

博士論文

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

*Indication of activated charcoal therapy based on  
physical-chemical property of drugs and poisonings*

2021 年 1 月

友田 吉則

# 目次

略記号一覧.....	iii
序論.....	1
第1章 活性炭吸着能と物理化学的性質の関連性の検証.....	7
1-1. 目的 .....	7
1-2. 方法 .....	7
1-2-1. 試薬及び装置 .....	7
1-2-2. 試薬等の調製 .....	8
1-2-3. 対象物質 .....	11
1-2-4. 吸着操作 .....	11
1-2-5. 定量分析 .....	11
1-2-6. 吸着量および最大吸着量の算出 .....	14
1-2-7. 対象物質の物理化学的性状の調査 .....	15
1-2-8. 統計解析 .....	15
1-3. 結果 .....	16
1-3-1. 吸着等温曲線と最大吸着量 .....	16
1-3-2. $Q_m$ と物理化学的性質の関連性 .....	16
1-4. 考察 .....	17
1-5. 小括 .....	20
第2章 活性炭の有効性を判断するための予測モデル式の構築.....	21
2-1. 目的 .....	21
2-2. 方法 .....	21
2-3. 結果 .....	23
2-4. 考察 .....	24
2-5. 小括 .....	25

第3章 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.....	26
3-1. 目的 .....	26
3-2. 方法 .....	26
3-2-1. NAC に対する活性炭の影響の検討 .....	26
3-2-2. 金属鉛に対する活性炭の有用性の検討 .....	29
3-2-3. 無効物質に対する代替吸着剤の有用性の検討 .....	30
3-3. 結果 .....	31
3-3-1. NAC に対する活性炭の影響 .....	31
3-3-2. 金属鉛に対する活性炭の有用性 .....	32
3-3-3. 無効物質に対する代替吸着剤の有用性 .....	32
3-4. 考察 .....	33
3-4-1. 経口解毒薬におよぼす活性炭の影響 .....	33
3-4-2. 金属鉛中毒に対する活性炭の有用性の検討 .....	37
3-4-3. 無効物質に対する代替吸着剤の有用性 .....	39
3-5. 小括 .....	41
総括.....	42
謝辞.....	43
論文目録 .....	44
参考文献 .....	45
図表リスト .....	52

## 略記号一覧

AACT	American Academy of Clinical Toxicology	米国臨床中毒学会
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度・時間曲線下面積
DAC	<i>N, N'</i> -diacetyl-L-cystine	<i>N, N'</i> -ジアセチルシスチン
EAPCCT	European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists	欧州中毒センター・臨床毒性学者協会
EHD	2-Ethyl-1,3-hexanediol	2-エチル-1,3-ヘキサンジオール
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JIS	Japanese Industrial Standards	日本工業規格
LCMS	Liquid Chromatography-Mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
NAC	<i>N</i> -acetylcysteine	<i>N</i> -アセチルシステイン
NAPQI	<i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -benzoquinone imine	<i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノイミン
PSS-Na	Polystyrene sulfonate sodium	ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
SGF	Simulated gastric fluid	擬似胃液
SIF	Simulated intestinal fluid	擬似腸液
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

## 序論

急性中毒において最も重要な初期治療は、消化管内の薬毒物を吸収される前に体外へ排出する消化管除染である。1997 年、米国臨床中毒学会（AACT: American Academy of Clinical Toxicology）と欧州中毒センター・臨床毒性学者協会（EAPCCT: European Association of Poisons Centres and clinical Toxicologists）が協同となり、活性炭吸着療法の適応や投与法を標準化したガイドラインを発表した<sup>1)</sup>。ガイドラインの発表を契機に、それまで消化管除染の主流であった胃洗浄にかわり、活性炭吸着療法がゴールドスタンダードになった。

活性炭吸着療法が急性中毒初期治療の中心となって 20 年ほど経過するが、人類における炭の歴史は紀元前に遡る<sup>2-6)</sup>。木炭は人類が火を使い始めた時に既に存在しており、山火事などで燃え残った消し炭が木炭のはじまりといわれている。紀元前 3750 年頃、エジプトやシュメール（メソポタミア南部）で、家庭内における燃料として、また青銅の精錬に木炭が利用されていた。紀元前 450 年頃、インドでは書くための道具や水の精製に用いられていた。その後、炭に関する記録は長期にわたり残されていないが、15 世紀頃に炭は脱色に用いられていたとされている。炭の研究が開始されたのは 18 世紀からである。1773 年、化学者の Scheele は、種々のガスに対する吸着実験、すなわち気相吸着を行い、炭の吸着能を実験的に初めて示したとされる。1791 年、Lowitz は多くの液体が木炭で脱色される液相吸着を報告した。精糖産業はこの脱色力に高い利用価値を見だし、炭の研究を加速させた。1800 年代になると、木炭以外の材料を使った炭に注目が集まった。動物性材料である獣炭（骨炭、血炭、肉炭などの総称）は木炭より高い脱色力が得られた。しかし、獣炭の供給量には限りがあったため、穀物、魚、果物の種、昆布、トウモロコシ、もみ殻、酒かすなど異なる材料の研究に移行した。今日では、優れた吸着能とコストの観点から、石油コークスや石炭、泥炭、おがくず、木炭、紙くず（リグニン）、ヤシ殻が用いられている<sup>7)</sup>。

活性炭の登場は 1900 年であった。ロシア人の Ostrejko が、高温で二酸化炭素を用いるガス賦活法、含炭素物質に金属塩類（塩化カルシウム）を添加してから加熱する薬品賦活法を開発し、特許を取得した<sup>8)</sup>。この賦活化処理によって、炭に含まれる不純物が除去され炭化率が上昇するとともに、内部が空洞化かつ不規則な構造になることで、比表面積が 600~1500 m<sup>2</sup>/g と著しく大きい活性炭が製造できるようになった。現在では、種々の材料を炭化した物質を 500~900℃の温度で、水蒸気や空気、二酸化炭素、酸素、塩化亜鉛、硫酸、リン酸またはこれらを組み合わせた賦活法が開発されている<sup>7,9)</sup>。1911 年、初めて産業用活性炭製品「Eponit」が誕生した。その後、第一次世界大戦時（1914 年~1918 年）に活性炭が注目される事件が起きた。1915 年 4 月 22 日、ドイツ軍は前戦 4 マイルにわたり塩素ガスを放出した。ガス攻撃をうけた連合軍はもとより、攻撃をしたドイツ軍もガスに対する防御手段を有していなかった。連合軍は活性炭を用いた防毒マスクの開発に成功し、吸着剤としての有用性が世界中に知れわたった。活性炭は身近な製品にも活用されるようになり、今日では浄水器、空気清浄機、冷蔵庫脱臭剤、介護用品などの家庭用途に加え、上下水道や排水の浄化、飲料水や純粋の生成、自動車や工場の排ガス処理、電極材、メタンの貯蔵、触媒、脱色などの工業用途として、多方面に利用されている<sup>7,10)</sup>。

医療における炭の利用も同時に発展してきた<sup>2,5,11-14)</sup>。紀元前 1550 年、エジプトのパピルスに炭が医薬に用いられていた記録が残されており、主に傷口や腸管内の腐敗臭を除去するために用いられたとされる。紀元前 400 年古代ギリシャの医者 Hippocrates、紀元後 50 年古代ローマの博物学者 Pliny らは、木炭で多くの病気（てんかんや萎黄病、炭疽）を治療したとされる。157 年、Claudius Galvanometer は 500 近い論文を書き、そのうちのいくつかは医療目的の炭の利用に関するものであった。しかし、297 年、ローマ皇帝 Diocletian は、ローマ帝国時代の科学書籍をすべて破棄するよう命令したため記録が残っていない。

炭が中毒の解毒薬として研究されるようになったのは 1800 年代である。フランスの化学者 Michel Bertrand は動物に亜ヒ酸、塩化水銀、銅塩を投与し、その毒性が木炭によって軽減できることを発見した。さらに、三酸化ヒ素 5 g と木炭の混合物を自ら摂取し生存したことでその効果を証明してみせた。これは炭を解毒薬として用いた初めての報告とされる。しかし、現在では活性炭が三酸化ヒ素を十分に吸着しうるとは考えにくく、疑問が残る。1830 年頃、薬剤師の Touery はフランス医学会で致死量の数倍にあたるストリキニーネと同量の炭を混合したものを自ら経口摂取して何の中毒症状も現れないことを示し、炭の吸着剤としての優れた性質を証明した。1834 年、米国医師の Hart は初めて二塩化水銀中毒の 2 症例に炭を投与して救命できたことを報告した<sup>15)</sup>。1846 年、Garrod は、獣炭がストリキニーネやモルヒネの薬液濃度を低下させることを明らかにした。さらに、モルモットやイヌに、中毒量のストリキニーネやモルヒネ、トリカブト、亜ヒ酸とともに獣炭を投与しその毒性が軽減されることを証明した。アルカロイドやある種の無機物に対する解毒に獣炭が有用なことや、解毒効果を得るためにはある程度の量が必要であると報告した<sup>16)</sup>。1848 年、米国臨床医 Rand は、対象をヒトに拡大し、ジギタリス、モルヒネ、ストリキニーネ、ヒ素、カンフル、ヨウ素、塩化水銀といった様々な毒物をヒトに投与し実験した。1853 年、Graham と Hoffmann は致死量のストリキニーネをビールに加え、それを炭で処理すると飲むことができることを示した<sup>17)</sup>。こうして *in vitro*、*in vivo*、臨床患者、そして自らを対象に炭の解毒効果が証明されていった。しかしながら、1941 年、Goodman と Gilman は「中毒患者の解毒薬としての炭の有用性は限定的であり、胃洗浄実施まで毒物の吸収を遅らせるための処置である」と述べているとされ<sup>18)</sup>、このとき活性炭吸着療法はまだ補助的な治療に位置付けられていた。1963 年、Holt と Holz は Bertrand や Touéry、Garrod などの研究結果をまとめた総説を発表し<sup>19)</sup>、急性中毒の治療において活性炭が最も価値のある薬剤であると言及したことにより、それまで急性中毒

の解毒薬としてはほとんど使用されていなかった活性炭が中毒治療の有力な手段として使用が拡大していった。

医療的関心の高まりは薬局方への収載を促した。1965 年、米国薬局方(United States Pharmacopeia ;USP)の第 17 改正において 活性炭の解毒薬としての適応が追加された<sup>20)</sup>。その 5 年後、USP 第 18 改正において一般的な用量 10 g (5～50 g) が追記された<sup>21)</sup>。ただし、実際には米国医薬品添付文書に初めて活性炭が掲載されたのは 1981 年のことであり、それまで医薬品として入手できなかった<sup>22)</sup>。欧州薬局方 European Pharmacopoeia は 1969 年の発刊時から活性炭が収載している<sup>23)</sup>。英国薬局方 British Pharmacopoeia は 1978 年に脱色炭から活性炭に名称変更した<sup>24)</sup>。本邦では 1932 年、日本薬局方第 5 改正から薬用炭が収載されている<sup>25)</sup>。

薬毒物に対する活性炭の有用性が明らかになりつつも、最適な投与量は定まっていなかった。1971 年に発刊された急性中毒の治療に関する書籍には、50 g の活性炭を 500 mL のポリボトルに入れ、400 mL の水で懸濁し、5 mL/kg を経口または胃管から投与する方法が記載されている<sup>26)</sup>。その他にも多くの著者が、患者の体重や摂取量に関係なく 50 g<sup>27-29)</sup>、30～50 g<sup>30)</sup>、50～100 g<sup>31)</sup>、100 g 以上<sup>32)</sup>など様々な投与量を推奨している。Chin らは、ラットに活性炭と薬物の比を 1:1 から 8:1 まで変化させ投与したところ、活性炭が多い方が高い効果が得られることを証明した<sup>33)</sup>。また、Levy と Tsuchiya は、ヒトに活性炭と薬物(アスピリン)の比を 1.9:1.0 で投与したところ、吸収率にほとんど差がなく、少量では効果がないことを示している<sup>34)</sup>。そのほか活性炭と薬物比を変えた研究が行われているが、実際の中毒症例では摂取量が不明なことがあり、すべての物質に一定の活性炭：薬物比を適応する考え方には限界がある。活性炭の最適な投与量の結論は「できるだけ多く」である<sup>35-37)</sup>。

このような背景から、1993 年に AACT と EAPCCT が協同して EBM に則った評価を開始し、1997 年に position statements を、2005 年に改訂版の position paper を発表し



38)、急性中毒治療の標準化を行った。これに準じて本邦でも日本中毒学会が標準診療ガイドを発表した<sup>39)</sup>。それまで薬毒物を除去する方法として催吐や胃洗浄した後、活性炭を投与していたが、活性炭投与の前に胃洗浄を施行することの有効性は大規模比較試験においても証明されておらず、胃洗浄を実施した場合に誤嚥性肺炎のリスクや胃内容物を腸へ押し出してしまう危険性があることから、現在では、消化管除染には活性炭の投与が第一選択となっている。

活性炭の投与法は次のとおりである。

- ①適応：中毒量を摂取し、かつ、摂取後 1 時間以内なら適用する。
- ②方法：体重あたり 1 g/kg（成人 50 g）を、微温湯 300～400 mL と緩下剤を入れて懸濁する。意識状態が不安定な場合や、咽頭反射の消失した患者では、気管挿管により気道を確保する。18 F 程度の太さの経鼻胃管を挿入し、胃内容物を十分吸引する。懸濁液を経鼻胃管より注入する。意識があり経口摂取できる場合は、紙コップにつき経口投与する。
- ③禁忌：腸管閉塞、消化管穿孔、腸管運動を抑制する薬毒物を摂取している場合や、麻痺性イレウスによる腸蠕動が低下している場合は、相対的な禁忌となる。  
内視鏡検査が必要な場合は、視野の妨げとなるため、優先順位を考慮する。
- ④合併症：嘔吐、便秘、消化管の閉塞、誤嚥などがあるが、重篤な報告はない。
- ⑤その他：活性炭投与時には緩下剤を併用する。本邦では塩類下剤のクエン酸マグネシウムが用いられ、27～34 g または 24 mL/kg（13.6%製剤）を単回投与する。硫酸マグネシウムの場合、成人では 15～20 g、小児では 250 mg/kg を投与する。海外ではソルビトールが添加された活性炭懸濁液製剤が販売されており、成人では 70%ソルビトール溶液を 1～2 mL/kg、小児では 35%ソルビトール溶液を 4.3 mL/kg 投与する。

本邦のガイドラインでは、活性炭はアスピリン、アセトアミノフェン、バルビツール酸、フェニトイン、テオフィリン、三環系・四環系抗うつ薬などに特に有効とされ、強酸、強アルカリ、アルコール、エチレングリコール、重金属（鉄、ヒ素）、ホウ酸、無機塩（リチウム、カリウム）、ハロゲン化合物（フッ化物、臭化物）に無効とされる<sup>39)</sup>。また、ボランティア研究において 46 物質（122 件）に対し活性炭によるバイオアベイラビリティ減少効果が示されている<sup>38)</sup>。ここに記されていない物質については、吸着効果が期待できるとされ、無効物質に該当しない限り、活性炭の投与が推奨されている。

