



塞栓療法用懸濁液作成におけるプラスチック製三方活栓のリピオドールに対する耐久性の検討

工藤, 剛史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-03-22

(Date of Publication)

2013-05-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2753

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002753>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



塞栓療法用懸濁液作成におけるプラスチック製三方活栓の リピオドールに対する耐久性の検討

工藤 剛史^{a)}, 門澤 秀一^{b)}, 杉村 和朗^{a)}

神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野^{a)}
兵庫県立成人病センター 放射線科^{b)}

連絡先：〒670-8520 姫路市本町68
国立姫路病院 放射線科 工藤 剛史
国立姫路病院(平成16年4月1日より姫路医療センターに変更)
TEL 0792-25-3211
FAX 0792-25-2157
e-mail : rad_kudo@hmj-net.hosp.go.jp

(平成16年1月30日受付)

【要約】

【目的】肝動脈塞栓術に使用する懸濁液の作成の際、われわれは、プラスチック製三方活栓に2本の注射器を連結し、シリンジの押出を交互に繰り返してリピオドールと抗癌剤の薬剤を混和していたが、三方活栓から液漏れを起こす場合が少なからず経験された。三方活栓に亀裂が生じており、リピオドールが三方活栓を侵蝕した可能性が高いと考えられた。この研究において、われわれは、プラスチック製三方活栓のリピオドールに対する耐久性を検討した。【方法】4種類の三方活栓（ポリカーボネート製、ポリプロピレン製、ポリアミド製、ポリスルホン製）を評価の対象とした。はじめに、6時間これら4種類の活栓をリピオドールに浸漬させ、損傷の有無を調べた。次に、実際の使用状況にてこれらの活栓をポンピングに使用し、損傷の有無を調べた。【結果】両者の実験はともに、ポリカーボネート製三方活栓だけに亀裂が生じ、ポリプロピレン製、ポリアミド製、およびポリスルホン製三方活栓には亀裂は検出されなかった。【結論】リピオドールはポリカーボネート製三方活栓を浸食し、ポンピング操作で亀裂と液漏れを引き起こした。ポリプロピレン製、ポリアミド製、およびポリスルホン製三方活栓はリピオドールに対して耐性を有し、塞栓術に使用する懸濁液の作成に適している。

【緒言】

今日、肝細胞癌には経皮的局所療法、外科的切除、肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial chemo-embolization, 以後 TAE) などの治療が広く行われている。TAEは適応に際して腫瘍の数や部位などに制約が少なく、手術や経皮的局所療法が実施できない進行した症例に対しても行うことが可能で、手技も比較的簡便かつ低侵襲で合併症が少ないなどの利点があることから現在でも肝細胞癌に対する重要な治療法として位置づけられている。TAEでは腫瘍の栄養動脈に選択的にカテーテルを挿入し、リピオドール（リピオドールウルトラフルイド、日本シェーリング）と抗癌剤を混和した懸濁液を血管内に注入する方法が広く行われている。われわれは、懸濁液の作成に市販のプラスチック製三方活栓に2本の注射器を連結し、シリンジの押出を交互に繰り返して薬剤を混和する、いわゆるポンピング法を行ってきた。ポンピング法は簡便かつ良好に混和が可能な方法であるが、押出作業中に三方活栓に亀裂が生じて液漏れを起こす場合が少なからず経験された。リピオドールが三方活栓の素材を浸食して亀裂を発生させた可能性が高いと考えられたが、リピオドールとプラスチックとの関係についての報告はこれまでなされていないことから、今回われわれは市販されている各種プラスチック製三方活栓のリピオドールに対する耐久性を調べ、ポンピングに使用するシリンジコネクターとして至適な材料を探究すべく検討を行った。

