

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
清水宏泰	主査 教授 河野 公一 副査 教授 花房 俊昭 副査 教授 清水 章 副査 教授 林 秀行 副査 教授 鈴木 廣一
主論文題名 Therapeutic Effects of Glucose Infusion on Monochloroacetic Acid Exposure in Rats (モノクロ酢酸曝露ラットに対するグルコース静注の治療効果)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》 モノクロ酢酸(以下 MCA)は医薬品、農薬、界面活性剤などの合成において重要な原料として広く使用されているが、産業現場において MCA 曝露による取り扱い作業員の死亡事故が報告されている。現在 MCA 曝露に対する有効な治療方法は確立していない。申請者らはこれまで MCA により低血糖及び乳酸アシドーシスが引き起こされることを見だし、この MCA による糖新生の阻害が致死的原因であると推測した。本研究では MCA 曝露ラットに対しグルコースを持続静注し、乳酸アシドーシスや低血糖などの変化を経時的に観察することにより適切な治療方法の評価を行った。</p> <p>《方法》 ①MCA 曝露モデルとしてモノクロ酢酸ナトリウム(SMCA)を水に溶解し皮下注射した。ラットは 10 週齢の SD 雄性ラットを用いて 14 時間の絶食後使用した。SMCA の致死用量(Lethal dose 以下 LD)を明らかにするため、36 匹のラット(一群 6 匹)を用い 40、50、60、70、80、90mg/kg の SMCA を皮下投与し 14 日後における生存率をプロビット解析し致死用量曲線を求め、LD99 を決定した。 ②ラット鎖骨上静脈にカニューレを挿入し LD99 の SMCA を皮下投与した。同時に生理食塩水(コントロール)、5%グルコース、又は 10%グルコース溶液を各群 21 匹のラットに 2ml/hour で 10 時間の持続静注を行った。一時間毎に尻尾より血液を穿刺にて採取しラクテートプロ(アークレイ社)にて血中乳酸を、デキスターII(バイエル社)にて血糖を測定した。血中乳酸値、血糖値は一時間の前後値を用いて有意差検定を行った。死亡率を 10 時間、1 日後、14 日後で観察し Kaplan-Mayer 法により生存曲線を求めた。</p> <p>《結果》 ①致死用量曲線より LD99 は 78mg/kg であることが判明した。この実験では LD99 を 80mg/kg としてこの量を用いた。 ②コントロール群では MCA 曝露によりすべてのラットは 14 日後死亡していた。5%グルコースを投与した群では 10 時間後の生存率は 57%であったが、14 日後には 14%になった。10%グルコースを投与した群では 10 時間後 79%生存しており、14 日後も変化はなく生存していた。</p>	

③コントロール群では SMCA 投与後に血糖値が低下したが、グルコースを投与した群では低下しなかった。血中乳酸値は全ての群で上昇したが、グルコース投与群では上昇の程度はコントロール群に比し有意に軽度であった。

《 考察 》

MCA 曝露ラットは低血糖及び乳酸アシドーシスを引き起こし、その程度は致死的であると考えられたが、グルコースを投与することにより、MCA 曝露ラットの生存率を上昇させることを明らかにした。更に血糖と血中乳酸の値を解析したところ負の相関が認められたことより MCA による低血糖、乳酸アシドーシスの防止は投与するグルコース濃度に依存し、さらにグルコースの大量投与が有効な治療法であると示唆された。

産業現場における MCA 曝露事故において、早期にグルコース静注を行うことにより MCA による低血糖、乳酸アシドーシスを回避でき、死亡率も減少できると考えられる。この場合、血糖を正常に保つのみでなく、積極的に高血糖にすることが生存率の上昇に重要であることが示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	清水宏泰
論文審査担当者		主 査 教授 河 野 公 一 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 清 水 章 副 査 教授 林 秀 行 副 査 教授 鈴 木 廣 一	
主論文題名			
Therapeutic Effects of Glucose Infusion on Monochloroacetic Acid Exposure in Rats (モノクロロ酢酸曝露ラットに対するグルコース静注の治療効果)			
論文審査結果の要旨			
<p>モノクロロ酢酸(以下 MCA)は医薬品、農薬、界面活性剤などの合成において重要な原料として広く使用されているが、産業現場において MCA 曝露による取り扱い作業員の死亡事故が報告されている。現在 MCA 曝露に対する有効な治療方法は確立していない。申請者は研究により、MCA が低血糖及び乳酸アシドーシスを引き起こすことを見だし、曝露事故における有効な治療方法の検討をおこなっている。MCA 曝露ラットに対しグルコースを持続静注することにより乳酸アシドーシスや低血糖などの変化を観察し、その結果以下のように結論している。</p> <p>MCA 曝露ラットはグルコースを投与することにより、その生存率が上昇することを明らかにした。また血糖と血中乳酸の値を解析したところ負の相関を認め、MCA による低血糖、乳酸アシドーシスの防止は投与するグルコース濃度に依存していると結論している。</p> <p>以上より、申請者は産業現場における MCA 曝露事故において、すみやかにグルコース静注を行うことにより MCA による低血糖、乳酸アシドーシスを回避でき、死亡率も減少できるとしている。この場合、血糖を正常に保つのみでなく、積極的に高血糖を維持することが生存率の上昇に重要であると示唆している。</p> <p>本研究は MCA 曝露者の致死的原因を推測し、それに対して有効な治療法を提示したものであり、その意義は極めて高いと考えられる。</p> <p>以上より、本論文は本学学位規程第3条第2項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> <p>(主論文公表誌) Toxicology and Industrial Health 18: 389-395, 2002</p>			