しかし、この推奨は科学的根拠に乏しく、有効性が明らかでない物質に活性炭が漫然と投与されているのが現状である。さらに活性炭投与が無効な物質に対する安全な吸着療法はまだ確立されていない。

そこで本研究は、薬毒物と活性炭吸着能の関係を薬学的観点から明らかにし、急性中毒における適切な活性炭吸着療法の実現を目指した。第 1 章では、*in vitro* 活性炭吸着実験から各種薬毒物に対する最大吸着量を算出し、吸着量と物理化学的性質の関連性を検証した。第 2 章では、第 1 章で明らかにした最大吸着量から活性炭の有効性の有無を判断し、物理化学的性質から活性炭の有効性を予測できるモデル式を構築した。第 3 章では、臨床的状況で活性炭吸着療法の是非が評価できない物質について検証し、さらに活性炭無効物質に対する代替吸着剤を検討した。

## 第 1 章 活性炭吸着能と物理化学的性質の関連性の検証

### 1-1. 目的

活性炭吸着能に影響する因子を明らかにするために、各薬毒物の最大吸着量を算出し、個々の薬毒物に対する吸着能と物理化学的性質の関連性を検証した。

### 1-2. 方法

#### 1-2-1. 試薬及び装置

薬用炭「日医工」は日医工株式会社（富山）より得た。アセチルサリチル酸、*p*-アセトアミドフェノール、カフェイン無水物、ジフェンヒドラミン塩酸塩、テオフィリン、尿素、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、ブロモバレリル尿素、メトホルミン塩酸塩、硫酸タリウム、タリウム標準液 (Tl 1000)、鉛標準液 (Pb 1000)、塩化カリウム、カリウム標準液 (K 100)、ホウ酸、臭素酸ナトリウム、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール（以下、EHD）、クルクミン、酢酸、塩酸、リン酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム三水和物、アセトニトリル（HPLC 用）、メタノール（HPLC 用）は和光純薬工業株式会社（大阪）より得た。炭酸リチウム、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム 12 水和物、クロロホルム、エタノール、硫酸は関東化学株式会社（東京）より得た。ノルトリプチリン塩酸塩はシグマアルドリッチ（東京）より得た。コルヒチンは東京化成工業株式会社（東京）より得た。

定性ろ紙 No.2、メンブレンフィルター（0.45  $\mu\text{m}$ , セルロースアセテート）はアドバンテック東洋株式会社（東京）より得た。広口びんはポリプロピレン製のアイボーイ広口びん 50mL（アズワン、大阪）を用いた。水は Smart 2 Pure（Thermo Fisher Scientific, 東京）より得た超純水を用いた。恒温振盪機は Plus shaker EP-1, Thermo minder SM-05N（TAITEC, 埼玉）、pH メータは D-51（堀場, 京都）、ローテーターは RT-50（TAITEC）、分光光度計は V-630 BIO（日本分光, 東京）を用いた。

## 1-2-2. 試薬等の調製

### 1) 擬似胃液および擬似腸液

日本薬局方の崩壊試験第 1 液 (pH 1.2)、第 2 液 (pH 6.8) に準じて擬似胃液 (Simulated Gastric Fluid ;SGF) および擬似腸液 (Simulated Intestinal Fluid ;SIF) を調製した。

SGF は塩化ナトリウム 2.0 g を塩酸 7.0 mL 及び水を加えて全量 1000 mL とし、SIF は 0.2 M リン酸二水素カリウム水溶液 250 mL に 0.2 M 水酸化ナトリウム水溶液 118 mL 及び水を加えて全量 1000 mL とした。

### 2) 標準溶液および被験溶液

各対象物質の標準溶液は水、被験溶液は SGF または SIF に溶解、希釈して複数濃度を調製した (表 1)。

### 3) 緩衝液の調製

#### (ア) 10 mM 酢酸緩衝液 (pH 4.0)

10 mM 酢酸水溶液: 10 mM 酢酸ナトリウム水溶液を 5:1 で混合した後、10 mM 酢酸水溶液を適量加え、pH 4.0 に調整した。

このとき、10 mM 酢酸水溶液は酢酸 570  $\mu$ L を水 1 L に、10 mM 酢酸ナトリウム水溶液は酢酸ナトリウム三水和物 0.34 g を水 250 mL に溶解した。

#### (イ) 15 mM リン酸緩衝液 (pH 4.4)

15 mM リン酸二水素カリウム水溶液 900 mL に 4.4 M リン酸水溶液 25  $\mu$ L を加えた後、15 mM リン酸水素二ナトリウム水溶液で pH 4.4 に調整した。

このとき、15 mM リン酸水素カリウム水溶液はリン酸二水素カリウム 1.84 g に水 900 mL を加え溶解した。4.4 M リン酸水溶液はリン酸 3 mL をメスフラスコにとり、水で全量

10mL とした。15 mM リン酸水素二ナトリウム水溶液は 15 mM リン酸水素二ナトリウム 12 水和物を 0.54 g に水 100 mL に溶解した。

(ウ) 20 mM リン酸緩衝液 (pH 6.5)

20 mM リン酸水素二ナトリウム水溶液:リン酸二水素ナトリウム水溶液を 2:1 で混合した後、20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液で pH 6.5 に調整した。

このとき、20 mM リン酸水素二ナトリウム水溶液はリン酸水素二ナトリウム 1.42 g を水 500 mL に、20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液はリン酸二水素ナトリウム 1.56 g を水 500 mL に溶解した。

(エ) 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.2)

100mM リン酸水素二カリウム水溶液 720 mL に 100 mM リン酸二水素カリウム 300 mL を加え、100 mM リン酸二水素カリウム水溶液で pH 7.2 に調整した。

100 mM リン酸水素二カリウム水溶液はリン酸水素二カリウム 17.42 g を水 1L に、100 mM リン二水素カリウム水溶液はリン酸二水素カリウム 6.80 g を水 500 mL に溶解した。

(オ) 50 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0)

50 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 1 L に 1 M リン酸を約 5 mL 加え pH 3.0 に調整した。

50 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液は、リン酸二水素ナトリウム 6.00 g を水 1 L に溶解した。1 M リン酸は、リン酸 630  $\mu$ L を水で全量 10 mL とした。

(カ) 20 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0)

20 mM リン酸二水素カリウム水溶液に 4.4 M リン酸を適量加え、pH 3.0 に調整した。

このとき、20 mM リン酸水素二カリウム水溶液はリン酸二水素カリウム 2.72 g を水 1 L

に溶解した。4.4 M リン酸は、リン酸 3 mL に水を加え、全量 10 mL とした。

(キ) 10 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0)

10 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液に 1 L に、1 M リン酸を約 1.6 mL 加え、pH 3.0 に調整した。

このとき、10 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液はリン酸二水素ナトリウム 1.20 g に水 1 L に溶解した。1 M リン酸は、リン酸 685  $\mu$ L に水を加え、全量 10 mL とした。

(ク) 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0)

10 mM リン酸水素二カリウム水溶液 720 mL に 10 mM リン酸二水素カリウム 300 mL を加え、10 mM リン酸二水素カリウム水溶液で pH 7.0 に調整した。

10 mM リン酸水素二カリウム水溶液はリン酸水素二カリウム 1.74 g を水 1 L に、10 mM リン二水素カリウム水溶液はリン酸二水素カリウム 0.68 g を水 500 mL に溶解し調製した。

4) クルクミン溶液

クルクミン 10 mg をメスフラスコに量りとり、酢酸で溶解し全量 10 mL とした。

5) 10% EHD 溶液

EHD 10 mL にクロロホルムを加え全量 100 mL とした

### 1-2-3. 対象物質

対象物質は、過去 10 年間に日本中毒学会学術集会に報告された中毒症例の原因 171 物質 (表 2) のうち、ガイドライン<sup>38, 39)</sup>で活性炭の投与が強く推奨される 7 物質 (アスピリン、アセトアミノフェン、テオフォリン、ノルトリプチリン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ジフェンヒドラミン)、推奨されない 4 物質 (カリウム、リチウム、ホウ酸、タリウム)、明らかでない 7 物質 (カフェイン、コルヒチン、臭素酸、鉛、尿素、プロモバレリル尿素、メトホルミン)とした。

### 1-2-4. 吸着操作

広口びんに活性炭を量りとり、被験溶液を 20 mL 加え、37 °C の温浴中で 1 時間振盪させた。その後室温で 1 時間静置させた後、定性ろ紙でろ過し、さらにろ液をメンブレンフィルターでろ過し、測定用試料を得た。ろ過の際、ろ紙およびメンブレンフィルターを通過する最初の数 mL のろ液は、フィルターの濡れを考慮し破棄した。測定用試料は検量線範囲となるよう適宜希釈してから測定した。

吸着操作は 1 濃度あたり 3 検体ずつ実施した。吸着剤を添加せず同様の操作を行った溶液 (1 検体)を対照とした。

### 1-2-5. 定量分析

#### 1) HPLC による定量

HPLC による分析は以下の装置 1~4 のいずれかを用いた。カラムは Inertsil ODS-3、Inertsil CN-3、Inertsil Amide (GL サイエンス, 東京)、Shodex IC NI-424 (昭和電工, 東京)を用いた。詳細な分析条件を表 3 に示した。

#### 装置 1 HPLC-UV ①

ポンプ L-7100、UV 検出器 L-7420、データ処理装置 D-2500（日立ハイテクサイエンス，東京）。オンライン溶媒脱気装置 DEGASYS DG-1310（センシユー科学，東京）

測定物質：アスピリン、アセトアミノフェン、カフェイン、ジフェンヒドラミン、テオフィリン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ブロムワレリル尿素、メトホルミン

#### 装置 2 HPLC-UV ②

HP1100 series: ポンプ G 1316A、脱気装置 G1322A、カラムオーブン G1312A、フォトダイオードアレイ検出器 G1315A（アジレントテクノロジー，東京）

測定物質：ノルトリプチリン、コルヒチン

#### 装置 3 HPLC-UV ③

ポンプ SC-20AD、カラムオーブン CTO-20AC、オートサンプラー SIL-20A、フォトダイオードアレイ検出器 SPD-M20A（島津製作所，京都）

測定物質：尿素

#### 装置 4 イオンクロマトグラフ

ポンプ L-7100、データ処理装置 D-2500、オンライン溶媒脱気装置 DEGASYS DG-1310、カラムオーブン SSC-2300（センシユー科学）、電気伝導度検出器 Shodex CD-200（昭和電工，東京）

測定物質：臭素酸



## 2) 原子吸光光度法による元素の定量

カリウム、タリウム、鉛、リチウム、は原子吸光光度法を用いて定量した。原子吸光光度計は AA-6800 (島津製作所, 京都)を用いた。フレイム原子吸光光度法で測定し、燃料ガスはアセチレンガス、助燃ガスは空気を用いた。各物質の燃料ガス流量、測定波長、点灯モードを表 4 に示した。

## 3) クルクミン法によるホウ酸の定量

ホウ酸は衛生試験に準じたクルクミン法によって定量した<sup>40)</sup>。適当に希釈した試料 1.5 mL と 50%硫酸 0.3 mL を加え攪拌後、EHD 溶液を 1.5 mL 加え、ローテーターにて 20 rpm, 5 分間転倒混和した。下層の EHD 溶液層をパスツールピペットにて採取し、あらかじめデシケーター(シリカゲル) 中で乾燥させた定性ろ紙を用いてろ過した。ろ液 200  $\mu$ L を新たな遠沈チューブに入れ、クルクミン溶液 200  $\mu$ L と濃硫酸 100  $\mu$ L を加え攪拌し、30 分静置した。その後、エタノール 5 mL を加え、攪拌し 10 分間静置した。再度、攪拌後、この溶液について 550 nm における吸光度を測定した。定量反応は 1 検体 2 本ずつ行い、平均値を用いた。SGF または SIF に同様の操作を行った試料の吸光度をブランクとして補正した。

なお、ガラス器具からのホウ素の溶出が報告されているため、本実験ではメスフラスコ、メスシリンダー、ロートおよび各試液、溶液の保存容器にはポリプロピレン製のものを用いた<sup>41)</sup>。

### 1-2-6. 吸着量および最大吸着量の算出

#### 1) 吸着量

活性炭が吸着した活性炭重量あたり吸着量（Q）を以下の式(1)より算出した。

$$Q \text{ (mg/g)} = \frac{(C_0 - C_f) \times V}{W} \quad \cdot \cdot \cdot (1)$$

Q : 活性炭 1g あたりの吸着量 (mg/g)

W : 活性炭添加量 (g)

V : 被験液量 (mL)

C<sub>0</sub> : 対照の被験物質濃度 (mg/mL)

C<sub>f</sub> : 活性炭吸着後の被験物質濃度 (mg/mL)

#### 2) 最大吸着量

活性炭 1g あたりが最大限吸着しうる薬物量を表す最大吸着量(Q<sub>m</sub>)の算出にはLangmuirの吸着等温式を用いた<sup>42)</sup>。すなわち異なる薬液濃度における Q を実験で求め式(2)にもとづく吸着等温曲線を作成後、式(3)の回帰直線の傾きを算出し、その逆数より Q<sub>m</sub> を算出した。

$$Q \text{ (mg/g)} = \frac{Q_m \times K \times C_f}{(1 + K \times C_f)} \quad \cdot \cdot \cdot (2)$$

$$\frac{C_f}{Q} = \frac{C_f}{Q_m} + \frac{1}{Q_m \times K} \quad \cdot \cdot \cdot (3)$$

Q<sub>m</sub> : 最大吸着量 (mg/g)

K : 定数 (mL/mg)

### 1-2-7. 対象物質の物理化学的性状の調査

対象物質の物理化学的性状はオンライン化学物質データベース SciFinder<sup>n</sup> (CAS, OH, USA)を用いて、分子量、分配係数 LogP、酸解離定数 pKa、pH1 と 7 における溶解度を調査した。次に、以下の Henderson–Hasselbalch の式を用いて、pKa から pH 1.2 と pH 6.8 における分子型分率を算出した。

$$\text{酸性物質} \cdots \text{分子型分率} = 1 - \frac{1}{1 + 10^{(pKa - pH)}}$$

$$\text{塩基性物質} \cdots \text{分子型分率} = \frac{1}{1 + 10^{(pKa - pH)}}$$

### 1-2-8. 統計解析

統計解析は、分子量、Log P、分子型分率、溶解度を説明変数、対象物質の Q<sub>m</sub> を目的変数として単回帰分析を実施し、一次、対数、指数、ロジスティック回帰のうち、決定係数の高い近似式を探索した。解析ソフトには Statistics<sup>®</sup> ver 26 (IBM, 東京)を用いた。

### 1-3. 結果

### 1-3-1. 吸着等温曲线と最大吸着量

各物質の吸着等温曲線を図 1 に示した。吸着等温曲線は pH によらず吸着した物質(A)、pH によって吸着に違いがある物質(B)、ほとんど吸着しない物質(C)、まったく吸着しない物質 (カリウム、リチウム)の 4 つに分類された。鉛の SIF 溶液および臭素酸の SGF 溶液は溶解性の低下や夾雑物による分析への影響から実験できなかった。

