA) ではCO暴露前のレベルに直ちに回復することを示した²³⁾。チトクロームの還元型酵素であるa, a₃は平均87.0±4.2% (以下、平均を省く) 存在するが、CO暴露によりその割合が減少する。1.0ATA, O₂ 90%下でCO暴露 (1.0%, 15分) するとこの還元型は38.3±3.5%に減少したが、3.0ATAに加圧すると78.7±4.2%となり、圧を維持ながらCO暴露を中止すると99.8%±0.2となり暴露前を凌駕するまで回復した。

Thomは(1993年)、急性CO中毒では白血球固有の骨髄ペロキシダーゼ活性 (myeloperoxidase activity, MPO) が増加するが、HBO (3.0ATA) ではこれが正常

化されることをラットの実験で示した²⁴⁾。脳組織では、CO暴露前のMPOは平均0.6±0.3 A₄₆₀×10³/min/g (以下、単位を省く) で、CO暴露 (1000～3000ppm, 40分間) 直後は平均5.9±0.9 (暴露90分後は平均6.7±1.0) に増加した。暴露後45分からNBO (1.0ATA, 100% O₂), HBO (2.0ATA, 3.0ATA) をそれぞれ45分間行い、MPOは平均1.8±0.3 (1.0ATA), 平均1.3±0.3 (2.0ATA), 平均0.5±0.2 (3.0ATA) まで減少し、特にHBO (3.0ATA) では正常範囲内まで回復した。虚血・再灌流障害 (ischemic reperfusion injury) では白血球が細小動脈に集簇して組織障害を惹起するが、急性CO中毒では同様の機序が考えられ、3.0ATAは2.0ATAより、2.0ATAはNBOより強力な治療効果が認められた。

Tomszewskiらは(1992年)、急性CO中毒による昏睡から一旦回復したラットにおいてHBOは神経(運動)機能と精神(学習)機能を回復させることを示した²⁵⁾。COの感受性を高めるためラットの一侧頸動脈を結紮し、CO (1000～5000ppm) を昏睡に陥るまで漸増し、重度の精神神経障害モデルを作った。CO暴露から覚醒した後にHBO (3.0ATA, 100% O₂) あるいはNBO (1.0ATA, 100% O₂) を行った。CO暴露の3日後と10日後の2回、水中に隠れた浅瀬まで泳がせ、その時間(秒; 以下省略) を測定した。3日後では、対照 (CO暴露なし) は平均14.5±9.9であったが、HBO群21.5±12.2, NBO群22.6±16.3, CO暴露のみ群26.3±14.7と水泳時間の延長を認め、CO暴露による神経障害が認められた。10日後では、対照は11.4±7.8で学習効果が見られ、HBO群は12.3±8.2とほぼ正常化し、神経障害の改善と共に記憶による学習効果が見られた。一方、NBO群19.6±15.9, 暴露のみ19.7±15.4では改善はわずかで、HBO群と有意差 (p<0.05) があった。10日後の視床下部の組織像 (HE染色) では、“0 (障害なし)～4 (viable細胞無し)”として数値化すると、NBO群 (3.3±1.2) とCO暴露のみ (3.3±1.2) に比べてHBO群 (1.0±0) は神経細胞の死滅は明らかに少なかった。

自然経過と予後に関する調査報告

急性CO中毒は、CO暴露の程度 (濃度×時間)、年

年齢、自殺企図では服用された薬物、火災ではシアン化物や窒素酸化物などの吸入、などが重症度や予後に関わり、HBOの効果の評価する場合、大きな集団(対象)における自然経過を知る必要がある。Choiは(1983年)、韓国における急性CO中毒の発生数から後遺症の発生頻度を調べたが、自然経過に近い希少な報告である²⁶⁾。韓国では1960～80年代に練炭が調理や床下暖房(オンドル)に使われ、不完全燃焼による家族罹患が多発した。これらの統計は、幅広い年齢層、純粋なCO中毒、HBOが余り行われていない時代など急性CO中毒の自然経過や予後を知る貴重な資料である。5年間(1976～1981年)に2360例の急性CO中毒が発生し、549例(8ヶ月～89歳、平均42.6歳、30歳未満293例)が入院治療を受けた。入院中に10例が低酸素症、肺炎、肺水腫、急性腎不全などで死亡し、遷延性昏睡31例、末梢神経障害20例、片麻痺4例、言語障害3例が発生し、後に発生した間歇型CO中毒(65例)を加えると129例(全症例の5.4%)に精神神経障害が認められた。間歇型CO中毒が、入院後2～40日(平均22.4日、2～4週65%)で65例、男性25例、女性40例、34～80歳(平均56.1歳)に発生したが若年者(33歳以下)の罹患は無かった。高次精神障害(98.5%)、尿尿失禁(87.8%)、歩行障害(81.2%)、自閉症、振戦などが発生し、症状の消長(増減)が見られた。内36例が2年間経過観察され(19例はドロウ

プアウト、10例は調査中)、27例(75%)は一年以内(平均3～6ヶ月、記述通り)にほぼ回復し、その内5例に軽度の記憶障害、1例にパーキンソン症が見られたが、6例は回復傾向無く、3例は感染症で死亡した。

Leeらも(1994年)、韓国における間歇型あるいは遷延型に至った重症CO中毒例を報告した²⁷⁾。間歇型23例では14例(61%)が改善したが、6例に後遺症を残し、3例が死亡した。遷延型は8例で、昏睡から覚醒まで平均9.8日と長く(間歇型は平均2.0日で覚醒)、4例が死亡した。遷延型は平均37.0歳で、間歇型の平均55.2歳より若かった。

