

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09271

研究課題名（和文）脂肪乳剤を用いたエビデンスに基づくOver Dose解毒治療の研究

研究課題名（英文）Study of evidence based Overdose detoxification treatment using intravenous lipid emulsion

研究代表者

杉山 育美（Sugiyama, Ikumi）

岩手医科大学・薬学部・助教

研究者番号：80509050

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：薬物のOver Doseにより中毒症状を引き起こした患者に対して解毒処置に用いられる静注用脂肪乳剤（ILE）の作用機序を明らかにすることを目的としている。ILE併用投与によるアミトリプチリン(Ami)の体内挙動をマウスにて検討した結果、血中Ami濃度はILEを投与した直後に増大した一方、組織中では速やかに減少し、AmiがILEの投与により血中へ移行したことが示唆された。血中に存在するAmiのフリー体は、一時的にILEに捕捉され減少、それに伴い濃度勾配により組織から血中へAmiが移行するというやりとりが経時的に起こり、その間に代謝・排泄が進行し解毒効果を発揮するものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠薬や抗不安薬を意図的に多量摂取する自傷行為の症例は増加傾向にある。薬物中毒の解毒は時間との勝負であり、服用した薬物に対する適切な処置を施すことが求められる。近年、静注用脂肪乳剤を用いた解毒治療の有用性が期待されているが、医師の経験に頼り使用されており、その作用機序が明らかになっていないことが課題である。本研究は解毒治療を適切に、より効率よく実施するために必要なエビデンスを明らかにするものであり、一人でも多くの国民の命を守ることを可能とする社会的な意義が大きい研究であると考えている。

研究成果の概要（英文）：The purpose is to clarify the mechanism of intravenous lipid emulsion (ILE), which is used as a detoxification treatment for patients who have been poisoned by overdose. The results of a mouse study on the behavior of amitriptyline (Ami) in the body after combined administration of ILE showed that Ami concentration in the blood increased immediately after administration of ILE, while it decreased quickly in the tissues. It was suggesting that Ami was transferred into the blood by administration of ILE. The free Ami in blood was temporarily trapped by ILE and decreased, and then Ami was transferred from tissues to blood through the concentration gradient over time.

研究分野：薬剤学

キーワード：解毒治療 脂肪乳剤 ILE overdose 救急

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物の大量投与には、Over Dose とされる意図的に薬を多量摂取する自傷行為がある。睡眠薬や抗不安薬を主たる薬物とする症例は徐々にではあるが増加傾向にある。Over Dose の解毒方法は摂取した薬物の種類により異なり胃洗浄や血液透析などが実施される。研究開始当初、局所麻酔薬ピピカインの大量投与による薬剤性 QT 延長に対して、臨床現場にて栄養補給用輸液製剤として使用されている静注用脂肪乳剤 (intravenous lipid emulsion: ILE) を急速静注することによる解毒が奏功した例が報告されていた。ILE による解毒は 2006 年以降に局所麻酔薬中毒に対する治療に用いられはじめ、現在は各国の局所麻酔薬中毒に対する投与方法のガイドラインに記載されているが、抗うつ薬や睡眠薬による Over Dose の標準的治療法とはされていない。しかしながら、臨床現場にて Over Dose 治療に ILE 投与が行われていることも事実であり、一定の成果が認められている。その一方で、本治療法の解毒メカニズムについては明らかにされておらず、唯一、薬物の log P 値が 2 以上であることが関与しているのではないかと予想されているのみである。このように、エビデンスに乏しい本治療法は、どのような物性の薬物の解毒に有用であるかは不明な点が多く、この点についての治療報告はあっても研究報告は認められない。

2. 研究の目的

研究開始当初の背景より、本研究は薬物の大量投与により中毒症状を引き起こす Over Dose の治療に対し、log P 値と医師の経験に頼り実施されている、ILE を用いた解毒治療に新たなエビデンスを示すことを目的とした。

本研究では、薬物の物性評価、解毒メカニズムの解明、解毒効果の検討、を実施し、ILE 治療を迅速かつ効率的に実施可能とするために必要なエビデンスを示す。本テーマは臨床現場にて必要とされる社会的意義が大きいと考える。

