(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
資 料
22(5) 482 — 489 (1996)

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化栓塞療法剤の検討 —イオメプロールを配合したオレイン酸モノエタノールアミン注射液について—

高野新一*^{†1}, 板倉忠則^{†1}, 手銭高志^{†2}, 雫 稔弘^{†2}, 山本 俊^{†2},
直良浩司^{†3}, 一川暢宏^{†3}, 平野栄作^{†3}, 岩本喜久生^{†3}

平田市立病院薬剤科^{†1}, 同内科^{†2}
島根医科大学医学部附属病院薬剤部^{†3}

Studies on Endoscopic Sclerotherapy Preparations for Esophageal Varices : —Monoethanolamine Oleate Injection Containing Iomeprol—

SHIN-ICHI TAKANO*^{†1}, TADANORI ITAKURA^{†1}, TAKASHI TEZEN^{†2},
TOSHIHIRO SHIZUKU^{†2}, SHYUN YAMAMOTO^{†2}, KOHJI NAORA^{†3},
NOBUHIRO ICHIKAWA^{†3}, HIDENARI HIRANO^{†3} and KIKUO IWAMOTO^{†3}

Department of Pharmacy^{†1}, Internal Medicine^{†2}, Hirata Municipal Hospital
Department of Pharmacy, Shimane Medical University Hospital^{†3}

(Received April 3, 1996)
(Accepted June 7, 1996)

Monoethanolamine oleate injection containing 50% Iopamiron 370 (50% IP370-EO) has been previously prepared for endoscopic sclerotherapy of esophageal varices on X-ray TV monitor. However, the dischargeable pressure of this sclerosing agent was slightly insufficient during clinical use. We therefore prepared monoethanolamine oleate injection containing 50% Iomeron 350 (50% IM350-EO) or 75% Iomeron 350 (75% IM350-EO), and measured the physical characteristics such as viscosity and osmotic pressure of this agent. 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/2.6cm² was measured. The ability to visualize this process was observed in patients with esophageal varices by X-ray.

The viscosity, which was inversely related to the injectability into varices, of 50% IM350-EO was lower than that of 50% IP370-EO. The viscosity of 75% IM350-EO was also lower than that of 75% IP370-EO. The osmotic pressure ratio of 50% IM350-EO and 75% IM350-EO were lower than those of 50% IP370-EO and 75% IP370-EO, respectively. The time required to discharge 50% IM350-EO was the shortest. Good fluoroscopic visualization was obtained in all preparations. Better contrast was obtained in the cardiac zone with 75% IM350-EO than with 75% IP370-EO.

These results suggest that 50% IM350-EO and 75% IM350-EO are more useful agents for endoscopic sclerotherapy of esophageal varices.

Key words — monoethanolamine oleate (EO), endoscopic sclerotherapy, esophageal varix, iomeprol, iopamidol, sclerosing agent, fluoroscopic visualization

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 (Endoscopic Injection Sclerotherapy, EIS) が普及しており、硬化療法剤として5% monoethanolamine oleate (EO) 注射液が広く使用されている¹⁾。しかし EO 注射液は強い組織障害作用があり、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²⁾。このため、X線透視下で注入時の血管外漏出の監視や注入量の確認ができるように各種造影剤を配合した製剤の調製が試みられている³⁻⁸⁾。

著者らは、造影剤としてイオパミドール (Iopamidol, IP) を配合した EO 注射液を調製し、その物理学的性状、注入における難易度および造影能についてすでに報告した^{9,10)}。さらに、この製剤を用い臨床使用し良好な成績を得ている。しかしながら、この製剤はやや高粘度、高浸透圧であるため、注入量の微妙な調節および細血管末梢への十分な注入を行うことが困難であった。

そこで今回、我々は従来の非イオン性ヨード造影剤に比べて、より低粘度・低浸透圧であるイオメプロール (Iomeprol, IM)¹¹⁾を配合した EO 注射液を調製し、従来より繁用されている IP を配合した EO 注射液との物理学的性状、注入における難易度および造影能について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方を Table 1 に示した。EO 注射液はオルダミン (オレイン酸モノエタノールアミン 1g/V, グレラン製薬) を使用した。EO