Henryらは(2006年)、HBOを行った中等度～重症の急性CO中毒、すなわち気管内挿管(117例)、意識障害(187例)、Glasgow coma scale 15以下(182例)などの230例(重複あり)をコホート研究した²⁸⁾。心筋障害すなわちcardiac troponin(52例)やcreatinine kinase-MB(29例)の上昇、心電図異常(4例)などが85例(37%)に認められたが、入院中に12例が死亡、12年後(平均7.6年)までの調査では、さらに20例が死亡し(死亡率38%)、その死因は心血管死が48%を占めていた。心筋障害を認めなかった145例中22例が死亡し(死亡率15%)、心血管死は18%であった。

国外臨床報告論文

以下、7つの論文の概要は表1にまとめた。Myers

表1 急性CO中毒に関する主要な外国文献

著者/年	比較試験	評価法	症例数	症例内訳	発症～治療	救急的治療(24時間以内)	治療効果
Myersら 1985	前向き 比較試験	Psychometric test 間歇型の発生率	HBO131例	症状あり	1時間以内	2.0ATA,46分	間歇型なし
			NBO 82例	症状なし		O ₂ 吸入 4時間まで	間歇型12.1%
Raphaelら 1989	RCT 追加報告あり	1ヶ月後の回復率	HBO173例	意識障害なし	12時間以内 平均2.4時間	2.0ATA,60分 O ₂ 吸入 3時間	有意差なし 68%vs66%
			NBO170例	(発見時より)		O ₂ 吸入 4時間	
Thomら 1995	RCT	神経心理学テスト 間歇型の発生率	HBO 33例	軽～中等症	6時間以内 平均値不明	2.8/2.0ATA,120分	HBO効果あり NBOのみ7例
			NBO 32例	昏睡・半昏睡を除く		O ₂ 吸入 平均4.2時間	
Ducasseら 1995	RCT	脳波検査 21日後	HBO 13例	意識障害なし	2時間以内	2.5ATA,120分 O ₂ 吸入 4時間	HBO効果あり NBOのみδθ波
			NBO 13例	(受診時)		O ₂ 吸入 6時間	
Mathieuら 1996	RCT	遺残症状 12ヶ月後まで	HBO299例	意識障害なし	12時間以内 平均値不明	2.5ATA,90分	3,6ヶ月後のみ 有意差あり
			NBO276例	COHb10%以上		O ₂ 吸入 12時間	
Scheinkestelら 1999	RCT 二重盲検	Mini-mental score 遺残症状1ヶ月後	HBO104例	子供、熱傷を除く	平均7.1時間	2.8ATA,60分 O ₂ 吸入 24時間,3日間	有意差なし 74%vs68%
			NBO 87例	自殺企図69%		O ₂ 吸入 24時間(14リットル/分),3日間	
Weaverら 2002	RCT 二重盲検	神経心理学テスト 遺残症状12ヶ月まで	HBO 76例	子供、熱傷を除く	平均5.8時間	3.0/2.0ATA,120分 2.0ATA,100分 2回	HBO効果顕著 14.5%vs27.3%
			NBO 76例	自殺企図31%		O ₂ 吸入 5時間	

急性CO中毒に対しHBOは、NBO(酸素吸入療法)と比べ、早期に開始し、また24時間以内に3回まで行われた場合に有効性が顕著であった。Tom, Ducasse, Mathieuらの治療圧(ATA)には加減圧の時間が含まれているが詳細は不明。

らは(1985年), 急性CO中毒で発見された後, 1時間以内にHBOを開始した場合, 意識障害のあった全例が軽快し, 間歇型の発生も無かったと報告した²⁹⁾。平均30分で直接に搬送され, COHbを含めた採血後, 意識障害がある例, あるいは20分程度の問診(Psychometric test)で異常を認めた131例に対し速やかにHBO(2.0ATA, 46分)を開始した。意識が清明でCOHb 30%以下であった82例をNBO群とし, 純酸素吸入(リザーバー付きフェイスマスク)を行い, 1時間ごとの採血でCOHbが5%以下になるまで最長4時間NBOを続けた。HBO群では, 間歇型CO中毒の発生はなかったが, NBO群7例, HBOもNBOも行わなかった3例の計10例(12.1%)で間歇型(DNS)が発生した。すなわち1~21日後に頭痛, 易興奮性, 人格変化, 混迷, 記憶喪失などが認められたが, HBOにより速やかに消失した。

Raphaelらは(1989年), 初めてRCTによるHBOとNBOの臨床成績を報告したが, HBOの効果は否定的であった³⁰⁾。12時間以内(平均2.1ないし2.4時間, 群により異なる)に受診し, 意識障害が発見時より無かった症例をHBO群173例(2.0ATA, 60分 加減圧60分, 酸素吸入4時間), NBO群170例(酸素吸入6時間)に分けたが, 一ヶ月後の回復率は前者68%, 後者66%であった。また意識障害(発見時立ち上がれない位から昏睡まで)を認めた症例をHBO 1回群145例(2.0ATA, 60分, 加減圧60分), HBO 2回群141例(2.0ATA, 60分×2)に分けたが, 一ヶ月後の回復率は1回群54%, 2回群52%で, HBO1回, 2回にかかわらず精神神経障害(1回群3例, 2回群4例)を残し, 1回群2例, 2回群2例が死亡した。

