

F-4 Later syndroms を来したCO中毒に対する OHP療法

大阪北野病院

今井安男

松岡毅

近畿大学医学部

久山健

急性CO中毒より回復した患者が、何等の症状を示さない時期の後、3～6週間経過し、突然、急速に悪化する、不穏錯乱・職業せん妄、大小便失禁・構成失行及び健忘症候群を来して、遂には、失外套症候群に至る疾患は、CO中毒のlater syndromsとして、しばしば記載されている。吾々は此の様な患者10例に、高圧酸素治療(純酸素・2ATA・1hr) 10～15回行った。

社会復帰可能になった場合の就業能力は、Table 1に示す如く、Bender Gestalt Testのscoreが、正常化する程良好である。Table 2には、later syndromsを来したCO中毒患者10例の症例を示した。急性期にOHP療法をうけても、later syndromsの発生は、みられる事がある。又、later syndromsの発症の初期程、治療効果は良い。Fig. 1.にlater syndromsにより死亡した患者の脳血管の病理標本を示したが、血管中膜の浮腫性変化が著しい。CO中毒のlater syndromsには、他の疾患に比し、より多くのOHP療法が要求されるので、酸素毒性を考慮に入れて治療を行なう必要がある。前回、酸素中毒の際のoxidative hemolysisについて報告したが、今回は生体膜の脂質の過酸化と流動性に焦点を合わせてみた。Fig. 3は、5回のOHP前後の、MDA (malondialdehyde)とVit. Eの関係を示したものであり、low molecular radical scavengerとしてのVit. Eが、MDA生成を抑制し、脂質の保護に役立っているらしい事を示唆している。Heinz bodyは認められなかった。

そこで、吾々は、Fig. 4の様なWorking hypothesisを立て、triplet oxygenからsinglet oxygenに変る呼吸系、又は自動酸化系のfree radical processに於いて、生じた有害なfree radicalによる脂質酸化のため生体膜が損傷される事、及びその防禦機転について、1kg未満の子兔を用いて実験した。Table 3には、Control, OHP, Tochoferol+OHPの処理、死亡群と生存群について、血液及び血清生化学所見を記載した。OHPによりoxidative hemolysisが起きている。赤血球の粘度は、OHP 3～4回で上昇し、此の粘度上昇は、Tochoferolにより、ある程度防げる。血小板凝集能は、OHPにより軽度上昇する。血清生化学検査では、血清cholesterol、血清phospholipids等の脂質がOHPにより増量している。これは、膜脂質の溶出を示唆するが、膜の脂質分析を必要とする。脂質過酸化に関係して、血清のMDAとVit. Eの関係をみると、

OHPによりMDAは増量する事がわかり、MDA産生は、Vit. E濃度と負の相関関係がある。此の事は、Tochoferolが、low moleculeのradical scavengerとして生体膜の保護に役立っている事を示す。Fig. 5は、電子スピンラベル法を用いた、生体膜粘度の測定法を示した。12 ketostearic acidの ^{14}N -oxyl-4-4¹-dimethyl-oxazolidine derivativは、 ^{14}N 原子上に、比較的、localizeした π orbitalにfree radical electronを持つ比較的安定な常磁性物質であり、此のelectronは ^{14}N 核のnuclear magnetic momentと相互作用を起し、六つのエネルギー準位に分裂し、三つの許されたtransitionを起し、三本の電子スピン共鳴スペクトルの吸収線(hyperfine splitting)を与える。此のfree radical electronの属する π orbitalが軸対象であるため、核スピンと電子スピンの双極子相互作用は、異方性を示し、固体や粘度の高い溶液中では、時間平均されずg-tensorの異方性がスペクトルに現われて来る。即ち、Fig. 5の5cpと58cpのglycerol-water solution中のstearin酸電子ラベルの吸収線で、線幅と形は、此のラベル物質近傍の粘度の指標となる。此のstearin酸を生体膜のlipid bilayerに挿入する事により、生体膜の興奮性の解明が有利に展開する。Fig.6はControlとOHP生存群のRBC膜中に拡散した電子スピンラベルの、電子スピン共鳴吸収スペクトルであるが、OHPのRBC膜の示すスペクトルはControlに比し $\sim 0.7\text{Gauss}$ 線幅が広い。これは、OHPによりRBC膜が流動性を感じ、硬くなっている事を示している。Tochoferolは、硬化を抑制していた。

