

一酸化炭素の中樞神経系病変発生機序に関する総合的研究

Synthetic study of the pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy

代表研究者	東京医科歯科大学難治疾患研究所教授	桶田理喜
	Prof., Tokyo Medical & Dental Univ., Med. Res. Inst.	Riki OKEDA
協同研究者	東京医科歯科大学医学部助教授	高野健人
	Assist. Prof., Faculty of Med., Tokyo Medical & Dental Univ.	Takehito TAKANO
	東京農工大学工学部助教授	東野文男
	Assist. Prof., Faculty of Eng., Tokyo Noko Univ.	Fumio HIGASHINO
	東京医科歯科大学難治疾患研究所講師	船田信顕
	Instr., Med. Res. Inst., Tokyo Medical & Dental Univ.	Nobuaki FUNATA
	東京医科歯科大学難治疾患研究所大学院生	宋時栄
	Med. Res. Inst., Tokyo Medical & Dental Univ.	Jiei So

Since in a previous study hypoxia and subsequent hypotension were considered to be essential for the pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy (CO-encephalopathy), experiments were conducted to see whether a combination of nitrogen hypoxia and subsequent systemic hypotension of similar degree and duration as in the previous experimental CO poisoning could induce the same lesion in the central nervous system (CNS) of cats. The partial pressure of blood oxygen was reduced to less than 26 mmHg by increasing the concentration of nitrogen in N₂/O₂-gas to be inhaled in 1.5 hours and then the aortic blood pressure (BP) was reduced to 60 to 80 mmHg by blood depletion and ganglion-blockage for 1 hour. In 11 of the 15 cats, lesions were produced in the CNS which were similar to those in CO-encephalopathy. In control groups which were treated by hypoxemia only, hypotension only or a combination of CO₂-gas inhalation and hypotension without hypoxemia, such lesions were not found in the cerebral white matter.

In considering the pathogenesis of lesions in the cerebral white matter in both nitrogen hypoxia and CO-poisoning, two factors, hypoxemia and subsequent systemic hypotension are common and essential. Further, the enormous vasodilatation in the cerebral white matter induced by hypoxemia and subsequent drop in BP seem to cause a more severe circulatory disturbance in the cerebral white matter than in the cortex.

On the basis of above-described results, three studies were performed as follows;

(1) An experimental study on the pathogenesis of the selective lesion of the globus pallidus in acute carbon monoxide poisoning in cats. The results were as follows; the local blood flow (LBF) of the globus pallidus of the animals with pallidal lesions decreased to $67.3 \pm 20.7\%$ of initial value at the terminal stage of CO inhalation, while that was $194 \pm 46.1\%$ in those without pallidal lesions. The difference was statistically significant ($p < 0.01$). Other factors, such as CO inhalation time, degree of acidosis and terminal CO-Hb concentration did not correlate with the occurrence of the pallidal lesion.

(2) An experimental study of the pathogenesis of Grinker's myelinopathy in carbon monoxide intoxication. The results were as follows; Myelin pallor was found selectively in the cerebral white matter of all cats which were exposed to 0.3% CO for 2 hours and hypotension (60-90 mmHg) with slight hypoxemia (PaO₂: 50-80 mmHg) 2 or 3 days after CO-exposure, and 18 of the 23 cats which were exposed to 0.3% CO for 2 hours and hypotension 2 or 3 days after CO-exposure. In cats of other groups which were exposed only to 0.3% CO or hypotension such changes were absent or slight. The myelin pallor was electron microscopically due to edema and separation of the myelin sheath and axon. The distribution was similar to Grinker's myelinopathy, but demyeli-

nation was not found. It was proposed that the patients recovering from acute CO-poisoning should be kept in hospital for several weeks so that their blood pressure and blood gas could be monitoring continuously.

(3) Spectral changes in cytochrome P-450 associated with hexobarbital metabolism during carbon monoxide hypoxia in perfused rat liver. The results were as follows; The interaction of CO with cytochrome P-450 associated with hexobarbital metabolism was observed in hemoglobin-free perfused rat liver using a scanning reflectance spectrophotometer. The evidence was obtained that CO bound to the substrate complexed cytochrome P-450 and, at a CO/O₂ ratio of over 0.1 in the perfusate, inhibited the hexobarbital metabolism estimated from the hexobarbital uptake, oxygen consumption, and utilisation of reduced pyridine nycleosides. However, CO binding did not play a major role in the suppression of hexobarbital oxidation under CO hypoxia. The essential limiting factor was the oxygen supply to the liver.

研究目的

最も毒性の高い環境汚染物質である一酸化炭素 (CO) による中毒は単に炭坑事故だけに限らず、気密性の高い住居でのガス漏れ・不完全燃焼あるいは火災に際して頻発し、本邦の中毒死の主因となっている。この CO 中毒に際して、単に目まいや頭痛、嘔気・嘔吐などの機能障害のみで済むものから脳、特に大脳白質、淡蒼球、アンモン角、黒質に選択的に器質的病変が生じ、それによって死亡ないし重大な後遺症を残すものまである。いずれにしても、その重大な障害は中枢神経系に生じるとされているが、その病変の発生機序に関しては、古来より非常に多くの研究がなされているにもかかわらず、未だに解明されていない。この脳病変発生機序の解明の上にならば合理的治療や後遺症の防止が必要、かつ、緊急を要していると考えられる。

本研究の目的は、ネコを用いた動物実験によって、中枢神経系病変発生機序について、以下のごとく、単に病理形態学の面のみでなく、全身および脳局所の循環動態、組織呼吸の生化学、血液ガス分析および脳血管構築に関連したレオロジーの面からの解析を行ない、多面的に検討することである。