Thomらは(1995年), 急性CO中毒から6時間以内(平均値の記載なし)に受診した軽症~中等症65例(頭痛45例, 傾眠22例, 混迷10例など)におけるRCTを行い, HBOは間歇型CO中毒の発生を抑制したと報告した³¹⁾。無作為にHBO群32例(平均35歳, COHb平均24.6%)とNBO群33例(平均39歳, COHb平均20.0%)に分け, HBOは2.8ATA, 30分/2.0ATA, 90分(加減圧, air break時間は不明)を一回行い, NBOは症状が改善するまで純酸素吸入を平均4.2時間行った。神経心理テスト(Neuropsychologic battery;

Messierら)で経時的に観察した。間歇型CO中毒は, HBO群(ドロップアウト2例)では発生しなかったが, NBO群(ドロップアウト3例)の7例(23%)に2~10日(平均6日)で発生し($p<0.05$), 25~77日続いた。

Ducasseらは(1995年), 発見から2時間以内に受診した急性CO中毒においてRCTでHBOの有効性を認めた³²⁾。Glasgow coma scale が12以上で, 意識障害の無い26例を選別したが, 内17例は発見時には意識障害があった。HBO群13例では2.5ATA, 120分(加減圧を含む), 純酸素吸入4時間, 50%酸素吸入を6時間行い, NBO群13例では純酸素吸入6時間, 50%酸素吸入6時間を行った。治療2時間後(HBO終了時)では腱反射障害(HBO 1例, NBO 3例), 頭痛(HBO 1例, NBO 5例), 無力症(NBO 1例)などが見られ, 12時間後(酸素吸入終了時)では中等度の肺水腫(NBO 3例)と頭痛(NBO 2例)が認められた。21日後では全例, 無症状であったが, 脳波を18例で測定したところHBO群では全8例が正常範囲であったが, NBO群では脳波異常(θ 波や δ 波の出現)が10例中6例に見られた。

Mathieuらは(1996年), フランスの4施設(大学)によるRCTを報告した³³⁾。発見から12時間以内(平均値の記載なし)に受診し, COHb 10%以上で, 意識障害を認めない575例を, HBO(2.5ATA, 90分, 加減圧時間不明)群とNBO(酸素吸入12時間)群に分けた。精神神経症状が1ヶ月後では, HBO群23%, NBO群26%に認められたが, 3ヶ月後ではHBO群8.7%, NBO群15.2%とHBO群で有意に減少していた($p=0.016$)。6ヶ月後はHBO群6.4%, NBO群9.5%と有意差が少なくなり, 1年後にはHBO群4.3%, NBO群5.0%と有意差が無くなった。

Scheinkestelらは(1999年), 二重盲検によるRCTによりHBOの有効性を否定する報告をした³⁴⁾。妊婦や小児, 及びに熱傷などの合併症例を除外し, 急性CO中毒191例(昏睡102例53%, 自殺企図126例66%を含む)をHBO群104例(平均37.8歳)とNBO群87例(平均34.8歳)に分けた。自殺企図の2/3は薬物やアルコールを服用していた。COHb 30%以上, 神経脱落症状, 肺水腫, 酸血症などを呈した重症例はHBO群69.2%, NBO群77.0%であった。発見から治

療まで平均7.1時間(1.9~26.5時間)であった。チャンパー内で、HBOは2.8ATA, 60分(+加減圧40分), NBOは1.0ATA, 100分の純酸素吸入を一日1回, チャンパー外でも共に100% O₂吸入しながら3日間治療し, 症状が軽快しなければ3日間追加した。3日後と6日後に精神神経テスト(Mini-mental score)を行ったが, HBO群3.4項目, NBO群2.7項目が異常となった。29~81日(平均40日)後に, 間歇型CO中毒がHBO群5例(4.8%)にのみ発現した。一ヶ月後, 全症例の46%が評価され(他はドロップアウト), 精神神経障害が62%に認められたが両群間で有意差はなく, HBO群3例(3.0%), NBO群3例(3.4%)が死亡した。

Weaverらの報告は(2002年), 二重盲検によるRCTであり, 今日最も信頼性のあるHBOの優位性を示すpositive reportとされている⁴⁾。意識障害(65%)から頭痛までの症状を伴い, 来院時COHb 10%以上の152例(自殺企図31%), 平均35歳(25~51歳), 内女性44例を対象とし, 16歳以下, 妊婦, 発見から24時間以上経過例, RCT拒否例などを対象から外した。発見から治療開始まで平均5.8±2.9時間で(HBO群), 血中COHb濃度は平均25±9.6%であった(HBO群)。HBO群76例は受診後24時間以内にHBOを3回, すなわち3.0ATA, 60分/2.0ATA, 60分(+加減圧30分, air break 5分3回)を一回, 以降2.0ATA, 100分(+加減圧20分, air break 5分2回)を2回まで追加し, NBO群76例は同チャンパー内で1.0ATA(1回目純酸素吸入, 2・3回目は空気)を同時間行った。両群共にチャンパー外では酸素吸入によりSpO₂を90%以上に保った。神経学的検査をチャンパー入室1回目前と3回目後に, また神経心理学テスト(見当識, digit-span, block design, story recallなど)を2週後, 6週後, 6カ月後, 12カ月後に行った。6週後までに治療と検査を完了できたのはHBO群75例(ドロップアウト1例), NBO群72例(同3例)であった。精神神経症状(認知障害)の発現率は, 2週後では両群に有意差は無かったが, 6週後(間歇型CO中毒の発現など)ではHBO群24.0%, NBO群43.1%(odds比:0.42, p=0.01), 6カ月後ではHBO群17.2%, NBO群35.6%(odds比:0.38, p=0.03), 12カ月後ではHBO群14.5%, NBO群27.3%(odds比:0.45, p=0.08)で有意差が認められた。す

