

令和元年6月17日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10093

研究課題名(和文)薬物のヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用の研究

研究課題名(英文) Displacement of bilirubin from albumin by drugs

研究代表者

岡田 仁 (Okada, Hitoshi)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：30253272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本邦の新生児集中治療室(NICU)で用いられる113薬剤を抽出し、薬剤のアルブミンからのビリルビン遊離作用を調査した。薬剤の添付文章に記載されていたものはわずか2薬剤のみであった。残り111薬剤のうち、文献などから遊離作用が明らかにされていない24薬剤を抽出した。ビリルビンオキシダーゼペルオキシダーゼ法によるKD(薬剤のビリルビン結合部位に対する結合定数)では2薬剤(ウルソデオキシコール酸、ナファモスタット)がスルホイソキサゾールより高値を示したが、臨床で使用している薬物濃度の範囲ではビリルビン遊離作用を示さなかった。しかしながら添加剤や代謝物に関する評価には更なる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核黄疸のリスク因子である遊離ビリルビンを上昇させる要因の一つとして、アルブミンからのビリルビンの遊離を起こす薬剤がある。薬剤のビリルビン遊離作用に関する詳細な報告が近年なく、本研究では新生児集中治療室(NICU)で用いられる薬剤を対象に調査を行った。薬剤の添付文章上に記載されていたものはわずか2薬剤のみであった。ビリルビンオキシダーゼペルオキシダーゼ法によりビリルビン遊離作用の評価では臨床で使用する濃度においてはビリルビン遊離作用を示さず、薬剤自体はNICUでも安全に使用できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We selected 113 drugs used in the neonatal intensive care unit (NICU) in Japan, and investigated their bilirubin displacement effect from albumin. Only two drugs were listed in the package insert. Among the remaining 111 drugs, 24 drugs whose displacement effect has not been clarified from the literature, textbook, chemical structure and ratio of albumin binding were selected. According to KD (binding constant to bilirubin binding site of drug) by bilirubin oxidase peroxidase method, bilirubin displacement effect was not shown in the range of clinically used drug concentration. However, further studies are needed to evaluate additives and metabolites.

研究分野：新生児黄疸

キーワード：displacer

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本での早産児の治療成績は良く、その生存率は世界でトップレベルであるが、早産児の高ビリルビン血症による核黄疸による脳性麻痺症例が近年問題となっている。核黄疸は病理学的に大脳基底核の黄染をきたす疾患で、アルブミンから遊離したビリルビンが脳内に入り細胞膜に結合し毒性を示すものと考えられている。血清中の遊離ビリルビン濃度、いわゆる UB が核黄疸発症に最も関係するという理論からその測定法がいろいろ開発され、遊離ビリルビン濃度が反応速度による相対的な値によって得られるグルコースオキシダーゼ・ペルオキシダーゼ法による簡便な UB の測定が本邦では保険適応もなされ臨床で使用されている。

本邦では 2000 年以後の核黄疸の報告は 47 例で、うち在胎 30 週未満の出生児が 33 例である。このうち 21 例が低ビリルビン性核黄疸例であり、半数以上が蛋白質から遊離したビリルビンであるアンバウンドビリルビン (UB) が高値を示していた。遊離ビリルビンを増加させるものの一つに、児に対して使用する薬物がアルブミンに結合しているビリルビンをアルブミンから遊離させる作用によるものがあげられる。歴史的事実として、1956 年に Silverman らによる新生児細菌感染予防で使用したスルホイソキサゾールによる早産児の核黄疸の増加の報告が有名である。その後スルホイソキサゾールによるヒト血清アルブミンからのビリルビンの遊離作用が強いことが証明された。このことにより、新生児に使用される薬物は、ヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用を評価することが必須である。この評価は主にグルコースオキシダーゼ・ペルオキシダーゼ法による UB の測定によりなされ、その作用の程度はその方法による KD (薬剤のビリルビン結合部位に対する結合定数) を用いて比較検討されてきた。