研究成果と考察

1. 急性 CO 中毒性脳病変発生条件の検討

CO 中毒に際して中枢神経系の大脳白質、淡蒼球、アンモン角ならびに黒質に選択的に病変が生じる。このうち、大脳白質病変は髄鞘の破壊ないし大小の凝固壊死巣であり、灰白質病変は神経細胞

の虚血性変化ないし凝固壊死巣に至る変化である。このような部位および性状の脳病変は CO 中毒に限らず、麻酔事故、頭部外傷、青酸や亜硝酸ソーダ中毒、縊死、新生児低酸素症、高山病などにおいても認められることがあり、これらの場合の脳病変の発生機序の解明という点でも CO 中毒性脳症の発生機序の研究は重要である。

我々はネコを用いて、急性 CO 中毒の脳病変発生に必要な生理学的条件は何かを検討した。すなわち、成熟ネコ 16 匹に呼吸管理下で 0.3% CO/Air ガスを吸入させて、ヒト CO 中毒と同じ部位・性状の脳病変を発生する場合の大動脈血圧、静脈血圧、総頸動脈血流量、大脳皮質と白質の局所血流量、血液ガス分析、血液 CO へモグロビン (COHb)、心電図などの変動を調べた。また、病変の性状を光学顕微鏡のみならず電子顕微鏡でも観察した。局所血流量は水素クリアランス法を用いた。その結果、0.3% CO ガス吸入による脳病変の発生は吸入時間が 1 時間 17 分以上のネコにおいて認められ、その性状は大脳白質では CO 吸入終了後 2~3 日目までは、軸索の分節状水腫変性および軸索と髄鞘間の離開による空胞形成の軽い病変から、大小の凝固壊死巣および血管の拡張であり、3 日以後は空胞はしだいに減少し、代って軸索の消失ないし萎縮によって虚脱した有髄線維が多数出現するとともに、アストロサイトやオリゴデンドログリアの腫大・増生が顕著となっていた。また、その分布は大脳深部白質に限られており、U 線維はよく保たれていた。灰白質病変として、一部のネコの淡蒼球、アンモン

角、黒質の一部部位に左右対称性に凝固壊死ないし神経細胞の虚血性変化が認められた。以上の病変の分布・性状はヒトの急性 CO 中毒脳病変と一致するものである。このような脳の傷害の程度(大脳を全割して各葉の白質の傷害程度に 0~3 の評点を与えてそれを合計したものを「傷害度」とした)と前述の種々の生理学的小および生化学的所見との相関を調べた結果、この傷害度と正の相関を示したのは、CO 吸入を開始しておよそ 1 時間以後に生じる血圧低下度 (CO 吸入開始の 1 時間後より CO 吸入を停止するまでに図 1 に示した様に、血圧チャート上で大動脈血圧が CO 吸入直前の値の延長線よりも低下した部分の面積が全体の面積に占める % を「血圧低下度」とした) であり、CO 吸入時間や COHb 値、血液のアシドーシスの程度とは相関がなかった。また、血圧低下度の大きいネコに淡蒼球や黒質の病変が認められる傾向があった。以上の所見から、急性 CO 中毒性脳病変は大動脈血圧低下に基づく脳の循環障害、すなわち、血流量の減少が COHb 増加による低酸素症に加わることによって生じると考えられ、CO の直接の細胞呼吸障害の機序は主因ではないと考えられた。また、白質の発達乏しい側頭葉

に病変が生じにくかったことは、病変の発生には白質の発達に伴う血管構築が重要な意義を有している」と推察された。

2. Nitrogen hypoxia による急性 CO 中毒性脳病変と類似の脳病変作成実験

1. の結果から、急性 CO 中毒の脳病変の発生には CO が直接脳組織に関与していないと考えられたので、CO ガスを用いず、同程度の低酸素症と同程度の大動脈血圧の低下によって、急性 CO 中毒の場合と同じ脳病変を引き起し得るか否かを検討した。

15 匹の成熟ネコに高濃度窒素ガスを漸次濃度を高めて吸入させ、約 1~1.5 時間で動脈血酸素分圧を 19~26 mmHg に下げ、次いで交感神経節遮断剤である臭化ヘキサメトニウムの静注と瀉血により血圧を 1 時間の間 60~80 mmHg に下げた後、吸気を Air に戻し、輸血をして血圧を元に戻した。これを第 1 群とし、この他に対照群として、第 1 群と同程度の低酸素血症のみ (第 2 群: 3 匹)、第 1 群と同程度の低血圧のみ (第 3 群: 9 匹)、第 1 群と同じ程度の脳局所血流量 (LBF) の増加を CO₂ 混合の Air 吸入によって低酸素血症を起こすことなく生ぜきめ、その後第 1 群と

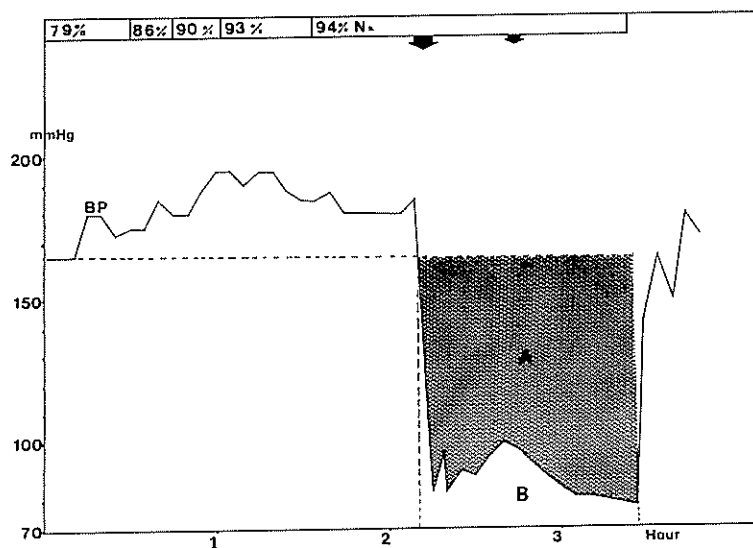


図 1. 吸入させた窒素ガス濃度と大動脈血圧 (BP) の推移 (大きい矢印は降圧剤の投与時点、小さい矢印は瀉血開始時点、血圧低下度は $\{A/(A+B)\} \times 100(\%)$ で表した)。

