

令和元年6月17日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08879

研究課題名(和文) 加圧・減圧下の薬物動態に関する研究：ダイビング中の血中薬物濃度の変化をとらえる

研究課題名(英文) Pharmacokinetics under SQUBA diving

研究代表者

井濱 容子 (Ihama, Yko)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：80347137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ダイビングでは加圧・減圧に伴う圧負荷が加わり様々な減圧障害が生じる。加圧・減圧の物理的負荷や血管内気泡が薬物の薬物動態に影響を与えるか否かを明らかにするために、加圧・減圧負荷に伴うエタノールの体内動態の変化について検討した。生後8-10週齢のBALB/cマウスに2 g/kgのエタノールを腹腔内投与し、加圧・減圧装置を用いて最大で+5気圧を負荷した。実験A(加圧の影響のみ評価)と実験B(加圧・減圧の影響を評価)を行ったが、いずれもエタノールの体内動態に明らかな変化は指摘できなかった。その理由としてマウスが減圧障害を起こしにくいこと、四肢の比率が小さく体循環への影響が小さいこと等が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スキューバダイビングは手軽なマリッジとなり、幅広い年齢層に実施されている。一方、初心者の高齢者ダイバーはダイビング死亡事故のハイリスク群であり、その原因を明らかにすることがダイビング関連の死亡事故を減らすために必須である。

本研究では、加圧・減圧が薬物動態に与える影響を明らかにするための基礎研究として、エタノールの代謝について検討した。今回の研究では加圧・減圧負荷でエタノール代謝に明らかな変化は認められなかったが、今回の結果を基礎的データとして、より作用機序の長い薬物を使用し、長時間の繰り返し潜水による影響を評価するという今後の研究の方向性が得られたことは本研究の成果である。

研究成果の概要(英文)：The decompression sickness is caused by compression and decompression in scuba diving. To evaluate the influence that physical pressure and bubble give to the pharmacokinetics, we examined the metabolism of ethanol under compression and decompression. We used BALB/c mice (8-10w) injected 2-g ethanol/kg i.p. We performed two type examinations, examination-A evaluates an influence of only compression and examination-B evaluates an influence of both compression and decompression. The results revealed that a metabolism of ethanol significantly has no effect by compression and decompression. There are reasons as follow; mouse has biologically a high tolerance for decompression, and small and short extremities of mouse might be hard to be affected by decompression than human.

研究分野：法医学

キーワード：減圧症 スキューバダイビング 薬物動態 死亡事故 高齢者

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

これまでの研究で、ダイビング死亡ではシニアダイバーがハイリスクであり、ダイビング中に既存疾患が悪化あるいは発症することによって死亡事故に繋がるパターンが多いことを報告している [Yoko Ihama, et al. Scuba-diving related deaths in Okinawa, Japan, from 1982 to 2007. Legal Med 10, 119-24, 2008]。シニアダイバーの既存疾患が海中で悪化する原因とひとつとして、潜水に伴う加圧・減圧負荷の影響によって内服中の薬剤の薬物動態が変化し、薬理作用の変化が生じる可能性を考えている。加圧・減圧負荷の影響によって内服中の薬剤、特に不整脈や高血圧、糖尿病に関連する薬剤の効果が潜水中に減弱あるいは増強した場合には、ダイバーに意識障害を惹起するなど水中のダイバーにとっては致命的な状況を引き起こす可能性がある。加圧・減圧負荷による薬物動態の影響を評価することによって、ダイビング中の死亡事故の一部について内服薬の薬理作用の変化によって説明できないかと考えた。

