

{ Jpn. J. Hosp. Pharm.
23(3) 219 - 224 (1997) }

球形吸着炭（クレメジン原体）の吸着特性に関する検討

本田義輝, 中野真汎*

熊本大学医学部附属病院薬剤部†

Studies on the Adsorption Characteristics of Spherical Charcoal (Kremezin)

YOSHITERU HONDA and MASAHIRO NAKANO*

Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital†

(Received October 14, 1996)
(Accepted January 9, 1997)

The adsorption characteristics of various adsorbates by spherical charcoal (Kremezin®) were studied *in vitro* and then compared with those of powdered medical charcoal. Medical charcoal adsorbs substances with molecular weights ranging from several hundred daltons to several thousand daltons. Kremezin, however, adsorbs only low molecular weight substances with molecular weights of up to several hundred daltons. Therefore, the adsorption selectivity of Kremezin, which is related to the molecular weight of adsorbate, seemed to contribute to the specific pharmacological action of this drug under clinical conditions. In batch adsorption tests for various amines, amino acids and organic acids with molecular weights of from 45 to 251, both adsorbents showed similar behaviors. An increase in the size of the adsorbate molecule enhanced the degree of adsorption, especially in compounds that are analogs. The molecular structure also seemed to be an important factor in the adsorption phenomena; an aromatic ring tended to increase the adsorbability while the amino group, carboxyl group and hydroxyl group all showed a decrease in adsorbability.

Key words — Kremezin, activated charcoal, spherical charcoal, adsorption characteristics, adsorption selectivity

はじめに

患者の高齢化, 並びに糖尿病性腎症を原疾患とする症例の増加により, わが国における慢性透析患者数は, 1994年末現在143,709人に達し¹⁾, 対人

口比では世界第一位である. このような背景の下で, 慢性腎不全用薬剤として球形吸着炭“クレメジンカプセル200”(以下クレメジンと略す)の臨床的評価が徐々に確立されつつあるが²⁾, その作用の本質である吸着特性については不明の点が多い³⁾. 尿毒症毒素 (uremic toxins) の解明につながるような知見が種々報告される状況におい

† 熊本市本荘 1-1-1; 1-1-1, Honjo, Kumamoto, 860 Japan

で^{4,5)}、また、薬物中毒解毒薬としてのクレメジンの応用を考慮する上においても^{6,7)}、本薬物の吸着特性を明らかにすることは意義深いものと思われる。そこで今回、被吸着物質の分子量および分子種の面から、クレメジンの吸着性能を評価すると共に、薬用炭との比較を試みた。

実験の部

1. 試料および試薬類

球形吸着炭(クレメジン原体)としては、市販のカプセル製剤“クレメジンカプセル200”を開封して試料とし、また、比較対照吸着剤としては日本薬局方規格の薬用炭(犬日之出製薬)を使用した。

クレメジンおよび薬用炭の被吸着物質に対する分子量選択的吸着試験においては、分子量の異なる直鎖糖類を系統的に対象物質とした。すなわち、グルコース(分子量180.2)、マルトース(342.0)、ラフィノース(504.4)、マルトトリオース(504.4)、マルトペンタオース(828.7)、マルトヘプタオース(1,153.0、以上ナカライテスク)、およびプルラン(分子量5,800、12,200、23,700、48,000、100,000、186,000、853,000の7種類、昭和電工-フナコシ)の以上13種類を用いた。

また、各種の同族化合物に対する両吸着剤の吸着特性試験での被吸着物質としては、まず、アミン類としてメチルアミン塩酸塩、エチルアミン溶液、n-プロピルアミン塩酸塩、ジメチルアミン塩酸塩、トリメチルアミン塩酸塩(以上関東化学)、プトレスシン、スペルミジン、スペルミン(以上ナカライテスク)、ピペリジン(関東化学)、ヒスタミン(ナカライテスク)、アニリン(シグマ)およびベンジルアミン(関東化学)の12種類、次に、アミノ酸類としてアスパラギン酸、グルタミン酸(以上関東化学)、グリシン(ナカライテスク)、アラニン、セリン、トレオニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン(以上関東化学)、リジン(キシダ)、アルギニン(ナカライテスク)、プロリン、ヒドロキシプ

