

ディスポーザブル注射筒内の 2-(2-Hydroxyethylmercapto) benzothiazole

石川安信, 川影逸郎, 藤井喜一郎,*¹ 服部秀樹, 鈴木 修*²

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部*¹

浜松医科大学医学部法医学教室*²

Identification and Assay of 2-(2-Hydroxyethylmercapto) benzothiazole in Disposable Plastic Syringes

YASUNOBU ISHIKAWA, ITURO KAWAKAGE, KIICHIRO FUJII,*¹
HIDEKI HATTORI, OSAMU SUZUKI*²

Pharmacy of Hamamatsu University School of Medicine Hospital*¹

Department of Legal Medicine of Hamamatsu University School of Medicine*²

(Received April 24, 1985)

2-(2-Hydroxyethylmercapto) benzothiazole (HMBT) was detected in water filled in disposable plastic syringes (10 ml) of 2 Japanese producers. Identification of HMBT was made by gas chromatography (GC)/mass spectrometry, while assay was made by GC. The HMBT concentration was 3.8 μg and 9.0 μg in 5-ml water after 5 min by GC. It continued to increase up to 90 min at room temperature.

Keywords—disposable plastic syringes; 2-(2-hydroxyethylmercapto) benzothiazole; gas chromatography

近年, ガラス製注射筒に替わり, プラスチック製ディスポーザブル注射筒が繁用されるようになった. プラスチック製の場合, 気密保持のために内筒(吸子)の先端にゴムを使用し, そのため加硫促進剤の一つである 2-mercaptobenzothiazole (以下 MBT と略す) がゴムに含有されていることがある. ガス滅菌時に MBT はエチレンオキサイド (以下 EO と略す) と反応して, 2-(2-hydroxyethylmercapto) benzothiazole (以下 HMBT と略す) に変化し, 外筒液中へ溶出されてくると報告されている.¹⁾ また, 胎児の染色体異常や先天代謝異常を出生前に診断することを目的として, 羊水採取にある種のディスポーザブル注射筒を使用すると, その後の細胞培養に悪影響をおよぼすとも報告され,²⁾ 溶出物の細胞毒性によるものと考えられている. さらに, HMBT が発癌性を有するとの報告もあり,³⁾ 注射筒内の HMBT の分析は重要な課題であると思われる.

そこで, 国内 3 社のプラスチック製ディスポーザブル注射筒について, 溶出物中の HMBT のガスクロマトグラフィー (GC)/質量分析 (MS) による同定および GC による定量を試みたので報告する.

実験の部

1. 試料

本実験に用いたプラスチック製ディスポーザブル注射筒は Table 1 のとおりである.

2. 試薬

MBT は和光純薬工業(株)製, ステアリン酸メチルは MERCK 社製, N,O-bis(trimethylsilyl) acetamide (以下 BSA と略す) は東京化成工業(株)製を用い, HMBT はテルモ(株)より提供を受けた. その他の試薬はすべて特級試薬を用いた.

3. 測定条件

(1) GC GC 装置は GC-4CM (島津) を用いた. カラムとして 3%OV-17 Gas Chrom Q, 100/120 mesh

*^{1,2} 浜松市半田町3600 ; 3600, Handacho, Hamamatsu-shi, 431-31 Japan

Table 1. Disposable Plastic Syringes Used in the Tests

Maker	Lot No.	Sterilization	Syringe volume (ml)
A	831001B	γ -Radiation	10
B	84B20	EOG ^{a)}	10
C	40726	EOG	10

a) Ethylene oxide gas

を 2m×4mm (内径) のガラスカラムに充てんした。カラム温度 240°C, 注入口温度 270°C, キャリアーガス (N₂) 流量 40ml/min とした。

(2) GC/MS GC/MS 装置は JMSD-300 (日本電子) を用いた。カラムとして, GC と同様の充てん剤を用い, 2m×3mm(内径) のガラスカラムに充てんした。カラム温度 240°C, 注入口温度 270°C, キャリアーガス (He) 流量 25ml/min, イオン化電圧 70eV, イオン化電流 300 μ A, セパレーター 220°C およびイオン源温度 200°C とした。

4. 溶出物 (HMBT) の同定および定量

国内3社 (A, B, C) の容量 10ml ディスポーザブル注射筒各 3 本に蒸留水 5 ml を充てんし, 室温にて 5 分間放置し, 同定および定量用の試料とした。

