

## 造影剤を配合したオレイン酸エタノールアミン注射液の調製

板倉忠則, 馬淵和英, 片桐義博<sup>\*1</sup>, 秋山美岐,野津芳正<sup>\*2</sup>, 山本 俊, 河合利夫<sup>\*3</sup>島根医科大学医学部附属病院薬剤部<sup>\*1</sup>平田市立病院薬剤科<sup>\*2</sup>, 同内科<sup>\*3</sup>Preparation of Ethanolamine Oleate Injection  
Mixed with Contrast MediumTADANORI ITAKURA, KAZUhide MABUCHI, YOSHIHIRO KATAGIRI<sup>\*1</sup>,MIKI AKIYAMA, YOSHIMASA NOZU<sup>\*2</sup>, SHUN YAMAMOTO,and TOSHIO KAWAI<sup>\*3</sup>Department of Pharmacy, Shimane Medical University Hospital<sup>\*1</sup>Department of Pharmacy<sup>\*2</sup>, and Internal Medicine<sup>\*3</sup>, Hirata Municipal Hospital

(Received July 29, 1986)

Ethanolamine oleate injection has been used as a sclerosing agent in the treatment of esophageal varices. We prepared 4 kinds of sclerosing agents for visualizing varices by mixing ethanolamine oleate with contrast media, iopamidol and meglumine amidotrizoate injections. The viscosities and osmotic pressures of these agents were measured. The time required to discharge a given volume of each agent through a syringe, a tube and a puncture needle under the pressure of 2 kg/2.6 cm<sup>2</sup> was measured. The ability of visualization was observed by X-ray fluoroscopy. Ethanolamine oleate injection containing 30% iopamidol (EO-IP 30) was less viscous. Furthermore, the value of osmotic pressure of EO-IP30 was almost the same as that of normal saline. The viscosity of the agent was related to the time required discharge a given volume of the agent. The time for a discharge of EO-IP 30 was shortest. Good fluoroscopic visualization was obtained in all preparations. These results suggest that EO-IP 30 is a useful agent for injection sclerotherapy of esophageal varices.

**Keywords**—ethanolamine oleate (EO); iopamidol; meglumine amidotrizoate; contrast medium; sclerosing agent; esophageal varix; injection sclerotherapy; viscosity; osmotic pressure

## 緒 言

食道静脈瘤に対する治療として、内視鏡的硬化栓塞療法が普及してきている。現在使用されている硬化栓塞剤(栓塞剤)は、5% ethanolamine oleate (EO)<sup>1,2)</sup>, 1% polidocanol<sup>3)</sup>, 5% sodium morrhuate<sup>4)</sup>, 2% sodium tetradecyl sulfate<sup>5)</sup>, phenol almond oil<sup>6)</sup> などいろいろなものがある。この中で、5% EOを用いての食道静

脈瘤に対する内視鏡的栓塞療法は、わが国では高瀬ら<sup>1,2)</sup>によって初めて施行され良好な臨床評価がなされている。その後、多数の使用例が報告され、注入方法、注入量などについても詳しく検討が進められてきた。しかし、EOは注入時に血管周囲組織に漏出した場合、潰瘍形成、組織壊死等の重篤な副作用を生じる。したがって、注入の際は細心の注意が必要である。また適正な注入量の確認ができず、その改善が望まれてきた。

そこで、注入時の血管外漏出の監視や注入量の適正化等の目的で、EOに血管造影剤を配合し、X線透視下で注入状況を確認できる製剤の調製が試みられてきた。武田ら<sup>7)</sup>はEOにイオン性である血管造影剤のアミドトリ

<sup>\*1</sup> 出雲市塩冶町89-1; 89-1, Enya-cho, Izumo-shi, 693 Japan

<sup>\*2,3</sup> 平田市灘分町613; 613, Nadabun-cho, Hirata-shi, 691 Japan

ゾ酸メグルミン注射液 (meglumine amidotrizoate, MA) を40% 配合した製剤 (EO-MA 40) を調製し、またそれは臨床上も使用されている<sup>8)</sup>。さらに、非イオン性の血管造影剤であるイオパミドール注射液 (iopamidol, IP) を46%配合した製剤 (EO-IP 46) も試作されている<sup>9)</sup>。

