

## メトヘモグロビン血症の解明:

有病率・罹患率・死亡率を覆い隠す、曖昧な症状で臨床的にまん延する疾患

### 要旨

ヘモグロビンの機能不全は患者の健康と安全に大きな混乱をきたす病変の1つである。異常ヘモグロビンは、血液の組織への酸素運搬能を低下させる。メトヘモグロビン(MetHb)は正常な血液にもわずかに存在する異常ヘモグロビンで、総ヘモグロビンの2%未満を占める。メトヘモグロビン血症は、血液中のメトヘモグロビン濃度が上昇した状態と定義され、ほとんどの救急治療現場では誘発性(後天性)であることが多いが、明らかな症状に乏しく、高値では致命的となる場合がある。MetHb 値の上昇は危険値に達するまで検知されないことが多いため、メトヘモグロビン血症の迅速な診断と治療は、治療の質の向上と医療コストの削減の両面において重要な意味をもつ。

救急外来の受診患者で、あいまいなインフルエンザ様の症状がある場合は、メトヘモグロビン値の上昇および一酸化炭素中毒症(カルボキシヘモグロビン血症、一酸化炭素ヘモグロビン[COHb])の検査を行うべきである。窒素ベースの心疾患治療薬(ニトログリセリンなど)、免疫不全患者に用いるダブゾン(DDS)、一般的な局所麻酔薬(ベンゾカイン、プリロカイン、リドカイン、新生児用塗り薬である EMLA[局所麻酔薬の共融混合物]クリームなど)の多くが、メトヘモグロビンの形成を誘発する薬剤である。また一酸化窒素(NO)吸入治療を行った患者もメトヘモグロビン値持続モニタリングの対象者である。

MetHb 値の上昇と敗血症発症との関連を示す研究が発表されており、それらは連続的なMetHb 値測定が敗血症の発症を予測する上で有用である可能性を示している。

従来の MetHb 測定方法は、CO オキシメトリで侵襲的、非連続的な方法であり、結果報告が非常に遅くなりがちである。CO オキシメータを使用しているのは米国の病院の50%にとどまるとみられる。パルス CO オキシメータ™テクノロジーの登場、市場販売許可、および制度検証により、瞬時に MetHb および COHb を非侵襲的かつ継続的にモニタリングすることが可能となった。パルス CO オキシメトリ™は、体動時および低灌流時でも動脈血酸素飽和度を測定可能なマシモ SET®テクノロジーをさらに進歩、発展させたものである。

ここでは、後天性メトヘモグロビン血症および本疾患が臨床に及ぼす結果に焦点をあてる。

### 異常ヘモグロビンの生理学

メトヘモグロビン(MetHb)は酸素運搬能のないヘモグロビンの機能不全構造であり、血液の酸素化を低下させ、組織の低酸素血症を誘発する可能性がある。健常人では、血中メトヘモグロビン濃度は低く、通常血中総ヘモグロビンの2%未満である。MetHb 濃度が上昇すると(この病態をメトヘモグロビン血症という)全身に酸素を運搬する機能的ヘモグロビンが減少する。メトヘモグロビンは酸素解離曲線を左方移動させるため、MetHb 値の上昇によって「機能性貧血」を誘発する。この左方移動は正常ヘモグロビンの酸素解放を阻害する。このため、メトヘモグロビン血症は、血液と組織双方の酸素化に影響を及ぼす。メトヘモグロビンは組織へ運搬する酸素量を減少させ、組織においては正常ヘモグロビンの性質に作用して正常ヘモグロビンと酸素の結合を強固にするため、組織へ供給される酸素が減少する。

### 後天性メトヘモグロビン血症

外因性の物質は、メトヘモグロビンの形成促進または MetHb 値を低濃度に維持する防御酵素系の抑制によってメトヘモグロビン血症をひき起こす場合がある。メトヘモグロビン血症の外因性要因には、処方薬や、化学物質の吸引、一酸化窒素の吸入療法などがあり、こうした原因は入院・外来の臨床現場に多々存在する。2002年、The Institute for Safe Medical Practice は、「メトヘモグロビン血症はまれな疾患ではないようだ」と結論づけた。残念なことに、MetHb 値の上昇は症状が極端になるまでわからないことが多い。症状が曖昧で、かぜやインフルエンザ、

