

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 1 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462764

研究課題名(和文) 一酸化炭素中毒超急性期・急性期における予後予測法の確立と病態メカニズムの解明

研究課題名(英文) Establishment of predictive methods for clinical prognoses at ultra-acute and acute phases after carbon monoxide poisoning

研究代表者

別府 高明 (Beppu, Takaaki)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：70275543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：フリーラジカルによる酸化ストレス上昇の程度および抗酸化能の低下の程度を一酸化炭素(carbon monoxide, CO)中毒直後に測定することにより、その後の大脳白質障害の予見が可能であろうという仮説を立てた。結果、酸化ストレスの上昇かつ抗酸化能の低下を来している症例では、大脳白質障害が強く発生することがわかった。もう一つの研究として、CO中毒直後にフリーラジカル消去剤を投与した症例と非投与の症例を比較したところ、前者は後者より大脳白質障害の程度が軽度であった。

以上から、臨床的にフリーラジカルはCO暴露から大脳損傷に至る過程のメディエーターとなっていることが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that measurements of the extent of oxidative stress and anti-oxidative potential should be able to predict cerebral white matter damages after carbon monoxide (CO) poisoning. As a result, patients who showed more increase of oxidative stress as well as more decrease of anti-oxidative stress suffered severer brain damages afterward. As the another research, we compared chronic symptoms between patients treated with and without free-radical scavenger immediately after CO poisoning. Consequently, patients who were treated with free-radical scavenger tended to show milder symptoms than the other patient group.

These results suggested that internal free-radicals after CO poisoning plays a role of the mediators during the process from CO exposure and brain damage.

研究分野：脳神経外科・救急医学

キーワード：一酸化炭素中毒 酸化ストレス free-radicals 大脳白質障害 慢性神経症状

## 1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素(carbon monoxide, CO)中毒は、我が国において、人口比にすると最多の災害疾病である。CO中毒の臨床上的の問題点は、中毒発生直後の臨床症状や血液データでは、その後の慢性期神経障害の発生予測や発生した場合の症状の程度について予測ができないことにある。

COに暴露されると一過性の低酸素状態を経て、再酸素化の状態となる。その際に、酸素によるフリーラジカル( $\cdot O_2$ ,  $\cdot OH$ など)が体内で発生する。動物実験において、CO中毒後の体内フリーラジカルによる酸化ストレスは、大脳白質の脂質過酸化を惹起し、それに続く自己免疫反応による大脳白質神経線維の脱髄が慢性期神経障害の原因とされている。

そこで我々は、CO中毒直後の採血で得られた末梢静脈血中の酸化ストレスとそれに対抗する抗酸化能を客観的に評価し、慢性期の神経障害の発生・重症度の予測に結びつく、と仮説した。

一方、CO中毒による酸化ストレスが発生させるフリーラジカルが慢性期大脳白質障害の原因の一つと仮定した場合、フリーラジカル消去剤によって慢性期大脳白質障害を予防できる可能性がある。CO中毒は大脳基底核の淡蒼球に虚血性梗塞を起こす。現在、フリーラジカル消去剤は脳梗塞治療薬として日常臨床で使用されている。大脳基底核に新規虚血性梗塞を伴ったCO中毒症例にフリーラジカル消去剤を実際に投与し効果を明らかにすることは、フリーラジカルCO中毒による大脳白質障害の原因であることを支持することとなる。

## 2. 研究の目的

CO中毒直後の末梢静脈血中の酸化ストレスと抗酸化能が、慢性期の神経障害の発生・重症度と関係しているかを明らかにする。さらに、フリーラジカル消去剤による効果を観察し、CO中毒の予後にフリーラジカルが関与していることを明らかにする。

## 3. 研究の方法

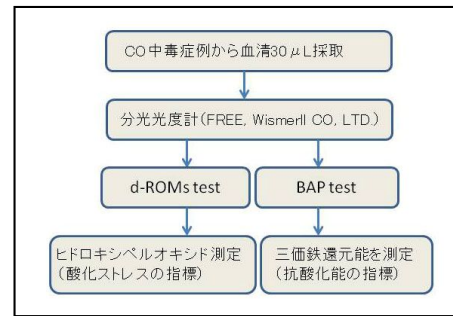
### 対象症例

明らかなCO暴露の現病歴を有し、動脈血中CO濃度が1.0%以上でCO中毒急性症状を有する40症例を対象とした。各症例の慢性期におけるmini-mental status test (MMSE)を神経障害の定量値とした。