なわちHBOはNBOに比べ, 精神神経障害の発現が, 6週で43%に抑えられ, 6カ月後では38%に, 12ヶ月後では45%に抑制されたことを示している。

国内臨床報告論文

以下, 10の論文の概要は表2にまとめた。福島らは(1975年), 急性CO中毒18例(都市ガス15例, 火災3例)にHBOを行い, 全例で急性期症状の緩解が得られたと報告した³⁵⁾。当日に搬送された15例では発見からHBO開始まで平均4.3時間(1時間20分~17時間)で, HBOは初回最長で3.0ATA, 120分(加減圧, air breakの記載なし)などが行われ, 以降2.0ATA, 80~100分など平均7.1回(最大20回)行われた。初診時, 昏睡・半昏睡9例, 混迷4例, 頭痛・めまい4例はいずれも治癒した。

金谷, 鎌田らは(1993年), 遷延型を含む急性CO中毒118例を報告したが, HBOを行っても意識障害が続くものは予後不良であった³⁶⁾。練炭やストーブなどが71例で, 排ガスによる19例の多くは自殺企図であった。発症1日以内は96例で, 直接に搬送された62例に意識障害が見られ, COHbは平均37.0±18.9%であった。2日以降に転送されて来た22例のほとんどが意識障害の遷延によるもので, 内8日以降に転送された7例中5例は遷延型CO中毒であった。頭部CT画像では28例に低吸収域が見られ, HBO後も残存するものは予後不良であった。HBOは意識障害例では, 3.0ATA, 90分, および2.5ATA, 60分/日を3日間, 意識が回復した後は2.8ATA, 60分/日を8日間継続し, 意識障害が見られなかった症例は2.8ATA, 60分/日を症状が消失するまで行った。1回目のHBOで意識障害が回復したものは24例(38.3%)で, 5日以上遷延したものが12例あり, 内1例が肺合併症で死亡した。間歇型が発現した1例(51歳女性)ではHBOを最大87回まで行い軽快したが, 8例が精神・神経障害を残した。

関, 山本らは(2003年), 急性CO中毒100例から薬物中毒, 低体温症, 心肺停止を除いた64例で, HBOを46例に, NBOを18例に救急的に行った³⁷⁾。両群では, 意識レベル, COHb値, 乳酸値に有意差はなかったが, NBO群にはCOHb低値・乳酸高値例, COHb高値・意識清明例が含まれていた。乳酸値は初回

HBOで有意に改善し、両群とも全例が回復し、間歇型または遷延型の発生はなかった。

井上らは(2006年)、重度の意識障害10例にHBOを平均3時間でHBOを開始したが、4例に間歇型が発現し、2例に重篤な後遺症を残した³⁸⁾。いずれも救急的に2.8ATA, 60-120分を行い、以降、2.8ないし2.4ATA, 60分を一日2回までを行い、肺水腫を合併した47歳女性、除脳硬直を呈した40歳男性、昏睡が8日間に及んだ20歳女性に救命的意義を認めた。2週以降は一日1回で、間歇型CO中毒の発現後にはリハビリとの併用で最大80回まで行った。間歇型CO中毒が発現した4例中3例に精神神経障害を残した。また密閉された船室内で4名が一晩COに暴露され、50代男性はHBOを受けることなく死亡、40代の男女は重篤な後遺症を残したが、20代男性は一回の救急的HBOで覚醒し後遺症を残さなかった。

藤田らは(2006年)、急性CO中毒23例中2例に救急的HBOを、24時間以内に抜管できた4例にHBOを行い、一人用治療装置の適用と限界について述べた³⁹⁾。

乳酸値に影響を与える併発症(心肺停止、ショック、薬物中毒など)を除いた13例では、CO-Hb濃度と乳酸値に正の相関を認めた。

瀧らは(2007年)、間歇型CO中毒の全国調査を行った⁴⁰⁾。高気圧治療装置を有する全国198施設で過去20年間に治療された間歇型の症例と論文発表された計69例を対象とした。急性CO中毒の初診時に意識障害を80%に伴っていたが、意識障害例に対しても初期治療としてNBOがHBOの2.5倍行われ、間歇型の発生により上記の高気圧治療施設へ紹介されることが多かった。急性期と間歇型発症時にCT/MRIが撮影されたのは24例で、急性期では異常所見がHBO8例、NBO3例で見られ、間歇型発症時にはHBO1例と、NBO6例に異常所見が見られた。NBOでは、急性期にCT/MRIの異常が見られた3例は間歇型発症時にも異常が認められたが、急性期に異常が見られなかった8例中3例に間歇型発症時に異常が認められた。

