

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
年名優美	主査 教授 河野 公一 副査 教授 勝 健一 副査 教授 芝山 雄老 副査 教授 清水 章 副査 教授 清金 公裕
主論文題名 (1)Hepatic injury and gluconeogenesis after subcutaneous injection of monochloroacetic acid in rats (2)Acute dose- and time-dependent toxicity of monochloroacetic acid after subcutaneous injection in rats ((1)モノクロル酢酸皮下注射後ラットの肝傷害と糖新生 (2)ラットを用いたモノクロル酢酸皮下注射後急性毒性の濃度依存性と時間依存性)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>モノクロル酢酸(MCA)は、種々の有機物質の合成や除草剤、染料の原料となり、産業界で広く取り扱われている。MCAが多用されるに伴って、産業現場でのMCAによる化学熱傷の死亡事故例が数多く報告されている。MCAによる化学熱傷は特徴的な臨床経過をもつ。曝露してから数時間は臨床症状に異常を認めず、突然、中枢神経症状や心臓循環系の障害などの重篤な全身症状が現れ、急速に悪化して死に至る。しかし、この特異な臨床経過や死亡原因については明らかにされていない。そこで、ラットを用いてMCAの標的臓器や死亡原因について究明した。さらにMCAの濃度変化による生体への影響と時間経過による毒性発現の推移を検討した。</p> <p>《方法》</p> <p>①18時間絶食10週齢SD雄性ラットを2群に分け、MCA溶液(24h-LD₉₀:162mg/kg)および生食(コントロール)をそれぞれ右大腿部に皮下注射した。予備実験で、皮下注射2時間後まではコントロール群とMCA投与群の間に臨床症状の差は認められず、その後MCA投与群のみ全身症状が悪化して死亡した。この臨床経過は、実際起こった曝露事故の臨床経過と酷似していた。よって、臨床的に急性悪化する前の注射2時間後を採血時間と定めて血液を採取し、以下の項目について血清中の生化学的マーカーを測定した。測定項目:AST, m-AST, ALT, BUN, Cr, glucose, lactate, pyruvate, citrate, LDH, LDH isozyme, ALP, ALP isozyme, Na, K, Ca, Cl, aldolase, amylase</p> <p>②さらに、MCAの濃度変化による生体への影響と時間経過による毒性発現の推移を検討した。18時間絶食10週齢SD雄性ラットを4群に分け、24h-LD₉₀:162mg/kg、24h-LD₇₀:135mg/kg、24h-LD₅₀:108mg/kg、および生食(コントロール)をそれぞれ右大腿部に皮下注射した。右頸動脈にカテーテルを留置し、注射1時間後、1時間30分後、2時間後に血液を採取して①と同様、血清中の生化学的マーカーを測定した。</p> <p>《結果》</p> <p>①コントロール群に比べ、AST値およびALT値は1.5倍に上昇し、m-AST値は2倍に上昇した。</p>	

BUN 値と Cr 値は有意な上昇を認め、glucose 濃度は有意な低下を認めた。lactate 濃度はコントロール群に比べて6倍上昇し、pyruvate 濃度は13倍上昇した。LDH 値は有意な上昇を認めたが、LDH isozyme 分画に変動はなかった。ALP 値、ALP isozyme 分画、citrate 値、Na 濃度、Cl 濃度、aldolase 値、amylase 値は有意な変化を認めなかった。K 濃度および Ca 濃度は有意な低下を認めたが、どちらも正常範囲内の変化であった。

②AST 値、m-AST 値、ALT 値は濃度依存的に増加した。特に m-AST 値は LD₉₀ 群での 2 時間後に著しい上昇を認めた。Glucose 濃度はコントロール群と LD₅₀ 群では 2 時間後まで時間依存的に上昇した。LD₇₀ 群では 1.5 時間後までは低下し、その後 Glucose 濃度は維持された。LD₉₀ 群では 2 時間後まで時間依存的に低下した。BUN 値と Cr 値は濃度依存的、時間依存的に増加した。lactate 濃度および pyruvate 濃度は濃度依存的に増加した。特に、LD₉₀ 群では 2 時間後に著しい上昇を認めた。