### 酸化ストレス・抗酸化能の定量

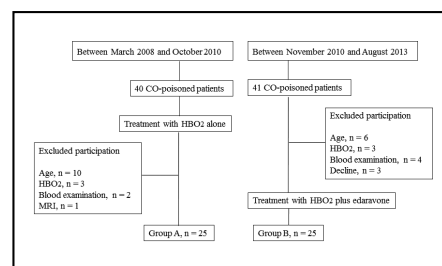
当施設搬送直後に診療目的で採血された末梢血の残余血から血清を分離。定量法はTsuchiyaらの方法に準じ[Tsuchiya M, et al. Anesthesia&Analgesia107: 1946-52, 2008]、酸化

ストレスは、血清中ヒドロキシペルオキシド(R-OOH)を分光光度計(FREE, Wismerll CO, LTD., Tokyo, Japan)を用いてd-Roms(derivatives of reactive oxygen metabolites) testによって定量測定した(正常域250~300U, CARR)。抗酸化能は、血清三価鉄還元能をBAP(biological antioxidant power) testにより分光光度的に定量測定した(正常域2200~4000  $\mu M$ )。両測定値の比として、BAP/d-Roms ratioを算出した。最後に、症例のMMSE値とBAP/d-Roms ratioの相関を検討した。



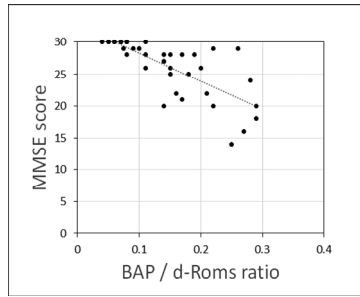
### フリーラジカル消去剤投与による効果

当施設に搬送となったCO中毒症例で、搬送直後のMRI(T2/FLIAR画像)で基底核に高信号を示す症例に対して、フリーラジカル消去剤(edaravone)を投与し、非投与の症例と予後を比較した。historical control studyとして、投与群は2010-2013年の4年間で25症例を蓄積し、非投与群は2008-2010年の3年間の症例から、投与群と登録基準の合致する25例を抽出した。それぞれの症例の慢性期症状をMMSEとmodified Rankin scaleで評価し、両群を比較した。



## 4. 研究成果

BAP/d-Roms ratioとMMSEの間で、弱い負の相関(係数-0.76,  $p < 0.01$ )を認めた(下図)。酸化ストレスの上昇かつ抗酸化能の低下を来している症例では、大脳白質障害が強く発生することがわかった。



また、CO中毒直後にフリーラジカル消去剤を投与した症例と非投与の症例を比較したところ、前者は後者より大脳白質障害の程度が軽度であった。臨床的にフリーラジカルはCO暴露から大脳損傷に至る過程のメディエーターとなっていることが強く示唆された。

#### 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 9 件)

1. Beppu T, Sasaki T, Sato Y, Terasaki K. High-uptake areas on 18F-FRP170 PET image necessarily include proliferating areas in glioblastoma: A superimposed image study combining 18F-FRP170 PET with 11C-methionine PET. *Adv Mol Imaging* 2017, 7, 1-11 DOI: 10.4236/ami.2017.71001
2. Beppu T, Terasaki T, Sasaki T, Sato Y, Tomabechi K, Kato K, Sasaki M, Ogasawara K: MRI and <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine PET differentiate bevacizumab true-responders after initiating therapy for recurrent glioblastoma. *Clin Nucl Med* 2016;41:852-7 PMID:27648703
3. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T. Relation between brain temperature and white matter damage in subacute carbon monoxide poisoning. *Sci Rep*. 2016 Nov 7;6:36523. doi: 10.1038/srep36523
4. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Murakami T, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T. Brain temperature measured by (1)H-magnetic resonance spectroscopy in acute and subacute carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 2016;58:27-32

5. Onodera M, Fujino Y, Kikuchi S, Sato M, Mori K, Beppu T, Inoue Y. Utility of the Measurement of Carboxyhemoglobin Level at the Site of Acute Carbon Monoxide Poisoning in Rural Areas. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:6192369. doi:10.1155/2016/6192369

6. Beppu T, Sasaki T, Terasaki K, Saura H, Mitsuura H, Ogasawara K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: High-uptake areas on positron emission tomography with the hypoxic radiotracer 18F-FRP170 in glioblastomas include regions retaining proliferative activity under hypoxia. *Ann Nucl Med*. 2015; 29:336-41. doi: 10.1007/s12149-015-0951-0.

