

## エタノールアミノレエート注射剤注入後の ベンジルアルコールの血中濃度\*<sup>1</sup>

西川三喜男, 鈴木一市, 可知茂男, 川影逸郎,  
藤井喜一郎\*<sup>2</sup>, 松田裕子, 金井弘一\*<sup>3</sup>  
浜松医科大学医学部附属病院薬剤部\*<sup>2</sup>  
浜松医科大学医学部第2内科\*<sup>3</sup>

## The Concentration of Benzyl Alcohol in the Blood after the Injection of Ethanolamine Oleate\*<sup>1</sup>

MIKIO NISHIKAWA, KAZUICHI SUZUKI, SIGEO KACHI, ITSURO  
KAWAKAGE, KIICHIRO FUJII\*<sup>2</sup>, HIROKO MATSUDA, KOICHI KANAI\*<sup>3</sup>  
Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine\*<sup>2</sup>  
Second Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine\*<sup>3</sup>

(Received September, 16, 1986)

The concentration of benzyl alcohol (BA) in the blood of the patients after the intravariceal injection of ethanolamine oleate (EO) with meglumine amidotrizoate (EO-MA) for endoscopic sclerotherapy of esophageal varices was determined by GLC method. BA appeared in the peripheral blood immediately after the intravariceal injection of EO-MA, therefore it was found that the leak of BA from the varix occurred very early. But BA disappeared rapidly from the blood ( $t_{1/2}$ =10 minutes). The hemolysis after the intravariceal injection had no relation to the concentration of BA in the blood.

The actions of BA and EO on erythrocytes were examined *in vitro*, and the hemolyzing effect of EO was much stronger than that of BA. From these results, it is thought that the effect of BA on the hemolysis after the intravariceal injection of EO-MA is only a little and the hemolysis probably results from EO.

**Keywords**—benzyl alcohol ; ethanolamine oleate injection ; hemolysis ; blood level ; GLC method ; *in vitro* hemolyzing effect ; esophageal varix ; intravariceal injection

### 緒 言

英国薬局方に記載されているエタノールアミノレエート（以下EOと略）注射剤は、現在食道静脈瘤の内視鏡的栓塞療法の硬化剤として使用されているが、この硬化剤は瘤内へ正確に注入しないと食道潰瘍や壊死などの合併症をひき起こすことがあるので、造影剤と混合し注入状況を的確に把握する必要がある。当院では武田ら<sup>1)</sup>

のアミドトリゾ酸メグルミン注射液を配合した処方に従い Table 1 に示す注射剤（以下EO-MAと略）を調製している。この造影剤を添加すると粘度が増加し調製及び手技に支障をきたすため、ベンジルアルコール（以下BAと略）は5%に増量されている<sup>2)</sup>。最近BAの溶血作用<sup>3,4)</sup>やBA中毒による未熟児の死亡例<sup>5,6)</sup>が報告されている。本療法においても一過性の溶血がみられるため、この溶血とBAとの因果関係を調査する必要がある。そこでまず食道静脈瘤内に注入されたEO-MA中のBAは瘤内にとどまっているのか、流出して全身循環しているのか、その流出の程度やBAの血中動態はどうかを検討するためにガスクロマトグラフ（GLC）を

\*<sup>1</sup> 日本薬学会第106年会（千葉，1986年4月）で発表。

\*<sup>2,3</sup> 浜松市半田町3600; 3600, Handa-cho, Hamamatsu-shi, 431-31 Japan

Table 1. Prescription of Ethanolamine Oleate Injection with Meglumine Amidotrizoate

Ethanolamine	0.91 g
Oleic acid	4.23 g
Benzyl alcohol	5 ml
65% meglumine amidotrizoate	42.5 ml
Water for injection	to 100 ml

用いた血中 BA 濃度の測定法を確立し、EO-MA 注入後の患者の体内 BA 挙動を追跡した。次に、得られた血中 BA 濃度と溶血との関係を調べ、EO-MA 中の EO, BA 及びエトキシスクレロール中のポリドカノール (以下 PD と略) の *in vitro* 溶血試験を行った結果、若干の知見を得たので報告する。

