

高圧酸素治療の臨床経験

合成グルタチオン静脈注射に関し

京都大学医学部附属病院高圧酸素治療室（指導：木村忠司教授）

久山 健・恒川 謙吾・松田 晋・里村 紀作
山根 守・室家大久・鯉江久昭・梅村 博也
広岡仁夫・吉田良行・阿部弘毅・都志見久令男
外 10 名

Clinical Study on The Hyperbaric Oxygenation Therapy

—Concerned with the Intravenous Injection of Synthetic Glutathione—

by

TAKESHI KUYAMA, KENGO TSUNEKAWA, SUSUMU MATSUDA,
KISAKU SATOMURA, MAMORU YAMANE, HIROHISA MUROYA,
HISAAKI KOIE, HIROYA UMEMURA, HISAO HIROOKA,
YOSHIYUKI YOSHIDA, HIROKI ABE, KUREO TOSHIMI and others

From Hyperbaric Units, Hospital, School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

(Director : Professor Dr. CHUJI KIMURA)

In the previous papers, Hiroya Umemura and Takeshi Kuyama reported the results of experimental studies on the effects of synthetic glutathione (Tachion Yamanouchi) for the protection of the injurious effects of the hyperbaric oxygenation at the patients and the attendants. This paper deals with some problems on hyperbaric harmful effects with the protection for them.

From 1st, October, 1967 to 30th, November, 1967, thirty times of 2-3 absolute kg. per cm²G hyperbaric oxygenation therapy were performed at 20 patients, as shown on 4 tables and 2 photographs.

Few doctors were suffered with the aseptic otitis media, after some services of the hyperbaric oxygenation inside the hyperbaric chamber, and none of patients and doctors were suffered with caisson disease, acute oxygen toxicosis and so on, after the hyperbaric service, too. But after a long period of the hyperbaric works, few attendants complained head-ache and vertigo. The intravenous injections of synthetic glutathione were done at some attendants, and none of whom complained vertigo and head-ache. When the period of the hyperbaric experiences of attendants is over seven hours at two kg/cm²G increased ambient pressures, the authors call attention of protective means against the injurious effects of hyperbaric environments like the intravenous injections of synthetic glutathione should be considered, not only for patients but also for attendants.

If any patients of shock were treated either with or without surgery, inside the hyper-

baric chamber, such patients should not be left alone without doctor.

When any patients of shock is treated inside the hyperbaric chamber, hyperbaric doctors should not take such patients out from the hyperbaric chamber to normal environments, until symptoms of shock is completely healed out. Otherwise, patients might come back to the stage of shock or hypoxia, rather more serious than before the hyperbaric oxygenations. The authors like to call such phenomena "Rebound hypoxia after the hyperbaric oxygenation". Such hypoxia cause the death of patients if the doctors do not bring such patients back to the hyperbaric oxygenations chamber, immediately.

Still the hyperbaric medicine has so many unclear problems. For instance, concerning to brain, even if arterial blood pressure is 10-40 mmHg at the shock patient, patient is very clear in the consciousness but at acute embolism or acute thrombosis of brain, consciousness is disturbed. On the other words, brain function at the hypotensive patients is activated by the hyperbaric oxygenation but the deficits of patients immediately after the acute embolism of the central nerve system can not be healed out inside the hyperbaric chamber.

On the other papers, Umemura and Kuyama reported the intravenous injections of reductive synthetic glutathione were effective in the protection of the injurious effects of the hyperbaric oxygenation at rats, and also the authors find the reports of N.A.S.A. The United States concerning the following facts, that, if rats were fed during long time, at the hyperoxic environments, the contents of the glutathione in the red blood cells decrease, on the proceeding of the fifth congress of the hyperbaric medicine at Duke University.

Conclusively, the authors emphasized in this papers, that medical teams and patients for the hyperbaric medical activities must be protected from the pathogenetic reactions of the increased ambient pressures. For this purpose the use of antioxidants and the synthetic reductive glutathione are recommended.

