胆石溶解剤としてのヘキサメタリン酸 溶液の新しい調製法

五十君裕玄, 浅川昌平, 池尻裕一,*¹ 久次武晴,*² 青山敏信,*³

大久保淳, 松尾清, 河邨弘隆, 野田寛治*⁴

福岡大学医学部第1外科*¹

佐賀医科大学外科*²

九州大学医学部附属病院薬剤部*³

久光製薬株式会社*⁴

New Method of Preparation of Hexametaphosphate Solution as Gallstone Solubilizer

HIROTSUNE IGIMI, SHOHEI ASAKAWA, YUICHI IKEJIRI,*¹ TAKEHARU

HISATSUGU,*² TOSHINOBU AOYAMA,*³ ATSUSHI OKUBO, KIYOSHI

MATSUO, HIROTAKA KAWAMURA, KANJI NODA*⁴

1st Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University*¹

Department of Surgery, Saga Medical School*²

Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Kyushu University*³

Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.*⁴

(Received December 2, 1982)

5% aqueous solution of so-called "sodium hexametaphosphate"(HMP) has been used clinically as a direct solubilizing agent of bile pigment calcium gallstones for more than 20 years. This solution has been found to be highly safe and to possess an excellent chelating action under a normal physiological condition. Since HMP is unstable in an aqueous solution, the preparation must be prepared just before clinical use. Further, it is very difficult to dissolve HMP in water and to adjust the pH of the solution.

To overcome these difficulties, a new method for preparing HMP solution is used successfully. A commercially available HMP powder is dissolved in 7% sodium bicarbonate solution to make 5% solution and filtered through a Milipore filter (pore size: 0.22—0.45 μ m) to eliminate bacteria and other contaminants. These procedures are simple and easy enough for dissolution and pH adjustment, and thus the solution may be prepared easily at any institutions just before infusion into patients with cholelithiasis.

Keywords—sodium hexametaphosphate; preparation of hexametaphosphate solution; solubilizing agent of gallstone; bile pigment calcium gallstone

*¹ 福岡市城南区七隈34; 34, Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka-shi, 814-01 Japan

*² 佐賀市鍋島町鍋島三本杉; Sanbonsugi, Nabeshima, Saga-shi, 840-01 Japan

*³ 福岡市東区馬出3丁目1-1; 1-1, Maedashi 3-chome, Fukuoka-shi, 812 Japan

*⁴ 鳥栖市田代大官町408; 408, Tashiro, Tosu-shi, Saga, 841 Japan

はじめに

胆石症における最近の術前診断, 手術手技の飛躍的な向上にともなって, 遺残胆石の頻度は著しく減少している。また, 万一胆石が遺残した場合でも, 内視鏡を含む種々の機械的截石術の発展により, 再手術を余儀なくされる症例は減少してきた。しかし, 肝内胆石症において

は、胆石の存在部位，解剖学的複雑さから，手術手技にも限界があり，胆石の遺残を承知の上でやむを得ず手を引かざるを得ないことが多く，胆石症再手術例の半数以上が肝内胆石症であるゆえんである。

肝内胆石はまれにみられる原発性コレステロール系石は別として，そのほとんどがビリルビン石灰石（ビ系石）である。このビ系石の構成成分のひとつであるカルシウムをキレート作用によって脱金属すれば，胆石の脆弱化をきたし，崩壊に導くことが可能であろうという想定のもとに，1959年久次¹⁾は，生体に毒性のないキレート剤として，ヘキサメタリン酸ナトリウム溶液（HMP）を開発し，以後多くの臨床応用によってその効果が確かめられている。

実際の臨床使用にあたって，堀岡ら²⁾が HMP の調製法を発表したが，製剤設備のない施設ではその調製が困難である。さらに，HMP は保存がむずかしく，次第に分解されて低鎖長のリン酸になり，キレート作用を失い，また pH も低下してくるため，用時調製が最も好ましい。そこで著者らは種々の検討を重ね，簡便な用時調製法を開発し，基礎実験によって pH の変化及びリン酸の鎖長に影響を与えないことを確かめたので，今後のビ系石直接溶解剤の臨床使用の手引きとして報告する。

実験方法

1. HMP とは

ヘキサメタリン酸（HMP）とはリン酸が6個つながった化合物であるが，1959年，久次¹⁾が開発した当時は直鎖状の6リン酸化合物をHMPとしていた。しかし現在，リン酸化学の分野でHMPといえは12員環の1つの化合物だけをあらわすことになっており，これはほとんどキ