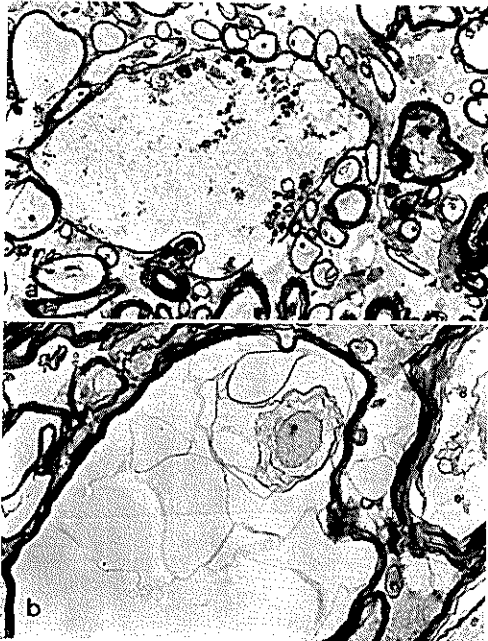
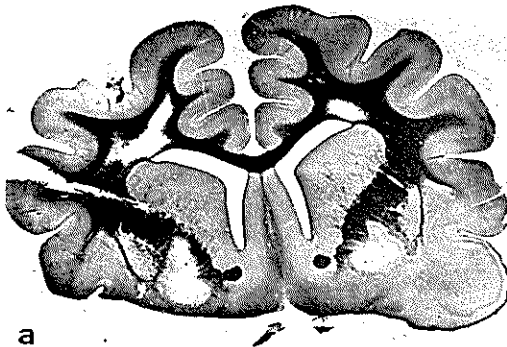


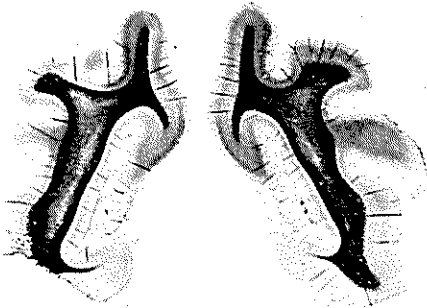
図 2. 大脳白質病変の電顕像: a. 軸索の水腫性腫大, b. 軸索と髄鞘の間の分離。

同程度の血圧低下を負荷した群 (第 4 群: 6 匹) の三つの群を設けた。図 1 に第 1 群の吸入窒素ガス濃度と大動脈血圧の典型的推移を示した。

その結果、大脳白質病変は第 1 群の 15 匹中 11 匹に生じ、他の群には認められなかった。光学顕微鏡および電子顕微鏡では、その性状は、実験後 2~3 日では、軸索の分節状腫大 (図 2a, 図 3d) や軸索と髄鞘の間の離開による空胞形成 (図 2b) と血管拡張であり、病巣中心部に凝固壊死を伴うものが多かった (図 3c)。3~5 日では空胞は目立たなくなり、有髄線維は疎となり、虚脱化した有髄線維ならびに血管内皮細胞の腫大を伴う血管拡張および血管周囲の単核細胞浸潤や壊死巣周囲の大食細胞浸潤が主体であった。この白質病質の分布は大脳の深部白質であり、U 線維は免れ、後頭葉に強く、側頭葉には変化がみられない例が多く、あっても軽微であった (図 3a と b)。また、6 例に淡蒼球に左右対称に凝固壊死巣が生じ、それは



a



b

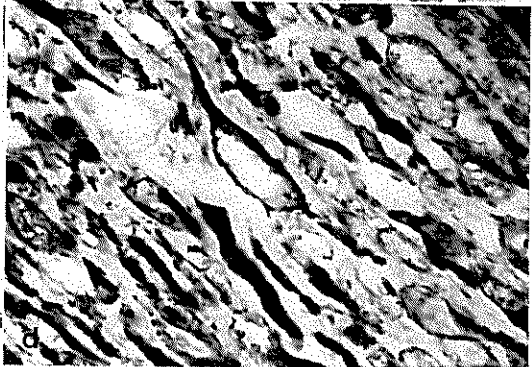
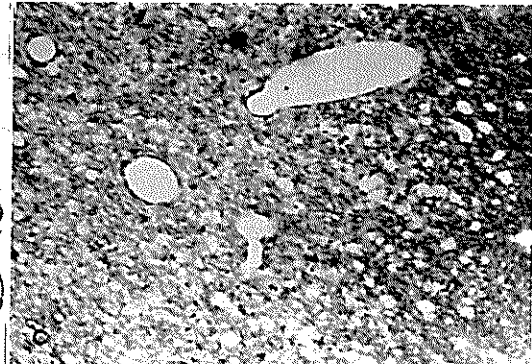


図 3. ネコの大脳病変。a. 左右対称に分布する大脳白質と淡蒼球病変。b. 後頭葉白質病変。皮質直下の U 線維は保たれている。c. 大脳白質の凝固壊死巣と血管内皮細胞の腫大。d. 大脳白質病変。軸索の分節状腫大 (Bodian 染色)。