市橋らの報告では(2007年)、発見から約2時間でHBOを行った急性CO中毒9例は、間歇型に移行する

表2 急性CO中毒に関する主要な国内文献

著者/年	研究テーマ	症例	受診	HBO経過	転帰
福島ら 1975	HBO効果	HBO18例 意識障害10例	当日14例 平均4.6時間	2.0,3.0ATA,80~120分 平均7.1回(1~20)	1例を除き治癒
金谷・鎌田ら 1993	HBO効果	HBO118例 意識障害77例	当日96例 意識障害61例	30ATA 90分, 2.5ATA 60分3日間 意識障害なし 2.8ATA 60分	遷延型9例 間歇型1例 後遺症なし
関・山本ら 2003	HBO効果 比較試験	HBO46例 NBO18例	救急搬送	2.8ATA 120分, 2.0ATA 90分 心肺停止・薬物中毒など除外	HBO,NBO全例回復 HBO例で乳酸値軽減
井上ら 2006	HBO効果 年齢差	HBO10例 昏睡4例	平均3時間	2.8ATA, 60~120分, 60分 2~80回 若年者 1回で軽快	4例で間歇型発症 重篤後遺症2例
藤田ら 2006	HBO効果 比較試験	HBO6例 NBO17例	救急搬送	救急的HBO2例,抜管後HBO4例 13例軽快	死亡1例,間歇型1例 死亡3例,間歇型1例
市橋ら 2007	HBO効果 発見からの時間	HBO11例	発見後2時間 4時間以上	全9例軽快 3例中遷延型1例,間歇型1例	全例社会復帰 死亡1例
服部ら 2008	HBO効果	HBO14例 意識障害8例	24時間以内	2.0ATA,60分 3回までに意識清明7例	1例再自殺企図で死亡 1例に後遺症
黄川田ら 2008	HBO効果	HBO40例 心停止・熱傷除く	救急搬送 海外罹患1例除く	2.8ATA,60分 32例が回復	合併症で中止4例 死亡4例
三谷ら 2002,2008	HBO効果	HBO3例 昏睡,挿管	2~3時間後	2.8ATA, 60分 7,22,80回 若年者(2,29歳)早期に回復	遷延型1例,高次障害 長期HBOで間歇型を抑制
著者/年	研究テーマ	症例	初診時画像	間歇型発症時画像	
瀧ら 2007	HBO効果 CT/MRI	間歇型69例中 画像24例	HBO8例に異常 NBO3例に異常	HBO1例に異常 NBO6例に異常	

本邦における急性CO中毒の報告

近年は上記報告(施設)などで救急的HBOが行われているが、報告数も欧米に比べて少なく、HBOが行えない施設が多い。

ことなく社会復帰した⁴¹⁾。一方、4時間経過した2例は、遷延型あるいは間歇型が発現し、8時間経過した1例は多臓器不全で死亡した。

服部らは(2008年)、過去5年間13例の急性CO中毒に24時間以内にHBOを行い、意識障害8例中7例はHBO(2.0ATA, 60分)3回までに意識清明となったが、1例は重度機能障害を残した⁴²⁾。転帰調査した7例中1例は自殺再企画により死亡、1例は後遺症を訴えていた。

黄川田らは(2008年)、心肺停止や重症熱傷を除く過去10年間40例の急性CO中毒にHBO(2.8ATA, 60分)を行った⁴³⁾。32例(80%)で意識が回復し、神経学的後遺症を残さなかったが、4例で合併症による中断と後遺症の出現があり、また4例が死亡した。

三谷らは(2002年)、HBOによる2歳男児の救命例、および高次脳機能障害を残した自殺企図の41歳男性の症例を報告した⁴⁴⁾。前者は火災現場から直接、昏睡状態で搬送され、pH 6.8, PaO₂ 42mmHgだったが気管内挿管とHBOにより救命でき、後遺症を残さなかった。後者は心肺停止による低酸素性脳症が加わり、急性腎不全から脳内出血した。また(2008年)自殺企図で昏睡に陥った29歳男性に対し、発見後3時間でHBOを開始し、28回のHBOで治癒した症例を報告した⁴⁵⁾。MRIでは淡瘡球病変が見られ、5週目に深部白質病変が出現したが、間歇型CO中毒の発現はなかった。

以下は、間歇型CO中毒に対しHBOが効果があったとする報告である。

今井らは(1975年)、間歇型10例(発症後3~5週8例, 30, 36週2例)にHBOを行った⁴⁶⁾。急性期にHBOが行われた2例は予後良好であったが、HBOが行われなかった8例中3例で精神障害などが残り、1例が死亡した。

今中らは(2004年)、間歇型7例にHBOを13~74回行い、6例に有効で、急性期にHBOが行われた2例を含む3例は数ヶ月後に復職したと報告した⁴⁷⁾。一方、急性期にNBOを受けた3例中1例、急性期に治療を受けなかった2例に後遺症を残した。

森田らは(2008年)、練炭自殺企図で昏睡に陥った57歳女性にHBOを翌日より22回行ったが、5週目から

間歇型が発現したと報告した⁴⁸⁾。さらにHBOを13回追加し、軽快退院した。

以下は、HBOの治療効果を述べたものではないが、診断や検査に関する報告である。

八木らは(1990年)、急性CO中毒16例に脳波とCテスト(carbon monoxide neuro-psychological screening battery, CONSB: Myersら)を行い、間歇型CO中毒の発現を予知できるかを検討し、健常な20例で年齢の補正をした⁴⁹⁾。脳波とCテストが正常6例、脳波が正常でCテストが異常4例、脳波が異常でCテストが正常5例であったが、脳波とCテストが共に異常であった1例のみ間歇型を発現した。

瀧、中島らは(2003年)、急性CO中毒35例にHBO(2.5ATA, 60min)一日1回、連日7回施行し、各HBO前後における動脈血のCOHb値とMet-Hb(メトヘモグロビン)値を測定した^{50,51)}。原因は火災15例、排ガス12例、火鉢(木炭)8例で、HBO期間中に喫煙があった症例は含まれていない。HBO1回目でCOHbは2.0%以下まで減少したが、2回目以降、HBO開始前に再び増加し、HBO後には減少する有意な変動(変動幅0.2~1.2%: 図から引用)を示した。この変動は、木炭例でHBO3回目(3日目)まで、火災例では7回目(7日目)まで続き、COが組織より血液中に溶出していた。燃焼による窒素酸化物が吸入されるとMet-Hbとなり、低酸素血症を助長するが、変動幅が0.2~0.6%(図から引用)の範囲でHBOを行ったにもかかわらず長く体内に留まった(7日間まで測定)。ちなみに熊谷らは(2004年)、HBOを行わなかったが急性CO中毒(COHb 32.6%)とMet-Hb(24.2%)血症の合併例を報告している⁵²⁾。排気ガス自殺を企り、昏睡に陥った34歳男性で、気管内挿管下にNBOを行い、胃管から解毒剤のメチレンブルーを経口投与し、6時間後にはMet-Hbは2.4%に減少し、意識レベルも改善した。

