[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
17(1) 14 - 20 (1991)

経口的腸管洗浄剤の薬剤学的検討とその臨床応用†¹

岸野美代子†², 原沢秀樹†², 土屋雅勇†², 今井一洋†², 倉本 秋†³, 伊原 治†³

東京大学医学部附属病院分院薬剤部†²

東京大学医学部附属病院分院外科†³

Pharmaceutical Investigation and Clinical Application of Oral Intestinal Lavage Preparations†¹

MIYOKO KISHINO†², HIDEKI HARASAWA†², MASAO TSUCHIYA†²,

KAZUHIRO IMAI†², SYU KURAMOTO†³, OSAMU IHARA†³

Branch Hospital Pharmacy, University of Tokyo†²

Branch Hospital Surgery, University of Tokyo†³

(Received May 10, 1990)

The powder and mixture for oral intestinal lavage solution (called Polyethylene glycol-electrolyte lavage solution: PEG-ELS) used for pre-treatment of endoscopy of the large intestine were prepared. The pH, buffer capacity, and viscosity were almost constant for maximum 21 days under three conditions (5°, 20°, and 30°). Any ingredients of powders and mixtures were almost stable for 21 days. Bacteria (*S. aureus*) proved to be hard to propagate in the mixture. The patients and physicians used the PEG-ELS evaluated the convenience, efficacy and easily of the mixture.

Keywords—polyethylene glycol-electrolyte lavage solution; mixture; powder; stability; propagation test of bacteria; clinical application

大腸内視鏡検査の一般的な前処置法として、検査数日前より流動食を与え、さらに種々の瀉下薬の投与と浣腸を施す Brown 法が知られているが、これは患者に与える負担が大きく、また効果が不十分で、満足のいく検査ができない場合もある^{1,2)}。

これに対し、1980年に Davis らにより開発された Polyethylene glycol-electrolyte lavage solution (PEG-ELS) は、電解質バランスにほとんど影響を与えない非吸収性、非分泌性の経口

腸管洗浄剤であり、患者への苦痛も少なく欧米においては既に商品化されており高い臨床評価を受けている。

しかしながら、PEG-ELS 調製用の散剤、ならびにそれを溶解した液剤の薬剤学的検討及び、菌に対する影響などについての詳しい検討はなされていない。そこで今回両製剤の pH、緩衝能、粘度、及び外観経時変化、成分の安定性、菌の繁殖状況、及び臨床における効果の検討を行った。

実験の部

1. 薬剤学的検討

1) 試料の調製

①散剤：表 1 に示した PEG-ELS の組成中、

†¹ 本報は日本病院薬剤師会関東ブロック第19回学術大会(山梨, 1989年)で発表。

†^{2,3} 東京都文京区目白台3-28-6; 3-28-6, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 Japan

表1. PEG-ELS の組成

ポリエチレングリコール4000 (PEG-4000)	236.40 g
硫酸ナトリウム (Na ₂ SO ₄)	22.74 g
塩化カリウム (KCl)	2.97 g
塩化ナトリウム (NaCl)	5.86 g
炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃)	6.74 g
蒸留水	適量
全量	4,000ml

蒸留水を除く成分を正確に量り混合し散剤とした。pH, 緩衝能, 粘度の測定には, 各測定日に本散剤を蒸留水 4,000 ml に溶解したものを試料とした。

②液剤: 上記散剤を蒸留水 4,000 ml に溶解した後, ガラスびんに分注して密栓したものを試料とした。

2) 保存条件及び測定, 観察期間

各試料は日薬調剤技術委員会の報告^{3,4)}に従い, 散剤, 液剤共に最悪 30°, 中間 20°, 最良 5° の各条件下で, 試料調製直後, 1 日, 3 日, 7 日, 10 日, 14 日, 21 日後に測定および観察を行った。ただし, 散剤の場合は各条件の R.H. をそれぞれ 92 %, 75 %, 52 % とした。

3) pH の測定⁵⁾

各条件下で保存した試料を経時的に 3 検体ずつ用い, 室温にもどしたのち pH を測定し, 平均値を求めた (TTT-1 ターンテーブルシステム付 HM-50AT オート pH メーター, 東亜電波)。

4) 緩衝能の測定⁶⁾

各条件下で保存した試料を経時的に採取して緩衝能を測定した (ADT-1 精密分注器システムおよび XYR-2B 型 X-Y 記録計付 BETA-1 緩衝能曲線記録装置, 東亜電波)。測定条件は以下の通りである。