ロリン、ヒスチジン(以上関東化学)、トリプトファン(キシダ)、フェニルアラニン(関東化学)およびチロシン(キシダ)の18種類、更に有機酸としてギ酸、酢酸、プロピオン酸(以上キシダ)、酪酸、吉草酸(以上関東化学)、カプロン酸(キシダ)、シュウ酸(関東化学)、マロン酸、コハク酸(以上キシダ)、グルタル酸(関東化学)、アジピン酸、ピメリン酸(以上キシダ)、クエン酸(純正)、ピルピン酸、2-ケト酪酸、2-ケトグルタル酸、安息香酸(以上キシダ)、フタル酸(関東化学)、フェニル酢酸、フェノール(以上キシダ)、インドール酢酸(東京化成)およびインドキシル硫酸(ナカライテスク)の22種類を購入して使用した。他の試薬類はすべて試薬特級を用いた。

2. 吸着実験

1) 被吸着物質に対する分子量選択的吸着試験

クレメジンの吸着特性を分子量選択性の面より薬用炭と比較するために、バッチ法吸着試験を行った。すなわち、105℃で4時間乾燥させたクレメジン原体または薬用炭125mgおよび500mgを正確に秤量し、100ml用共栓付三角フラスコに入れ、分子量の異なる一連の直鎖糖の各10mg/dl溶液50mlを添加した。

37℃で3時間振とう後、0.45μmメンブランフィルター(マイレックス-HA、日本ミリポアリミテッド)により吸着剤をろ別し、ろ液中の被吸着物質濃度を全有機炭素分析法(Shimadzu TOC-500、島津製作所)により定量した。初期濃度との差より吸着除去率を算出し、吸着剤の被吸着物質に対する選択性の指標とした。

2) 各種の同族化合物に対する吸着特性試験

窒素性の代謝性老廃物・尿毒症毒素、並びに酸性の尿毒症毒素に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着性の指標として、各々、各種のアミン、アミノ酸類、並びに各種有機酸類を用いることにより、被吸着物質の化学構造に基づく吸着特異性を検討した。すなわち、吸着剤の添加量を500mg、被吸着物質の溶解液として0.05Mリン酸塩緩衝

液 (pH7.4) を用いた他は前項の分子量選択的吸着試験と同様の操作により行い、試験液からの吸着除去率を算出した。

結果および考察

1. 被吸着物質に対する分子量選択的吸着性

分子量の異なる系統的な直鎖糖13種類を被吸着物質として検討したクレメジンおよび薬用炭の吸着挙動を図1に示すが、両者には大きな差異が認められた。すなわち、両剤ともに被吸着物質の分子量が、100前後から吸着現象が急激に立ち上がる点では一致したが、薬用炭は分子量数百の小分子から分子量数十万程度の大分子まで広範囲の物質を効率良く吸着したのに対し、クレメジンは分子量数百の小分子ないし中分子にのみ良好な吸着能を発揮したが、分子量数千以上になると極端に吸着能が低下し、分子量数十万程度の大分子については、薬用炭に比べはるかに劣る結果となった。今回使用した薬用炭は、おがくずを原料として水蒸気で賦活して製造したものであり、一方、クレメジンは石油由来の製品で賦活条件も異なっているが、今回の結果より、クレメジンは消化管

