

●講 座

酸素中毒

湯佐 祚子*

はじめに

我々ヒトを含め好気性生物にとって酸素は不可欠であるが、酸素にも毒性があることを初に記載したのは Paul Bert (1878)¹⁾で、現在でも“Paul Bert effect”と言われ、高気圧酸素の中枢神経系に及ぼす影響の主症状である痙攣を報告している。平圧下高分圧酸素による肺障害は Lorraine Smith (1899)²⁾が報告し、“Lorraine Smith effect”と言われている。Bean (1945)³⁾は高気圧酸素の持続暴露による不可逆性神経障害に至るまでの毒作用を研究し、これは“John Bean effect”として広く知られている。これら早期の研究以来、現在迄に酸素中毒の機序に関するものを含め多くの報告があるが、ここでは臨床的に高気圧酸素療法(HBO)を行う上で問題となる成人での肺と中枢神経系への酸素の毒性につき主に概説する。

酸素中毒の特徴

臨床的に高分圧酸素を吸入したときの合併症としては、前述のように平圧(1絶対気圧, 1 ATA)では肺障害と未熟児網膜症、高気圧下では中枢神経系への影響が問題となる。しかし in vivo, in vitro の実験動物では、生体のほとんど全ての器官、組織に病理学的変化と生体機能に変化が起こることが知られている⁴⁾。即ち酸素分圧と暴露時間がある限界を越えると、初期の機能障害より最終的には不可逆的細胞障害が発生すると考えられる。

酸素中毒の一般的特徴として⁵⁾ 1) 毒作用の発現は吸入酸素分圧の上昇につれ漸進的に早くな

り、ある特定の中毒症状についてみると量的に pressure-duration relationship として双曲線となる(図1)。このような関係は動物では脳の組織呼吸の抑制、神経伝導障害、赤血球の溶血、痙攣発生と死亡率など、ヒトでは症状発現、肺機能障害につき報告されているが、全ての酸素中毒にあてはまると考えられる。2) 初期の作用は完全に可逆的である。しかし長期の高分圧酸素への暴露は初めは回復時間が長くなり、最終的には不可逆性変化を起こす。臨床での酸素療法はこの潜伏期間を利用していることになる。

肺酸素中毒

肺酸素中毒の病理に関しては Smith の報告以来多くの報告や総説がある⁶⁾。肺酸素中毒は通常平圧下で100%酸素を24時間以上吸入した時に見られるもので2相にわけられる。即ち、1) acute 又は edematous-exudative phase (肺毛細血管内皮細胞と肺胞 type I 細胞の壊死を伴う浮腫と出血) 2) subacute または chronic proliferative phase (浸出液の漸次吸収、肺胞 type II 細胞の肥大～増生による肺胞の肥厚) である。

酸素に対する感受性は内皮細胞、Type I 細胞、Type II 細胞の順とされている。平圧下での酸素吸入による肺障害と高気圧酸素下での肺障害は同じで、障害の程度は酸素分圧と時間によるとする報告と比較できないとの報告もあるが、平圧～高気圧酸素による肺の病理変化につき図2にまとめた。

臨床症状(胸骨下の不快感、咳発作より呼吸困難に至る)の発現には個人差があるが、通常1 ATA で12～16時間、1.5ATA で8～14時間、2.0 ATA で3～6時間とされている⁷⁾。臨床酸素中毒の進行をモニターする上で信頼出来る index