われわれは、この EO-MA 40 を調製し臨床使用を試みた。しかし、この製剤は粘度が高いため、製造工程でのろ過が困難であり、また食道静脈瘤への注入も困難であった。そこで、これらの点を改善しさらに臨床的にも十分使用し得る製剤の調製を試みた。これまで栓塞剤に配合されて臨床的に用いられている MA の濃度を30%にした製剤 (EO-MA 30)、および IP を30% 配合した製剤 (EO-IP 30) を調製し、その性状について従来のものと比較検討したので報告する。

## 方 法

### 1. 試料の調製

調製した製剤の処方を Table 1 に示した。EO<sup>1)</sup>は英国薬局方<sup>10)</sup>に従って調製した。また造影剤を配合した注射液は以下の方法によった。オレイン酸 4.23 g を秤量し、注射用蒸留水を加えて振とうする。これにあらかじめエタノールアミン0.91 g を溶解した水溶液を加え振とうする。次にベンジルアルコール 2 ml を加え振とうする。静置後、注射用蒸留水を加え 50 ml とする。造影剤として IP を、それぞれ 30 ml および 46 ml 加え、注射用蒸留水で全量 100 ml とする。造影剤として MA を

加える場合は、上述のベンジルアルコールの量は 5 ml とし、MA をそれぞれ 30 ml および 40 ml 加え、全量 100 ml とした。調製した注射液はフィルター (マイレックス-HA, 0.45  $\mu$ m) でろ過し、褐色アンプルに分注後封入し、オートクレーブで滅菌 (115°C, 30分) した。

### 2. 比重および粘度の測定

日本薬局方Xの比重測定法に従って、ピクノメーターを用い 30°C における比重を測定した。

粘度は、日本薬局方Xの粘度測定法に従って、ウベローデ粘度計を用いて 30°C で測定した。さらにその温度における密度を測定し、絶対粘度を求めた。30°C における蒸留水の絶対粘度を1.00とした場合の試料の相対粘度を求めた。

### 3. 浸透圧の測定

試料の浸透圧をアドバンス浸透圧計 model 3W を用いて測定し、生理食塩水に対する浸透圧比を求めた。

### 4. 注入の難易度 (排出時間)

臨床に使用する場合の注入操作の難易を判定するために、実際に臨床で使用する注射筒 (ガラス製, 20 ml, 18.3 mm I.D.), チューブ (テフロン製, 0.65 I.D.  $\times$  1600 mm) および穿刺針 (テフロン製, 22 G) を用いて Fig. 1 の装置を作成した。注射筒に一定量 (15 ml) の試料を取り、三方活栓およびチューブを連結後、注射筒のピストンに 2 kg を加重し、穿刺針先端より試料がすべて押し出されるのに要する時間 (排出時間) を測定した。

Table 1. Formula of Ethanolamine Oleate Preparations

| EO                     |        | EO-IP30                |        | EO-IP46                |        |
|------------------------|--------|------------------------|--------|------------------------|--------|
| Ethanolamine           | 0.91 g | Ethanolamine           | 0.91 g | Ethanolamine           | 0.91 g |
| Oleic acid             | 4.23 g | Oleic acid             | 4.23 g | Oleic acid             | 4.23 g |
| Benzyl alcohol         | 2 ml   | Benzyl alcohol         | 2 ml   | Benzyl alcohol         | 2 ml   |
| Water for injection to | 100 ml | Iopamidol              | 30 ml  | Iopamidol              | 46 ml  |
|                        |        | Water for injection to | 100 ml | Water for injection to | 100 ml |

| EO-MA30                 |        | EO-MA40                 |        |
|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
| Ethanolamine            | 0.91 g | Ethanolamine            | 0.91 g |
| Oleic acid              | 4.23 g | Oleic acid              | 4.23 g |
| Benzyl alcohol          | 5 ml   | Benzyl alcohol          | 5 ml   |
| Meglumine Amidotrizoate | 30 ml  | Meglumine Amidotrizoate | 40 ml  |
| Water for injection to  | 100 ml | Water for injection to  | 100 ml |

## 5. 造影能の検討

試料をチューブ (3 mm I.D.) に注入し, 厚さ 75 mm のアクリル板 2 枚に挟み, ファントム厚を 150 mm とし, 管電圧 60 KV, 管電流 250 mA, 照射時間 0.16 sec. の条件で X 線撮影した。