GC および GC/MS 測定用試料の調製法は次のとおりである。試料 5 ml にジクロロメタン 4 ml を加えて 1 分間振とう後, 2000rpm で 5 分間遠心分離して水相を除去し, 有機相 3 ml を窒素気流下で蒸発乾固した。さらに誘導体化のために BSA 100 μ l を加え, 60°C 1 時間反応させシリル化し, その 2 μ l を GC に注入した。内部標準

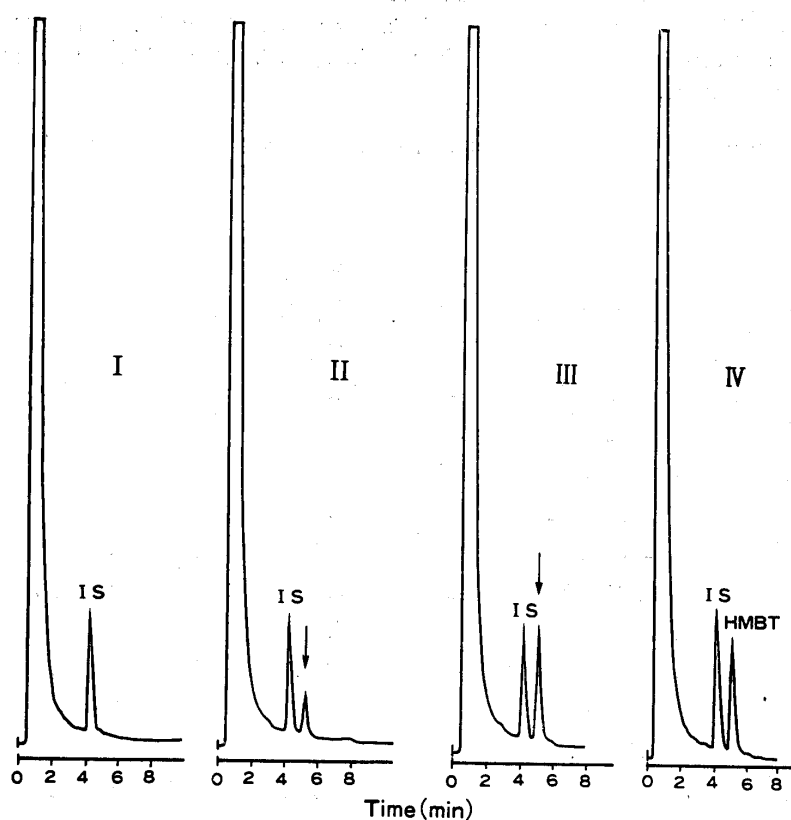


Fig. 1. Gas Chromatogram of a Substance Leached from Disposable Plastic Syringes

I : Maker A, II : Maker B, III : Maker C,

IV : Authentic HMBT and Methyl Stearate (IS)