*琉球大学医学部麻酔学教室

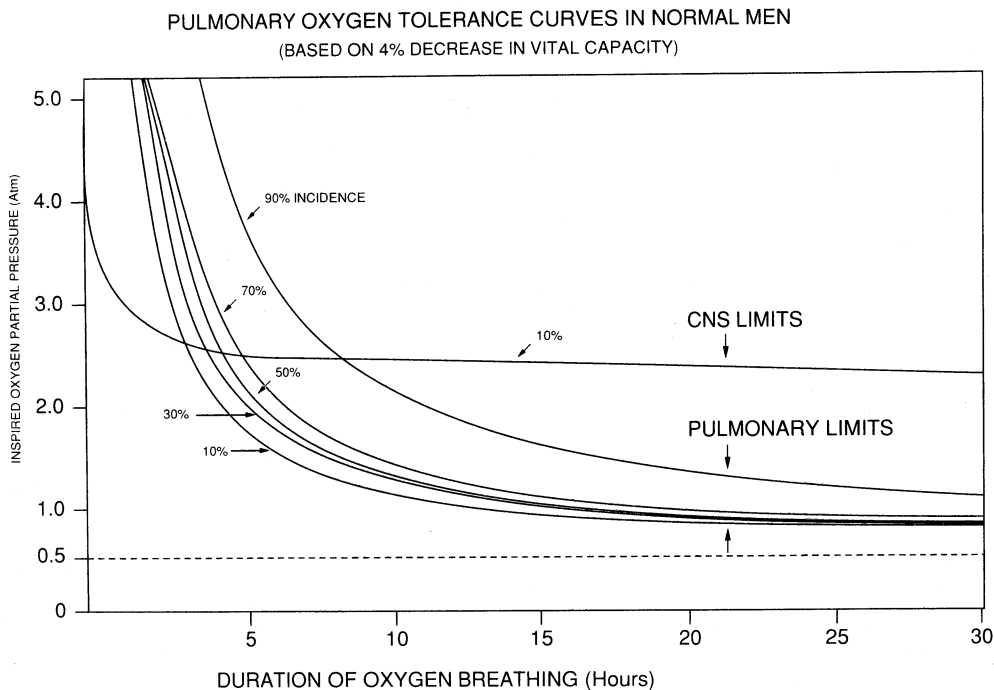


図1 正常人の Oxygen Tolerance Curve

VC 4%減少を index として肺酸素中毒発生時間と吸入酸素分圧の関係における個体差、と2.8, 3.4, 4.0ATAでの結果より、正常人10%での中枢神経系の症状発生時間と酸素分圧の関係(Clark JM, Fisher AB: Oxygen toxicity and extension of tolerance in oxygen therapy. In Davis JC, Hunt TK (eds). Hyperbaric Oxygen Therapy. Bethesda, Undersea and Hyperbaric Medical Society 1977, p61-71)

が必要である。正常人を対象とした2 ATA 下で100%酸素を連続吸入させる一連の研究で肺機能検査を行った結果、初期の可逆期に有意に変化する検査として肺活量 (vital capacity, VC) が最良の index となると報告されている (図3)⁹⁾。更に正常人における肺と中枢神経系を含めた酸素中毒の発生について、酸素分圧が0.23~4.0ATAでの多くの報告資料より、VCを index として oxygen tolerance curve が作成されている (図1)⁹⁾。これによると0.23より0.55ATAまでは肺機能にほとんど変化がない。臨床上0.6より2.0~3.0ATA までの酸素吸入時は肺障害が酸素投与時間の制限因子となる。

中枢神経系酸素中毒

中枢神経系酸素中毒は高気圧環境下でのみ発生

するもので、3.0ATA 以上の酸素では中枢神経系の変化が最初に現れる。正常人での sign と symptom については Donald¹⁰⁾が詳細に報告している。全駆症状(嘔吐、筋痙攣、眩暈、痺れ感など)より痙攣大発作に至る過程は Lambertsen¹¹⁾が記載している。しかし症状は痙攣が突然起こる場合や、発現時間についても個人差、同一人でも時期や運動により一定しないし、CO₂蓄積や運動により増強される。更に脳波もヒトでは痙攣発作前に確実には変化せず、中枢神経系酸素中毒の index となり得ない。安静状態で行う HBO では Foster¹²⁾ (3 ATA, 20~60分で475例中3例に痙攣)と Lambertsen の結果より、痙攣発生の危険のないのは2.8ATA では2時間、3.0ATA では1時間で、臨床上安全域は3.0ATA で2時間とされているが、HBO 中の頻度は約0.01%と少ない¹³⁾。

