



Effect of perfluorochemical (PFC) emulsion on acute carbon monoxide poisoning in rats

横山, 和正

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1978-06-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0524

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000524>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	よこ 横	やま 山	かず 和	まさ 正	(岐阜県)
学位の種類	医学博士				
学位記番号	医博ろ第443号				
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当				
学位授与の日付	昭和53年6月14日				
学位論文題目	Effect of Perfluorochemical (PFC) Emulsion on Acute Carbon Monoxide Poisoning in Rats ラットを用いた急性一酸化炭素中毒に対する Perfluorochemical (PFC) 乳剤の効果				
審査委員	主査 教授 光野孝雄				
	教授 岡本彰祐 教授 喜田村正次				

論文内容の要旨

序 文

一酸化炭素(CO)は血液中のヘモグロビン(Hb)と結合し、Carboxyhemoglobin(COHb)を形成することにより、血液のもっとも重要な機能である酸素運搬機能を阻害する。COのHbに対する親和力は酸素の230～270倍といわれており、大気中に数パーセントのCOがあれば血液中のHbのほとんどすべてがCOHbになり、その酸素運搬機能を失う。

最近、酸素運搬能の高いPerfluorochemical(PFC)乳剤の人工血液としての可能性が数多く報告されている。PFC乳剤の酸素溶解能は酸素分圧に比例し、Henryの法則に従い直線的に変化する。PFCはただ単に酸素を物理的に溶解するだけであるので、Hbとは異なり、COの存在下においてもその酸素運搬能は阻害されない。この特性はPFC乳剤の臨床的用途のひとつとして一酸化炭素中毒の治療への適用を示唆するものと考えられた。

そこで、PFC乳剤のCO中毒に対する効果を明らかにするための基礎的研究として、PFC乳剤のCO耐性に及ぼす効果、COの血中からの消失速度に及ぼす影響、CO中毒に伴う炭水化物代謝異常の抑制効果等についてラットを用いて検討した。

実験材料および方法

実験にはPerfluorodecalin 7部とPerfluorotripropylamine 3部を混合したPFCをPluronic F-68で乳化し、NaClで等張化したPFC乳剤を用いた。PFCとしての濃度は25w/v%であり、PO₂ 760 mmHgでの酸素溶解度は7.7 vol%であった。動物はすべて体重130～150 gのウィスター系雄性ラットを用いた。

CO呼吸における血中のCOHbの形成速度および純酸素呼吸下におけるCOHbからのCOの解離速度に対するPFC乳剤の影響を検討するため、ラットに80 ml/kgのPFC乳剤あるいは生理食塩水を静注し、97% O₂・3% COガスを30分間呼吸させた後、純酸素呼吸に切り換え、その間の血中のCOHb濃度の変化を測定した。またCOに対する耐性および急性CO中毒に伴う炭水化物の代謝異常の抑制に対するPFC乳剤の効果を検討するため、ラットに20～80 ml/kgのPFC乳剤を投与し、97% O₂・3% CO雰囲気下におき、生存時間および血中グルコース、ラクテート、ピルベート濃度ならびにLDH、アルドラーゼの活性の変化を測定した。更に、CO中毒に伴う主要臓器の変化をみるため、光学および電子顕微鏡による組織化学的検索を行った。

結果および考按

COの存在下におけるCOHbの形成は非常に速やかであるのに対し、COを除いた後のCOHbからのCOの解離は緩慢である。即ち、97% O₂・3% COガスを吸入させたラットの血中COHbの形成速度は非常に速く、吸入5分後にはCOHbの飽和度は0.9に達し、以後平衡状態を維持していた。このCO存在下におけるCOHbの形成速度に関してはPFC乳剤と生理食塩水投与群の間に差はみられなかった。他方、純酸素呼吸に切り換えた後のCOHbの減少速度はその形成速度にくらべてはるかに遅かった。しかし、PFC乳剤群と生理食塩水群の間には明らかな差がみられ、生理食塩水群ではCOHb飽和度は純酸素呼吸15分後において0.75、30分後においても0.4とその消失速度は極めて緩慢であったのに対し、PFC乳剤群では15分後に0.5、30分後には0.1に迄減少しており、PFCの乳剤の投与がCOHbの消失を促進することを示していた。Hbに対するCOとO₂の結合比は血液中のCOとO₂の濃度比に相関しているものであり、たえずCOが供給されているCO存在下ではCOのHbに対する親和力が強すぎるため、PFC乳剤による影響は見られなかったが、純酸素呼吸下ではPFC乳剤による血中酸素濃度の上昇がCOHbからのCOの解離を促進しているものと理解された。