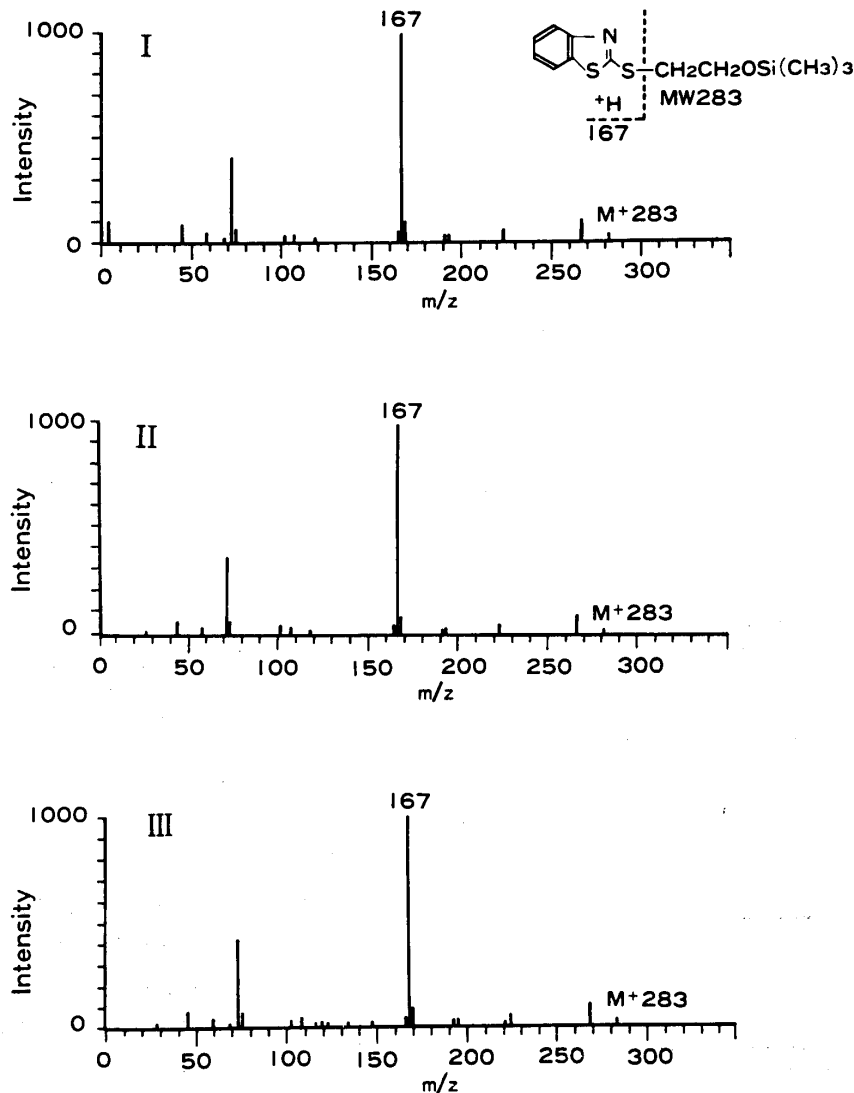


Fig. 2. Mass Spectra of a Substance Leached from Disposable Plastic Syringes

I : Authentic HMBT, II : Maker B, III : Maker C

物質 (IS) としてステアリン酸メチル $5\mu\text{g}$ を有機相 3ml に加えた。GC の定量においては IS とのピーク高比法を用いた。

結 果

1. 溶出物 (HMBT) の同定および定量

A, B, C 3社の溶出物のガスクロマトグラムを Fig. 1 に示す。B, C社のシリンジでは5.2分にピークが現われた。

そのマススペクトルを測定した結果を Fig. 2 に示す。m/Z 283 に分子イオンピークおよび m/Z 167 に基準イオンピークを示し、HMBT 標準品のものと一致した。マススペクトルから判断して、この GC ピークには不純

物は含まれていないものと思われる。したがって、HMBT の定量は GC/MS を用いなくても GC で十分可能と判断した。

GC による検量線を Fig. 3 に示す。1— $10\mu\text{g}$ の範囲で良好な直線性を示した。本法を用いて各社シリンジ中 HMBT を定量した結果を Table 2 に示す。EO 滅菌をしている B, C の 2社からは各々蒸留水 5ml 中に $3.8\mu\text{g}$, $9.0\mu\text{g}$ が検出されたが、 γ 線滅菌をしている A社からは検出されなかった。

2. 溶出量の経時的变化

HMBT の溶出量の経時的变化を Fig. 4 に示す。B, C の 2社とも時間の経過とともに、HMBT はほぼ直線的に増加し、90分後、B社 $28.3\mu\text{g}$, C社 $45.1\mu\text{g}$ が溶出

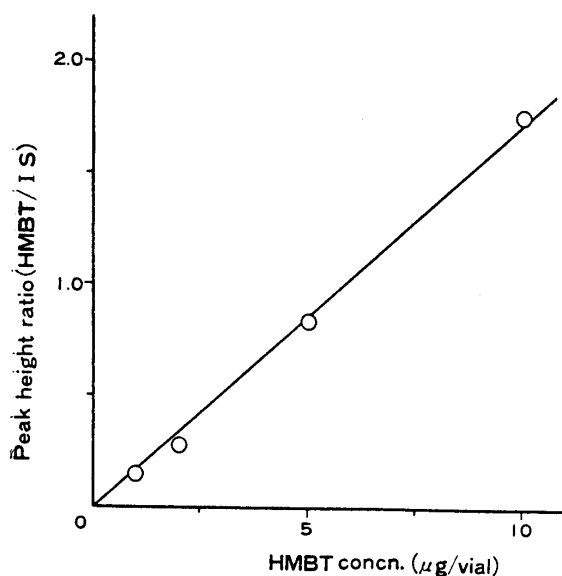


Fig. 3. Calibration Curve for 2-(2-Hydroxyethylmercapto) benzothiazole by Gas Chromatography

Table 2. Amount of 2-(2-Hydroxyethylmercapto) benzothiazole Leached in 5 ml of Water in 10 ml Syringes Obtained from 3 Makers during 5 min