## 実験の部

### 1. EO-MA の調製

BPC 記載の EO 注射剤の調製法に準じ調製した。ただし 65% アミドトリゾ酸メグルミン注射剤 (アンギオグラフィン<sup>®</sup>, 日本シエーリング) を添加し、BA の濃度を 5% とした。エタノールアミンは特級試薬 (半井化学), オレイン酸は生化学用 (和光純薬), BA は JIS 特級 (和光純薬) を用いた (Table 1)。

### 2. GLC 法による血中 BA 濃度の定量

Fullinaw ら<sup>7)</sup>の方法を応用し行った。肉眼により溶血の有無を確認後、血清 500 $\mu$ l に内部標準物質 (フェノール) 100 $\mu$ g/ml を含む 0.1N 塩酸 30 $\mu$ l を加え、よく混合後クロロホルム 250 $\mu$ l を加えボルテックスミキサーで 30 秒間攪拌し 3000rpm, 10 分間遠心分離を行った。その上澄を吸引除去しクロロホルム層の 2 $\mu$ l を GLC に注入した。GLC 条件は、装置: 日立 163 型 (FID 付), カラム: DEGS 5% + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1%, Uniport HP 60/80 1.5m $\times$ 3mm i.d. Glass, カラム温度: 110 $^{\circ}$ C, 試料導入部温度: 200 $^{\circ}$ C, 窒素流量: 50ml/min, また I.S. に対する BA のピーク高さ比により定量を行った。

### 3. 対象

当院に入院している食道静脈瘤患者で、内視鏡下硬化療法により静脈瘤内へ EO-MA を注入した患者 11 例 (平均年齢 51.4 $\pm$ 11.8 歳, 平均体重 64.1 $\pm$ 4.9kg) を対象とした。また対照として健常人 6 名 (平均年齢 31.5 $\pm$ 5.8 歳, 平均体重 56.8 $\pm$ 6.4kg) に BA の注射剤 (ダラシン P<sup>®</sup> 注射剤の溶解液) を BA として 0.43mg/kg $\sim$ 1.75mg/kg 静脈内注射した。いずれの場合も本研究に

同意が得られた人を対象とした。

### 4. *In vitro* での薬物の溶血試験

EO, BA 及び PD を滅菌生理食塩水で種々の濃度 (8.0 $\times$ 10<sup>-5</sup>~2.0w/v%) に希釈し、その 20ml を量り、曾根ら<sup>8)</sup>の方法により調製した人赤血球浮遊液を 0.1ml 加え 37 $^{\circ}$ C, 60 分間インキュベーションを行い、3000rpm 5 分間遠心分離した。上澄 9ml にヘモグロビン発色原液<sup>®</sup> (和光純薬) 1ml を加え 3 分間放置後、波長 540nm での吸光度を測定し溶血率を求めた。また、薬物濃度が 2 倍変化すると溶血率が 0 から 100% になるような濃度範囲を求め、各薬物の溶血性を評価した。

## 結果及び考察

### 1. 血中 BA 濃度の定量法の検討

Fig. 1 にブランク血清, BA を添加した血清及び BA 静注 2 分後の血清における GLC のクロマトグラムを示す。BA および I.S. ともブランクの妨害を受けず分離できた。また検量線については、BA の濃度を 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 $\mu$ g/ml に調製した血清を用い検討したところ、ほぼ原点を通る良好な直線性を示した (Fig. 2)。回収率については BA の濃度を 0.5, 4, 16 $\mu$ g/ml の 3 水準の濃度に調製した血清を用い検討した (Table 2)。この濃度範囲での平均回収率は 97.6% と良好であった。またそのときの変動係数はそれぞれ 3.7, 4.1, 1.0% と満足しうる値であった。

### 2. EO-MA による硬化療法を施行した患者の体内 BA 挙動

Fig. 3-A は、静脈瘤内に EO-MA を注入した患者 7 例の血中 BA 濃度と注入後の時間を表わしているが、注入直後から BA が 10 $\mu$ g/ml 前後検出された。したがって静脈瘤からの BA の流出はかなり早くから起こり全身循環していることが判明した。この結果から EO-MA は製剤的には局所注入剤というよりも静脈内注射剤として考える必要がある。