グルコースオキシダーゼ・ペルオキシダーゼ法の問題点として、薬物自体が測定系へ直接影響することがあげられる。フェノール基による free radical acceleration 作用やヘモグロビンによるペルオキシダーゼ作用、ビタミン C による反応の抑制作用、ペルオキシダーゼの基質として (E)Z-サイクロビリルビンや抱合ビリルビンがこの反応系に影響することが報告されている。薬物の中にはフェノール基を持つものも多いため、薬物自身がこれらの化学反応系への影響がある可能性が考えられる。もし影響があれば UB 測定値は真の値でないため真の KD を示していないためビリルビン遊離作用の検討は困難となる。この場合、赤血球膜に沈着したビリルビンはよりビリルビンの結合力の強いヒト血清アルブミンを添加することによりヒト血清アルブミンの方に分布が変化する性質を利用し遊離ビリルビンを測定し評価する。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用について十分な報告のされていない薬剤を抽出し、既に in vivo 及び in vitro でビリルビン遊離作用が明らかになっているスルホイソキサゾールを対照薬として、抽出した薬物において臨床で利用されている血中濃度でのヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用の評価を行う。本研究で行った測定法により真のビリルビン遊離作用を評価し早産児に対してより安全な薬物治療を行えるようにする。

3. 研究の方法

(1) 新生児集中治療室 (NICU) で利用する薬剤の抽出: 新生児集中治療室で利用する薬剤は NICU マニュアル第 5 版、Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (18th edition)、Manual of Neonatal Care (7th edition)、Neonatal and Pediatric Pharmacology (3rd edition) を基にし、本邦で利用可能なものを選択した。

(2) ビリルビン遊離作用の有無についての調査: NICU で利用される薬剤のヒト血清アルブミンからのビリルビン遊離作用の記載について a) 薬剤の添付文書より調査、b) 教科書、文献、蛋白結合率、薬剤の構造より調査する。それらを基にビリルビン遊離作用について十分な報告がされていない薬剤を抽出する。

(3) ビリルビン遊離作用の調査

上記方法で調査対象となった薬物についてビリルビン-ヒト血清アルブミン複合溶液に、薬物濃度 0-5mM になるように添加し、グルコースオキシダーゼ・ペルオキシダーゼ (GOP) 法による KD (薬剤のビリルビン結合部位に対する結合定数) を算出し、薬物による遊離ビリルビンの評価を行う。GOP 法で評価ができない薬剤に関しては赤血球結合ビリルビンを基にビリルビン遊離作用について調査を行う。これらの結果を基に調査対象となった薬物についてビリルビン遊離作用の有無を報告する。

4. 研究成果

(1) NICU で利用する薬剤の抽出

113 薬剤を抽出した (表)