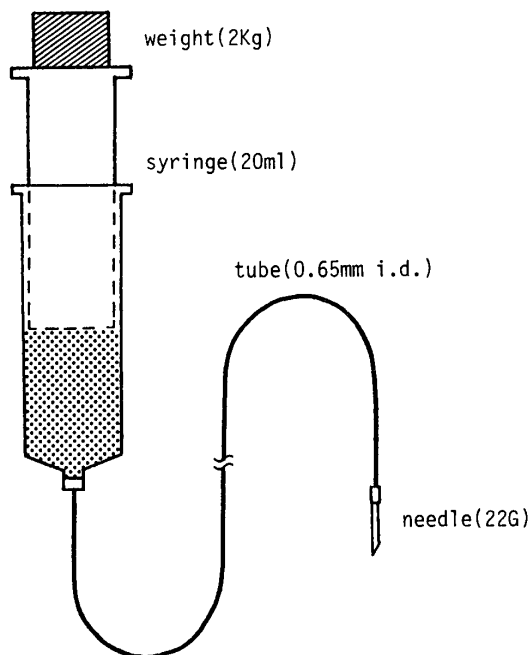


Fig. 1. Apparatus for Measurement of Time for Discharge

## 結 果

## 1. 比重および粘度

EO および造影剤を配合した EO の比重および粘度を測定し, その結果を Table 2 に示した. EO の比重は蒸留水とはほぼ同程度であったが, 造影剤を配合すると比重は若干大きくなり, EO-IP 30 および EO-MA 30 が約 1.10, EO-IP 46 および EO-MA 40 が約 1.15 の値を示した. また, 30°C における蒸留水の絶対粘度を 1.00 とした時の EO の相対粘度は 2.16 であった. 造影剤を配合すると相対粘度は大きくなり, IP を 30% 配合すると 3.66, 46% 配合で 4.83, MA を 30% 配合すると 6.83, 40% 配合で 8.25 であった. 粘度を下げる目的で添加したベンジルアルコールの量は EO-IP の方が少ないにもかかわらず, MA を配合した場合に比べて IP 配合の場合が相対粘度は小さかった。

## 2. 浸透圧

生理食塩水に対する浸透圧比を Table 3 に示した. EO 単独の場合の浸透圧比は 0.39 でかなり低い, EO-IP 30 は 1.27 と最も生理食塩水に近い値を示した. また EO-IP 46 の浸透圧比は 1.75 であった. MA を配合した場合は, IP を配合した場合に比較してかなり高い値を示し, EO-MA 30 および EO-MA 40 の浸透圧比はそれぞれ 2.71 と 3.42 であった。

Table 2. Specific Gravity and Relative Viscosity at 30°C

|                    | H <sub>2</sub> O | EO                | EO-IP30           | EO-IP46           | EO-MA30           | EO-MA40           |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Specific Gravity   | 1.000            | 1.003<br>± 0.0011 | 1.103<br>± 0.0004 | 1.159<br>± 0.0010 | 1.111<br>± 0.0019 | 1.144<br>± 0.0011 |
| Relative Viscosity | 1.00             | 2.16<br>± 0.01    | 3.66<br>± 0.02    | 4.83<br>± 0.02    | 6.83<br>± 0.16    | 8.25<br>± 0.28    |

Each value represents the mean ± SD of 5 determinations

Table 3. Osmotic Pressure (mOsm/kg) and Their Ratio to Normal Saline

|                  | Normal Saline | EO              | EO-IP30         | EO-IP46         | EO-MA30         | EO-MA40         |
|------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Osmotic Pressure | 281           | 111<br>± 0.3    | 357<br>± 1.7    | 490<br>± 2.9    | 762<br>± 1.7    | 962<br>± 13.1   |
| Ratio            | 1.00          | 0.39<br>± 0.004 | 1.27<br>± 0.004 | 1.75<br>± 0.012 | 2.71<br>± 0.007 | 3.42<br>± 0.048 |

