

急性一酸化炭素中毒

瀧野 昌也

長野救命医療専門学校 救急救命士学科

Acute Carbon Monoxide Poisoning

Masaya Takino

Nagano Paramedic College

要旨：一酸化炭素中毒は発生数と死亡数が多く、世界的にみて最も重要な中毒のひとつである。初期には頭痛、嘔気、倦怠感、めまいなどの非特異的な症状を呈し、進行するにつれて胸痛、呼吸困難などの循環器症状や、運動失調、判断力低下、昏睡などの中枢神経症状が出現する。曝露の数週間後に、人格・行動の変化、記憶障害、パーキンソン症候群などの神経学的な症候が現れることがある。この遅発性神経障害の発症機序については不明な点が多い。

診断において一酸化炭素ヘモグロビンの増加は重要であるが、症状の重さと一酸化炭素ヘモグロビン濃度は相関しない。一酸化炭素ヘモグロビンの経皮的測定の有用性については評価が定まっていない。処置としてはまず安全な場所に救出して高濃度酸素の吸入を行う。

一酸化炭素は肺から吸収・排泄され、体内では大部分がヘモグロビンやミオグロビンなどヘム蛋白のヘムと結合して存在する。ヘモグロビンは一酸化炭素に対する親和性が非常に強い。一酸化炭素と結合したヘムは酸素と結合できないだけでなく、酸素と結合したヘムの酸素との親和性も強めるため、血液の酸素運搬能と組織の酸素消費量が激減する。これが一酸化炭素の主な毒作用機序と考えられる。

一酸化炭素の排泄速度は吸入気酸素濃度と分時換気量に相関する。高気圧酸素療法は一酸化炭素ヘモグロビンの血中半減期を大幅に短縮する。

一酸化炭素がシトクロム *c* 酸化酵素等の細胞内ヘム蛋白と結合してこれを阻害することは実験的に確認されているが、この阻害が臨床例で重要な役割を果たすかどうかについては明確でない。遅発性神経障害の防止に関する高気圧酸素療法の効果についても意見が分かれている。

キーワード：一酸化炭素中毒、一酸化炭素ヘモグロビン、シトクロム *c* 酸化酵素、高気圧酸素療法

Abstract

Carbon monoxide (CO) poisoning is one of the most important poisonings because of its worldwide

high morbidity and mortality. Early symptoms are nonspecific, including headache, nausea, fatigue and dizziness. Later, cardiovascular and neurological symptoms such as chest pain, dyspnea, ataxia, poor judgement and coma develop. In some cases, neurological symptoms appear after several weeks of exposure. Change in character and behavior, memory disturbance and Parkinsonism are common. Little is known about the mechanism of this delayed neurological sequelae.

Severity of symptoms does not correlate with CO hemoglobin (COHb) concentration, although increased COHb level is critical for diagnosis. There is no consensus about the usefulness of the pulse CO-oximetry in the assessment of CO poisoning. First aid consists of rescue and administration of high concentration oxygen.

Carbon monoxide is absorbed and eliminated through the lung. In the body, overwhelmingly large portion combine with heme in the heme proteins such as hemoglobin and myoglobin. Hemoglobin has very high affinity to CO. Carbon monoxide-combined heme cannot combine with oxygen, and enhances affinity to oxygen in oxygen-combined heme, resulting in severe reduction in blood oxygen transport and tissue oxygen consumption. This is the presumed main mechanism of toxicity in CO poisoning.

Rate of CO elimination correlates with fractional concentration of inspired oxygen and minute ventilation. Hyperbaric oxygen therapy greatly shortens the half-life of COHb.

Experimentally, CO combines with and inhibits heme proteins in the cell such as cytochrome *c* oxidase. It is not clear whether this inhibition plays an important role in actual poisoned patients. Another controversy exists about the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the prevention of delayed neurological sequelae.

Key words : carbon monoxide poisoning, carboxyhemoglobin, cytochrome *c* oxidase, hyperbaric oxygen therapy

1 はじめに

一酸化炭素中毒は、発生件数、死亡数がともに多く、神経学的な後遺症もあることから、最も重要な中毒と考えられる。このため古くから研究が積み重ねられてきたが、現在でも不明な点が少なくない。一酸化炭素中毒には、単回・短時間の高濃度曝露で発症して主に救急医学や法医学の対象となる急性中毒と、低濃度・長時間の曝露で生じ衛生学で扱われることの多い慢性中毒とがある。本稿では急性一酸化炭素中毒全般について述べ、とくに病態についてやや詳しく考察したい。

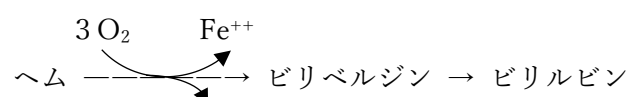
2 急性一酸化炭素中毒の概要

(1) 一酸化炭素とは

一酸化炭素は、常温常圧で無色、無味、無臭、非刺激性の可燃性ガスである。空気とほぼ同じ重

さ（空気に対する比重は0.967）であり、大気中では空気と混じり合う。酸素よりもやや水に溶けにくい³⁵⁾。一酸化炭素は炭素を含む物質が火災、内燃機関、調理や暖房などで不完全燃焼した際に生じる。大気中にも微量が含まれ、その濃度は地域や季節・年度による変動が大きく、都市部、北半球、冬季に高い。2017年の世界の大気中平均濃度は90ppb（0.09ppm, 0.000009%）である³³⁾。

一酸化炭素は体内でも、ヘモグロビン、ミオグロビンなどのヘム蛋白を構成するヘムの代謝に伴い、0.006ml/kg/hと少量が産生される¹⁴⁾。



CO

(Fe⁺⁺ : 2 価の鉄 CO : 一酸化炭素)

一酸化炭素が、抗炎症、アポトーシス抑制、細胞増殖、抗血栓、平滑筋緊張の調節、神経伝達などの生理活性を持つことが最近発見され、注目されている⁶³⁾。

(2) 急性一酸化炭素中毒の臨床

(a) 疫学

一酸化炭素中毒の発生は冬期に多い。国内で発生する一酸化炭素中毒の患者は年間 5 万 8000 人との推計がある²⁵⁾。一酸化炭素中毒による死亡は人口 100 万人あたり年間 22.6 人（全国で年間約 2870 人）であり²⁵⁾、中毒死亡における起因物質で最多となっている。建物火災による死亡の 37.8%では一酸化炭素中毒が死因であり、火傷による死亡 33.9%を上回っていた⁵⁶⁾。米国での中毒例は年間約 5 万人と推計される^{52),63)}。世界的にみても、一酸化炭素は中毒死亡の原因物質として最多と考えられる³⁸⁾。