3. 研究の方法

(1) 基本データの収集

文献や書籍より ILE 解毒治療が行われた実績がある薬物を調査し、薬物の物性および ILE 解毒治療に対する臨床評価をまとめた。得られたデータより、本検討に用いる薬物を選択した。

(2) 薬物と ILE の結合能

薬物を PBS に溶解し ILE を異なる割合で添加した。これを室温で 2 時間、混合攪拌した後に透析膜に入れ PBS 中で透析した。経時的に半透膜外液よりサンプリングし、LC/MS で定量した。アミトリプチリン(Ami)の定量には TSK gel ODS-100V (3 μ m 2mmI.D \times 5 cm, TOSO) を、移動相には 1 mM 過塩素酸緩衝液:アセトニトリル(1000 : 428 (v/v)) 混液を用いた。流速は 1.0 mL/min、測定波長は 210 nm、注入量 10 μ L、温度 50 $^{\circ}$ C で実施した。

別に、薬物と ILE の結合に対する血漿タンパク質の影響も検討するため、薬物を PBS ではなくヒト全血に溶解し ILE を添加後に室温で 2 時間混合攪拌したのものについても、同様に透析法を実施した。

(3) ILE 投与による体内挙動の変化

C57BL/6 マウス (雄性、6 週齢、体重 20-25 g) を使用した。Ami は 0.25 mg/animal となるように腹腔内投与した。ILE 投与群は Ami を投与 10 分後にイントラリポス輸液 20% を 0.2 mL/animal となるように尾静脈内投与した。時間毎にイソフルラン麻酔下にて心臓から採血を行い、血液サンプルを採取するとともに各臓器を摘出した。血中および各臓器中の Ami 濃度を LC/MS で定量した。各薬物の LC/MS の測定条件は(2)と同様の条件で実施した。

4. 研究成果

(1) 基本データの収集

臨床において ILE 解毒治療が実施された薬物は多岐に渡ることが明らかとなった。現在まで、Weinberg らはヒトで有効性を示す薬物の共通点は、log P が 2 以上であったと報告している¹⁾。本検討ではこれまでに ILE 解毒治療が実施された薬物のうち log P が大きく異なる 3 種類、および log P が 0 未満すなわち水溶性の性質を有するカフェイン(CF)を加えた 4 種類を選択し物性を比較した (表 1)。

三環系抗うつ薬である Ami は log P が 2 を超えない薬物である。ラモトリギン(Lamo)は pH によって log P が変化するという物性を有し、pH 1.2 では 0.4、pH 6.0 では 8.0 であった。ジフェ

ンヒドラミン(DPH)の log P は 3.1 であり、ILE での解毒治療が確立されている局所麻酔薬プロピバカインの log P 値である 3.4 に最も近い物性を有する薬物である。CF を除く 3 種類の薬物はいずれも ILE の投与で解毒に成功したとの報告があったが、蛋白結合率や分布容積は大きく異なり、log P が 0 よりも大きく脂溶性を示すこと以外に共通する物性はほとんど認められなかった。

表 1 ILE により解毒効果が認められた薬物から選択した薬物の物性比較

一般名	分類	分子量	log P	経口致死量 (mg/kg)	消失半減期 (hr)	蛋白結合率 (%)	分布容積 (L/kg)
アミトリプチリン	三環系抗うつ薬	277.4	1.9	289	26.8	94.8±0.8	15±3
ラモトリギン	抗痙攣薬	256.1	0.4 (pH 1.2) 8.0 (pH 6.0)	30 (雄性) 80 (雌性)	31-38	53-56	70-90
ジフェンヒドラミン	抗ヒスタミン剤	291.8	3.1	164	3-10	75-99	3-4
カフェイン	—	194.2	-0.07	1g以上	3.5	17	0.4-0.6

(2)薬物と ILE 結合能の評価

ILE を添加していない Ami 水溶液は開始後速やかに透析膜を通過した一方、ILE を混合することにより外液への移行が遅れることが明らかとなった。外液への移行は ILE の添加量依存的に抑制しており、Ami と ILE は結合していることが示唆された(図 1A)。