Each value represents the mean ± SD of 6 determinations

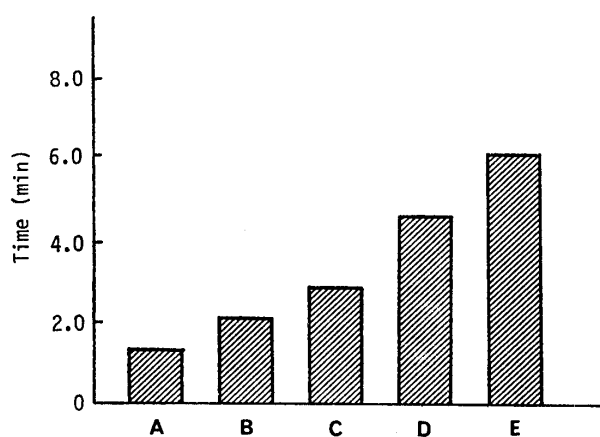


Fig. 2. Times for Discharge of Ethanolamine Oleate Preparations

A : EO, B : EO-IP30, C : EO-IP46,  
D : EO-MA30, E : EO-MA40

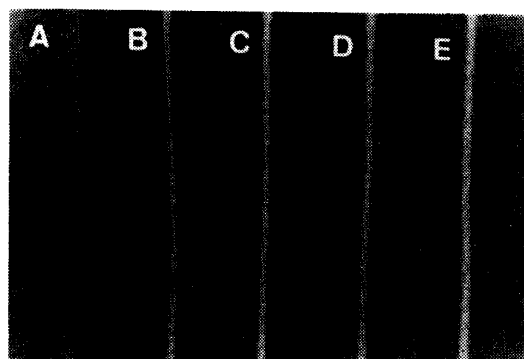


Fig. 4. Radiogram of Ethanolamine Oleate Preparations

A : EO, B : EO-IP30, C : EO-IP46,  
D : EO-MA30, E : EO-MA40

### 3. 排出時間

臨床に実際に用いる器具を利用して、注入操作の難易を排出時間で比較した結果を Fig. 2 に示した。注射筒への加重により一定量の試料がチューブを通して穿刺針先端より押し出されるのに要する時間は、EO 単独の場合は1.3分であった。造影剤として IP を30%配合した場合は2.1分、46%で2.9分、また MA を30%配合した場合は4.7分、40%で6.2分であった。

蒸留水に対する相対粘度と、蒸留水に対する相対時間との関係を Fig. 3 に示した。相対粘度が大きくなるにつれて排出時間の比は協動的に大きくなった。

### 4. 造影能

試料を臨床に近い条件でX線撮影した結果を Fig. 4 に示した。EO 単独の場合は造影されないが、IP および MA を配合した試料は十分な造影能を有していた。特に EO-IP 30 は造影剤が30%と低濃度にもかかわらず

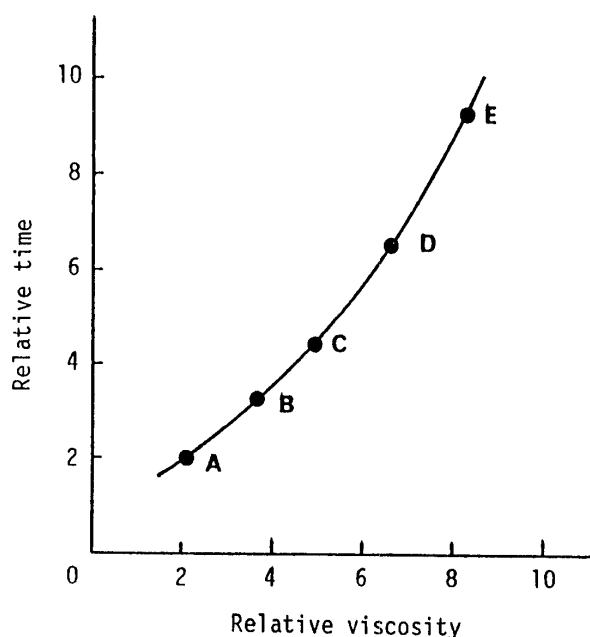


Fig. 3. Relationship between Relative Viscosity and Time for Discharge

A : EO, B : EO-IP30, C : EO-IP46,  
D : EO-MA30, E : EO-MA40

ず、IP を46%および MA を30%、40%配合の製剤と同程度の造影能を有していた。

### 考 察

食道静脈瘤の栓塞療法に用いられる EO に、血管外漏出の監視や適正な注入量把握の目的で造影剤を配合することがある。そのために造影剤の MA は従来から用いられてきたが、その粘度が高いため、製剤の粘度を低下する目的でベンジルアルコールを5%添加することが試みられている。しかし、ベンジルアルコールは呼吸器系障害や溶血作用を有するため、その添加量は少ないことが望ましいと考えられる。今回、われわれが用いた IP は MA より粘度が低いため、ベンジルアルコールの添加量を2%に抑えることができた。従来用いられている EO-MA 40 は、その粘度が EO のみの場合の3.8倍と高い。そこで粘度を低下させるために MA の濃度を30%に抑えても EO の3.2倍の粘度を示し、粘度は期待したほど低下しない。MA の代わりに IP を用いた場合は、粘度は低く、EO-IP46 で EO の2.2倍、特に、今回検討した EO-IP 30 では EO の1.7倍と EO-MA 40 に比べて粘度は低く、EO のみの場合に近い値であった。このことは EO-MA 40 に比べて製剤工程上でのろ過が簡単であり、また臨床使用時の注入の容易さを示唆しているものと考ええる。