次に消失過程をみると静注した健常人における BA の半減期は平均 3.4 分であったが (Fig. 3-B), 静脈瘤内に注入した患者では約 3 倍の 10 分であった。その原因として、食道静脈瘤の患者はほとんど肝硬変を原疾患としているため薬物代謝能が低下している、あるいは静脈瘤から薬剤が持続的に流出しているなどが考えられる。いずれにしても瘤から流出して全身循環する BA の消失はかなり早いことが判明した。

### 3. 硬化療法施行後の溶血と血中 BA 濃度

Table 3 に、EO-MA 注入後の患者の血中 BA 濃度と肉眼による溶血の有無との関係を示した。A グループ

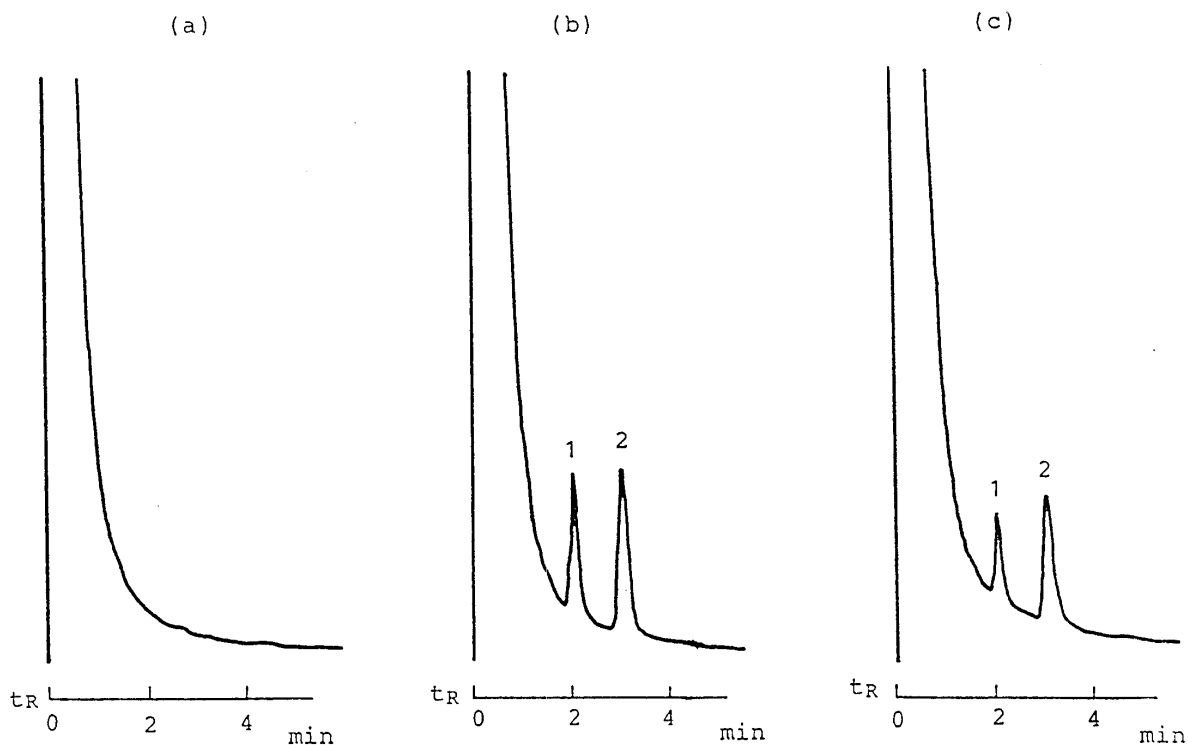


Fig. 1. Chromatogram of (a) Blank Serum, (b) Serum Spiked with Benzyl Alcohol ( $2 \mu\text{g/ml}$ ) and (c) Serum at 2 min after *i.v.* of Benzyl Alcohol ( $60\text{mg}$ )  
Peak 1 : benzyl alcohol, Peak 2 : Phenol (I.S.)