吸着等温式から算出した  $Q_m$  を表 5 に示した。よく吸着することが知られているアセトアミノフェンの  $Q_m$  は pH 1.2、pH 6.8 でそれぞれ 354.7、360.7mg/g であった。アスピリンの  $Q_m$  は pH 1.2、pH 6.8 でそれぞれ 262.5、139.8 mg/g で、乖離がみられた。タリウムの  $Q_m$  は pH 1.2、pH 6.8 それぞれ 1.4、29.8 mg/g でほとんど吸着しなかった、リチウムの  $Q_m$  は pH によらず 0 mg/g でなった。

### 1-3-2. $Q_m$ と物理化学的性質の関連性

$Q_m$ と物理化学的性質の関連性を検証するために、化学物質情報データベースを用いて対象物質の物理化学的性状を調査した(表 6)。分子量(一部、原子量)は 6.94~399.4、Log P は -1.66~3.97、分子型分率は 0~100%、溶解度は 0.13~1000 g/L の範囲に分布していた。分子量は全物質で得られたが、Log P は 5 物質、分子型分率は 1 物質、溶解度は 5 物質で情報が得られなかった。

#### 1-4. 考察

*In vitro* 吸着実験によって、種々の薬毒物に対する活性炭の  $Q_m$  を明らかにし、物質により吸着能が異なることが検証できた。その要因として、物理化学的性質に着目したところ、 $Q_m$  に関連することが明らかになった。

活性炭の吸着能は、1900 年～1930 年頃は色素やヨウ素、ストリキニーネ、破傷風毒素によって評価されていた。特に色素は外観による判断が容易であった。Joachimoglu はヨウ素の吸着能とメチレンブルーの吸着能が相関することを明らかにした<sup>43)</sup>。さらにストリキニーネと炭の混合物をイヌに投与し、ヨウ素を最もよく吸着した炭が、毒性を最も軽減できることを発見した<sup>44)</sup>。その後、10 種の炭についてヨウ素吸着能と毒性軽減効果の関係を明らかにしている<sup>45)</sup>。吸着能と毒性軽減作用に相関がないと反論する報告もあるが<sup>46,47)</sup>、薬局方でこれらの物質を活性炭の吸着指標とするよう推奨された<sup>48)</sup>。その後もアンチピリン、ヨウ素、塩化水銀、メチレンブルーを用いて吸着能が検討された<sup>49-55)</sup>。本邦では、薬用炭が掲載された日本薬局方第 5 改正においてメチレンブルーとヨウ素に対する吸着能が、現在ではキニーネとメチレンブルーに対する吸着能が基準物質に用いられている<sup>3)</sup>。具体的には、一定量の活性炭と一定量の被験物質を混合して吸着させたのち、被験物質の残存量が基準値未満であることを滴定法によって確認する。この方法は異なる活性炭の吸着能を担保するために有用かもしれないが、吸着物質間の吸着能を比較する指標には適さない。そこで、一定条件における吸着量や吸着率にもとづき異なる物質間の吸着能が比較されることがある。しかし、これも吸着剤の量、被験物質の濃度などにより結果が大きく異なるため、比較は困難である。そこで本研究は、Langmuir の吸着等温式を用いて  $Q_m$  を算出することで物質間の吸着能の違いを検討した。この吸着等温式は、1918 年に導出された理論的な吸着等温式で、すべての吸着サイトは平衡状態にある(例えば吸着熱が被覆率に影響しない)、吸着層は単分子吸着である、吸着質の側方相互作用を生じない、吸着質は局部にとどまることを前提とする<sup>42)</sup>。これは 2 nm 以下の細孔を多くもつ活性炭のような吸着剤の吸着等温曲線

によくあてはまる<sup>56)</sup>。吸着はすぐにはじまり、数分のうちに 90%以上の被覆率に達するとされ、本研究の吸着操作における振盪時間は、吸着が十分に平衡状態に達する 1 時間とした。

対象物質には中毒頻度が高い、毒性が強いまたは新規性が高い物質を選択するために、過去 10 年間 (2010 年～2019 年)に日本中毒学会総会・学術集会に報告された 723 演題の中から症例報告 403 件の症例報告を抽出し、経口曝露による中毒症例 270 件の中毒起因物質 171 物質を抽出した(表 2)。この物質の中から試薬の入手の可否、実験可能な物質の溶解性、分析の可否、吸着能に関する既知の情報を加味して、吸着能が高いと考えられる 7 物質(アスピリン、アセトアミノフェン、テオフォリン、ノルトリプチリン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ジフェンヒドラミン)、低いと考えられる 4 物質 (カリウム、リチウム、ホウ酸、タリウム)、不明な 7 物質 (カフェイン、コルヒチン、臭素酸、鉛、プロモバレリル尿素、メトホルミン、尿素)を対象とした。特に、近年、眠気防止剤やエナジードリンクに含有されるカフェインによる中毒<sup>57)</sup>やビッグアナイド系血糖降下薬メトホルミンの過量摂取により乳酸アシドーシスを呈して重症化した症例<sup>58)</sup>、自殺企図によるコールドパーマ液 (臭素酸ナトリウム)の過量摂取が報告されており<sup>59,60)</sup>、これらの物質による急性中毒に対して活性炭の効果を明らかにすることは有益である。

複数物質の  $Q_m$  を算出したことにより、個々の物質に対する吸着量が異なること、溶媒の pH の影響を受けることが明らかになった (表 5)。アセトアミノフェンやフェノバルビタール、テオフィリンなどは高い  $Q_m$  を示し、これは活性炭が高い吸着能を示した過去の報告と一致する<sup>61-63)</sup>。一方、リチウム、カリウム、ホウ酸はほとんど吸着せず、これも過去の報告と一致した<sup>64-66)</sup>。Hoffman らはタリウムの  $Q_m$  が 59.7 mg/g (pH 7.0)と報告している<sup>67)</sup>。本結果はそれよりも低い値であるが、吸着しにくい点で一致した。ガイドラインが活性炭投与を推奨する物質と推奨しない物質では  $Q_m$  が大きく異なることが検証できた。そこで、科学的根拠が明らかになっていない物質の  $Q_m$  を調査し、吸着能の比較を行った。その結果、



### 1-5. 小括

[REDACTED]



## 第 2 章 活性炭の有効性を判断するための予測モデル式の構築

### 2-1. 目的

中毒起因物質の物理化学的性質に基づいて、活性炭の有効性を科学的に判断するための予測モデル式を構築し、その妥当性を検証した。

### 2-2. 方法

第 1 章で得られた 18 物質の  $Q_m$  (表 5) に基づき、対象物質を以下のとおり有効と無効に分類し、有効または無効の二値を目的変数とした。分子量、Log P、分子型分率、溶解度を説明変数としてステップワイズの増減法による判別分析を行い、予測モデル式を作成した。説明変数の変数選択は  $p < 0.05$  とし、統計解析は SPSS Statistics® ver 26 を用いた。

有効	アセトアミノフェン、フェノバルビタール、カフェイン、 ブロモバレリル尿素、テオフィリン、バルプロ酸、アスピリン、 コルヒチン、ジフェンヒドラミン、ノルトリプチリン
無効	尿素、メトホルミン、タリウム、鉛、ホウ酸、リチウム、 カリウム、臭素酸

次に作成したモデル式の内的妥当性、外的妥当性を検証した。外的妥当性は、過去 10 年間に日本中毒学会学術集会に報告された中毒症例の原因 171 物質(表 2)の判別率を算出した。さらに、ガイドラインが活性炭の投与を推奨・非推奨する物質に対する正答率を算出した。推奨物質は、ガイドラインに個別に記載されている 46 物質と、物質群として記載されているもので、現在、国内で販売されているものとして三・四環系抗うつ薬 11 物質、フェノチアジン系薬 6 物質、バルビツール酸系薬 7 物質、カルシウム拮抗薬 16 物質、オピオイド 12 物質、ベンゾジアゼピン系薬 34 物質の計 132 物質を抽出した。非推奨

物質は個別に記載のある 2 物質（ホウ酸、エチレングリコール）と、物質群（強酸、強アルカリ、アルコール、無機塩、重金属、ハロゲン化物、シアン化物）の中から代表的な物質である塩酸、水酸化ナトリウム、メタノール、エタノール、鉄、ヒ素、カリウム、ナトリウム、リチウム、フッ化水素酸、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、次亜塩素酸、シアン化水素、シアン化カリウムの 13 物質を加えて計 15 物質を抽出した。このうち判別分析のモデル作成に用いた 7 物質と重複 3 物質、物理化学的性質の情報が得られない 9 物質の計 19 物質を除外し、128 物質（推奨 123 物質、非推奨 5 物質）を解析対象とした。

### 2-3. 結果

対象 18 物質の物理化学的性状うち、5 物質（タリウム、鉛、リチウム、カリウム、臭素酸）は説明変数の一部が得られなかったため除外し、13 物質を対象に判別分析を行った。

分子型分率、溶解度は pH によって変化するため、胃内と腸内 pH の 2 通りにおける解析を行い、以下の  $Z_1$  と  $Z_2$  の 2 つの予測モデル式が得られた。この 2 つのモデル式を用い、 $Z_1 > 0$ , または  $Z_2 > 0$  を有効、 $Z_1 \leq 0$ , かつ  $Z_2 \leq 0$  を無効と定義した。

$$Z_1 = \text{[Redacted Equation]}$$
$$Z_2 = \text{[Redacted Equation]}$$

予測モデル式の内的妥当性は、正答率 100% (13/13)であった(表 7)。外的妥当性は、判別率 87.1% (149/171)、正答率 93.8% (120/128)であった(感度 0.95, 特異度 0.60)。判別ができなかった 22 物質を表 8 に示した。物理化学的性状が得られたのは、分子量 16 物質、Log P 1 物質、分子型分率 5 物質で溶解度はいずれも得られなかった。予測性の検討では誤判定が 8 物質あり、偽陽性 2 物質、偽陰性 6 物質であった (表 9)。

## 2-4. 考察

物理化学的性質に基づき 2 つの判別式から活性炭の有効性を予測できるモデル式を構築した。構築した予測モデル式は、正答率、判別率の高さから有用であると考えられた。

対象 18 物質のうち、物理化学的性質の情報が得られない物質があったため除外し、有効 10 物質、無効 3 物質の計 13 物質にもとづき解析をおこなった。Log P が 0 をまたぐことで符号が変化し判別分析が成立しなかった。日本工業規格(JIS)における Log P の測定可能範囲は-2~4 とされる<sup>73)</sup>。そこで Log P に 3 を加えて、正の値になるよう補正した。第 1 章の結果から、分子量が予測因子になると予想していたが、判別分析においてはその寄与度が低いため除外され、分子型分率が組み込まれた形となった。これはリチウム (6.91) やカリウム (39.10) といった低分子量の無効物質が解析から除外されたため、有効物質との有意な差がなくなったものと考えられる。

内的妥当性の検証では、Z<sub>1</sub> または Z<sub>2</sub> の一方のみとした場合、誤判定の可能性がある物質 (カフェイン、テオフィリン、バルプロ酸、アスピリン) が存在し、2 つの式を組み合わせることで 100% と高い正答率が得ることが可能になった (表 7)。

外的妥当性の検証では、中毒症例原因 171 物質のうち医薬品や乱用薬物、多くの農薬は物理化学的性質の情報が得られ、判別分析を適応することが可能であった。一方、家庭用品や工業用品に用いられる無機物質、有毒植物などの自然毒を中心とする 22 物質は物理化学的性質、特に Log P、溶解度、分子型分率が得られず判別できなかった(表 8)。

自然毒はその毒性成分が明確でないことから困難であった。高い内的妥当性および判別率が得られたため、構築したモデル式の適応性は高いと判断し、予測性を検証した。ガイドラインで活性炭の投与が推奨または推奨されていない 128 物質のうち、120 物質 (93.8%) の有効または無効を正しく予測できた。一方、誤判定が 8 物質あり(表 9)、このうち偽陽性はアルコール類のメタノールとエタノールで

あり、活性炭投与が推奨されない物質としてすでに知られ<sup>74-76)</sup>、予測モデル式を適応する必要がないため偽陽性を回避できる。一方、偽陰性となった物質は、いずれも分子型分率が0%で溶解度が高い(>360 g/L)ことに起因した。このうちアテノロール、ナドロール、ピンドロールはB遮断薬に分類され、大半を占めた。ガイドラインで言及されているB遮断薬はこれにソタロールを加えた4物質あり、ソタロールの溶解度は170 g/Lと他のB遮断薬(>999 g/L)より比較的低い値を示していたことが判定結果の異なる要因であった。

また、物理化学的性状が得られずモデル作成から除外したタリウム、鉛、リチウム、カリウム、臭素酸(すべて無効に分類)について、分子量にもとづく補助的判断を用いると、リチウム、カリウムは正答したが、タリウム(204.4)、鉛(207.2)、臭素酸(128.9)は誤答した。これらは無機塩、重金属、ハロゲン化物といった既知の無効物質に分類しておくことで誤答を回避できる。 [REDACTED]

[REDACTED] 今後 [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 検証して解析に加えることで、予測モデル式の精度向上が期待できる。ただし、偽陽性と判断された物質に対して活性炭が有効とする根拠は、ボランティア研究に基づくバイオアベイラビリティの減少である<sup>77,78)</sup>。しかし、ボランティア研究では倫理的に大量の薬物投与ができず実臨床に比べて効果が得られやすく、過大評価している可能性も考えられる。*In vitro* による研究と臨床研究の両面から検証を加えることで、活性炭の有効性の検証や予測モデル式のさらなる精度向上に寄与できると考える。

## 2-5. 小括

物理化学的性質に基づき活性炭の有効性を予測できるモデル式が構築できた。物理化学的性質(Log P、分子型分率、溶解度)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。

## 第3章 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

### 3-1. 目的

第1章、第2章では  $Q_m$  による評価と予測モデル式による活性炭の有効性の判断を可能にした。しかし、実際の治療を想定した場合に有効性の予測だけでは解決できない課題が3点あげられた。1. 経口解毒薬 *N*-アセチルシステイン（以下、NAC）が活性炭に吸着されて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、である。吸着実験によってこれらの検証と無効物質への解決策を検討した。

### 3-2. 方法

#### 3-2-1. NAC に対する活性炭の影響の検討

吸着実験により NAC の  $Q_m$  を算出した。この時、活性炭吸着後の被験液に未知のピークを認めたため、LCMS により同定を行った。また、アセトアミノフェンを吸着した状態の活性炭における NAC 吸着能を検証した。

#### 1) 試薬及び装置

NAC の検量線用には *N*-アセチル-L-システイン（和光純薬工業株式会社、大阪）、被験溶液にはアセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」（あゆみ製薬株式会社、東京）を用いた。アンモニア水、ギ酸は関東化学株式会社より得た。*N,N'*-diacetyl-L-cysteine（以下、DAC）は BACHEM AG（スイス）より得た。その他の試薬および装置は 1-2-1. に準じた。

#### 2) 試薬等の調製

SGF の調製は 1-2-2. に準じた。NAC 被験溶液は NAC 内用液を SGF または SIF で希釈し、それぞれ 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg/mL および 5% 溶液を調製した。なお、NAC は酸化しやすいため、吸着実験の直前に調製した。検量線用標準液は、NAC および

