

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09444

研究課題名(和文) 一酸化炭素(CO)中毒に対する新しい治療法としての光照射

研究課題名(英文) Light irradiation as a new treatment for carbon monoxide poisoning -- An experimental study --

研究代表者

平 泰彦 (Taira, Yasuhiko)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：00154724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)： 早稲田大学との共同研究課題である、血液循環シミュレーションモデルを使った研究は、COVID-19パンデミックの影響で一時中断を余儀なくされている。そのため自施設で実施可能な研究テーマとして次の2つを挙げ、実験を行った。

照射光の波長：Hbが吸収し易い波長のレーザー光を照射すると、HbCOからCOが離れやすいことが分かった。
光照射の方法：熱の発生を抑えるために、連続と断続(パルス)照射とを比較した。発光に要するための電力が大きいと発生する熱も大で、熱により血液は固まりやすい。同じ電力なら2つの照射方法の間でCOの解離率に差はない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における一酸化炭素(CO)中毒による死亡は年間2,000人で、潜在的患者数は50,000人に達すると言われている。現在、CO中毒の治療法は高濃度酸素(O₂)投与と限られた施設での高圧酸素療法のみである(全国に40か所のみ)。一酸化炭素が付いたヘモグロビン(CO-Hb)へ光を照射すれば、COがHbから離れやすくなることは証明されている。この原理をCO中毒治療として利用できれば、多くのCO患者を救うことができ、社会的にも大きく貢献することができる。

研究成果の概要(英文)： . Our joint research project with Waseda University, using a blood circulation simulation model, has been suspended due to the COVID19 pandemic.

. Irradiation light wavelength: Carbon monoxide (CO) dissociation is high when irradiated with light having a high absorbance of hemoglobin. . Comparison between continuous irradiation and pulse irradiation: In order to suppress blood coagulation due to the generated heat, continuous irradiation and pulse irradiation were compared. If the irradiation was performed with the same electric power, there was no difference in the amount of blood coagulation between the two irradiation methods, and there was no difference in the CO dissociation rate.

研究分野：集中治療、外傷、重症病態/胸部外科

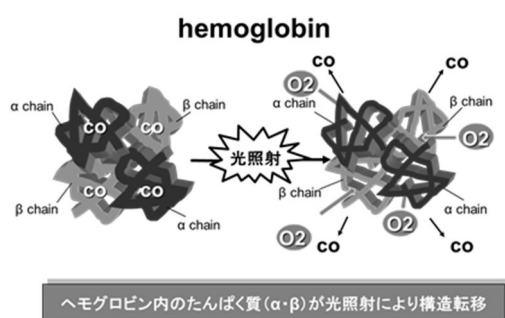
キーワード：一酸化炭素中毒 CO-Hb 光照射 CO解離

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素 (CO) 中毒は本邦における中毒死亡の 60% を占め、年間 4,000 人と報告され、潜在的 CO 中毒傷病者は 50,000 人に達すると報告されており、また晩期に高度の神経学的後遺障害も残す重篤な病態である。

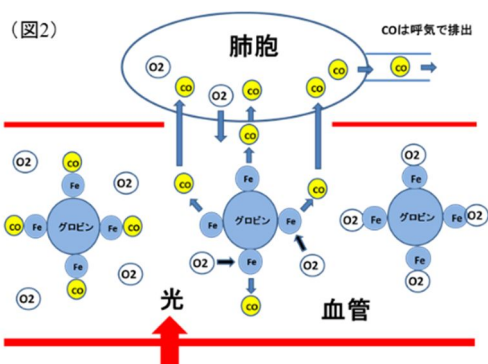
現在実施される治療は CO の吸入の防止、平圧下高濃度酸素吸入 (100% 高濃度 O₂ 吸入) と純酸素高圧酸素療法 (hyperbaric oxygenation、以下 HBO) であるが、その治療効果は未だ満足できるものではない。HBO (2 種 HBO) を実施できる施設は全国に 50 か所と限られており、いつでもどこでも、また多数の CO 中毒患者への対応は不可能である。

そこで一酸化炭素ヘモグロビン (CO-Hb) への可視光照射が Hb から CO の解離を促進する原理を CO 中毒治療として臨床応用し、CO 中毒治療として従来の高濃度酸素治療と併用することを提案する。これにより CO 中毒の治療効果が飛躍的に向上することが期待できる。