(b) 症候

初期症状は頭痛、悪心・嘔吐、めまい、倦怠感などであり、特徴的な症状を欠くため、しばしば感冒などと誤られる。進行すれば心筋虚血による胸痛や呼吸困難、全身の循環障害である失神、脳低酸素症による運動失調、判断力低下、意識障害をきたし、ついにはショック、痙攣、昏睡状態に陥る⁶¹⁾。脳と心臓は代謝が活発で一酸化炭素中毒の影響を受けやすい^{22),66)}。Ahn らは、一酸化炭素中毒の発症後早期には左心室の機能障害が高率に認められたが、3 日後には大部分の例で改善したと報告している¹⁾。冠動脈に病変がなくても心筋逸脱酵素の上昇³¹⁾や心筋梗塞³⁹⁾を起こすことがある。一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) は鮮紅色を呈するため、血中酸素飽和度の低下にもかかわらず血色が良く見えることがある。しかし、古くから有名なサクランボ色の皮膚や口腔粘膜を、生きている傷病者で認めることはまれである^{38),41)}。

一部の例で、一酸化炭素への曝露後 2~40 日後に判断力低下、人格・行動の変化、記憶障害、無

欲・無関心、パーキンソン症候群などの遅発性神経障害 (間欠型一酸化炭素中毒) をきたす^{64),7)}。明らかな症状がなくても、詳細な検査では脳機能に異常を認めることがある。この障害の発症を中毒症状の軽重や COHb の値から確実に予測することはできない⁵⁸⁾。この障害は数か月かけて回復することが多い^{3),13)}。発症機序については不明な点が多いが、一酸化炭素の結合による組織ヘム蛋白 (分子中にヘムを持つ蛋白質の総称) の障害や、炎症の関与などが考えられている。ネコを使った実験で、一酸化炭素中毒でみられるのと同様の脳病変は、低酸素血症に血圧低下を組み合わせた場合に再現されたが、どちらか一方のみでは認められなかったという報告がある⁴⁴⁾。

一酸化炭素中毒の症候を表 1 にまとめた。

(c) 判断・診断

不完全燃焼をきたしうる状況、前述の症候、血中 COHb 増加の三点から判断する。例外的な状況として、吸入または服用された塩化メチレン (ジクロロメタン) が体内で代謝されて一酸化炭素を生じ、中毒に陥ることがある³⁸⁾。

血中 COHb 濃度は重要な情報である。ただし臨床症状の重さは血中 COHb 濃度と比例しない^{29),43)}ため、結果の解釈には注意が必要である。一般に、高濃度短時間の曝露では COHb 濃度が高い割に症状が軽く、低濃度長時間の曝露では COHb 濃度が低い割に症状が重いとされる。

通常のパルスオキシメータは、2 種類の波長の光線の吸収を測定することにより、動脈血中のオキシヘモグロビン (酸素と結合したヘモグロビン) とデオキシヘモグロビン (酸素を放したヘモグロビン) の量を計算する。原理上、COHb は

表1 一酸化炭素中毒の症候

初 期	頭痛, 悪心・嘔吐, めまい, 倦怠感
進 行 期	循環器系: 胸痛, 呼吸困難, 失神, 心電図異常 中枢神経系: 判断力低下, 運動失調, 意識障害 そ の 他 : 皮膚の血色良好
末 期	ショック, 痙攣, 昏睡
死 後	サクランボ色 (cherry red) の死斑
遅発性神経障害	判断力低下, 人格・行動の変化, 記憶障害, 見当識障害, 無欲・無関心, 失認・失行, パーキンソン症候群

測定できず、一酸化炭素中毒の評価には使えない。Pulse CO-oximeter (Masimo Rad-57™) は、8種類の波長を測定することによって COHb やメトヘモグロビンの割合も経皮的に測定可能とされ⁶⁾、2006年に米国FDA(食品医薬品局)によって認可された機器である。健常人ボランティアを用いた、症状をきたさない程度の低濃度曝露 (COHb 15%以下) での検討では、Rad-57™の測定値は標準的測定法による COHb 濃度をよく反映した⁶⁾。しかし、実際の傷病者では誤差が大きく、従来の測定法の代替にはならないとの報告もある^{62),70)}。喫煙しない健常人の COHb の割合は 0.5~1.5%であり、喫煙者では 10%に達することがある。

(d) 処置・治療

① 酸素投与と換気量の確保

最も基本的な処置は、空気の汚染された場所から即座に救出して酸素を投与することである。一酸化炭素の排泄は、動脈血酸素分圧が高いほど速くなる⁵⁴⁾ため、100%酸素を、再呼吸を生じないマスクを用いて投与する。病院前救護ではリザーバ付きマスクで高濃度酸素を投与すべきである。酸素投与は、自覚症状が消失して COHb 濃度が 10%以下になるまで⁶¹⁾、または 4~6 時間¹³⁾続ける。数時間程度であれば、純酸素を吸入しても酸素中毒の危険はない。酸素中毒は高濃度酸素(厳密には高い分圧の酸素)の吸入により起こる障害

で、過剰な酸素によって発生したフリーラジカルと呼ばれる反応性の高い物質が、脂質の過酸化反応と核酸の損傷をきたし、細胞の障害を招くと考えられている¹⁸⁾。1気圧下では 24 時間を超える純酸素吸入で障害が発生するが、酸素濃度 40%であれば長時間でもリスクはない。中枢神経の症候として顔や手の筋の不随意収縮、耳鳴、悪心、痙攣など、呼吸器の症候として咳嗽、胸痛、呼吸困難などが認められる。また未熟児網膜症を悪化させる¹⁸⁾。

一酸化炭素の排泄は分時換気量に相関するため、換気量の確保も重要である。低換気に対しては十分な補助換気を行う。吸入気中に二酸化炭素を添加することによって、過換気(動脈血二酸化炭素分圧の低下)で危惧される脳血管収縮などの副作用を避けつつ分時換気量を増やし(isocapnic hyperpnea)、一酸化炭素の排泄を促進できることが示されている^{21), 28), 57)}。

② 医療機関の選定

すべての一酸化炭素中毒傷病者に高気圧酸素療法を行うべきとは考え難いが、軽微な中毒例を除いては高気圧酸素療法の設備を有する医療機関を選定するのが趨勢と思われる。しかし、重症の一酸化炭素中毒で、そのような医療機関への搬送に長時間を要する場合には、直近の高次救急医療機関への搬送を優先すべきである。メディカルコントロール協議会が具体的な方針を示すことが望ましい。

③ 高気圧酸素療法

高気圧酸素療法は患者を専用の装置内に収容し、空気加圧下に高濃度酸素を吸入させる治療法であり、種々の疾患の治療に用いられる。一酸化炭素中毒の治療には2.5～3絶対気圧（大気圧に1.5～2気圧を加える）が用いられる。血中COHbの半減期は、空気呼吸下で320分の場合、純酸素呼吸下で80分、3絶対気圧の高気圧酸素療法では23分となり⁴⁷⁾、本法によりCOHbの減少を著しく速めることができる。

