

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17906

研究課題名(和文) 活性炭無効物質に対する代替吸着剤による中毒初期治療の基礎的検討

研究課題名(英文) In vitro evaluation of alternative adsorbents to activated charcoal for treatment of acute poisoning

研究代表者

友田 吉則 (Tomoda, Yoshinori)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：30772850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬用炭が無効な8物質(メタノール、エチレングリコール、硝酸鉛、硫酸タリウム、炭酸リチウム、塩化カリウム、臭素酸ナトリウム、ホウ酸)を対象に、代替吸着剤として、超活性炭、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および陰イオン交換樹脂のコレステラミンの吸着能を評価した。

超活性炭は8物質すべてに対し、陰イオン交換樹脂はホウ酸に対し、薬用炭と同程度のわずかな吸着しか示さず、代替吸着剤としての有用性は認められなかった。一方、陽イオン交換樹脂は、鉛、タリウム、リチウム、カリウムに対し薬用炭より優れた吸着能を示し、代替吸着剤としての有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超活性炭および陰イオン交換樹脂は吸着しなかったが、陽イオン交換樹脂は重金属や無機イオンに対して薬用炭より優れた吸着能を示し、代替吸着剤としての有用性が示唆された。重金属や無機イオンを誤って大量に摂取し中毒になる危険性がある場合、陽イオン交換樹脂による吸着療法が効果的である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Super activated charcoal, sodium polystyrene sulfonate which is a cation exchange resin, and cholestyramine which is an anion exchange resin, were evaluated as alternative adsorbents for substances (methanol, ethylene glycol, lead nitrate, thallium sulfate, lithium carbonate, potassium chloride, sodium bromate, and boric acid) for which activated charcoal was not effective.

The super activated charcoal and anion exchange resin showed only slight adsorption of all substances and boric acid, respectively, same as activated charcoal, and were not found to be useful as alternative adsorbents. On the other hand, the cation exchange resin adsorbed more lead, thallium, lithium, and potassium than activated charcoal, suggesting its usefulness as an alternative adsorbent.

研究分野：臨床中毒学、救急医学

キーワード：活性炭 薬用炭 急性中毒 消化管除染 代替吸着材 超活性炭 イオン交換樹脂

1. 研究開始当初の背景

急性中毒の初期治療は、消化管内に残存する薬毒物の吸収を阻害する消化管除染が安価で簡便であり、ほとんどの薬毒物に適用できることから、中心的役割を果たしている。

消化管除染には胃洗浄と活性炭吸着療法がある。古くは、胃内容物を吸引し、洗浄液(水や生理食塩水)を用いて残渣を物理的に除去する胃洗浄が実施されていたが、1963年に中毒治療における活性炭の総説(Holt, 1963)が注目を集め、1997年、欧米の臨床中毒学会が活性炭吸着療法を消化管除染の第一選択に位置づけた(AACT & EAPCCT, 1997)。活性炭は、胃洗浄と効果は同等とされるが、侵襲性が低く合併症である誤嚥性肺炎のリスクが小さいことや、胃洗浄のように腸内へ薬毒物を追い出す危険性がない点で優れていることから、現在も第一選択である。

活性炭は、その表面に薬毒物を物理的に吸着し除去することが可能な吸着剤である。一般に分子量が100~1000で脂溶性が高く、イオン化していない物質を吸着しやすく、中毒の原因となるほとんどの物質がこれに該当する。特にアセトアミノフェンやサリチル酸塩、フェノバルビタール、三環系抗うつ薬などに高い効果が証明されている。しかし、この条件に該当しない分子量の小さい物質や、イオン化した状態の物質、すなわち強酸・強アルカリ、アルコール(メタノール、エチレングリコールなど)、ホウ酸、重金属(鉄、ヒ素など)、無機イオン(リチウム、カリウムなど)、ハロゲン化合物に対する活性炭吸着能は乏しいことから、胃洗浄しか治療の選択肢がないのが現状である。これらの物質には重金属中毒やリチウム中毒など毒性の高い物質が含まれていることから、安全で効果的な吸着療法を検討する必要があるが、代替の吸着剤を用いた吸着療法は確立されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、既存の活性炭では吸着できない物質に対し、代替となる吸着剤を *in vitro* 吸着実験によって検討し、代替吸着療法を確立することである。代替吸着剤として、通常の活性炭より比表面積が高く、工業用途で用いられている超活性炭と、高カリウム血症や高コレステロール血症における胆汁酸の吸着剤として医療用途で用いられているイオン交換樹脂に着目し、活性炭無効物質に対する代替吸着剤として中毒初期治療に応用できるか検討した。

3. 研究の方法

(1) 吸着剤・被験物質

吸着剤は、薬用炭(薬用炭「日医工」、日医工株式会社)超活性炭(MSC-30、関西熱化学株式会社)および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(ケイキサレート®散、鳥居薬品株式会社)、陰イオン交換樹脂のコレスチラミン(クエストラ®粉末44.4%、サノフィ株式会社)を用いた。