《 考察 》

MCA の大量曝露により軽度の肝障害と腎機能低下を認めた。しかし、m-AST 値の上昇により、MCA は肝細胞ミトコンドリアに選択的な傷害を与えていることが明らかとなった。このミトコンドリアの傷害によって糖新生は低下し、血糖低下や高乳酸血症が引き起こされたと考えられた。また、腎臓はミトコンドリアが豊富に存在する臓器であり、腎ミトコンドリアも肝ミトコンドリアと同様に、MCA によって傷害を受けているものと考えられた。さらに、MCA の濃度変化による生体への影響と時間経過による毒性発現の推移を調べた実験では、MCA は濃度による段階的な傷害でなく、大量曝露で肝細胞ミトコンドリアに傷害を与えることがわかった。また、MCA は体内に入ると血管を経由して 5 分で肝臓に到達すると報告されているが、肝細胞ミトコンドリアの傷害とこれによる血糖低下や高乳酸血症は 1.5 時間を経てから現れた。これは、過去に起きた MCA 皮膚曝露事故における臨床上的急性悪化の一因と考えられる。この研究によって、臨床症状が現れる前から血糖低下や高乳酸血症が潜在的に存在し、これらが引き金となって全身症状が急速に悪化し、死亡すると考えられた。多くの死亡例が報告されているにもかかわらず効果的な解毒法が確立されていない今日、この研究結果は、血糖低下や乳酸アシドーシスの補正という早期の対症療法が今のところ有効な治療法になる可能性を示唆している。また、曝露直後の血中 MCA 濃度の測定や m-AST 値の経時的変化をモニタリングすることにより、臨床症状の急性悪化を予測することが可能であると思われた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	年 名 優 美
論文審査担当者		主 査 教授 河 野 公 一 副 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 清 水 章 副 査 教授 清 金 公 裕	
主論文題名 (1)Hepatic injury and gluconeogenesis after subcutaneous injection of monochloroacetic acid in rats (2)Acute dose- and time-dependent toxicity of monochloroacetic acid after subcutaneous injection in rats ((1)モノクロル酢酸皮下注射後ラットの肝傷害と糖新生 (2)ラットを用いたモノクロル酢酸皮下注射後急性毒性の濃度依存性と時間依存性)			
論 文 審 査 結 果 の 要 旨			
<p>モノクロル酢酸(MCA)による皮膚曝露事故は、産業現場で数多く報告されており、産業界から適切な応急処置や治療法の早急なる確立が求められている。本研究は、ラットを用いてMCAの曝露量の変化や時間経過によって急性期に生体内へ及ぼす影響や死因について検討したものである。その結果、申請者は以下のような結論を得ている。</p> <p>(1)MCA 大量曝露により、肝臓・腎臓が障害されていた。特にm-AST 値の上昇から肝細胞ミトコンドリアが傷害され、この障害によって急性期に血糖低下、高乳酸血症が引き起こされていた。</p> <p>(2)MCA は濃度により段階的に肝細胞ミトコンドリアに傷害を与えるのではなく、大量曝露で傷害を与えた。</p> <p>(3)肝細胞ミトコンドリアは MCA の大量曝露を受けてから 1.5 時間を経て、急激に傷害を受け、それに伴って血糖低下、高乳酸血症が引き起こされていた。</p> <p>申請者は、これらの事実から MCA 大量曝露による急性悪化は低血糖と高乳酸血症が密接に関係していることを明らかにした。</p> <p>本研究は、MCA 曝露後の急性悪化の予測や治療法を確立する上で重要な知見を提供しており、産業医学上、その意義は極めて高いと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			
(主論文公表誌)			
(1) Environmental Health and Preventive Medicine 9(2): 58-62, 2004			
(2) Bulletin of the Osaka Medical College 50(1): in print			