一酸化炭素の作用機序に関する研究（第1報）

低濃度一酸化炭素吸入後の CO-Hb 飽和度の変化 および血糖値変化について

Studies on the Mode of Action of Carbon Monoxide

1st Report : Changes of Percentage Saturation of Carboxyhemoglobin and of
Blood Sugar Levels during Inhalation of Carbon Monoxide

千葉大学医学部衛生学教室

平野 英男・井上 雄元・田波潤一郎

Hideo Hirano, Yugen Inoue, and Junichi o Tanami

Department of Hygiene, School of Medicine, Chiba University, Chiba

The purpose of this study was to reveal the physiological effects on rabbits, and inhaled air containing small amounts of CO. This was especially noted on the changes of the percent of saturation of carboxy hemaglobin and blood sugar levels.

The flexible film isolator for rearing germ free animals was applied to make a chamber to flow constantly the desired concentration of CO throughout these experiments.

The experimental results were summarized as follows:

1) The peak of percentage of saturation of carboxyhemoglobin was observed after inhalation of CO in the concentration of 100ppm. for about 30 to 60 minutes, and its value was decreased gradually in half after 3 hours in spite of the same situation under which the animals breathed. In spite of administration of Epinephrine in order to check the influence with an increased circulatory volume, the value was not decreased under the same CO conditions.

2) The inhalation of CO in the concentration of 100ppm. caused the increase of blood sugar levels in rabbits and the peak of the levels was observed after the inhalation for the mean period of 90 minutes. The continuation of hyperglycemia appeared even after discontinuation of inhalation of CO of 300ppm.

I ま え が き

一酸化炭素（以下COと記す）の毒性について今更言うまでもなく、吸入するCOの濃度と吸入時間によってさまざまな症状を現わす。吸入する空気中のCO濃度が1%を越える時には速やか死を招く極めて毒性の強いガスである。

COの吸入に際し、あらわれる生体の変化については1895年 J. S. Haldene¹⁾ の吸入実験の記載以来幾多の業績が発表されている。

COによる事故は人類が火の使用を覚えて以来あらわれ、現代においてもCOによる不幸な事例は炭鉱爆発

や火災時の中毒あるいは中毒死、その他職業上、家庭生活上の過失あるいは意図的吸入による事故が跡をたない。

高濃度CO吸入による中毒は特異的に中枢神経系を犯す後遺症をもたらす事は知られているが、低濃度COの吸入は反復あるいは慢性吸入の場合を含めて、生体にあたえる影響は明らかにされていない。

吸入されたCOの毒性については、速やかに一酸化炭素ヘモグロビン（以下CO-Hbと記す）を形成する結果、血中酸素容量の減少およびHbと結合したCOはHbよりO₂の解離を阻害するといわれ、それに基づくAnoxiaの成立が注目された。その結果二次的に種々な

反応をもたらすものと考えられていた。そのほか、CO-Hb による作用以外の CO の生体機能にあたる作用についても十分注目し解明されてゆかねばならない点は多々あろう。

急性 CO 中毒以外に、低濃度の CO であっても回復あるいは慢性曝露が精神機能あるいは生理機能にいかなる変化をあたえるかという労働衛生上の問題と共に、自動車排気ガスによる道路周辺の空気汚染の問題を無視するわけにはいかないであろう。

それらの点より、低濃度 CO 吸入が生体にどのような影響をあたえるかを明らかにするため、今回 CO 吸入の一指標として日常測定されている CO-Hb 飽和度の現われ方と血糖値の変化を中心に実験を行なった。本実験で得られた結果について報告する。

II 実験材料ならびに実験方法

II-A 実験動物

実験動物は体重 3.5kg 前後の雄性白色家兎を用いた。動物は購入後 7 日ないし 10 日間動物室内で飼育した後実験に供した。飼料はクレア CR-1 固型飼料を使用し、実験に先だち実験前日の夕刻飼料投与を中止し空腹の状態で実験に用いた。なお本実験には 25 羽の家兎を使用した。

吸入実験は 1 回 2 羽を用い、吸入後再実験を行なう時は 10 日以上の間隔を置き使用した。

また Epinephrine 投与動物の再使用は行なわなかった。

II-B CO 一定濃度環境

本実験に用いた CO 一定濃度環境は無菌動物飼育用の Vinyl Isolator²⁾ を用いた。Isolator の Sterile-rock を動物固定箱をたやすく出し入れ出来るように胴長に改良した。この Vinyl Isolator に一定濃度に希釈した CO を流し一定濃度環境を作り実験に供した。Vinyl Isolator は温度変化の動物にあたる影響を除くため室温 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ に調節した実験室に設置した。

CO は市販の CO ボンベを用い、CO 濃度は北川式検知管を用いて実験中頻回の測定を行なった。

II-C 血中 CO 量ならびに CO-Hb 飽和度

CO 量は微量拡散法を基に、塩化パラジウム (以下 PdCl_2 と記す) 0.1% 溶液を用い、微量拡散器内で検体と PbCl_2 の反応時間を 2 ないし 3 時間と決め³⁾⁴⁾測定を行なった。