被験物質は、活性炭投与が推奨されない代表的な物質として、アルコールのメタノール、エチレングリコール、重金属の硝酸鉛、硫酸タリウム、無機イオンの炭酸リチウム、塩化カリウム、ハロゲン化合物の臭素酸ナトリウム、無機酸のホウ酸の8剤を対象とした。強酸、強アルカリは腐食性を有し消化管穿孔のおそれから吸着剤投与が適切でないため除外した。よく吸着する物質の比較対象としてアセトアミノフェンも加えた。

(2) 吸着操作

吸着操作は、吸着剤125mgに、日本薬局方の崩壊試験第1液(pH 1.2)、第2液(pH 6.8)に準じて調製した擬似胃液および擬似腸液を用いて複数濃度に調製した被験溶液20mLを加え、37℃の温浴中で1時間振盪し、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、測定用試料を得た。対照は吸着剤を非添加とした。硝酸鉛に対するポリスチレンスルホン酸ナトリウムの添加量は、吸着量を考慮し12.5mgとした。

(3) 分析方法

測定用試料に含まれる被験物質をガスクロマトグラフィー質量分析法(メタノール、エチレングリコール)、原子吸光光度法(鉛、タリウム、リチウム、カリウム)、イオンクロマトグラフィー法(臭素酸ナトリウム)、分光光度法(ホウ酸)を用いて定量した。

ガスクロマトグラフィー質量分析法では、装置にPolaris Q(Thermo)、カラムにAgilent J&W DB-624 column UI(30m×0.32mm, 1.8µm)(アジレントテクノロジー株式会社)、キャリアガスにヘリウム(2mL/min)を用い、EI法(メタノール m/z 31, エチレングリコール m/z 41)にて定量した。メタノールの定量には内部標準物質(イソプロパノール)(m/z 41)を用い、

バイアル中で 65、10 分間加温しヘッドスペース法を用いた。原子吸光光度計は AA-6800 (島津製作所, 京都)を用い、フレーム原子吸光光度法で測定し、燃料ガスにアセチレンガス、助燃ガスに空気を用い、フレーム原子吸光光度法で定量した。イオンクロマトグラフィーは、装置にポンプ L-7100、データ処理装置 D-2500 (以上、日立製作所)、オンライン溶媒脱気装置 DEGASYS DG-1310、カラムオープン SSC-2300 (以上、センシュー科学)、電気伝導度検出器 Shodex CD-200、カラムに Shodex IC NI-424 (4.6 mm I.D. × 100 mm) (以上、昭和電工)、移動相に 1 mM 酒石酸ナトリウム水溶液を用いた、流速 1.2 mL、カラム温度 40 にて定量した。分光光度計は U-2910 (日立製作所)を用い、衛生試験に準じたクルクミン法を用いてホウ酸を定量した。測定用試料は分析感度に応じて適宜、希釈した。

(4) 吸着能の評価

吸着剤 1 g あたりの対照の被験物質と試料の被験物質の差を吸着量として算出した。Langmuir の吸着等温式を用いて、各濃度 (吸着剤/被験物質比) における吸着量から、理論的に最大限吸着できる量を表す飽和吸着量を算出した。

4. 研究成果

(1) 超活性炭

薬用炭の約 3 倍の比表面積を有する超活性炭を用いて、活性炭無効物質に対する吸着能を検討した。アセトアミノフェンに対する飽和吸着量 (pH 1.2、pH 6.8) は、超活性炭 (934、980 mg/g) が薬用炭 (354、361 mg/g) より多く、吸着能が高いことが確認できた。一方、被験物質においては、吸着剤/被験物質比を増大させても吸着しないまたは吸着量の増加を示さず、飽和吸着量の算出は不可能であった。代替指標として、検証した各濃度のうち、1 g あたりの吸着量が最大となった値を表 1 に示した。

表 1. 各被験物質に対する超活性炭の吸着量

| 分類 | 被験物質 | 吸着剤/被験物質比 | 最大吸着量 (mg/g) | |
|---------|-----------|-----------|----------------|-----------------------|
| | | | pH 1.2 | pH 6.8 |
| アルコール | メタノール | 3 ~ 63 | 7 | 19 |
| | エチレングリコール | 3 ~ 63 | 11 | 12 |
| 重金属 | 硝酸鉛 | 25 ~ 1250 | 0.6 | - ¹ (鉛として) |
| | 硫酸タリウム | 12 ~ 248 | 1.0 | 4.1 (タリウムとして) |
| 無機イオン | 炭酸リチウム | 0.6 ~ 338 | 0.7 | 0.0 (リチウムとして) |
| | 塩化カリウム | 1.3 ~ 63 | 0.6 | 11 (カリウムとして) |
| ハロゲン化合物 | 臭素酸ナトリウム | 1.3 ~ 63 | - ² | 40 (臭素酸として) |
| | その他 | ホウ酸 | 3 ~ 63 | 22 |
| | アセトアミノフェン | 0.6 ~ 6 | 934 | 980 |

