

学位論文内容要旨

友田 吉則

題目：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

背景

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となった。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 時間以内の投与で効果が高い。吸着が乏しい一部の中毒物質を除き、活性炭吸着療法が推奨されている。しかし、多くの物質の有効性は不明で、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。そのため、急性中毒患者に活性炭を投与するか否かは、医師の経験に基づき判断されているのが現状である。

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の実現を以下、3 つの研究より目指した。

研究 1：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

In vitro 吸着実験によって求められる最大吸着量 Q_m (活性炭 1 g が理論的に最大限吸着できる薬物量) を指標に、個々の薬毒物の吸着量と物理化学的性質の関連性を検証した。

1-2 方法

1-2-1 吸着実験

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 物質のうち 18 物質 (表) とした。被験物質を擬似胃液 (pH 1.2) 及び擬似腸液 (pH 6.8) に溶解し、複数濃度の薬液を調製した。薬用炭に薬液 20 mL を加え 37°C の温浴で 1 時間振盪した後、室温で 1 時間静置し、フィルターろ過後の被験物質の濃度を定量した。被験物質の消失量を活性炭重量当たりの吸着量に換算して吸着等温曲線を作成し、Langmuir の吸着等温式から被験物質の Q_m を算出した。

1-2-2 吸着量と物理化学的性質の関連性

化学物質データベース SciFinder[®] を用いて被験物質の物理化学的性状 (分子量、分配係数 Log P、酸解離定数 pKa、pH 1、pH 7 における溶解度) を抽出し、さらに pKa より pH 1.2 と pH 6.8 における分子型分率を算出した。 Q_m を目的変数、物理化学的性状を説明変

数として、両者の関係を単回帰分析によって検証した。統計解析は SPSS Statistics® ver 26 (IBM)を用いた。

1-3 結果・考察

吸着実験から得られた Q_m は 0~362.3 mg/g であった (表)。

Q_m と分子量、Log P との関係は、シグモイド曲線で近似された (変曲点; 分子量 128、Log P -0.77)。 Q_m と溶解度との関係は、-0.278 を係数とする一次回帰式で近似された。分子型分率は分布の二極化が認められた。

表 被験物質の Q_m 一覧

	pH 1.2	pH 6.8		pH 1.2	pH 6.8
アセトアミノフェン	354.7	360.7	尿素	30.3	23.7
フェノバルビタール	352.1	342.5	メトホルミン	10.6	55.9
カフェイン	332.2	326.8	タリウム	1.4	29.8
プロモワレリル尿素	327.9	337.8	鉛	0.9	—
デオフィリン	325.7	362.3	臭素酸	—	46.4
バルプロ酸	311.0	205.6	ホウ酸	—	6.0
アスピリン	262.5	139.8	リチウム	0	0
コルヒチン	238.1	256.4	カリウム	0	0
ジフェンヒドラミン	236.5	292.7			
ノルトリプチリン	232.0	336.7			

(mg/g)

日本薬局方「薬用炭」は、吸着能の指標にキニーネおよびメチレンブルーに対する吸着量が規定されている。しかし、吸着量は同一実験条件でなければ比較できないことから、今回、比較可能な Q_m を指標に用いた。活性炭は疎水性の表面をもち、分子間力により吸着するため、吸着物質の物理化学的性質、すなわち分子量、Log P、分子型分率及び溶解度に着目した。溶媒の pH により Q_m が乖離する物質を一部に認めたが、これは pH により分子型分率や溶解度が大きく乖離したためと考えられた。活性炭吸着能に物理化学的性質が関与することが明らかになったため、これらの性質を複合的に使用し活性炭の有効性を予測する方法を次に検証した。

研究 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

2-1 目的

中毒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た。また、構築したモデル式の妥当性を検証した。

2-2 方法

研究 1 で得られた Q_m に基づき、対象物質を有効 (表左列) と無効 (表右列) 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。

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 物質の判別率、およびガイドライン 130 物質における活性炭投与の推奨・非推奨に対する正答率とした。

2-3 結果・考察

説明変数の得られた対象 13 物質から、判別分析により以下の予測モデル式が得られた。

有効 ; $Z_1 > 0$, または $Z_2 > 0$ 、無効 ; $Z_1 \leq 0$, かつ $Z_2 \leq 0$

$$Z_1 = 1.014 \times (\log P + 3) + 2.5 \times (\text{pH 1.2 における分子型分率}) - 5.733$$

$$Z_2 = -0.003 \times (\text{pH 7 における溶解度}) + 0.895$$

予測モデル式の内的妥当性は、正答率 100% (13/13)であった。外的妥当性は、判別率 87.1% (149/171)、正答率 93.8% (120/128)であった。判断の偽陽性は 2 物質 (メタノール、エタノール)、偽陰性は 6 物質であった (感度 0.95, 特異度 0.60)。

構築した予測モデル式の有用性は高いと考えられた。判別率の低下は主に説明因子としての Log P、溶解度、分子型分率が得られないことに起因し、研究 1 で得られた分子量の変曲点をカットオフとする判断を補助的に使用することで、判別率が向上すると考えられた。また、既知の活性炭投与が無効な物質を除外することで、偽陽性は回避することができると考えられた。

研究 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

3-1 目的

研究 1,2 で 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が、臨床的な状況で評価できない課題が 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、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

