

除草剤パラコートの心臓機能に及ぼす影響 一実験的研究一

堀内 郁雄

【背景と目的】

重症パラコート中毒では急性期にショック状態から離脱できず死に至る症例も少なくない。しかし、パラコートの循環動態への影響に関する報告は少なく、特に *in vivo* において心収縮性を直接評価したものはない。そこで、本研究では心臓の負荷条件による影響を受けにくいとされている左室収縮末期圧容積関係 (left ventricular end-systolic pressure-volume relationship; ESPVR) を用いて、パラコート中毒急性期における心臓機能一特に心収縮性の変化について検討した。

【方法】

小動物の ESPVR は曲線となるため従来の E_{es} や E_{max} などの指標をそのまま使用することができないので、ESPVR を中等度の左室容積 (mid-range left ventricular volume; mL_{LVV}) まで積分した PVA_{mLVV} を定量的な指標として用いた。

18匹のウィスター系ラットを6匹毎の3群に分けコントロール群、パラコート 100 mg/kg 投与群 (P100 群)、パラコート 200 mg/kg 投与群 (P200 群) とした。開胸下に圧チップセンサーカテーテルとコンダクタンスカテーテルを左心室に挿入し、測定した ESPVR より PVA_{mLVV} を算出し心収縮性の指標とした。同様に左室拡張末期容積 (Ved) を前負荷、収縮末期圧を一回拍出量で除した実効動脈エラスタンス (E_a) を後負荷の指標とし、パラコート投与前、投与後10, 15, 20, 25, 30分の心拍出量、 PVA_{mLVV} 、Ved、 E_a の変化を観察した。コントロール群には5%ブドウ糖液を投与した。

【結果】

P100 群、P200 群ともにパラコート投与10分後から PVA_{mLVV} は有意に上昇していた。P200 群では Ved の低下、 E_a の上昇、心拍出量の減少がみられ hypovolemia に類似した循環動態であった。P100 群では、 E_a 、Ved、心拍出量は有意な変化はみられなかった。

【結論】

パラコート投与後急性期は心収縮性が上昇しており、循環動態は hypovolemia に類似していた。

(平成15年10月21日受理)

Effects of Paraquat on Cardiac Function

Ikuo HORIUCHI

Background and Objective : Although in acute phase of the paraquat poisoning, many patients die because of irreversible circulatory shock, the effects of paraquat on hemodynamics have not been clarified well, and specifically, only a few studies have investigated cardiac contractility in

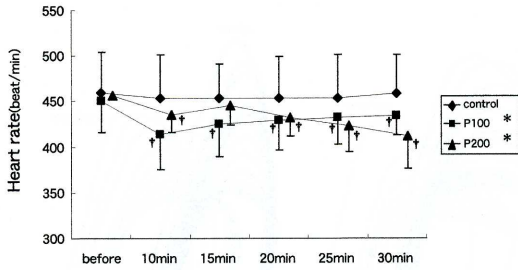


Fig. 3. Changes in heart rate. In both the P100 and P200 groups, heart rate was significantly decreased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

25分, 30分で有意に減少し, コントロール群と比べても有意に低値を示した. P200 群では前値に比べて10分以降有意に減少し, コントロール群との比較でも有意に低値を示した.

前負荷 Ved (Fig. 4)

コントロール群の Ved は観察期間中やや減少傾向を認め, 25分後以降には前値に対し有意差を認めた. P100 群の Ved もコントロール群とほぼ同様の動きであり, 両群に有意差を認めなかった. P200 群は前値に比べて10分後以降有意に減少し, コントロール群に対して有意差を示した.

後負荷 Ea (Fig. 5)

コントロール群では前値に比べ25分, 30分で有意に上昇した. P100 群も前値と比べて25分, 30分で有意に上昇したが, コントロール群との間では差がなかった. P200 群では前値に比べて10分後以降有意に上昇し, コントロール群に比べて有意に高値を示した.

