

# 高圧酸素療法中に脳酸素中毒をきたした1例

日本赤十字社和歌山医療センター 歯科口腔外科部<sup>1)</sup> 洛和会音羽病院 京都口腔健康センター<sup>2)</sup>  
日本赤十字社和歌山医療センター 集中治療部<sup>3)</sup>

島田 拓矢<sup>1)</sup>, 多賀 智治<sup>2)</sup>, 田中 克彦<sup>1)</sup>, 西野 亮輔<sup>1)</sup>, 宮本明日香<sup>1)</sup>,  
千賀 人美<sup>1)</sup>, 辻本登志英<sup>3)</sup>

検索用語：高圧酸素療法，酸素中毒，ビスフォスフォネート関連顎骨壊死，ペニシリン

## 要 旨

高圧酸素療法は広範な分野において適応され重用されている治療法である。副作用についても比較的少ないとされているが、一度発症した場合、重篤な症状を呈することがある。今回われわれは高圧酸素療法の副作用の一つとされている脳酸素中毒様症状を呈した1例を経験した。症例は87歳、男性、下顎左側犬歯および第一小臼歯の疼痛を主訴に当科受診した。抜歯適応歯であったが既往である前立腺がんの治療のためゾレドロン酸(ゾメタ®)の投与歴があったためビスフォスホネート関連顎骨壊死予防のため高圧酸素療法併用とした。しかしながら、高圧酸素療法7回目施行中に視野狭窄、眩暈、全身痙攣といった脳酸素中毒様症状を呈した。翌日には症状は消失したものの、高圧酸素療法は中止し、経過良好のため退院した。本症状の原因としてペニシリン系抗菌薬の関与が示唆された。ビスフォスホネート関連顎骨壊死予防のためペニシリン系抗菌薬は頻繁に使用されているが、脳酸素中毒のリスクを上昇させる可能性があるため今後、投与すべき抗菌薬を再考する必要があると考える。

## 緒 言

高圧酸素療法(hyperbaric oxygen treatment；以下HBOT)は脳外科、耳鼻咽喉科、整形外科、皮膚科、外科、眼科等で幅広く適応されている。歯科口腔外科分野においても顎骨骨髓炎をはじめ、最近ではビスフォスホネート関連顎骨壊死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw；以下BRONJ)・骨髓炎に対する治療として有用であると報告されている<sup>1)</sup>。また当科においては上記疾患に加え、ビスフォスホネート製剤(以下BP製剤)の投薬歴のある患者に対

して口腔外科手術が必要の際に予防的にHBOTを適応し良好な結果を得ている。しかしながら、HBOTには気圧外傷、脳酸素中毒、肺酸素中毒などの問題が生じる可能性がある。今回われわれは脳酸素中毒と思われる症状をきたした1例を経験したので報告する。

## 症 例

【患 者】87歳、男性。

【初 診】2011年10月

【主 訴】下顎左側犬歯、第一小臼歯の疼痛

【既往歴】前立腺がん、高血圧

【現病歴】

2011年10月初旬より下顎左側犬歯および第一小臼歯の疼痛を自覚した。近歯科医を受診したところ、抗血栓薬を内服しており同院での加療が困難と判断、当院歯科口腔外科で

(平成24年6月27日受付)(平成24年7月13日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
歯科口腔外科部