Titrant : 0.5N/KOH

Titrn. Speed : 0.25ml/min

Gain : 0.4

Time Const. : 1.5

5) 安定性の測定

以下の装置を用いて日局11の一般試験法に従い測定した。

①ナトリウムイオン, カリウムイオンの定量

装置: イオンクロマトアナライザー IC-500S (横河電気)

検出器: 電気伝導度検出器

カラム: PCX 1-035 (4.6φ×30mm), SCX 1-205 (4.9φ×200mm)

移動相: 5mM 硝酸

流速: 2ml/min

感度: 200μS/cm

②塩素イオン, 硫酸イオンの定量

装置, 検出器, 流速, 感度は①と同一で行った。

カラム: PAX 1-035 (4.6φ×30mm), SAX 1-205 (4.9φ×200mm)

移動相: 4mM 炭酸ナトリウム液/4mM 炭酸水素ナトリウム液

除去液: 15mM 硫酸

③炭酸水素イオンの定量

装置, 検出器, 感度は①と同一で行った。

カラム: PCS 5-052 (8φ×50mm), SCS 5-252 (8φ×250mm)

移動相: 0.1mM 硫酸

流速: 1ml/min

④ポリエチレングリコール4000の定量

装置: 高速液体クロマトグラフ 655-15 (日立製作所)

検出器: 示差屈折計 Shodex SE-51

カラム: Shodex Ionpak KS-800p (6φ×50mm), Shodex Ionpak KS-802 (8φ×300mm)

移動相: 水

流速: 1ml/min

感度: 8×10⁻⁵ RIUFS

6) 粘度の測定⁵⁾

各条件下で保存した試料の粘度を経時的にウベローデ型粘度計を用いて各 3 回測定し, 平均値を算出した。

7) 菌の繁殖状況の観察^{7,8)}

調製直後の試料溶液 500ml に, 食中毒の原因菌である黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) を 10⁷ 個添加し, 小分けして各条件下で保存し, 測定日に一定量を B.H.I. ブイヨン寒天培地に注ぎ, 37° で 24 時間培養し発生した集落数より生菌数を算出した。

8) 官能試験

薬剤師 5 人をパネラーとし、時系列解析を行うために次の基準に従い判定した。観察項目は散剤で色調・湿り気・におい、液剤で色調・味・におい・外観とした。評価のスコア^{9,10)}は次の通りである。

- 1 点：変化の全く認められないもの
- 2 点：変化の有無の疑わしいもの
- 3 点：明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えないもの
- 4 点：調剤に差し支える程度の変化が認められるもの

2. 臨床知見

1) アンケート調査¹¹⁾

本剤を服用した患者 106 人を対照に、味や服用量などのアンケート調査を行った。服用は検査当日に本剤約 200ml を、10 分毎に経口的に行った。なお、全量 4,000 ml を摂取するか、排液が無色透明となった時点で、前処置完了とした。

2) 臨床医による評価

製剤を使う立場から医師が従来法と PEG-ELS との洗浄効果を検討した。

結果と考察

1. 薬剤学的検討

1) pH の測定

調製 21 日後においても散剤、液剤共に pH の変動はわずかであり、著明な変化は認められなかった(表 2)。

2) 緩衝能の測定

配合直後における緩衝能曲線(図 1)と同様に 21 日後においても散剤、液剤共にほとんど変化は認められなかった。

3) 安定性の測定

各測定条件下、ナトリウムイオン、カリウムイオン、塩素イオン、硫酸イオン、炭酸水素イオン、ポリエチレングリコール 4000 は、それぞれ約 3, 5, 2.6, 7, 13, 6 分に溶出された。成分中最も分解の予想される炭酸水素ナトリウムの、中間条件下における含量の経時変化を炭酸水素イオン濃度の変化として図 2 に示した。調製 21 日後においても散剤、液剤共に明らかに分解は認められなかった。また、最良、最悪条件下においても変化は認められなかった。さらに、他の成分においてもほとんど変化は認められなかった。

図 1. PEG-ELS の緩衝能曲線

表 2. PEG-ELS 溶液における pH の経時変化

剤形	保存温度	測 定 日						
		0	1	3	7	10	14	21
液剤	5°	8.3	8.4	8.4	8.4	8.5	8.6	8.4
	20°	8.3	8.3	8.4	8.5	8.5	8.6	8.6
	30°	8.3	8.4	8.5	8.6	8.6	8.5	8.2
散剤*	5°	8.5	8.2	8.2	8.3	8.2	8.2	8.3
	20°	8.5	8.3	8.3	8.3	8.3	8.4	8.3
	30°	8.5	8.3	8.2	8.3	8.3	8.3	8.3