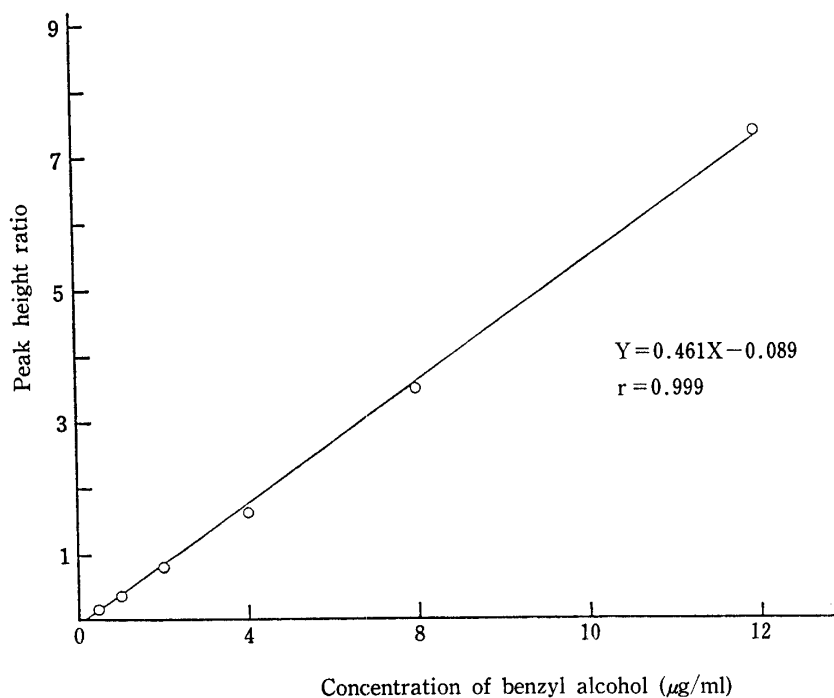


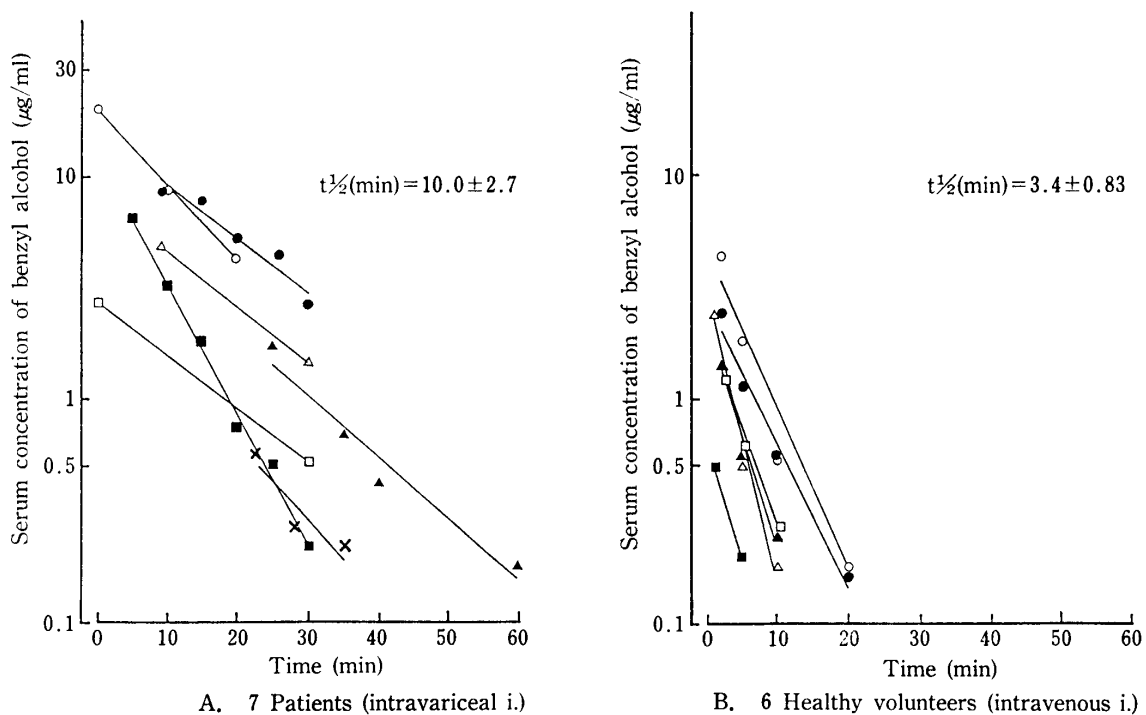
Fig. 2. Benzyl Alcohol Calibration Curve