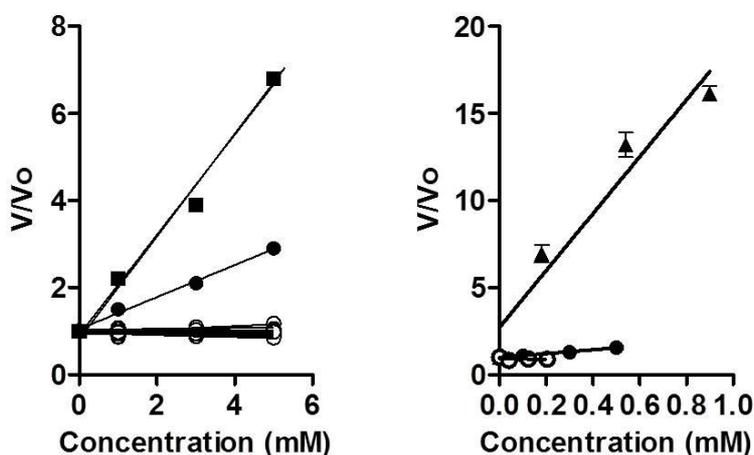
	薬剤名	薬剤名	薬剤名	薬剤名	
呼吸器	アブニシオン静注用 アブネカト経口液 ドプラム注射液 レスピア静注 ラシックス注 ジゴシン注	抗菌薬	チエナム カルベニン メロペン リファンピシンの イスコチンT 塩酸バンコマイシン タゴシッド注 ザイボックス クロロマイセチンサクシネート ファンギゾン注射液 アムピゾーム点滴静注 カンサイダス ジフルカン プロジフ ファンガード ソビラックス デパン点滴静注用 点滴静注ホスカビル注 タミフルDS レトロビルG ゼフィックスT タガメット注 ガスター注 ウルソ顆粒 ノーベルバル静注 アレピアチン静注 ホストイン静注 セルシン注 ドルミカム注 テグレート細粒 デバケン フェンタニル注 マスキュラックス静注 エスラックス静注 プリディオ静注 グリセオール注 マンニトール注 デカドロン注	血液	インクレミンシロップ エスポー注 ケイツーシロップ/ハ静注 ヘパリンナトリウム注 アンスロンペンP 注射用フサン エフオーワイ リコモジュリン ウロキナーゼ静注 グラソ アルダクトン細粒 ダイアモックス末 ハンブ注 チラーチンS散 メルカゾール錠 チウラジール錠 ヨウ化カリウム サクソニン注 コートリル錠 フレドニン錠 フロリネフ錠 シアドキッドカプセル サンダスタチン皮下注 グルカゴンG/ノボ マイオザイム ブフェニール顆粒 ピオデリン顆粒 エルカルチン錠 プレーザベスカプセル ヒューマリンR カルチコール ホスリボン アルファロール マグネゾール ミドリリン点眼 オゼックス点眼 イントラリビッド
循環器	インダシム静注用 静注用フロラン ミスロール注 静注用マグネゾール タンボコール静注 アデホス-ルコーワ注 アミサリン注 インデラル注 キシロカイン注 ワシラン錠/静注 ボスミン注 フルアドレナリン注 プロタノール注 レニベース錠 ネオシネジンコーワ注 イハバン注 ドブレックス注 ミルリール注 リブル注 プロスタンディン注 ピクシリン注 ユナシンS セファマジンα ロセフィン クラフォラン モダシン ベントシリン ダラシンS エリスロシンW アミカシン塩酸塩 ゲンタシン注 トブラシン注	抗真菌薬	腎	内分泌	
		抗ウイルス薬		代謝	
		消化器		眼科	
		神経		栄養	

(2) ビリルビン遊離作用の有無についての調査

a) 薬剤によるアルブミンからビリルビン遊離作用の有無について添付文章上記載があるものは 2 薬品 (作用有と無し、各 1 品目) のみで、それ以外は記載がなかった。b) 111 薬剤中ビリルビン遊離作用について明らかになっていない薬剤は 22 薬剤 (リファンピシン、エリスロマイシン、ウルソデオキシコール酸、ファモチジン、ヨウカカリウム、フェニトイン、フェニレフリン、リネゾリド、フルコナゾール、ベタミプロン、フェニルブチレート、プロピルチオウラシル、エナラプリル、ジドブジン、スルバクタム、フォスカルネット、ATP、フレカイニド、ナファモスタット、カスポファンギン、オセルタミビル、ラミブジン) であった。

(3) ビリルビン遊離作用の調査

22 薬剤についての GOP 法による KD は K スルフォイソキサゾール 3.7×10^2 、K ウルソデオキシコール酸 1.1×10^3 、K ナファモスタット 1.6×10^3 、それ以外の薬剤の KD は $< 1.0 - 40$ であった (図)。