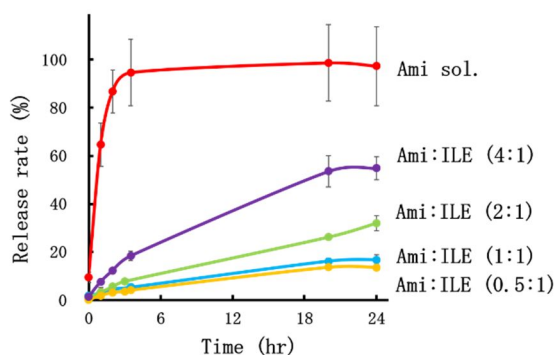
Lamo は ILE の添加によりそれほど外液への移行を抑制しなかった。また、ILE の添加量依存性は認められず Lamo:ILE=1:1 の時に最も結合していた(図 1B)。

DPH は 24 時間後にはいずれの群も 80%以上の移行が認められたが、ILE の添加により外液への移行速度が遅延する様子が認められた。しかしながら、ILE の添加量依存性は認められなかった(図 1C)。

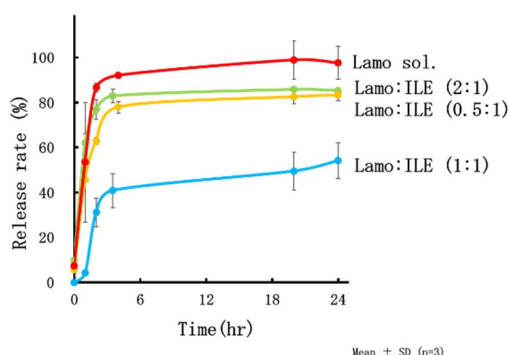
CF は ILE の添加による挙動の変化は認められず、ILE と結合しないことが示唆された(図 1D)。同様の実験をヒト全血で実施した場合、Ami は外液への移行が遅延するが同様の挙動を示した。すなわち、血中蛋白と結合するなど多少の影響を受けるが ILE との結合にも強く影響していることが示唆された。Lamo は全血と PBS で変化は認められず血中蛋白の影響をそれほど受けないことが明らかとなった。DPH は PBS での検討時に比べて 24 時間後の外液への移行量が約 50%に減少しており、血中タンパクと強く結合することが示唆された。なお、プロピバカインで同様に検討した結果、Ami と最も類似した挙動を示すことを明らかにした。

以上の結果より、ILE の結合能と log P に相関関係は認められないことが明らかになった。

(A) アミトリプチリン(Ami)



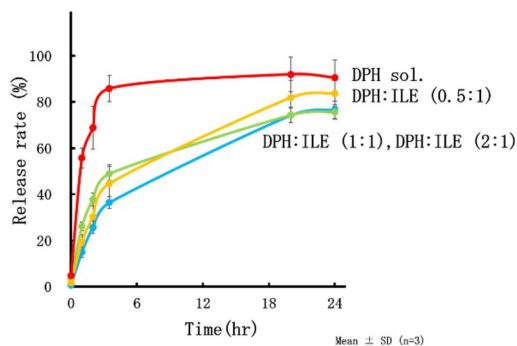
(B) ラモトリギン(Lamo)



Mean ± SD (n=3)

Mean ± SD (n=3)

(C)ジフェンヒドラミン(DPH)



(D)カフェイン(CF)