7. Mori K, Beppu T, Fujisawa Y, Onodera M, Ogasawara K, Sasaki M, Ehara S, Sakai A, Endo S. Effect of free radical scavenger, edaravone, for patients with carbon monoxide poisoning. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 139: 56-61. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.09.003

8. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Mitsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with <sup>18</sup>F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. *Mol Imag Biol* 2014;16:127-35

9. Beppu T: The role of MR imaging in assessing brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 625-31, 2014 doi: 10.3174/ajnr.A3489.

[学会発表](計 11 件)

1. 別府高明、寺崎一典、佐々木敏秋、他：再発膠芽腫に対する bevacizumab/weekly temozolomide(BEV/wTMZ)における治療早期の画像効果判定 第73回日本脳神経外科総会 2014.10.9-10.11 東京
2. 別府高明 減圧症の鑑別疾患 (招聘口演)第49回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会; 11.8.2014; 鹿児島
3. 別府高明、佐々木敏秋、寺崎一典、他 再発膠芽腫に対する bevacizumab/weekly temozolomide(BEV/wTMZ)における治療

早期の画像効果判定 第 32 回日本脳腫瘍学会、2014.12.1 千葉

4. Beppu T. Frequency of pseudo-response on MRI at the early during bevacizumab treatment for recurrent glioblastoma. 38th ESNR Annual Meeting, Naples, Italy17/09/2015 –20/09/2015
5. 別府高明、佐々木敏秋、寺崎一典、他 再発膠芽腫に対する bevacizumab 治療における MRI の見かけ効果の検討 第 74 回日本脳神経外科総会 2015.10.16 札幌
6. 別府高明 岩手医科大学の HBO 運営と卒前教育 2015.11.13 (招聘口演)第 50 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会 群馬
7. 別府高明 他 再発膠芽腫に対する bevacizumab 治療における MRI の見かけ効果の検討 第 33 回日本脳腫瘍学会学術集会 2015.12.7 京都
8. Beppu T, Sasaki T, Sato Y, Ogasawara K. Assessment of Therapeutic Response during Bevacizumab Therapy in Glioblastoma using <sup>11</sup>C-methionine PET. The 5<sup>th</sup> Russian-Japanese Neurosurgical Symposium (RJNS2016) 23th/Jun/2016 Kazan, Russia
9. Beppu T, Sasaki T, Sato Y, Terasaki K, Ogasawara K. Positron emission tomography with <sup>11</sup>C-methyl-l-methionine supplements magnetic resonance imaging for assessment of response after initiating bevacizumab in recurrent glioblastoma. The 13<sup>th</sup> Asian Society for Neuro-Oncology (ASNO) Meeting. 13th/Sep/2016 Sydney, Australia
10. 別府高明、他 : bevacizumab 投与早期における腫瘍血管内 LAT-1 発現の低下 第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会 2016.12.5 甲府
11. 別府高明 一酸化炭素中毒の病態と予後推測 第 137 回岩手医学会秋季総会特別講演 2016.11.27 岩手県医師会館盛岡

〔図書〕(計 2 件)

1. 合志清隆、別府高明 : 一酸化炭素中毒 神経症候群 新領域別症候群シリーズ No30、別冊日本臨床、大阪、pp671-674
2. 別府高明 : 線維形成性乳児星細胞腫・神経節膠腫 神経症候群 III-その他の神経

疾患を含めて一新領域別症候群シリーズ No28 「第 2 版」日本臨床別冊 pp117-120

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

別府 高明 (Takaaki Beppu)  
岩手医科大学・医学部・高気圧環境医学科・教授  
研究者番号 : 70275543

### (2)研究分担者

藤原 俊朗 (Shunrou Fujiwara)  
岩手医科大学・医学部・脳神経外科・助教  
研究者番号 : 60405842