ウイルス感染症などの一般的疾患の症状と類似していることから、正しい診断が遅れることも多い。治療の有効性が高い反面、未治療あるいは治療の遅れが有意に高い罹患率および死亡率につながる可能性がある。

### 薬物

表 1 において、メヘモグロビン値上昇に関与するもっとも多い原因にベンゾカイン、リドカイン、プリロカインなどの内視鏡検査、腹腔鏡検査などの「スコープ」検査で通常使用する局所麻酔薬である点に注目してほしい。2006 年 2 月、退役軍人健康庁 (the Veterans Health Administration) は、数例の重症あるいは致死的なメヘモグロビン血症例から、喉頭気管周囲などその他気道構造にベンゾカイン使用を中止するよう退役軍人省の全施設に警告および要請を発布した。その後まもなく、FDA は現在進行中のリスクに関するレビューを発表した。<sup>1,2</sup> EMLA クリームは主に小児によく使う皮膚表面麻酔薬で、リドカイン 2.5% およびプリロカイン 2.5% を含有しており、メヘモグロビン血症と関連がある。<sup>3</sup> ハンセン病 (癩病) の治療に用いる抗菌薬ダブソンはメヘモグロビン血症を発症させることが明らかになっている。<sup>4</sup>

表 1

メヘモグロビン血症の関与が文献で明らかにされている薬物の選択	
ベンゾカイン、セタカイン、プリロカイン (局所麻酔薬類)	麻酔薬 (気管内挿管、経食道心臓超音波検査、気管支鏡検査、痔核の局所療法、歯科の前処置)
セレコキシブ	関節炎の鎮痛
ダブソン	ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 患者におけるカリニ肺炎の予防。また皮膚科疾患に適用。
EMLA クリーム	局所麻酔薬の共融混合物
フルタミド	前立腺癌
硝酸塩	食品添加物、井戸水、肥料の流出による産生および食品への混入。防腐剤。
一酸化窒素	肺血管拡張
ニトログリセリン	心血管拡張
ニトロプルシドナトリウム	静注用降圧薬、血管拡張薬
硝酸ナトリウム	肉・魚の防腐剤
スルホンアミド (サルファ剤)	広域スペクトル抗菌薬

### 硝酸塩、亜硝酸塩および一酸化窒素

硝酸塩および亜硝酸塩はメヘモグロビン血症を起こしうる強力な酸化剤である。野外炉で焼いた亜硝酸塩を含む食物の摂取で、メヘモグロビン血症を起こし救急外来を受診した例がある。<sup>5,6</sup> 炭素化合物の燃焼 (薪ストーブ、森林火災など) による煙は様々な濃度の一酸化炭素 (ヘモグロビンに結合する有毒物質) を含んでいる。またこのような煙は一酸化窒素 (NO) も含んでおり、メヘモグロビンを強力に誘発する。一酸化窒素は吸引されると、その 85-90% がメヘモグロビンを直接形成する。<sup>7</sup>

飲料水に含まれる硝酸塩の摂取によりメトヘモグロビン血症が発症したと報告している研究者もいる。インドにおいて、水に高濃度の硝酸塩が含まれている 5 か所の居住区で試験を行ったところ、抽出した住民 178 名に 7~27% の範囲でメトヘモグロビン濃度の著しい上昇をみとめた。<sup>8</sup> アイオワ大学が米国農村地帯における硝酸塩の毒性とメトヘモグロビン血症について検討したところ、窒素肥料の使用によって米国の硝酸塩濃度が上昇していることが示された。フェネルを含有、または肥料の流出により高濃度の硝酸塩を含む井戸水で調理したベビーフードは、乳幼児におけるメトヘモグロビン血症の原因となっている。<sup>9</sup> 汚染された井戸水が図らずも乳児のミルクに混入すると、胎児ヘモグロビンは容易に酸化してメトヘモグロビンになるため、6 か月齢までの乳児は高濃度の硝酸塩を含有する食品・飲料水の影響を受けやすい。<sup>10</sup> ベビーフード商品の試験では、多くの商品で 45ppm を超える硝酸塩が検出された。4 オンス(約 112g) の容器一杯のビーツに含まれる硝酸塩の量は、45ppm の硝酸塩含有水 5.5 リットル分に相当し、乳幼児のメトヘモグロビン血症が懸念されている。<sup>11</sup>