2. 研究の目的

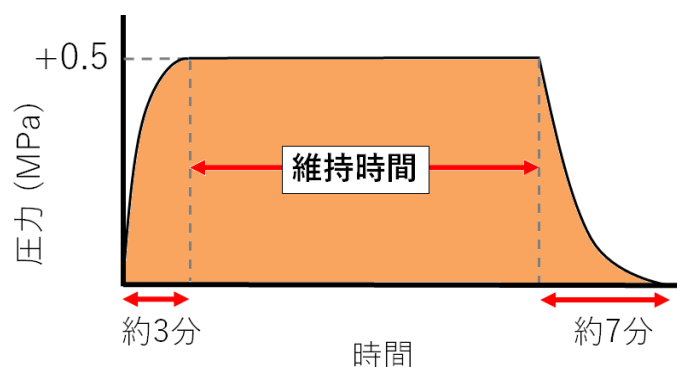
スキューバダイビング関連死亡は高齢者に多く、ダイビング中に既存疾患が悪化・発症して事故につながるパターンが多いことが報告されている [Yoko Ihama, et al. Scuba-diving related deaths in Okinawa, Japan, from 1982 to 2007. Legal Med 10, 119-24, 2008]。その要因の1つとして潜水に伴う加圧・減圧負荷によって内服薬の薬物動態が変化し、影響を及ぼすとする仮説を立てた。しかし加圧・減圧負荷による薬物動態の変化を報告したものはない。今回我々は、分析方法が確立し少量の検体からも容易に分析可能なエタノール (EtOH) を用いて、血中濃度がどのように変化するかを明らかにする。

3. 研究の方法

ダイビングの状況を再現する加圧・減圧負荷実験モデルを使用して薬物の体内動態を明らかにすることであり、本実験では分析条件が確立され、かつ少量の検体で分析が可能であるエタノールについてその代謝変化を評価することとした。

生後 8-10 週齢の BALB/c マウスに、100 mg/ml EtOH-生理食塩水を体重当たり EtOH 2 g/kg となるように腹腔内投与した。

加圧負荷による変化(実験 A)と、加圧・減圧による変化(実験 B)を調べるため、下記に示す方法で採血し、血中 EtOH 濃度を測定した。加圧・減圧操作は写真の装置を用い、最大で +5 気圧 (約 50 m 潜水時の水圧に相当) とした。なお、本研究は横浜市立大学動物実験委員会の審査と承認を得ている (承認番号 F-A-17-054)。



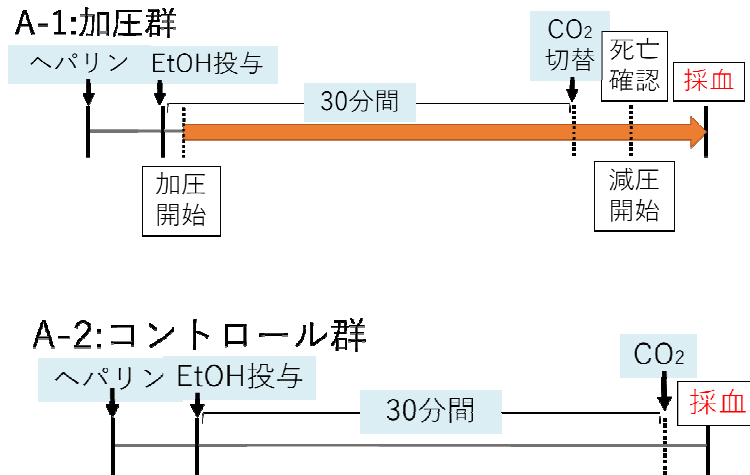
実験 A 加圧負荷による変化

A-1:EtOH 投与後直ちに加圧し、投与後 30 分の時点で加圧状態のまま二酸化炭素によって安楽死させた。死亡確認後速やかに減圧し、心臓血を採取した(n=5)。