ヘモグロビン (Hb) は 2 種類のたんぱく質と 4 つの Fe (鉄) で構成される。正常では 4 つの Fe に酸素 O₂ が結合して (O₂Hb) 体の隅々まで O₂ を運搬する。一酸化炭素 (CO) 中毒では、4 つの Fe に O₂ のかわりに CO が結合するので (COHb)、身体は酸素不足となる。なぜなら、CO は O₂ より 250 倍も Hb と結合しやすいからである。

COHb に光を照射すると、たんぱく質が構造転移をおこして、CO が離れる。



血管内を流れる血液には COHb が含まれ、また Hb と結合できない O₂ が血液内に溶けている。この状態の血液に光を照射すると、CO は Hb から離れて、溶けている O₂ が Hb と結合させる。ただし、CO の Hb への結合し易さは O₂ の 250 倍も強いので、離れた CO を直ちに血管外へ排出せねばならない。CO の排出部位は肺胞と気道系を通り鼻や口から体外へ排出されるので、光を照射する部位は肺の中、もしくは近くが理想的である。

2. 研究の目的

光を照射する方法として次の 2 つがある。(1) 身体の外からの光照射：体表から光を照射することにより COHb から CO が離れることができれば、身体にとって侵襲もなく、容易な方法であり、理想的である。ただし、体表から照らした光が身体の中の血管や血液に到達するか？ が大きな問題である。(2) 血管内光カテーテルなどを用いて、身体の中かで光を血液に照射する方法である。侵襲的な処置が必要であるが、より血液の近くから、直接に光を照射することができる。上記 (1) と (2) について、臨床的に応用可能な方法を検討する。

これに加えて、光照射による CO 解離について、原理的な課題として、(3) COHb から CO 解離効率の高い光の波長を同定する。(4) 光照射により発生する熱を極力抑える照射方法を検討する。

3. 研究の方法

3-(1) 体表からの光照射方法について

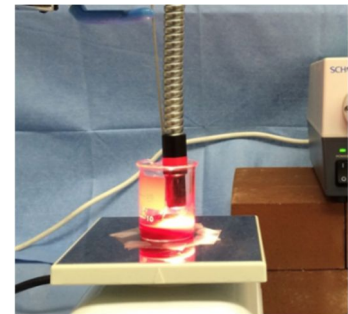
ヒト胸郭の皮膚および皮下組織が最も薄い部分でその長さを、CT画像から計測した。最も薄い部位でも平均約20mmの厚さであった。約20mm厚のラム肉を通して光の透過性を計測したが2%であり、体表からの照射は現段階では困難と判断した。

3-(2)

体内での照射として血管外と血管内からの照射を想定

3-(2)-

CO化したヒト血液をビーカー内へ入れ(非循環系)、血液外と内(光ファイバーを血液に浸漬する)から照射し、各種条件でのCO解離を測定した。



3-(2)-

3-(2)-

早稲田大学との共同研究である。生体類似の拍動をもつ人工的な血液循環シミュレーションモデルであり、先のビーカー内の非循環血液より生体に近い条件に近づける。動脈圧、静脈圧、拍動数、1回拍出量など種々の因子の設定が可能である。この回路にCO化したヒト血液を充填して循環させ、レーザー光を外部から、または循環系の内部から光を照射して、各種の条件のもと、CO解離率を測定する。このシミュレーションモデルの最大の利点は、実験動物を使うことを抑えられ、厳密な実験条件の設定が可能なことである。



3-(2)-

4. 研究成果

次に述べる結果はいずれも先に述べた 3-(2)- ビーカー内にCO化したヒト血液を入れた非循環血液での実験結果である。

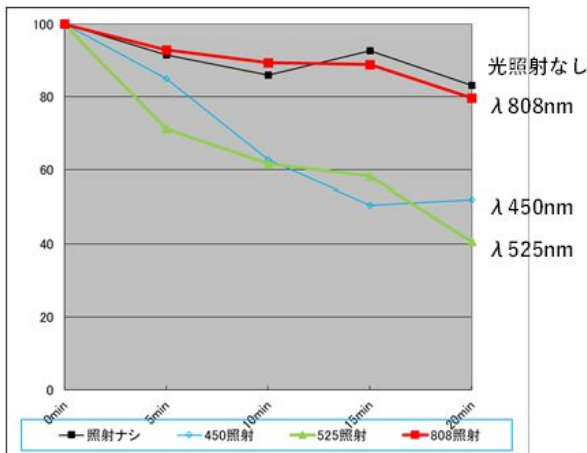
4-(1)-

照射レーザー光の波長によるCO解離率の違い

従来、理論的には670nm近辺の光照射がCO解離の効率が良いといわれている。しかし、我々の実験結果は450nmおよび505nmの群は、808nmと比べ、CO解離率が高いことを示した。これは図の右側のHbの吸光度曲線を参照すると、Hb、またはCOHbの吸光度が高い波長帯の光照射でCO解離効率が高いことを示している。すなわち照射光のエネルギーのHbへの吸収率がCO解離率と関連することを示唆する。670nmレーザー光が入手できた際には、比較検討する予定である。