高気圧酸素の有効性は早くも19世紀に示されている。マウスを2気圧の酸素に致死濃度の一酸化炭素を加えた環境下に置くと、一酸化炭素の毒性は観察されなかった²⁶⁾。報告者は、COHb形成による血液の酸素運搬能低下を溶存酸素の増加で補ったと考察しているが、組織酸素分圧の上昇により細胞内ヘム蛋白と一酸化炭素の結合が弱められたとの解釈も可能かもしれない（後述）。

高気圧酸素療法中には血液の酸素運搬能が改善する。酸素運搬能は血中酸素含量（血液に含まれる酸素の量）と心拍出量の積であり、血中酸素含量は以下の式で示される。

$$\text{血中酸素含量 (ml/dl)} = \text{Hb} \times 1.34 \times \text{SO}_2 / 100 + \text{PO}_2 \times 0.003$$

Hbは血中ヘモグロビン量（g/dl）、SO₂は酸素飽和度（%）、PO₂は酸素分圧（mmHg）を表す。1.34と0.003は定数であり、それぞれ1gのヘモグロビンが結合できる酸素量が1.34mlであること、100mlの血漿に溶解する酸素量が酸素分圧1mmHgあたり0.003mlであることによる。Hb×1.34×SO₂/100はヘモグロビンに結合する酸素の量を、またPO₂×0.003は血漿に物理的に溶解する酸素（溶存酸素）の量を、それぞれ表す。健常人では血中酸素含量の98%以上がヘモグロビンと結合しており、溶存酸素量は血液100mlあたり0.3ml程度にすぎないが、3絶対気圧下での純酸素吸入時には約6mlに増える。したがって、一酸化炭素中毒でヘモグロビンによる酸素運搬が途絶しても、溶存酸素だけで安静時の酸素需要を満たすことができる^{45),49)}。それだけでなく、組織の酸素分圧を上昇させることは、ヘム蛋白と結合した一酸化炭素の排除にも有利である

（後述）。

このように一酸化炭素中毒の治療に、理論上は優れた高気圧酸素療法であるが、急性期の死亡を減らす効果は認められておらず、もっぱら遅発性神経障害の予防効果の有無をめぐる長い論争が続いている。ある治療法の効果を検討する手段として説得力があるとされるランダム化比較試験については、高気圧酸素療法と常圧下酸素吸入を比較する形のもので現在までに7つ実施され⁹⁾、うち2つの研究^{58),69)}で高気圧酸素療法の優位が認められている。しかし、7つの研究のいずれにも弱点が指摘されており、決定的なエビデンスを欠く⁹⁾。最近発表されたメタ分析（同じテーマに関する複数の文献を統計的な手法で統合する分析法）は高気圧酸素療法の有効性を認めている³⁴⁾。高気圧酸素療法を実施する場合には、ある程度以上の重症例を適応とする意見が多いが、具体的な基準について広く合意があるわけではない。加圧の程度、加圧時間、実施回数などの治療スケジュールについても同様に不統一である³²⁾。

④ 循環管理

循環の維持は、重要臓器を保護するためだけでなく、一酸化炭素の排泄を促すためにも重要である。重症例にみられる血圧低下は、心機能低下と血管拡張の結果である⁶¹⁾。これに対しては、循環の指標に応じて輸液負荷とカテコラミンの投与が行われる。

3 急性一酸化炭素中毒の病態

(1) 一酸化炭素の体内動態

(a) 吸収

吸入気中の一酸化炭素は肺から吸収される。一酸化炭素とヘモグロビンの結合は、酸素とヘモグロビンの結合よりも遅いが³⁵⁾、それでも肺胞気内の一酸化炭素は肺毛細血管中のヘモグロビンとほぼ平衡状態に達し¹¹⁾、吸入開始の数秒後には血中に検出されるようになる⁶⁵⁾。身体運動や吸入気酸素分圧・血中酸素分圧の低下は一酸化炭素の吸収を速める⁴⁸⁾。吸入気中の一酸化炭素濃度を一定にした場合、吸入気と呼気の一酸化炭素濃度が等しくなる（定常状態となる）のは200～500分後である⁴⁷⁾。一定濃度の一酸化炭素を吸入

して定常状態になったときの血中 COHb 濃度を求める計算式はいくつか提唱されている。代表的なものが CFK (Coburn-Forster-Kane) モデルであり¹⁵⁾、簡略化したものは以下のように表される⁶¹⁾。

$$\text{COHb (\%)} = \frac{100}{1 + \frac{643.3}{\text{吸入気 CO濃度 (ppm)}}}$$

ただし、CFK モデルは 1 コンパートメントモデルに基づいており、COHb が高濃度になると誤差が大きくなる⁶⁵⁾。

(b) 分布

吸入気中の一酸化炭素濃度と曝露時間、定常状態の有無、組織の酸素分圧などによって分布状態は異なる。一酸化炭素は、呼気中への排泄速度からみて、体内で 2 つの分画にそれぞれ異なる速さで分布すると考えられる⁵⁵⁾。体内の一酸化炭素の圧倒的大部分はヘム蛋白と結合して存在し、体液中に物理的に溶解しているのは 1%未満である¹⁶⁾。低濃度一酸化炭素吸入中の定常状態では、体内の一酸化炭素の 98%は血中に、2%は組織に存在するが、COHb 濃度と経過時間によっては、体内の一酸化炭素の 15%までが血管外に移行する^{16),61)}。

一酸化炭素中毒の死体では、血液、脾臓、肺、腎臓、心臓、筋肉に一酸化炭素が比較的高濃度に分布した⁶⁷⁾。中毒死体では、体内全体の一酸化炭素のうち血中（主にヘモグロビン）に分布するのは 60~70%にすぎず、20~30%は筋肉（主にミオグロビン）に存在する⁶⁵⁾。これは組織低酸素が進行するにつれて、血中から組織に移行する一酸化炭素が増える^{16),17)} ことも関係していると思われる。

いずれにせよ、体内の一酸化炭素の大部分がヘム蛋白と結合して存在し、血中一酸化炭素の大部分がヘモグロビンと結合していることは確実である。

(c) 代謝

体内で産生される一酸化炭素の 10%以下は代

謝される³⁶⁾。すなわちシトクロム c 酸化酵素により酸化されて二酸化炭素となる⁷²⁾。中毒例では、吸収された一酸化炭素の大部分が呼気中に排泄され⁶⁵⁾、代謝の役割は小さい。

(d) 排泄

ヘモグロビンまたはミオグロビンからの一酸化炭素の解離は酸素に比べて遅い⁶⁵⁾。組織間液から血漿への一酸化炭素の移行はその分圧差に依存するが、一酸化炭素は大部分がヘム蛋白と結合しているため、組織間液内の分圧が低く、血漿に移行しにくい。血中一酸化炭素の排泄は肺毛細血管血と肺泡気の一酸化炭素分圧の差に依存する。肺からの排泄は分時換気量と血中酸素分圧の増加に応じて促進される^{45),48),54)}。血中半減期は少なくとも 2 つの相を示し、一酸化炭素の吸入状況によって異なる⁵⁵⁾。