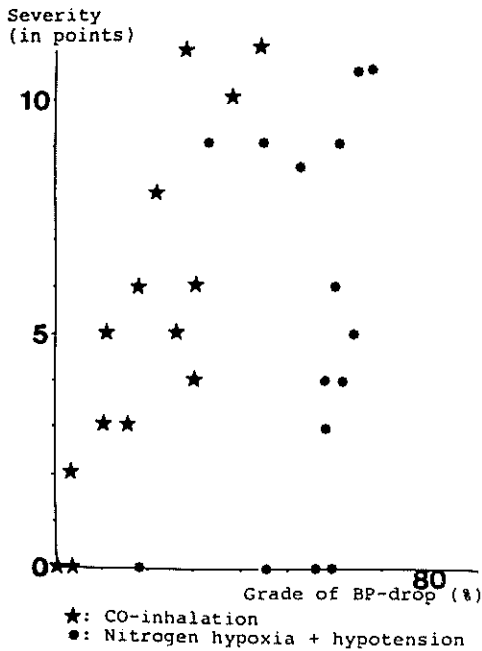


図 4. 大脳白質傷害度と血圧低下度の関係。

大脳白質病変の著しい例に合併していた (図 3a)。また、第 1 群の少数例には黒質やアンモン角にも左右対称に神経細胞の脱落が、また、小脳プルキンエ細胞の虚血性変化が認められた。以上の脳病変の性状と分布は実験的急性 CO 中毒のそれと類似し、それと異なる点は、白質の壊死傾向、血管内皮細胞の腫大や大食細胞の動員がめだつ点および黒質の壊死巣発生頻度が少ない点であった。

生理学的に、大脳皮質と白質の LBF は低酸素血症により 2~3.6 倍に増加し、その増加率は白質の方に有意に高かった。引き続き血圧低下により LBF は実験前の値近くまで減少したが、その減少程度は皮質と白質とで近似し、病変の生じる大脳白質に特に著しい血流減少が生じている所見は得られなかった。

生理学的所見と形態学的所見との相関に関しては、4 図に示したように、急性 CO 中毒の場合と異なり、大脳白質の傷害度と血圧低下度の間に明らかな相関は見いだせなかった。この傷害度は大脳白質の LBF の減少程度あるいは低酸素血症や血液酸素飽和度、アンドーシスの程度とも相関し

なかった。

以上の結果から、CO ガスを用いなくても、濃度を経時的に漸増させた高濃度窒素ガス吸入により 1~1.5 時間後に PaO₂ を 26 mmHg 以下にして、さらに大動脈血圧を 60~80 mmHg に 1 時間保つことによって、急性 CO 中毒の脳病変と性状・分布において極めて類似した病変を作り得ることが分かった。この結果から、急性 CO 中毒の大脳白質病変の発生には、COHb 増加による脳組織の高度の低酸素症とそれに血圧低下による脳血流量の減少が起こることが必要にして十分な条件であり、CO の脳組織への直接作用の意義は少ないと推察された。

3. 急性 CO 中毒における選択的淡蒼球病変の発生機序に関する実験的研究

中枢神経系全体に何らかの障害が加わると、その各々の因子に応じて特定の部位に病変が好発するという現象、すなわち、病変部位の選択性という現象が知られている。CO 中毒、シアン中毒、硫化水素中毒、麻酔事故などで認められる淡蒼球病変はその好例であり、その病理発生は前世紀以来の大きな課題であったが、未だに十分に解明されたとはいえない。この病変発生部位の選択性は中枢神経系の構造的・機能的多様性の病理学的側面での反映であり、個々の病態におけるその機序の解明は中枢神経系の構造と機能の多様性の理解に資するものと考えられる。上述した 1 と 2 の研究結果から、大脳白質病変のみならず、この淡蒼球病変の発生にも hypoxia-oligemia という一連のメカニズムが共通に作用している可能性がある。しかし、これまで淡蒼球の血流が減少することを実証した研究はなかった。今回、我々は淡蒼球の局所血流量を経時的に測定することにより、その病変の発生に関する上記の仮説の妥当性を検討した。

材料と方法：成熟ネコ 28 匹を用い、人工呼吸管理下に 0.3% CO 混合空気を 90~190 分間吸入させた。この間、大動脈血圧、下大静脈血圧、総頸動脈血流、心電図を連続的にモニターし、5 分ごとに記録した。また、CO 吸入開始後からその終了の 1 時間後まで 30 分ごとに血液ガス分析、

大脳基底核の局所血流量の測定を行なった。局所血流量の測定は脳定位装置により右被殻あるいは外障, 左淡蒼球に白金電極を挿入し, 水素クリアランス法によって行なった。これらの部位を選んだのは被殻・外障は 0.3% CO ガス吸入によっても病変を生じず, 淡蒼球は病変の生じやすいことが知られているからである。局所血流量の変化は CO 投与前の数回の測定値の算術平均を初期値とし, それに対する百分率で表示した。実験終了後 1~16 日後に屠殺あるいは死亡したネコを組織学的に検索した。

結果: 実験終了後自発呼吸が戻らず, 数時間で屠殺した 8 匹 (いずれにも淡蒼球病変を認めなかった) を除く 20 匹について検討した。このうち 14 匹に淡蒼球神経細胞の虚血性変化, 脱落, 神経

食像, 泡沫細胞浸潤, 凝固壊死などの病変を認めた。これらの病変は淡蒼球前, 内側部に好発し, 凝固壊死はしばしば内包に及んでいた(図 5)。淡蒼球病変の有無と種々の生理学的データの相関を検定により調べた。

a. 血行力学的データの変動: 図 6-a に病変群の, 図 6-b に非病変群の代表的な diagram を示した。病変群・非病変群の最も顕著な差は CO 吸入末期に大動脈血圧(BP), 総頸動脈血流量(CF), 局所血流量(LBF)の減少が認められるか否かであった。CO 吸入初期においては両群とも CF, LBF が上昇した。CO 吸入末期の LBF は, ①病変群淡蒼球で初期値の $67.3 \pm 20.7\%$, ②病変群被殻あるいは外障で $140 \pm 24.7\%$, ③非病変群淡蒼球で $194.1 \pm 46.1\%$ であり, ①と②, ①と③には

