

Title	有機リン農薬中毒解毒剤プラリドキシム(PAM)が臨床検査値に及ぼす影響
Author(s)	永瀬, 澄香
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59800
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【7】

氏名	なが せみ か 永 瀬 澄 香
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学位記番号	第 26124 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	有機リン農薬中毒解毒剤プラリドキシム (PAM) が臨床検査値に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 岩谷 良則 (副査) 教授 稲垣 忍 教授 木原 進士

論文内容の要旨

有機リン系農薬中毒の治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ活性化剤の一つであるプラリドキシム：pralidoximes (PAM) が汎用されている。今回、PAMで治療中の有機リン中毒患者においてPOCT器と自動分析装置で測定した血糖値が解離する症例を経験した。そこで本研究では、PAMが血糖値を含む臨床検査値に及ぼす影響について検討を行った。そして、PAM iodide が酵素電極法で測定する血糖の測定値に影響して高値になること、また340nmの紫外吸光度法で測定する検査項目（RF、ALT、AST、血糖、無機リンなど）の測定値に影響して高値や低値になることを発見し、その機序を下記の通り明らかにした。

まず、酵素電極法で血糖測定を行うPOCT器1台（アントセンスII）、SMBG器4台（Glutest every, Glutest AceR, Ascensia Breeze2, One Touch Ultra）を用いて、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を調べた。その結果、PAM iodide (0.19, 0.38, 0.75, 1.5, 3.0mmol/l) とKI (1.5, 3.0, 6.0 mmol/l) を添加すると血糖値は高値になったが、PAM chlorideとKClは影響しなかった。従って、iodideイオンが過酸化水素電極または酸素電極に直接影響を与えることにより、測定値を高値にしたと考えられた。ただし、同じ酵素電極法で血糖測定を行う自動分析装置では、PAM iodideとKIの血糖測定値への影響は認められなかった。その理由として、この自動分析装置の電極と固定化酵素の間に存在する5-6オングストローム以上の大きさの分子を通過させないセルロースアセテート膜が、iodideと過酸化水素の反応で形成される10オングストロームの大きさの triiodideの通過を阻止しているためと考えられた。

次に、340nmの紫外吸光度法で測定する自動分析装置を用いて、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を調べた。その結果、PAM iodideとPAM chlorideを添加すると340nmで測定する臨床検査14項目の内8項

目（血糖値も含まれる）が影響を受けたが、KIとKClは影響しなかった。特にPAM iodide溶液だけの測定においてもPAM iodide添加検体と同様な測定値の変動が認められた。従って、PAM自身が340 nmの吸光度に変化を及ぼすと考えられた。そこで、PAMと測定試薬の各成分との反応を解析したところ、緩衝液のみが関係し、緩衝液のpHがアルカリ性に変化することによりPAMの最大吸光波長が294nmから338nmに変化するためであることが判明した。しかし、緩衝液の最終pHがアルカリ性でも変化を受けない項目が1つ存在した。その理由は、その項目がrate assayを用いていたため、かつPAMの吸光度への影響が小さかったからであった。

最後に、有機リン農薬中毒ではPAMが治療に汎用されているが、PAMは酵素電極法や紫外吸光度法で測定する血糖値などの臨床検査項目に影響を及ぼすので留意する必要がある。

論文審査の結果の要旨

有機リン系農薬中毒の治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ活性化剤であるプラリドキシム：pralidoximes (PAM) が世界中で汎用されている。本研究は、その解毒剤PAMが血糖値に影響を及ぼしたと考えられる事例をきっかけに、PAM iodideおよびchlorideが血糖を含む臨床検査値に及ぼす影響について検討を行い、以下に示す2つの重要な作用機序を明らかにした。

第一に、PAM iodide のヨードイオンが、酵素電極法で測定する血糖の測定値に影響して高値になることを解明した。実験には、酵素電極法で血糖測定を行うPOCT器1台（アントセンスII）、SMBG器4台（Glutest every, Glutest AceR, Ascensia Breeze2, One Touch Ultra）を用い、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を検討して、PAM iodideとKIが血糖測定に影響することを明らかにした。PAM iodideとKIは分子内にヨードイオンを含み、解離したヨードイオンが増えるほど過酸化水素電極や酸素電極の電子(e⁻)の放出が増え、多くの電流が流れ血糖値が増加すると考えられた。ただし、同じ酵素電極法で血糖測定を行う自動分析装置では、PAM iodideとKIの血糖測定値への影響は認められなかった。その理由として、この自動分析装置の電極と固定化酵素の間に存在する5-6 Å以上の大きさの分子を通過させないセルロースアセテート膜が、iodideと過酸化水素の反応で形成される10 Åの大きさのtriiodide(I₃⁻)の通過を阻止しているためと考察している。特に最もPAMの影響を受けたPOCT機器による血糖測定は、救急外来の緊急検査時や病棟において幅広く実施されるため、PAM投与中の血糖値への影響について留意する必要がある。

第二に、PAMそのものが血糖を含めた340nmの紫外吸光度法で測定する検査項目（RF、ALT、AST、血糖、無機リンなど）の測定値に影響することを発見した。340nmの紫外吸光度法で測定する自動分析装置を用いて、PAM iodide, PAM chloride, KI, KClの影響を調べた結果、PAM iodideとPAM chlorideを添加すると340nmで測定する臨床検査14項目の内8項目（血糖値も含まれる）が影響を受けたが、KIとKClは影響しなかった。特に、PAM iodide溶液だけの測定においてもPAM iodide添加検体と同様な測定値の変動が認められ、PAM自身が340 nmの吸光度に変化を及ぼすと考えられた。さらに、PAMの吸収曲線を調べると、本来294nmに最大吸収波長を示していたが、試薬の緩衝液が酸性からアルカリ性になると、PAMは294nmから338nmにピーク波長が変移していた。したがって、340nmの吸光度の変化を測定する紫外吸収法を用いた酵素法では、アルカリ性下でPAMの影響を受けやすいことが明らかとなった。さらに、影響のあった検査項目について試薬反応のタイムコースを実験した結果、特に終点分析では、第一試薬と最終反応試薬のpH差が大きいほど、アルカリ性条件下でPAMの影響を受けやすいことを見つけた。しかし、緩衝液がアルカリ性でも影響を受けなかった項目が一つ存在した。その理由は、rate assayで測定されており、かつPAMの吸光度への影響が小

さいからであった。さらに、PAMの影響を回避できる血糖測定試薬も考案しており、有機リン中毒患者の治療を行う上で、大変有益な研究と考えられた。

本研究は、PAMが血糖および340nm紫外測定系の臨床検査項目に影響を及ぼすこと及びその機序を初めて解明した研究で、医療従事者に注意啓発すべき重要な論文である。

以上より、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと認定した。