の患者においては、BAの血中濃度が最高の $20 \mu\text{g/ml}$ から最低の $0.2 \mu\text{g/ml}$ まで低下してもすべての血液に溶血

が認められている。一方、Fig. 3-Bの健常人では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以上（最高 $4.3 \mu\text{g/ml}$ ）のBA濃度でも全く溶血

Table 2. Recovery of Benzyl Alcohol (BA) from Serum (n=6)

Added BA ( $\mu\text{g/ml}$ )	% recovery	
	Mean	C.V. (%)
0.5	94.9	3.7
4.0	97.8	4.1
16.0	100.2	1.0
Mean	97.6	



A. 7 Patients (intravascular i.)

B. 6 Healthy volunteers (intravenous i.)

Fig. 3. Serum Concentration-Time Profiles of Benzyl Alcohol

Table 3. Relation between Concentration of Benzyl Alcohol (BA) in Serum and Hemolysis

A Group				B Group			
Patient (Dose)	Time after injection (min)	Conc. of BA ( $\mu\text{g/ml}$ )	Hemolysis	Patient (Dose)	Time after injection (min)	Conc. of BA ( $\mu\text{g/ml}$ )	Hemolysis
M.T. (16ml)	0	20.0	+	T.I. (14ml)	0	3.4	+
	10	8.8	+		180	N.D.	-
	20	4.4	+	S.I. (17ml)	0	6.6	+
S.S. (10ml)	25	1.8	+		30	1.8	+
	35	0.7	+		120	N.D.	+
	40	0.4	+	240	N.D.	-	
K.M. (20ml)	60	0.2	+	K.N. (13ml)	0	3.6	+
	23	0.6	+		30	3.1	+
	28	0.3	+		120	N.D.	+
K.M. (17ml)	35	0.2	+	360	N.D.	-	
	5	6.5	+	S.I. (10ml)	0	1.7	+
	10	3.1	+		120	N.D.	+
30	0.2	+	180		N.D.	-	
S.S. (20ml)	9	8.7	+	M.K. (23ml)	0	1.3	+
	15	7.8	+		30	1.1	-
	30	2.7	+		90	0.6	-
120	N.D.	-					
M.H. (16ml)	0	2.7	+				
	30	0.5	+				

