













学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1629号	氏 名	友 田 吉 則																
論文審査担当者	<table border="0"> <tr> <td>(主査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>尾鳥 勝也</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>厚田 幸一郎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>岡田 信彦</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学准教授</td> <td>小林 昌宏</td> <td></td> </tr> </table>			(主査)	北里大学教授	尾鳥 勝也		(副査)	北里大学教授	厚田 幸一郎		(副査)	北里大学教授	岡田 信彦		(副査)	北里大学准教授	小林 昌宏	
(主査)	北里大学教授	尾鳥 勝也																	
(副査)	北里大学教授	厚田 幸一郎																	
(副査)	北里大学教授	岡田 信彦																	
(副査)	北里大学准教授	小林 昌宏																	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Indication of activated charcoal therapy based on physical-chemical property of drugs and poisonings (薬毒物の物理化学的性質に基づいた適切な活性炭吸着療法の実現)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>急性中毒の初期治療は、消化管内に残存する薬毒物を除去する消化管除染が第一に行われる。消化管内の薬毒物を吸着しそのまま便として排泄させる活性炭吸着療法は、1997 年、欧米の臨床中毒学会合同のガイドラインの発表により、有効性、適応の広さ、安全性の高さから消化管除染のゴールドスタンダードになっている。通常、成人には活性炭 1 回 50～100 g を 400 mL 程度の水に懸濁し、経口または経管から単回投与する。薬毒物摂取後、可能な限り早期に、特に 1 時間以内に投与できれば効果が高く、吸着が乏しい一部の物質を除き、活性炭吸着療法が推奨されている。しかし、多くの物質について有効性は不明なままであり、科学的根拠に乏しい。また、活性炭の投与が無効な物質に対する他の吸着療法も確立されていない。</p> <p>本研究は、薬学的観点から活性炭吸着能を検証し、科学的根拠に基づく適切な活性炭吸着療法を実現するために、1. 活性炭吸着能と物理化学的性質の関連性の検証、2. 活性炭の有効性を判断するための予測モデル式の構築、3. 活性炭投与の是非が評価できない物質の検証と無効物質への対策について検討した。</p> <p>1. 活性炭吸着能と物理化学的性質の関連性の検証</p> <p><i>In vitro</i> 吸着実験によって、種々の薬毒物に対する活性炭 1 g あたりの最大吸着量 (Q_m) を明らかにし、物質により吸着能が異なることが検証された。また、活性炭吸着能には吸着物質の物理化学的性質が関連することを明らかにし、単回帰分析の結果から特に吸着しやすい物質の目安として分子量 128 以上または $\text{Log } P$ -0.77 以上であることを示唆している。</p>																			

2. 活性炭の有効性を判断するための予測モデル式の構築

研究1で得られた Q_m 及び物理化学的性質に基づき、判別分析を行った結果、活性炭の有効性を予測できるモデル式を構築した。予測モデル式による活性炭の有効性は、物質の LogP 、分子型分率、溶解度によって判別が可能であり、胃と腸内 pH ごとに解析した2つのモデル式を組み合わせて用いることで高い正答率を得ることを明らかにしている。構築した予測モデル式は、正答率、判別率の高さから有用性は高いと考察している。また、物理化学的性質が得られない場合、分子量を補助的な判断に用いることで、判別率の向上が期待できるとしている。

3. 活性炭投与の是非が評価できない物質の検証と無効物質への対策

臨床的な状況において Q_m と予測モデル式では評価できない課題として、1) 経口解毒薬 *N*-アセチルシステイン (NAC) が消化管内の活性炭に吸着し効果が減弱する恐れ、2) 胃酸と反応し鉛イオンを溶出することで中毒を引き起こす金属鉛に対する活性炭の有効性、3) 活性炭投与が無効な物質に対する有用な代替吸着療法の確立があり、これらの検証と無効物質への解決策について検討した。

活性炭は NAC の吸着および酸化触媒作用によって解毒効果を減弱する恐れがあることを明らかにした。活性炭による効果減弱を回避するためには現行の 72 時間経口プロトコルの見直しが必要であり、活性炭による消失と静注製剤のプロトコルを考慮し 2600 mg/kg を 21 時間かけて経口投与するプロトコルを提案している。また、金属鉛中毒に対しては、活性炭は無効であるばかりか、むしろ有害となる可能性を明らかにし、内視鏡による摘出を第一に推奨している。陽イオン交換樹脂のポリスチレンスルホン酸ナトリウム (PSS-Na) を代替吸着剤として経口投与することで、消化管内に残存する鉛を吸着することが可能であることを示している。さらに、PSS-Na はリチウムに対する吸着効果も示され、リチウム中毒に対する有用性を示唆している。ただし高用量 (50g 以上) が必要であると推測されるため、低カリウム血症等のリスクに注意が必要であると考察している。PSS-Na は他の陽イオンも吸着できることから、イオン化する金属や無機物による中毒に適応を拡大できる可能性もあると考察している。

本研究は、薬毒物の物理化学的性質に基づき適切な活性炭吸着療法の適応判断を可能にした。また、今回の結果に基づき作成した活性炭吸着療法の判断フローは、科学的根拠に基づく活性炭吸着療法の推奨を可能にし、無効物質に対しても代替吸着療法という新たな治療の選択肢を提案しており、急性中毒における適切な活性炭吸着療法の適応判断の実現につながると評価できる。

以上より、本研究成果は、科学的根拠がなく経験的に実施されてきた活性炭吸着療法について、薬学的観点から活性炭投与の是非を判定することで中毒患者の適切な初期治療の実践に大きく寄与するものであり、友田吉則氏による本研究は、博士 (薬学) の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上