PFC乳剤の酸素運搬能はHbのそれと異り、COが存在しても全く影響されず、吸入ガスの酸素濃度さえ高くすれば、生体に必要量の酸素を供給しうる。そこで、CO存在下におけるPFC乳剤の酸素運搬能を明らかにするため20～80 ml/kgのPFC乳剤を静注したラットを97% O₂・3% CO雰囲気下におき、その生存時間を検討した。ラットの生存時間はPFC乳剤の投与により著しく延長され、対照の生理食塩水投与群では30分で50%のラットが、2時間で全例が死亡したのに対し、PFC乳剤80 ml/kg投与群では半数のラットが24時間以上生存した。ラットのCOに対する耐性はPFC乳剤の投与量に比例して高くなり、各投与群の半致死時間を求めると、20、40、60、80 ml/kg群でそれぞれ4、8、10、22時間であった。このPFC乳剤の投与による生存時間の延長はPFCによる生体への酸素の供給によるものであり、97% O₂・3% COガス呼吸1時間後における動静脈酸素較差は生理食塩水投与群で1.8%であったのに対し、PFC 80 ml/kg投与群では4.9%あり、24時間後においても4%と高い値を維持していた。これらの結果はCOの存在下においてもPFC乳剤が生体へ酸素を供給しうることを示しており、急性CO中毒に対する緊急処置にPFC乳剤が有効であることを示唆していた。

急性CO中毒が種々の炭水化物の代謝障害を伴うことはよく知られている。そこで、PFC乳剤の急性CO中毒に対する効果を生化学的な面から検討するため、上記97% O₂・3% COガス雰囲気下においた

ラットの血中グルコース、ラクテート、ピルベート濃度ならびにLDH、アルドラーゼの活性を測定し、PFC乳剤（40および80 ml/kg）投与群と対照の生理食塩水（80 ml/kg）投与群について比較検討した。

急性CO中毒においてはグリコーゲンの分解にともなう血糖およびhypoxiaによる血中ラクテートの上昇が報告されている。即ち、生理食塩水投与群ではCO呼吸直後から著しいグルコース、ラクテート濃度の上昇がみられ、30分後にはグルコースで正常値の1.5倍、ラクテートで2.5倍に達した。

しかし、PFC乳剤投与群ではなんら上昇はみられなかった。血中ピルベートではすべての群においてやや上昇する傾向がみられたが、各群間に差はみられなかった。このラクテートの上昇を反映し、生理食塩水群ではL/P比が1時間後において正常値の約2.5倍に迄上昇したが、PFC群では40 ml/kg投与群でわずかに上昇したものの、80 ml/kg投与群では6時間にわたって変化はなかった。L/P比は生体のhypoxiaの程度を表わしていることを考えると、この結果はPFC乳剤が酸素運搬体としてよく機能していることを示している。

CO中毒は各種解糖系酵素活性にも影響を与える。その代表的なものは血中アルドラーゼ、LDHの上昇である。血中アルドラーゼ活性の上昇は筋組織のアルドラーゼの漏出に由来するものといわれており、それがCO中毒特有の筋脱力症の原因であると考えられている。生理食塩水投与群においては血中アルドラーゼ活性の著しい上昇がみられ、60分後に正常値の5倍の値を示したが、PFC乳剤群では40 ml/kg投与群で正常値の2倍、80 ml/kg群で1.5倍程度とその上昇はわずかであった。LDHに関しては各群ともわずかに上昇の傾向を示しただけで、各群間に差はみられなかった。これらの結果はPFC乳剤の投与がCOによる生体のanoxiaを緩解し、中毒に伴う炭水化物の代謝異常をも抑制することを示していた。

急性CO中毒に対するPFC乳剤の効果を組織学的な面から検討するため、生理食塩水あるいはPFC乳剤を40 ml/kg投与したラットを97%O₂・3%CO雰囲気下に30分おき、脳、心、肺、肝、腎を光顕および電顕により検索した。両群とも脳、心、腎においては顕著な変化は見られず、肺においてもわずかに血管周囲の間質に浮腫像がみられたにすぎなかった。しかし、生理食塩水群の肝組織像の変化は著しく肝細胞の空胞化、ジヌソイドの膨潤、ミトコンドリアの変性が見られた。PFC乳剤群でもまれに肝小葉中心部に同様な変化が見られたが、その変化ははるかに小さく、PFC乳剤の投与が急性CO中毒に対して有効であることを組織学的な面からも支持していた。