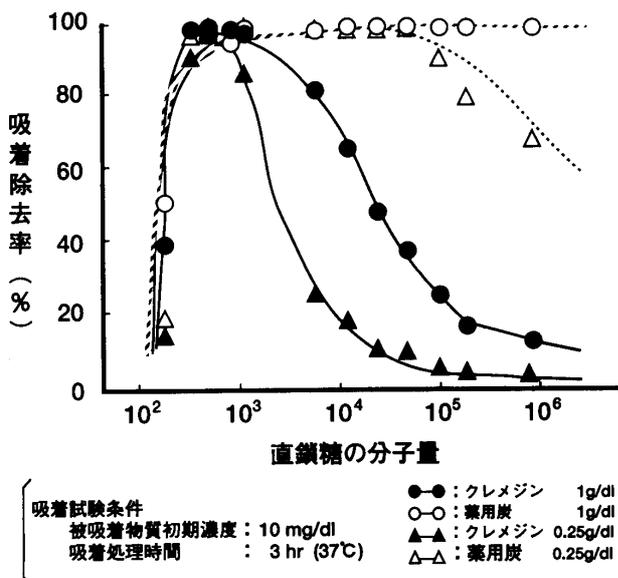


図1. 各種直鎖糖に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着特性

内の消化酵素や多糖類等の大分子物質を吸着せずに、つまり、妨害物質に吸着能を大きく損なわれることなく、目的とする腎不全時における蓄積物質を優先的に吸着除去するように表面構造を設計された炭素製剤と推測された。また、臨床で用いられる医薬品のかなりの成分が分子量数百レベルであることを考慮すると、急性薬物中毒時における吸着解毒剤としてのクレメジンの有用性も示唆された。

2. 各種の同族化合物に対する吸着特性

図2に系統的な一連のアミン類に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着性を示す。両吸着剤ともに、アミン類の分子量が大きくなるほど、また、芳香環が存在するほど、吸着能が増加する傾向が認められた。エチルアミンとジメチルアミン、n-プロピルアミンとトリメチルアミンとの比較より、分枝した分子より直鎖分子の方が吸着され易いと思われた。図3には、アミンの分子量と今回の条件下での吸着除去率との関係を示すが、脂肪族モノアミンから芳香族および複素環式アミン類については一連の相関性が見られ、ジ・ポリアミン類については別途に直線性の相関が認められた。アミノ基の数が増えると、吸着性は低下するものと思われた。また、両吸着剤のアミン類対

| アミン | 分子量 | C数 | 吸着除去率 (%) ^{a)} | | | | | | |
|---------|-----------|-----|-------------------------|-----|------|------|------|------|------|
| | | | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | |
| モノアミン | メチルアミン | 31 | 1 | ~10 | ~20 | ~30 | ~40 | ~50 | ~60 |
| | エチルアミン | 45 | 2 | ~15 | ~30 | ~45 | ~60 | ~75 | ~90 |
| | n-プロピルアミン | 59 | 3 | ~20 | ~40 | ~60 | ~80 | ~95 | ~100 |
| | ジメチルアミン | 45 | 2 | ~10 | ~20 | ~30 | ~40 | ~50 | ~60 |
| | トリメチルアミン | 59 | 3 | ~15 | ~30 | ~45 | ~60 | ~75 | ~90 |
| ジ・ポリアミン | ブトレスシン | 88 | 4 | ~25 | ~50 | ~75 | ~90 | ~95 | ~100 |
| | スベルミジン | 145 | 7 | ~30 | ~60 | ~85 | ~95 | ~100 | ~100 |
| | スベルミン | 202 | 10 | ~35 | ~70 | ~90 | ~95 | ~100 | ~100 |
| 複素環式アミン | ピペリジン | 85 | 5 | ~40 | ~75 | ~90 | ~95 | ~100 | ~100 |
| | ヒスタミン | 111 | 5 | ~45 | ~80 | ~95 | ~100 | ~100 | ~100 |
| 芳香族アミン | アニリン | 93 | 6 | ~50 | ~90 | ~100 | ~100 | ~100 | ~100 |
| | ベンジルアミン | 107 | 7 | ~55 | ~95 | ~100 | ~100 | ~100 | ~100 |
| | ジベンジルアミン | 194 | 7 | ~60 | ~100 | ~100 | ~100 | ~100 | ~100 |

a) : 吸着試験条件 (被吸着物質初期濃度 10mg/dl、吸着剤添加量 1.0g/dl、吸着処理時間 3hr 37℃)