4-(1)-

レーザー照射光の波長λによるCO解離率の違い



CO-HbからCOの解離率
λ 450, λ 525nm > λ 808nm

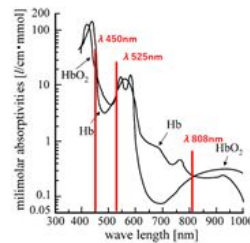


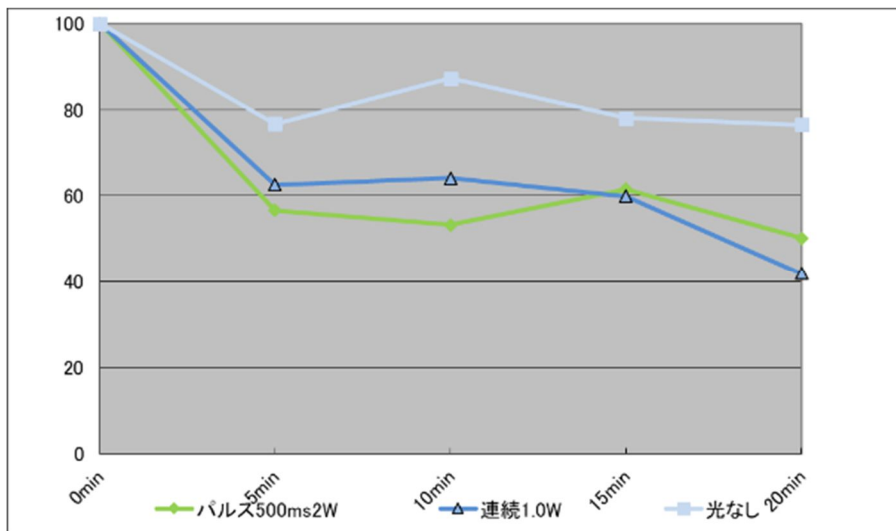
図1 酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの吸光特性
Fig. 1 Absorbance spectra of oxygenated and deoxygenated hemoglobin.

O2-Hb光吸収ピーク 414nm
CO-Hb光吸収ピーク 419nm

4-(1)- 、発光するための電力が1.0W以上となると、CO解離は促進される。電力1.0W、波長450nmのレーザー照射は照射なしと比べ、CO解離率が高い。そして連続照射(青)とパルス照射(2.0W x 0.5 sec = 1.0W, 緑)ではファイバーに付着する血液凝固の量に差はなく、またCO解離率にも差はない。

4-(1)-

レーザー光の波長450nm、電力1.0W、における連続照射、パルス(2W x 0.5sec)照射、と光照射無し のCO解離率の結果



3-(2)- 血液循環シミュレーションモデルによる研究は早稲田大学との共同研究である。現在COVID-19パンデミックのため、中断している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田北無門, 鹿志村剛, 田中拓, 森澤健一郎, 下澤信彦, 藤谷茂樹, 平泰彦
2. 発表標題 一酸化炭素結合ヘモグロビンに対する光照射の検討
3. 学会等名 第34回日本救命医療学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平泰彦, 岩崎清隆, 鹿志村剛, 森澤健一郎, 田北無門, 北野夕佳, 清水美羽, 増田迪次, 藤谷茂樹
2. 発表標題 一酸化炭素 (CO) 中毒治療の研究における生体血液循環シミュレーションモデルの応用
3. 学会等名 第49回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤谷 茂樹 (Fujitani Shigeki) (50465457)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 (32713)	
研究分担者	鹿志村 剛 (Kashimura Takeshi) (10788590)	聖マリアンナ医科大学・医学部・講師 (32713)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉田 徹 (Yoshida Toru) (70265601)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 (32713)	
研究分担者	森澤 健一郎 (Morisawa Kenichiro) (60410130)	聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授 (32713)	
研究分担者	内藤 貴基 (Naito Takaki) (30814628)	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教 (32713)	
研究分担者	北野 夕佳 (Kitano Yuka) (90621392)	聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授 (32713)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------