DAC を溶解して NAC 1 mg/mL と DAC 0.5 mg/mL の標準原液をそれぞれ調製した後、それぞれを適量とり各濃度が 5, 10, 25 µg/mL の混合溶液になるよう希釈した。

ギ酸アンモニウム緩衝液は、12 mM ギ酸水溶液に 7 mM アンモニアを 5:1 の割合で混合し、7 mM アンモニア水を加えて pH 3.0 に調製した。このとき 12 mM ギ酸水溶液は、水 1L にギ酸 630 µL を加えた。7 mM アンモニア水は、水 400 mL にアンモニア水 173 µL を加えた。

アセトアミノフェンの被験溶液は 10 mg/mL になるよう SGF または SIF で溶解し調製した。15mM リン酸緩衝液 (pH4.4)は 1-2-2.に準じて調製した。

### 3) 吸着実験

#### (1) NAC の吸着等温曲線の作成

活性炭添加量は 125 mg として、1-2-4.に準じて行った。

#### (2) アセトアミノフェン吸着後の NAC の吸着

活性炭 2.5 g にアセトアミノフェン溶液 37.5 mL (アセトアミノフェンとして 0.375 g) 加え、37℃で振盪した。そこに 5% NAC 溶液を 1 時間後に 7 mL、5 時間後と 9 時間後にそれぞれ半量 (3.5 mL)を加え、37℃で振盪した。NAC 添加 1 時間後にとりだし、室温で 1 時間静置後、上清をろ紙およびメンブレンフィルターにてろ過し、測定用試料を得た。活性炭を添加せず同様の操作を行った試料を対照とした。

さらに、活性炭 2.5 g にアセトアミノフェン溶液 37.5 mL を加え、NAC を加えずに上記と同じ操作を行い、アセトアミノフェン単独時の吸着率を算出した。

### 4) 定量分析

NAC、DAC およびアセトアミノフェンは HPLC-UV 法にて定量した。装置には、ポンプ

に L-7100、検出器に L-7420、解析装置に D-2500、脱気装置に DEGASYS DG1310 を用いた。カラムは Inertsil ODS-3、内径 4.6mm×長さ 150mm、粒子径 5 $\mu$ m を用い、室温で分析した。

NAC および DAC の定量における移動相は 12 mM ぎ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.0) : アセトニトリル = 96.5 : 3.5 (v/v) を用い、流速 1.0 mL/min、測定波長 210 nm とした。保持時間は NAC、DAC それぞれ 6.9 分、21.0 分であった (アセトアミノフェン 18.0 分)。アセトアミノフェンの定量は 1-2-5 に準じた。

DAC の同定は質量分析によって確認した。装置は Agilent 1200 (Agilent, 東京)、JEOL AccuTOF LC-Plus T100LP (JEOL, 東京) を用いた。カラムは Capcellcore ADME 内径 2.1mm×長さ 100mm、粒子径 2.7  $\mu$ m (資生堂, 東京) を用い、40°C で分析した。移動相は 0.1% ぎ酸水溶液 : ぎ酸アセトニトリル (0.1% ぎ酸含有) = 95 : 5 (v/v)、流速 0.3 mL/min、MS 検出はエレクトロスプレーイオン化法で行った。

#### 5) 残存率、吸着率と $Q_m$ の算出

残存率、吸着率は以下の式(4)、式(5)より算出した。見かけの  $Q_m$  は 1-2-6 に準じて算出した。真の  $Q_m$  は NAC 消失量から DAC 生成量を減じた値にもとづき算出した。

$$\text{残存率} = \frac{C_f}{C_0} \quad \dots (4)$$

$$\text{吸着率} = 1 - \frac{C_f}{C_0} \quad \dots (5)$$

$C_0$  : 対照の被験物質濃度 (mg/mL)

$C_f$  : 活性炭吸着後の被験物質濃度 (mg/mL)



### 3-2-2. 金属鉛に対する活性炭の有用性の検討

胃内における金属鉛の溶出に対する活性炭の吸着効果を検証するために、SGF 中で金属鉛の溶出を行い、活性炭添加時の鉛濃度変化を検証した。

金属鉛は、鉛（粒状、99.99%）を和光純薬株式会社より得た。その他の試薬、装置は 1-2-1.に、試薬の調製は 1-2-2.に準じた。金属鉛に対する吸着実験は、活性炭投与前に内視鏡により除去した場合としなかった場合を想定し、金属鉛の溶出液に対して活性炭を添加する除去条件と、金属鉛を含む溶出液に活性炭を添加した残置条件の 2 条件で行った。具体的な操作法は以下に示す。

#### (1) 除去条件

鉛 1 個 ( $300 \pm 30$  mg)に SGF 20 mL を加え、37°Cの温浴中で 2 時間振盪し溶出させた後、金属鉛を取り除き、そこに活性炭 125 mg を加え、37°Cで 1 時間振盪した。室温で 1 時間静置した後、ろ紙およびメンブレンフィルターでろ過し、ろ液の鉛濃度を測定した。活性炭を添加せず同様の操作を行った試料を対照とした。

#### (2) 残置条件

鉛 1 個 ( $300 \pm 30$  mg)に SGF 20 mL を加え、37°Cの温浴中で 1 時間振盪し溶出させたところに、活性炭 125 mg を加え、さらに 1 時間振盪した。室温で 1 時間静置したあと、ろ紙およびメンブレンフィルターでろ過し、ろ液の鉛濃度を測定した。活性炭を添加せず同様の操作を行った試料を対照とした。

鉛濃度の定量には原子吸光光度計を用い、1-2-5.に準じた。金属鉛濃度の差は、welch の  $t$  検定を用いて解析し、 $p < 0.05$  を有意差ありと判断した。

### 3-2-3. 無効物質に対する代替吸着剤の有用性の検討

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（以下、PSS-Na）を用いて、硝酸鉛と炭酸リチウムに対する吸着能を  $Q_m$  によって活性炭と比較し、代替吸着剤になり得るか検討した。さらに、金属鉛に対する有用性を検証した。

PSS-Na はケイキサレート®散（鳥居薬品株式会社，東京）を用いた。添加量は、 $Q_m$  算出目的の吸着実験では吸着能を考慮し 12.5 mg、金属鉛に対する吸着実験では活性炭と比較するために活性炭と同量の 125 mg とした。その他の試薬、装置、試薬の調製、吸着操作、 $Q_m$  の算出法は 1-2. に準じた。金属鉛の吸着は 3-2-2. の残置条件に準じ、鉛濃度の比較は welch の  $t$  検定を用いて解析し、 $p < 0.05$  を有意差ありと判断した。

### 3-3. 結果

#### 3-3-1. NAC に対する活性炭の影響

NAC の吸着等温曲線を図 6 に示した。濃度が上昇するにつれて吸着量は飽和状態に達し、Langmuir の吸着モデルに従った。算出した  $Q_m$  は pH 1.2、pH 6.8 でそれぞれ 400.0 mg/g、714.3 mg/g であった(表 10)。この時、HPLC-UV のクロマトグラムには NAC のピーク(6.9 分)に加えて未知のピーク(21.0 分)が確認された(図 7A)。対照にもピークが確認されたが、微量であった(図 7B)。これを LCMS 分析で確認したところ、未知のピークを示した物質は NAC の二量体、すなわち DAC であることが判明した (NAC  $m/z$  164.041  $[M+H]^+$ 、162.055  $[M-H]^-$ 、DAC  $m/z$  325.059  $[M+H]^+$ 、323.104  $[M-H]^-$ )。NAC の消失要因は、活性炭への吸着に加え二量体化も含まれることが明らかになった。そこで、NAC と DAC を同時に定量し、NAC 消失量から DAC 生成量を減じた真の吸着量を算出したところ、真の  $Q_m$  は pH 1.2、pH 6.8 でそれぞれ 294.1 mg/g、59.2 mg/g であった(表 10)。

次に、アセトアミノフェン吸着後に NAC を投与した場合、吸着が競合するか否かを検証した。臨床に近い条件を想定し、アセトアミノフェンと活性炭の懸濁液に NAC を 3 回添加した。アセトアミノフェン吸着率は、アセトアミノフェン単独時で pH 1.2、pH 6.8 いずれも 99.95%以上あり、NAC を添加した場合でも、pH 1.2、pH 6.8 いずれも 97.8%以上であった。一方、NAC 残存率は pH 1.2、pH 6.8 それぞれ 2.09%、0.25%で、アセトアミノフェンが共存していても NAC は消失した。消失した NAC の要因の内訳は、pH 1.2 における DAC 生成率、活性炭吸着率はそれぞれ  $39.4 \pm 2.7\%$ 、 $67.6 \pm 0.3\%$ 、pH 6.8 における DAC 生成率、活性炭吸着率はそれぞれ  $90.4 \pm 2.9\%$ 、 $0.3 \pm 2.1\%$ であった(図 8)。

### 3-3-2. 金属鉛に対する活性炭の有用性

金属鉛を SGF で溶出し、活性炭添加による鉛濃度の変化を比較した。溶出後に金属鉛を

取り除き活性炭を添加した除去条件における鉛濃度は、

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

**[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]**

### 3-3-3. 無効物質に対する代替吸着剤の有用性

PSS-Na の鉛およびリチウムに対する吸着等温曲線を図 10 に示した。吸着等温曲線から

算出した鉛に対する  $Q_m$  は、

\_\_\_\_\_

1. **Identify the subject and predicate** of the sentence.

硝酸鉛における PSS-Na の吸着作用が認められたため、金属鉛に対する有用性を検証し

た。金属鉛を SGF で溶出後、残置した状態で PSS-Na を添加した場合の鉛濃度は

\_\_\_\_\_

### 3-4. 考察

#### 3-4-1. 経口解毒薬におよぼす活性炭の影響

経口解毒薬 NAC に対する活性炭の影響を *in vitro* により評価し、吸着および酸化触媒作用によってアセトアミノフェンの解毒に有用な NAC を消失させ、効果を減弱する恐れがあることが明らかになった。

アセトアミノフェンは解熱鎮痛薬として医療用および一般用医薬品として汎用される反面、自殺企図等により過量摂取されやすい薬剤である。過量摂取した場合、遅発性の肝障害を引き起こし、重症例では死に至ることもある。アセトアミノフェン中毒に対する活性炭吸着療法の有効性はよく知られており<sup>27,31,63)</sup>、さらに、特定の経口解毒薬である NAC が存在する。

アセトアミノフェンによる肝障害は、毒性代謝物(NAPQI)によって誘発される<sup>79,80)</sup>。通常、NAPQI は体内のグルタチオンにより解毒されるが、アセトアミノフェンを過量摂取した場合、グルタチオン量が通常の 30%以下にまで枯渇し、代謝されず蓄積した NAPQI が肝細胞タンパク質に共有結合し、ミトコンドリアの機能障害を引き起こすことで肝細胞壊死を誘発する。解毒薬の NAC は体内に吸収された後、グルタチオン合成に利用され、その補給を行う。なるべく早期 (8 時間以内) に投与すると高い予防効果が得られ、24 時間以内に投与することが推奨される<sup>81)</sup>

Rumack と Peterson は、72 時間 NAC 経口プロトコール (初回 140 mg/kg を投与した後、70 mg/kg を 4 時間毎に 17 回、計 18 回経口投与) にもとづく NAC の効果を証明した<sup>82)</sup>。しかし、彼らは活性炭による NAC の吸収阻害を避けるために活性炭投与患者を除外した。NAC 添付文書には活性炭投与後は 1 時間以上開けてから投与することと記載されているが<sup>83)</sup>、科学的根拠は明確になっていない。活性炭の消化管滞留時間は、下剤を併用した場合でも平均で 7 時間以上必要とする<sup>84)</sup>。もし、活性炭が消化管内に残留しており、あと

から投与した NAC と接触すれば、吸着されて効果が減弱する恐れがある。そこで 72 時間経口プロトコールに対する活性炭の影響を *in vitro* によって評価した。

まず、活性炭が NAC をどの程度吸着するかを評価するために、吸着等温曲線より  $Q_m$  を算出した(図 6、表 10)。 $Q_m$  は pH 6.8 の方で高かった。NAC はカルボン酸(pKa 3.20)とチオール基(pKa 9.62)を有する酸性物質で、その分子型分率は pH 1.2、pH 6.8 でそれぞれ 99.0 %、0.03%と推定された。分子型分率の高い pH 1.2 において吸着されると考えていたが<sup>5)</sup>、結果は予想に反した。そこで NAC の性質に着目した。NAC やシステイン、グルタチオンといったチオール類は、抗酸化作用と高い反応性をもち、それらは容易に酸化してジスルフィド結合した二量体を形成することが知られている。クロマトグラム (図 7)、NAC のジスルフィド体の DAC が生成していることを発見し、さらにその生成量が無視できないほど著しかったため NAC 消失に大きく寄与していると考えた。そこで NAC 消失量から DAC 生成量を差し引き、真の吸着量を再計算した結果、真の  $Q_m$  はみかけの  $Q_m$  より大きく低下した。特に pH 6.8 では 714.3 mg/g から 59.17 mg/g になった(表 10)。このことから、活性炭は分子型分率が高い方が吸着しやすい特性にあることが検証できた。

活性炭存在下、NAC の酸化が促進された理由は活性炭の酸化触媒効果が考えられる。Hayashi らは、脂肪族チオールや芳香族チオールの二量体化が活性炭によって促進されることを報告している<sup>85)</sup>。その機序は明確になっていないが、Pereira らは触媒活性と活性炭表面のカルボニル基/キノン基の濃度に相関があることを報告している<sup>86)</sup>。また、活性炭は薬局方において 50 ppm を超えない範囲で重金属の含有が認められている。重金属は塩基性条件下、チオールの酸化を触媒することが知られており、活性炭に含まれる重金属が酸化を触媒した可能性がある。これらのいずれか、または両方の触媒作用によって、NAC から DAC への酸化が促進したものと考えられる。活性炭は NAC を吸着するだけでなく、酸化触媒効果による 2 つの機序によって NAC を消失させることが明らかになった。

活性炭の NAC への影響を検討した報告がいくつかある。Chinouth らは、初めて NAC と

活性炭の相互作用を *in vitro* 吸着実験によって検証し、pH 6.8 における  $Q_m$  は 746.9 mg/g であったと報告している<sup>87)</sup>。Rybolt らは、pH 1.2 および pH 7.0 における NAC の  $Q_m$  がそれぞれ 243.2 mg/g、643.0 mg/g と報告している<sup>88)</sup>。これらの値は本研究で得た見かけの  $Q_m$  と一致する。ただし、これまでの研究は DAC の生成を加味していない点に注意すべきである。