心収縮性 ESPVR and PVA_{mLVV} (Fig. 6)

コントロール群の PVA_{mLVV} は観察期間中有意な変動を認めなかった. P100 群では前値に比べ10分後以降の値は有意に上昇した. またコントロール群に比べて有意に高値を示した. P200 群でも前値に比べて10分以降の値は有意に上昇した. また, コントロール群に比べて

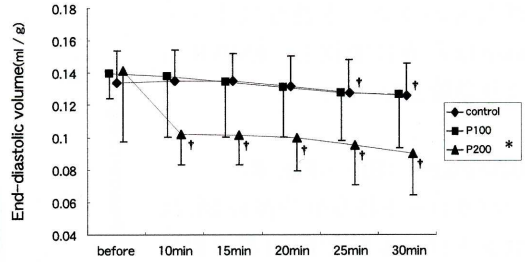


Fig. 4. Changes in end-diastolic volume as an index of preload. In the P200 group, preload was significantly decreased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

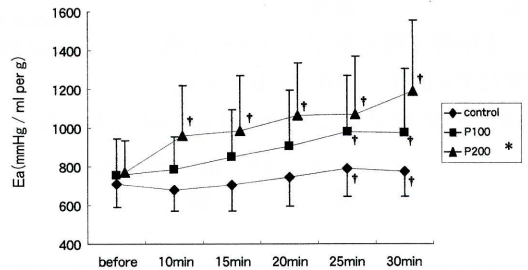


Fig. 5. Changes in effective arterial elastance (Ea) as an index of afterload. In the P200 group afterload was significantly increased after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

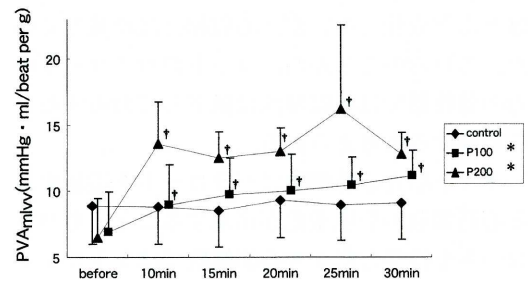


Fig. 6. Changes in PVA_{mLVV} as an index of cardiac contractility. In both the P100 and P200 groups contractility was increased significantly after the administration of the paraquat, compared with the control group.

† : $p < 0.05$ vs before administration.

* : $p < 0.05$ vs control

PVA_{mLVV} は有意に高値を示した.

Figure 7 に P100 群と P200 群のパラコート投与前後の圧-容積 loop の変化を示した. 両

群ともパラコート投与によって loop は左方に変位し, ESPVR もより急峻となった。

Base excess (BE) (Fig. 8)

パラコート投与30分後の BE はコントロール群と P100 群の間に有意差はなかったが, P200 群はコントロール群と比べて有意に低値を示しており, 強い代謝性アシドーシスを示した。

血中パラコート濃度

実験終了時の血中パラコート濃度は P100 群で $401.3 \pm 102.8 \mu\text{g/ml}$, P200 群で $923.1 \pm 264.4 \mu\text{g/ml}$ であった。

考 察

今回の結果では, P200 群において心拍出量が減少し強い代謝性アシドーシスを示した。この時, 前負荷の減少, 後負荷の上昇, 心収縮性の増強を認め, これは低容量性ショックに類似した循環動態^{20), 21)}であることが明らかとなった。P100 群では心拍出量, 前負荷, 後負荷はほとんど変化しないが, 心収縮性は増強していた。これらのことから, ラットのパラコート中毒の急性期では心収縮性は低下しておらずむしろ増強すると考えられる。

ラット培養心筋細胞にパラコートを添加すると心筋細胞の形態変化が出現すること²²⁾やパラコートを投与したイヌ心筋細胞ではミトコンドリアが膨化すること²³⁾などから, in vitro ではパラコートが心筋を障害する事が確認されている。in vivo でも同様の結果が得られることが予想されたが, 実際は心収縮性の低下は認められず, むしろ増強されていた。この原因に関しては以下のように考察している。