COHb の血中半減期は、空気呼吸時で 249~320 分、純酸素吸入時で 74~80 分である^{32),45),47)}。

一酸化炭素の吸収、産生、分布、代謝、排泄の概要を図 1 に示した。

2) 一酸化炭素の毒作用機序

(a) 血液酸素運搬能の低下と酸素摂取量の減少

古くから一酸化炭素中毒の機序として重要視されてきた⁶³⁾。

① COHb の形成

ヘモグロビンは鉄を含むヘムという色素とグロビンという蛋白質からなる。ヘモグロビン 1 分子は、それぞれがヘム 1 分子を含む α サブユニットと β サブユニット 2 つずつで構成され、1 分子のヘムに 1 個の酸素原子が可逆的に結合する⁵⁰⁾。酸素は、その分圧が高いときヘムの鉄に結合し、分圧が低いときヘムから離れることによってヘモグロビンにより運搬される。ヘモグロビンには、酸素分圧に応じて、酸素と結合したヘムがひとつもないものから、4 つのヘムすべてが酸素と結合しているものまでが存在する。この様子を示したのがヘモグロビン酸素解離曲線である。このグラフの縦軸は酸素飽和度を示し、ヘモグロビンの何%が酸素と結合しているか、より正確にはすべてのヘム分子のうち酸素と結合しているヘム分子の割合を表す。一酸化炭素はヘムの酸素結合部に可逆

的に結合する。ヘモグロビンの一酸化炭素に対する親和性は、酸素に対する親和性のおよそ 240 倍も強い^{11),18)}。空気(酸素濃度 20.9%)中に 900ppm

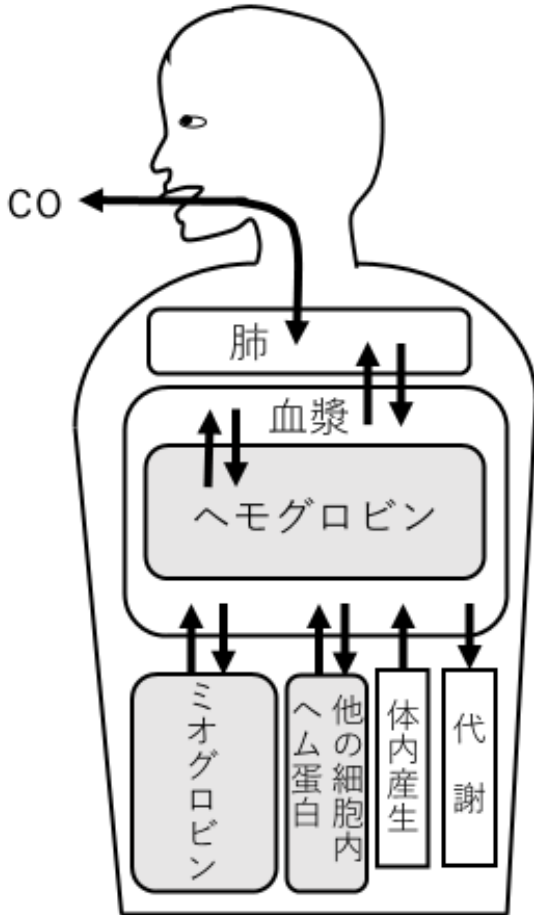


図1 一酸化炭素の体内動態

吸入気中の一酸化炭素は肺胞気から血漿に溶け込み、赤血球内のヘモグロビンと結合する。血液から組織へ、組織から血液への一酸化炭素の移動は血漿を介して行われる。体内に入った一酸化炭素の大部分はヘモグロビン、ミオグロビン、その他の細胞内ヘム蛋白と結合して存在する(灰色で示した部分)。少量の一酸化炭素が体内で産生されたり代謝されたりする。(文献 65 図 3-3 を改変)

(0.09%)の一酸化炭素が含まれていれば、理論上の COHb 濃度はおよそ 50%となる。COHb は酸素を運搬できないため、その増加は酸素含量を減らす。代償的に心拍出量が増えて酸素運搬能を保とうとするが、限界を超えると酸素運搬能は低下し、組織低酸素症をきたす。これはたとえば血中ヘモグロビン量の低下である貧血と同じ影響である。一般には COHb 形成による血液酸素運搬能低下が、一酸化炭素中毒の病態に主な責任があ

ると考えられている⁶³⁾。

② 酸素解離曲線の変化

ヘモグロビンの4つのヘムのうちの1つに一酸化炭素が結合すると、ヘムの立体構造が変化してヘムは残りのヘムに結合した酸素を離しにくくなる⁵⁰⁾。一酸化炭素と結合するヘムが増えるにしたがって、残りのヘムはさらに酸素を放しにくくなる。その結果、酸素解離曲線は通常の緩やかなS字状ではなく双曲線状に変化し、左方に位置するようになる³⁰⁾。このことは組織の酸素摂取に大きな影響を与える。正常状態、ヘモグロビン量が半分となった貧血、ヘモグロビンの半分が一酸化炭素と結合した状態、それぞれの酸素解離曲線を比べた図を示す(図2)。一酸化炭素中毒では、酸素解離曲線の変化によりヘモグロビンが組織(酸素分圧の低い環境)で酸素を離しにくくなるため、酸素と結合できるヘモグロビン量が同等の貧血と比べた場合、動脈血の酸素含量は同じでも、はるかに少量の酸素しか組織に渡せないことが理解される。

③ 心機能の低下

心筋は代謝が活発なために正常状態でも組織の酸素分圧が低い。酸素分圧が低い組織には一酸化炭素が移行しやすい。一酸化炭素とミオグロビンの結合により、心筋への酸素供給が障害される。イヌの実験で、心筋ミオグロビンの一酸化炭素飽和度は骨格筋の3倍に達した¹⁶⁾。すなわち、心臓は一酸化炭素中毒において特に障害されやすい臓器となる。一酸化炭素中毒の初期には血液の酸素運搬能低下を代償するために心機能は亢進するが、心筋障害により代償しきれなくなったとき、循環は虚脱し、全身の酸素代謝は破綻する。救命例では24時間以内に心機能の改善がみられる³¹⁾。