回転粘度計で測したRBCの粘度、及び他のDataとよく合致している。測定試料の作成の容易さから、RBCを選んだが、Fig. 4の酸素毒性のschemeは上記実験結果から有用であると思われる。更に、radical scavengerの一つの系であるHb-MetHbを除けば、此のschemeは、そのまま他の細胞の酸素毒性及びtoleranceを説明する、Schemeとなりうる。OHPの治療効果をあげるため、此れでは説明出来ない、酸素中毒の機構について現在検討中である。

〔結語〕OHPはCO中毒のlater syndromsに対しても有効である。より多数回のOHPを必要とするので、酸素毒性を慎重に考慮しなくてはならない。此の為、粘度測定、血液生理生化学的所見及び電子スピン共鳴法を使って、生体膜のrheologyの面より、singlet oxygenによるfree radicalの毒性を観察し、freeradical processより酸素毒性を論じ、併せてtoleranceについて考察した。尚将来多く解明しなくてはならない点が残っている。

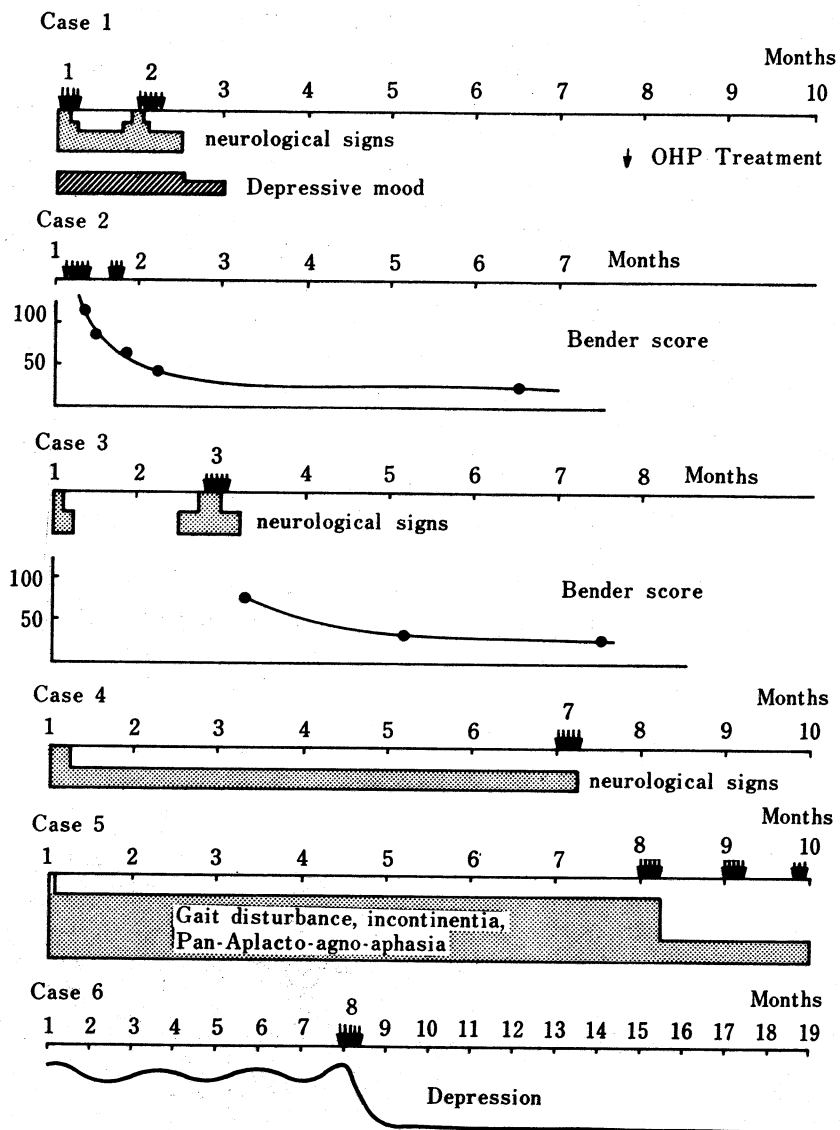


Table 1. The time course of the symptoms of the patients treated with OHP therapy.
 Case 1 to 5: Carbon monoxide poisoning.
 Case 6: Involutional melanchoria.