緒 言

昭和41年1月20日京都大学附属病院に高圧酸素室を設立することが決定して以来、その安全性を考えた上、過去に最も多くの実績を有する米国高圧室設計者に我々の希望通りの装置の設計を依頼し、それをバキューダイン Vacudyne MC 96 として輸入設置した。

現在迄の臨床例

表及び天然色写真に示す通りである。

さて高圧治療中又は後に我々は還元グルタチオン経静脈大量投与を行なっているが必要性に関する理論的根拠は次の2報告にもとづく。

その1は梅村・久山等の動物実験で、還元グルタチオン大量注射が酸素中毒症や高圧下 Au 198 投与による死亡率を著明に低下せしめる。その2は第5回高圧

酸素治療国際学会に於ける米国政府宇宙開発局附属研究所の報告であつて、高濃度酸素環境下に長時間飼育せる動物の赤血球グルタチオン含有量は著明に低下するという。その外、第4表の様に高圧障害防禦作用を

表 1

29時間後死亡	
尿量	約70ml
13時間後意識著明	
死亡後病理解剖	
手術後総出血量	2200ml (高圧下手術含む)
輸液5%T.Z.	2000ml
ソリタT.	500ml
総輸血量	1000ml
アラミノン	290mg
アイスプレル	100mg
静脈圧	26~27cm✓
	(村○恒○, 術後死亡まで)

表 2

試運転開始 9月31日 試運転終了 11月20日 11例 17回

使用氏名	年令	病 名	高圧下治療行為	麻 酔
1 村○恒○	52 男	肝破裂	右肝葉切除術	気管内麻酔
2 西○重○	17 男	下肢A-VFistel	皮膚移植	局所麻酔
3 浦○芳○	44 男	小腸広汎切除	術後治療	気管挿管
4 清○達○	39 男	癌性腹膜炎	Auアイトープ増感	意識下 (中耳炎)
5 林 ○信	55 男	癌性腹膜炎	Auアイトープ増感	意識下
6 堀○芳○	50 男	癌性腹膜炎	Auアイトープ増感	意識下
7 大○木○夫	21 男	胃癌肝転移	インフュージョンワンショット	意識下
8 辻 ○夫	42 男	特発性脱疽	単純治療	意識下
9 篠○ 一○	39 男	特発性脱疽	単純治療	意識下
10 山○ 三○	60 男	癌性腹膜炎	Auアイトープ増感	意識下
11 大○ 俊○	19 男	グラビッツ全身転移	5 Fu 静注増感	意識下

表 3

症例番号	最高気圧	時間	所用人員	回数	転記
(1)	2	8.5	11	2	死亡
(2)	3	6.0	14	1	死亡
(3)	2	1.5	6	1	軽快
(4)	2	1.5	4	3	死亡
(5)	2	1.5	4	1	軽快
(6)	2	1.5	4	1	軽快
(7)	2	1.5	4	1	軽快
(8)	2	1.5	4	3	軽快
(9)	2	1.5	4	3	軽快
(10)	2	1.5	4	1	入院中
(11)	2	1.5	4	1	入院中

表 4

- (1) 特発性脱疽
高圧治療中 Sympathectomy 後の患者のみ症
状軽快する
- (2) V-A-Fistel(下肢)
Hauttransplantation は一応成功
- (3) ショック患者は減圧後レバウンドと思わ
れる反応あり
- (4) ショック患者については意識が、平圧よ
り 2 気圧、3 気圧と反応よくなる

各薬剤 (市販) についてカバーテスト (盲試験の方法 : 実験結果判定者に薬剤名前を秘密にしてある) を行なつた結果も、還元グルタチオンは副腎皮質ホルモンと共に効果は最も著明である。このことから医師及び患者を高圧障害より守る為、還元グルタチオン (タチオン) の大量静脈内点滴投与を高圧治療前後に行なう

ことを推奨し得る。ここに高圧酸素療法は癌の放射線に対する増感作用を有するのであるが、還元グルタチオン大量投与がこの増感性を弱化するおそれはないかという疑問を生ずるか、この点については我々は目下動物実験により追及中である。なお表記の臨床例はその大半に防護手段を行なつたが、結論として高圧下患者治療は予想した程難しいものではないといえる。

臨床高圧下治療の考察

(1) 一人用にせよ、大型高圧治療室にせよ、その治療に当つては潜水高圧下環境に精しいグループによつて充分管理され運営されるべきである。

(2) 治療効果についてはこれから例数を重ねた上で結論を出したいが、出血ショック患者の手術に於ては経験上出血による低血圧を余り懸念することなく手術できる。内外の高圧医学文献が示す様に末梢血管収縮と末梢血行抵抗増加の現象は色々の原因があるといわれているが、その中もつとも可能性の多いのは血清溶解酸素が血管壁の化学レセプターを刺激して反射的に血管壁の Vasoconstrictors に作用するという説である。この説については多くの報告があるが、この説が正しければ高圧酸素治療を末梢血行障害患者に施行する場合、交感神経ブロックをした患者にのみ有効であることは当然であらう。

