

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
新保有佳里	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 清金 公裕
主論文題名 Effect of Time Between Monochloroacetate Exposure and Glucose Infusion in “Golden Hour” (モノクロロ酢酸曝露後超早期におけるグルコース静注治療が生存率に与える影響について)	
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、生体では解糖系酵素の GAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)を不活化することで、特に心臓、中枢神経、筋肉などエネルギー需要の高い臓器および組織を障害し、重篤な低血糖と乳酸アシドーシスを起こし、極めて高い致死毒性を示す。そのため MCA の職業性曝露では、体表面積の 10% に満たない化学熱傷(皮膚曝露)においても死亡事故に至る症例が多く報告されている。 MCA 曝露に対する特異的な解毒治療薬としてはこれまでエタノール、ジクロロ酢酸塩、グリセロールなどが報告されているが、より一般的で効果の大きい治療法の検討が課題となっている。これまでの我々の研究から MCA 曝露後早期の高濃度グルコース持続静注は高血糖維持・乳酸アシドーシス防止といった解毒効果を発揮することが確認されている。化学物質曝露に対する一般的な緊急対処方法として、曝露直後の汚染衣類の除去と局所水洗がほぼ全ての化学物質で推奨されており、曝露後早期の対応が予後に大きく影響することはよく知られている。 本研究では、MCA 曝露の治療により効果的なグルコース投与方法を検討するために、MCA 曝露ラットに対して曝露後1時間以内の超早期に高濃度グルコース持続静注を開始することで治療し、曝露から開始時間の間隔がその後の血糖値、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、体重 300g、30 匹を各群 10 匹の 3 群に分け、LD99 のモノクロロ酢酸ナトリウム溶液を皮下投与し MCA に曝露させた。Group A は MCA 曝露後 0 分(曝露と同時)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/hour で 10 時間、持続静注した。Group B は MCA 曝露後 15 分からグルコース静注を行った。Group C は MCA 曝露後 30 分からグルコース静注を行った。各群とも MCA 曝露後から、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□(バイエル社製)で血糖を測定した。生存率は 14 日間の観察で評価した。Group A と比較した場合の血中乳酸および血糖の差の検定は Mann-Whitney test、生存率の差の検定は X ² test で行い p<0.05 を有意とした。	

《結果》

生存率は Group A が 90%、Group B が 68%、Group C が 52% で Group A と Group C の間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。血糖値の変動は Group A と比較し Group B および Group C で有意差を認める場合もあったが、100-200mg/dl の範囲でほぼ同様の変動経過を示し、グルコース静注 1 時間以降は 130-200 mg/dl の範囲で安定した。

血中乳酸値は、グルコース静注開始 3 時間後を除いて Group A よりも Group B および Group C が常に高値を示した。つまり 3 群はグルコース静注開始にほぼ同様の血中乳酸値上昇経過を辿り 3 時間後に最初のピーク値 3mM に達したものの、その後の変動は 2.0-4.0mM と幅があったものの Group B および Group C が常に Group A を上回っていた。

《考察》

今回の実験で投与した MCA 量は LD99 なので、グルコース投与を行わなかった場合の生存率は 1% と考えられる。そのため実験結果から得られた生存率 (Group A の 90%、Group B の 68%、Group C の 52%) はいずれも MCA 曝露後 1 時間以内の超早期に高濃度グルコース持続静注を行えば著明な生存率改善効果が得られることを示している。

また、Group A と Group C の間に有意差 ($p < 0.05$) を認めたことにより、MCA 曝露からグルコース静注を開始するまでの経過時間が生存率に影響し、投与開始が 15 分後から 30 分後に遅れることで治療効果が有意に低下すると判明した。

血糖値は 3 群でほぼ同様の変動経過を示したが、血中乳酸値は Group A よりも Group B および Group C で高値を示す傾向が見られた。そのため MCA 曝露からグルコース静注を開始するまでの経過時間は血糖値の低下よりも血中乳酸値の上昇に強く影響すると考えられた。また Group A よりも Group B および Group C で生存率が低くなったことはグルコース静注の開始遅延により血中乳酸値上昇を予防できなかったことが関係していると思われた。