A-2:EtOH 投与後大気圧で経過観察し、投与後 30 分の時点で二酸化炭素によって安楽死させ、心臓血を採取した(n=5)。

A-1:EtOH 投与後直ちに加圧し、投与後 30 分の時点で加圧状態のまま二酸化炭素で安楽死させた。死亡確認後速やかに減圧し、心臓血を採取した(n=5)。

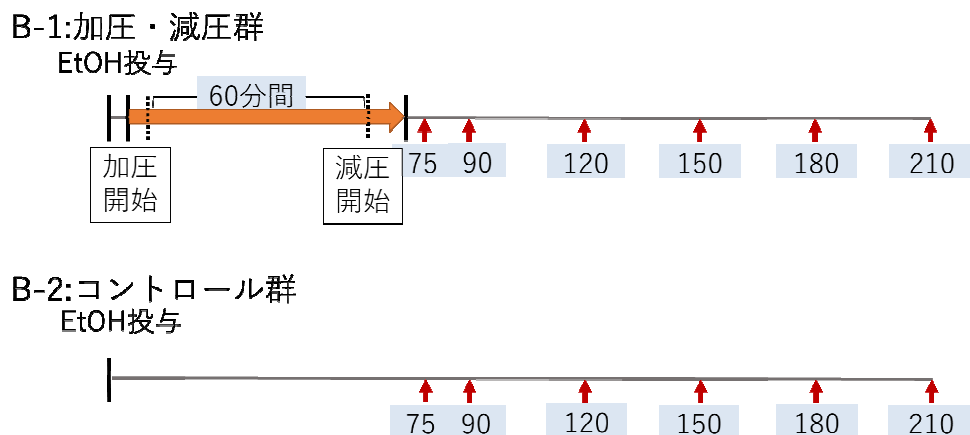
A-2:EtOH 投与後大気圧で経過観察し、投与後 30 分の時点で二酸化炭素によって安楽死させ、心臓血を採取した(n=5)。



実験 B 加圧・減圧 両者の負荷による変化

B-1:EtOH 投与後直ちに加圧を開始し、60 分間加圧を維持して減圧した。投与後 75、90、120、150、180、210 分時点で約 20 μ L ずつ尾静脈より採血し、重量補正した(n=5)。