渡辺らは(2006年)、急性CO中毒36例の脳波基礎律動を分析した⁵³⁾。初期では11例にslow α 波、 θ 波が見られ、2週後の2HZ以上の速化は予後良好の指標となり、その遅延は間歇型への移行を示した。

大坪らは(2007年)、24時間以内に高気圧酸素治療(HBO)を行なった16症例を対象とし、MRI画像による白質病変の出現から間歇型CO中毒の早期診断の可

能性を述べた⁵⁴⁾。

土居らの報告では(2007年),MRIを行った66例中26例に異常所見が見られた⁵⁵⁾。内15例では初診時に淡瘡球13例,海馬1例,皮質下1例に病変を認めたが,24時間以内にHBOを開始し,間歇型の発現や後遺症はなく,深部白質病変も認められなかった。他の11例は他施設からの紹介で,二日目以降にHBOが施行された10例と24時間以内の1例に間歇型の発現と共に深部白質病変を認めた。

Ide, Kamijoらは(2007年),COHbが30%以上でHBO後に意識が回復し,同意が得られた4例に一週ごとに髄液を採取し,ミエリン塩基性蛋白(MBP値)を測定した^{56,57)}。内2例が遅発性脳症(間歇型CO中毒)を発現したが,いずれも初期に異常高値を示し,一旦正常化したのち再び上昇し,MRIにおける高信号域(白質病変)の出現より先行していた。内1例は3ヶ月以内に完全回復し,MBP値も正常化した。もう1例は認知障害や歩行障害が進行し,入院中(160日間),MBP値は再上昇を繰り返した。

国外臨床報告論文の総括

Myersらは,急性CO中毒に対するHBOを救急蘇生法と考え,発見後平均30分で直接に搬入させた。意識障害など症状が強い症例には,1時間以内にHBO(2.0ATA,46min)を開始したが,全例が直ちに回復し,間歇型CO中毒の発生も無かったことから超早期のHBOの重要性を示唆している²⁹⁾。以下4つのRCT²⁹⁻³¹⁾は受診時に意識障害が見られなかった症例を対象とした報告であるが,意識障害が明らかな症例は医療上のモラルから(HBOが行われなかった場合に不利益を被る可能性が大きいなど)HBOを行っている。Raphaelらは,12時間以内(平均2.4時間)にHBO(2.0ATA,60分+加減圧60分)を行ったがNBOと有意差なく³⁰⁾,またMathieuらは,12時間以内(平均値なし)にHBO(2.5ATA,90分,加減圧時間不明)を行い,NBOと比べ3ヶ月と6ヶ月では有意差があったが,12ヶ月後では有意差は無くなっていったと報告している³³⁾。一方,Thomらは6時間以内(平均値なし)にHBO(2.8,2.0ATA,120分,加減圧時間不明),Ducasseらは2時間以内にHBO(2.5ATA,120分,加減圧を含む)

を開始し有意差が得られていると報告している^{31,32)}。これらのRCTでは,HBO開始までの時間からはHBOの有効性は明らかではなかったが,HBOの圧,施行時間において“HBO効果なし”としたRaphaelらの治療圧(2.0ATA)は,“HBO効果あり(Mathieuらは部分的)”とした上記3報告に比べ低い治療圧であった。

ScheinkestelらのRCTでは,HBOの有効性が証明されなかったが³⁴⁾,有効性を明らかにしたWeaverらのRCT²⁾と比較すると自殺企図による重症例が69%と多く(Weaverら31%),HBOの効果が及ばない薬物の服用などの要素が大きかった。重要な差異であるが,Scheinkestelらは1回目のHBOは2.8ATAであったが,治療時間が短く(1時間,加減圧1時間),さらに2回目のHBOまでの待機時間が長かった(翌日)。さらにHBO群,NBO群共に24時間の純酸素吸入(14リットル/分)を行い,一日当たりの酸素量の差が少なかった。一方,Weaverらは1回目のHBOは3.0ATA1時間と2.0ATA1時間で,症状が残る場合は24時間以内にHBO(2.0ATA,1時間40分)を2回まで追加している⁵⁾。純酸素量を圧(ATA)×時間で比較するとWeaverらのHBO(3回行った場合)はScheinkestelらのHBOの3.3倍であり,一方Scheinkestelらの24時間における純酸素量はHBOがNBOのわずかに1.09倍であった。また治療効果の評価(判定)では,Weaverらはend point(目標点)を6週後に設定することにより間歇型の発生を包括し,12ヶ月後の後遺症も評価したが,Scheinkestelらは一ヶ月後のみ半数以下の症例で評価している。一方,MathieuらのRCTでは³²⁾,一ヶ月後は有意差なく,3ヶ月後に有意差が出現したが,6ヶ月後で減少し,一年後には有意差が無くなったことは,急性CO中毒から回復後,間歇型が発現し,精神神経症状が改善していく自然経過を示しており,急性CO中毒の評価は一年間行う必要があることを裏付けている。

国内臨床報告論文の総括

意識障害例の割合が高かった4報告(施設)³⁵⁻³⁸⁾では,発見後平均3-4時間でHBOが開始されることもあったが,遷延性意識障害などのため翌日以降に他施設(HBO設備のない)から転送されることが少なくなか