島田 拓矢

の加療を勧められ、加療目的に受診した。

#### 【入院時現症】

**全身所見：**身長159.5cm，体重48.2kgであり，全身状態良好であり食事摂取も良好であった。また全身倦怠感も認められなかった。

**口腔外所見：**顔貌は左右対称であり，頬部腫脹は認められなかった。

**口腔内所見：**下顎左側犬歯，第一小白歯の自発痛は軽度認めており，周囲歯肉の疼痛および圧痛は著明に認めた。また周囲歯肉ポケットからの排膿を認めた。

**X線所見：**初診時のパノラマ X 線写真(写真1)では，下顎左側犬歯および第一小白歯周囲歯槽骨の著明な吸収を認める。

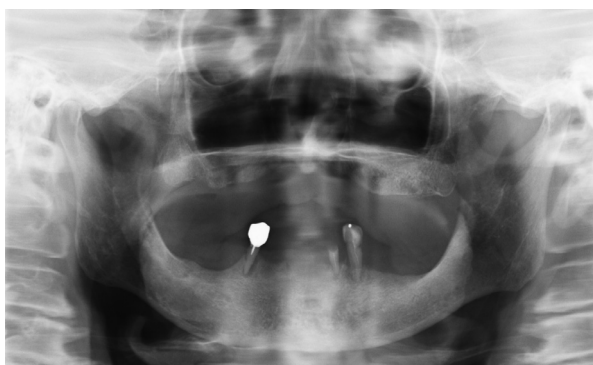


写真1：下顎左側犬歯および第一小白歯周囲歯槽骨の著明な吸収を認める。

#### 【臨床診断名】

下顎左側犬歯，第一小白歯歯周膿瘍

#### 【処置および経過】

下顎左側犬歯および第一小白歯は保存困難であり抜歯適応と判断した。前立腺がん治療のために他院にてBP製剤の一種であるゾレドロン酸(ゾメタ<sup>®</sup>)の投与歴があった。そのため入院加療のもと，抗菌薬およびHBOT併用下での加療となった。入院1日目より術前HBOT(1クール5回)および0.2%ベンゼトニウム塩化物(ネオステグリーンうがい液0.2%<sup>®</sup>)希釈液による含嗽も開始した。入院5日目よりAMPC 1g/day内服開始，入院8日目よりAMPC終了，ABPC 2g/day点滴開始した。入院9日目に局所麻酔下にて下顎左側犬歯，第一小白歯抜歯術施行，術中

および術後のバイタルサインは安定しており，異常所見は認めなかった。入院12日目より術後HBOT(1クール5回)開始した。ところが入院13日目HBOT(7回目)開始後30分で痙攣が生じ，意識消失，眼球上転を認めた。HBOTを中断し，意識は戻るもE4V3M5，血圧118/70mmHg，脈拍75回/分であった。その後，神経内科に対診，CTおよび脳波検査施行するも異常所見は認めなかった。不穏状態が続いたためホリゾン1Aにて鎮静した。覚醒後，再度不穏状態になるも家族の付き添いの下，徐々に意識レベルは上昇，翌朝には正常レベルにまで回復した。入院14日目以降予定されていたHBOTは中止し，ABPC点滴および含嗽のみ継続し，入院17日目経過良好につき退院とした。

## 考 察

HBOTは1662年Henshawが高圧治療を施行し，1879年Fontaineにより高圧チャンバー内での手術・酸素吸入が行われて以来，現在様々な疾患に幅広く適応されている。しかしながら，1878年Paul Bertは動物で酸素の中樞神経系に対する毒性による痙攣の報告，1899年J. Lorraine Smithの酸素による肺障害の報告，1933年Damantのヒトにおける痙攣の最初の報告，さらには1945年John BeanはHBOによる不可逆性神経障害について報告され，古くから酸素による障害についての問題を抱えていたことが推測できる。脳酸素中毒は3.0ATA以上の圧力で純酸素吸入により発生する可能性が高い。Fosterは3.0ATA，20～60分で475例中，3例に発症したと報告している<sup>2)</sup>。現在では榊原は通常治療圧力を2.0ATAにとどめ，2.8ATA以上に圧力を上げてはならないと述べている<sup>3)</sup>。しかしながら，2.0ATAから3.0ATAにおいても頻度は低いが生じる可能性はある。本症例でも2.0ATAでの圧力下において脳酸素中毒が生じた。臨床症状は表1のように多岐

- 1 不快感, 不安, 多幸福感, 無関心, 昏迷, 虚脱感
- 2 嘔気, 嘔吐
- 3 視覚障害(tunnel vision, 暗点, 弱視, 暈輪, 小視症)
- 4 眩暈, ふらつき
- 5 耳鳴り, 難聴, 聴覚過敏
- 6 幻聴, 妄想
- 7 呼吸困難, 絞扼感, 息切れ, 前胸部や心窩部の圧迫感
- 8 筋肉の痙攣(手, 顔, 口唇), ミオクローヌス痙攣
- 9 Convulsion(grand mal), 意識消失