Table 1. Formulae of Monoethanolamine Oleate (EO) Preparations

50% IM 350-EO	Iomeprol 350	50 ml
	EO	50 ml
50% IP 370-EO	Iopamidol 370	50 ml
	EO	50 ml
Iopamidol 350	Iopamidol 370	100.0 ml
	H ₂ O	5.7 ml
75% IM 350-EO	Iomeprol 350	75 ml
	EO	25 ml
75% IP 370-EO	Iopamidol 370	75 ml
	EO	25 ml
50% IP 350-EO	Iopamidol 350	50 ml
	EO	50 ml

注射液に造影剤としてイオメプロール350 (イオメロン350, IM350) をそれぞれ50%および75%配合した50%IM350-EO および 75% IM350-EO を調製した。同様にイオパミドール370 (イオパミロン370, IP370) をそれぞれ50%および75%配合した50%IP370-EO および75%IP370-EO を調製した。

また、同一ヨード含量を有する製剤間での物理学的特性を比較するために IP370 を注射用蒸留水で希釈してヨード含量350 mg/ml の IP (IP350) を調製し、これを用いて、IP350 を 50%配合した EO 注射液 (50%IP350-EO) を調製した。

2. 比重、粘度、浸透圧および注入の難易度 (排出時間) の測定

第十二改正日本薬局方の比重測定法に従い、ピクノメーターを用いて37℃における比重を測定した。

粘度は、第十二改正日本薬局方の粘度測定法に従い、ウペローデ型粘度計を用いて37℃で測定した。さらにその温度における蒸留水の絶対粘度を1.00とした場合の各試料の相対粘度を求めた。

浸透圧は各試料を蒸留水で適度に希釈し、(株)京都第一科学製の自動浸透圧測定装置 OM-6030 を用い氷点降下法により測定し、生理食塩水に対する浸透圧比を求めた。

^{†1,2} 島根県平田市灘分町613;613, Nadabun-cho, Hirata-shi, Shimane, 691 Japan

^{†3} 島根県出雲市塩冶町89-1; 89-1, Enya-cho, Izumo-shi, Shimane, 693 Japan

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、チューブおよび穿刺針 (22G) を用いて既報⁹⁾の装置により測定した。すなわち、注射筒 (ガラス製, 20 ml, 18.3mm I.D., トップ) に一定量 (20ml) の試料をとり、チューブ (テフロン製, 0.651 I.D.×1600 mm, トップ) と連結後、注射筒のピストンに 2 kg を加重し、穿刺針 (テフロン製, 22G, トップ) 先端から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。

3. 造影能の検討

実験的および EIS 施行時の X 線写真画像から各製剤の造影能を評価した。

1) 実験的造影能の評価

50%IM350-EO, 50% IP370-EO, 75% IM350-EO, 75% IP370-EO および造影剤に変えて蒸留水を50%配合した50% H₂O-EO を試料とし、それらを満たした静脈瘤穿刺針 (22G) を体表に置き X 線撮影して得られたフィルム上において、穿刺針チューブ領域とその近傍 1 cm の領域の濃度差 (以下コントラスト) を FUJI X-ray densitometry を用いて測定し、造影能を比較した。

2) EIS 造影能の評価

食道静脈瘤の血管構築¹²⁾の分類に従って、平成 6 年 8 月以降、EIS 施行時においてすだれ様血管を越え、供血路血管を造影し得た 39 例の X 線写

Fig. 1. Specific Gravity (A), Relative Viscosity (B), Osmotic Pressure Ratio (C) and Time to Discharge (D) of IP370 (□) and IM350-EO Preparations (▨).

Each column and vertical bar represent the mean and S.D. of three (except for osmotic pressure ratio) or four (osmotic pressure ratio) preparations.

Significantly different from the corresponding IP370 preparations at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ and ***: $p < 0.001$. †; Significantly different from 50% IP370-EO at $p < 0.01$. Statistical analysis was assessed by one-way ANOVA With Fisher's PLSD.

真を対象とした。50% IM350-EO, 50% IP370-EO, 75% IM350-EO および75% IP370-EO を試料として用い、すだれ様血管部および供血路血管部¹²⁾における造影能を、実験的造影能の評価の場合と同様の方法を用いて比較した。

結 果

1. IM350 製剤および IP370 製剤の比重、粘度、浸透圧および排出時間

IM350, IP370およびそれらをそれぞれ50%, 75%配合した EO 注射液の比重, 蒸留水の絶対粘度を1.00としたときの相対粘度, 生理食塩水に対する浸透圧比および排出時間を Fig. 1 (A~D) に示した。