キーワード：リピオドール、肝動脈塞栓術、ポンピング法、プラスチック製三方活栓

【方 法】

評価の対象としたプラスチック製三方活栓は、ポリカーボネート製三方活栓（テルフュージョン三方活栓 TS-TR2K, テルモ）、ポリプロピレン製三方活栓（テルフュージョン三方活栓 TS-TR2A, テルモ）、ポリアミド製三方活栓（PLASTIC-3 WAY STOPCOCK PTWA-2 FLL-MLL-R, COOK）、ポリスルホン製三方活栓（サフティキット SC-4PSN-H, 川澄化学工業）の4種類である。

三方活栓の材料別のリピオドールに対する耐久性を確認するために、浸漬試験とポンピング試験を行い、クレーズおよびクラックの発生の有無を確認した。今回の実験では、肉眼的に観察できるが液漏れが生じない程度のプラスチック材料の損傷をクレーズ、肉眼的にひびが確認でき、液漏れが生じるような損傷はクラックと定義した。

実験 1：浸漬試験

4種類の三方活栓をそれぞれ5個用意し、常温下でリピオドールに浸し、開始0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6時間後に目視でクレーズの有無を評価した。途中でリピオドールの攪拌、加温は行わなかった。目視は2人（TK, SM）で行い判定は合議の上決定した。6時間の浸漬終了後、各々の三方活栓を実体顕微鏡（SZX-9, オリパス）で観察し、クレーズ発生の有無や状況を詳細に検討した。さらに各三方活栓にインフレーションデバイス（アンコール 26, ボストン・サイエンティフィック・ジャパン）を接続し、三方活栓を水没させ1, 013, 250N/m²（10気圧）をかけ、エアリーク発生の有無を確認した。エアリークが認められた場合にクラックありと判定した。

実験 2：ポンピング試験

常温下で4種類の三方活栓をそれぞれ5個用意し、個々の三方活栓に2本のガラス製注射器（先端ロック機構付き注射器 10mL, トップ）を直交するように接続し、シリンジ内にリピオドール 5ml をいれてポンピングを行った。1人の実験者が、20秒で20回のポンピングをできるようにあらかじめ十分に練習をしておいた。20回のポンピング後、40秒間で2本のシリンジを外し、三方活栓のクレーズの有無を目視にて確認し、再度2本のシリンジを接合した。1個の三方活栓に対してこの60秒の一連の作業を計5回行い、1回ごとに実験1と同様にクレーズの有無を目視にて観察し、二人の合議で判定した。またポンピング作業中にあきらかな液漏れが確認された場合は、クラックあ

り、と判定した。ポンピング100回終了後の三方活栓に対しては、実験1と同様、実体顕微鏡による観察の後、エアリークの有無を確かめた。エアリークの認められた場合はクラックあり、と判定した。

【結果】

実験1の浸漬試験では、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリスルホン製の三方活栓には、クレーズ、クラックの発生は認めなかった。一方、ポリカーボネート製三方活栓では6時間後に5個中3個にクレーズの発生を認め、うち1個は、クラックまで至っていた。

実験2のポンピング試験では、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリスルホン製の三方活栓に対しては、クレーズ、クラックの発生は認めなかった。ポリカーボネート製三方活栓には、ポンピング20回、40回ではクレーズの発生を認めなかったが、60回目で1個、80回で2個、100回で3個の三方活栓にクレーズの発生を認め、うち1個はクラックまで至っていた。

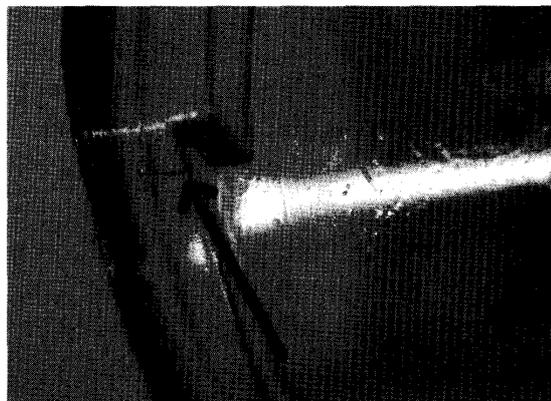


図1 Acrease(arrow) is observed in a three-way stopcock made of polycarbonate.