表1 脳酸素中毒の臨床症状(文献4より引用)

にわたるが, 前駆症状として眼症状, 眩暈, 眼瞼や口腔周囲の局所痙攣から全身性の痙攣発作が生じる<sup>4)</sup>。回復後の診察において患者は最初に視野狭窄, 前胸部の圧迫感を認め, 眩暈症状が生じ意識を失ったとのことから脳酸素中毒の前駆症状とほぼ一致している。他覚症状についても痙攣発作, 意識消失を認めていたため表1に合致する症状が多かった。また鑑別疾患として脳出血, 脳梗塞, 硬膜下血腫, 硬膜外血腫等の脳血管障害, Adams-stokes, 心筋梗塞等の循環器系疾患などが挙げられるが, 患者は高圧酸素環境下にあったこと, 頭部CTおよび脳波に異常を認めなかったこと, 発作翌日には治療前の意識レベル状態にまで回復していたことから脳酸素中毒が生じたと考えられる。脳酸素中毒の発生機序についてはfree radical説, NO説<sup>5)</sup>, GABA説などあるが, 明確な定説はない<sup>5)6)7)8)</sup>。GABA説はラットを用いた高圧酸素暴露実験にて, 痙攣に先立ち脳内の $\gamma$ -アミノ酪酸( $\gamma$ -aminobutyric acid; 以下GABA)濃度が減少, 肺のデヒドロゲナーゼ活性やSH量の減少がみられるといった報告がある<sup>6)</sup>。GABAはグルタミン酸デヒドロゲナーゼの触媒により, グルタミン酸の脱水素反応を經由して産生されるのであるが, この酵素はSH基を含んでおり, 酸素ラジカルにより障害を受けGABA産生を低下させると考えられている<sup>7)</sup>。またGABAはGABA- $\alpha$ -ケトグルタル酸タラ

ンスアミナーゼ(GABA-T)の存在下でクレブス回路の中間代謝産物である $\alpha$ -ケトグルタル酸と反応してコハク酸とグルタミン酸に変換されるが, 高圧酸素下ではこの反応が亢進することによりGABAが減少する可能性も考えられている<sup>8)</sup>。さらにペニシリンはGABAと非競合的な拮抗作用を示し, 神経の興奮性を高めるという報告もある<sup>9)</sup>。本症例においてはfree radical説, NO説を否定するものではないが, GABA説と密接に関与していることが示唆された。それはHBOTによりGABAを減少させ, さらにAMPCにより神経の興奮性を高め, 痙攣発作発症を助長させた可能性がある。今回, ABPCおよびAMPCを使用したのは前述した通り, 前立腺がんの既往があり, 治療のためにゾレドロン酸(ゾメタ<sup>®</sup>)の投与歴があったためである。BRONJ予防のため, 抜歯術3日前より術後14日までペニシリン製剤を投薬することによって良好な結果が得られており, 当科でもこのプロトコルに準じて行っている<sup>10)</sup>。BRONJの発症機序についても完全には明らかにされていないが, 口腔内細菌が発症に関与している可能性は高く<sup>11)</sup>, 創部感染を回避しなければならず, 抗菌薬の投薬は必須となる。またBRONJ発症症例においてHBOTおよびペニシリン系抗菌薬の併用療法を施行している施設も多い<sup>12)</sup>。われわれが渉猟しうる範囲ではペニシリンが原因となりうる脳酸素中毒の発症症

例は認めなかった。しかしながら、上記機序によりペニシリン系抗生剤使用により脳酸素中毒のリスクを上昇させ、実際に脳酸素中毒まで至った経験を得たことからセフェム系など異なる種類の抗生剤適応を検討する必要がある。