アセトアミノフェン中毒の治療では、初期治療として活性炭を投与した後に NAC が経口投与される。そのため、アセトアミノフェンと NAC の吸着が競合し、それぞれの吸着能に変化があらわれる可能性が考えられた。そこで、アセトアミノフェン吸着後に NAC を添加し、吸着能を検証した。実臨床を模した吸着実験にするため、活性炭は標準投与量の 50 g、アセトアミノフェンは中毒量の 7.5 g、NAC は、活性炭排泄時間 8 時間として 72 時間経口プロトコールにおける初回 (7 g) および 2 回の維持投与量 (3.5 g を 4 時間毎に 2 回) を想定し、その 1/20 スケールで実験した。アセトアミノフェン吸着率は NAC を加えても 97.8% 以上あり、NAC の影響を受けないことが示された。一方、NAC は 2 回の維持投与を行っても最大 3% 程度しか残存せず、活性炭が NAC の効果を減弱させる恐れがあることが確認できた。その消失要因は、pH によって異なったが (図 8)、いずれにしても、アセトアミノフェン吸着後でも、維持投与とした投与した NAC までも消失する可能性が示唆された。

Klein-Schwartz らは、臨床的条件を想定した *in vitro* 吸着実験を報告している<sup>89)</sup>。1 g の NAC に対し 6 g の活性炭 (NAC 10 g と、60 g の活性炭投与を想定) を添加し混合後、5 分間静置した時の NAC の平均消失率は  $96.2 \pm 4.3\%$  でほとんど残存せず、本研究結果と一致する。ボランティア研究でも NAC の低下が報告されている。Ekins らは、19 名のボランティアに対して、NAC 単剤と、100 g の活性炭を投与した 30 分後に NAC を投与した場合の血中濃度推移を比較した<sup>90)</sup>。活性炭を投与した場合、AUC が 39%、 $C_{max}$  が 29% 低下したと報告している ( $p < 0.05$ )。Chamberlain らは、健常成人にアセトアミノフェン 3 g 投与し、その 1 時間後に通常量の NAC 140 mg/kg のみ投与した場合、活性炭 60 g と増量

した NAC 235 mg/kg を投与した場合の血中濃度推移を比較した<sup>91)</sup>。活性炭と増量した NAC を投与した場合、通常量の NAC のみ投与した場合に比較し AUC は平均 38% 上昇した( $p < 0.05$ )。したがって、もし消化管内に残存する活性炭に NAC が吸着されれば肝障害予防効果が期待できないが、NAC を増量させることでバイオアベイラビリティの維持が期待できる。

Spiller らアセトアミノフェン中毒患者 122 名について NAC のみと、活性炭と NAC を投与した患者との AST の上昇 ( $>125$  IU/L) のオッズ比を調査し、活性炭が NAC の治療効果を減弱しないと報告した<sup>92)</sup>。同じく Spiller らは、米国中毒コントロールセンター毒物曝露調査システム (TESS) データベースの 97,960 件のアセトアミノフェン中毒患者情報より、NAC のみと活性炭投与後に NAC を投与した場合の重篤度および死亡患者数、さらに臨床効果として AST/ALT (100~1000、1000 以上)、低血糖、PT 延長、クレアチニン値の上昇、腎障害、乏尿/無尿の患者数を比較した。活性炭と NAC を投与した場合、NAC 単独よりオッズ比が有意に減少することから、活性炭と NAC いずれも投与すべきと結論付けている<sup>93)</sup>。

アセトアミノフェン中毒患者の予後を改善させるためには活性炭と NAC どちらも投与すべきことは明白である。ただし、*in vitro* および *in vivo* の研究から活性炭が NAC に与える影響は無視できない。本研究では、活性炭が負荷投与だけでなく維持投与した NAC にまで影響する可能性があることが示唆された。活性炭が NAC に与える影響を最小限にするために NAC のプロトコルを見直すべきである。現行は計 1330 mg/kg を 72 時間にわたって投与するプロトコルであるが、活性炭による消失の影響を受けても解毒効果を担保するために最低 1900 mg/kg の NAC を経口投与すべきと考えられる。また、投与期間を短縮することで NAC を早期に効率よく補充することが可能である。欧米では NAC の静注製剤が販売されており、計 300 mg/kg の NAC を 21 時間にわたって投与する 21 時間静注プロトコルが主流である<sup>94)</sup>。本邦では経口製剤しか認可されていないため、この静注製剤



を基準とした経口プロトコルを考える。バイオアベイラビリティは 11.6%であり<sup>95)</sup>、300 mg/kg の静注は 2600 mg/kg の経口投与に相当する。したがって、2600 mg/kg を 21 時間かけて経口投与すると活性炭の影響を抑え、さらにプロトコルの短縮による高い治療効果、入院期間の短縮、医療費の軽減の実現が期待できる。

### 3-4-2. 金属鉛中毒に対する活性炭の有用性の検討

鉛は展延性に優れ加工しやすく、金属製アクセサリー、ハンダ、錘、水道管などに金属鉛が、塗料、陶器用絵の具、釉薬、ガソリンのアンチノック剤、電池などに鉛化合物が用いられ、我々の生活圏内で幅広く利用されている。一方で、不慮の摂取による急性中毒や不適切な環境における労働等による慢性中毒が問題となっている<sup>96,97)</sup>。2006 年 2 月、4 歳の男児が金属製アクセサリーを誤飲し、鉛中毒によって死亡した事故が米国で報告された<sup>98)</sup>。米国疾病予防管理センター(CDC)は血中鉛濃度の標準値を 5 µg/dL 未満、キレート療法の開始基準を 45 µg/dL 以上で推奨しているが<sup>99)</sup>、この男児の血中鉛濃度は 180 µg/dL にのぼった。金属製アクセサリーは、発見されるまでの 3 日間、胃内に停滞しており、この間に胃酸と反応してアクセサリーに含まれる鉛が溶出し、中毒を引き起こしたと考えられた。

本邦では 6 歳未満の乳幼児が飲み込む恐れのある金属製アクセサリーが玩具具に対して、鉛溶出量を 90 µg/g 以下にするよう基準が設けられており<sup>100)</sup>、国際的にも、国際標準化機構 (ISO) の ISO8124-3 において同様の基準値が定められている<sup>101)</sup>。しかし、大人向けの金属製アクセサリーや、携帯ストラップ、キーホルダーに対してこのような規制はなく、鉛含有率の高い製品の摂取によって重大な事故につながる恐れがある。

第 1 章では、硝酸鉛溶液を用いて鉛に対する活性炭の  $Q_m$  を算出し吸着能が乏しいことを明らかにした。しかし、金属鉛は、胃酸と反応して徐々に溶出する点で他の中毒と異なり、このような挙動を示す物質に対して評価できないと考えられた。そこで、金属鉛中毒時の初期治療に活性炭吸着療法が有効か否かを検証するために、*in vitro* 吸着実験を行った。

金属鉛を SGF で溶出させた溶液に対して活性炭を添加すると、統計学的な有意差はないものの鉛濃度をわずかに減少させ、吸着することが確認された。しかし、硝酸鉛と同様、吸着効果は期待できないことが明らかになった。一方、金属

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

活性炭の物理的接触は鉛以外の金属にも注意が必要かもしれない。クリップや画鋏、硬貨、ボタン電池などには鉄やアルミニウム、金、銀、銅、さらにはニッケル、クロム、スズ、亜鉛などとの合金が材料に使用されている<sup>104)</sup>。これら金属の酸への溶解性はイオン化傾向に従い、アルミニウム、亜鉛、クロム、ニッケル、スズ、鉄、鉛の順で高い。酸化被膜による

耐食性を有する金属もあるが

、銅や銀、金は塩酸には溶解しないことから、危険性は低いと考えられる。

いずれにしても、金属製品の誤飲に対して、活性炭投与は行わず、内視鏡等による除去が第一に推奨される。

### 3-4-3. 無効物質に対する代替吸着剤の有用性

急性中毒初期治療において、活性炭吸着療法はゴールドスタンダードに位置づけられるが、無効な物質も存在する。このような物質には胃洗浄が適応となるが、胃洗浄は誤嚥性肺炎のリスクが高く、胃内容物を腸へ押しだしてしまう危険性があることから、安全性の高い吸着療法が望まれる。吸着剤は活性炭の他にも、工業的には浄水や物質の分離・精製などにシリカゲル、ゼオライトや陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂などの吸着剤が活用されており<sup>7,105)</sup>、医療用としても陽イオン交換樹脂の PSS-Na、ポリスチレンスルホン酸カルシウムが高カリウム血症に、陰イオン交換樹脂のコレスチラミン、コレスチミドは高コレステロール血症やレフルノミド代謝物の吸着に、天然ケイ酸アルミニウムは下痢症に用いられている。中毒医療において、陽イオン交換樹脂はパラコート、ジクワット中毒<sup>106)</sup>、陰イオン交換樹脂はジギタリス中毒時の吸着剤<sup>107)</sup>として用いられた経験がある。そこで、すでに臨床での使用経験があり、多様な陽イオンに対して高い親和性を有するポリスチレンスルホン酸に着目し<sup>108)</sup>、活性炭に代わる吸着剤として有用か検討した。

対象物質は活性炭投与が無効であり、中毒頻度が高いリチウムと毒性の強い鉛とした。 $Q_m$ によってその吸着能を比較したところ、PSS-Na は活性炭に比べて高い吸着能を示し、。そこで、活性炭を投与すべきでない金属鉛に対して検討したところ、残置条件においても溶出した鉛の高い吸着効果を認め (図 11)、鉛中毒に対する PSS-Na の有用性が示唆された。

リチウムに対しても PSS-Na による吸着が確認できたが、鉛ほど高い  $Q_m$  は得られなか

った(表 11)。ポリスチレンスルホン酸樹脂は立体的なポリスチレン構造の中のスルホン酸基にあるナトリウム塩やカルシウム塩が、溶液中の鉛イオンやリチウムイオンと陽イオンと交換することで吸着作用を示す。リチウムの親和性を 1 とした場合、ナトリウム、カルシウム、鉛の親和性はそれぞれ 1.58、4.15、6.56 とされ、原子量が大きく、電化数が多いほど吸着しやすい傾向がある(図 12)<sup>109)</sup>。このイオン親和性に基づき、リチウムより鉛で高い  $Q_m$  を示したと考えられる。

Watling らは 8 mEq/L のリチウム溶液に 2 g のポリスチレンスルホン酸ナトリウムを加え吸着させた時、吸着率 60%であったと報告している<sup>110)</sup>。Linakis らは、塩化リチウムを投与したマウスに PSS-Na を投与した場合、リチウム血中濃度の上昇が抑えられと報告している<sup>111)</sup>。Gehrke らはボランティア 1 名に 900mg の炭酸リチウムと PSS-Na 40 g を投与し、AUC が半分に低下したと報告しており<sup>112)</sup>、リチウム中毒への有用性が期待できる。高カリウム血症に対する PSS-Na の本邦の承認用量は 1 日 30g を 2~3 回にわけて投与し、適宜増減となっている。海外でも 1 回 15g をカリウム値に応じ 1 日 1~4 回投与する。しかし、本研究で得られた  $Q_m$  から PSS-Na 15 g が吸着できるリチウム量を推定すると 0.4 g 程度であり、これはリチウム中毒量 (1.8 g) よりも少ない。リチウム中毒に適応するためには 50 g 以上の高用量の PSS-Na を投与すべきであり、その際は低カリウム血症などの電解質異常といった副作用に十分な注意が必要である。

その他の中毒起因物質に対するポリスチレンスルホン酸塩の有用性が検討されている。タリウムに対する  $Q_m$  が 713 mg/g (活性炭 59.7mg/g) であった報告や<sup>67)</sup>、鉄に対して高い吸着率を示した報告<sup>113)</sup>があり、金属中毒に対して PSS-Na の高い有用性が期待できる。また、パラコートに対する  $Q_m$  は pH 1.2、pH 6.8 でそれぞれ 338、422 mg/g (活性炭 45、62 mg/g)<sup>106)</sup>、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキシペピンに対する  $Q_m$  はそれぞれ 574、572、556 mg/g (活性炭 55、53、45 mg/g) とする報告もある<sup>114)</sup>。このようにポリスチレンスルホン酸塩が活性炭よりも高い吸着能を示す報告があり、基礎実験ではあるが中毒医

療への代替吸着剤としての可能性が示唆されている。

本検討において、PSS-Na が鉛、リチウムに対して活性炭より優れた吸着能を示したことから、活性炭無効物質に対する代替吸着剤としての有用性が示唆された。

### 3-5. 小括

急性中毒に対する実際の治療を想定した場合に、有効性の予測だけでは解決できない3つの課題に取り組んだ。まず、経口解毒薬 NAC に対する活性炭の影響を *in vitro* によって評価した。活性炭は吸着および酸化触媒作用によってアセトアミノフェンの解毒に有用な NAC を消失させ、効果を減弱する恐れがあることが明らかになった。初回投与分だけでなく、維持投与した NAC まで活性炭によって消失する可能性があることから、NAC のプロトコルの見直しが必要である。活性炭による消失を考慮し、海外の静注製剤のプロトコルを参考に、2600 mg/kg を 21 時間かけて経口投与するプロトコルを提案する。

金属鉛中毒に対しては、活性炭は[REDACTED]、内視鏡による摘出を第一に推奨する。さらに代替吸着剤として PSS-Na の経口投与をすることで、消化管内に残存する鉛を吸着することが可能と考えられる。リチウム中毒に対する PSS-Na の有用性も期待できる。ただし、中毒量を吸着するためには[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] PSS-Na 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。また、PSS-Na は他の陽イオンも吸着できることから、陽イオン化する金属や無機物による中毒に対する適応が期待できる。

## 総括

科学的根拠にもとづき活性炭吸着療法の適応を判断することで、最適な中毒初期治療を行うことを目指し、各種薬毒物に対する活性炭吸着能の評価とその影響因子を検討し、予測モデル式を構築した。さらに無効物質のうち、金属やリチウムなどの無機イオンに対する代替吸着剤として PSS-Na の有用性が示唆された。

本研究から導出した適切な活性炭吸着療法の判断フローを図 13 に示した。まず中毒起因物質を同定し、活性炭投与が無効であることが知られている物質のうち、金属の誤飲等であれば内視鏡による除去を行う。さらに鉛やリチウムなど陽イオン化する金属や無機物であれば、陽イオン交換樹脂の PSS-Na による代替吸着療法を考慮する。既知の無効物質に該当しない物質であれば、予測モデル式による判断を行う。Log P、分子型分率、溶解度に基づき判別式  $Z_1$ 、 $Z_2$  のいずれかが正の値となれば活性炭吸着療法を実施する。物理化学的性状が得られない場合でも、分子量または Log P を補助的な指標とし、一定の値以上をとる物質であれば活性炭吸着療法を推奨する。このフローは科学的根拠に基づく活性炭吸着療法の判断を可能にし、さらに無効物質に対しても代替吸着療法という新たな選択肢を提案した。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究の基礎から応用、新たな知見の発見と発信に至るまで多大なる御指導、御鞭撻を賜りました福本 真理子 前准教授に深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、研究の場と機会、御指導、御鞭撻を賜りました厚田 幸一郎 教授に深く感謝申し上げます。

本研究をまとめるにあたり、多くの御協力と有用な御助言を賜りました小林 昌宏 准教授に心より御礼申し上げます。

本論文のご指導のみならず、貴重な御助言を賜りました尾鳥 勝也 教授、岡田 信彦 教授に心より感謝と敬意を申し上げます。

LCMS 分析に御協力いただきました長井 賢一郎 助教に御礼申し上げます。

統計解析の御協力、御助言を頂きました道前 洋史 助教に御礼申し上げます。

## 論文目録

Tomoda Y, Fukumoto M: In Vitro Evaluation of the Interaction Between Activated Charcoal and N-Acetylcysteine after Acetaminophen Adsorption. BPB Reports 3(1):11-15, 2020.