1-2-1 に準じて NAC に対する吸着実験を行った。この時、活性炭吸着後の薬液に未知のピークを認めたため、LCMS-ESI により未知物質を同定した。活性炭 1 g あたりの NAC 最大消失量を算出した。

3-2-2 金属鉛に対する活性炭の有用性の検討

擬似胃液による金属鉛の溶出とそれに対する吸着実験を行った。内視鏡による除去の有無を想定し、金属鉛に擬似胃液 20 mL を加えて 37°C の温浴上で振盪して溶出した後、金属鉛を除去または残置した状態で、1-2-1 に準じて活性炭による吸着を行った。金属鉛除去時と残置時の鉛濃度を対照と比較した。統計処理は welch の t 検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

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 (PSS-Na) を吸着剤に用い、硝酸鉛と炭酸リチウムを対象に、1-2-1 に準じた吸着実験から Q_m を算出し、活性炭と比較した。さらに、3-2-2 に準じて金属鉛に対する有用性を検証した。

3-3 結果・考察

3-3-1 NAC に対する活性炭の影響

活性炭による NAC の消失は、吸着だけでなく二量体化の促進にも起因することが判明した。NAC の最大消失量は 400.0 (pH 1.2), 714.3 (pH 6.8) mg/g であった。活性炭 50 g は 35 g の NAC を消失させると推定でき、解毒効果への影響が示唆された。これは、NAC 計

1330mg/ kg を 72 時間かけて投与する現行法から、海外の静注製剤の投与法に基づき、計 2600 mg/kg を 21 時間かけて投与する方法に変更することで、活性炭の影響を回避できると考えられる。

3-3-2 金属鉛に対する活性炭の有用性

金属鉛を除去した後に活性炭を添加した場合の鉛濃度は、対照 $149.1 \pm 7.4 \mu\text{g/mL}$ に対して $134.1 \pm 5.1 \mu\text{g/mL}$ とわずかに低下した ($p=0.367$)。ところが、金属鉛を残置した状態で活性炭を添加した場合の鉛濃度は、 $239.8 \pm 41.1 \mu\text{g/mL}$ と有意に上昇した ($p<0.05$)。これは金属鉛と活性炭の摩擦が原因と考えられた。内視鏡によって胃内の金属鉛を除去せず活性炭を投与した場合、むしろ有害であることが示唆された。

3-3-3 無効物質に対する代替吸着剤 (PSS-Na) の有用性

鉛に対する Q_m は、活性炭 0.9 mg/g に対して PSS-Na 285.7 mg/g と顕著に高値を示した。そこで金属鉛中毒に対する有用性を検証した。金属鉛を疑似胃液中に残置した状態で PSS-Na を添加した場合の鉛濃度は、対照 $117.8 \pm 6.3 \mu\text{g/mL}$ に対して $7.3 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ と顕著に低下した ($p<0.05$)。PSS-Na が金属鉛中毒に有用であることが示唆された。リチウムに対する Q_m は、活性炭 0 mg/g に対して PSS-Na 36.3 (pH 1.2)、21.7 (pH 6.8) mg/g と、吸着作用を認めた。リチウム中毒には 50 g 以上の PSS-Na が必要と推測され、通常の用量より多いことから低カリウム血症等の副作用に注意が必要である。

総括

本研究は中毒物質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(図)。特定した中毒物質が、陽イオン化する金属や無機イオンの場合、PSS-Na による代替吸着療法が有用である。既知の活性炭投与無効物質に該当しない場合、予測モデル式の適応により、物理化学的性質が得られない場合は分子量や Log P にもとづく補助的判断により、活性炭吸着療法の適応判断が可能である。

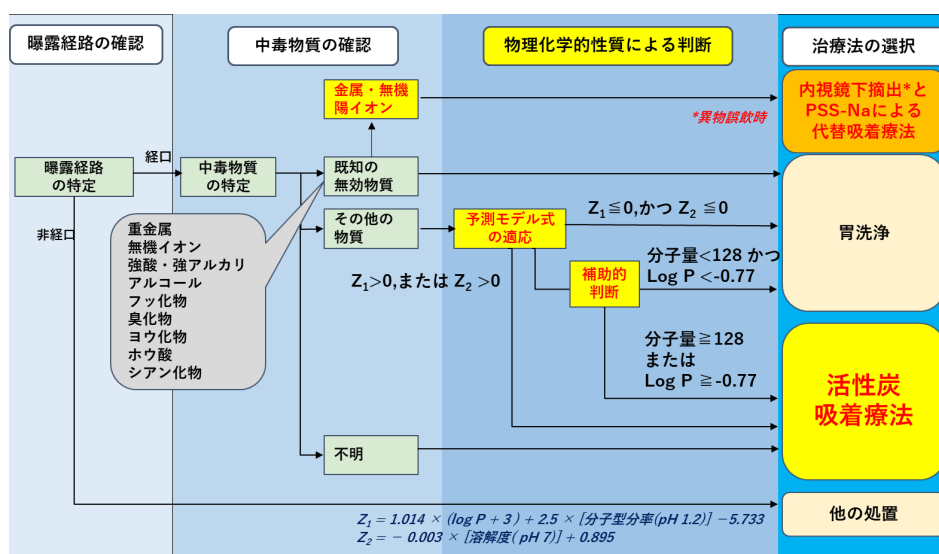


図 消化管除染における活性炭吸着療法の適応判断