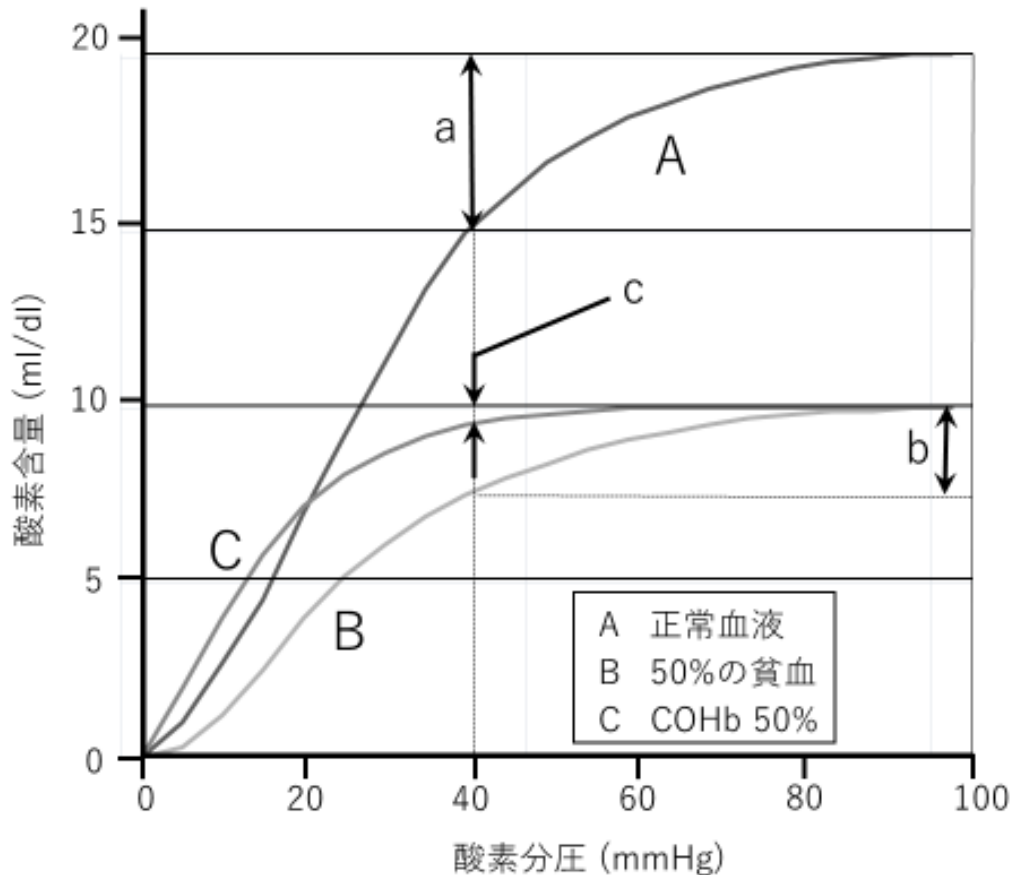


図2 正常血液 (A)、ヘモグロビン量が正常の半分の貧血 (B)、ヘモグロビンの半分が一酸化炭素と結合した一酸化炭素中毒 (C) の酸素摂取量の違い

貧血 (B) と一酸化炭素中毒 (C) とでは、酸素と結合しうるヘモグロビンの量や動脈血酸素含量は同じであるが、Cの酸素解離曲線は大きく変形して左に位置している。このため、動脈血 (酸素分圧100mmHg) が静脈血 (酸素分圧40mmHg) になるまでに組織に渡すことのできる酸素の量 (酸素摂取量) を比べると、一酸化炭素中毒 (c) では、正常 (a) との比較ではもちろん、貧血 (b) と比べても、はるかに少ない。

(文献 65 図 3-5 を改変)

(b) その他のヘム蛋白との結合

人体にはヘモグロビン以外にも多くのヘム蛋白があり、酸素運搬や電子伝達など生命現象の根幹にかかわる機能を有する。ヘモグロビンはエネルギー産生にかかわるヘム蛋白から進化したとの考えもある⁶⁸⁾。一酸化炭素はヘム蛋白の酸素結合部位に酸素と競合的に結合する。健常人ボランティアに一酸化炭素含有気体または低酸素濃度気体を吸入させて視覚機能に及ぼす影響を比較した実験では、前者で機能の回復が大きく遅れた²⁸⁾ など、一酸化炭素中毒では血液の酸素運搬能低下による組織低酸素症だけでは説明のつかない障害が発生することが古くから指摘されており、その説明として一酸化炭素とヘム蛋白の結合による細胞

レベルでの影響が考えられてきた。現在では、一酸化炭素中毒の病態発現にヘム蛋白の機能障害が関与すると一般に考えられている⁶³⁾ が、その関与がどの程度であるのかについては定説がない。

① ミオグロビン

ミオグロビンは筋細胞内で酸素を供給するヘム蛋白である。その構造は、4つのサブユニットからなる4量体構造のヘモグロビンに対して単量体であり、ヘモグロビンのβサブユニットに似る⁵⁰⁾。ミオグロビンは、筋細胞内の酸素分圧が比較的高いときに酸素と結合してこれを蓄え、酸素分圧が低下した時に放すことによって酸素を供給する。ミオグロビンの酸素解離曲線は、筋細胞内の低い酸素分圧で酸素を離すように双曲線を描き、