50% IM350-EO および50% IP370-EO の比重

はそれぞれ1.210, 1.213とほぼ同じ値を示した。IM 製剤, IP 製剤共に造影剤の濃度を増すと、比重は増大した (Fig. 1 A)。

IM 350 および IP 370 の相対粘度はそれぞれ 7.29, 8.91であり前者が有意に低かった ($p < 0.001$)。50%および75% IM350-EO 製剤の相対粘度はそれぞれ対応する IP370-EO 製剤に比較して有意に低かった ($p < 0.001$)。IM350-EO, IP370-EO 製剤共に造影剤の濃度の低下に伴い相対粘度の低下が認められた ($p < 0.001$) (Fig. 1 B)。

IM350および IP370の生理食塩水に対する浸透圧比はそれぞれ2.27, 3.43であり前者が有意に低かった ($p < 0.001$)。50%IM350-EO および50%IP370-EO の浸透圧比はそれぞれ1.82, 2.22, また75%IM350-EO および75%IP370-EO の浸透圧比

Fig. 2. Specific Gravity (A), Relative Viscosity (B), Osmotic Pressure Ratio (C) and Time to Discharge (D) of IP350- and IM350-EO Preparations

Each column and vertical bar represent the mean and S.D. of three (except for osmotic pressure ratio) or four (osmotic pressure ratio) preparations.

***; Significantly different from the corresponding IP350 preparations at $p < 0.001$ by one-way ANOVA with Fisher's PLSD.

Data of 50% IM350 and IM350 were duplicated from Fig. 1.

はそれぞれ2.08, 2.89であり同一の造影剤濃度で比較した場合, IP 製剤に比較して IM 製剤の浸透圧比が有意に低かった ($p < 0.001$). 造影剤の添加濃度が上昇するに伴い浸透圧比も大きくなったが ($p < 0.001$), 75% IM350-EO は造影剤配合濃度の低い50% IP370-EO よりも有意に小さい浸透圧比を示した ($p < 0.01$) (Fig. 1 C).

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. 1 D に示した. 50% IM350-EO および50% IP370-EO の排出時間はそれぞれ3.57分および4.76分であり前者が有意に短かった ($p < 0.05$). 75%製剤および造影剤単独の場合でも同様に IM350群が IP370群に比較して短時間で排出された.

2. 同一ヨード含量における IM 製剤および IP 製剤の比重, 粘度, 浸透圧および排出時間の測定

Fig. 2 (A~D) に IM350と同じヨード含量になるように IP370を希釈して調製した IP350と, それを用いて調製した50% IP350-EO の比重, 蒸留水の絶対粘度を1.00としたときの相対粘度, 生理食塩水に対する浸透圧比および排出時間を IM350製剤と比較した結果を示した.

造影剤単独の IM350および IP350の比重はほぼ同じ値を示した. 同様に50% IM350-EO および50% IP350-EO の比重は等しかった.

37℃における蒸留水の絶対粘度を1.00としたとき, IM350の相対粘度は IP350と同じ値を示した. 50% IM350-EO および 50% IP350-EO の相対粘度はそれぞれ4.00, 4.38であり前者が有意に低かった ($p < 0.001$).

IM350の生理食塩水に対する浸透圧比は2.27であり IP350のそれに比べて有意に低い値を示した ($p < 0.001$). 同様に50% IM350-EO の浸透圧比は50% IP350-EO に比べて有意に低かった ($p < 0.001$).

IM350および IP350の排出時間はともに約8分であったが, 50% IM350-EO および50% IP350-EO の排出時間を比較するとそれぞれ3.57分, 4.33分であり前者がやや短くなる傾向を示した.

3. 造影能

1) 実験的造影能

50% IM350-EO, 50% IP370-EO, 75% IM350-EO, 75% IP370-EO および50% H₂O-EO を満たした静脈瘤穿刺針を体表に置き, 撮影したX線写真を Fig. 3 に示した.

50%H₂O-EO の場合は造影されないが, 造影剤を配合した EO 注射液は十分な造影能を有し

Fig.3. Radiogram of Monoethanolamine Oleate Preparations

1: 50%IM350-EO 2: 50%IP 370-EO
3: 75%IM350-EO 4: 75%IP 370-EO
5: 50%H₂O-EO

Table 2. Contrast of Various Preparations Measured by X-Ray Densitometry (Ex-Vivo)

Preparation	Contrast
1. 50%IM350-EO	0.11 ± 0.00
2. 50%IP370-EO	0.10 ± 0.02
3. 75%IM350-EO	0.12 ± 0.01
4. 75%IP370-EO	0.13 ± 0.02
5. 50%H ₂ O-EO	0.02 ± 0.01

Each value represents the mean ± S.D. of 3 determinations.