ま と め

PFC乳剤（25w/v%）の急性CO中毒に対する効果をHbとCOの結合、解離速度、COに対する耐性、炭水化物代謝、組織学的な面からラットを用いて検討した。

1. PFC乳剤の投与はCOHbからのCOの解離速度を著しく促進した。
2. PFC乳剤の投与は97%O₂・3%COの呼吸下におけるラットの生存時間を著しく延長し、生理食塩水群では2時間以内に全例が死亡したのに対し、PFC乳剤80 ml/kg群では半数が24時間以上生存した。
3. COの吸入により血中グルコース、ラクテート、アルドラーゼ濃度、L/P比は生理食塩水群で著

しく上昇したが、PFC乳剤群ではほぼ正常域を維持していた。

4. 組織学的所見においてもCO吸入により肝細胞の空胞化、壊死が著しかったが、PFC乳剤投与によりその変化は著しく緩解された。

以上の結果はCOの存在下においてもPFCは酸素運搬体としてよく機能し、急性一酸化炭素中毒に対しPFC乳剤の投与が有効であることを示唆していた。

論文審査の結果の要旨

一酸化炭素(CO)のHbに対する親和力はO₂のその200～300倍で大気中CO存在が0.2%だけでも血液中Hbの80%以上がCOHbとなり、しかも血中COHbの高濃度はHbに対するO₂の親和性を増し、血液から組織へのO₂供給を減少させるので組織はhypoxiaになり、ひいては生体を死亡させる。ヒトは空気中CO含有量0.5%で30分以内に死亡するといわれている。そしてこの場合の治療法には従来O₂吸入或いは高圧酸素療法しかなかったが、これらをもってしても既に大部分のHbがCOHbになってしまっているので、その効果は極めて薄いものであった。これに対して著者は、人工血液として著者らが開発してきたperfluorochemical(PFC)乳剤がそのO₂運搬能のために治療効果を有しているであろうと思い、動物実験を行った。

即ち97%O₂と3%COの混合ガスをWistar系雄性ラットに吸入させて種々実験した。PFC乳剤はPerfluorodecalin 7とPerfluorotripropylamine 3の割合で混合したPFCをPluronic F-68で乳化したもので、濃度は25 w/v%, O₂溶解度は7% (37°C)のものを注射した。実験はこのPFC乳剤或いは対照の生理食塩水を注射しながら前述混合ガスを30分間ラットに吸入させたあと純O₂吸入にきりかえ、その間のCOHb濃度を測定するとともにPFC乳剤の投与量別ラットの生存率、更にはCO中毒時にみられる代謝異常の抑制効果をも調べた。これらの結果得られた主要な成績は次の通りである。

1. O₂、CO混合ガスを30分間吸収させて、COHbを飽和状態にもっていった後純O₂吸入にきりかえた場合COHb濃度の減少はPFC乳剤注射によって対照よりも著しかった。即ちPFC乳剤はそのO₂運搬能のためにCOHbからのCO解離速度を増加させることが立証された。

2. 同様の混合ガス吸入実験で、対照実験では全例が2時間以内に死亡したのに対して、PFC乳剤注射では50%が24時間以上生存し、PFC乳剤はCO中毒に際して生存期間を著しく延長させることが認められた。

3. 同様の混合ガス吸入に際して対照実験例では血中glucose, lactate, lactate-pyruvate ratio, Aldolase濃度は著しく増加したのに対して、PFC乳剤投与例ではごく僅かな上昇にとどまり、CO中毒の場合にみられる代謝異常の抑制効果も顕著であることが認められた。

4. 対照例で著明にみられた肝細胞組織変化もPFC乳剤投与の場合、軽微であることが確かめられた。

5. 以上の諸成績を総合してCO 3%の混合ガス吸入実験でPFC乳剤の静注は顕著な救命効果を有しているものと考えられた。

本研究はCO中毒についてPFC乳剤の治療効果を検討したものであるが従来確実な治療法を欠いていたCO中毒の治療法に全く新しく重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。