

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤原美智子	主査 教授 河野 公一
	副査 教授 林 秀行
	副査 教授 花房 俊昭
	副査 教授 古谷 榮助
	副査 教授 田窪 孝行
主論文題名 Combination of Octreotide and Oral Glucose Maintains the Blood Glucose Level and Improves Survival Rate in Rats after Monochloroacetic Acid Exposure (経口グルコース投与によるモノクロロ酢酸中毒の実験的治療法：オクトレオチド併用が血糖値維持と生存率改善に与える効果について)	
学位論文内容の要旨	
《目的》 モノクロロ酢酸(MCA)は有機合成反応に不可欠な化学物質として広い産業用途を持つが、生体では解糖系ならびに糖新生酵素の GAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)を不活化することで、重篤な低血糖を起し、極めて高い致死毒性を示す。そのため MCA の職業性曝露による死亡事故や中毒症例が多く報告されている。これまで、MCA 中毒の有効な治療法として曝露後早期の高濃度グルコース持続静注が報告され、高血糖維持・乳酸アシドーシス防止による解毒効果が確認されている。しかし、MCA 中毒の治療にグルコースを用いる場合は、インスリン分泌による血糖低下の影響を考慮しなければならず、より効果的に高血糖を維持する治療法の検討が必要となっている。 今回、検討対象としたオクトレオチドはインスリン分泌抑制効果を持つソマトスタチンの類似化合物で、臨床的にインスリン産生膵腫瘍に合併する低血糖の治療薬として用いられている。これまで、経口グルコース投与とオクトレオチドの皮下注射による血糖上昇効果が動物実験で確認されており、オクトレオチドの皮下注射が MCA 曝露の早期治療に応用できると考えられる。 本研究では、MCA 曝露ラットを経口グルコース投与によって治療する場合にオクトレオチドの皮下注射併用を試み、オクトレオチドの皮下注射が血糖値、乳酸値及び生存率に与える影響を評価した。	
《方法》 10 週齢の SD 雄性ラット 60 匹を各群 20 匹の 3 群に分け、LD <sub>99</sub> のモノクロロ酢酸ナトリウム溶液を皮下投与することで MCA 曝露とした。コントロール群(経口グルコース投与およびオクトレオチド皮下注射ともになしの群)は MCA 曝露後 60 分より右頸静脈に挿入したカニューレから 10%グルコース溶液を 2ml/h で 10 時間、持続静注した。Group A(経口グルコース投与のみの群)は MCA 曝露直後に 2g/kg 経口グルコース投与を行い、コントロール群と同様にグルコース静注を行った。Group B(経口グルコース投与およびオクトレオチド皮下注射の群)は MCA 曝露直後に 2g/kg 経口グルコース投与と 30µg/kg オクトレオチドの皮下注射を行い、コントロール群と同様にグルコース静注を行った。各群ともグルコース静注開始時(MCA 曝露後 60 分)から、1 時間毎に採血を行いラクテートプロ(アークレイ社製)で血中乳酸を、デキスター II (バイエル社製)で血糖を測定した。生存率は 14 日後に有意差検定を行い評価した。	

## 《結果》

Group B の生存率は 0.9 とコントロール群の 0.35 と比較して有意に改善した。Group A は 0.5 とコントロール群と比較して改善したが有意差は認めなかった。

MCA 曝露後 60 分における血糖値は、Group B が 188 mg/dl でコントロール群の 93 mg/dl と比較して約 2 倍に上昇した。Group A も 144 mg/dl とコントロール群と比較して上昇した。

血中乳酸値は、コントロール群でグルコース静注開始より 7、8 時間後、Group A で 1、2 時間後、Group B ではグルコース静注開始時に上昇を認めた。3 群間で有意差を認めたものの、乳酸値の上昇は乳酸アシドーシスの域には達しないレベルでの変動であった。