1) 今回の観察はパラコート投与直後の30分間という非常に短期間である。この時間内では, in vitro で認められたような形態学的な心筋細

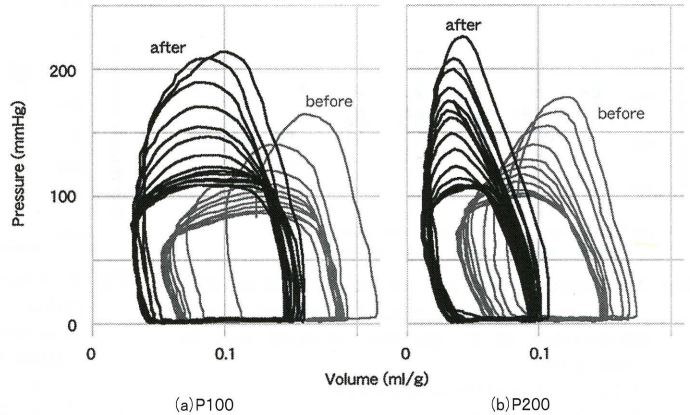


Fig. 7. Typical changes in LV P-V loops in the P100 (a) and P200 (b) groups. The black loops were recorded before administration. The gray loops were recorded at 30 minutes after paraquat administration. The curvilinear ESPVR shifted left upward with increase of contractility in both groups.

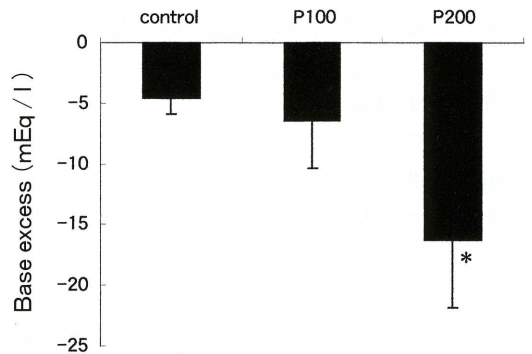


Fig. 8. The base excess (BE) at 30 minutes after paraquat administration. BE decreased significantly in the P200 group compared with the control group. * : $p < 0.05$ vs control

胞の障害が発現していない可能性がある。しかし, 本研究では組織学的な検討を行っていないので, 今後形態学的な検討を加えて心収縮性と対比する必要がある。

2) もし心筋細胞が障害され, 形態学的な変化が既に発生していたとしても, In vivo における心筋以外の原因により, その変化が代償されていた可能性がある。今回観察された循環動態は hypovolemia に類似していた。hypovolemia では前負荷, 心拍出量の減少を代償するために交感神経系が刺激されることは周知の事実であり, パラコート自体が同様の生体反応を惹起する可能性も高い。これら神経性, 液性因子が心

収縮性の増強に関与した可能性がある。今回はカテコールアミンの血中濃度は測定していないが、実験動物にパラコートを投与すると血中カテコールアミンが上昇する^{24), 25)}という報告はみられる。既存の *in vitro* の報告は、*in vivo* の実験系とは心臓を取り巻く環境が大きく異なることに注意すべきである。

交感神経系が緊張すれば洞房結節が刺激されて心拍数も上昇して良いはずであるが、心拍数はパラコート投与群で低値を示した。パラコートにより徐脈が発生するという報告^{24), 26), 27)}は散見される。その原因については推測の域を出ないが、Noguchiら²⁷⁾はラットにパラコートを投与すると徐脈を呈しその際P-Q間隔が延長していたと述べている。提示された心電図を見ると、P-Q間隔の延長とともにP-P間隔も延長していることから洞結節の抑制が起こっているものと思われ、本文中では単にA-V blockと記述されておりそれが完全房室ブロックを来したのか、P-Q間隔の延長を指した不完全房室ブロックの事であるか定かではないが、完全房室ブロックも起こりうると思われる。渡辺ら²⁴⁾の報告ではカテコールアミンの上昇がみられた際にも徐脈は出現しており、今回の観察において交感神経系の興奮が起こっていてもそれを越える何らかの機序により徐脈を呈した可能性は考えられる。