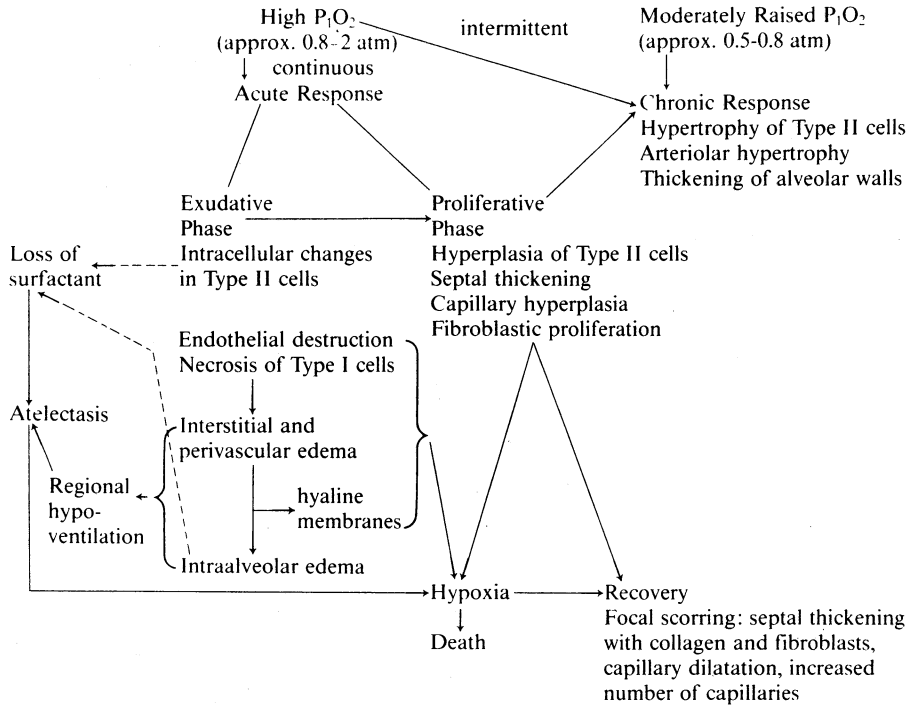


図2 酸素による肺の病理学的反応
(Smith G: Hyperoxia and hyperbaric oxygenation. Influence on lung. Pneumonologie 149: 49-53, 1973)

中枢神経系酸素中毒による病理変化の報告は少ないが、Balentine⁴⁾はラットで5.0ATA 酸素吸入1時間/日を繰り返す、麻痺 (John Bean effect) を起こした時 (平均4~5日) に脳と脊髄の白質に選択的壊死が起こることを報告しているが、臨床的に HBO で行われる3.0ATA, 1時間の連日暴露では60日間は変化がなかったと報告している。

酸素中毒の発生機序^{14)~19)}

酸素中毒発生の機序としては現在、“活性酸素説”が考えられている。GershmanとGilbert (1954)²⁰⁾により示唆された概念で、活性酸素による放射線の障害と酸素中毒の障害の類似性より考えられたもので、酸素分圧上昇により活性酸素の発生が防御系の能力を越えて増加することが主因と考えられている。

1. 活性酸素と防御系の基礎知識 (図4)

外側軌道の電子が奇数よりなる分子は free radical (FR) と言われるが、不安定で反応性が強いいため細胞を障害する。基底状態の酸素分子(³O₂)は不対電子が2個の特異的な電子配置 (三重項) のため反応性は高くない。

しかし他の FR や遷移金属などの孤立電子を持つ物質と反応しやすく、また電子供与性の高い物質より電子を受取り活性酸素となるため、多くの FR 反応に関与する。

好気性生物は酵素系の制御のもとに酸化によりエネルギーを得るが、酸素分子を電子受容体としている。酸素の還元には4, 2, 1電子還元があり、各々H₂O, H₂O₂ (生体内ではHO₂よりH₂O₂となる)とO₂⁻となる。生体では大部分はH₂Oまで還元されるが細胞内にはsuperoxide (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂)を生成する反応系があり、これら活性酸素は生理的代謝過程で細胞内で発生している。細胞外では活性化食細胞の食菌