●: スルホイソキサゾール、■: ウルソデオキシコール酸、▲: ナファモスタット
○: リファンピシン、エリスロマイシン、ファモチジン、ヨウカカリウム、フェニトイン、フェニレフリン、リネゾリド、フルコナゾール、ベタミプロン、フェニルブチレート、プロピルチオウラシル、エナラプリル、ジドブジン、スルバクタム、フォスカルネット、ATP、フレカイニド、オセルタミビル、ラミブジン、□: カスポファンギン

K ウルソデオキシコール酸、K ナファモスタットは 5.0 μ M 以下では<20 であり、臨床的に使用する血中濃度の範囲ではビリルビン遊離作用を認めなかった。今回の検討では薬物自体のビリルビン遊離作用の評価である。実際使用している製品では添付物質が含まれており、それも含めた評価ではない。また体内で代謝を受ける物質に関しては、その代謝物のビリルビン遊離作用の評価は別途行う必要がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- 1) 新居広一郎、岡田仁、伊藤進、川本昌平、杉野政城、近藤健夫、加藤育子、西庄佐恵、小谷野 耕佑、安田真之、岩瀬孝志、日下隆、新生児集中治療室(NICU)で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究 添付文書の記載、日本小児臨床薬理学会雑誌、査読有、30 巻、2018、48-52
- 2) 新居広一郎、岡田仁、伊藤進、川本昌平、杉野政城、近藤健夫、加藤育子、小谷野 耕佑、西庄佐恵、安田真之、岩瀬孝志、日下隆、新生児集中治療室(NICU)で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究 第二報：抗生物質の文献学的検索、日本小児臨床薬理学会雑誌、査読有、2019、in press
- 3) Okada H, Itoh S, Kawamoto S, Ozaki M, Kusaka T, Reactivity of bilirubin photoisomers on the measurement of direct bilirubin using vanadic acid method, Ann Clin Biochem, 査読有, 55, 2018, 296-298
- 4) Okada H, Kawada K, Itoh S, Ozaki M, Kakutani I, Arai T, Koyano K, Yasuda S, Iwase T, Murao K, Kusaka T, Effects of bilirubin photoisomers on the measurement of direct bilirubin by the bilirubin oxidase method, Ann Clin Biochem, 査読有, 55, 2018, 276-280
- 5) Itoh S, Okada H, Kuboi T, Kusaka T, Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia, Pediatr Int, 査読有, 59, 2017, 959-966

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1) 新居広一郎、新生児集中治療室(NICU)で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究；添付文書の記載、第 44 回小児臨床薬理学会学術集会、2016 年
- 2) 岡田仁、室内光により生じたビリルビン光異性体の直接ビリルビン測定値への影響 臨床検査での異なるビリルビンオキシダーゼ測定法での比較検討、第 61 回日本新生児成育医学会、2016 年
- 3) 新居広一郎、新生児集中治療室(NICU)で使用する薬剤のビリルビン遊離作用の研究 第二報：抗生物質の文献学的検索、第 44 回小児臨床薬理学会学術集会、2017 年
- 4) 岡田仁、直接ビリルビン値への(ZE)-ビリルビン濃度の影響、第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2017 年
- 5) 岡田仁、アカゲザルにおけるビリルビン光化学反応 ヒト血清アルブミン、ラットアルブミンとの比較、第 63 回日本新生児成育医学会、2018 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岩瀬 孝志

ローマ字氏名：IWASE, takashi

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号（8桁）：30284368

研究分担者氏名：近藤 園子

ローマ字氏名：Kondo, sonoko

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部附属病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：70437680

研究分担者氏名：伊藤 進

ローマ字氏名：ITOH, susumu

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部

職名：名誉教授

研究者番号（8桁）：80145052

研究分担者氏名：加藤 育子

ローマ字氏名：Katoh, ikuko

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部附属病院

職名：病院助教

研究者番号（8桁）：00613720

研究分担者氏名：西庄 佐恵

ローマ字氏名：NISHISYO, sae

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部附属病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：40437687

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。