#### その他の後天性メトヘモグロビン血症の外因性要因

救急外来では、農薬、殺虫剤、除草剤から自動車・ボートのエンジン排気ガスの吸入、ニトロベンゼンやニトロエタン(主にマニキュア液に含有される)、一般樹脂やゴム製接着剤などの工業用化学物質の吸入などあらゆる物質によるメトヘモグロビン血症がみられる。また脱水はメトヘモグロビン産生の亢進に関係している。特に下痢を患っている乳幼児は、脱水症状によるメトヘモグロビン血症の犠牲となりやすい。<sup>12</sup>

### 敗血症の予測因子となるメトヘモグロビン

敗血症あるいは敗血症性ショックの発症前には、わずかであるが測定可能な MetHb 値の上昇がみられる。敗血症患者もしくは敗血症の状態に移行しつつある患者では、比較的大量の一酸化窒素(NO)が血中に放出されるため、NO がメトヘモグロビンに変換され MetHb 濃度が上昇する。<sup>13</sup> 感染や炎症性変化の過程では、患者の体内では NO が一過性に上昇する「バースト」が起こる。炎症とバーストの関連は明らかにされていないが、NO が急激に上昇するのは、侵入した細菌を破壊するためだと考えられている。<sup>14</sup> 体内では血液中の一酸化窒素の大部分が MetHb に変換される。メトヘモグロビン血症と敗血症との関連を完全に解明するためにはより詳細な研究が必要であるが、一方で敗血症の予測因子として、MetHb の連続的なモニタリングが、治療の質、費用および総合的な有効性に影響を与える重要な機会を提供する可能性がある。

### John Hopkins 研究：後天性メトヘモグロビン血症<sup>15</sup>

John Hopkins 大学医学部の研究グループによる大規模研究では、2 か所の三次医療施設および提携している外来診療所において 28 ヶ月間以上にわたる後ろ向き研究を行った。John Hopkins における研究の結果、いくつかの重要な所見が得られた。MetHb 値の上昇をみとめる患者は病院のどの診療科でもみられた。従来の CO オキシメトリで測定した全患者の約 20% にメトヘモグロビン値の上昇をみとめ、症例の 25% は偶然に見つかった例であった。局所麻酔薬、ニトログリセリン、新生児に用いる EMLA クリーム、一酸化炭素の吸入、ダブソンなど、病院で頻繁に使う 25 種類を超える薬物によってメトヘモグロビン血症が起きている。本研究の結論では、対象母集団において評価期間中に上昇したメトヘモグロビンによる死亡は 1 例、重篤例は 3 例であった。本研究で採取した血液ガスサンプルのうち CO オキシメトリによる分析を行ったのは 1.5% のみであることを考慮すると、メトヘモグロビン血症をきたした実際の患者数は、この後ろ向き研究でわかった患者数よりも多いと著者らは予測を示している。もし CO オキシメトリを用いての評価率と本研究で得たメトヘモグロビン血症による死亡転帰の比率を、米国の全入院患者に当てはめた場合、年間最大 18,000 名の患者がメトヘモグロビンの治療を行っていないために早期の死亡リスクを負っている可能性がある。最後に、従来の侵襲的なメトヘモグロビン検査 1 回にかかる費用は 25 ドルである。たとえ費用がかかっても、治療中は MetHb 値の連続評価のため、その都度血液採取による MetHb 測定を著者らは推奨している。

この研究によって、後天性メトヘモグロビン血症の原因が臨床現場に数多く存在することが浮き彫りになった。本研究によると、ダブソンの使用(免疫不全患者や皮膚疾患に処方される)は後天性メトヘモグロビン血症の第1の原因であり、第2の原因となるのが外科手術(麻酔による)であった。病態に気づかず治療されないままの状態が多いことから、メトヘモグロビン血症の第3の原因は「原因不明」であった。

リストには小児の脱水症、その他(煙の吸引、敗血症、鎌状赤血球クリーゼなど)の記載がある。同研究において、メトヘモグロビン血症は下痢症の乳幼児に高率であるという例外を除いては、性別・年齢による差をみとめなかった。

本研究から得た重要所見:「メトヘモグロビン血症は病院内の治療領域による明らかな差はなく、手術室、外来、集中治療室で同様に分布している」<sup>15</sup>(表2参照。複数の文献を引用して作成)