血色素定量はシアンメトヘモグロビン法⁵⁾で測定した。次式により CO-Hb 飽和度を求めた。

$$\frac{\text{血液 } 1\text{ml 中の CO 量} \times 100 \times 100}{1.34 \times \text{Hbg/dl}} = \text{CO-Hb 飽和度}$$

測定平均誤差は CO-Hb 100% として 3.3% であった。

II-D 血糖の測定

血糖の測定は血漿を用い Somogyi-Nelson の微量定量法⁵⁾を基に行なった。なお試料は測定誤差を少なくするため、臨床検査法に記載の倍量の 0.4ml を使用した。測定平均誤差範囲は 5% 以内であった。

III 実験成績

III-A 低濃度 CO 吸入時の CO-Hb 飽和度の変化

一定濃度の CO を吸入することにより血球 Hb と結合する CO は増加し、一定時間後に一定濃度に達する。この値は動物の種属差すなわち Hb の CO に対する Affinity の強弱によって異なるが低濃度の CO 吸入によってどのような CO-Hb 値を現わすか 50~70ppm および 100ppm の CO を家兎に吸入せしめた。

CO 吸入開始後経時的に耳静脈より採血し CO-Hb 飽和度を測定した。

50~70ppm では図 1 に示めた如く、吸入より 3.5 時間の経過をみると、吸入開始後 45 分から 90 分に CO-Hb 値は一時高く漸次減少の傾向を示めた。4 例中 1 例を除き平均値で最高 4.3vol% から 3.5 時間後 2.7vol% と低下した。

Fig. 1. Changes of the Percent Saturation of CO-Hb during Inhalation of CO.

100ppm では吸入 30 分から 60 分に至り CO-Hb 飽和度は 5.5vol% から 6.2vol%, 平均 5.8vol% に達するが漸減し、150 分から 210 分に至り 3vol% 前後にはほぼ一定して来る現象が認められた。

この現象が CO と生体のいかなる反応によって現われて来るか明らかでないが、循環血流量の増加をはかったならばどのような CO-Hb 飽和度を示すであろうか

Epinephrine 0.015mg/kg 皮下注射し、注射20分後より100ppm のCOを吸入せしめた。この時にはEpinephrine前処理の対照として無処理の家兎を同時に吸入せしめた。

結果は図2に示した如く吸入開始後30分から60分で最高値に達した。対照とした無処理の家兎と異なり一定濃度のCO-Hb値を持続することが認められた。

Fig. 2. Changes of the Percent Saturation of CO-Hb after Administration of Epinephrine.

この結果から100ppm前後のCO吸入によって現われた現象はCOの肺胞をとりまく毛細血管に対する反応であるか否かは断定出来ないが、肺胞をとりまく毛細循環血流量に何らかの影響をあたえるものであることがうかがえる。

III-B CO吸入による血糖値の変化について

低濃度CO吸入が生体に及ぼす影響を検索中血糖値に対しても影響をあたえることを知りCO一定濃度を、50から70ppm, 100ppm, 200ppmおよび300ppmと定め、CO吸入時間を90分とし、CO吸入停止後60分迄採血し血糖の測定を行なった。

測定成績は表1に示した。CO吸入90分後の値から50から70ppmのCO濃度では表の(B-A)欄に示した如くわずかに15mg/dlの上昇に過ぎないが、100ppm以上では27mg/dl以上の血糖上昇が認められた。

90分間所定濃度のCO吸入後家兎を固定箱におさめたまま新鮮空気を60分呼吸せしめた後に採血測定した値は表(C)欄に示した。100ppmのCO濃度では吸入によって上昇した血糖値は新鮮空気吸入によって50mg/dlと減少し正常値に復して来るが、200ppmのはあい2例中1例、300ppmでは2例ともCO吸入停止後も血糖値低下の現象は認められず過血糖現象は持続していた。

なお対照は固定箱への収納が刺激とならないか、実験群と同様採血し血糖の測定を行なったが変化は認められなかった。

本実験に用いられたような低濃度のCO吸入ではAnoxiaを惹起しえないCO-Hb量であるにも拘わらず過血糖が現われたことは、CO吸入による血糖の上昇機序はAnoxiaにより惹きおこされるものではなく、COの作用の有することを示唆している。

IV 考 按

COの生体に対する作用についてはCOとO₂のHbに対する可逆的結合反応のもたらす生理的な反応に関する研究は^{6)~15)}多いがCOの生体に及ぼす直接作用を認める研究は少ない。

高濃度CO吸入に際し随伴する症状について病理学、生理学、精神神経学の立場から種々研究が進められて来たが、それら症状は高いCO-Hb飽和度のもたらす

Table I. Blood Sugar Levels after Inhalation of CO.