B-2: EtOH 投与後大気圧中で経過観察し、B-1 群と同様に約 20 μ L ずつ尾静脈より採血し、重量補正した(n=5)。

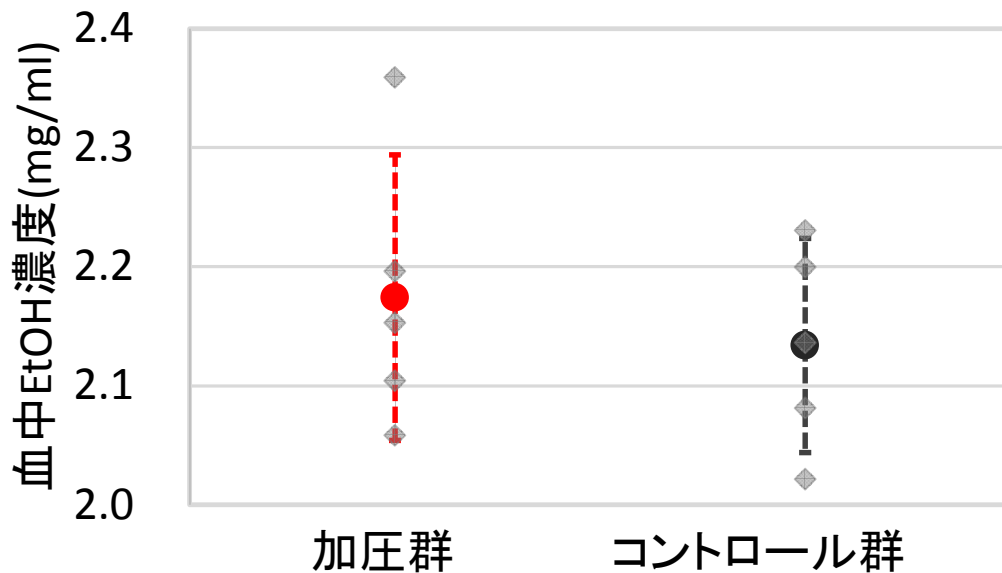


4. 研究成果

実験 A

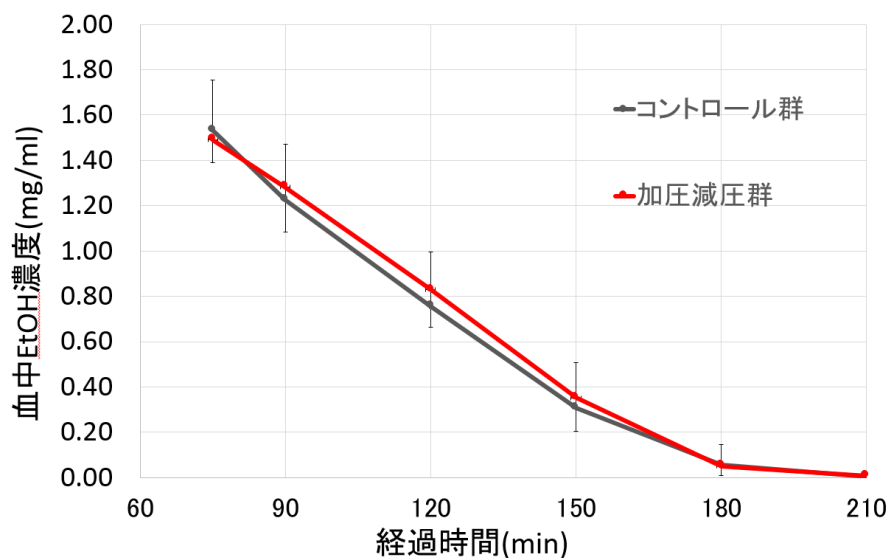
血中 EtOH 濃度は、加圧群 : 2.17 ± 0.12 mg/ml、コントロール群 : 2.13 ± 0.09 mg/ml であった。

各群間において $p=0.56$ であり、加圧による影響は認められなかった。



実験 B

各群間において、加圧・減圧負荷による影響は認められなかった。



ダイビングでは、潜水に伴って水圧による負荷が人体に加わり、急激に浮上した場合に様々な減圧障害が引き起こされる。今回、我々は加圧・減圧負荷に伴って、以下のようにエタノールの体内動態が変化するという仮説を立てた。

①加圧による末梢組織や血管の圧迫で分布容積の減少、中心静脈灌流の上昇をきたし、エタノ

ールの代謝速度が変化する。

②加圧・減圧負荷で体内の溶存窒素が気化し、その気泡によるガス塞栓がエタノール代謝に影響する。

これらを検証するため実験 A、B を行ったが、同条件下で加圧負荷、加圧・減圧負荷によってエタノールの体内動態に明らかな影響は認められなかった。

その理由として

- ・加圧時間が短く、十分な負荷ではなかった
- ・マウスは、手足の占める割合がヒトと比較して小さく、体循環への影響が小さいという可能性が考えられた。

本研究ではエタノールを腹腔内投与しており、経口投与した場合に異なる血中濃度推移を示す可能性がある。投与方法や十分な負荷等を検討し、今後実験を行う必要がある。

また本研究では血中エタノール濃度を中心に検討を行ったが、マウスの行動実験は行っていない。実際のダイビング中には血中濃度だけでなく、判断能力や行動能力も死因に関与するため、そのような実験も今後必要になると考える。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕（計 1 件）

1. 解良仁美、福家千昭、臼元洋介、仲里伸、那須亜矢子、向井萌、佐藤若菜、井濱容子「加圧・減圧負荷に伴うエタノールの体内動態の変化に関する研究」 第 103 次日本法医学会学術全国集会 2019.6.13-14 仙台

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：福家 千昭

ローマ字氏名：Fuke Chiaki

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8 桁）：60173374

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。