MCA の体内への吸収・拡散は容易かつ迅速であるとされている。皮膚曝露では 95% 以上が 15 分以内に吸収され 4 時間後に組織中で最高濃度に達すると報告されている。今回の実験では曝露 2-3 時間後に血中乳酸値が最初のピーク値に達しており、投与した MCA の体内での迅速な拡散を反映した結果になっていると考えられる。

近年の産業現場で普及している化学物質安全性データシート (MSDS) は化学物質を安全に取り扱うために必要な情報を記載した文書で応急措置、曝露防止及び人に対する保護措置、有害性情報も含まれている。MSDS では MCA を含むほとんどの化学物質で曝露の緊急対処方法として、曝露の遷延を防ぐため汚染衣類の除去と局所水洗を推奨しているが、これは一般的な方法で MCA に特異的な措置ではない。また MCA 曝露の予防に保護具の適正使用や作業方法の改善など作業管理、作業環境管理の徹底が必要なことも他の化学物質と共通している。一部の MSDS ではジクロロ酢酸塩を MCA 中毒の解毒薬として紹介しているが、その特殊性から一般普及するには多くの課題がある。

これまでの我々の研究に加えて、今回の実験結果から明らかとなったように、MCA 曝露後超早期の高濃度グルコース持続静注は動物実験での生存率を著明に改善し臨床的な治療法として応用できることが判明した。グルコース静注は臨床的に容易で安価な治療法であり MCA 中毒の治療方法としては利用しやすいと思われる。ただしその効果は投与開始が 15 分から 30 分に遅れることで有意に低下することも判明した。臨床的な応急処置に利用する場合には、MCA 曝露後超早期のできるだけ早い時間からグルコース静注を開始することが生存率改善に不可欠の要因であると結論できる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	新 保 有 佳 里
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 清 金 公 裕	
主論文題名 Effect of Time Between Monochloroacetate Exposure and Glucose Infusion in “Golden Hour” (モノクロ酢酸曝露後超早期におけるグルコース静注治療が生存率に与える影響について)			
論文審査結果の要旨			
<p>モノクロ酢酸(MCA)は体表面積の 10%に満たない化学熱傷(皮膚曝露)でも低血糖・乳酸アシドーシスによる高い致死毒性を示す化学物質である。これまでの研究から MCA 曝露後早期の高濃度グルコース持続静注が高血糖維持・乳酸アシドーシス防止に有効と確認されている。</p> <p>申請者らは、より効果的なグルコース投与方法を検討するために、LD99 量の MCA 曝露ラットに対して曝露後1時間以内の超早期(0 分後[同時投与]、15 分後、30 分後)に高濃度グルコース持続静注を開始し、曝露からグルコース投与開始の間隔がその後の血糖値、乳酸値及び生存率に与える影響を評価した。</p> <p>その結果、生存率は 0 分後[同時投与]では 90%、15 分後では 68%、30 分後では 52%で、投与開始が 30 分後に遅れると同時投与と比較して有意に低下することを確認した。血糖値は 3 群で同様の変動経過を示したが、血中乳酸値は投与開始が 15 分後から 30 分後に遅れると高値を示すことを確認した。生存率の低下はグルコース静注の開始遅延による血中乳酸値上昇が関係していると考えられた。これまでの研究と今回の実験結果から、申請者らは MCA 曝露後超早期の高濃度グルコース持続静注が生存率を著明に改善すると考えた。ただし、その効果は投与開始が 15 分から 30 分に遅れることで有意に低下するため、臨床的な応急処置に利用する場合には、MCA 曝露後超早期のできるだけ早い時間から開始することが重要であると結論した。</p> <p>本研究は、MCA 曝露後の応急処置や治療法を確立する上で重要な知見を提供しており、新たな治療法につながるものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 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 54(2): 2008, in press</p>			