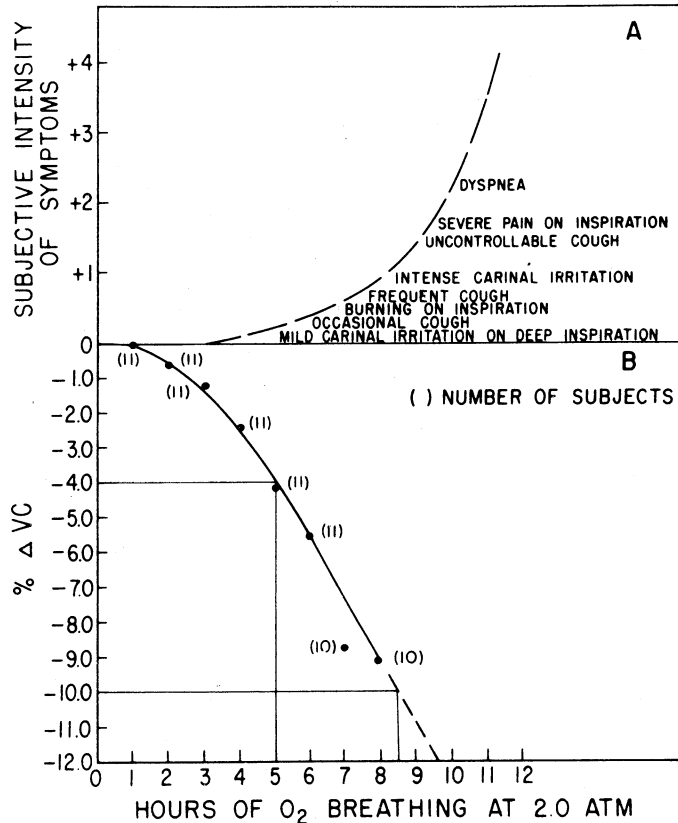


図3 肺酸素中毒の臨床的発現⁹⁾

正常人が2 ATAで連続酸素吸入時の症状発現と肺活量(VC)減少率に対する吸入時間の関係

作用中などで発生する。細胞内で発生したO₂⁻とH₂O₂の反応性は比較的制限されているが、Fe⁺⁺などの微量遷移金属が存在すると非常に反応性が強いhydroxyl radical (OH[•])をmetal-catalyzed Haber-Weiss反応により発生する。OH[•]は脂質過酸化の連鎖反応の引き金となりうるし殆ど全ての有機物を酸化、水酸化する。

FRに対する防御系として、1) 酵素的にはO₂⁻とH₂O₂の不均化反応を触媒するsuperoxide dismutase (SOD)とH₂O₂を還元するperoxidase (Px)、2)細胞質または生体膜に存在するアミノ酸、ビタミンE (VE, α -tocopherol)、ビタミンC (VC)、 β -caroteneが主なものである。

H₂O₂はPxのcatalase (Cat)とglutathione peroxidase (GSH-Px)で還元されるが、Catは

細胞質内でペルオキシゾーム内に存在し、無機の過酸化化物とのみ反応するのに対し、GSH-Pxは有機過酸化化物にも作用し細胞質に広く分布するが適量の還元glutathione (GSH)の存在が必要である。GSHは酸化glutathione (GSSG)よりglutathione reductase (GSH-Red)により再生するが反応にはNADPHが必要で、NADPHはpentose phosphate shuntより供給される。細胞外ではH₂O₂に対する酵素はないが、H₂O₂は赤血球膜を通過して赤血球内のCat、GSH-Pxにより消去される。生体内ではOH[•]を直接に生成する細胞反応や消去する特定の物質もない。過酸化脂質の生成過程でのFR捕捉剤としては脂溶性のVEと β -caroteneがある。

2. 活性酸素による障害

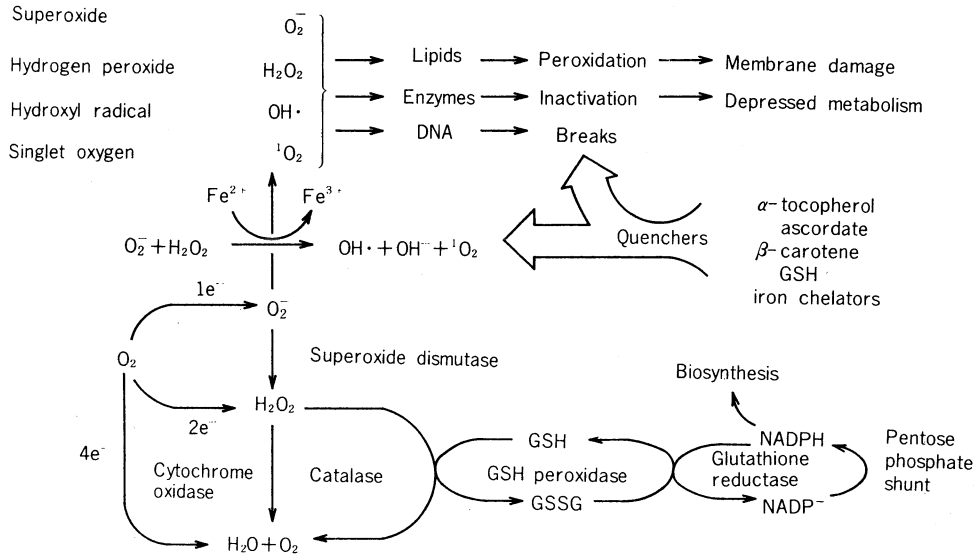


図4 活性酸素とその防御系¹⁷⁾

活性酸素は表1に示したように生体内物質と反応して障害を起こすが、主な標的としては sulfhydryl 含有蛋白, DAN と脂質である。

細胞機能を維持するうえで重要なことは Ca^{++} -ATPase は thiol を含有し, Ca^{++} 結合蛋白の calmodulin は機能上重要な methionine を含有する。 Na^{+} - K^{+} -ATPase も活性に必要な thiol を持っている。これら酵素の障害は膜機能, 電解質輸送に影響を与える。