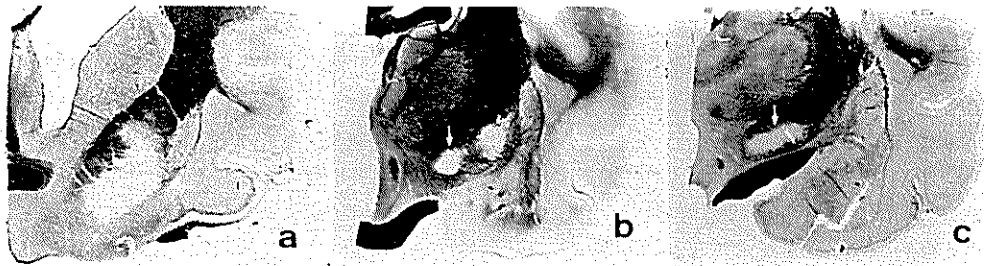


図 5. 淡蒼球病変の広がり。a. 内包にも壊死が及んでいる。被殻は保たれている。b. 矢印は脚内核 (ヒトの淡蒼球内節に相当する)。

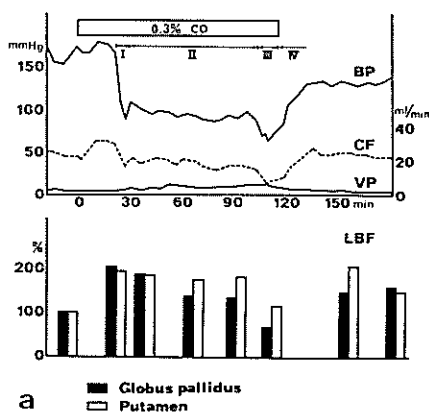


図 6a. 淡蒼球病変のある例の生理学的所見。BP: 大動脈血圧, VP: 下大静脈血圧, CF: 総頸動脈血流量, LBF: 局所血流量。

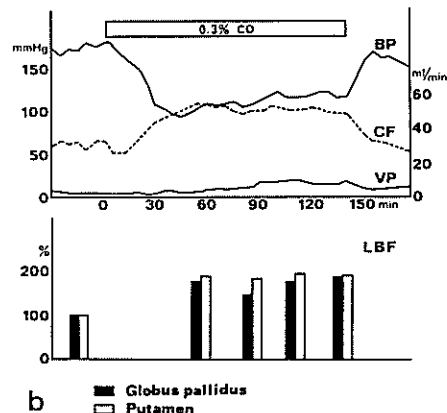


図 6b. 淡蒼球病変のない例の生理学的所見。略語は a に同じ。

統計学的有意差が認められた ($P < 0.01$)。したがって、病変を生じた淡蒼球では被殻や外障よりも、また、病変を生じなかった淡蒼球よりも oligemia の程度が強かったといえる。

b. 血液ガス分析データの変動: 病変群・非病変群ともに CO 吸入末期にかなり強い acidosis が目立った。しかし、pH, base excess, PaCO₂, CO 投与時間, 最終 CO ヘモグロビン (COHb) 濃度には両群で統計的有意差を認めなかった。

今回の実験結果から CO 中毒における淡蒼球病変の発生に hypoxia-oligemia という一連の過程が重要な意義をもっていることが再確認された。ことに局所血流量の継時的観察から oligemia の重要性をより直接的に指摘できたと考えている。この oligemia は心電図を含む血行動態の観察から、先行する hypoxia と CO ミオグロビンの結合による心筋障害に基づいて起こるものと考えられる。淡蒼球病変の発生はそうして起こる oligemia が淡蒼球に強調される現象と密接な関係を有するものと考えられる。しかし、いかなるメカニズムで淡蒼球に特に oligemia が強調されるのか、その解明は今後の大きな問題として残された。

4. CO 中毒間歇型の脳病変発生機序に関する実験的研究

間歇型 CO 中毒は急性期からいったん回復した後、数日から数週間の完全又は不完全な寛解期の後に失行症や失見当識、意識障害などの精神、神経症状を呈するもので、その脳には、主に大脳白質に斑状の多発融合性脱髄巣がみられる。皮質直下の U 線維は脱髄を免れ、また、しばしば血管周囲の白質も脱髄を免れる。脱髄巣には軸索が比較的保たれており、大食細胞浸潤やアストロサイトの反応性増生は軟化巣と異なり軽度である。このような発生部位と性状に特徴のある白質病変の発生機序は現在も未解決である。我々は、このような病変が急性の非間歇型 CO 中毒の病変の周辺部に認められることがあること、およびその分布は非間歇型の場合と類似することを手懸りとし、また、この数年来の研究から CO 中毒の非間歇型脳病変の発生機序は CO の脳組織に対する直接作用よりは COHb 増加による組織の hypoxia と、CO の心筋への直接作用に基づく大動脈血圧低下による脳の oligemia の二つの因子によるものであり、いわゆる hypoxic-oligemic leucoencephalopathy と称すべきものであることが分かつ