表2

病院におけるメトヘモグロビン血症の診断	
病院診療科	CO オキシメトリを用いた理由
集中治療室 (新生児集中治療室を含む)	チアノーゼ・呼吸困難、一酸化窒素吸入療法
外科病棟	チアノーゼ・呼吸困難
総合内科・一般外科	チアノーゼ・呼吸困難
小児科	胃腸炎による脱水症状、敗血症
皮膚科外来	ダブソンによる二次的な呼吸困難
リウマチ科	ダブソンによる二次的な呼吸困難
HIV 外来	ダブソンによる二次的な呼吸困難
麻酔科 (術中および術後)	チアノーゼの評価、ヘモグロビンの迅速検査
循環器科・心臓カテーテル検査室	連続的 CO オキシメトリ検査による心拍出量の算出 (Fick 法)
呼吸器科:呼吸機能検査室、肺機能検査室:気管支鏡検査	メトヘモグロビンに関連する労作性呼吸困難 気管支鏡検査:局所麻酔薬による MetHb 誘発の可能性
画像検査室 (消化管検査を含む)	経食道心臓超音波検査 (卵円孔開存・シャント) 消化管画像検査 (局所麻酔薬使用)
神経科	精神状態の変化、頭痛
救急外来	チアノーゼ/100%酸素療法で軽快しない呼吸困難、後天性/毒物誘発性メトヘモグロビン血症の疑い

## メトヘモグロビン血症の症候学

メトヘモグロビン血症の徴候および症状は、明らかな所見に乏しく非特異的であるために問題となる。MetHb 値が 20%-30%では、精神状態の変化、頭痛、倦怠感、運動耐容能低下、めまい、意識消失などの症状がみられる。さらに高値になると、不整脈、痙攣発作、昏睡を起こす。(表3参照)敗血症、心疾患、肺疾患などの共存疾患、あるいは一酸化炭素ヘモグロビンのようなその他の異常ヘモグロビンの存在が認められる場合は、MetHb が低値であっても明らかな症状をみとめることが多い。<sup>15</sup>患者から採取した血液サンプルを詳細に検査すると、血液が濃く「チョコレート色」の色調を呈する。

表 3

臨床におけるメトヘモグロビン値による症状 <sup>15</sup>		
メトヘモグロビン %	症状	備考
< 15%	無症状	貧血に起因する症状あり
20 - 30%	チアノーゼ、頭痛、倦怠感、精神状態の変化、意識消失、めまい、運動耐容能低下	併発症: 貧血、心血管疾患、心肺疾患、敗血症、その他の異常ヘモグロビンの存在はメトヘモグロビン血症の低酸素血症を助長させる
30 - 50%	息切れ、頭痛	
50 - 70%	嗜眠、昏迷、不整脈、痙攣発作、昏睡	
70% <	死亡	

## 治療

軽度のメトヘモグロビン血症は、酸素療法で残存する正常ヘモグロビンの酸素運搬能を最大限に高めることによって適切に治療することが可能である。メチレンブルーは中等度から重症のメトヘモグロビン血症の治療にもっともよく処方されている。<sup>16</sup> 興味深いことに、メチレンブルー治療はメトヘモグロビン血症を誘発することも示されている。さらに、いくつかの症例では、メチレンブルーを投与して最大12時間後までにメトヘモグロビン血症がリバウンドとして報告され、メチレンブルーを反復して使用した例もある。<sup>17</sup> 極端な例では、致死的なレベルまで上昇した MetHb 値を急激に低下させるため、輸血が適応となる場合もある。

CO オキシメトリを用いて連続的なメトヘモグロビン値測定を行えば、治療への適切な反応をモニタリングできるが、連続的かつ非侵襲的なモニタリングは、迅速で正確な診断を可能にし、必要に応じてより迅速に治療的介入を行うことが可能である。

## 現在の診断法における費用、臨床上の利点と限界

従来の CO オキシメトリによるメトヘモグロビン血症の検出法は、高価で侵襲的方法(動脈血サンプルを採った後、検査室で分析する)を要する点が診断上のジレンマとなっている。John Hopkins 大学における Ash Bernal 研究の著者らは、「もし 28 ヶ月間の研究期間中の動脈血ガス分析用血液サンプル全てに対して CO オキシメトリ検査を行ったとすると、1 回 25 ドルの検査費用の負債額は約 900 万ドルにのぼる」と述べている。<sup>15</sup>