脂質の過酸化は oxidant が脂質より水素を引き抜くことにより連鎖反応が開始される。水素を引き抜く FR としては HO_2^{\cdot} , OH^{\cdot} , ironoxygen complex などが考えられているがまだ不明な点が多い。 OH^{\cdot} は DNA 塩基と反応して染色体異常を起こし, ribose-phosphate と反応して DAN 鎖を切断する。

3. 高分圧酸素下での活性酸素発生増加と防御系の役割

1) 活性酸素発生の増加

肺組織で電子伝達系の自動酸化による $O_2^{\cdot-}$ と H_2O_2 の発生をみると酸素濃度と相関して増加するし, 肺細胞内の各構成要素(ミトコンドリア, ミクロゾーム, 核膜)でも酸素濃度上昇に比例し

て活性酸素の発生が増加する。その他の可溶性小分子や酵素による $O_2^{\cdot-}$ 発生も酸素濃度と相関している。肺の灌流実験では高気圧酸素下で GSSG の流出が過酸化脂質と相関する。白血球の関与も報告されているが, 進展を修飾する因子と考えられている。

脳組織では 4~5 ATA 高気圧酸素に暴露したマウス, ラットで過酸化脂質の増加が測定されている。脳細胞膜の過酸化脂質の増加は透過性を上昇させ, 細胞よりの K^{+} 漏出より細胞外に K^{+} が蓄積され痙攣が起こると推察されているが, 痙攣発生の機序についてはまだ定説はない。 HBO による中枢神経系の生化学的変化としては細胞内酵素の不活性化, 過酸化脂質の増加, γ -aminobutyric acid (GABA) の減少, ミトコンドリア呼吸の低下などが報告されている。脳皮質片での過酸化脂質は酸素分圧依存性であり, Na^{+} - K^{+} -ATPase の抑制とも関連する。更に過酸化脂質の増加は Fe^{++} が存在すると促進される。多くの報告で高気圧酸素による痙攣は脳組織の過酸化脂質と関連している。ラット脳での H_2O_2 発生も高気圧酸素での酸素分圧に比例して増加する。

2) 防御系の役割

表1 活性酸素による障害の標的物質とその障害の結果¹⁷⁾

標的物質	free radical による障害
不飽和または thiol 含有アミノ酸	蛋白の変性と cross-link, 酵素不活性化
核酸塩基	細胞周期の変化, 突然変異
炭水化物	細胞レセプターの変化
不飽和脂質	コレステロールと脂肪酸の変化, 脂質の cross-link
補因子	ニコチンアミドやフラビン含有補酵素の活性低下, ascorbate 酸化, porphyrin 酸化
神経伝達物質	セロトニン, エピネフリンなどの活性低下
抗酸化剤	α -tocopherol, β -carotene などの活性低下
蛋白	ペプチド鎖の切断, 変性
DNA	鎖の切断, 塩基の修飾
ヒアルロン酸	滑液粘度の変化

上述の活性酸素発生増加の測定のほか、酸素中毒での活性酸素の重要性を示す状況証拠がある。即ち抗酸化酵素の増強または枯渇、耐性の発生などによる高分圧酸素による障害の軽減または増強である。

致死量以下の酸素（80%）にラットを7日間暴露すると100%酸素に対して耐性ができるが、この耐性は肺組織内の SOD 活性の上昇と一致し、空気吸入により耐性が消失するのと一致して SOD 活性も減少する。肺胞の細胞レベルでも酸素耐性ラットの肺胞上皮細胞で SOD が増加し、酵素活性の高い Type II 細胞が増加して耐性ができると考えられる。またラットのみであるが、致死量以下の endotoxin の前処置により抗酸化酵素の活性が上昇して肺酸素中毒の発生が抑制されている。最近この抗酸化酵素の誘導に cytokaine (tumor necrosis factor, interleukin 1) の関与が示唆されている²¹⁾²²⁾。これらの結果より抗酸化酵素を投与すると酸素中毒の抑制効果があると考えられるが、生体内では循環中の半減期が短く、高分子のため活性酸素発生の場所である細胞内に達せず、予防効果がない。