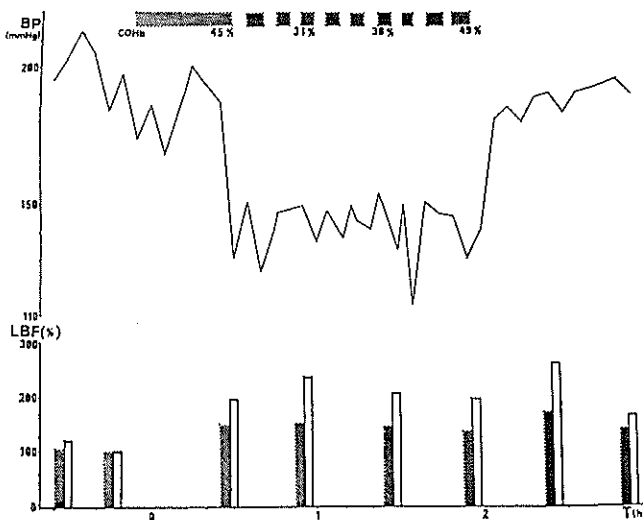


図 7a. CO 吸入時の COHb 値。大動脈血圧及び大脳皮質 (黒) と白質 (白) の局所血流量 (LBF)。

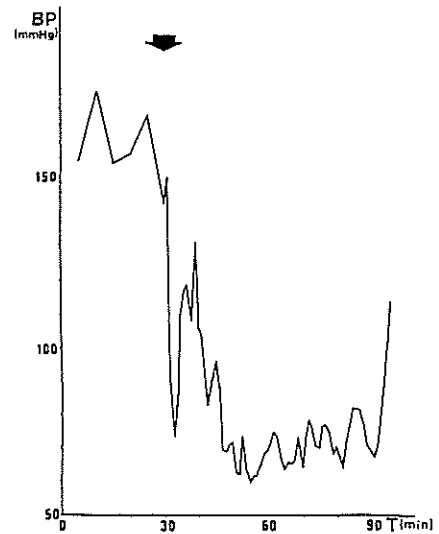


図 7b. メトプロロンと瀉血による大動脈血圧低下の経過。矢印の時点でメトプロロンを静注した。

たので、この二つの因子を 2~3 日の間融を置いて負荷した時に果たして間歇型脳病変が生じるか否かを検討した。

材料と方法: 材料は体重が 3~4 kg のネコ 31 匹で、これを以下の 4 群に分けた。A 群は約 2 時間 0.3% CO ガスを吸入させた後 (図 7-a), 2~3 日の間隔をおいて動脈血酸素分圧 PaO₂ を 50~80 mmHg の軽度の低酸素血症にし、同時に 60~90 mmHg の低血圧を約 1 時間負荷した (図 7-b) 群で、その数は 4 匹。B 群は A 群と同じく約 2 時間の CO 吸入後 2~3 日後に A 群と同程度の低血圧のみを負荷した群で 15 匹。C 群と D 群はコントロール群であり、C 群は CO を吸入させずに hypoxia と低血圧或いは低血圧のみを 1 時間負荷した群、D 群は CO 吸入のみを行なって 5~6 日後に屠殺した群である。D 群以外は低血圧負荷

後 2~3 日後に屠殺し、すべてのネコの脳を延髄に至るまで全割して組織学的に観察するとともに、数例を電子顕微鏡で観察した。なお、CO 吸入に際しては、血圧低下による急性 CO 中毒性脳病変の発生を防ぐために図 7-a のごとく頻繁に吸入を中断して血圧低下を 20% 程度に抑え、かつ、COHb を 50% 以上に保たせた。また、CO 吸入中は 30 分ごとに水素クリアランス法により大脳皮質と白質の局所血流量を、また、大腿動静脈カニューレーションにより大動脈血圧と下大静脈血圧をモニターした。

結果: (1) CO 吸入による脳局所血流量 (LBF) の変化: 大脳皮質と白質の LBF は図 7-a のごとく、CO 吸入中増加し、その増加率は一般に白質の方が大きく、2 時間の吸入の終り頃には両者共減少する傾向を示した。また、吸入終了後 1 時間