レート作用は有さない。

HMP は慣習上ヘキサメタリン酸と称せられ，市販されているが，その化学組成としては $\text{Na}_2\text{O}/\text{P}_2\text{O}_5$ のモル比が1に近い縮合リン酸ナトリウム，すなわち平均鎖長9～10の無定形ポリリン酸ナトリウム（Graham's 塩）であると考えられ，必ずしもメタリン酸ナトリウムからできているものではない。³⁾ (Fig. 1)

この HMP のキレート作用は Fig. 2 に示すようにリン酸の weak bond が解離し，金属をとり込むことによるが，池尻³⁾の報告によれば，生理的条件下では，HMP も他の有名なコンプレキサン型キレート剤の EDTA などと同じ安定度定数を持っている (Table 1)。したがって副作用や毒性の問題も考慮に入れると，現在のところ，HMP は最もすぐれた，生体に応用可能なキレート剤といえることができるであろう。

2. 新しい用時調製法

前述したように，これまで HMP の臨床応用時は用時調製を原則としており，堀岡ら²⁾が詳細な用時調製法を発表したが，クリーンベンチ内での無菌操作や pH の調整

Fig. 2. Chelating Action of HMP-Na (M^{2+} : Bivalent metal ion)

Fig. 1. Chemical Structures of Polyphosphates

Table 1. Stability Constant of Various Chelating Agents

Ligand	log K*
EDTA-4Na**	4.3
EDTA-2Na**	4.6
NTA***	4.2
DTPA****	4.3
Na-Citrate	3.1
P-9 Phosphate*****	4.8

* Measured at $\text{pH } 7.40 \pm 0.05$ and at $37.0 \pm 0.10^\circ\text{C}$

** EDTA: Ethylenediamine tetraacetic acid

*** NTA: Nitrilotriacetic acid

**** DTPA: Diethylenetriamine pentaacetic acid

***** P-9 indicates the chain length of polyphosphate

らを必要とするため、これらの設備を有しない施設では困難であった。

HMP 中のP-O-P 結合はすべての水溶液中において加水分解を受け、より縮合度の低い型に移行する傾向をもち、終局的にはモノマーであるオルトリン酸を生じる。この分解反応の速さは各種の要因によって影響されるが、主要な因子は温度と水素イオン濃度である。^{4,5)} そこで著者らは、水素イオン濃度(pH)変化に主眼を置き、あらゆる施設で可能な簡便な用時調製法を開発した。

1) 試 料

ヘキサメタリン酸ナトリウム粉末 (試薬特級, 半井化学薬品株式会社)

7w/v% 炭酸水素ナトリウム注射液 (7%メイロン®, 大塚製薬株式会社)

2) 5% HMP 調製法

①ヘキサメタリン酸 13.2g を秤量する。②250ml 7%メイロンから適量を注射筒で採取する。③ビーカー中でヘキサメタリン酸13.2gを採取したメイロンで溶解させる。④溶解させた溶液を再度注射筒で全量採取し、0.45~0.22 μ m のフィルター (直径 25mm, もしくは IVH 用フィルターでも可) を装着し、250ml メイロンのバイアル中にもどす。⑤点滴セットを患者のドレーンに接続し、約1~2時間かけて洗浄する。

市販のメイロンはpHが7.4~8.0であり、ヘキサメタリン酸をよく溶解する。これで HMP の分解の要因のひとつであるpHの問題は解決し、調製後にpH調整の必要もない。また本溶液調製に要する時間は約10分間程度であり、非常に簡便な調製法である。しかし、メイロンに溶解したヘキサメタリン酸が、本当に低鎖長のリン酸に分解していないかどうかを調べるため、以下の基礎実験を行った。

3. 基礎実験

試料

ヘキサメタリン酸ナトリウム粉末 (試薬特級, 半井化学薬品株式会社)

オルトリン酸 (試薬特級, 半井化学薬品株式会社)

7%メイロン® (大塚製薬株式会社)

注射用蒸留水

1) 5% HMP 作成後のpH

7%メイロン及び注射用蒸留水のpHを測定した後、各々の250ml にヘキサメタリン酸ナトリウム13.2gずつを溶解させ、それぞれの5% HMP 溶液を作成し、pHを測定した。測定には CORNING M-130 pH メーターを使用した。また実験は室温で行った。

