

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育学
学籍番号	12D703	氏名	杉野 政城
論文題目	Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen in vitro (アセトアミノフェンのin vitroにおけるビリルビンdisplacement作用の評価)		
<p>(論文要旨)</p> <p>【目的】 薬剤によりヒト血清アルブミン(HSA)からビリルビン(BR)を遊離させる作用、BR displacement 作用は高間接 BR 血症の患児において核黄疸発症のリスクを増加させる。Sulfisoxazole(SI)の BR displacement 作用による早産児の核黄疸増加が歴史的に有名である。ゆえに新生児に使用する薬剤はその BR displacement 作用を評価する必要がある、その評価には glucose-oxidase peroxidase(GOP)法による displacement factor (K_D)が用いられる。Acetaminophen(AAP)は、小児で頻繁に使用される薬剤であり新生児でも疼痛管理に使用される可能性がある。船戸ら及び杉野らの報告で、AAP の GOP 法における K_D は SI と比べ非常に高値を示した。しかし、AAP は蛋白結合率が低く GOP 法の測定系に対して free radical accelerator(FRA)として作用するフェノール基を持っていることから、真の K_D を示していないと考えられる。今回我々は、赤血球膜吸着ビリルビン (erythrocyte-bound bilirubin : E-B)測定法と GOP 法を組み合わせた測定系と、FRA の阻害剤である tert-butyl-p-hydroxyanisole (BHA)を添加した際の K_D の変化を評価することにより、AAP の真の BR displacement 作用を検討した。</p> <p>【方法】 1. 3 回洗浄濃厚赤血球と BR-HSA 溶液(BR:HSA モル比 1.5)を混合しインキュベートした後、それぞれ SI と AAP を 0~5mM になるように添加。インキュベート後に遠心して得られた上清の total bilirubin(TB)と unbound bilirubin(UB)を UB-アナライザー(UA-2)で測定した。一方赤血球層は 3 回洗浄し HSA と混合してインキュベートし遠心して得られた上清を高速液体クロマトグラフィーを用いて BR 測定し、Ht で補正し E-B とした。 2. BR-HSA 溶液(BR:HSA モル比 0.56)にそれぞれ SI 及び AAP を 0~5mM になるよう添加し、GOP 法で用いる緩衝液に BHA を添加した群と非添加群に分けを UB 測定し K_D を算出して比較検討した。</p> <p>【結果】 1. SI 群では薬物濃度上昇に伴い TB 及び UB は有意に低下し、E-B の有意な上昇を認めた。AAP 群では薬物濃度上昇に伴い TB は有意に低下し UB の急激な上昇の後一定の値となったが、E-B は有意な変化を認めなかった。 2. BHA 添加により SI 群での K_D は非添加群との間に優位な変化を認めなかったが、AAP 群では非添加群と比較して優位に低下した。</p> <p>【考察】 本測定系において、FRA が無く BR displacement 作用を認める薬剤では TB 及び UB は低下し、E-B の上昇を認めた。FRA が有り BR displacement 作用を認めない薬剤では TB 低下、UB 上昇し E-B の変化を認めなかった。E-B 法における SI で認められた UB の低下は、BR:Alb モル比が高値のため凝集した BR が酵素に反応しないためと考えられた。AAP は BHA 添加群において K_D の有意な低下を認めており、これらの結果から AAP は BR displacement 作用を持たず、GOP 法で認めた UB の上昇は AAP</p>			

の FRA 作用のためである。

【結語】

AAP は GOP 法における FRA であり、BR displacement 作用を認めない。In vivo で AAP が投与されている児での GOP 法での UB 値の評価には注意が必要と考えられた。BR displacement 作用の検討には、GOP 法と少なくとも赤血球等を用いた物理化学的測定系による評価が必要である。

掲 載 誌 名	Annals of Clinical Biochemistry		
掲 載 年 月	2014年 12月	出版社 (等) 名	SAGE Journals
Peer Review	① 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。