Maker	HMBT (μg/5ml) ^{a)}
A	N.D. ^{b)}
B	3.8
C	9.0

a) The value is the mean of 3 experiments

b) Not detectable

されてきたが、A社からは検出されなかった。

3. EO 滅菌による HMBT 生成の確認

MBT 標準品を EO 滅菌 (55°C, 2 気圧, 3 時間) 処理した場合のマススペクトルを Fig. 5 に示す。マス

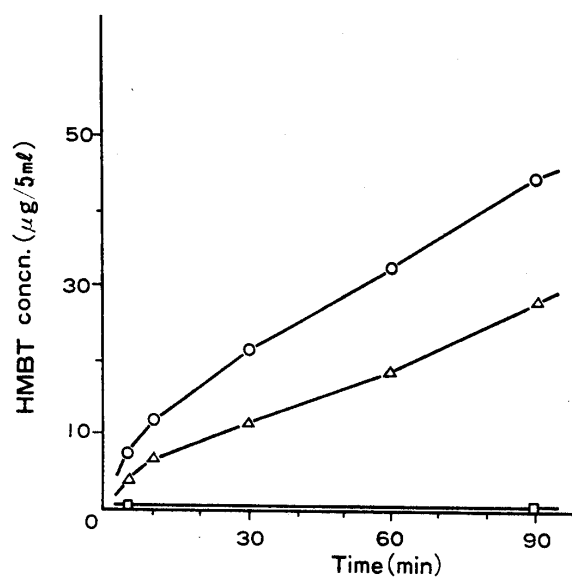


Fig. 4. Time Course of 2-(2-Hydroxyethylmercapto) benzothiazole Concentration in Disposable Plastic Syringes
○ Maker C, △ Maker B,
□ Maker A

ペクトルは HMBT 標準品のものに一致した。

考 察

今回の実験では、B、Cの2社より得た注射筒内に HMBT が検出された (Fig. 1, 2 および Table 2)。またその溶出量はメーカー間で相当差のあることがわかった。厚生省の定めている「ディスポーザブル注射筒基準」(昭和45年12月28日厚生省告示第442号)によると、70°Cで30分加温したものを試料として、溶出有機物総量を過マンガン酸カリウムの消費量により測定し、許容量を定めているが、まだ HMBT に関して基準は存在していない。

現在、ディスポーザブル注射筒は本来の目的である短

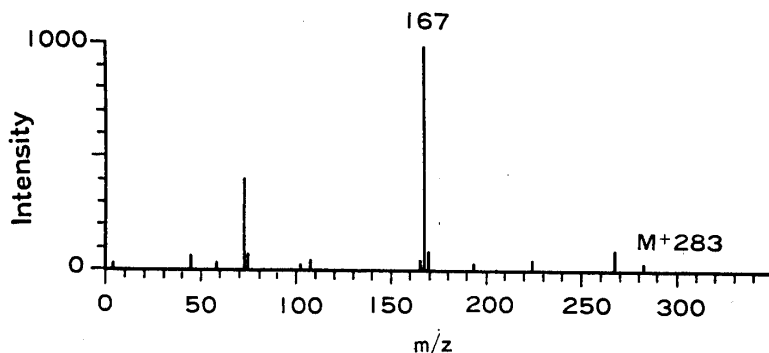


Fig. 5. Mass Spectrum of a Reaction Product Produced from 2-Mercaptobenzothiazole during Sterilization with Ethylene Oxide Gas

時間の注射, 採血以外に使用されることも多い。たとえば, ICU, CCU, 小児病棟などかなり精密な投与量の管理が必要な所では, ピストン・シリンダー方式の自動輸液装置にディスポーザブル注射筒がセットされ, 数時間にわたり使用される。このような場合には, HMBT の溶出量が経時的に増加すること (Fig. 4) も留意すべきである。1983年6月 FDA が HMBT の発癌性を問題として, MBT の使用禁止提案を発表³⁾したことを考えると, HMBT の溶出量が微量であっても, 注射筒の使用が長時間におよぶ場合には, 溶出量が増加し, 生体に対し影響する可能性を否定できず, 今後, HMBT の毒性と医療器具内 HMBT の許容量について検討されるべき

である。

引用文献

- 1) M.C. Petersen, J. Vine, J.J. Ashley, and R. L. Nation: *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1139 (1981).
- 2) K.L. Garver, S.L. Marchese, E.G. Boas: *N. Engl. J. Med.*, **295**, 286 (1976); S.G. Purvis-Smith, M.A. Jones, W. Wertelecki: *Lancet*, **i**, 933 (1978); R.T. Howell, A. McDermott, N.M. Gregson: *Lancet*, **i**, 1099 (1983); J.V. Burles, M.P. Huxley, T.S. Kennedy: *Lancet*, **i**, 1336 (1983).
- 3) *The Gold Sheet.*, **17** (1983).