造影剤はイオン負荷、浸透圧および化学毒性の三つの

特性を持ち、副作用と関連している。今回用いた非イオン性造影剤 IP はイオン負荷がなく低浸透圧であるため、これらに起因する副作用がかなり軽減されと考えられる。今まで用いられてきた造影剤配合の製剤 EO-MA 40 の生理食塩水に対する浸透圧比は、3.42であり、かなり高浸透圧であった。今回調製した製剤のなかで EO-IP 30 は浸透圧比が1.27であり、最も生理食塩水に近い値を示し、他の製剤に比べて副作用が少ないことが考えられる。

これまでは、臨床使用時の注入の難易を製剤の粘度だけで判断していた。そこでわれわれは臨床により近い条件での判定を試みた。注射筒への 2 kg の加重により一定量の製剤が押し出されるのに要する時間は、EO 単独の場合に比べて、EO-MA 30 および EO-MA 40 ではそれぞれ3.7倍および4.8倍を要した。IP を配合した場合はその時間は短く、特に EO-IP 30 では EO の1.7倍を要したにすぎず、従来用いられてきた EO-MA 40 に比べて臨床使用時もかなり注入しやすいものと考えられる。

粘度と排出時間との間には密接な関連性が認められ、粘度が高くなれば排出に要する時間が長くなる。すなわち、製剤の粘度を低下させればより注入が容易となり、したがって配合する造影剤やその濃度を考慮することが必要である。

造影剤を配合した栓塞剤は、X線透視下でその注入状態を確認するために十分な造影能を有することが必要である。MA を 40% 配合した製剤は、十分な造影能を有することが臨床すでに確認されている<sup>8)</sup>。調製した製剤のなかで EO-IP 30 は、造影剤配合の他のものと同程度の造影能を有しており、臨床的にも十分使用可能であ

ると考えられる。今回われわれが調製した EO-IP 30 は、従来から临床上用いられている EO-MA 40 や、試作されている EO-IP 46 に比較して、粘度、注入のしやすさ、造影能等からみて最も優れた製剤であり、臨床的にも十分使用できるものと考えている。

**謝辞** 本研究にあたり、ご協力いただいた島根医大病院中央放射線部、並びに日本シェーリング株式会社に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 高瀬靖廣, 岩島洋治, 南風原英夫, 名越和夫, 更科広実, 竹島徹, 尾崎梓, 深尾立, 岡村隆夫, 宮本二郎, 中原朗, 川北勲, 小山捷平, 福富久之, 崎田隆夫: *Progress of Digestive Endoscopy*, 12, 105 (1978).
- 2) 高瀬靖廣, 中原 朗: *Progress of Digestive Endoscopy*, 13, 34 (1978).
- 3) 鈴木博昭, 長尾房大: *臨床成人病*, 12, 2307 (1982).
- 4) 二川俊二, 岩崎甫, 深沢正樹, 杉浦光雄: *消化器外科*, 3, 363 (1980).
- 5) 大橋 満: *Gastroenterological Endoscopy*, 26, 2517 (1984).
- 6) 熊谷義也, 幕内博康, 勝呂芳正, 三吉博, 飯田修平, 都築俊治: *消化器外科*, 4, 1445 (1981).
- 7) 武田光志, 須賀肇, 家田重義, 吉野清高, 町島啓, 高瀬靖廣, 岩崎洋治: *病院薬学*, 10, 35 (1984).
- 8) Takase Y., Orii K., Ozaki A., Iwasaki Y.: *Asian Med. J.*, 27, 345 (1984).
- 9) 武田光志, 新井克明, 家田重義, 吉野清高, 町島啓, 高瀬靖廣, 岩崎洋治: *病院薬学*, 10, 446 (1984).
- 10) "British Pharmaceutical Codex", 1973, p. 713.