友田 吉則, 福本 真理子: 解毒薬 活性炭. 中毒研究 31(1):41-46, 2018.



## 参考文献

- 1) Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*, **35**, 721-741 (1997).
- 2) 友田 吉則, 福本 真理子. 解毒薬 活性炭. *中毒研究*, **31**, 41-46 (2018).
- 3) 日本薬局方第 17 改正 解説書 医薬品各条 薬用炭. ppC5616-C5620 (2016).
- 4) 荒 鶴雄. 活性炭素 改版, 丸善, 東京 (1932).
- 5) Cooney DO. Activated charcoal in medical applications, Marcel Dekker, New York, (1995).
- 6) 織 孝, 江口 良友. 活性炭 -効果的な応用への手引き- 第 3 版, 共立出版, 東京 (1976).
- 7) 阿部 郁夫. 炭の製造と利用技術 多孔質炭素の広がる用途, エヌティーエス, 東京 (2009).
- 8) Raphael von Ostrejko, Father of activated carbon  
<https://speicyte.wixsite.com/raphael-von-ostrejko> (閲覧日 2021 年 1 月 5 日)
- 9) Troy DB. Remington : the science and practice of pharmacy. 21ed., Lippincott , Philadelphia (2006).
- 10) 林 昌彦, 川下 由加. 活性炭ハンドブック 構造制御とキャラクターゼーション, 丸善, 東京 (2011).
- 11) Lapus RM. Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? *Curr Opin Pediatr*, **19**, 216-222 (2007).
- 12) Greene S, Harris C, Singer J. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. *Pediatr Emerg Care*, **24**, 176-186; quiz 187-179 (2008).
- 13) 落合 陽. 経口吸着剤の併用. *ICU と CCU*, **9**, 959-967 (1985).
- 14) Historical production and use of carbon materials.  
<http://www.caer.uky.edu/carbon/history/carbonhistory.shtml>. (閲覧日 2018 年 10 月 3 日)
- 15) Hort. *Schmidts Jahrebuher*, **4**, 149 (1834).
- 16) Garrod AB. On purified animal charcoal as an antidote to all vegetable and some mineral poisons. *Tr. M. Soc. London*, **1**, 195 (1846).
- 17) Graham T, Hoffmann AW. Report upon the alleged adulteration of pale ales by strychnine. *Quarterly Journal of the Chemical Society of London*, **5**, 173 (1853).
- 18) Andersen AH. Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal: adsorption power of charcoal in aqueous solutions. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **2**, 69-78 (1946).
- 19) Holt LE, Holz DH. The black bottle. A consideration of the role of Charcoal in the

- treatment of poisoning in children. *J Pediatr*, **63**, 306-314 (1963).
- 20) The United States pharmacopeia, Activated Charcoal. USP, pp. 967 (1965).
  - 21) The United States pharmacopeia, Activated Charcoal. USP, pp. 104-105 (1970).
  - 22) United States pharmacopeia dispensing information. U. S. Pharmacopeial Convention. pp169-170 (1981).
  - 23) European Pharmacopoeia volume I . Carbon, activated. activated charcoal, pp144 (1969).
  - 24) British Pharmacopoeia 1973 Addendum 1978., Pharmaceutical Press, London, pp. 19 (1978).
  - 25) 日本薬局方 第五改正, 薬業時報社, 東京, (1932).
  - 26) Dreisbach RH. Handbook of poisoning. Diagnosis treatment. 7th., Lange Medical Publications,, CA (1971).
  - 27) Dordoni B, Willson RA, Thompson RP, Williams R. Reduction of absorption of paracetamol by activated charcoal and cholestyramine: a possible therapeutic measure. *Br Med J*, **3**, 86-87 (1973).
  - 28) Lawrence FH, McGrew WR. Activated charcoal: a forgotten antidote. *J Maine Med Assoc*, **66**, 311-313 (1975).
  - 29) Activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Drug Ther Bull*, **12**, 27-28 (1974).
  - 30) Levy G, Gwilt PR. Activated charcoal for acute acetaminophen intoxication. *Jama*, **219**, 621 (1972).
  - 31) Levy G, Houston JB. Effect of activated charcoal on acetaminophen absorption. *Pediatrics*, **58**, 432-435 (1976).
  - 32) Comstock EG. Guide to management of drug overdose. *Clin Toxicol*, **8**, 475-482 (1975).
  - 33) Chin L, Picchioni AL, Bourn WM, Laird HE. Optimal antidotal dose of activated charcoal. *Toxicol Appl Pharmacol*, **26**, 103-108 (1973).
  - 34) Levy G, Tsuchiya T. Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. Part I. *Clin Pharmacol Ther*, **13**, 317-322 (1972).
  - 35) Chin L, Picchioni AL, Duplisse BR. The action of activated charcoal on poisons in the digestive tract. *Toxicol Appl Pharmacol*, **16**, 786-799 (1970).
  - 36) Olkkola KT. Effect of charcoal-drug ratio on antidotal efficacy of oral activated charcoal in man. *Br J Clin Pharmacol*, **19**, 767-773 (1985).
  - 37) Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of dose of charcoal on the absorption of disopyramide, indomethacin and trimethoprim by man. *Eur J Clin Pharmacol*, **26**, 761-767 (1984).

- 38) Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical T, European Association of Poisons C, Clinical T. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*, **43**, 61-87 (2005).
- 39) 浅利 靖. 消化管除染 活性炭. 日本中毒学会編, 急性中毒標準診療ガイド, じほう, 東京, pp. 26-29, 32-38 (2008).
- 40) 日本薬学会. 衛生試験法・注解, 金原出版, 東京 (2015).
- 41) 福井 昭, 平山 晃, 野原 基. 2-Ethyl-1, 3-Hexanediol キレート抽出法およびプロトン化クルクミンを用いる食品中のホウ酸の定量化. *衛生化学*, **29**, 323-328 (1983).
- 42) Langmuir I. The Adsorption of Gases on Plane Surfaces of Glass, Mica and Platinum. *J. Am. Chem. Soc.*, **40**, 1361-1403 (1918).
- 43) Joachimoglu G. Adsorption capacity of animal charcoal and its determination. *Biochem. Z*, **77**, 1-13 (1916).
- 44) Joachimoglu G. The theoretical principles of charcoal therapy. *Chem-Zig*, **44**, 780 (1920).
- 45) Joachimoglu G. Adsorption and detoxification power of certain charcoals. *Biochem Z*, **134**, 493-499 (1923).
- 46) Keeser E. Adsorption and the distribution of drugs in the organism. III. *Biochem Z*, **144**, 536-544 (1924).
- 47) Hörst F. The adsorption capacity of various charcoals. . *Biochem.Z*, **113**, 99-110 (1921).
- 48) Koenig F. Evaluation of charbo medicinalis. *Pharm. Zentralhalle*, **64**, 205 (1923).
- 49) Koenig F. Adsorption value of charbo medicinalis. *Pharm. Zentralhalle*, **66**, 645 (1925).
- 50) Merck E. Estimation of adsorptive power of Carbo medicinalis. *Pharm. Ztg.*, **69**, 523-524 (1924).
- 51) Rohmann C, Gericke P. Evaluation of medicinal carbons. . *Pharm. Ztg.*, **77**, 652-655 (1932).
- 52) Bari Z. Evaluation of medicinal charcoals and certain charcoal preparations. *Pharm. Ztg.*, **78**, 284-288 (1933).
- 53) Hofmann H, Neubauer M. Medicinal charcoal and the differences in adsorption capacity of various charcoal preparations. *Pharmazie*, **3**, 529-531 (1948).
- 54) Charonnat R, Leclerc J. Determination of the adsorbing power of activated charcoal. *Ann. Pharm. Franc.*, **7**, 625-627 (1949).
- 55) Sjogren B, Wallden E. The adsorbing power of medicinal charcoal. *Svensk. Farm. Tid.*, **39**, 617-620 (1935).
- 56) Sing KSW, Everett DH, Haul RAW, Moscou L, A. PR, Rouquerol J, Siemienewska T.

- Reporting physisorption data for gas/solid systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. *Pure Appl. Chem.*, **57**, 603-619 (1985).
- 57) 遠藤 容子, 波多野 弥生. 最近のトピックス カフェイン中毒 わが国におけるカフェイン中毒 含有製品と発生状況の現状. *中毒研究*, **29**, 347-353 (2016).
  - 58) Theobald J, Schneider J, Cheema N, DesLauriers C. Time to development of metformin-associated lactic acidosis. *Clin Toxicol (Phila)*, **58**, 758-762 (2020).
  - 59) 小笠原 舞, 藤野 修, 浅井 真理子, 小野 京香, 西澤 欣子, 水入 苑生, 重本 憲一郎, 正木 崇生. ブロム酸塩を主成分とするパーマ液の誤飲により急性腎障害を発症し、点滴のみで腎機能が改善しえた1例. *中国腎不全研究会誌*, **25**, 11-12 (2017).
  - 60) 森山 太揮, 澤野 宏隆, 塚本 菜穂, 三浦 拓郎, 林 靖之. ブロム酸塩中毒により急性腎不全と高度難聴をきたした1例. *中毒研究*, **32**, 223 (2019).
  - 61) Nakamura T, Kawasaki N, Matsumoto K, Tanada S. Effect of Particle Size on the Adsorption of Theophylline onto Activated Charcoal, In Vitro Study. *中毒研究*, **16**, 57-62 (2003).
  - 62) Hoegberg LC, Angelo HR, Christophersen AB, Christensen HR. Effect of ethanol and pH on the adsorption of acetaminophen (paracetamol) to high surface activated charcoal, in vitro studies. *J Toxicol Clin Toxicol*, **40**, 59-67 (2002).
  - 63) Bainbridge CA, Kelly EL, Walking WD. In vitro adsorption of acetaminophen onto activated charcoal. *J Pharm Sci*, **66**, 480-483 (1977).
  - 64) Favin FD, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Rose SR. In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol*, **26**, 443-450 (1988).
  - 65) Welch DW, Johnson PN, Driscoll JL, Lewander WJ. In vitro potassium binding : a comparison of activated charcoal and sodium polystyrene sulfonate. *Vet Hum Toxicol*, **28**, 495 (1986).
  - 66) Oderda GM, Klein-Schwartz W, Insley BM. In vitro study of boric acid and activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol*, **25**, 13-19 (1987).
  - 67) Hoffman RS, Stringer JA, Feinberg RS, Goldfrank LR. Comparative efficacy of thallium adsorption by activated charcoal, prussian blue, and sodium polystyrene sulfonate. *J Toxicol Clin Toxicol*, **37**, 833-837 (1999).
  - 68) Edwards KD, McCredie M. Studies on the binding properties of acidic, basic and neutral drugs to anion and cation exchange resins and charcoal in vitro. *Med J Aust*, **1**, 534-539 (1967).
  - 69) Decker WJ, Combs HF, Corby DG. Adsorption of drugs and poisons by activated charcoal. *Toxicol Appl Pharmacol*, **13**, 454-460 (1968).
  - 70) Gomez HF, McClafferty HH, Flory D, Brent J, Dart RC. Prevention of

- gastrointestinal iron absorption by chelation from an orally administered premixed deferoxamine/charcoal slurry. *Ann Emerg Med*, **30**, 587-592 (1997).
- 71) Corby DG, Decker WJ. Management of acute poisoning with activated charcoal. *Pediatrics*, **54**, 324-329 (1974).
  - 72) Andersen AH. Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal; the effect of pH on the adsorption by charcoal from aqueous solutions. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **3**, 119-218 (1947).
  - 73) 日本工業規格. JIS7260-117 分配係数 (1-オクタノール/水)の測定 (2006).
  - 74) Minocha A, Herold DA, Barth JT, Gideon DA, Spyker DA. Activated charcoal in oral ethanol absorption: lack of effect in humans. *J Toxicol Clin Toxicol*, **24**, 225-234 (1986).
  - 75) Olkkola KT. Does ethanol modify antidotal efficacy of oral activated charcoal studies in vitro and in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol*, **22**, 425-432 (1984).
  - 76) North DS, Thompson JD, Peterson CD. Effect of activated charcoal on ethanol blood levels in dogs. *Am J Hosp Pharm*, **38**, 864-866 (1981).
  - 77) Neuvonen PJ, Olkkola KT. Activated charcoal and syrup of ipecac in prevention of cimetidine and pindolol absorption in man after administration of metoclopramide as an antiemetic agent. *J Toxicol Clin Toxicol*, **22**, 103-114 (1984).
  - 78) Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of purgatives on antidotal efficacy of oral activated charcoal. *Hum Toxicol*, **5**, 255-263 (1986).
  - 79) Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*, **55**, 871-876 (1975).
  - 80) Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, **11**, 525-548, vi (2007).
  - 81) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose - Analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *New Engl J Med*, **319**, 1557-1562 (1988).
  - 82) Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics*, **62**, 898-903 (1978).
  - 83) あゆみ製薬. アセチルシステイン内用液 17.6%% 「あゆみ」添付文書 (2016 年 1 月).
  - 84) Orisakwe OE, Afonne OJ, Ilondu NA, Obi E, Ufearo CS, Agbasi PU, Maduka SO, Orish CN, Orish VN. Influence of prokinetics on the gastrointestinal transit and residence times of activated charcoal. *J Pak Med Assoc*, **52**, 354-356 (2002).
  - 85) Hayashi M, Okunaga K, Nishida S, Kawamura K, Eda K. Oxidative transformation of thiols to disulfides promoted by activated carbon-air system. *Tetrahedron Lett*, **51**, 6734-6736 (2010).