(4) 血圧 40~20mmHg という低い血圧のショック患者の治療において平圧よりも 2 気圧、2 気圧よりも 3 気圧という様に酸素濃度を高める方が意識回復の面で良い効果を示した。しかしショック状態を充分解決してから平圧下にもどさないと高圧治療の意義は少な

表5 Mortalities of mice which were exposed by the hyperbaric pure oxygenation during 5 hours treated by the various protective chemicals against the oxygen toxicosis

Chemicals	Number of Drugs	* Dosis of each Chemicals	Mortality of mice after 4 days
Betamethasone	102-a	1mg	17%
Glutathione	104-a	50mg	17%
Cysteine	105-b	1mg	20%
Vitamine E	102-b	25mg	20%
Cytochrome C	105-a	9mg	33%
C.D.P.Choline	106-b	0.5mg	40%
Control (Saline)	103-b		60%
Thiosulfate Na.	101-b	50mg	60%
Vitamine C	107-b	100mg	60%
Preadonisolone	105-b	0.02mg	80%
C.D.P.Choline	104-b	50mg	71%
Cysteine	103-b	50mg	100%
Vitamine E	106-a	50mg	100%

* Dosis to each mouce (Body weight 30gm)

" Cytidine diphosphate Choline

い。しかしその際高圧下における一人の医師の作業時間は限られるのでかなりの数の交代人員数が必要である。この点一人用高圧酸素室の方が便利のようであるが、そうするとショック患者を医師の直接手のとどこかぬ場所へ一時放置する危険性について考慮されなければならない。

(5) 癌患者の治療についてであるが、抗癌剤、アイソトープ、放射線等の治療効果増感法としての高圧酸素治療の意味は有意義と思われた。しかし症例も少なく結論を出すには尚早である。現に高圧環境の生体に対する作用にも未解決の点が多く、他方癌の治療医学にも未知の因子が多いからである。高圧酸素療自体が癌に単独で奏効するかに就いては目下動物実験によつて検討中である。今回は高圧酸素治療を行なつた癌治療患者・ショック治療患者の臨床データを表示し、高圧障害防止法の一つとして還元グルタチオン大量静脈内注射を推奨し得ることを述べた。

グルタチオン大量注射による高圧従業者の自覚症候消退

著者は6.5時間(内1時間絶対3気圧、残りは絶対2気圧)の高圧作業後、軽い目まいを生じた。この点、高圧医学関係報告によると内耳平衡器官のエンドリンパ Endolymph 中の気泡の発生という説もあるが、著者はペンシルバニア大学フーゴの研究による Adenosin Triphosphate (A. T. P.), Adenosin Diphosphate (A. D. P.), Adenosin Monophosphate (A. M. P.)

の代謝機構障害と Tricyclic hydrate Circle の Flavin group の代謝障害(両者は磷酸塩酸素エネルギー・バンドニングに対する PC_2 上昇による障害)と SH Enzyme の障害機構に関係ありと想像している。SH 基 Co-Enzyme としては Acetyl Co-Enzyme A については Pyruvate の代謝機構に関係してくる。ペンシルバニア大学のランバートセンは脳組織レベルで、ペンシルバニア大学のフーゴは脳組織細胞レベルで研究している。高圧障害に関する生化学理論について後者の説を信用するならば、高圧障害の酵素的化学的プロセスはSH-基障害と P^+ イオンの障害となり、前者では放射能障害 (Radiodotoxin) の構想と同一であり、後者ではDNA, RNA の核酸代謝と無関係であり得ない。演者はこの方面の門外漢であるので正しい見解を示し得ないが、高圧環境は癌、遺伝更に移植の研究など実際面で医療に役立つという期待をもつものである。さて話しを著者の経験した目まい Vertigo にもどす。還元合成グルタチオン静脈注射一タチオン(山内)500mgをブドウ糖20mlに溶解し静脈注射をして10分後に目まいが消退した。