動脈血ガス分析を行うには医師の指示が必要である。そのため、動脈血ガス分析時に得られるメトヘモグロビンのスポットチェック値は、CO オキシメトリ機器が使用可能かということだけでなく、医師がどの程度の頻度で連続的に動脈血ガス分析を指示するかに依存し、実施率に限界がある。米国では機器を直接使用できないために、CO オキシメトリ検査を行っていない病院は 50%未満である。CO オキシメトリでの分析を病院内で実施する場合、CO オキシメータのある病院で検査を指示すると、採血してから結果を得るまでの遅れは平均約 10 分にすぎない。それでも迅速検査が指示される。CO オキシメータのない病院では、検体の分析を外部の検査機関に送付するため、診断の遅れは平均約 15 時間である。この長時間の遅れが検査指示の妨げとなっている。

メトヘモグロビン血症では、動脈血ガス分析による測定値とは異なる酸素飽和度がパルスオキシメトリ機器に表示される。<sup>18,19</sup> メトヘモグロビン値が上昇すると SpO<sub>2</sub> 値は「強制的に」85%に近づくため、メトヘモグロビン血症では SpO<sub>2</sub> と真の動脈血酸素飽和度は一致しない。メトヘモグロビン値の上昇をみとめる場合、従来のパルスオキシメトリで表示される SpO<sub>2</sub> 値は疑わしく、患者の実際の臨床的病態を不正確に表示することがある。

## 非侵襲的・連続的パルス CO オキシメトリ

2005年、マシモ社(カリフォルニア州、アーバイン)は、Rainbow®SETという多波長による新たなパルス CO オキシメトリ™技術を開発した。これは通常指に装着する1つのセンサを通して、ヘモグロビンの酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)%に加え、メヘモグロビンの濃度(SpMet™)%、一酸化炭素ヘモグロビンの濃度(SpCO<sup>®</sup>)%、脈拍数、灌流指標(PI)を連続的、非侵襲的に測定する。この機器によって医師は容易に、かつ経済的にスポットチェックを行うことができ、MetHb 値および COHb 値が上昇するとアラームが鳴るよう設定して連続的モニタリングを行うことも可能となった。治療中積極的に MetHb のモニタリングを行い、メヘモグロビンが危険値に上昇する前に適切に対処することができるため、医師は自信をもって確かな臨床プロトコルを実施できる。また、連続的モニタリングによって、原因となる薬物を完全に除去し、その影響が完全に消失したと医師が確信するまで、十分モニタリングを行うことが可能となった。

## 結論

メヘモグロビン血症は、臨床のどの場面でもみられる重大な病態である。治療可能であるが、以下の理由でその検出と正確な診断が困難とされてきた。

- ・臨床現場での罹患について認識が不足している
- ・CO オキシメトリによる検査方法に限界がある
- ・現行の研究室基準の測定法(侵襲的 CO オキシメトリ)の可用性に限界がある
- ・観血式の CO オキシメトリによるスポットチェック、すなわちメヘモグロビンの「スナップショット」を行う方法に限界がある

メヘモグロビン血症の誤診の代償は大きく、病院のほぼ全診療科および専門部署に影響を及ぼす。

マシモ Rainbow SET パルス CO オキシメトリは非侵襲的、連続的にメヘモグロビン値およびカルボキシヘモグロビン値を測定できる有用な機能を備えている。こうした異常ヘモグロビンは多くの病院患者の罹患率、治療費および死亡率に影響を及ぼすことが臨床的に示されている。パルス CO オキシメトリは血液サンプルを使わずに異常ヘモグロビンである MetHb および COHb を迅速に測定するため、施設内での CO オキシメータの設置有無にかかわらず、臨床現場において有用である。非侵襲的、連続的にメヘモグロビン値を測定する機能は、救急医療現場においても、広範にみられるメヘモグロビン血症を検査する医療設備の中でも強力な診断ツールとなる。患者のメヘモグロビンデータを敗血症の早期指標として用いるトレンドの変化の可能性は、更なる詳細な調査および臨床試験を正当化する画期的な将来性を秘めている。