Table 2

	名前	性	年齢	原因	later syndrom の始まり	症状	EEG	OHP 療法の開始	OHP 療法回数	後遺症	効果	急性期の OHP 療法の有無
1	I. T.	♂	34	自殺企図	3週目	失外套症候群 全身硬直	低振幅波 徐波	36週目	20	失語 失失	+	無
2	N. M.	♀	48	事故	3週目	歩行障害 頭痛	正常	30週目	5	頭痛	+	無
3	T. S.	♀	54	事故	3週終	職業せん妄、 全身硬直、失禁	高振幅波 徐波	4週目	15	死亡	-	無
4	S. Y.	♂	51	事故	3週終	失行、夜間せん妄、興奮	高振幅波 徐波	4週目	15	性格障害 (易怒)	±	無
5	M. T.	♂	51	事故	4週目	失外套症候群	徐波傾向	5週目	10	無	+	無
6	O. K.	♀	21	自殺企図	4週	せん妄状態 失禁	正常	4週	5	無	+	無
7	M. S.	♀	51	自殺企図	5週	職業せん妄 失禁	徐波傾向	5週	10	無	+	無
8	D. T.	♀	23	自殺企図	3週	錯乱状態	正常	3週	5	無	+	無
9	S. T.	♂	68	自殺企図	3週	失外套症候群	徐波傾向	3週	7	無	+	有
10	N. Y.	♀	22	自殺企図	4週	失算	正常	4週	5	無	+	有



Fig. 1 Edematous vascular media of brain artery of the patient died of later symptoms of carbon monoxide poisoning.

Table 3

		Dead by convulsion; ①2hr ②2hr ③2hr at 3ATA OHP			Surviver after ①2hr ②2hr ③1hr ④1hr at 3ATA OHP			Surviver after 5th time 3hr at 3ATA OHP	
		C	P(OHP)	T(Tocho-ferol)	C	P	T	C	P
RBC	10 ⁴ /mm ³	558	491	631	583	468	496		
WBC	10 ² /mm ³	78	148	81	88	87	89		
Hb (F1)	%	92	78	96	86	76	73		
Ht	%	92	40	51	45	37	36		
Rt	‰	43	36	20	23	26	35		
Pt	×10 ⁴ /mm ³	19	17	17	61	56	33		
MCV	μ ³	77	80	80	77	79	72		
Viscosity (cp), 230sec ⁻¹					2.67	3.14	2.80		
(45%Ht RBC in phy. saline), 23sec ⁻¹					4.8	4.1	4.5		
Pt Aggregation (ADP)			↗						↗
GOT	U				46	39	33	34	28
GPT	U				48	43	57	55	43
MG					2	2	2	1	1
Total Protein	g/dl				5.5	4.6	4.4	4.8	6.4
Al	%				68.7	68.8	67.4	65.5	65.1
G	α ₁ %				6.8	6.6	6.5	3.7	2.5
	α ₂ %				12.6	13.8	13.1	8.5	6.3
	β %				4.7	5.6	6.6	7.6	5.7
	γ %				7.0	4.9	6.0	14.9	20.3
A/G					2.2	2.2	2.1	1.9	1.9
Total Cholesterol	mg/dl	45	123	74	74	46	89	41	67
Ester Cholesterol	mg/dl	22	85	39					
β-lipoproteru	(mm)	0.3	0.8	0.6					
Total lipid	mg/dl	331	562	585					
TG	mg/dl	62	100	158					
NEFA	mEg/l	0.1	0.1	0.2					
Phospholipids	mg/dl	56	164	126	91	139	157	80	103
Vit. E (0.8~1.0mg/ml)		0.9	0.58	1.07	0.9				
MDA	μM/ml	4.4	7.4	4.9					
LDH					320	280	120	140	140

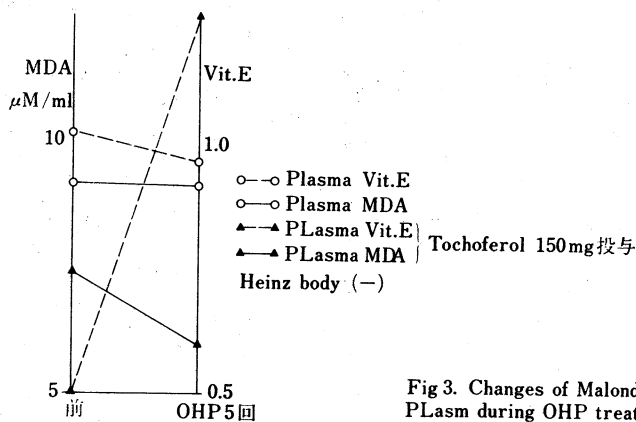


Fig 3. Changes of Malondialdehyde and Vitamine E in PLasm during OHP treatment.