## 《考察》

これまでの研究によれば、MCA による低血糖は曝露後約 2 時間から始まることが示された。そのため本研究では全ての群に対して MCA 曝露後 60 分より、低血糖予防を目的としたグルコース静注を行った。そのため、いずれの実験群でも観察中に低血糖は発生していない。血糖値は、コントロール群の MCA 曝露後 60 分で 93mg/dl と 3 群の測定値中で最も低かった。また生存率もコントロール群が 0.35 と最低であった。経口グルコース投与のみでオクトレオチド皮下注射を行なわなかった Group A の血糖値は、MCA 曝露後 60 分で 144 mg/dl とコントロール群と比較して上昇したものの、生存率は 0.5 で顕著な改善は認められなかった。このことから経口グルコースの投与単独では MCA 曝露に対して十分な治療効果を得られないことがわかった。一方、Group B の結果が示すようにオクトレオチドを併用すれば経口グルコース投与による血糖上昇効果は増強され、MCA 曝露後 60 分の血糖値を 200 mg/dl にまで上昇させ、かつその後の高血糖維持が可能となると考えられた。血中乳酸値は 3 群間で有意差を認めたものの乳酸アシドーシスの領域には達しない範囲での変動であり、全群に対して曝露後 60 分より行ったグルコース静注が観察中の血中乳酸値上昇を抑制したと思われた。

MCA 中毒の治療では、曝露後早期における低血糖予防が特に重要とされている。今回の実験により、オクトレオチドの皮下注射は MCA 曝露後早期の経口グルコース投与による血糖上昇作用を増強させるとともに、その後の高血糖維持にも効果があり、生存率を改善させることが判明した。

産業現場で MCA 曝露事故が発生した場合に、現場で緊急的にグルコース投与を行なうことを想定すると、静注投与よりも経口投与の方が手技的に容易で実用的と考えられる。またオクトレオチドの皮下注射も比較的簡便な投与方法である。本研究から MCA を取り扱っている産業現場ではこれらの薬剤を常備し、MCA 曝露事故発生時の初期治療法として両薬剤の組み合わせを応用すれば救命の可能性を高めることができると示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	藤原美智子
論文審査担当者		主査 教授 河野 公一	
		副査 教授 林 秀行	
		副査 教授 花房 俊昭	
		副査 教授 古谷 榮助	
		副査 教授 田窪 孝行	
主論文題名			
Combination of Octreotide and Oral Glucose Maintains the Blood Glucose Level and Improves Survival Rate in Rats after Monochloroacetic Acid Exposure (経口グルコース投与によるモノクロ酢酸中毒の実験的治療法：オクトレオチド併用が血糖値維持と生存率改善に与える効果について)			
論文審査結果の要旨			
<p>モノクロ酢酸(MCA)は有機合成反応に不可欠な化学物質として広い産業用途を持つが、生体への影響として、重篤な低血糖を起こし、極めて高い致死毒性を示す。このため MCA の職業性曝露による死亡事故や中毒症例が多く報告されており、適切な応急処置や治療法の確立が求められている。これまで、MCA 中毒の有力な治療法として曝露後早期の高濃度グルコース持続静注が報告され、高血糖維持・乳酸アシドーシス防止による解毒効果が確認されている。</p> <p>本研究では、MCA 曝露ラットの経口グルコース投与による治療でオクトレオチドの皮下注射併用を試み、血糖値、乳酸値及び生存率に与える影響を評価した。その結果、経口グルコースの投与単独は MCA 曝露に対して十分な治療効果を発揮できないが、オクトレオチドの皮下注射を併用すれば MCA 曝露後早期の経口グルコース投与による血糖上昇作用を増強させるとともに、高血糖維持にも効果があり、生存率を改善させることが判明した。</p> <p>産業現場で MCA 曝露事故が発生した場合の緊急グルコース投与方法では静注投与よりも経口投与の方が手技的に容易で実用的である。またオクトレオチドの皮下注射も比較的簡便な投与方法である。よって申請者は、本研究から MCA を取り扱っている産業現場では、曝露事故に備えてグルコースとオクトレオチドを常備し、初期治療法として経口グルコース投与とオクトレオチド皮下注射の組み合わせを実践すれば救命の可能性を高められると提言している。</p> <p>本研究は、MCA 中毒の治療法を確立する上で重要な知見を提供しており、意義が高いと考えられる。</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> <p>(主論文公表誌) Bulletin of the Osaka Medical College 53(3): 169-173, 2007</p>			