表1：Numbers of three-way stopcocks developing creases or air leak on soaking examination

Type of material	Length of soaking (hour)						air leak
	0.5	1	1.5	2	4	6	
polycarbonate	0	0	0	0	0	3 (60)	1 (20)
polypropylene	0	0	0	0	0	0	0
polyamide	0	0	0	0	0	0	0
polysulfon	0	0	0	0	0	0	0

Note. Numbers in parenthesis are percentages



図2 A crack (arrow) is observed in a three-way stopcock made of polycarbonate.

表2 : Numbers of three-way stopcocks developing creases or air leak on pumping examination

Type of material	Number of strokes in pumping procedure					air leak
	20	40	60	80	100	
polycarbonate	0	0	1(20)	2(40)	3(60)	1(20)
polypropylene	0	0	0	0	0	0
polyamide	0	0	0	0	0	0
polysulfon	0	0	0	0	0	0

Note. Numbers in parenthesis are percentages

【考 察】

今日のTAEではリピオドールと抗癌剤を混合し注入後ゼラチンスポンジ細片で塞栓する方法が広く行われている。抗癌剤を浸したゼラチンスポンジ細片のみで塞栓する方法も行われたが、リピオドールを併用した方が抗腫瘍効果および生存率がともに良好であったとする報告が多い^{1~3)}。その理由として、リピオドールは肝動脈-門脈吻合を介して周辺の門脈末梢枝に流入し門脈側からも血流遮断効果があること、主腫瘍に対してのみでなく娘結節にも抗腫瘍効果があること、停滞による抗癌剤の徐放効果が挙げられている。抗癌剤の徐放効果を高めるためには、リピオドールと抗癌剤溶液を混和して均一な懸濁液を作成する事が重要と考えられており、作成には多くの施設でポンピング法と呼ばれる方法が採られている⁴⁾。Ohishiらは当初特別な器具を使用しリピオドールと抗癌剤溶液を混和していたが、現在はリピオドールと抗癌剤を入れた2本の注射器を三方活栓に連結し、注入の直前に注射器間で往復ピストン運動を繰り返して、両薬剤を混和する方法を行っている。林は本邦のTAEのエキスパー

トとして5人の医師が実際に行っているTAE手技を紹介しているが、5人全員の施設でポンピング法が行われていた⁵⁾。

ポンピング作業中に三方活栓に亀裂が生じ、懸濁液の漏出を経験した放射線科医は少なくないと思われる。われわれの渉猟しえたかぎりリピオドールとプラスチック製三方活栓との関係を取り上げた報告はこれまでなされていなかった。最近、厚生労働省から三方活栓等に関する自主点検の通達があり^{6, 7)}、この中で、脂肪乳剤などの油性成分を含む医薬品とポリカーボネート製三方活栓の併用使用により三方活栓の破損する可能性がある事が述べられている。われわれはこの通達を踏まえて、リピオドールに対するプラスチック製三方活栓の耐久性を調べる目的で本実験を試みた。

プラスチックの化学的劣化の基本になるのは、環境剤（ガスまたは蒸気、および液体の状態がある）のプラスチック本体中への浸入である。この浸入の機序は浸入する環境剤の状態およびプラスチックの組織・構造によって異なり多様であるが、環境剤の浸入の機序を知る事がプラスチックの薬品耐性を知るうえで重要である⁸⁾。プラスチックが薬品に対して耐性を欠き浸食を受けた場合、外観の変化として亀裂、膨潤、剝離、脱色、白化現象、気泡などが生じる⁸⁾。