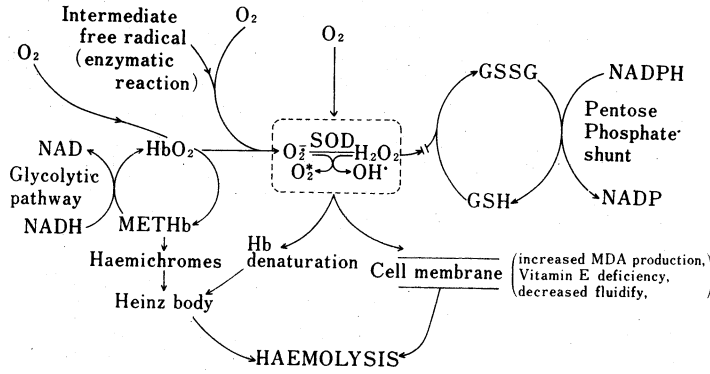


Fig 4. Schematic diagram of oxidative hemolytic anemia

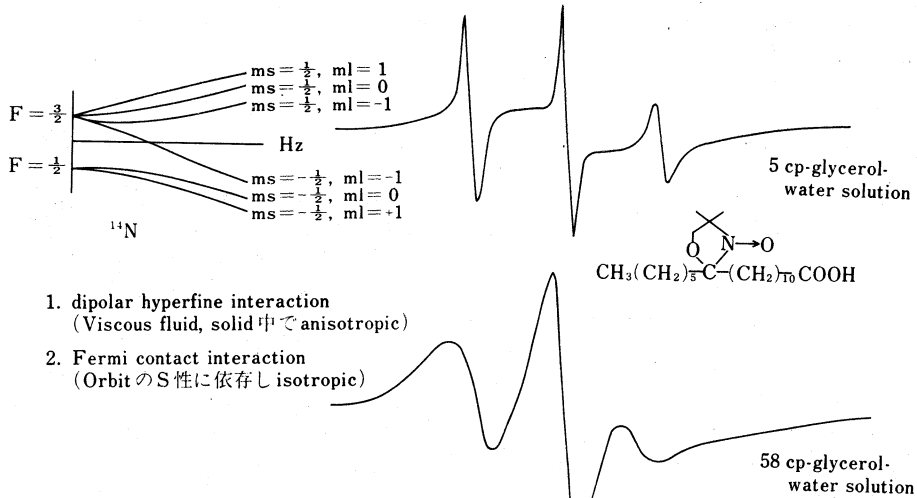


Fig 5. Electron spin resonance spectra of N-oxyl-4,4'-dimethyl-oxazolidine derivatives of 12-ketostearic acid in viscous glycerol solution.

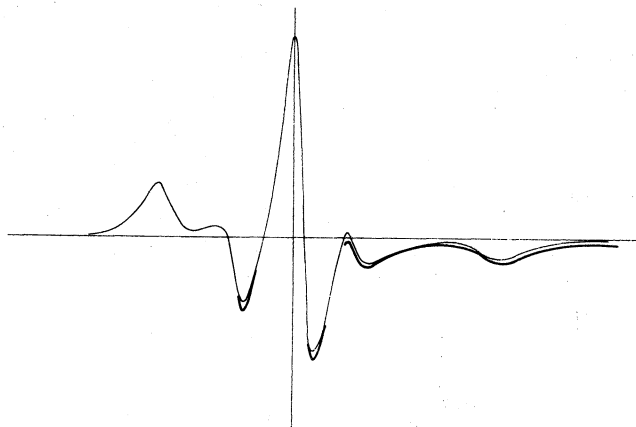


Fig 6. Electron spin resonance spectra of N-oxyl-4,4'-dimethyl-oxazolidine derivatives of 12-ketostearic acid in a RBC membrane lipid bilayers. (P : OHP treated rabbit, C : control)