その位置は酸素 - ヘモグロビン解離曲線よりもは

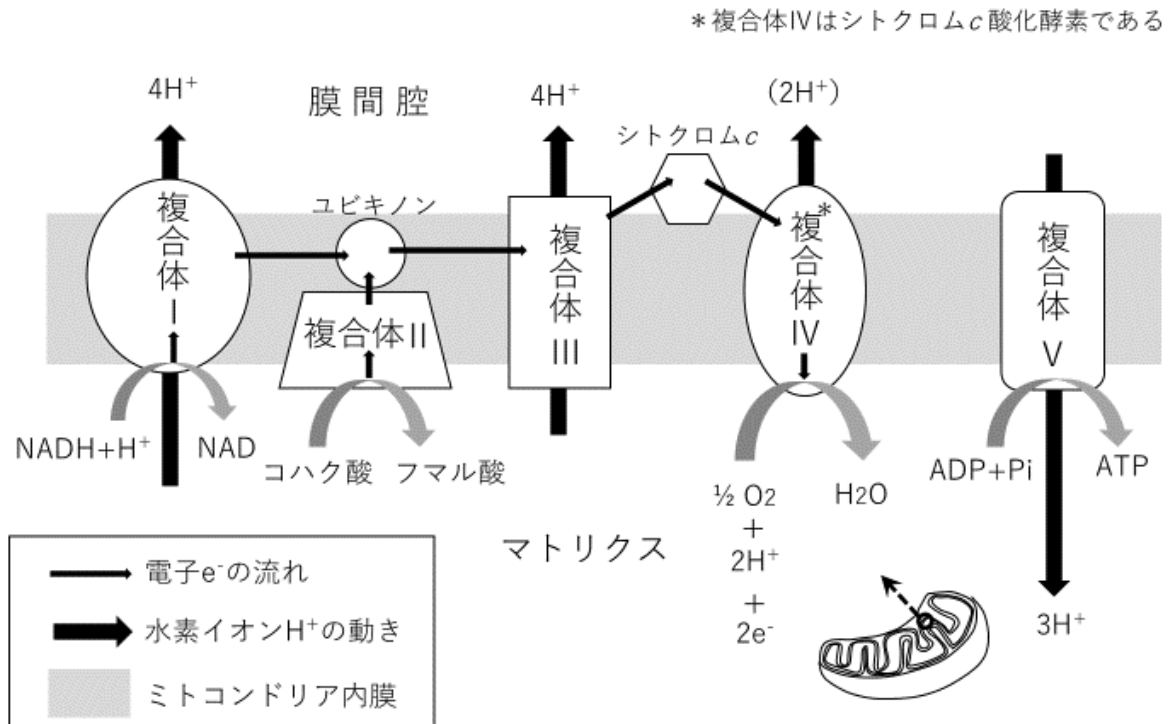


図3 電子伝達系とシトクロムc酸化酵素

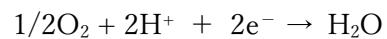
ミトコンドリア内膜にある電子伝達系（呼吸鎖ともいう）は複合体I～IVなどで構成され、最終部分の複合体IVがシトクロムc酸化酵素である。電子伝達系で電子が受け渡されるごとに放出されるエネルギーを利用して、水素イオンがマトリクス（内膜に囲まれるスペース）から膜間腔（ミトコンドリア内膜と外膜の間のスペース）にくみ出される。シトクロムc酸化酵素は電子伝達系を運ばれてきた電子を処理するために、酸素分子および水素イオンと反応させて水を生成する。次の複合体Vは、水素イオンが膜間腔からマトリクスに戻る際に放出するエネルギーを利用して、ADPと無機リン酸からATPを合成する。

（文献51より改変）

るかに左方にある。ヘモグロビンの半分が酸素と結合する酸素分圧（P₅₀）が27mmHgであるのに対して、ミオグロビンのそれは2.5mmHgではない。一酸化炭素と結合したミオグロビンは酸素と結合できなくなる。ミオグロビンの一酸化炭素に対する親和性は酸素に対する親和性の23～60倍である^{10),17)}。一酸化炭素中毒の病態、とくに心筋障害の発生には一酸化炭素ミオグロビンの形成が関与すると考えられている^{53),71)}。

② シトクロムc酸化酵素

好氣的なエネルギー産生経路にある電子伝達系の最終段階に働く酵素で、シトクロムcから電子を受け取り、分子状酸素に電子を伝達して水に還元する⁵¹⁾（図3）。



酸素はシトクロムc酸化酵素を構成するヘムであるシトクロムa₃の鉄原子と銅原子に挟まれるように結合する。一酸化炭素は酸素と同じ部位に結合し⁵¹⁾、シトクロムc酸化酵素の働きを阻害する。シトクロムc酸化酵素の一酸化炭素に対する親和性は、酸素に対する親和性と比べて約1/9ないし3倍^{5),68)}と報告値に幅があるが、いずれにしてもヘモグロビンの場合に比べるとずっと弱い。このシトクロムc酸化酵素の阻害が一酸化炭素中毒の病態発現に及ぼす影響については意見が分かれているが、COHb濃度と臨床症状が相関しないこと^{29),43)}、酸素運搬能低下と酸素摂取量減少だけでは遅発性の神経障害などが説明できないことなどから、代表的な教科書はシトクロムc

酸化酵素阻害の関与を認めている^{38,61,42)}。

Brown ら⁸⁾ は生体ラットの脳でシトクロム *c* 酸化酵素の機能を観察した結果、一酸化炭素曝露後に高気圧酸素下に置いた群では、大気圧下での酸素投与群よりも良好な回復を示したが、COHb が減少した後もシトクロム *c* 酸化酵素の機能障害は残ることを示した。Miro ら⁴⁰⁾ は、一酸化炭素中毒患者のリンパ球を調べ、複合体IV (シトクロム *c* 酸化酵素) の活性は3日後にも大幅な低下を示したが、同じ電子伝達系の複合体IIと複合体IIIについては活性低下が認められなかったとしている。一酸化炭素に曝露したヒト筋細胞のミトコンドリアでは、一酸化炭素濃度に応じたシトクロム *c* 酸化酵素活性の低下が認められた²⁾。一方では生体ラット脳の実験で、解糖系やクエン酸回路の代謝に関して、一酸化炭素中毒と低酸素血症との間に差がなかったとする報告もある³⁷⁾。

生理学的な面から検討した動物実験の結果も分かれている。Goldbaum ら²⁴⁾ は、イヌをA群：一酸化炭素吸入、B群：脱血と輸液による血液希釈、C群：脱血後にCOHbを含む赤血球で補充の3群に分けて比較したところ、A群は死亡したが、B群とC群はともに酸素を運搬できるヘモグロビンの量がA群よりも少ないにもかかわらず、中毒症状を示すことなく生存した。このことから、一酸化炭素の毒性は血液の酸素運搬能低下や組織の酸素摂取量減少によるものでなく、血漿に溶解した一酸化炭素が細胞内に移行して生じるシトクロム *c* 酸化酵素の障害によるものと結論した。一酸化炭素の血漿への移行はCOHbからでなく肺で起こると考察している²⁴⁾。

一方、Halebian らはイヌを用いた実験で、一酸化炭素吸入群と、吸入気に窒素を加えて酸素濃度を低下させ、酸素と結合できるヘモグロビンの量を一酸化炭素吸入群に等しくした群との間で酸素消費量、酸素摂取率などの指標を比較した結果、両者の間に差がなかったことから、一酸化炭素中毒の病態は、血液の酸素運搬能低下と組織の酸素摂取量減少で説明できるとしている²⁷⁾。種々の条件をコントロールして行われる生化学的な実験で認められるシトクロム *c* 酸化酵素の障害は、生体レベルでは代償機転や適応反応によって影響を及ぼすことはないという。

代償機転の一例として、branching (枝分かれ) 仮説¹²⁾ がある。一酸化炭素の結合していないシトクロム *c* 酸化酵素から、一酸化炭素でブロックされた近傍のシトクロム *c* 酸化酵素にも反応が枝分かれして伝わる結果、呼吸鎖全体での酸化反応は保たれるという。シトクロム *c* 酸化酵素の能力には余裕がある²³⁾ と考えることもできる。シトクロム *c* 酸化酵素が部分的に阻害されても呼吸鎖全体としての機能が保たれることは、阻害物質として一酸化窒素を使った実験でも示されている⁴⁶⁾。

シトクロム *c* 酸化酵素の障害が、一酸化炭素中毒の病態発現に重要であるか否かについての論争は、高気圧酸素療法の有用性に関する論争に結び付く。一酸化炭素中毒の毒作用機序が、血液の酸素運搬能低下と組織の酸素摂取量低下のみによるとすれば、血中COHbの減少が病態の改善に直結するはずである。血中COHbの低下が最も速い治療法は高気圧酸素療法であるが、その設備のある医療機関は限られている。搬送時間を考えると、多くの場合COHb濃度は高濃度酸素投与により医療機関搬入時までにかなり低下しており¹³⁾、不安定な重症傷病者を、高気圧酸素療法の可能な医療機関に時間をかけて搬送するメリットはあまりない。安全性、コスト、普遍性からみて、高濃度酸素投与がもっとも妥当な治療ということになる。