P100群ではVed、心拍出量は維持されているがEaは統計学的に有意差はないものの上昇する傾向がみられている。P100群はhypovolemiaが後負荷の上昇と心収縮性の増強により代償された状態であり、P200群では代償範囲を超えた状態であると推定される。

種々の活性酸素種は血管透過性を亢進させる^{28)~32)}ことが知られており、パラコートにおいても血管透過性は亢進するとの報告³³⁾がある。これらから血管透過性亢進により有効循環血漿量が減少しhypovolemiaを来した可能性は考えられる。

これまでの報告では、動物実験^{23), 24)}でも臨床研究^{34), 35)}でもパラコートにより心収縮性は

低下するというものが多い。しかしこれらの結果は心収縮性の指標としてLVSWIを用いているために起こった誤りであると考えられる。

Figure 8 のP200群のパラコート投与前後の圧-容積loopをみると、投与前には一心拍の圧-容積loopで囲まれた面積（即ちLVSWI）は大きく、投与後には小さくなっている。しかし、投与前後のESPVRは投与後により急峻となっており、LVSWIだけでみれば心収縮性は低下したと誤判断されることになる。臨床例での報告は摂取後数時間以降での検討であるので、その時期での心収縮性は低下に転じている可能性は考えられるが、以上のようにLVSWIによる評価は適切とは言えず今後検討が必要であると思われる。

パラコート中毒におけるアシドーシスはValeら²⁾は循環不全と低酸素症によるとしている。臨床例においては多臓器不全を呈することから腎・代謝系の障害がアシドーシスに関与する可能性は否定できないが、今回観察された代謝性アシドーシスはパラコート投与後30分と短時間で発現していることから循環不全により組織が低酸素状態となったためによるものと考えられる。また、循環動態の変化は観察を開始した投与後10分の時点より速やかに発現しておりアシドーシスの影響を受けて変化したものではないと考えられた。

今回の実験中、保湿には努めたが開胸した状態なので不感蒸泄による循環血漿量の減少はやむを得ず、コントロール群においても若干前負荷が減少する傾向がみられた。しかし、その変化は心収縮性に影響を及ぼすほどではなく代償範囲と考えられた。また、開胸、陽圧呼吸下での計測であるので、これが循環動態の変化に影響を及ぼしている可能性も否定はできない。

ヒトにおけるパラコート中毒では、今回の結果とは異なり、心拍出量の増加と末梢血管抵抗の低下が出現する^{12), 34), 35)}。末梢血管抵抗の低下の機序として、近藤ら³⁵⁾はパラコート製剤に含まれている催吐剤（キサンチン誘導体）の影響を示唆している。また、パラコート製剤に含

まれる界面活性剤も末梢血管抵抗を低下させる可能性が指摘されている³⁶⁾。このように、ヒトにおけるパラコート中毒の循環動態の変化には製剤に含まれる添加剤の影響が無視できないと思われる。

結 論

ラットにおけるパラコート投与後の心臓機能の変化をESPVRを用いて検討した。

パラコート投与後急性期には心収縮性は上昇しており、循環動態は低容量性ショック（心拍出量減少，前負荷減少，後負荷上昇）に類似していた。

パラコート中毒における心収縮性を含めた循環動態は今後さらなる検討が必要であると思われる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、ご指導とご校閲を賜りました川崎医科大学救急医学小濱啓次教授、鈴木幸一郎助教授ならびに石原論講師、血清パラコート測定においてご協力いただきました川崎医科大学付属病院中央検査部松田貴美子副技師長、中藤聡子臨床検査技師に深甚なる謝意を表します。なお、本研究の一部は本学プロジェクト研究費（14-311）の補助により行われた。