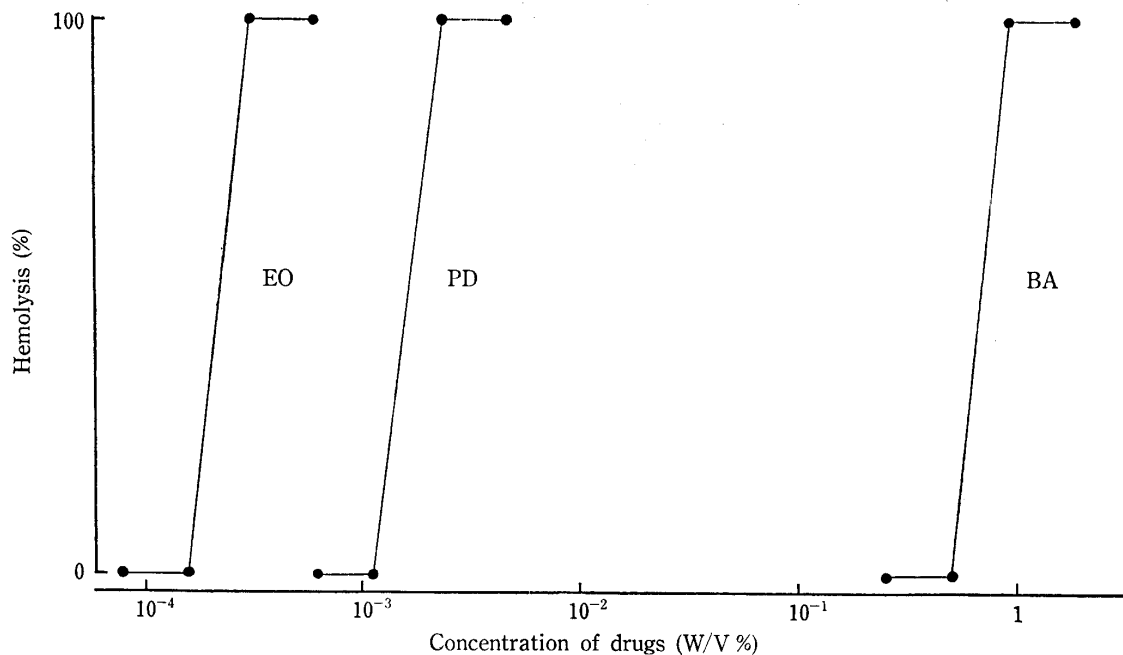


Fig. 4. *In vitro* Effects of Benzyl Alcohol (BA), Polidocanol (PD) and Ethanolamine Oleate (EO) on Human Erythrocytes

が認められなかった。このことから EO-MA 注入後におこる溶血と全身循環している血中 BA 濃度との関係はないことが示唆された。また、溶血がなくなるまで追跡した Table 3 の B グループでは 120 分までは溶血がみられるが、それ以降は溶血がなく一過性の現象であった。120 分後の BA は注入量に関係なく定量限界以下になっていた。

#### 4. *In vitro* の溶血試験

本療法に用いた EO-MA の成分である BA, EO 及びエトキシステロールの成分である PD について *in vitro* の溶血試験を行った (Fig. 4)。溶血を起こす BA 濃度は 0.5~1% であり、大宮ら<sup>3)</sup> の報告に近い値であった。また EO, PD については EO は陰イオン性、PD は非イオン性界面活性剤であり、石東ら<sup>9)</sup> の陽イオン性、陰イオン性、中性の順に溶血作用が強くなるという報告と一致した。本実験の結果から溶血を起こす BA 濃度は PD の約 400 倍、EO の約 3000 倍であり、BA に比して EO の方がはるかに溶血作用の強いことが判明した。したがって EO-MA 注入後にみられる溶血は BA よりも EO に起因する率が高いことが示唆された。また、前の結果から BA が末梢血中に循環していることから EO も体循環していることが考えられるため、どのくらいの割合で循環しているか、その代謝が問題となる。

今回の結果からは静脈瘤に残存している BA の割合については確認できなかったが、鋤柄<sup>10)</sup>による radioiso-

tope : <sup>99m</sup>Tc を用いた実験では瘤内に残る EO-MA はわずかであると報告しており、治療及び副作用の両面から EO-MA の用量についてさらに検討する必要がある。

#### 文 献

- 1) 武田光志, 須賀 肇, 家田重義, 吉野清高, 町島啓, 高瀬靖広, 岩崎洋治: 病院薬学, 10 (1), 35 (1984).
- 2) 武田光志, 新井克明, 家田重義, 吉野清高, 町島啓, 高瀬靖広, 岩崎洋治: 病院薬学, 10(6), 446 (1984).
- 3) 大宮彬男, 田中礼子, 中井健五, 高梨利一郎, 安宅久成, 海野勝男: 基礎と臨床, 11 (9), 85 (1977).
- 4) P. McOrmond, B. Gulck, H. E. Duggan: Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 14, 549 (1980).
- 5) J. J. Genshanik, B. Boecler, W. George, A. Sola, M. Leitner, C. Kapadia: Clin. Res., 29, 895A (1981).
- 6) W. J. Brown, N. R. M. Buist, H. T. Cony Gipson, R. K. Huston, N. G. Kennaway: Lancet, 1, 1250 (1982).
- 7) R. O. Fullinaw, J. J. Marty: Clinical Chemistry, 27 (10), 1776 (1981).
- 8) 曾根 賢, 三浦真貴子, 藤田 昂: 病院薬学, 7 (2), 131 (1981).
- 9) 石東嘉男, 中島二郎, 布施道治, 橋本和明, 中西忠良: 日本生理学雑誌, 17, 135 (1955).
- 10) 鋤柄 稔: 肝臓, 25 (10), 1288 (1984).