細胞内抗酸化酵素の活性を上昇させる方法として、生体膜モデルである liposome に trap するか polyethylene glycol に結合して投与する方法が報告されている。SOD と Cat を trap した

liposome をラットに静注すると100%酸素による肺障害が抑制できるし、6 ATA 酸素下の痙攣発生に対しても抑制効果がある。また気管内に直接 SOD 又は Cat liposome を注入しても効果があるし、これら抗酸化酵素含有 liposome の代わりに SOD, Cat, GSH を含む赤血球も利用されている。GSH や VE を欠乏させると酸素中毒が増強されることはよく知られているが、正常の場合は投与による酸素中毒の予防効果はない。肺組織 SOD, Cat, GSH-Px 活性の低下を起こす dexamethasone や GSH 低下をきたす diethyl-malate の前処置により肺酸素中毒は増強される。GSH-Px の機能に必須である selenium や GSH の減少を伴う cysteine の欠乏も肺障害を増強させる。

酸素耐性への影響因子

酸素中毒の促進因子と防御因子として報告されているものを表2に示した²³⁾。

これらは主に実験結果に基づくものである。これら促進因子はどれも HBO の絶対禁忌とはならないが、ヒトでは量的関係は不明で、促進因子中には臨床的に疾患として、また治療に伴うものがあり注意が必要である。疾患としての痙攣は HBO の禁忌とされているが、酸素中毒による痙攣とは発生機序は異なると考えられ、循環系と代謝障害による痙攣は停止させる可能性もある。

表2 酸素中毒の促進因子と防御因子²³⁾

Enhancers of Oxygen Toxicity	Protectors against Toxicity
<ul style="list-style-type: none"> • Gases <ul style="list-style-type: none"> Carbon dioxide Nitrous oxide • Hormones <ul style="list-style-type: none"> Insulin Thyroid hormones Adrenocortical hormones • Neurotransmitters <ul style="list-style-type: none"> Epinephrine and norepinephrine • Drugs and chemicals <ul style="list-style-type: none"> Acetazolamide Dextroamphetamine NH₄Cl Paraquat Aspirin • Trace metals <ul style="list-style-type: none"> Iron Copper • Morbid conditions <ul style="list-style-type: none"> Fever Vitamin E deficiency convulsions Congenital spherocytosis • Physiological states of increased metabolism <ul style="list-style-type: none"> Physical exercise Hyperthermia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antioxidants and free radical scavengers <ul style="list-style-type: none"> Vitamin E (a-tocopherol) [Money, 1972; Smirnov & Lukienko, 1984] Ascorbic acid [Schatz, 1980] Superoxide dismutase [Saltzman & Fridovich, 1973] Mannitol [Mizoi <i>et al.</i>, 1986] Liposome entrapped antioxidant enzymes (catalase and SOD) [Transwell and Freeman, 1987] 2. Chemicals modifying cerebral metabolism <ul style="list-style-type: none"> α-ketoglutarate [Cerrati <i>et al.</i>, 1976] Paraglycine and succinic acid [Schatz, 1980] 1-Methyldopahydrazine [Ngai <i>et al.</i>, 1976] Sodium succinate, glutamate, GABA, and glutathione [Currie <i>et al.</i>, 1973] Pyridoxine [Segerbo, 1979] GABA [Wood <i>et al.</i>, 1965] Lithium [Radomski and Watson, 1973; Singh and Banister, 1978] Hemocarnosine [Krichevskaja <i>et al.</i>, 1985] Arginine [Krichevskaja <i>et al.</i>, 1985] Substances affecting dopamine receptors: L-DOPA, Haloperidol and low doses of apomorphine [Criborn <i>et al.</i>, 1988] Milecide (2-N-pentylaminoacetamide, a glycine producing anticonvulsant) raises threshold to oxygen-induced seizures [Youdim <i>et al.</i>, 1988] 3. Drugs <ul style="list-style-type: none"> Adrenergic-blocking and ganglion-blocking drugs Barbiturates [Bean and Zee, 1965] Endotoxins [Frank and Massara, 1981] Propranolol [Torbaty 1985; Levy <i>et al.</i>, 1976] Disulfiram [Faiman <i>et al.</i>, 1974] Dipropylactate [Joanny <i>et al.</i>, 1975] Sulfhydryl compounds [William and Haugaard, 1970] Chlorpromazine Thorazine [Bean and Wagemaker, 1960] Reserpine Isonicotinic acid hydrazide [Wood and Peesker, 1975] BCNU [Jenkinson <i>et al.</i>, 1988] Diazepam Ergot derivatives: lisuride and quinpirole [Criborn <i>et al.</i>, 1988] 4. Intermittent exposure to HBO [Hendricks <i>et al.</i>, 1977] Interposition of air-breathing periods [Bleiberg and Kerem, 1988] Acclimatization to hypoxia 5. Hypothermia 6. Control of acid-base balance <ul style="list-style-type: none"> Trisaminomethane TRIS buffer and sodium bicarbonate [Wood, 1980] 7. Starvation 8. Trace minerals <ul style="list-style-type: none"> Magnesium [Torley and Weiss, 1975] Selenium [Schalte, 1976] 9. Surgery <ul style="list-style-type: none"> Adrenalectomy [McWhorter and McWhorter, 1977] Hypophysectomy [Bean and Smith, 1953] Thyroidectomy [Grossman and Penrod, 1949]