図2. 各種アミンに対するクレメジンおよび薬用炭の吸着特性

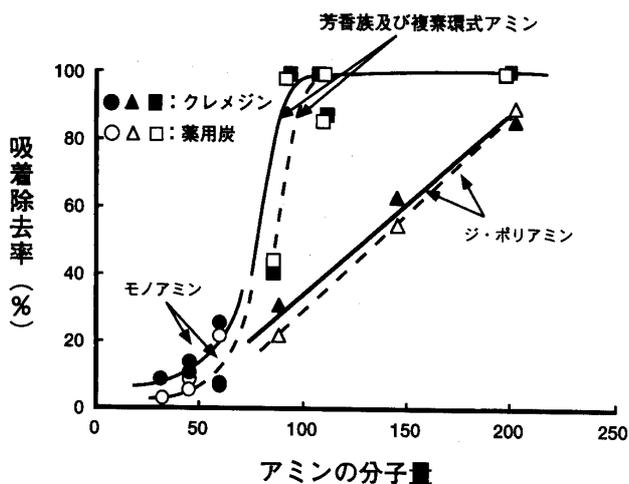


図3. アミン類に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着性と分子量の関係

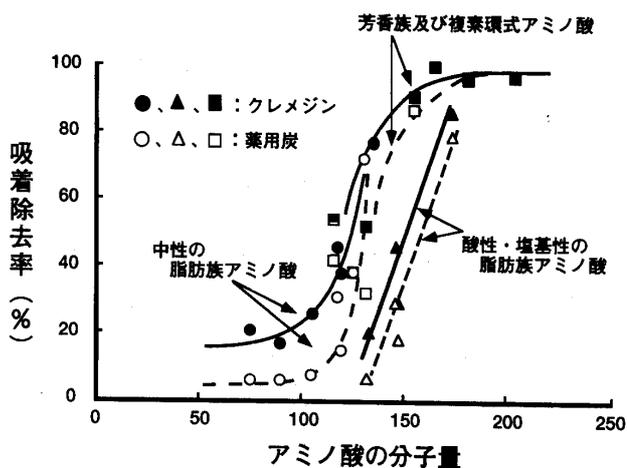


図5. アミノ酸類に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着性と分子量の関係

する吸着挙動は全般的に類似していたが、吸着能自体はクレメジンの方が若干優れていた。

次にアミノ酸類を被吸着物質とした場合の両吸着剤の吸着除去率を図4に、その分子量との関係を図5に示す。まず、中性アミノ酸に関しては、

先のアミン類の場合と同様に炭素数が増え分子量も大きくなるほど、吸着され易くなったが、アミン類の場合に比較すると、親水性を高めるカルボキシル基が存在する分だけ、分子量との関係を示す図においては若干右へシフトした結果となっ

| アミノ酸 | 分子量 | a) C 数 | 吸着除去率 (%) ^{b)} | | | | | | | |
|---|-----------|--------------|-------------------------|--------------------|----|----|----|-----|--|--|
| | | | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | |
| 脂 肪 族 ア ミ ノ 酸 (中 性) | アスパラギン酸 | 133 | 2 | ■ : クレメジン, □ : 薬用炭 | | | | | | |
| | グルタミン酸 | 147 | 3 | | | | | | | |
| | グリシン | 75 | 1 | | | | | | | |
| | アラニン | 89 | 2 | | | | | | | |
| | セリン | 105 | 2 | | | | | | | |
| | トレオニン | 119 | 3 | | | | | | | |
| | バリン | 117 | 4 | | | | | | | |
| | ロイシン | 131 | 5 | | | | | | | |
| | イソロイシン | 131 | 5 | | | | | | | |
| | メチオニン | 149 | 4 | | | | | | | |
| (塩 基 性) | リジン | 146 | 5 | | | | | | | |
| | アルギニン | 174 | 5 | | | | | | | |
| 複 素 環 式 ア ミ ノ 酸 | プロリン | 115 | 4 | | | | | | | |
| | ヒドロキシプロリン | 131 | 4 | | | | | | | |
| | ヒスチジン | 155 | 5 | | | | | | | |
| | トリプトファン | 204 | 10 | | | | | | | |
| 芳 香 族 ア ミ ノ 酸 | フェニルアラニン | 165 | 8 | | | | | | | |
| | チロシン | 181 | 8 | | | | | | | |