## References

1. Veteran's Administration Central Office. (2006 February 8). Cessation of topical spray benzocaine usage to anesthetize the surfaces of the nasopharynx, oropharynx, laryngotracheal region and airway. affected products include, but are not limited to: • Hurracaine® spray (benzocaine 20%) • Cetacaine® spray (benzocaine 14%, butyl aminobenzoate 2% and tetracaine 2%) • Topex® spray (benzocaine 20%). Retrieved August 21, 2007 from <http://www.va.gov/ncps/alerts/Benzocaine-WWW.pdf>
2. Food and Drug Administration. (2006, February 10). Benzocaine sprays marketed under different names, including Hurracaine, Topex, and Cetacaine. Retrieved August 21, 2007 from <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/benzocaine.htm>
3. Astra-Zeneca Pharmaceuticals. (2005, May). EMLA Cream. Retrieved August 21 from <http://astrazeneca-us.com/pi/emla.pdf>
4. Wagner A, Marosi C, Binder M, Roggla G, Staudinger T, Keil F, Locker GJ, Frass M. Fatal poisoning due to dapsone in a patient with grossly elevated methaemoglobin levels. Br J Dermatol. 1995 Nov;133(5):816-7.
5. Yang JJ, Lin N, Lv R, Sun J, Zhao F, Zhang J, Xu JG. Methemoglobinemia misdiagnosed as ruptured ectopic pregnancy. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Apr;49(4):586-8.
6. National Academy of Sciences - National Research Council Academy of Life Sciences. (1981). The health effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. Washington DC: National Academy Press.
7. Taylor MB, Christian KG, Patel N, Churchwell KB. Methemoglobinemia: Toxicity of inhaled nitric oxide therapy. Pediatr Crit Care Med. 2001 Jan;2(1):99-101.
8. Gupta SK, Gupta RC, Seth AK, Gupta AB, Bassin JK, Gupta A. Methaemoglobinaemia in areas with high nitrate concentration in drinking water. Natl Med J India. 2000 Mar-Apr;13(2):58-61.

9. Murone AJ, Stucki P, Roback MG, Gehri M. Severe methemoglobinemia due to food intoxication in infants. *Pediatr Emerg Care*. 2005 Aug;21(8):536-8.
10. Kross BC, Ayebo AD, Fuortes LJ. Methemoglobinemia: nitrate toxicity in rural America. *Am Fam Physician*. 1992 Jul;46(1):183-8.
11. Dusdieker LB, Getchell JP, Liarakos TM, Hausler WJ, Dungy CI. Nitrate in baby foods. adding to the nitrate mosaic. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994 May;148(5):490-4.
12. Hanukoglu A, Dan on PN. Endogenous methemoglobinemia associated with diarrheal disease in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Jul;23(1):1-7.
13. Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jul;42(6):713-6.
14. Preiser JC, Reper P, Vlasselaer D, Vray B, Zhang H, Metz G, Vanderkelen A, Vincent JL. Nitric oxide production is increased in patients after burn injury. *J Trauma*. 1996 Mar;40(3):368-71.
15. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine*. 2004 Sep;83(5):265-73.
16. Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T. Methemoglobinemia induced by methylene blue perturbation during laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 May;42(5):594-5.
17. Fitzsimons MG, Gaudette RR, Hurford WE. Critical rebound methemoglobinemia after methylene blue treatment: case report. *Pharmacotherapy*. 2004 Apr;24(4):538-40.
18. Barker S, Curry J, Morgan S, Bauder W. (2006). New pulse oximeter measures methemoglobin levels in human volunteers. Paper presented at the annual meeting of the Society for Technology in Anesthesia, San Diego, CA.
19. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*. 1989 Jan;70(1):112-7.

Instruments containing Masimo Rainbow SET technology are identified with the Masimo Rainbow SET logo. Look for the Masimo designation on both the sensors and monitors to ensure accurate monitoring when needed most



Masimo Corporation 40 Parker Irvine, California 92618 Tel 949-297-7000 Fax 949-297-7001 [www.masimo.com](http://www.masimo.com)

© 2007 Masimo Corporation. All rights reserved. Masimo, Rad, SET,  and Signal Extraction Technology are registered trademarks of Masimo Corporation. Pulse CO-Oximeter and Rad-57 are trademarks of Masimo Corporation. Rainbow, SpCO, CoHB, MethB are trademarks of Masimo Laboratories.