* R. H. を 52%(5°), 75%(20°), 92%(30°) に保存した試料の結果を示した。

4) 粘度の測定

調製直後の粘度 ($Kt=1.84$) を 100% とした中間条件下における経時変化を図 3 に示した。調製 21 日後までは散剤、液剤共に経時的な変化はほと

んど認められなかった。また、他の条件下においても同様の結果が得られた。

5) 菌の繁殖状況の観密

T. Akly ら⁸⁾ によると、室温および冷蔵庫で保

図 2. PEG-ELS 中の炭酸水素ナトリウムの安定性

図 3. PEG-ELS における粘度の経時変化

存した場合、表皮ブドウ球菌 (*S. epidermis*) は 8 日あるいは 16 日目で消滅すると報告されているが、本実験では中間、最悪条件下では、既に 2 日後に黄色ブドウ球菌が消滅し、最良条件下においても、徐々に菌数が減少し 7 日後にはほとんど検出されなかった。この差は菌種の違いを反映しているものかもしれない。

以上より、本剤中では食中毒等で問題となる黄色ブドウ球菌が繁殖しにくいことが認められた (表 3)。

6) 官能試験

表 4 に 5 人のパネラーの平均点を示した。この結果をもとに、Friedman 検定を行い、経過時間間の差を各条件別に検討した。その結果、散剤では各条件共、有意差は認められなかったが、液剤では最悪条件下において、5% の危険率で有意差が認められた。これより、液剤においては 30° で保存することは望しくないと考えられる。

2. 臨床知見

1) アンケート調査

結果を表 5 に示した。味に関しては、「飲み易い」「どうか飲める」と答えた人が全体の 97.2%、服用量に関しては、「適量である」「多いが飲める」と答えた人が全体の 83.5%、また、過去に大腸検査のための腸内洗浄を行ったことのある人

表 3. PEG-ELS (液剤) 中の黄色ブドウ球菌の繁殖状況

保存温度	保 存 日 数			
	0	2	3	7
5°		3,150/ml	140/ml	—
20°	14,480/ml	—	—	—
30°		—	—	—

—: 10/ml 以下

のうち、以前の方法に比べ「今回の方法の方がよい」と答えた人が 83.0% など、本経口的腸管洗浄剤に対し高い評価が得られた。このことは清水らの報告¹¹⁾と一致している。なお約 10% の人が味をつけた方がよいと答えているが、今後本製剤を改良する上で参考となろう。

2) 臨床評価

従来法および本剤で腸管洗浄を行った時の内視鏡写真を図 4 に示した。緩下剤のマグコロール®を使用した場合の腸管壁 (図 4 右) には、かなりの便が残っており、この便がしばしば内視鏡検査の妨げとなりうる。また、内視鏡の挿入を困難にする原因ともなる。しかし、本剤で腸管洗浄を行った場合の腸管壁 (図 4 左) に便はほとんど見られず、従来法に比べ洗浄効果に優れていることが認められた。医師においても、従来の腸管洗浄よ

表 4. PEG-ELS に関する官能検査試験 (フリードマン検定)

		観 察 日						
		0	1	3	7	10	14	21(日数)
色調	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	30°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
湿り気	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.4	1.4
	30°	1.0	1.0	1.0	1.2	1.8	2.0	2.2
におい	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	30°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

		観 察 日						
液 剤		0	1	3	7	10	14	21(日数)
色調	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	*30°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2
味	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.6
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.6	1.6	2.0
	*30°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.8	2.0	3.4
におい	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.4
	*30°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.8
外観	5°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	20°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2
	*30°	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.4	2.6

*: $P < 0.05$

表5. PEG-ELS に関するアンケート調査 (集計結果: 回答 106 人)

①味はどうですか？

a. 飲み易い	36.2%	a. 適量である	7.6%
b. どうか飲める	61.0%	b. 多いが飲める	75.9%
c. 飲めたものではない	2.8%	c. 多すぎて飲めない	16.5%

②服用量はどうですか？

③においを感じますか？

a. はい	27.7%	イ. 快	0%	ロ. やや快	10.7%
		ハ. 快でも不快でもない	50.0%		
		ニ. やや不快	32.1%	ホ. 不快	7.2%
		*具体的なにおい：油臭い 33.3%			
		ご飯の炊けた時のにおい・生臭い・錆臭い・形容できない各 16.7%			
b. いいえ	72.3%				