実験1の浸漬試験では、リピオドールに対してポリカーボネート製三方活栓だけにクレーズ及びクラックの発生が認められた。ポリカーボネートは剛性が高く透明性に優れるため、コネクターなどに多く利用されている。ポリカーボネートは酸には強い反面、アルカリやアミン、芳香族炭化水素、ケトン、エステルなどには弱く、これらの薬剤に直接接触する環境ではクレーズやクラックが発生する場合がある。ヨード化ケン油脂肪酸エステルであるリピオドールは芳香族炭化水素に相当すると考えられる。有機物質どうしの反応を考える場合、極性物質であるか、非極性物質であるかが重要となる。溶媒と溶質がともに極性物質である場合や非極性物質である場合には溶質は溶媒に溶解しやすくなることが知られている⁸⁾。ポリカーボネートもリピオドールも非極性物質であるため、リピオドールが一種の有機溶媒として働き、三方活栓のポリカーボネート部分を浸食、劣化させ、クラックが発生したと考えられた。一方、ポリプロピレンは、極性分子のため、非極性溶媒であるリピオドールに対して溶解せず、リピオドールに対して耐性を持つと考えられた。

実験2のポリピング試験では、実際の臨床での使用状況に近づけるために、シリンジの嵌合とシリンジのポンピング運動という外的応力を三方活栓に加えた。実験2ではポリカーボネート製三方活栓のみにクレー

ズ及びクラックが発生し、ポンピング回数が多くなるほどクレーズの発生する個数が増加した。外的応力の付加により三方活栓の耐久性が低下し損傷が生じやすくなる事が示唆される。実験1の結果より接触のみではポリカーボネートも4時間までリピオドールに対して耐久性を示すと考えられるが、懸濁液の作成ではシリンジの嵌合とポンピング運動という外的応力が付加されることになるので、ポリカーボネート製三方活栓ではクラック発生の危険性が高くなると考えられる。

加えてポリカーボネート製三方活栓とリピオドールが接触している間にポリカーボネートの成分がリピオドールに溶出している可能性が懸念される。ポリカーボネートの原料のひとつであるビスフェノールAは、内分泌攪乱作用が指摘されている、いわゆる環境ホルモンのひとつであるが⁹⁾、ポリカーボネート製の食器¹⁰⁾や哺乳瓶¹¹⁾から溶出していることが報告されている。さらに歯科材料¹²⁾や血液透析器¹³⁾などの医療機器からもビスフェノールAが溶出しているとの報告がある。本検討では、ビスフェノールAなどポリカーボネート成分のリピオドール内への溶出の有無および溶出量についての検証は行っていないが、成分が溶出している可能性は必ずしも低くないと思われる。現時点ではポリカーボネートの安全性が確立されているとは言い難く、懸濁液の作成におけるポリカーボネート製三方活栓の使用は避けるべきと考えられる。

今回の実験では、懸濁液のもう一方の成分である抗癌剤に関する検討を行っておらず、不足の感否めない。われわれの結果や先の厚生省の通達^{6, 7)}から、少なくとも油性成分を含む抗癌剤をポリカーボネート製三方活栓で混和する場合には注意が必要と思われる。例えばパクリタキセル(タキソール注, ブリストル・マイヤーズスクイブ)やエノシタビン(注射用サンラビン, 旭化成)ではポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が、エトポシド(ペプシド注, ブリストル・マイヤーズスクイブ)ではポリソルベート80が可溶化剤として使用されており、これらの可溶化剤からポリ塩化ビニルの可塑剤として使用されるDEHP(Di-2-ethylhexyl phthalate)が、溶出する危険性が指摘されている¹⁴⁾。これらの薬剤がTAEに使用される機会はありませんと思われるが、今後検討が必要になってくるかもしれない。

【結論】

ポリカーボネート製三方活栓はリピオドールに対する耐久性が低く、長時間の接触やポンピングでクラックが生じた。ポリプロピレン, ポリアミド, ポリスル

フォン製の三方活栓はリピオドールに対する耐久性が高く、ポンピングの際のシリンジコネクターとして安全に使用できると考えられた。

謝 辞

項を終えるにあたり、ご協力頂いたクリニカルサブライ株式会社研究開発部 竹内 靖氏, 廣田 之生氏, 日本シェーリング株式会社診断薬企画部 秋田 誠氏, 同診断薬研究チーム 韓 慶軍氏に対し深謝いたします。