酸素中毒の予防または治療として期待できるのは抗酸化剤であり、上述の酸素中毒の発生機序の“活性酸素説”に基づくものである。また高気圧酸素下での実験結果が平圧環境に当てはまらないこともある。Disulfiram は高気圧酸素下では防御剤であるが平圧下肺酸素中毒は増強させる。

現在では完全に酸素中毒を防止する薬も処置もない。臨床上確実に発生を遅延させる方法は1) 希望する結果が得られる最低限度に酸素分圧を低下する、と2) 間歇的酸素投与、である。間歇投与につきモルモットでの3 ATA 下の実験結果より種々の投与方法中、有意な酸素耐性を得るのに

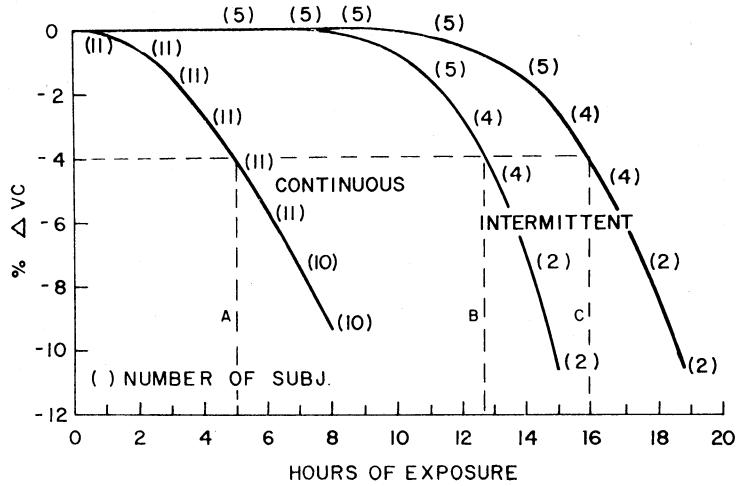


図5 連続酸素吸入時と間歇的酸素吸入時における VC 減少率と吸入時間の関係 (正常人, 2 ATA)²⁴⁾

(continuous の curve は図 3 と同じ curve であり, continuous と intermittent の対象の正常人は異なる。Intermittent の左 curve は酸素吸入時間のみを考慮したのに対し, 右 curve は N₂-O₂吸入時間を加えた全時間で表している)

必要な酸素暴露時間の観点より, 最も効果的なのは酸素20分, normoxic N₂-O₂ (酸素分圧160±5 mmHg) 5分であることから, ヒトにおいて 2 ATA 下で試みられている (図 5)²⁴⁾。4% VC 減少 (臨床許容できる有意な変化) でみると, 持続投与では5時間, 間歇投与では12時間以上, 実際の時間では16時間に延長されている。

おわりに

酸素中毒, 活性酸素については多くの報告, 総説があり全ての文献を上げられなかったが, 詳細は参考文献中に挙げている文献を参照していただきたい。また実験動物では新生児は肺酸素中毒に対し耐性があることは良く知られているが, 年齢による差異については最近の総説²⁵⁾を参照していただきたい。

肺, 中枢神経系に次いで臨床的に問題となる眼については長期の HBO で問題となることが推察される。実験動物における長期の酸素暴露で不可逆性の組織学的変化が報告されているが, ヒトでは 3 ATA の HBO で 2.5~3.0 時間で 50%, 3.5 時間で 90% で周辺視力消失が起こるが 30~45 分で完