1 析出のため被験液の調製不可

2 溶媒の Cl⁻ イオンの影響により測定不可

吸着量は、8 物質のいずれもアセトアミノフェンに比べて著しく低い値であった。また、アセトアミノフェンを除き薬用炭とほぼ同値であった。なお、pH 6.8 における硝酸鉛は析出したため、pH 1.2 における臭素酸ナトリウムは、溶媒に含まれる過剰な Cl⁻ イオンのピークに妨害されたため、測定できなかった。

超活性炭は、薬用炭が無効な薬毒物に対する吸着剤として有用でないことが示唆された。比表面積の増大は、活性炭親和性が高い薬毒物の吸着量を増加させるが、低分子量やイオン化等により親和性が低い薬毒物には影響しないことが明らかになった。

(2) イオン交換樹脂

a. ポリスチレンスルホン酸ナトリウム

金属鉛は、胃酸酸性で陽イオンとして溶出すること、金属化合物や無機塩は、溶液中で解離し陽イオンとして存在することから、陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウムを、硝酸鉛、硫酸タリウム、炭酸リチウム、塩化カリウムに対する代替吸着剤として検討した。各被験物質に対する飽和吸着量を表 2 に示した。ポリスチレンスルホン酸ナトリウムは、いずれの物質に対しても、薬用炭より優れた吸着能を示した。特に、鉛に対して薬用炭 (0.9 mg/g) の約 350 倍、タリウム (pH 6.8) に対して薬用炭 (30 mg/g) の約 20 倍多く吸着した。リチウム、カリウムに対しても吸着が可能であった。タリウムの吸着量に pH 間で大きさ差がでた理由として、pH 1.2 における硫酸タリウムの溶解度が低く、pH 6.8 に比べ低濃度域でしか検討できなかった。

ったことが考えられる。陽イオン交換樹脂は、高濃度ほど吸着量が増加することが示唆される。カリウムに対し、pH 6.8においても吸着できることを確認したが、溶媒に含まれる過剰のカリウムの影響により飽和吸着量を算出できなかった。ポリスチレンスルホン酸ナトリウムは、重金属や無機イオンに対して薬用炭の代替吸着剤としての有用性が示唆された。

表 2. 各被験物質に対するポリスチレンスルホン酸ナトリウムの吸着量

| 分類 | 被験物質 | 吸着剤/被験物質比 | 飽和吸着量 (mg/g) | |
|-------|--------|-----------|--------------|--------------------------|
| | | | pH 1.2 | pH 6.8 |
| 重金属 | 硝酸鉛 | 1.3 ~ 125 | 313 | - ¹ (鉛として) |
| | 硫酸タリウム | 0.8 ~ 248 | 1.4 | 623 (タリウムとして) |
| 無機イオン | 炭酸リチウム | 0.6 ~ 338 | 36 | 22 (リチウムとして) |
| | 塩化カリウム | 1.3 ~ 63 | 82 | - ² (カリウムとして) |

1 析出のため被験液の調製不可

2 溶媒の K⁺の影響により算出不可

b. コレスチラミン

酸性物質は、pH の上昇にともない水素イオンを放出し、陰イオン化することから、陰イオン交換樹脂のコレスチラミンを、ホウ酸および臭素酸ナトリウムに対する代替吸着剤として検討した。ホウ酸に対し、コレスチラミン/ホウ酸の比を増大させても吸着しないまたは吸着量の増加を示さず、飽和吸着量の算出は不可能であった。検証した各濃度のうち、1 g あたりの吸着量は最大で 2.7 mg/g (pH 1.2)、5.7 mg/g (pH 6.8) と少なく、代替吸着剤として有用でないことが示唆された。これはホウ酸の酸解離定数 pKa が 8.91 と高く、生体内の pH ではほとんど解離していないためと考えられる。一方、臭素酸ナトリウムの吸着においては、測定時にコレスチラミンに由来する、イオン交換によって放出された Cl⁻イオンのピークに妨害され、測定できなかったため、その代替吸着剤としての有用性を明らかにできなかった。

超活性炭、コレスチラミンは、薬用炭が無効な薬毒物に対する代替吸着剤として有用でないことが示唆された。ポリスチレンスルホン酸ナトリウムは、陽イオン化して存在する重金属イオンや無機イオンに対して、薬用炭より優れた吸着量を示したことから、代替吸着剤としての有用性が示唆された。ただし、イオン交換によって生じるナトリウムイオンの生体への影響、生体に共存する陽イオンの影響は検討しておらず、臨床応用にはこれらの課題を明らかにしていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 友田 吉則 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 第35回日本中毒学会東日本地方会 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 中毒研究 | 6. 最初と最後の頁 73 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 友田 吉則 |
| 2. 発表標題 薬用炭無効物質に対する超活性炭の有用性の検討 |
| 3. 学会等名 第35回日本中毒学会東日本地方会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 北里大学リポジトリ http://id.nii.ac.jp/1557/00000750/ |
|--|

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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|