本研究の要旨は第30回日本救急医学会総会（2002年10月，札幌）において発表した。

文 献

- 1) Pase A : The toxicology of paraquat, diquat and morfamquat. Bern, Hans Huber Pub. 1978
- 2) Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM : Paraquat poisoning : clinical features and immediate general management. *Human Toxicol.* 6 : 41 - 47, 1987
- 3) Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, J Muszynski, C Keyes : Paraquat Poisoning an Overview of the Current Status. *Drug safety* 5 : 243 - 251, 1990
- 4) 鈴木幸一郎, 小濱啓次 : パラコート中毒の臨床. *医学のあゆみ* 142 : 152 - 154, 1987
- 5) Suzuki K, Takasu N, Arita S, Maenosono A, Ishimatsu S, Nishina M, Tanaka S, Kohama A : A new method for predicting the outcome and survival period in paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 8 : 33 - 38, 1989
- 6) Yoshioka T, Sugimoto T, Kinoshita N, Shimazu T, Hiraide A, Kuwagata Y : Effects of concentration reduction and partial replacement of paraquat by diquat on human toxicity : a clinical survey. *Hum Exp Toxicol* 11 : 241 - 245, 1992
- 7) 内藤裕史 : パラコート, ジクワット, 「中毒百科」, 第2版. 東京, 南江堂 2001, pp 293 - 305
- 8) Bus JS, Aust SD, Gibson JE : Superoxide-and singlet oxygen-catalyzed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat (methyl viologen) toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 58 : 749 - 755, 1974
- 9) Bus JS, Cagen SZ, Olgaard M, Gibson JE : A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 35 : 501 - 513, 1976
- 10) Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B : Paraquat poisoning : significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet* 18 : 330 - 332, 1979
- 11) Suzuki K, Takasu N, Arita S, Ueda A, Okabe T, Ishimatsu S, Tanaka S, Kohama A : Evaluation of severity indexes of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 10 : 21 - 23, 1991
- 12) 佐藤陽二, 山本五十年, 永井義和, 広兼民徳, 上山昌史, 澤田祐介 : パラコート中毒急性期の循環動態. *医学のあゆみ* 143 : 867 - 868, 1987
- 13) Suga H : Paul Dudley White International Lecture : cardiac performance as viewed through the pressure-volume window. *Jpn Heart J* 35 : 263 - 80, 1994
- 14) Tachibana H, Takaki M, Lee S, Ito H, Yamaguchi H, Suga H : New mechanoenergetic evaluation of left ventricular contractility in in situ rat hearts. *Am J Physiol* 272(6 Pt 2) : H2671 - 2678, 1997