④服用開始後

i) 一度目の排便までの服用回数	
5 回	33.0%, 6 回 21.0%, 4 回 12.0%, その他 34.0%
ii) 最終的に検査を行うまでの総服用回数	
10 回	54.0%, 12 回 14.5%, 11 回 11.9%, その他 19.6%
iii) 最終的に検査を行うまでの総排便回数	
6 回	19.7%, 8 回 18.0%, 7 回 14.8%, その他 47.5%

⑤これを服用したことによって、下記の様な症状が現れましたか？ *重複回答あり

a. 膨満感	46.8%,	b. 冷感	15.2%,	c. 腹痛	11.4%,	d. 悪心	19.0%,
e. 嘔吐	11.4%,	f. 全くなし	31.6%,	g. その他	3.8%		

⑥日常の便通はどうですか？ *重複回答あり

a. 便秘症	9.8%,	b. やや便秘がち	18.4%,	c. 普通	55.3%,
d. 下痢をよく起こす	20.4%				

⑦今までに大腸検査のための腸内洗浄(下剤服用, 浣腸など)を行ったことがありますか？ *重複回答あり

a. はい	75.0%	イ. 数日間食事制限の後, 種々の下剤服用と浣腸を行う方法	66.7%
		ロ. 今回のような検査当日にこの水剤を飲む方法	19.2%
		ハ. その他	17.9%
		“イ”または“ハ”と答えた方.	
		以前の方法与今回の方法を比較してどちらが良いと思いますか？	
		イ. 以前の方法	17.0%,
		ロ. 今回の方法	83.0%
b. いいえ	25.0%		

⑧その他, 今回の腸管洗浄剤についてご意見・ご希望がありましたらご記入ください.

*味に関するもの		*服用量に関するもの	
・味を付けた方がよい	10 例	・服用量を減らした方がよい	14 例
・レモン味, 甘味, スポーツドリンク味, チョコレート味などを付けた方がよい	各 1 例	*その他	
・味の無い方がよい	1 例	・冷やした方がよい	3 例
*今のままでよい	5 例

図4. 腸管洗浄効果の比較

左: PEG-ELS

右: マグコロール®

り本剤を使用した方が従来法に比べ簡便かつ効果的であるなど、高い評価が得られた。これらは従来の結果¹¹⁾を支持するものである。

ま と め

以上の結果より、本剤は通常の保存状態では散剤、液剤共に製剤学的に安定であり、かつ液剤には黄色ブドウ球菌の成育を短時間で阻止する効果があることなどが証明されたが、製剤上の手間、保存場所などの面からみて、液剤として保存するよりも散剤として保存し、用時溶解して服用する方が望ましいと考えられる。

臨床的には、患者の負担、および苦痛を軽減できる洗浄剤であり、さらに従来法に比べ腸内洗浄効果に優れ、通常検査はもちろん、長時間にわたる前処置が不用のため緊急時の検査にも適していることが確認された。

謝辞 本文をまとめるにあたり、細菌検査試験においてご指導いただきました、当院細菌検査室の富山哲雄先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 星野恵津夫, 治療学, 16, 110-112 (1986).
- 2) 雨宮 厚, 桜井健司, 外科, 48, 459-463(1989).
- 3) 久保文苗, 上野高正, 堀岡正義, 幸保文治, 仲井由宣, 石原 利, 薬剤学, 19, 276-279 (1959).
- 4) 神代 昭, 川邑年四郎, 北澤式文, 清水龍夫, 中島繁美, 二宮 英, 福地 坦, 薬剤学, 38, 別冊付録, 24-25 (1978).
- 5) “第十一改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1986.
- 6) D.D. ベリン, B. デンブシー (辻啓一訳), “緩衝液の選択と応用”, 講談社, 1981, p.12-20
- 7) 永津郁代, 富田孝之, 吉川清彦, 中嶋 武, “経口腸管洗浄剤 Golytely についての一考察”, 愛知県厚生連薬剤師会発行「あゆみ」, 18, 64-67 (1986).
- 8) T. Akly, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 43, 3013 (1985).
- 9) 土屋雅勇, 中野孝志, 西谷篤彦, 岩崎由雄, 病院薬学, 11, 474-480 (1985).
- 10) 原沢秀樹, 黒川陽介, 西谷篤彦, 岩崎由雄, 病院薬学, 11, 466-473 (1985).
- 11) 清水誠治, 尾川美弥子, 水間美広, 稲富五十雄, 多田正大, 細川暢子, 岡田博子, 川本一祚, 川井啓市, 新薬と臨床, 36, 93-97 (1987).
- 12) 水野哲夫, “臨床統計学”, 1978, 医学書院.