a) : カルボキシル基のCを除く
b) : 吸着試験条件 (被吸着物質初期濃度 10mg/dl、吸着剤添加量 1.0g/dl、吸着処理時間 3hr 37℃)

図4. 各種アミノ酸に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着特性

た。すなわちアミン類では吸着現象が分子量80~90で急激に立ち上がるのに対し、アミノ酸では110~120位から良好な吸着現象が認められた。また、酸性および塩基性のアミノ酸では中性アミノ酸に比べ吸着率は低下し、芳香族については良好な吸着性が認められた。更に、プロリンとヒドロキシプロリン、フェニルアラニンとチロシンとの比較により、炭素製剤への吸着現象においては被吸着分子内の水酸基はマイナス因子であると思われる。両吸着剤の比較においては、アミノ酸に対しても全般的にクレメジンの方が優れている傾向にあった。

更に、酸性の尿毒症毒素も考慮して検討した有機酸類に対する吸着挙動が図6および図7である。分子量との関係は、前記のアミン、アミノ酸類の場合と類似していた。また、モノカルボン

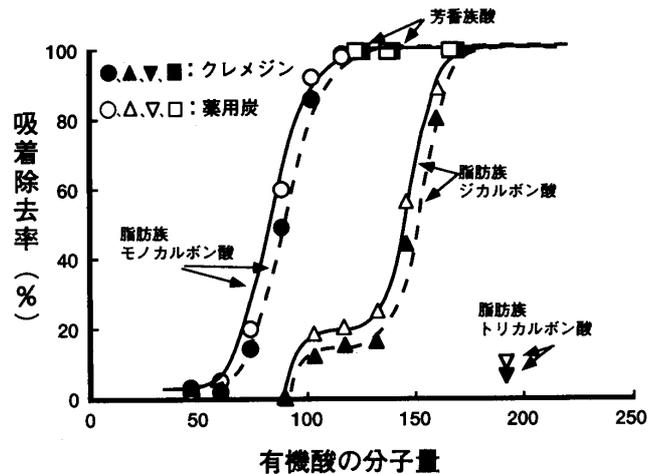


図7. 有機酸類に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着性と分子量の関係

酸、ジカルボン酸およびトリカルボン酸の比較により、カルボキシル基の数が増えると吸着性が低下することが理解された。なお、有機酸においては、アミン、アミノ酸の場合とは異なりクレメジンより薬用炭の方が良好な吸着能を発揮する傾向が見られたが、差はわずかであった。

以上のアミン、アミノ酸および有機酸類に対する吸着試験の結果より、炭素製剤であるクレメジン及び薬用炭への吸着現象においては、一般的に被吸着物質の分子量および疎水性・親水性が大きな影響因子であり、特に分子量は主要因子である一定の値に達すると吸着能が急激に増加するような傾向が認められた。化学構造内の官能基に関しては、アミノ基、カルボキシル基および水酸基は明らかに吸着におけるマイナス因子であり、一方、芳香環が存在すると吸着能が非常に良好となることが明示された。