- 15) Sato T, Shishido T, Kawada T, Miyano H, Miyashita H, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K : ESPVR of in situ rat left ventricle shows contractility-dependent curvilinearity. *Am J Physiol* 274(5 Pt 2) : H1429-1434, 1998
- 16) Suga H, Yamada O, Goto Y, Igarashi Y, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S : Left ventricular O₂ consumption and pressure-volume area in puppies. *Am J Physiol* 253(4 Pt 2) : H770-776, 1987
- 17) Ito H, Takaki M, Yamaguchi H : Left ventricular volumetric conductance catheter for rats. *Am J Physiol* 270 : H1509-H1514, 1996
- 18) Kishi T, Nakahashi K, Ito H, Taniguchi S, Takaki M : Effects of milrinone on left ventricular end-systolic pressure-volume relationship of rat hearts in situ. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28 : 737-742, 2001
- 19) 中桐逸博, 鈴木幸一郎, 塩飽由美子, 黒田由美, 高須伸克, 小濱啓次 : 試料の前処理を自動化した高速液体クロマトグラフィーによる血中・尿中ピピリジウム系除草剤 (パラコート, ジクワット) の迅速測定法. *救急医学* 13 : 989-994, 1989
- 20) Guyton AC, Hall JE : *Circulatory shock and physiology of its treatment*. 9th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1996, pp 285-294
- 21) Welte M, Zwissler B, Frey L, Goresch T, Kleen M, Holzer K, Messmer K : Hypovolemic shock and cardiac contractility : assessment by end-systolic pressure-volume relations. *Res Exp Med* 196 : 87-104, 1996
- 22) 小山宏義, 前野善孝, 岩佐峰雄, 中村昌美, 大瀧 純, 磯部一郎, 長尾正崇, 的場梁次 : パラコートの成熟ラット培養心筋細胞に対する影響. *犯罪学雑誌* 67 : 146-154, 2001
- 23) Sone T, Talbot A, Harada T, Ikuo T, Kato T, Uematsu H : The effects of 24% paraquat (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylum dichloride) on hemodynamics, blood gases, plasma lactate and plasma catecholamines in dogs. *Vet Hum Toxicol* 31 : 149-153, 1989
- 24) 渡辺誠治, 中村紘一, 清野秀子, 小山完二, 斉藤重行, 近藤陽一, 内藤裕史 : パラコート中毒と低カリウム血症 - 動物実験編 -. *救急医学* 10 : 749-756, 1986
- 25) Giri SN, Curry DL, Stabenfeldt G, Spangler WL, Chandler DB, Schiedt MJ : Effects of paraquat on plasma glucose, cortisol, catecholamines, and insulin in the beagle. *Environ Res* 30 : 80-88, 1983
- 26) Noguchi N, Misawa S, Tsuchiya S, Yamamoto H, Naito H : Cardio-respiratory effects of paraquat with and without emetics on Wistar rats. *Vet Hum Toxicol* 27 : 508-510, 1985
- 27) Noguchi N, Tanaka E, Yamamoto H : Initial Accumulation of Paraquat in the Heart Leading to Acute Death. *Jpn J Legal Med* 44 : 6-11, 1990
- 28) Parks DA, Shah AK, Granger DN : Oxygen radicals : effects on intestinal vascular permeability. *Am J Physiol* 247 (2 Pt 1) : G167-170, 1984
- 29) Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE : The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res* 57 : 599-609, 1985
- 30) Hannaert P, Alvarez-Guerra M, Hider H, Chiavaroli C, Garay RP : Vascular permeabilization by intravenous arachidonate in the rat peritoneal cavity : antagonism by ethamsylate. *Eur J Pharmacol* 466 : 207-212, 2003
- 31) Erlansson M, Bergqvist D, Marklund SL, Persson NH, Svensjo E : Superoxide dismutase as an inhibitor of posts ischemic microvascular permeability increase in the hamster. *Free Radic Biol Med* 9 : 59-65, 1990
- 32) Richard LF, Dahms TE, Webster RO : Adenosine prevents permeability increase in oxidant-injured endothelial monolayers. *Am J Physiol* 274(1 Pt 2) : H35-42, 1998
- 33) Tanaka R, Fujisawa S, Kawamura K, Harada M : Paraquat induced enhancement of vascular permeability. *The journal of toxicological sciences* 8 : 147-159, 1983
- 34) Yamamoto I, Saito T, Harunari N, Sato Y, Kato H, Nakagawa Y, Inokuchi S, Sawada Y, Makuuchi H : Correlating the severity of paraquat poisoning with specific hemodynamic and oxygen metabolism variables. *Crit Care Med* 28 : 1877-1883, 2000
- 35) 近藤陽一, 佐藤重仁, 渡辺誠治, 山下 衛, 小形岳三郎, 島崎修次 : パラコート中毒急性期のショックの血行動態. *臨床麻酔* 8 : 857-860, 1984

- 36) Koyama K, Koyama K, Goto K : Cardiovascular effects of a herbicide containing glufosinate and a surfactant : in vitro and in vivo analyses in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 145 : 409 - 414, 1997