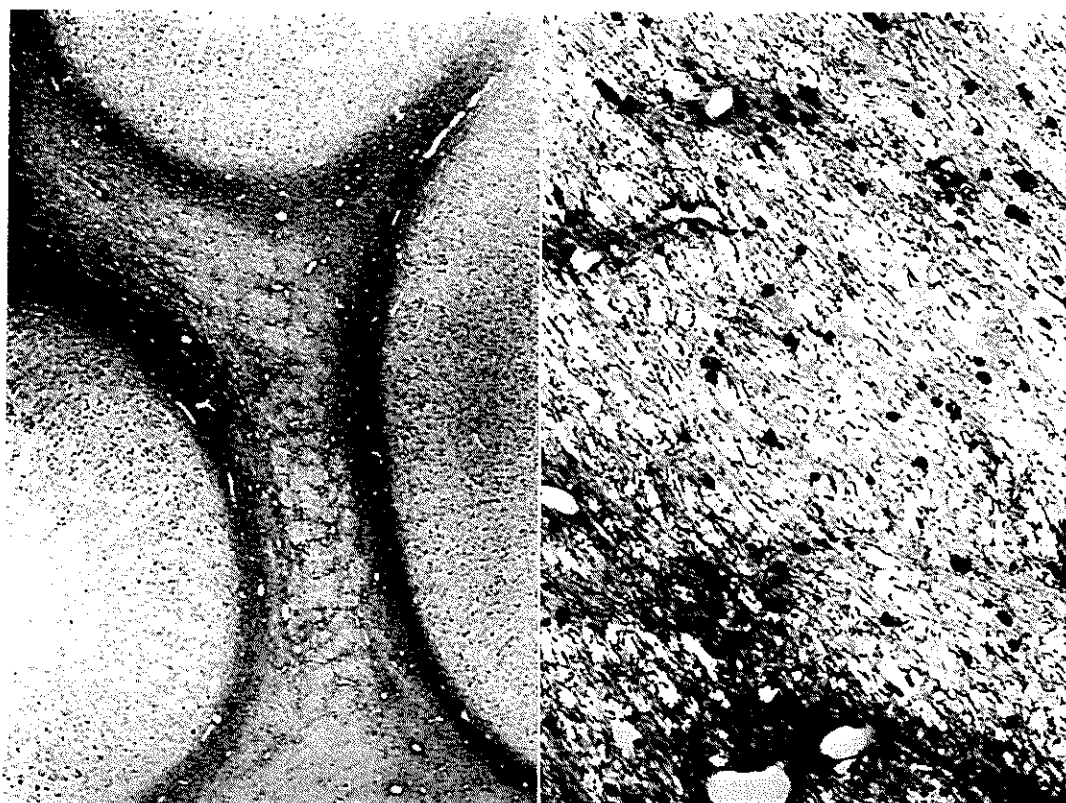


図 8a. 頭頂葉白質の淡明化。U線維と血管周囲の有髄線維は保たれている。
クリューバー・パレラ染色。

図 8b. 左図の強拡大。髄鞘が離開し疎になっている。
クリューバー・パレラ染色。 ×480



図9. 軸索と髄鞘の離解。軸索はよく保たれており、髄鞘の崩壊像もない。

×3,000

目までは、LBFは再び増加するが、この場合も白質のLBFの増加率は全例で皮質のそれを上回った。

(2) 病理学的所見：A群とB群のみに図8-aとbのごとく、大脳白質の髄鞘に高度の淡明化がみられ、皮質直下のU線維と血管周囲の髄鞘はこの変化を免れていた。この髄鞘の淡明化は電子顕微鏡的には細胞間隙の拡大ならびに軸索と髄鞘の離開によるものであった(図9)。この髄鞘淡明化部の軸索は光頭でも電頭でも分節状に腫大していたが、非間歇型急性CO中毒に際してみられた軸索破壊像はなかった。また、同部のグリア細胞には小胞体の拡張がある以外に著変はなかった。対称群には一部の例に軽度の大脳白質の疎鬆化がみられた。

以上のごとく、約2時間の0.3%CO吸入後2~3日後に1時間の軽度の低血圧のみあるいは1時間持続する軽度の低酸素血症と低血圧を負荷することによって、ヒトの間歇型CO中毒と同じ部位に髄鞘の淡明化を惹起せしめ得たが、ヒトのそれと異なり、脱髄は生じなかった。この髄鞘の淡明化は後頭葉と頭頂葉に著しく、側頭葉にはほとんどみられなかった。その程度ならびに出現頻度

は表1のごとく、A群とB群に著しく、特に低血圧と同時に軽度の低酸素血症を加えたA群の方により著明であった。この大脳白質病変の程度や有無は低血圧の程度、COHb値、あるいはCO吸入による急性非間歇型脳病変の有無との間に明らかな相関はなかった。

以上のごとき実験条件によってネコにヒト間歇型CO中毒脳病変と一致する部位に髄鞘の淡明化を引き起こすことはできたが、ヒトのそれと異なり、脱髄巣は作り得なかった。脱髄巣を作るためには血圧低下や低酸素血症の程度や持続時間をさらに検討する必要があるとともに、CO自体の脳組織内残留効果の可能性も調べねばならない。

この実験から、0.3%COガスを2時間吸入させることにより、何らかの条件付けないし準備状態が脳組織に生じ、その後少なくとも3日間後にそれ自体では脳病変を起こし得ない程度の低血圧によって大脳白質の一定部位に疎鬆化が生じた点は興味深い。CO吸入によるこのような条件付けの機序として、大脳血管の自動調節の失調ないしvasoparalysis、CO吸入後にも存続する脳浮腫あるいはCOの残留が考えられ、今後の検討課題である。

表 1. 各群の生理学的データと脳病変の有無程度

Case	Phase of CO-inhalation		LBF (%) cortex/white matter								Phase of hypotension		Lesion of the brain	
			during CO-inhalation				after CO-inh.				PaO ₂	BP %	Cell inf.	Myelin pallor
	COH %	BP %	0'	30'	60'	90'	120'	30'	60'					
Group A														
1	55	15	100/100	100/161	100/207	106/179	73/ 93	67/179	59/118	67	42	-	++	
2	48	30	100/100	197/171	223/257	254/186	254/129	169/393	149/243	83	52	+	++	
3	50	36	100/100	215/103	200/125	189/100	189/150	302/309	252/228	62	58	+++	++	
4	48	46	/100	/183	/206	/189	/189	/239	/178	50	37	-	++	
Mean		32								66	47			
Group B														
1	61	28	100/	62/	67/	73/	79/	95/	95/	101	45	+	++	
2	47	22	100/100	154/265	116/138	132/177	132/162			108		-	++	
3	39	24	100/100	147/162	159/177	211/296	211/254	159/265	136/231	107	59	-	++	
4	44	17	100/100	146/139	164/127	184/130	146/100	138/161	126/145	99	46	+	++	
5	42	30								102	57	+	++	
6	46	14	/100	/159	/185	/152	/104		/256	99	46	+++	++	
7	42	22	100/100	113/ 90	145/110	145/ 80	174/105	155/185	130/200	106	54	-	+	
8	46	16	100/	119/	112/	112/	100/	119/	90/	101	53	-	+	
9	41	23	/100	/170	/139	/170	/183	/252	/200	108	44	-	+	
10	44	19	100/	153/	129/	193/	147/	171/	147/	106	53	++	+	
11	50	22	100/100	76/300	91/360	80/310	73/300	132/580	139/530	111	54	-	-	
12	45	35	100/100	160/ 67	114/ 76	133/ 62	114/ 57	133/164	100/207	107	48	+++	-	
13	49	13	100/100	151/196	151/236	143/207	135/196	171/261	143/164	96	50	-	-	
14	39	22	100/100	151/275	164/322	151/256	119/192	106/214	90/214	99	56	++	-	
15	58	31	/100	/348	/368	/292	/276		/232	85	49	+	-	
Mean		23								102	51			
Group C														
1	0	0								76	45	-	-	
2	0	0								55	53	-	-	
3	0	0								64	55	-	-	
4	0	0								102	51	-	-	
5	0	0								115	53	-	-	
6	0	0								101	49	-	-	
7	0	0								112	43	-	-	
Mean										50				
Group D														
1	42	35												
2	41	12	100/100	60/192	67/233	60/233	58/200		/442		0	+++	-	
3	48	37	100/	113/	120/	133/	138/		145/		0	+++	-	
4	55	22	100/100	126/187	100/139	95/129	84/110	108/319	116/319		0	++	-	
5	55	19	100/100	129/189	129/182		95/125	200/354	164/225		0	++	-	
Mean		25												