全に回復することが報告されている。また毎日の HBO により 2~4 週間で 1/3 が myopia となり回復は 3~6 週間, 時に 6~12 カ月かかったこと, 2.0~2.5 ATA, 毎日 1 時間の HBO を 2~19 カ月間に 150~850 回受けた患者で白内障が発生したとの報告があり⁷⁾, 長期 HBO の限界については報告が少なく注意が必要であろう。

[参考文献]

- 1) Bert P: La Pression Barométrique. Paris, Masson et Cie. 1978
- 2) Smith JL: The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. J Physiol 24: 19-35, 1899
- 3) Bean JW: Effects of oxygen at increased pressure. Physiol Rev 25: 1-147, 1945
- 4) Balentine JD: Pathology of oxygen toxicity. New York, Academic Press, 1982
- 5) Clark LM: Oxygen toxicity. In Bennett PB, Elliott DH (eds): The Physiology and Medicine of Diving. 3rd ed., London, Baillière Tindall, 1982, p200-238
- 6) Winter PM, Smith G: The toxicity of oxygen. Anesthesiology 37: 210-241, 1972
- 7) Thom SR, Clark JM: The toxicity of oxygen,

- carbon monoxide, and carbon dioxide. In Bove AA, Davis JC (eds): *Diving Medicine*. 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1990, p82-94
- 8) Clark JM, Lambertsen CJ: Rate of development of pulmonary O₂ toxicity in man during O₂ breathing at 2.0 ATA. *J Appl Physiol* 30: 739-752, 1971
 - 9) Clark JM, Lambertsen CJ: Pulmonary oxygen toxicity: A review. *Pharmacol Rev* 23: 37-133, 1971
 - 10) Donald KW: Oxygen poisoning in man. Part I, II. *Br Med J* 1: 667-672, 712-717, 1947
 - 11) Lambertsen CJ: Effects of oxygen at high partial pressure. In Fenn WO, Rahn H (eds): *Handbook of Physiology Vol II*. Washington DC, American Physiological Society, 1965, p1027-1046
 - 12) Foster CA: Hyperbaric oxygen and radiotherapy. In Ledingham LM (ed): *Hyperbaric Oxygenation*. Edingburgh, E&S Livingstone, 1965, p380-388
 - 13) Hart GB, Straus MB: Central nervous system oxygen toxicity in a clinical setting. In Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaum LJ (eds): *Undersea and Hyperbaric Physiology IX*. Bethesda, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1987, p695-699
 - 14) Freeman BA, Crapo JD: Biology of Disease; Free radical and tissue injury. *Lab Invest* 47: 412-416, 1982
 - 15) 湯佐祐子, Freeman BA, Crapo JD: 高酸素症による細胞内活性酸素の発生増加と抗酸化酵素による抑制. *麻酔* 32: 1300-1309, 1984
 - 16) 湯佐祐子: Free radical scavenger と肺疾患. 太田保世, 諏訪邦夫, 堀江孝至, 吉村博邦編, *Annual Review 呼吸器* 1988, 東京, 中外医学社, 1988, p79-87
 - 17) 湯佐祐子: Free radical の生成と防御系. *呼吸* 7: 644-651, 1988
 - 18) 湯佐祐子: 酸素中毒の発生機序—活性酸素の発生増加—. *臨床麻酔* 14: 61-67, 1990
 - 19) Jamieson D: Oxygen toxicity and reactive oxygen metabolites in mammals. *Free Radical Biol Med* 7: 87-108, 1989
 - 20) Gershman R, Gilbert DL, Nyle SW, Dwyer P, Fenn WD: Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common. *Science* 119: 623-626, 1954
 - 21) Bert JT, Allison RC, Prasad VR, Taylor AE: Endotoxin protection of rat from pulmonary oxygen toxicity: possible cytokine involvement. *J Appl Physiol* 68: 549-553, 1990
 - 22) Tsan MF, Lee LY, White JE: Interleukin 1 protects rats against oxygen toxicity. *J Appl Physiol* 71: 688-697, 1991
 - 23) Jain KK: Oxygen toxicity; *Textbook of Hyperbaric Medicine*. New York, Hogrefe and Huber Publishers, 1990, p61-74
 - 24) Hendricks PL, Hall DA, Hunter WH, Jr, Haley PJ: Extension of pulmonary oxygen tolerance in man at 2 ATA intermittent oxygen exposure. In Smith G(ed): *Proceedings of The Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Aberdeen, Aberdeen University Press, 1977, p92-98
 - 25) Frank L: Developmental aspects of experimental pulmonary oxygen toxicity. *Free Radical Biol Med* 11: 463-494, 1991