- 86) Pereira MFR, Orfao JJM, Figueiredo JL. Oxidative dehydrogenation of ethylbenzene on activated carbon catalysts. I. Influence of surface chemical groups. *Appl Catal a-Gen*, **184**, 153-160 (1999).
- 87) Chinouth RW, Czajka PA, Peterson RG. N-acetylcysteine adsorption by activated charcoal. *Vet Hum Toxicol*, **22**, 392-394 (1980).
- 88) Rybolt TR, Burrell DE, Shults JM, Kelley AK. In vitro coadsorption of acetaminophen and N-acetylcysteine onto activated carbon powder. *J Pharm Sci*, **75**, 904-906 (1986).
- 89) Klein-Schwartz W, Oderda GM. Adsorption of oral antidotes for acetaminophen poisoning (methionine and n-acetylcysteine) by activated charcoal. *Clin Toxicol*, **18**, 283-290 (1981).
- 90) Ekins BR, Ford DC, Thompson MI, Bridges RR, Rollins DE, Jenkins RD. The effect of activated charcoal on N-acetylcysteine absorption in normal subjects. *Am J Emerg Med*, **5**, 483-487 (1987).
- 91) Chamberlain JM, Gorman RL, Oderda GM, Klein-Schwartz W, Klein BL. Use of activated charcoal in a simulated poisoning with acetaminophen: a new loading dose for N-acetylcysteine? *Ann Emerg Med*, **22**, 1398-1402 (1993).
- 92) Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, Safir EF, Diamond JJ. A Prospective Evaluation of the Effect of Activated-Charcoal before Oral N-Acetylcysteine in Acetaminophen Overdose. *Annals of Emergency Medicine*, **23**, 519-523 (1994).
- 93) Spiller HA, Sawyer TS. Impact of activated charcoal after acute acetaminophen overdoses treated with N-acetylcysteine. *J Emerg Med*, **33**, 141-144 (2007).
- 94) Inc. CP. Acetadote package insert. (2019).
- 95) Borgstrom L, Kagedal B. Dose dependent pharmacokinetics of N-acetylcysteine after oral dosing to man. *Biopharm Drug Dispos*, **11**, 131-136 (1990).
- 96) Gorospe EC, Gerstenberger SL. Atypical sources of childhood lead poisoning in the United States: a systematic review from 1966-2006. *Clin Toxicol (Phila)*, **46**, 728-737 (2008).
- 97) Truven Health Analytics Inc.. Poisindex® "Lead".
- 98) Death of a child after ingestion of a metallic charm -Minnesota, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **55**, 341-342 (2006).
- 99) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention: Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Atlanta, GA, (2012)
- 100) 厚生労働省. 食品衛生法 食品、添加物等の規格基準 第4おもちゃ 厚生省告示第370号 (昭和34年12月28日).

- 101) “Safety of Toys—Part 3: Migration of Certain Elements.” ISO 8124—3: 2010 (E), (2010).
- 102) 厚生労働省. 鉛含有金属製アクセサリ類等の安全対策に関する検討会報告書 (2007).
- 103) 国民生活センター. 子どもが使用することのあるアクセサリに関する調査結果 —カドミウム、鉛の溶出について— (2011).
- 104) 独立行政法人造幣局. "現在造幣している貨幣."  
[https://www.mint.go.jp/operations/production/production\\_kahei/operations\\_coin\\_pre\\_sently-minted.html](https://www.mint.go.jp/operations/production/production_kahei/operations_coin_pre_sently-minted.html) (閲覧日 2020 年 1 月 20 日)
- 105) 日本イオン交換学会. 図解 最先端イオン交換技術のすべて : 焼酎からスーパーカミオカンデまで, 工業調査会, 東京 (2009).
- 106) 本田 義輝, 中野 真汎, 中野 尚美. 陽イオン交換樹脂および活性炭によるパラコート吸着に及ぼす塩類の影響. *病院薬学*, **18**, 100-105 (1992).
- 107) 藤原 邦彦, 工藤 賢三, 池田 実. コレスチラミン投与により血漿中ジゴキシン濃度が迅速に低下したジゴキシン(DGX)中毒症例. *岩手医学雑誌*, **45**, 351-355 (1993).
- 108) 山辺 武郎. イオン交換樹脂 : 基礎と応用, 金原出版, 東京 (1962).
- 109) 興和株式会社. カリメート散 インタビューフォーム 第 13 版 (2016 年 3 月).
- 110) Watling SM, Gehrke JC, Gehrke CW, Zumwalt R, Pribble J. In vitro binding of lithium using the cation exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med*, **13**, 294-296 (1995).
- 111) Linakis JG, Lacouture PG, Eisenberg MS, Maher TJ, Lewander WJ, Driscoll JL, Woolf AD. Administration of activated charcoal or sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) as gastric decontamination for lithium intoxication: an animal model. *Pharmacol Toxicol*, **65**, 387-389 (1989).
- 112) Gehrke JC, Watling SM, Gehrke CW, Zumwalt R. In-vivo binding of lithium using the cation exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med*, **14**, 37-38 (1996).
- 113) O'Connor TA, Gruner BA, Gehrke JC, Watling SM, Gehrke CW. In vitro binding of iron with the cation-exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Ann Emerg Med*, **28**, 504-507 (1996).
- 114) Jamshidzadeh A, Vahedi F, Farshad O, Seradj H, Najibi A, Dehghanzadeh G. Amitriptyline, clomipramine, and doxepin adsorption onto sodium polystyrene sulfonate. *Daru*, **22**, 21 (2014).

## 図表リスト

### 表リスト

- 表 1 吸着実験における活性炭添加量と各被験物質の調製濃度
- 表 2 日本中毒学会総会・学術集会(2010 年～2019 年)に報告された中毒起因 171 物質
- 表 3 HPLC による分析条件
- 表 4 原子吸光光度法による分析条件
- 表 5 各物質の pH 1.2 および pH 6.8 における  $Q_m$
- 表 6 対象物質の物理化学性状
- 表 7 判別分析対象物質の物理化学的性状と判定結果
- 表 8 判別分析が適応できない物質
- 表 9 判別分析で誤判定となった物質の物理化学的性質
- 表 10 NAC の見かけの  $Q_m$  と真の  $Q_m$
- 表 11 鉛とリチウムに対する活性炭と PSS-Na の  $Q_m$  の比較

### 図リスト

- 図 1 各物質の吸着等温曲線
- 図 2 分子量と  $Q_m$  の関係
- 図 3 Log P と  $Q_m$  の関係
- 図 4 溶解度と  $Q_m$  の関係
- 図 5 分子型分率と  $Q_m$  の関係
- 図 6 NAC に対する吸着等温曲線
- 図 7 NAC 溶液の活性炭吸着後のクロマトグラム
- 図 8 NAC 消失の内訳
- 図 9 金属鉛除去時および残置時の活性炭添加による鉛溶出濃度の変化
- 図 10 鉛とリチウムに対する活性炭および PSS-Na の吸着等温曲線
- 図 11 金属鉛残置時の PSS-Na 添加による鉛溶出濃度の変化
- 図 12 陽イオン交換樹脂のイオン親和性
- 図 13 予測モデル式を用いた活性炭吸着療法の判断フロー



表 1 吸着実験における活性炭添加量と各被験物質の調製濃度

対象物質	活性炭添加量 (mg)	溶媒	被験物質濃度 (mg/mL)
アスピリン	25	SGF, SIF	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0
アセトアミノフェン	125	SGF, SIF	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
塩化カリウム	125	SGF, SIF	0.1, 1, 5
カフェイン無水物	125	SGF, SIF	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5
コルヒチン	125	SGF, SIF	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
ジフェンヒドラミン塩酸塩	125	SGF, SIF	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5
臭素酸ナトリウム	125	- , SIF	0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5
硝酸鉛	125	SGF, -	2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 [ $\mu$ g/mL] <sup>※1</sup>
炭酸リチウム	125	SGF, SIF	0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 30 [mEq/L]
テオフィリン	125	SGF, SIF	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5
尿素	125	SGF, SIF	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5
ノルトリプチリン	25	SGF, SIF	0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4
バルプロ酸ナトリウム	25	SGF, SIF	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0
フェノバルビタール	25	SGF, SIF	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0
ブロモバレリル尿素	25	SGF, SIF	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0
ホウ酸	125	SGF, SIF	0.1, 0.5, 1, 2
メトホルミン塩酸塩	125	SGF, SIF	0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2
硫酸タリウム	125	SGF <sup>※2</sup> , SIF	0.01, 0.03, 0.05, 0.08, 0.13, 0.25, 0.50, 1.26, 2.52, 3.79, 5.05, 6.31, 7.57

※1 鉛濃度として

※2 SGF は 0.01-0.50 mg/mL のみ

表 2 日本中毒学会総会・学術集会(2010 年～2019 年)に報告された中毒起因 171 物質

分類	物質	分類	物質	分類	物質
医薬品	アスピリン	医薬品	タンドスピロン	家庭用品	IPC乳剤(クロロプロファミ)
	アセトアミノフェン		テオフィリン		アセタミプリド
	アセルニジピン		デキストロメトルファン		アセフェート
	アミトリプチリン		デュロキセチン		イミダクロプリド
	アセナピン		ナイアシン		カリウム
	アムロジピン		ナファゾリン		グリホサート
	アモキシサピン		ニトラゼバム		クロルフェナビル
	アリビプラゾール		尿素		ジェチレングリコール
	アルプラゾラム		バルサルタン		ジクロルボス
	アロプリノール		バルデナフィル		テトラクロロイソフタロニトリル
	アログリブチン		バルプロ酸	テブコナゾール	
	イブプロフェン		ハロペリドール	トルフェンピラド	
	エスシタロプラム		パロキセチン	1-ナフチル-N-メチルカーバメイト	
	エスタゾラム		ピソプロロール	バラコート	
	エチゾラム		ベペリデン	ピリダリル	
	エチレフリン		ビルジカインド	フェニトロチオン	
	エフェドリン		フェキソフェナジン	メソミル	
	エベリゾン		フェノバルビタール	メトリフォネート	
	塩化ベンゼトニウム		フェンフルラミン	モノフルオロ酢酸アミド	
	オキサミド		フェンテルミン	MCPP	
	オランザピン		フルボキサミン	アンフェタミン	
	オルメサルタン		フルニトラゼバム	フェンタニル	
	カフェイン		ブレガバリン	メタンフェタミン	
	カルバマゼピン		プロチゾラム	APB	
	カルベジロール		プロマゼバム	FMA	
	カンデサルタン シレキセチル		プロムワレリル尿素	DOB	
	カンフル		プロメタジン	MDMA	
	クエチアピン		ペラバミル	3-MeO-PCP	
	クエン酸第一鉄ナトリウム		ペンラファキシチン		
	グリメピリド		マプロチリン		
クレマスチン	ミドドリン				
クロナゼバム	ミノキシジル				
クロミプラミン	ミルタザピン				
クロルプロマジン	dl-メチルエフェドリン				
コルヒチン	メチルフェニデート				
シアナミド	メトホルミン				
ジクロフェナク	メラトニン				
ジヒドロコデイン	ラモトリギン				
ジフェニドール	リスベリドン				
ジフェンヒドラミン	リドカイン				
ジプロフィリン	レボフロキサシン				
ジブカイン	レボメプロマジン				
ジルチアゼム	ロキサピン				
スルピリド	ロキソプロフェン				
センノシド	ロスバスタチン				
ゾピクロン	ロフラゼン酸エチル				
ソルビデム	ロラゼバム				
タダラフィル	Citalopram				
炭酸リチウム					
工業用品	エタノール	工業用品	エチレングリコール	自然毒	アセビ(グラヤノトキシチン)
	塩化亜鉛		塩化カルシウム		イヌサフラン (コルヒチチン)
	塩化ナトリウム		塩酸		オオミヅクラギ (ケルベリン)
	次亜塩素酸		ニコチチン		キョウチクトウ (オレアンドリン)
	ジフェチアロン		フロピレングリコール		銀杏
	臭素酸*		ホウ酸		コショウイグチ
	重クロム酸		水酸化ナトリウム		小松菜(硝酸イオン)
	クイ酸		アセビ(グラヤノトキシチン)		サキシトキシチン
	氷クワム酸		イヌサフラン (コルヒチチン)		シキミ(アニサチチン)
	重クロム酸		オオミヅクラギ (ケルベリン)		スイセン
水酸化ナトリウム	キョウチクトウ (オレアンドリン)	リコリン			
アセビ(グラヤノトキシチン)	銀杏	ガランタミン			
イヌサフラン (コルヒチチン)	コショウイグチ	チョウセンアサガオ			
オオミヅクラギ (ケルベリン)	小松菜(硝酸イオン)	ヒヨスチアミン			
キョウチクトウ (オレアンドリン)	サキシトキシチン	スコボラミン			
ヨウソウ	シキミ(アニサチチン)	ツキヨダケ(イルジン)			
ハシロコロ	スイセン	テングタケ (イボテン酸)			
蜂毒(grayanotoxin)	リコリン	ドクゼリ (シクトキシチン)			
ヒョウタン(クルベリタチン)	ガランタミン	トリカブト (アコニチチン)			
アグ(チロドトキシチン)	チョウセンアサガオ	バイケイソウ(ベラトラムアルカロイド)			
ヨウシヤマゴボウ(フィトラクシン)	ヒヨスチアミン				
	スコボラミン				
	ツキヨダケ(イルジン)				
	テングタケ (イボテン酸)				
	ドクゼリ (シクトキシチン)				
	トリカブト (アコニチチン)				
	バイケイソウ(ベラトラムアルカロイド)				
	ハシロコロ				
	蜂毒(grayanotoxin)				
	ヒョウタン(クルベリタチン)				
	アグ(チロドトキシチン)				
	ヨウシヤマゴボウ(フィトラクシン)				

表 3 HPLC による分析条件

分析法	測定物質	カラム		移動相	流速 (mL/min)	カラム温度	検出波長 (nm)	保持時間 (分)
HPLC-UV	アスピリン	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	水: 85%リン酸: アセトニトリル=740: 0.9: 180	0.3	室温	237	10.6
	アセトアミノフェン	Inertsil ODS-3	4.6 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	15mMリン酸緩衝液(pH4.4): アセトニトリル= 90: 10	1.0	室温	254	5.8
	カフェイン	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	10mM 酢酸緩衝液(pH4.0) : アセトニトリル= 90: 10	0.3	室温	280	11.7
	コルヒチン	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	10mMリン酸緩衝液 (pH3.0): アセトニトリル= 65: 35	0.3	室温	246	3.2
	ジフェンヒドラミン	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	20mMリン酸緩衝液 (pH3.0) : アセトニトリル=70: 30	0.3	室温	210	5.2
	テオフィリン	Inertsil ODS-3	4.6 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	10mM 酢酸緩衝液(pH4.0) : アセトニトリル= 90: 10	1.0	室温	280	6.3
	尿素	Inertsil Amide	4.6 mm I.D. × 150mm, 粒子径5 μm	水:アセトニトリル=15:85	1.2	40°C	200	3.4
	ノルトリプチリン	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	20mMリン酸緩衝液 (pH6.5) : アセトニトリル=65: 35	0.3	40°C	215	3.2
	バルプロ酸	Inertsil CN-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	50mMリン酸緩衝液(pH3.0):アセトニトリル=85:15	0.3	室温	210	9.2
	フェノバルビタール	Inertsil ODS-3	4.6 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	100mMリン酸緩衝液(pH7.2) : アセトニトリル= 75: 25	1.0	室温	254	5.9
	プロモバレリル尿素	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	8mM リン酸二水素カリウム水溶液: アセトニトリル= 70: 30	0.3	室温	210	5.2
	メトホルミン	Inertsil ODS-3	2.1 mm I.D. × 150mm, 粒子径 5 μm	10mMリン酸緩衝液 (pH7.0) :アセトニトリル=95:5	0.3	室温	235	2.4
イオンクロマトグラフ法	臭素酸	Shodex IC NI-424	4.6 mm I.D. × 100mm, 粒子径 5 μm	5mM酒石酸水溶液	1.0	40°C	-	23.0

表 4 原子吸光光度法による分析条件

物質	燃料ガス流量 (L/min)	測定波長 (nm)	点灯モード
カリウム	2.0	766.5	HCL
タリウム	2.0	276.8	BGC- D <sub>2</sub>
鉛	2.0	283.3	BGC- D <sub>2</sub>
リチウム	1.8	670.8	HCL



