


学位論文審査の結果の要旨

平成 28 年 2 月 12 日

審査委員	主 査	芳 地 一			
	副 主 査	と 木 彰			
	副 主 査	紅 田 健 司			
願 出 者	専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育学	
	学籍 番号	12D703	氏名	杉野 淑城	
論 文 題 目	Evaluation of bilirubin displacement effect by acetaminophen in vitro				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				
<p>[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】</p> <p>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。</p> <p>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>					

【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。

【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:Aib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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成28年2月12日に行われた。

本研究はacetaminophenのbilirubin displacement作用に関する研究で、acetaminophenには真のbilirubin displacement作用が無いことを指摘したものである。結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は臨床的に意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. Acetaminophenのbilirubin displacement作用が十分に研究されてなかったのはなぜか
2. 実験1と実験2でモル比が違ったのはなぜか
3. Bilirubin displacement作用を引き起こし易い薬剤はあるか
4. In vivoでもunbound bilirubinは非常に高値なると予測されるのか
5. GOP法測定の際のaccelerationに関してその影響に対する対策はあるのか

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Annals of Clinical Biochemistry		
(公表予定) 掲載年月	2014年 12月	出版社(等)名	SAGE Journals

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。