なお、本論文の内容の一部は、第30回日本血管造影・IVR学会総会において発表した。

文献

- 1) 西村幸洋, 内田日出夫, 郭啓勇: 肝細胞癌1075例に対する肝動脈塞栓術—特に異積生存率と3年以上生存9例からみた抗癌剤混入リピオドール併用の評価—日癌治 26 : 2279-2289, 1991
- 2) 大石元, 内田日出夫, 大上庄一: 肝細胞癌に対する抗癌剤混入 Lipiodol 併用 TAE による診断と塞栓効果—肝切除例からみた検討—肝臓 27:28-35, 1986
- 3) Ohishi, H., Yoshimura, H., Uchida, H.: Transcatheter arterial embolization using iodized oil (Lipiodol) mixed with an anticancer drug for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 23 (Suppl): 33-36, 1989
- 4) Ohishi, H., Uchida, H., Yoshimura, H.: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. Radiology 154:25-29, 1985
- 5) 林 信成: 本音で語る IVR の実際—あのエキスパートたちはこうしている—第3回, 画像診断 21 : 1258-1265, 2001
- 6) 三方活栓等に関する自主点検について, 医薬安発第1101002号(平成14年11月1日)
- 7) 医薬品とポリカーボネート製の医療用具の併用に関する自主点検について, 医薬安発第0526001号(平成15年5月26日)
- 8) 奥田 聰: プラスチックの耐食性とその試験・評価・日刊工業新聞社, 東京, 1996, P7-26
- 9) 厚生省生活衛生局食品化学課: 内分泌かく乱化学物質問題の現状と今後の取り組み, 厚健出版, 東京, 1998
- 10) 河村葉子, 小谷野有希, 武田由比子: ポリカーボ

- ネイト製品からのビスフェノールAの溶出, 食衛誌
39 : 206-212, 1998
- 11) 松井久仁子: ポリカーボネイト製食品用容器のビスフェノールA試験結果について 福岡市保環研報
23 : 191-194, 1998
- 12) Olea, N.: Estrogenicity of resin? based composites and sealants used in dentistry. Environ Health Perspect 104 : 298-305, 1996
- 13) 山崎浩子, 長宅芳男, 佐藤稔: ハイパフォーマンスメンブレン'00 膜の性能評価 (in vitro) - 各種透析器からのビスフェノールAの溶出に関する検討-, 腎と透析 49 : 28-32, 2000
- 14) 中澤裕之, 牧野恒久, 岩崎克彦: 医療用ディスクボ製品における内分泌かく乱化学物質の動態に関する研究, 平成 12 年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書

Evaluation of durability of three-way stopcocks to Lipiodol in making an emulsion for transcatheter arterial chemo-embolization

Takefumi Kudo^{a)}, Shuichi Monzawa^{b)}, Kazuro Sugimura^{a)}

Department of Radiology, Kobe University Graduate School of Medicine^{a)}

Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults^{b)}

【Abstract】

【Objective】 When we repeated pumping a mixture of Lipiodol and anticancer drugs between two syringes connected by a plastic material-made three-way stopcock to make an emulsion for transcatheter arterial chemo-embolization, we occasionally underwent leaks from the stopcock. A crack was found in the stopcock and it seemingly resulted from damages to the stopcock by Lipiodol. In this study, we examined the durability of three-way stopcocks to Lipiodol. 【Method】 Three-way stopcocks made of four kinds of plastic material, polycarbonate, polypropylene, polyamide and polysulfone, were examined. First, we soaked these four kinds of stopcocks in Lipiodol for six hours and examined the emergence of damage. Next, we carried out pumping with the use of these stopcocks in a practical manner and examined the emergence of damage. 【Results】 In soaking and pumping, a crack occurred only in three-way stopcocks made of polycarbonate, while no cracks were detected in other three-way stopcocks made of polypropylene, polyamide and polysulfone. 【Conclusion】 Lipiodol damaged three-way stopcocks made of polycarbonate and caused a crack and leak in pumping procedure. Three-way stopcocks made of polypropylene, polyamide and polysulfone were durable to Lipiodol and were recommended for use in making an emulsion for chemo-embolization.