#### 引用文献

- 1) Freiburger JJ, Padila-Burgos R, et al ; Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw : A case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 ; 65(7) : 1321-1327.
- 2) Foster CA : hyperbaric oxygen and radiotherapy, in Ledingham LM(ed) : *Hyperbaric Oxygenation*. Edingburg, E&S Livingstone, 1965, p380-388.
- 3) 榎原欣作 ; 高気圧酸素治療の副作用, 合併症および事故と, その対策. *日高圧誌.* 1993 ; 28 : 243-270.
- 4) 四ノ宮成祥 ; 高圧酸素と酸素中毒. *日高圧誌.* 1998 ; 32 : 109-123.
- 5) Elayan, I. M. , Axyley, M. J. , Prasad, P. V. , et al ; Effect of hyperbaric oxygen treatment on nitric oxide and oxygen free radicals in rat brain. *J Neurophysiol* 2000 ; 83 : 2022-2029.
- 6) Clark, J.M. : Oxygen poisoning (Hyperbaric & Undersea Medicine, Volume One/Number 17, pp.1-12). Medical Seminars, Inc. , San Antonio, Texas, 1981
- 7) Wood, J. D. , Watson, W. J. and Stacey, N. E. : A comparative study of hyperbaric oxygen-induced and drug-induced convulsions with particular reference to gamma-aminobutyric acid metabolism. *J Neurochem.* 1966 ; 13 : 361-370.
- 8) Diving medical officer, Student guide course A-6 A-0010, Lesson 10 Central nervous system oxygen toxicity, pp.10-1-10-32 : edited by Flynn, E. T. , catron, P. W. and Bayne,C. G. , Direction of Chief of Naval Technical Training, 1981.
- 9) Weiss, D. S. , Hablitz, J. J : Interaction of penicillin and pentobarbital with inhibitory synaptic mechanisms in neocortex. *Cell Mol Neurobiol.* 1984 ; 4 : 301-317.
- 10) Giovanni L, Andrea S, et al ; Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates : A Preventive Protocol and Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 ; 68 : 107-110.
- 11) Mawardi H, Giro G, et al ; A role of bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2011 ; 90 : 1339-1345.
- Chiu CT, Chiang WF, et al ; Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw-a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 ; 68 : 1055-1063.

---

Key words ; hyperbaric oxygen therapy, oxygen toxicity, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, penicillin

---

## A case of oxygen toxicity following treatment with hyperbaric oxygen.

Takuya Shimada, D. D. S. <sup>1)</sup>, Tomoharu Taga, D. D. S. <sup>2)</sup>, Katsuhiko Tanaka, D. D. S. <sup>1)</sup>, Ryousuke Nishino, D. D. S. <sup>1)</sup>, Asuka Miyamoto, D. D. S. <sup>1)</sup>, Hitomi Senga, D. D. S. <sup>1)</sup>, Toshihide Tsujimoto, M. D. <sup>3)</sup>

1) Department of Oral Maxillofacial Surgery, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

2) Kyoto Oral Health Care Center, Rakuwakai Otowa Hospital

3) Department of Intensive Care Unit, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

### Abstract

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a useful treatment modality with a wide range of applications. Although the incidence of adverse effects is reportedly low, they can lead to severe outcomes in the event of occurrence. We report the case of an 87-year-old man who developed oxygen toxicity following treatment with HBOT.

An 87-year-old man presented to us with pain in the left mandibular canine first premolar. The affected teeth required extraction ; however, the patient was currently taking zoledronic acid (Zometa<sup>®</sup>) for prostate cancer. We therefore planned a therapeutic strategy, including HBOT and antibiotics such as penicillin, that would prevent bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after extraction. However, the patient developed oxygen toxicity with visual field constriction, dizziness, and generalized convulsions after the 7th HBOT session. Although these symptoms disappeared the following day, further therapy with HBOT was discontinued thereafter.

Although we could not elucidate the underlying cause of oxygen toxicity, the patient's clinical course suggested penicillin-mediated oxygen toxicity. Because of this apparent association of penicillin with the risk of oxygen toxicity, selection of antibiotics for combined use with HBOT requires careful consideration.

