

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590752

研究課題名（和文）二酸化炭素中毒での循環不全に関する研究－基礎的検討を踏まえて－

研究課題名（英文）The study of circulatory dysfunction caused by an acute carbon dioxide poisoning on the basis of the former basic study

研究代表者

田中 敏子 (TANAKA TOSHIKO)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：80141745

研究成果の概要（和文）：二酸化炭素中毒での循環不全と呼吸障害との関連について動物を用いて検討した。心室性不整脈は呼吸停止に伴って生じることが明らかとなり、急性二酸化炭素中毒では心室性不整脈ではなく呼吸抑制が主体となると考えられた。さらに、循環あるいは呼吸機能に影響する種々の薬物を投与し、急性二酸化炭素中毒の病態の機序を検討した。

研究成果の概要（英文）：The relationship between cardiac failure and respiratory disorder was examined during carbon dioxide (CO₂) exposure in the experimental animals. Respiratory pause seemed to lead the cardiac ventricular arrhythmias and take a major role in the death of CO₂ poisoning. The relevant drugs to cardiac failure or respiratory dysfunction were also examined in this model in order to elucidate the pathophysiologic mechanism of acute CO₂ poisoning.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：二酸化炭素中毒，房室ブロック，不整脈，呼吸抑制，カルシウム拮抗剤，5-リボキシングナーゼ阻害剤，SSRI，

1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素中毒は、さまざまな状況下で発生するが、二酸化炭素中毒を解剖所見から証

明することは難しい。また酸素欠乏による窒息も死因として競合することから、死因の判定に苦慮することもしばしばである。研究代

表者らは、これまで二酸化炭素中毒の病態を生理学・生化学および病理組織学的に検討し、二酸化炭素そのものが諸臓器の虚血性変化をもたらすこと、またいくつかの阻害剤が循環不全の進行を弱める可能性を明らかにした。

一酸化炭素中毒や心筋虚血の際の水素イオンの上昇はカルシウムの筋小胞体への輸送を障害して虚血を進展させ、過酸化物質を介して心筋障害をもたらすことが報告されている。一方、二酸化炭素中毒においてはこれらの作用は十分に検討されていない。二酸化炭素によって生じる呼吸障害と循環不全との関連も明確とは言い難い。

2. 研究の目的

二酸化炭素中毒での心筋の不整脈出現などの循環不全の機序をさらに検討するために、呼吸障害と循環不全との関連を調べ、細胞内カルシウムや過酸化物質の阻害剤などを用いてそれらの役割を明らかにすることを試みた。

3. 研究の方法

(1) 不整脈出現と呼吸停止との関連

マウスに麻酔薬を投与し、自発呼吸下で容量約 0.5Lの透明曝露チャンバー内に入れた。二酸化炭素 (CO₂) の曝露は、0~40%のCO₂に大気と同じ 21%に固定した酸素 (O₂) を加え窒素で調整した混合ガス (以下高濃度CO₂ガスという) をチャンバー内に毎分 2.5L送気した。排気中のO₂およびCO₂濃度をガス測定器でモニターしながらガス濃度を調整した。マウスの四肢に電極をつけ、四肢誘導心電図を断続的に記録した。曝露前よりポリグラフに心電図II誘導、心電図より算出される心拍数、空気動圧センサーでとらえた呼吸運動、呼吸運動から算出される呼吸数を連続記録した。ポ

リグラフの記録は高濃度CO₂ガス曝露によって心停止および呼吸停止が確認されるまで、死亡が確認されない場合は 24 時間後まで行った。ポリグラフの記録から心停止時間と呼吸停止時間を決定した。

(2) 薬剤の検討

前記(1)と同様の方法によるが、実験動物としてラットを用い、容量 2Lのチャンバー内に入れ、毎分 4Lの高濃度CO₂ガスに曝露した。ポリグラフ上には前出の心電図、心拍数、呼吸運動、呼吸数のほかに動脈内に挿入したカニューレからの動脈圧を記録した。各薬剤を投与したのち高濃度CO₂ガスを曝露し、曝露 3 時間後に動脈血を採取した。生理食塩液を投与したのち高濃度CO₂ガスに曝露した群を対照群とし、薬剤を投与した群の結果と比較した。

(3) 血液の測定

採取した動脈血のガス分圧および pH などを血液ガス測定装置で測定した。さらに血清を分取し臓器障害を反映する各指標および電解質を測定した。

4. 研究成果

(1) 不整脈出現と呼吸不全との関連

図 1 に曝露したCO₂濃度と心停止時間を示す。24 時間以内に死亡を確認できなかった動物は図中に 26 時間としてプロットした。CO₂ 15%以内では曝露 24 時間以内の死亡を確認できなかった。CO₂ 30%では心停止時間は 3 時間以内であった。心電図の異常はCO₂ 15%以下では認め難かった。CO₂ 20%以上ではまず房室ブロックなどの不整脈の出現が認められ、迷走神経の亢進を契機として生じたものと推測された。その後、心室性不整脈へ移行し心停止に至った。