第4表に示す様に高圧酸素障害防禦に役立つ物質中、プレドニンなどに比較して還元合成グルタチオンが一番問題なしに頻りに投与できる薬剤と考えているので、還元合成グルタチオンをルーチンとして高圧下作業医師や高圧下治療患者に投与することを推奨する。

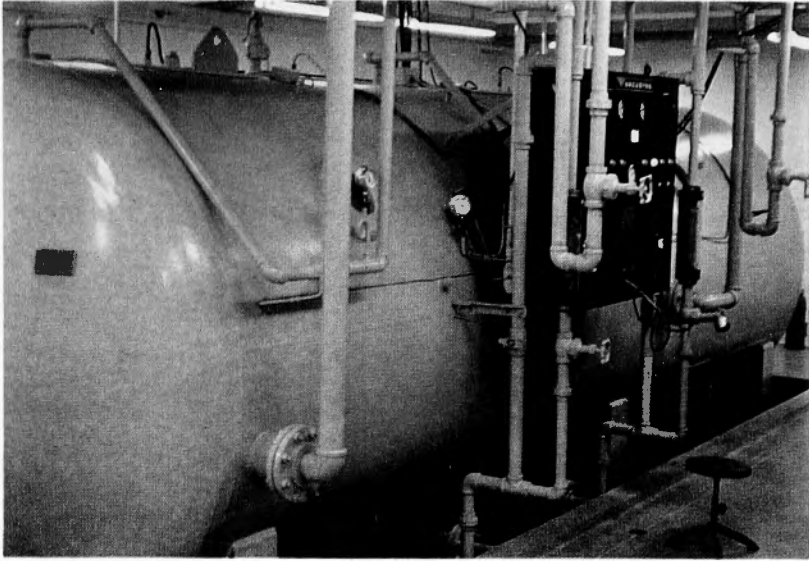


図1 京都大学のための、米国合衆国シカゴ製バキューダイン MC 96型



図2 京都大学に於ける高圧治療医



図3 高圧酸素室外の、両腕動脈硬化性えそ



図4 高圧室内

結 論

高圧に伴う耳痛さえ医師、患者が訴えなければ、高圧医療のルールを各人が厳守すれば他の如何なる医療行為同様にたやすく実行出来るものと確信した。京都大学医学部附属病院高圧酸素治療室をモデルケースとして全国の高圧酸素室の範となる様に努力したい。またこの高圧酸素治療室が将来どの様に発展するかはこの治療の基礎理論の裏づけがどの様に出来るかにかかっている。我々はその実験体制をどの様に完成するかは焦眉の急であると思う。

REFERENCES

- 1) Fundamentals of Hyperbaric Medicine, Committee on the Hyperbaric Oxygenation, National Research Council, Published by National Research Council-National Academy of Science, Washington, D.C. U.S.A. 1966.
- 2) U.S. Navy Diving Manual, Part I, (NAVSHIPS 250-538), Navy Department, United States of America, published by U.S. Government Printing Office, Washington D.C. U.S.A. 1963.
- 3) Safety Standards for Compressed Air Worker, Code 5th of Labour Ministry, Japanese Government, Tokyo, Japan, 1961.
- 4) Proceeding of the second international conference on Hyperbaric Oxygenation, I. Ledingham, ed. to be published by E.S. Livingstone, L. td., Edingburgh, England, 1965.
- 5) Hyperbaric Oxygenation, H.E. Whipple ed. Ann. N.Y. Acad. Sci., 117, 1965.
- 6) I. W. Brown, Jr et al. : Hyperbaric Oxygenation, Current States, Possibilities, and Limitations, Advance in Surgery, Vol. I. C.L. Welch, ed., Yearbook, Publishers, Chicago. U.S.A., 1965.
- 7) Hyperbaric Oxygenation Therapy (Japanese), T. Kuyama, Hokentsishine (Newletter of the health) Kyoto, Japan, August and September, 1966.
- 8) Experimental Studies on the effectiveness of Hyperbaric oxygenation in the surgical fields of cancer chemotherapy, H. Umemura, unpublished.
- 9) The Role of antioxidants in inducing the Mortalities of mice and dogs due to the radioactive isotope Au¹⁹⁸ and the hemorrhagic shock at the hyperbaric environment, H. Umemura, et al. Arch., Jap. Chir., 36 : 174, 1967.