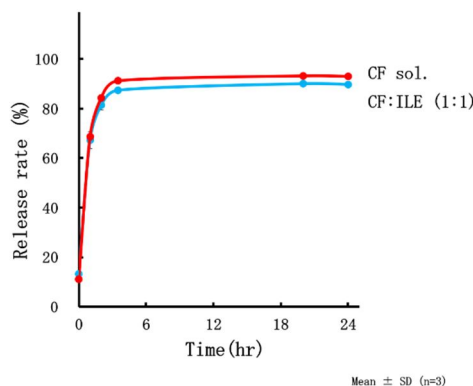


図1 薬物と ILE 混合時の半透膜からの移行挙動

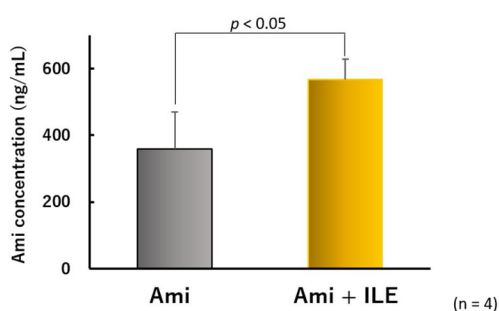
(3)Ami の体内動態・分布検討

Ami 投与 10 分後、ILE 投与により速やかに血中濃度が増大し、その値は有意に増大した ($p < 0.05$, 図 2A)。血中濃度の経時的な変化は ILE 併用により血中からの消失が遅れ、60 分後までは ILE 併用群は有意に血中濃度が高いまま維持されていることが明らかとなった(図 2B)。ILE を投与した群の血液は目視でもわかるほどに白濁しており、この白濁は 60 分後の血液サンプルまで目視で確認することができた。すなわち、ILE の存在が Ami の血中からの消失遅延に参与していることが予想された。

ILE 投与直後および、その 5 分後の心臓、肝臓、脾臓中の Ami 濃度を図 3 に示した。ILE 投与により、肝臓中、脾臓中の Ami 濃度は減少し、特に脾臓では有意に減少した。また、Ami 単独群は 5 分後ではレベルが減少したにもかかわらず、ILE 投与によりレベルが維持された。ILE 投与によりそのレベルが有意に減少した脾臓においてはむしろ Ami 濃度が増大した。

心臓中の Ami 濃度は ILE の投与により変化は認められず、5 分後も同レベルを維持していた。Ami の過剰投与にて惹起する中毒症状は不整脈や低血圧、心毒性であり ILE により回復可能であったとの臨床報告がなされている。そのため、これまでは ILE 投与により心臓中の Ami レベルが減少することが予想されてきたが、ILE 投与による心臓中の Ami レベルの変化は認められず、心臓機能の回復は Ami 濃度には関与しないことが示唆された。

(A) ILE 投与直後の血中 Ami 濃度



(B) 血中 Ami 濃度の変化

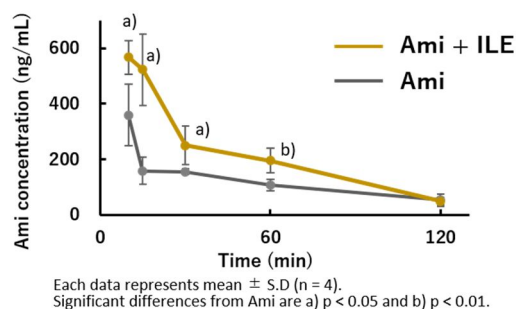


図2 ILE 併用投与による血中アミトリプチリン濃度の変化

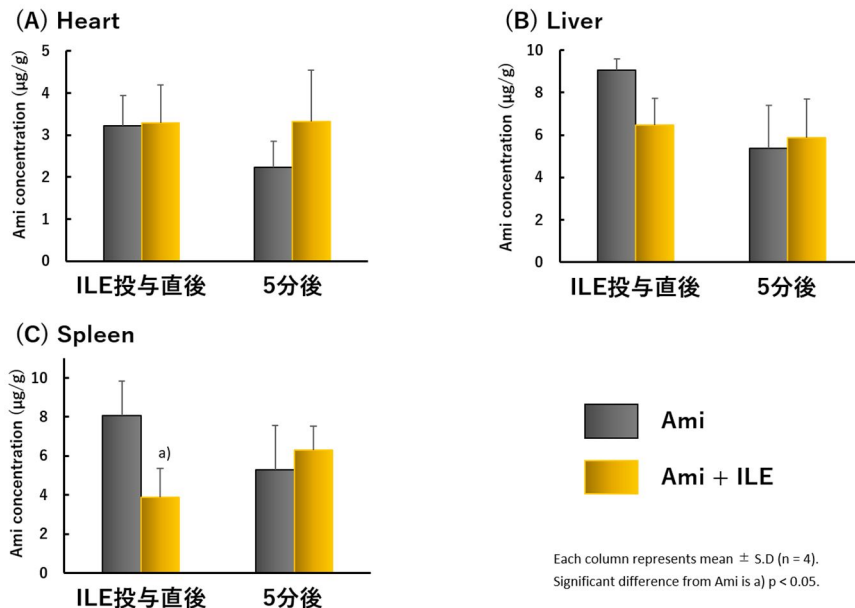


図3 組織中アミトリプチリン濃度の変化

(4)考察(図4)