まとめ

透析療法の発達、並びに各種分析法の開発により、腎不全時に蓄積したり、あるいは産生が増加する物質は多数証明されているが、現在のところ、単一で尿毒症のすべてを説明し得る物質は同定されておらず、尿毒症は多くの毒素による複合毒性によると考えられている⁵⁾。

| 有機酸 | 分子量 | a) C数 | 吸着除去率 (%) b) | | |
|------------------|-----------|-------|--------------|-----|-----|
| | | | 0 | 50 | 100 |
| 脂肪酸 モノカルボン酸 | 蟻酸 | 46 | 0 | ~10 | ~10 |
| | 酢酸 | 60 | 1 | ~10 | ~10 |
| | プロピオン酸 | 74 | 2 | ~10 | ~10 |
| | 酪酸 | 88 | 3 | ~10 | ~10 |
| | 吉草酸 | 102 | 4 | ~10 | ~10 |
| | カプロン酸 | 116 | 5 | ~10 | ~10 |
| 脂肪酸 ジ・トリカルボン酸 | 蔞酸 | 90 | 0 | ~10 | ~10 |
| | マロン酸 | 104 | 1 | ~10 | ~10 |
| | コハク酸 | 118 | 2 | ~10 | ~10 |
| | グルタル酸 | 132 | 3 | ~10 | ~10 |
| | アジピン酸 | 146 | 4 | ~10 | ~10 |
| | ピメリン酸 | 160 | 5 | ~10 | ~10 |
| ケト酸 | クエン酸 | 192 | 3 | ~10 | ~10 |
| | ピルビン酸 | 88 | 2 | ~10 | ~10 |
| | 2-ケト酪酸 | 102 | 3 | ~10 | ~10 |
| 芳香族酸 | 2-ケトグルタル酸 | 146 | 4 | ~10 | ~10 |
| | 安息香酸 | 122 | 6 | ~10 | ~10 |
| | フタル酸 | 166 | 6 | ~10 | ~10 |
| その他 | フェニル酢酸 | 136 | 7 | ~10 | ~10 |
| | フェノール | 94 | 6 | ~10 | ~10 |
| | インドール酢酸 | 175 | 9 | ~10 | ~10 |
| | インドキシル硫酸 | 251 | 8 | ~10 | ~10 |

a) :カルボキシル基のCを除く
b) :吸着試験条件 (被吸着物質初期濃度 10mg/dl、吸着剤添加量 1.0g/dl、吸着処理時間 3hr 37℃)

図6. 各種有機酸に対するクレメジンおよび薬用炭の吸着特性

球形吸着炭は、腎不全時に蓄積する代謝性老廃物や尿毒症毒素の体内からの吸着除去を目的に開発された吸着剤であるが、今回の検討により、その吸着特性は分子量数百レベルの小分子ないし中分子領域の物質を選択的に吸着すること、並びに被吸着物質の化学構造内にアミノ基やカルボキシル基等の官能基が存在すると吸着能が劣り、逆に芳香環が存在すると良好な吸着性能を発揮することが明らかとなった。これらの新しい知見は、個々の代謝性老廃物や尿毒症毒素に対する球形吸着炭の体内での吸着除去効果を予測する上において、また、今後の球形吸着炭製剤の改良において有用な基礎資料となるものと思われた。他方、急性薬物中毒の原因物質のほとんどが分子量数百レベルであることを考慮すると、酵素類や多糖類等の大分子まで広範囲の物質を吸着する通常の薬用

炭に比べ、球形吸着炭は急性薬物中毒時の吸着解毒薬としての有用性も高いことが示唆された。

引用文献

- 1) 日本透析医学会誌統計調査委員会, 透析会誌, **29**, 1-22 (1996).
- 2) 横野博史ほか, 臨床と研究, **71**, 526-529 (1994).
- 3) 呉羽化学工業, “クレメジンカプセル 200 の概要”, 1992, p.16.
- 4) 青柳一正, 佐藤真貴子, 富田知栄, 崩 優, 臨床医, **21**, 248-252 (1995).
- 5) 椿原美治, 大阪透析研究会会誌, **11**, 157-162 (1993).
- 6) 本田義輝, 中野真汎, 病院薬学, **20**, 265-272 (1994).
- 7) 名徳倫明, 陶山忠士, 土師久美, 病院薬学, **21**, 483-487 (1995).