2) pHの変化によるポリリン酸鎖長の変化

7%メイロン及び注射用蒸留水にヘキサメタリン酸ナトリウムを溶解させ、5% HMP 溶液としてそれぞれ100 μ lを採取し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析した。また位置確認のためオルトリン酸 1.0g を採取し、7%メイロン及び注射用蒸留水19ml ずつに溶解し、10 μ l を HPLC に供した。HPLC の使用機種及び分析条件は Table 2 に示す。

3) 新しい調製法による安定性の検討

前述の新しい調製法によって作成した5% HMP 溶液を5°, 20°, 30°C の条件下に保存し、調製直後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後と経時的にpHを測定するとともに Table 2 に示す条件で HPLC 分析を行った。

Table 2. Operating Condition of High Performance Liquid Chromatograph (HPLC)

Apparatus : Hitachi HPLC Model 635
Column : 2.6mm ϕ $\times$ 500mm column packed with TSK-GEL IEX 220-SA (Toyosoda Ltd.)
Mobile phase : 0.2MKCl (0.1% EDTA-4Na) ~0.5M KCl (0.1% EDTA-4Na)
Convex gradient elution at 1 ml/min for 3 hours
Detector : Technicon Auto Analyzer Model II
Wavelength : 830 nm
Chart-driving speed : 1 inch/6 min
Data processor : Chromatopac C-RIA

結果および考察

Table 3 に示すように、7%メイロンは pH 7.93、注射用蒸留水は pH 6.94であり、それぞれ5% HMP 溶液を作成後の pH は7%メイロンで7.35、注射用蒸留水で6.54であった。7%メイロンで5% HMP 溶液を調製すると、ちょうど生理的pHとして用いられることが確かめられた。

ポリリン酸鎖長の変化は Fig. 3 及び Table 4 に示すように、7%メイロン、注射用蒸留水いずれに溶解した場合でも鎖長n=9のピークが最も大きく、7%メイロンで5% HMP を調製しても平均鎖長9の従来のヘキサメタリン酸として使用できることが確かめられた。またオルトリン酸による位置確認では retention time がメイロンに溶解した場合 22.08、注射用蒸留水の場合 21.89であり、HMP 溶液のn=1 retention time のそれぞれ 21.77, 21.85とほぼ同じであった。

安定性の検討では、pHの変化を Table 5 に示すが、5°C、20°C 保存の場合は4週間後においてもほとんど pH の変化は認めなかった。しかし 30°C 保存の場合、4週間後に約 0.2 の pH 低下を認めた。HPLC による分析結果では 5°C に保存した場合、4週間後においてもほとんど変化を認めなかったが、30°C 保存の場合は1週間後にはすでに低分子量リン酸塩増加の傾向がみられ、4週間後には Fig.4 に示すように著明な低分子量リン酸塩の増加を認め、加水分解の影響が無視できないことがわかった。また 20°C 保存の場合は 30°C 保存の場合ほど著明ではないが、軽度の低分子量リン酸塩増加傾向を4週間後に認め

た。一連の結果を比較検討すると、加水分解の進行により低分子量リン酸塩の増加にもかかわらず、二リン酸塩の量はほぼ不変であった。この結果は鎖状ポリリン酸塩の加水分解の機構を考える上で非常に興味ある所見であるが、現在のところその原因は不明である。

以上の基礎実験結果から、新しい調製法による 5% HMP 溶液は用時調製であれば至適 pH で、加水分解によるキレート能の低下もなく使用できることが確かめられた。原則として用時調製が最も好ましいが、やむを得ず保存が必要な場合は冷所であれば4週間程度の保存は可能であると思われる。

Table 3. pH of 5% Hexametaphosphate Solution

Aqueous solvent	pH of 5% HMP solution
Water for injection (pH 6.94*)	6.54
7% Sodium hydrogen carbonate (pH 7.93*)	7.35

* pH of native solution

Fig. 3. HPLC of 5% HMP Solution

Fig. 4. HPLC of 5% HMP in 7% Meillon after Storage at 30°C for 4 Weeks

Table 4. Relative Weight Percent* in 5% HMP Solution by HPLC

	Aqueous solvent	
	7% Meilon**	Water for injection
n=1 ***	0.73	0.70
2	1.82	1.77
3	2.60	2.53
4	3.24	3.15
5	3.67	3.57
6	3.87	3.82
7	4.05	3.97
8	5.98	5.55
9	9.80	10.00
10	4.39	4.29
11	3.58	3.68
12	3.15	3.20
13	2.68	2.77
>14	50.44	51.00

$$* \text{ Relative weight percent} = \frac{\text{Weight of Pn phosphorus}}{\text{Total weight of HMP phosphorus}} \times 100$$