ていた。また造影剤の種類に関係なく、同濃度間における造影能は肉眼的には同程度であった。

さらに撮影されたX線写真から求めたコントラストの測定値 (Table 2) においても、IM 製剤と IP 製剤の造影能に差異は認められなかった。

2) EIS 造影能

EIS 施行時に50%IM350-EO および50%IP370-EO を用いた時の X 線写真を Fig. 4 に示した。50% IM350-EO および50% IP370-EO とともに鮮明な画像が得られた。

EIS 施行時に得られた X 線写真について、FUJI X-ray densitometry を用いて測定したコントラストの結果を Table 3 に示した。50%IM350-EO および50% IP370-EO では、すだれ様血管部ならびに供血路血管部ともコントラストに差は認められなかった。それに対して75% IM350-EO および75% IP370-EO では、すだれ様血管部のコントラストに差は認められなかったが、供血路血管部のコントラストでは前者が有意に大きかった ($p<0.05$)。

考 察

食道静脈瘤の内視鏡的硬化栓塞療法に用いるEO 注射液には、血管外漏出の監視や適正な注入量把握の目的で造影剤が配合されており³⁻⁸⁾、造影剤としては IP370が広く用いられている。しかしながら、EIS においてその造影能を高めるため造影剤濃度を増すと粘度も高くなり^{9,10)}、硬化療法

a) 50% IP370-EO b) 50%IM350-EO

Fig.4. Radiogram with Injection of 50%IP370-EO and 50%IM350-EO in Patients with Esophageal Varix

剤の注入において微妙な調節が困難であった。そのため、より低粘度の造影剤の使用が望まれた。今回調製した IM350-EO 製剤の粘度は IP370-EO 製剤のそれに比べ低かった。このことは IM350の粘度が IP370のそれと比較して低いためと考えられる (Fig. 1 B)。

造影剤注入時には、その高浸透圧のため疼痛や熱感等の副作用がしばしば引き起こされる^{13,14)}。IM350-EO 製剤の浸透圧比は対応する IP370-EO

Table 3. Contrast of IP370-and IM350-EO Preparations
Measured by X-Ray Densitometry (EIS)

Preparation	n	Zone	
		Palisade	Cardiac
50%IP370-EO	11	0.19 ± 0.14	0.13 ± 0.12
50%IM350-EO	12	0.24 ± 0.15	0.17 ± 0.15
75%IP370-EO	6	0.21 ± 0.14	0.13 ± 0.07
75%IM350-EO	10	0.19 ± 0.12	0.23 ± 0.16*

Each value represents the mean ± S.D.

*Significantly different from 75%IP370-EO at $p<0.05$ by Student's t-test.

製剤のそれに比べて低かった (Fig. 1 C).

このことは IM350の浸透圧比が IP370のそれに比較して低いためと考えられる. IM が IP に比して浸透圧が低値であるのは, IM と IP は共に1分子中に3個のヨウ素を含有する分子であるが¹¹⁾, IM の場合, 溶液とした際の安定化のためのキレート剤 (EDTA 塩等) を必要としないためと思われる. このため IM は生体内に投与した際の生理作用に起因する副作用が減少すると思われる¹⁵⁾. したがって IM350-EO 製剤は IP370-EO 製剤に比べて副作用が少ないことが期待される.

IM350と IP370の排出時間を比較したところ, IM350のほうが短かった (Fig. 1 D). 山下らも IM350の注入圧力は IP370のそれに比べて低いことを報告しており¹⁶⁾, 今回の結果は山下ら¹⁶⁾の報告を支持している. 造影剤に EO 注射液を配合した場合にも, IM350-EO 製剤の排出時間は IP370-EO 製剤のそれに比べ短かった (Fig. 1 D). この結果は, IM350-EO 製剤の注入圧力が IP370-EO 製剤のそれに比べて低いことを示しており, IM350-EO 製剤の注入が容易であることを示唆している.