ILE 投与直後に血中 Ami が増大し、肝臓および脾臓中の Ami 濃度が速やかに減少したことより、組織中の Ami が血中へ移行したことが考えられた。投与 60 分後まで血液が白濁していたことより、ILE が血中に存在しフリーの Ami を捕捉している可能性が示唆された。また、in vitro の検討より、蛋白結合せず過剰に存在する Ami は ILE と高い結合能を有することが明らかになった。Ami の過剰投与により惹起される中毒症状は Ami のフリー体によるものである。すなわち、本検討結果より、血中において蛋白結合が飽和しフリー体の Ami が存在するところへ ILE を投与することでフリー体の Ami が捕捉されることが考えられ、その結果、血中のフリー体の Ami 濃度が減少することで濃度勾配により肝臓および脾臓中の Ami が血中へ移行したものと考える。血液中と臓器中の Ami のやり取りは繰り返され、この間に代謝・排泄も起こったことが解毒効果をもたらす一因であると示唆された。ILE 投与による解毒効果は薬物の代謝・排泄を促すものではなく、ILE の薬物保持能により間接的にフリー体の Ami を低下させることによると考えられた。その他、ILE による解毒効果には membrane effect や metabolic effect など提唱されており、これらが複合的に絡み合い解毒を可能にしていると考えられる。本研究は、解毒治療をより効率的、効果的に実施するために必要なエビデンスを明らかにするものであり、国民の命を守ることを可能にできる社会的な意義が大きい研究であると考えられる。一人でも多くの命を守るための治療に貢献すべく、今後もより詳細な検討を実施する。

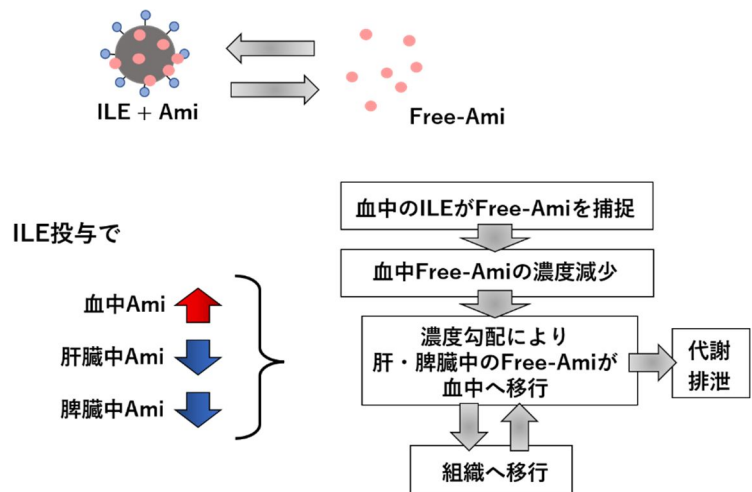


図4 本研究より得られた Ami 解毒の作用機序

引用文献

1) Weinberg GL. et al., Anesthesiology 2012; 117: 180-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山育美、藤田友嗣、佐塚泰之
2. 発表標題 Over Dose治療における脂肪乳剤の解毒メカニズムの初期検討
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉山育美、藤田友嗣、佐塚泰之
2. 発表標題 薬物大量摂取に対する解毒を目的とした静注用脂肪乳剤と薬物の結合能評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山育美、藤田友嗣、佐塚泰之
2. 発表標題 静注用脂肪乳剤投与によるアミトリプチリンの体内挙動
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤田 友嗣 (Fujita Yuji) (50721974)	岩手医科大学・医学部・講師 (31201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	佐塚 泰之 (Sadzuka Yasuyuki) (90162403)	岩手医科大学・薬学部・教授 (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関