しかし、一酸化炭素中毒の病態発現に細胞レベルの障害が重要と考えるならば、単にCOHbの量を速く減らすだけでは不十分で、ミオグロビンやシトクロム *c* 酸化酵素などの組織へム蛋白に結合した一酸化炭素を早急に除く必要がある。高気圧酸素療法で3絶対気圧下の純酸素吸入を行った場合、動脈血酸素分圧を2000mmHg以上と非常に高くすることができ、血中COHbの半減期を著しく短縮できるだけでなく、溶存酸素量を大幅に増加させて血液の酸素運搬能を回復させる。また組織の酸素分圧上昇により、一酸化炭素の組織へム蛋白からの解離と排泄の促進が期待できる。さらに一酸化炭素の除去後に進行すると想定される一連の炎症反応を抑制する効果を期待する向きもある⁶¹⁾。

③ その他

2000年に発見されたニューログロビンは、ヘモグロビン、ミオグロビンに次ぐ第3のグロビンであり、脳組織に多く認められる²⁰⁾。ニューログロビンには酸化ストレスから組織を保護する機能があると考えられているが、一酸化炭素中毒の病態との関連は未だ明らかでない。一酸化炭素との結合力を利用し、一酸化炭素中毒に対する拮抗薬としての応用を試みる研究もある⁴⁾。

シトクロム c、シトクロム P-450、ペルオキシダーゼ、カタラーゼ、シクロオキシゲナーゼなど数多くのヘム蛋白も、一酸化炭素と結合してその機能に影響を受けることが示されている。影響の内容としては機能障害が多いが、逆に活性化されるものもある⁶⁶⁾。これらが一酸化炭素中毒の発現にどの程度関与しているかについては明らかでない。

(c) 炎症反応

遅発性神経障害の機序として、血小板の凝集と白血球の活性化⁶⁰⁾、免疫反応⁵⁹⁾、酸化ストレス⁷³⁾、再灌流障害などによる炎症反応が報告され、治療上の応用も検討されている⁵²⁾。しかし、これらの現象が一酸化炭素中毒に特有なものか、組織低酸素症後に共通に認められるものかについては不明の点があり¹³⁾、一酸化炭素中毒における意義は今後解明されていくものと思われる。

文献

- [1] Ahn KT, Park JH, Kim MS et al.: *Prevalence and clinical outcomes of left ventricular systolic dysfunction after carbon monoxide exposure*. Int J Cardiol 153, 2011, 108-110.
- [2] Alonso JR, Cardellach F, Lopez S et al.: *Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain*. Pharmacol Toxicol 93, 2003, 142-146.
- [3] Annane D, Chadda K, Gajdos P et al.: *Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials*. Intensive Care Med 37, 2011, 486-492.
- [4] Arazov I, Wang L, Rose JJ et al.: *Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning*. Sci Transl Med 2016; December 07; 8(368): 368ra173. doi:10.1126/scitranslmed.aah6571.
- [5] Ball EG, Strittmatter CF, Cooper O: *The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide*. J Biol Chem 193, 1951, 635-647.
- [6] Barker SJ, Curry J, Redford D et al.: *Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry*. Anesthesiology 105, 2006, 892-897.
- [7] Bleecker ML: *Carbon monoxide intoxication*. Handb Clin Neurol 131, 2015, 191-203.
- [8] Brown SD, Piantadosi CA: *Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia*. J Clin Invest 89, 1992, 666-672.
- [9] Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G et al.: *Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning*. Cochrane Database syst Rev 2011; 13:CD002041. doi: 10.1002/14651858.CD002041.pub3.
- [10] Caughey WS: *Carbon monoxide bonding in heme proteins*. Ann NY Acad Sci 174, 1970, 148-153.
- [11] Chakraborty S, Balakotaiah V, Bidani A: *Diffusing capacity reexamined: relative roles of diffusion and chemical reaction in red cell uptake of O₂, CO, CO₂, and NO*. J Appl Physiol 97, 2004, 2284-2302.
- [12] Chance B, Erecinska M, Wagner M: *Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity*. Ann NY Acad Sci 174, 1970, 193-204.
- [13] Chiew AL, Buckley NA: *Carbon monoxide poisoning in the 21st century*. Crit Care 18, 2014, 221-228.
- [14] Coburn RF, Blakemore WS, Forster RE: *Endogenous carbon monoxide production in man*.

- J Clin Invest 42, 1963, 1172-1178.
- [15] Coburn RF, Forster RE, Kane PB: *Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man.* J Clin Invest 44, 1965, 1899-1910.
- [16] Coburn RF: *The carbon monoxide body stores.* Ann NY Acad Sci 174, 1970, 11-22.
- [17] Coburn RF, Mayers LB: *Myoglobin O₂ tension determined from measurements of carboxymyoglobin in skeletal muscle.* Am J Physiol 220, 1971, 66-74.
- [18] Cooper JS, Shah N: *Oxygen Toxicity.* StatPearls 2019. Bookshelf ID:NBK430743PMID:28613494.
- [19] Douglas CG, Haldane JS, Haldane JBS: *The laws of combination of hemoglobin with carbon monoxide and oxygen.* J Physiol. 44, 1912, 275-304.
- [20] Fiocchetti M, Cipolletti M, Brandi V et al.: *Neuroglobin and friends.* J Mol Recognit 2017; 30: doi:10.1002/jmr.2654 PMID:28707399.
- [21] Fisher JA, Rucker J, Sommer LZ et al.: *Isocapnic hyperpnea accelerates carbon monoxide elimination.* Am J Respir Crit Care Med 159, 1999, 1289-1292.
- [22] Gandini C, Castoldi AF, Candura SM et al.: *Carbon monoxide cardiotoxicity.* J Toxicol Clin Toxicol. 39, 2001, 35-44.
- [23] Gnaiger E, Lassnig B, Kuznetsov A et al.: *Mitochondrial oxygen affinity, respiratory flux control and excess capacity of cytochrome c oxidase.* J Exp Biol 201, 1998, 1129-1139.
- [24] Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB: *What is the mechanism of carbon monoxide toxicity?* Aviat Space Environ Med 46, 1975, 1289-1291.
- [25] 合志清隆、石竹達也、井上 治、他：“一酸化炭素中毒による社会的損失”について。日救急医学会誌 22, 2011, 145.
- [26] Haldene J: *The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension.* J Physiol 18, 1895, 201-217.
- [27] Halebian P, Robinson N, Barie P et al.: *Whole body utilization during acute carbon monoxide poisoning and isocapnic nitrogen hypoxia.* J Trauma 26, 1986, 110-117.
- [28] Halperin MH, McFarland RA, Niven JI et al.: *The time course of the effects of carbon monoxide on visual thresholds.* J Physiol 146, 1959, 583-593.
- [29] Hampson NB, Dunn SL: *Symptoms of carbon monoxide poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level.* Undersea Hyperb Med 39, 2012, 657-665.
- [30] Hlastala MP, McKenna HP, Franada RL et al.: *Influence of carbon monoxide on hemoglobin-oxygen binding.* J Appl Physiol 41, 1976, 893-899.
- [31] Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y et al.: *Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning.* Am J Cardiol 99, 2007, 322-324.
- [32] Kao LW, Nanagas KA: *Carbon monoxide poisoning.* Emerg Med Clin North Am 22, 2004, 985-1018.
- [33] 気象庁ホームページ
https://ds.data.jma.go.jp/ghg/kanshi/ghgp/co_trend.html 2019/12/15.
- [34] Lin CH, Su WH, Chen YC et al.: *Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Medicine(Baltimore) 2018; 97:e12456
- [35] Lumb AB: *Diffusion of respiratory gases.* In:Nunn’s applied respiratory physiology. 8th ed. Elsevier, Edindurg, 2017, pp137-150.
- [36] Luomanmaki K, Coburn R: *Effects of metabolism and distribution of carbon monoxide*