COH: Maximum concentration of carbon monoxide hemoglobin in the blood; BP: Grade of the aortic blood pressure drop (see text); PaO₂: Minimum partial pressure of blood oxygen (mm Hg); Cell Inf: Cellular infiltration in the cerebral white matter

また、この実験結果は、急性 CO 中毒から回復した患者を直ぐに帰宅させることなく、3~4 週間は血圧と血液ガスの管理を厳重に行なう必要のあることを示唆していると思われる。

5. *in vitro* における一酸化炭素のチトクローム P-450 に対する影響に関する研究

我々は *in vitro* の条件下で、CO のチトクローム P-450 への結合と、その薬物代謝への影響を調

べた。

実験はラットの灌流肝臓を用いて、我々の開発した光学的スペクトル分析装置および蛍光分析装置により、ヘキソバルビタール代謝時のチトクローム P-450 スペクトル変化、NADPH、NADH の量的変化、酸素消費量変化、およびヘキソバルビタールの代謝量を測定した。その主な結果は、

- ① 従来、CO とチトクローム P-450 との結合

については、Warburg 係数で 0.2~50 という実験結果の開きがあり、正常に機能している無傷の細胞における CO とチトクローム P-450 との結合について明確な観察がなされていなかったが、今回の観察により CO の結合は基質存在下においてのみ認められ、基質とチトクローム P-450 (Fe^{2+}) と CO との結合体の特徴的なスペクトルを示した。灌流液中の CO/O_2 比が 0.03 において著明な CO 結合チトクローム P-450 スペクトルを観察した。

② しかしながら、CO の結合にもかかわらず、そのヘキソバルビタール代謝への影響は同程度の酸素供給の減少、すなわち、 N_2 による低酸素状態と比べて、著明な差異を認めなかった。 N_2 低酸素状態による実験結果は、ヘキソバルビタール代謝が酸素の供給量に依存していることを示しており、CO による低酸素状態の場合も酸素の供給量の減少が主要な薬物代謝を抑制する理由であろうと考えられた。

③ さらに、極端に酸素分圧の低い状態においては、CO 結合チトクローム P-450 の割合が増大し、CO 結合による直接的影響が顕著となった。しかし、この場合の CO/O_2 比の条件は極めて重篤な急性 CO 中毒のような場合においてのみ想定できるものであって、通常の生活における CO の影響とは分けて考えるべきものと考えられた。

以上より、CO 暴露動物に認められる薬物の代謝率の低下は CO による酸素供給障害に起因するものであり、チトクローム P-450 に対する直接的な阻害による寄与は少ないものと考えられる。

謝辞 この研究は昭和 56 年から 57 年の 2 年間にわたる日産科学振興財団の研究助成によるものである。この研究に着手して 2 年目にしていただいたこの助成のお蔭で研究を大きく発展させる

ことができ、さらに次のステップへの大きな基盤を築くことができた。ここに同財団および選考委員の方々に深甚の謝意を表する次第である。

研究発表

- 1) Okeda, R., Funata, N., Higashino, F., Takano, T. *et al.*: The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 54: 1-10, 1981.
- 2) Okeda, R., Funata, N., Song, S-Y., Higashino, F., Takano, K. *et al.*: Comparative study on pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 56: 265-272, 1982.
- 3) Okeda, R., Song, S-Y., Funata, N., and Higashino, F.: An experimental study of pathogenesis of Grinker's myelinopathy in carbon monoxide intoxication. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 59: 200-206, 1983.
- 4) Funata, N., Okeda, R., Higashino, F., Takano, T. *et al.*: Electron microscopic observation of experimental carbon monoxide encephalopathy in the acute phase. *Acta Pathol. Jpn.*, 32: 219-230, 1982.
- 5) Takano, T., Okeda, R., Funata, N., *et al.*: Direct effects of carbon monoxide on cardiac function. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 49: 35-40, 1981.
- 6) Takano, T., Motohashi, Y., Miyazaki, Y., Okeda, R.: Spectral changes in cytochrome P-450 associated with hexobarbital metabolism during carbon monoxide hypoxia in perfused rat liver. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, in press.
- 7) Song, S-Y., Okeda, R., Funata, N., and Higashino, F.: An experimental study on the pathogenesis of the selective lesion of the globus pallidus in acute carbon monoxide poisoning in cats. With special reference to the chronological change in the cerebral local blood flow. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 61: 232-238, 1983.
- 8) 東野文男, 桶田理喜, 他: 非対称分岐管流に関する研究, 日本機械学会論文集, 第 423 号, 2139-2148 (昭和 56 年).