表 6 対象物質の物理化学性状

対象物質	分子量	Log P	pKa		分子型分率		溶解度(g/L)	
			酸性官能基	塩基性官能基	pH1.2	pH6.8	pH 1	pH 7
アセトアミノフェン	151.16	0.48	9.5	-	100%	99.8%	48	15
フェノバルビタール	232.24	0.53	7.2	-	100%	71.5%	1.3	1.6
カフェイン	194.19	-0.07	-	0.8	71.5%	100%	78	58
ブロモバレリル尿素	223.07	1.06	10.54	-0.61	100%	100%	2	2.1
テオフィリン	180.16	-0.28	8.6	-	100%	98.4%	110	14
バルプロ酸	144.21	2.58	4.82	-	100%	1.0%	2.3	346
アスピリン	180.16	1.40	3.48	-	99.5%	0%	2	1000
コルヒチン	399.40	1.07	14.75	-0.91	99.2%	100%	0.13	0.13
ジフェンヒドラミン	255.35	3.00	-	8.76	0%	1.1%	651	28
ノルトリプチリン	263.38	3.97	-	9.7	0%	0.1%	82	37
尿素	60.06	-1.66	14.43	0.10	92.6%	100%	824	824
メトホルミン	129.16	-1.25	-	12.27	0.0%	0.0%	1000	1000
タリウム	204.4	-	-	-	0%	0%	-	-
鉛	207.20	-	-	-	0%	0%	-	-
リチウム	6.94	-	-	-	0%	0%	-	-
カリウム	39.10	-	-	-	0%	0%	-	-
ホウ酸	61.83	-0.61	9.2	-	100%	99.6%	984	1000
臭素酸	128.91	-	-	-	-	-	-	-

-:データなし

表 7 判別分析対象物質の物理化学的性状と判定結果

	物質	Log P	分子型分率 (pH 1.2)	溶解度 (pH7) (g/L)	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	判定
有効	アセトアミノフェン	0.48	100%	15	0.29	0.85	有効
	フェノバルビタール	0.53	100%	1.6	0.35	0.89	有効
	カフェイン	-0.07	71.5%	58	-0.97	0.72	有効
	ブロモバレリル尿素	1.06	100%	2.1	0.88	0.89	有効
	テオフィリン	-0.28	100%	14	-0.47	0.85	有効
	バルプロ酸	2.58	100%	346	2.42	-0.14	有効
	アスピリン	1.40	99.5%	1000	1.21	-2.11	有効
	コルヒチン	1.07	99.2%	0.13	0.87	0.89	有効
	ジフェンヒドラミン	3.00	0%	28	0.35	0.81	有効
	ノルトリプチリン	3.97	0%	37	1.34	0.78	有効
無効	尿素	-1.66	92.6%	824	-2.06	-1.58	無効
	メトホルミン	-1.26	0%	1000	-3.96	-2.11	無効
	ホウ酸	-0.61	100%	1000	-0.81	-2.11	無効

表 8 判別分析が適応できない物質

物質	分子量	Log P	pKa		分子型割合(%)		溶解度(g/L)	
			酸性官能基	塩基性官能基	pH 1.2	pH 6.8	pH 1	pH 7
亜セレン酸	128.97	-	2.32	-	92.9%	0.0%	-	-
塩化ナトリウム	58.44	-	-	-	-	-	-	-
塩化カルシウム	111.00	-	-	-	-	-	-	-
塩化亜鉛	136.32	-	-	-	-	-	-	-
塩化ベンゼトニウム	448.08	-	-	-	-	-	-	-
塩酸	36.46	-	-	-	0.0%	0.0%	-	-
カリウム	39.10	-	-	-	-	-	-	-
クエン酸第一鉄ナトリウム	526.01	-	-	-	100.0%	100.0%	-	-
ケイ酸	96.11	-	-	-	-	-	-	-
ジフェチアロン	539.48	8.68	4.50	-	99.9%	0.5%	-	-
重クロム酸	218.00	-	-	-	-	-	-	-
臭素酸	128.91	-	-	-	-	-	-	-
水酸化ナトリウム	39.99	-	-	-	0.0%	0.0%	-	-
パラコート	257.16	-	-	-	-	-	-	-
リードパウダー	207.20	-	-	-	-	-	-	-
硫酸銅	159.60	-	-	-	-	-	-	-
アセビ	-	-	-	-	-	-	-	-
コショウイグチ	-	-	-	-	-	-	-	-
バイケイソウ	-	-	-	-	-	-	-	-
蜂蜜	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒョウタン	-	-	-	-	-	-	-	-
ヨウシュヤマゴボウ	-	-	-	-	-	-	-	-



表 9 判別分析で誤判定となった物質の物理化学的性質

	物質	分子量	Log P	分子型分率		溶解度(g/L)		Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	判定
				pH1.2	pH6.8	pH1	pH7			
偽陰性	アテノロール	266.34	0.34	0.0%	0.2%	999	999	-2.35	-2.10	無効
	エプタゾシン	231.33	2.38	0.0%	0.2%	999	361	-0.28	-0.19	無効
	トラマドール	263.38	2.32	0.0%	3.0%	1000	930	-0.34	-1.90	無効
	ナドロール	309.40	0.56	0.0%	0.2%	999	999	-2.12	-2.10	無効
	ピンドロール	248.32	1.68	0.0%	0.2%	1000	1000	-0.99	-2.11	無効
	フェニルプロパノールアミン	151.21	0.36	0.0%	2.1%	999	999	-2.33	-2.10	無効
偽陽性	メタノール	32.04	-0.69	100%	100%	234	234	-3.40	0.19	有効
	エタノール	46.07	-0.18	100%	100%	183.0	183.0	-2.13	0.35	有効

表 10 NAC の見かけの  $Q_m$  と真の  $Q_m$

pH	見かけの吸着量 <sup>*1</sup>			真の吸着量 <sup>*2</sup>		
	$Q_m$ (mg/g)	K (mL/mg)	$r$	$Q_m$ (mg/g)	K (mL/mg)	$r$
1.2	400.00	3.13	0.990	294.12	17.00	0.995
6.8	714.29	233.43	0.999	59.17	18.83	0.665

<sup>\*1</sup> NAC 消失量

<sup>\*2</sup> NAC 消失量から DAC 生成量を差し引いた吸着量

表 11 鉛とリチウムに対する活性炭と PSS-Na の  $Q_m$  の比較

	鉛	リチウム	
	p H 1.2	p H 1.2	pH 6.8
活性炭	0.9	0	0
PSS-Na			

(mg/g)

















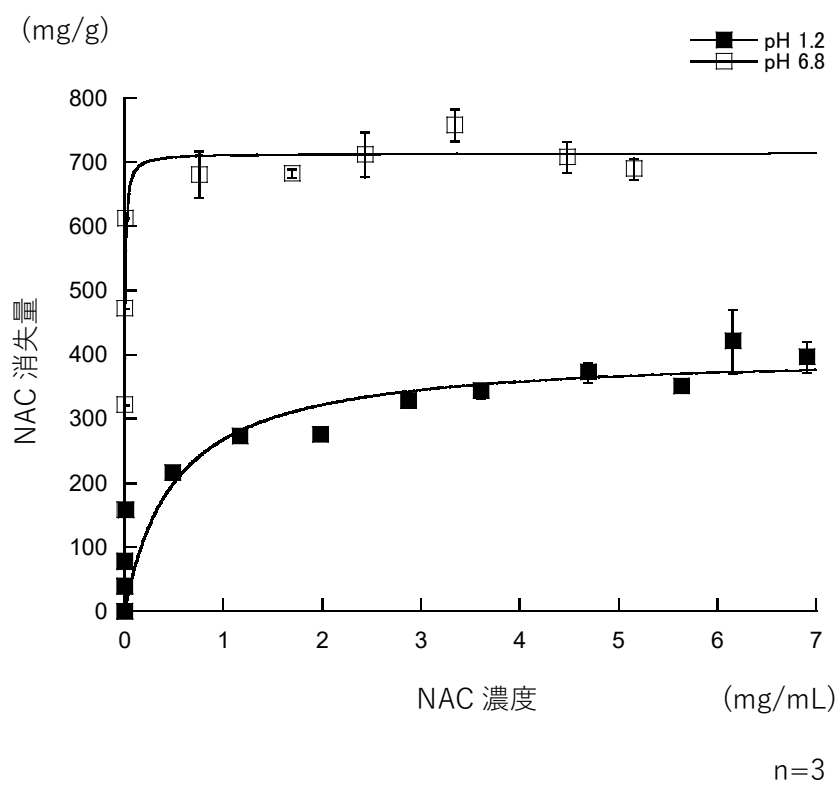


図 6 NAC に対する吸着等温曲線

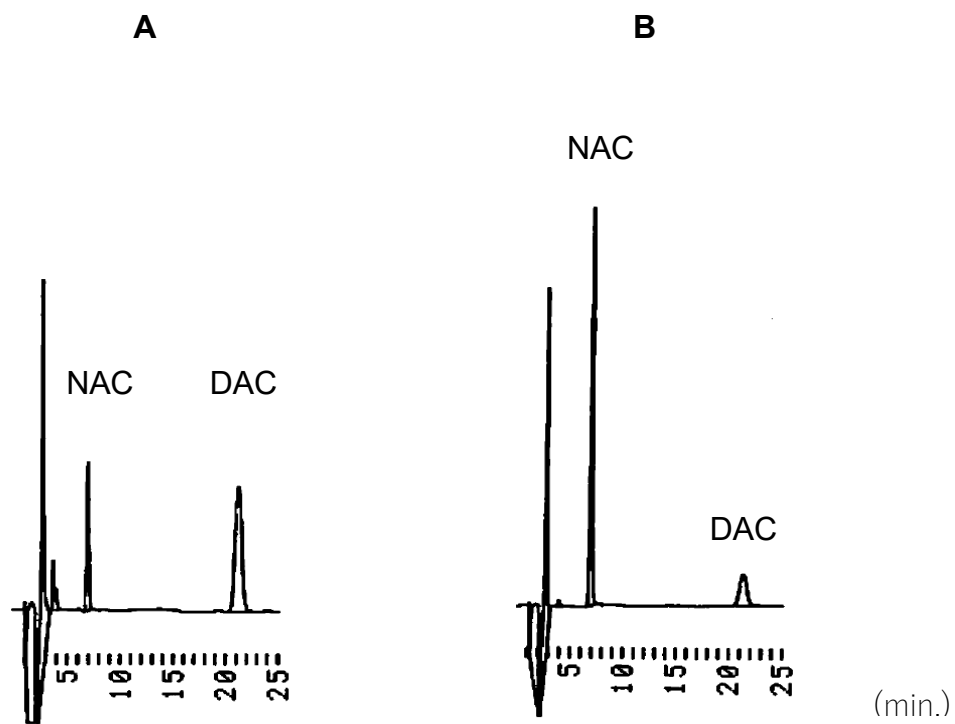


図 7 NAC 溶液の活性炭吸着後のクロマトグラム

(A) 活性炭吸着後の NAC 溶液 (B) 活性炭非添加の NAC 溶液 (対照)

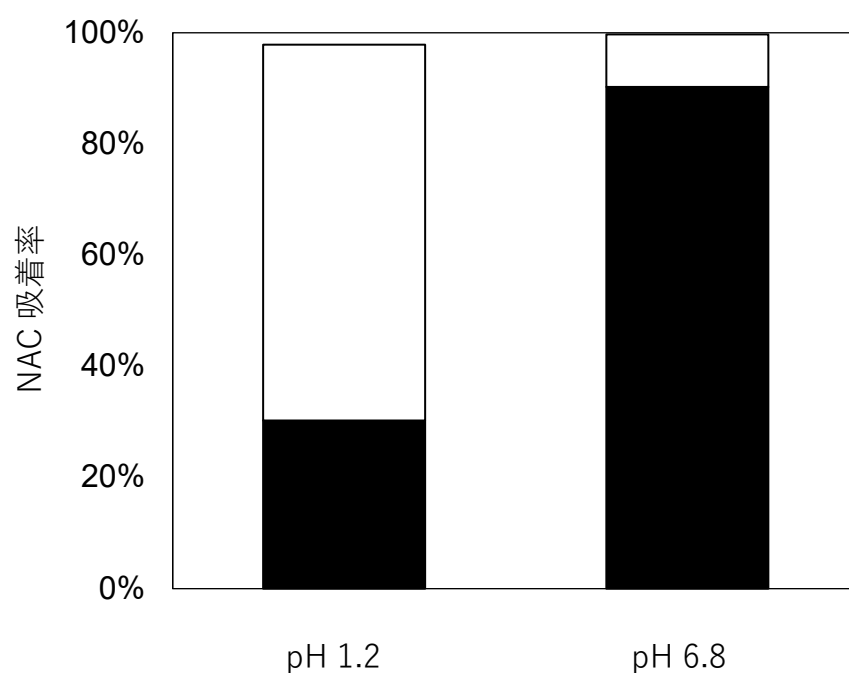


図 8 NAC 消失の内訳  
(■:DAC, □:活性炭吸着)









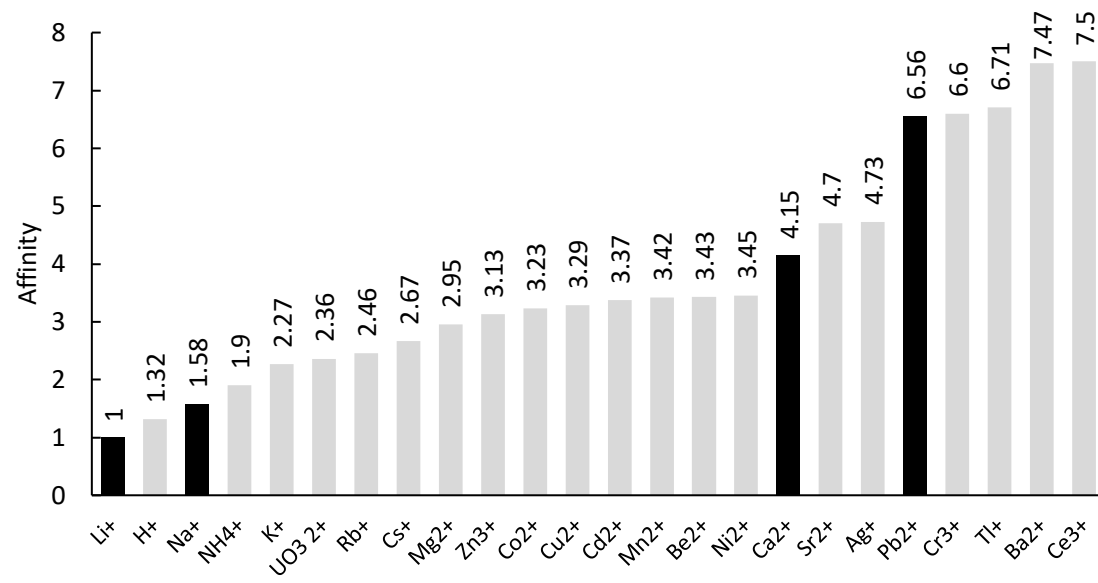


図 12 陽イオン交換樹脂のイオン親和性 <sup>108)</sup>