った。HBOは、重症例では2.8ATA, 3.0ATA, 60～120分などが初診日(当日)と翌日(受診24時間内)に3回までほぼ救急的に行われていた。また本邦では、急性期以降もHBOが行われ、金谷らは意識の回復後3日間、あるいは間歇型の発現後も症状が固定するまで最大87回行い、福島らは平均7.1回(最大20回)行っている。4報告の計192例中、間歇型5例、遷延型9例が発生し(7.2%)、重篤な後遺症を4例(2.0%)に残した。他の5施設ではHBOは当日を含めて一日1回程度、最高80回まで行われ、計64例中、合併症で4例が中断、間歇型3例、遷延型1例が発生(6.2%)、後遺症が2例(3.1%)で、死亡が9例と報告されている^{39,41-45)}。比較試験は関らと藤田らの報告のみで、前者では全例が回復し、後者では死亡率に差はなかった^{37,39)}。若年者では昏睡、心肺停止など重症であってもHBOにより回復し、予後良好な事例が報告されている^{38,44,45)}。瀧らの全国調査では、画像所見(MRI, CT)からHBO群では急性期の異常所見が間歇型の発現時には消失したが、NBO群では異常所見は消失せず、間歇型発現時に異常所見が出現した症例もあったことから、客観的所見に基づくHBO効果の報告であると思料される⁴⁰⁾。間歇型の発現後にHBOが行われた3報告では、急性期からHBOが行われた症例は間歇型の予後が良好なことが多かった⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

謝辞

この場をかりて、貴重な助言や資料の提供を頂いた本稿著者以外の本学会学術委員(下記)の方々に感謝の意を表します。五十音順・敬称略

鈴木 一雄 Tower Wound Care Center, Department of Surgery Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles CA. USA

鈴木 信哉 防衛医科大学校防衛医学研究センター・異常環境衛生研究部門

三谷 昌光 八木厚生会病院・脳外科

柳下 和慶 東京医科歯科大学医学部附属病院・高気圧治療部・整形外科

文 献

- 1) Thom SR, Weaver LK: Carbon monoxide poisoning. In: Feldmeier JJ, ed. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report 2003. Kensington, MD; Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 2003; pp11-17.
- 2) Jurlink DN, Bucklet NA, Stanbrook MB, et al: [Intervention Review] Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 4.
- 3) 上田康晴: 一酸化炭素中毒の疫学. 第7回日本高気圧環境・潜水医学会関東地方会総会論文集 2007; 7: 26-32.
- 4) 和田寿朗, 池田敏夫, 鎌田幸一, 他: 北炭夕張鉱爆発事故における一酸化炭素中毒および広汎火傷に対する高圧酸素療法の試み. 医学のあゆみ 1965; 54: 68-69.
- 5) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2002; 347: 1057-1067.
- 6) 山本五十年, 鈴木陽介, 飯塚進一, 他: 急性一酸化炭素中毒の治療～医学的根拠に基づく標準化へ向けて. 日本高気圧環境医学会関東地方会誌 2005; 4: 36-41.
- 7) 合志清隆, 玉木英樹, 井上治: 一酸化炭素中毒の診断と治療の問題点. 臨床と研究 2007; 84: 981-983.
- 8) 玉木英樹, 佐島秀一, 合志清隆, 他: 急性一酸化炭素中毒と高気圧酸素治療. 九州高気圧環境医学会誌 2009; 9: 1-9.
- 9) Weaver LK: Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning: conflicting evidence that it works. British Med J 1999; 319: 1083-4.
- 10) Hampson NB, Mathieu D, Piantadosi CA, et al: Carbon monoxide poisoning: interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. Undersea Hyperb Med 2001; 28: 157-164.
- 11) Kim J, Chang KH, Song IC, et al: Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. American Journal of Neuroradiology (AJNR) 2003; 24: 1592-1597.
- 12) 榊原欣作, 高橋英世, 小林繁夫, 他: 高気圧酸素治療の適応 — 総論 —. 最新医学 1986; 41: 237-240.
- 13) 高橋英世, 小林繁夫, 榊原欣作, 他: 高気圧酸素治療の適応 — 一酸化炭素中毒 —. 最新医学 1986; 41: 241-245.
- 14) 八木博司, 三谷昌光, 楠田憲治: 一酸化炭素中毒. 最新