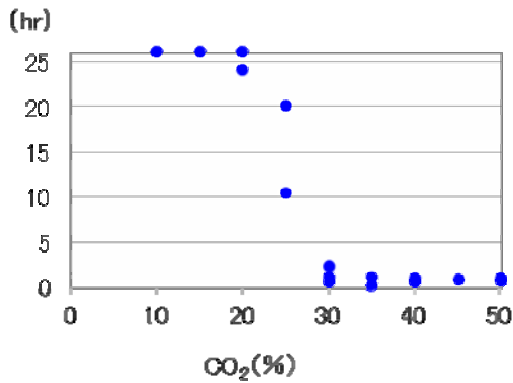


図1 CO₂濃度と心停止時間

呼吸数はCO₂ 20%以下では促進されたが、30%以上では抑制されて呼吸停止に至った。呼吸停止までの時間はCO₂濃度に応じて短縮した。呼吸停止から心停止までの時間はCO₂ 25%で平均10分、CO₂ 40%で平均30分とCO₂濃度に応じて延長した。一方、房室ブロックの出現は呼吸停止前後のみに認められ、房室ブロックの出現開始と呼吸停止の時間差は±3分以内であった (Fig. 2)。したがって、この不整脈は呼吸抑制によって引き起こされたものと推測された。

なお、CO₂を含まない低酸素ガス（酸素濃度12.6%）の暴露では、呼吸促進と徐脈化が生じ、今回のCO₂中毒の病態とは全く異なる

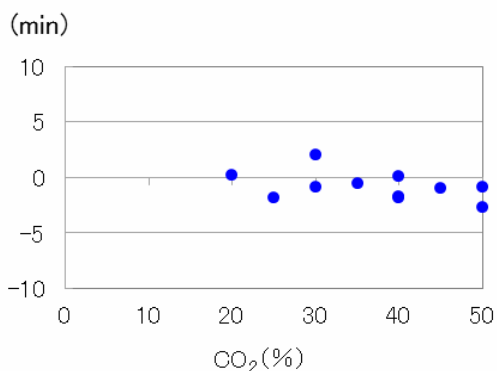


図2 呼吸停止と房室ブロック出現の時間差

ことをすでに研究代表者らは報告している (2007年度-2008年度, 基盤研究 (C) 課題番号 19590685)。

以上より、今回のモデルでのCO₂中毒死は不整脈出現ではなく呼吸抑制が主体となることが推測された。

(2) 各薬剤の作用についての検討

① カルシウム拮抗剤

L型カルシウムチャンネルのN部位に結合し、血管拡張・降圧作用が強く心筋への作用がほとんどないジヒドロピリジン系のニカルジピンを用いた。CO₂曝露後の血清CK-MBを心筋虚血の指標とし、血清LDH3を肺障害の指標として測定した。

ニカルジピン投与後に血圧は減少したが、高濃度CO₂ガス曝露によって対照群と同様の血圧上昇・呼吸抑制を生じ、血清CK-MBおよびLDH3も対照群と有意な差は認められず、不整脈出現や血液ガスならびに呼吸数も有意な差は認められなかった。

本モデルでのL型カルシウムチャンネルのN部位の関与は明らかとはならなかった。

② 過酸化脂質合成阻害剤

5-lipoxygenaseの阻害剤であるDiethyl carbamazepineを用いた。DEC投与群では、対照群と同様の高濃度CO₂ガスによる血圧上昇・呼吸抑制などを認めた。血清CK-MBおよびLDH3、不整脈出現や血液ガスならびに呼吸数も対照群と有意な差は認められなかった。したがって、この病態モデルでの5-lipoxygenaseの阻害剤の関与は明らかとはならなかった。

③ セロトニントランスポーター阻害剤

前記(1)で呼吸抑制に伴って不整脈が出現することを確認したが、呼吸反応に関与する

経路として縫線核を中心としたセロトニン (5-HT) 経路などが近年報告されている。そこで 5-HT の再取り込みを行うトランスポーターの阻害剤 (SSRI) であるフルボキサミンを前投与した。フルボキサミンにより 5-HT 受容体の 5-HT 量は増加すると考えられる。フルボキサミン投与によって高濃度 CO₂ ガスによる呼吸数の減少および動脈血酸素飽和度の減少は有意に抑えられた。

したがって、この二酸化炭素中毒モデルの呼吸抑制に、セロトニンが影響する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 田中敏子, 笠井謙多郎, 佐藤寛晃, 田中宜幸, 二酸化炭素中毒での呼吸および心機能の関与についての検討, 第 94 次日本法医学会総会, 平成 22 年 6 月 25 日, タワーホール船堀, 東京
- ② 田中敏子, 笠井謙多郎, 佐藤寛晃, 田中宜幸, 二酸化炭素中毒での各種阻害剤の作用についての検討, 第 95 次日本法医学会総会 平成 23 年 6 月 17 日, コラッセふくしま, 福島

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 敏子 (TANAKA TOSHIKO)
産業医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80141745

(2) 研究分担者

北 敏郎 (KITA TOSHIRO)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 19590685
(H21)