** 7% Meilon : 7% Sodium hydrogen carbonate solution

*** n = Chain length of polyphosphate

Table 5. pH Change of 5% HMP Solution Dissolved in 7% Meilon

Time after preparation	Storage Condition		
	5℃	20℃	30℃
Immediately	7.76	7.76	7.76
1 week	7.77	7.75	7.70
2 weeks	7.75	7.75	7.64
3 weeks	7.76	7.73	7.59
4 weeks	7.76	7.74	7.55

お わ り に

HMP のビス系石に対するキレート作用が認められ、臨床応用されて以来、早くも20年以上が経過している。この間にEDTAなどコンプレキサン型キレート試薬、ヘパリンなど分子間力を低下させる溶液、胆汁酸を含む界面活性剤などが新しい溶解剤として検討されてきた。しかしながら未だ臨床例が少なく、first choice としてHMPが用いられているのが現状であり、今日まで著者らが確認できた症例は500例に達する。

ところで、HMP は分解によるpHの低下など、経時変化がきわめて激しく、長期保存が不可能で、臨床応用の

際には用時調製を行うしか方法がない。HMP をこれまでの方法で調製する場合の問題点として、無菌製剤の設備はもとより、水に溶解する時にも熟練を要し、水の中でガラス状HMPが形成されてしまうことが多い。そのため調製に長時間を要した。

第二点として、生理的範囲で最も高いpHに調製することの繁雑さがあげられる。そこで水に対する溶解性を増加させ、かつ水溶液にもどした時にpHが7.4になるように、あらかじめpH調整した液を真空凍結乾燥処理し、実験を行った。本法ではHMPの溶解力を高めるという目的は達することができたが、長時間の安定性を検討した結果pHの低下が認められ、実用化できなかった。

さらに検討を加え、今回著者らは前述のように、7% w/v重曹水（メイロン®：大塚製薬㈱）にHMPを速やかに溶解させ、理想的pHを得ることに成功し、一般的に広く用いられている滅菌フィルターを使用することにより、だれもが容易に用時調製できる方法を開発したので報告した。

以上の諸問題を考え合わせ、今回発表した調製法が肝内結石症患者の治療に苦慮する多くの医師の一助となることを願うものである。

謝辞 基礎実験においてご協力、ご助言をいただいた

九州大学理学部, 大橋茂教授, 宮島徹助手ならびに教室
員諸兄に深謝する.

文 献

- 1) 久次武晴: 医学研究, 29, 1773—1787 (1959).
- 2) 堀岡正義, 青山敏信ほか: 薬剤学, 35, 60—66 (1975).

- 3) 池尻裕一: 日本消化器外科学会雑誌, 14, 1069—1081 (1981).
- 4) 佐治 孝: “無機化学全書Ⅳ—6 リン,” 大橋茂編, 丸善, 東京, 1965, 180—192.
- 5) J. F. McCullough, J. R. van Wazer, et al.: J. Am. Chem. Soc., 78, 4528—4533 (1956).

動脈硬化 血中脂質 & 動脈壁代謝

パントシンはHDLを増加させ、血中脂質異常を改善し、
さらに動脈壁の代謝を促進します。

● 静的なアテロームと
動的な血流を
立体的にコンピュー
タで作画

ATHEROSCLEROSIS
SERUM LIPIDS
METABOLISM OF ARTERIAL WALL

適応症

- 下記疾患のうち、パントテン酸の欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合
 - 脂質代謝障害
 - 高コレステロール血症
 - 弛緩性便秘
 - ストレプトマイシンおよびカナマイシンによる副作用の予防および治療
 - 急・慢性湿疹
 - 血液疾患の血小板数ならびに出血傾向の改善
 - パントテン酸の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給(消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦など)
 - パントテン酸欠乏症の予防および治療
- ※注射剤は上記のほか、術後腸管麻痺に使用できます。(弛緩性便秘は経口投与のみ)

パントシン錠100
Pantosin® 健保適用

1日・6錠

★用法・用量、使用上の注意は、製品添付文書をご参照ください。

第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号