- 医学 1994;49:1226-1233.
- 15) 守田誠司, 大濱史朗, 山本五十年: 主要疾患の救急対応 52. 一酸化炭素中毒. 総合臨床 2004;53:1231-1235.
 - 16) Pulsipher DT, Hopkins RO, Weaver LK: Basal ganglia volumes following CO poisoning: A prospective longitudinal study. Undersea Hyperb Med 2006;33:245-256.
 - 17) Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al: Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) 2004;101:13660-13665.
 - 18) 渡辺智, 松尾洋孝, 金谷康宏, 他: 一酸化炭素による神経系への影響. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2007;42:182.
 - 19) 渡辺智, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝, 他: 神経系細胞に対する一酸化炭素の直接的影響. 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会 2008;5:47.
 - 20) Jain KK: Carbon monoxide and other tissue poisons. In: Jain KK, ed. Textbook of Hyperbaric Medicine. Toronto; Hogrefe & Huber Publishers. 1990; pp141-163.
 - 21) Ernst A, Zibrak JD: Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 1998;339:1603-1608.
 - 22) Pace N, Strajman E, Walker EL: Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. Science 1950;111:652-654.
 - 23) Brown SD, Piantadosi CA: Reversal of carbon monoxide-cytochromic oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. Adv Exp Med Biol. 1989;248:747-754.
 - 24) Thom SR: Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1993;123:248-256.
 - 25) Tomszewski C, Rudy J, Wathen J, et al: Prevention of neurologic sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats. Ann Emerg Med 1992;21:631-632.
 - 26) Choi IS: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurology 1983;40(7):433-435.
 - 27) Lee MS, Marsden CD: Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan finding. Mov Disord 1994;9(5):550-558.
 - 28) 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.
 - 29) Myers RA, Snyder SK, Emhoff TA, et al: Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. Ann Emerg Med. 1985;14:1163-1167.
 - 30) Raphael JC, Elkharrat D, Guincestre MCJ, et al: Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. Lancet. 1989;19:416-419.
 - 31) Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al: Delayed Neuropsychologic Sequelae After Carbon Monoxide Poisoning: Prevention by Treatment With Hyperbaric Oxygen. Annals of Emergency Medicine. 1995;25:474-480.
 - 32) Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, et al: Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? Undersea Hyperb Med. 1995;22:9-15.
 - 33) Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M, et al: Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours NBO in non-comatose patients. Undersea Hyperb Med 1996;23:7-8.
 - 34) Scheinkestel CD, Balley M, Myles PS, et al: Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. Med J Aust 1999;170:203-210.
 - 35) 福島芳彦, 神山喜一: ガス中毒の高圧酸素療法による治療と問題点. 日本高気圧環境医学会雑誌 1975;10:87-90.
 - 36) 金谷春之, 鎌田桂: 急性一酸化炭素中毒, 低酸素性脳障害と高気圧酸素治療. 日本高気圧環境医学会雑誌 1993;28:75-83.
 - 37) 関知子, 鈴木陽介, 中川儀英, 山本五十年, 他: 急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素治療の検討. 日本高気圧環境医学会雑誌 2003;38:197.
 - 38) 井上治, 伊佐勝憲, 森園修一郎, 他: 急性CO中毒に対する高気圧酸素療法とその限界 一意識障害で発症した10例から一. 日本高気圧環境医学会九州地方会誌 2006;6:1-7.

- 39) 藤田基, 鶴田良介, 松山法道, 他:当施設における急性一酸化炭素中毒患者の治療法選択. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2006;41:225-230.
- 40) 瀧健治, 中島正一:急性CO中道への高気圧酸素療法(HBOT)の検討 間歇型CO中毒症例の分析. 蘇生 2007;26:107-112.
- 41) 市橋孝章, 西原裕幸, 春田良雄, 他:当院における一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法の検討:陶生医報 2007;23:45-48.
- 42) 服部憲幸, 織田成人, 貞広智仁, 他:高圧酸素療法を施行した急性一酸化炭素中毒症例の転帰の検討. 日本臨床救急医学会雑誌 2008;11:392-398.
- 43) 黄川田信充, 前田美紀, 松田範子, 他:急性一酸化炭素中毒の治療症例と治療プロトコルの検討. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2008;43:157.
- 44) 三谷昌光, 八木博司:最近経験した重症急性CO中毒の2症例. 日本高気圧環境医学会九州地方会誌 2002;2:49-51.
- 45) 三谷昌光, 八木博司:高気圧酸素治療による間歇型一酸化炭素中毒発症予防. 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会雑誌 2008;5:70-74.
- 46) 今井安男, 松岡毅, 久山健:Later syndromeを来したCO中毒に対するOHP療法. 日本高気圧環境医学会雑誌 1975;10:93-98.
- 47) 今中章弘, 五阿彌勝穰, 新野秀人:当院で高気圧酸素療法(HBO)を行った間歇型一酸化炭素中毒症例の臨床的検討. 臨床精神医学 2004;3:201-207.
- 48) 森田龍弘, 宮田史郎, 有川章治, 他:高気圧酸素治療により短期間で改善の得られた間歇型一酸化炭素中毒の一症例. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2008;43:156.
- 49) 八木博司, 辛龍雲, 佐渡島省三, 他:急性CO中毒に対するCONSBの検討. 日本高気圧環境医学会雑誌 1990;25:91-96.
- 50) Taki K, Nakashima S, Taki M, Takamatsu J: Changes in CO-Hb by hyperbaric oxygen therapy. In: Cramer FS, Sheffield PJ, ed. Hyperbaric Medicine. AZ ; Best Publishing Company. 2003; pp255-259.
- 51) 中島正一, 高松純, 為広一仁, 他:一酸化炭素(CO)中毒患者に対する高気圧酸素療法(HBOT)の効果について. 日本臨床救急医学会雑誌 2003;6:386-391.
- 52) 熊谷和美, 金田浩太郎, 井上健, 他:排気ガス吸入によりメトヘモグロビン血症と一酸化炭素中毒を合併した一症例. 日本救急医学会雑誌 2005;16:62-65.
- 53) 渡辺節子, 浅井さとみ, 桜井勲, 他:一酸化炭素中毒における脳波基礎律動の分析に基づく治療効果モニタリング. 臨床病理 2006;54:1199-1203.
- 54) 大坪里織, 白川洋一, 相引眞幸, 他:一酸化炭素中毒の遅発性脳症はMRIによって予測できる. 中毒研究 2007;20:253-261.
- 55) 土居浩, 望月由武人, 中村精紀, 他:一酸化炭素中毒の画像診断による評価. 日本高気圧環境・潜水医学会関東地方会誌 2007;7:33-35.
- 56) 上條吉人:一酸化炭素中毒における脱髄病変の評価—髄液中ミエリン塩基性蛋白値の変動から— . 日本高気圧環境・潜水医学会関東地方会誌 2007;7:36-37.
- 57) Ide T, Kamijo Y:Myelin basic protein in cerebrospinal fluid:a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. Am J Emerg Med 2008;26:908-912.