今回新たに調製した IM350-EO 製剤は, 従来より使用している IP370を用いた EO 製剤と比較してヨード含量が低い. ヨードの含有量は製剤の物性に影響するため, IM350と同じヨード含量を有する IP 注射液 (IP350) を調製し IM350 製剤と比重, 相対粘度, 浸透圧比および排出時間などの物理学的特性を比較した. その結果, 同一のヨード含量でも IM-EO 製剤が IP-EO 製剤より相対粘度および浸透圧比が低く, 排出時間も短いことが明らかとなった (Fig. 2). このことは IM350製剤と IP370製剤間で認められた物理学的特性の差はヨード含量に起因するものではなく, IM 注射液自体の物性によるものであることを示している.

造影能は, 50% IM350-EO と50% IP370-EOの間では実験的造影能・EIS 造影能とも肉眼的お

よびコントラストにおいて差は認められなかった (Fig. 3-4, Table 2-3). 75% IM350-EO と75% IP370-EOの間では, EIS 造影能における供血路血管部コントラストの結果において有意な差が認められた (Table 3). これは75% IM350-EO が75% IP370-EO に比べ 低粘度であることから (Fig. 1 B), 食道静脈瘤から注入された硬化療法剤が, 細い血管であるすだれ様血管部¹²⁾を速やかに通過し, 鮮明な画像が得られるに十分な量の製剤が供血路血管部まで到達したためと考えられる. また, 75% IM350-EO が細い血管を容易に通過することは, 細血管末梢の造影能を高めるために IM 注射液の濃度を増すことを可能とし, その結果として, 注入範囲および注入量の確認が容易になるものと思われる.

以上の結果から, 今回著者らが新たに調製した IM350-EO 製剤は, 繁用されている IP370-EO 製剤に比較して, 粘度, 注入のし易さ, 造影能および副作用発現の可能性からみてより優れた製剤であることが明らかとなった. この新規製剤は, 臨床的にも十分有用であり, その使用により食道静脈瘤における内視鏡的硬化療法においてその治療効果の向上が期待される.

謝辞 本研究にあたり, ご協力をいただいた島根医科大学医学部附属病院中央検査部に深謝致します.

引用文献

- 1) 高瀬靖廣, 岩崎洋治, 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, 105-108 (1978).
- 2) W. K. Blenkinsopp, *Brit. J. Exp. Pathol.*, 49, 197-201 (1968).
- 3) 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, 35-38 (1984).
- 4) 中島新一郎, 河野健治, 伊藤充, 荒井千春, *病院薬学*, 15, 229-234 (1989).
- 5) 浜田清, 日野寿子, 林正彦, 向井二郎, 松井秀隆, 宮内五十鈴, 青野義和, 松本勲, 篠崎忠

- 信, 医学のあゆみ, 156, 809-810(1991).
- 6) 杉本功, 加藤利雄, 山住捷二, 池内克治, 古部好一, 病院薬学, 18, 36-42 (1992).
- 7) 杉本功, 加藤利雄, 山住捷二, 森田嘉人, 病院薬学, 18, 651-657 (1992).
- 8) 河野健治, 荒井千春, 中島新一郎, 中村修, 秋山三郎, 佐野芳知, 備後尚子, 山下こずえ, 林田慈, 基礎と臨床, 26, 427-432 (1992).
- 9) 板倉忠則, 馬淵和英, 片桐義博, 秋山美岐, 野津芳正, 山本俊, 河合利夫, 病院薬学, 12, 385-389 (1986).
- 10) 片桐義博, 秋山美岐, 野津芳正, 山本俊, 河合利夫, 板倉忠則, 馬淵和英, 岩本喜久生, 病院薬学, 14, 291-295 (1988).
- 11) 谷口興一, 大島茂, 原陽之助, 循環制御, 15, 467-472 (1994).
- 12) 荒川正博, 野田岳水, 福田一典, 鹿毛政義, 中島敏郎, 向坂健男, 永田一良, 江口敏, 川口新一郎, 富永純, 山名秀明, 日本消化器病学会雑誌, 80, 2339-2346 (1983).
- 13) 片山仁, 桑鶴良平, 腹部救急診療の進歩, 11 (6), 811-817 (1991).
- 14) 山下正人, 京二赤医誌, 15, 15 - 48(1994).
- 15) 佐久間一郎, 佐久間研二, 深尾充宏, 柿木滋夫, 小林毅, *Progress in Medicine*, 12, 5-9 (1992).
- 16) 山下順一, 関直秀, 井上文夫, 久保博, 森田耕太郎, 田口俊之, 宮本武, 馬場國藏, 白鳥健一, 榎田博史, *Progress in Medicine*, 14, 1938-1943 (1994).