- on blood and body stores. *Am J Physiol* 217, 1969, 354-363.
- [37] MacMillan V: *Cerebral carbohydrate metabolism during acute carbon monoxide intoxication*. *Brain Res* 121, 1977, 271-286.
- [38] Maloney G: Carbon monoxide. In: Tintinalli et al.ed: *Emergency Medicine* 8th ed. McGraw Hill, New York, 2016, pp.1437-1440.
- [39] Marius-Nunez AL: *Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide*. *Chest* 97, 1990, 491-494.
- [40] Miro O, Casademont J, Barrientos A et al.: *Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning*. *Pharmacol Toxicol* 82, 1998, 199-202.
- [41] Myers RA, Snyder SK, Majerus TC: *Cutaneous blisters and carbon monoxide poisoning*. *Ann Emerg Med* 14, 1985, 603-606.
- [42] Nelson LS, Hoffman RS: Inhaled Toxins. In: Wall RM et al. eds: *Rosen's Emergency Medicine* 9th ed. Elsevier, Philadelphia, 2018, pp1926-1936.
- [43] Norkool DM, Kirkpatrick JN: *Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: a review of 115 cases*. *Ann Emerg Med* 14, 1985, 1168-1171.
- [44] Okeda R, Funata N, Song SJ et al.: *Comparative study on pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats*. *Acta Neuropathol* 56, 1982, 265-272.
- [45] Pace N, Strajman E, Walker EL: *Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen*. *Science* 111, 1950, 652-655.
- [46] Palacios-Callender M, Hollis V, Frakich N et al.: *Cytochrome oxidase maintains mitochondrial respiration during partial inhibition by nitric oxide*. *J Cell Sci* 120, 2007, 160-165.
- [47] Peterson JE, Stewart RD: *Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men*. *Arch Environ Health* 21, 1970, 165-171.
- [48] Peterson JE, Stewart RD: *Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures*. *J Appl Physiol* 39, 1975, 633-638.
- [49] Pitkin AD, Davies NJH: *Hyperbaric oxygen therapy*. *Brit J Anaesth* 1, 2001, 150-156.
- [50] Rodwell VW, Bender DA, Botham KM et al., 大井浩明 (訳) : タンパク質: ミオグロビンとヘモグロビン. In: 清水孝雄 (監訳) , イラストレイレッド ハーパー生化学 原著 30 版, 丸善出版, 2016, pp57-66.
- [51] Rodwell VW, Bender DA, Botham KM et al. 加部泰明ら (訳) : 呼吸鎖と酸化的リン酸化. In: 清水孝雄 (監訳) , イラストレイレッド ハーパー生化学 原著 30 版, 丸善出版, 2016, pp148-160.
- [52] Rose JJ, Wang L, Xu Q et al.: *Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy*. *Am J Respir Crit Care Med* 195, 2017, 596-606.
- [53] Sanqalli BC, Bidanset JH: *A review of carboxymyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity*. *Vet Hum Toxicol* 32, 1990, 449-453.
- [54] Selvakumar S, Sharan M: *A mathematical model for the elimination of carbon monoxide in humans*. *J Theoret Biol* 162, 1993, 321-336.
- [55] Shimazu T, Ikeuchi H, Sugimoto H et al.: *Half-life of blood carboxyhemoglobin after short-term and long-term exposure to carbon monoxide*. *J Trauma* 49, 2000, 126-31.
- [56] 総務省消防庁 : 平成 30 年版 消防白書.
- [57] Takeuchi A, Vesely A, Rucker J et al.: *A simple "new" method to accelerate clearance of carbon monoxide*. *Am J Respir Crit Care Med* 161, 2000, 1816-1819.
- [58] Thom SR, Taber RL, Mendiguren II et al.:

- Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen.* Ann Emerg Med 25, 1995, 474-480.
- [59] Thom SR, Bhopale VM, Fisher D et al.: *Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated.* Proc Nation Acad Sci 101, 2004, 13660-13665.
- [60] Thom SR, Bhopale VM, Han S et al.: *Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning.* Am J Respir Crit Care Med 174, 2006, 1239-1248.
- [61] Tomaszewski C: Carbon monoxide. In: Ford MD et al.ed.: *Clinical Toxicology.* W.B.Saunders, Philadelphia, 2001, pp.657-667.
- [62] Touger M, Birnbaum A, Wang J et al.: *Performance of the RAD-57 pulse Co-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement.* Ann Emerg Med 56, 2010, 382-388.
- [63] U.S.Department of Health and Human Services: 2.2 Summary of Health Effects. In: *Toxicological Profile for Carbon Monoxide, 2012,* pp.10-20.
- [64] U.S.Department of Health and Human Services: 3.2 Discussion of Health Effects. In: *Toxicological Profile for Carbon Monoxide, 2012,* pp.30-139.
- [65] U.S. Department of Health and Human Services: 3.4 Toxicokinetics. In: *Toxicological Profile for Carbon Monoxide, 2012,* pp.141-173.
- [66] U.S.Department of Health and Human Services: 3.5 Mechanism of Action. In: *Toxicological Profile for Carbon Monoxide, 2012,* pp.174-183.
- [67] Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK et al.: *Concentration of carbon monoxide (CO) in postmortem human tissues: effect of environmental CO exposure.* J Forensic Sci 51, 2006, 1182-1190.
- [68] Wald G, Allen DW: *The equilibrium between cytochrome oxidase and carbon monoxide.* J Gen Physiol 40, 1957, 593-608.
- [69] Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ et al.: *Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning.* N Engl J Med 347, 2002, 1057-1067.
- [70] Weaver LK, Churchill SK, Deru K et al.: *False positive rate of carbon monoxide saturation by pulse oximetry of emergency department patients.* Respir Care 58, 2013, 232-240.
- [71] Wittenberg BA, Wittenberg JB: *Effects of carbon monoxide on isolated heart muscle cells.* Res Rep Health Eff Inst 63, 1993, 1-12.
- [72] Young LJ, Caughey WS: *Oxygenation of carbon monoxide by bovine heart cytochrome c oxidase.* Biochemistry 25, 1986, 152-161.
- [73] Zhang J, Piantadosi CA: *Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain.* J Clin Invest 90, 1992, 1193-1199.

受理日：2020年3月17日