Blood Sugar Level (mg/dl) CO Concentration (ppm)	(A) Before inhalation	(B) inhalation for 90min.	(C) 60min. after Stopping inhalation	(B - A)	(C - B)
50~70	88	103	100	+ 15	- 3
	103	118	100	+ 15	-18
100	90	152	101	+ 62	-51
	100	200	150	+100	-50
200	78	120	85	+ 42	-35
	109	136	142	+ 27	+ 6
300	85	120	120	+ 35	0
	89	118	114	+ 29	- 4
Control	108	104	98		
	144	122	132		

Anoxia に由来するものであろうとしている^{16)~19)}。高濃度の CO 吸入では速やかに Anoxia を呈するため CO の直接組織あるいは細胞にあたえる障害であるか明らかにされていない。CO の直接作用を認める実験は Lind²⁰⁾, Keilin²¹⁾, Haldaae²²⁾, Warburg²³⁾ 等による酵素、細菌、その他植物の発芽に対する阻害実験であるに過ぎない。

100ppm を中心とした低濃度 CO 吸入による精神活動に及ぼす影響について、Schlute²⁴⁾ が健康被験者49名に各種 mental test を行なった結果、Hb-CO 飽和度 5% 以下でも CO の影響による Error が認められると述べている。

CO 吸入によって現われた CO-Hb 値の差異については肺胞内 CO 分圧が一定であるとする肺胞から血流中に溶解する CO 量が一定であろう。一度60分以内に最高に至った CO-Hb 飽和度の低下は CO の肺胞をとりまく血管に対する作用、すなわち毛細血管腔の縮小、あるいは血流量の減少をもたらす作用であるかが問題となろう。ただ CO の血管系に対する作用として Sjostand²⁵⁾ の吸入実験では血管の拡張作用を認めているが、吸入実験濃度と吸入時間の差異によるものであるか検討されねばならない問題であろう。

血糖上昇という生理的な変化が CO 吸入によってもたらされるが^{26)~28)}、いずれも高濃度吸入の実験であり 100ppm 前後の低濃度実験ではない。

今回行なった低濃度で Anoxia を惹起しえない量の CO でも過血糖現象を現わしている。これは血液中の CO が血糖調節機構に対し直接作用を有するものと考えられる。

V 結 論

この研究は低濃度 CO 吸入が家兎に対しどのような生理的な影響をあたえるか、とくに CO-Hb 値の現われ方および血糖値の変動を中心に観察を行なった。その結果 100ppm 程度の低濃度 CO でも生体に及ぼす影響が存在することをたしかめた。

実験結果を要約すると次の如くである。

1) 100ppm の CO 吸入開始後30分から60分に至り、

CO-Hb 飽和度は一度高く、同一濃度の CO を吸入しているにも拘らず漸次減少し 3 時間後に約 1/2 に減少した。循環血流量の増加を目的に Epinephrine 投与した例では、CO-Hb 飽和度は 30 分ないし 60 分で一定値に達するが無処理の如き減少は認められなかった。

2) 100ppm 濃度の CO 吸入により血糖の上昇が認められ、90 分で最高に達した。CO 濃度が 300ppm の場合 90 分吸入すると CO 吸入停止後も過血糖現象は持続した。

文 献

- 1) Haldane, J. S. : J. Physiol., London 18:430, 1895
- 2) 田波潤一郎他 : 千葉医会誌 40:682, 1965
- 3) Wennesland, R. : Acta Phys. Scandinav. 1:49, 1940
- 4) Allen, T. H. et al. : J. Biol. Chem., 216:319, 1955
- 5) 金井泉 : 臨床検査法提要 24版, 金原出版 1966
- 6) Allen, T. H. et al. : J. Appl Physiol., 10:186, 1957
- 7) Douglas, C. G. et al. : J. Physiol., London 44:275, 1912
- 8) Joels, N. et al. : J. Physiol., London 142:63, 1958
- 9) Roughton, F. J. W. : J. Physiol., London 126:359, 1954
- 10) Adar, G. S. : J. Biol. Chem., 63:529, 1925
- 11) Hartridge, H. et al. : Proc. Roy. Soc., London Ser. B 94:336, 1923
- 12) Killick, E. M. : J. Physiol., 87:41, 1936
- 13) Lilienthal, J. L. Jr. et al. : Am. J. Physiol., 145:351, 1946
- 14) Killick, E. M. : J. Physiol., 91:279, 1937
- 15) Keilin, D. et al. : Biochem. J., 40:855, 1946
- 16) 大同礼次郎他 : 京府医大誌 65:417, 1959
- 17) 藤井成朗 : 医学研究 27:126, 1957
- 18) Yant, W. P. et al. : Pub. Health Bull. No. 211 1934
- 19) Walters, F. M. : Am. J. Physiol., 80:140, 1927
- 20) Lind, C. J. et al. : Arch. Biochem., 1:59, 1942
- 21) Keilin, D. : Nature, 119:670, 1927
- 22) Haldane, J. B. S. : Biochem. J., 21:1068, 1927
- 23) Warburg, O. : Biochem. Ztschr., 177:471, 1926
- 24) Schulte, J. H. : Arch. Environ. Health, 7:524, 1963
- 25) Sjostand, T. : Brit. J. Ind. Med., 6:198, 1949
- 26) 倉沢和秀 : 日本生理誌, 17:798, 1955
- 27) Boedicker, W. : Arch. f. Hyg., 109:124, 1933
- 28) Buresch, H. : Arch. f. Hyg., 109:211, 1933

(受付1967年8月12日)