日消外会誌　23（4）：857～860，1990年

コレステロール胆石溶解剤 methyl tert-butyl ether の結石溶解作用に及ぼす fluorocarbon の効果に関する研究

弘前大学医学部第2外科　*青森市民病院外科　**国立弘前病院外科
井上　茂章　遠藤　正章　志田　正一　仲地広美智
佐々木睦男　小野　慶一　西沢　諒一*　土田　博**

コレステロール系直接胆石溶解剤として迅速効果を期待できる methyl tert-butyl ether（MTBE）は胆汁と混和しないため（比重0.747），結石との接触や溶解効果が不十分となりがちである．増量すれば，胆道からさらに腸管内へ流出し，嘔気，嘔吐，呼吸困難，嗜眠，十二指腸炎などをひきおこすため，十分な量を使用できることは少ない．そこで，代用血液として開発されたフロロカーボン(F1)を，胆汁との置換，およびMTBEと結石との接触面積増加をめざす溶媒として導入した．F1はMTBEと完全に混和し，その混液（MTBE/F1＝0.5ml/1.5ml）は，in vitroで137mgの混合石重量を3時間で91mg（66.4%）へと減少せしめた．一方，2mlのMTBEでは胆汁が1ml存在すると，403mgの混合石を3時間で327mg（81.1%）へと溶解せしめただけであった．F1はMTBEにとってvolume expanderとなり，結石との接触性を高めるものと考えられる．

Key words: directly cholelitholytic agent, methyl tert-butyl ether, fluorocarbon, solvent mixture, stone-solvent contact

はじめに

最近，コレステロール系胆石溶解剤として迅速な効果を期待できる methyl tert-butyl ether（MTBE）の臨床応用が提唱され[1]，本邦でもわれわれがその治療効果について報告をした[2]．すなわち外瘻を利用して約2mlを注入し結石溶解をはかるが，MTBEは胆汁に不溶であり，かつ2mlでは薬剤作用の場（たとえば胆嚢内）へ十分行きわたらず，かならずしもその効果が期待できない．腹痛，嘔気など副作用も少なからずみられ，溶解に十分な量を利用できるとは限らない．そこで少量で溶解の場を満たし，胆汁と混和させ，さらに副作用を減少するため，低毒性溶媒 fluorocarbon（CCl_2F-$CClF_2$）[3]の導入を試み，in vitroで若干の知見を得たのでここに報告する．

材料および方法

1．材料

直接胆石溶解剤としてMTBE（東京化成K.K.），溶媒にはフロロカーボン（日進化成K.K.）を用いた．胆管ドレナージ施行中の患者から胆汁を採取，凍結保存し，必要に応じて解凍して混和材料とした．また手術で摘出した胆嚢結石（濃褐色混合石）をその溶解対象とした．

2．方法

1）MTBE，フロロカーボン溶液の胆汁混和性

MTBE 2mlを胆汁2mlに加え軽く振とう後，それらの混和性を肉眼的に観察した．また，MTBE 1mlにフロロカーボン1mlを加え胆汁2mlとの混和性を同様に検討した．ついで胆汁を1mlに減じ，MTBE 1ml，フロロカーボン1mlとの混和性を同じく検討した．

2）MTBE，フロロカーボン，胆汁混和液の胆石溶解効果

a）MTBE単独による胆石溶解

ガラス製小標本瓶（スクリュー管瓶；LABORAN®, iuchi）3個にあらかじめ乾燥重量を測定した未処置混合石を1つずつ入れた．1個にMTBE 2mlを加え，30分間に1度静かに用手振動を与えた．

1時間後，結石をとりだし，自然乾燥させその重量を再び測定した．他の2個の標本瓶についても同様実験をそれぞれ3時間，6時間行った．また別の標本瓶に同じ患者からの混合石を一つ入れMTBE 2mlを作用させ，1時間後にいったん乾燥重量を秤量した後に，

＜1989年12月13日受理＞別刷請求先：井上　茂章
〒036　弘前市在府町5　弘前大学医学部第2外科

再度MTBEを2時間作用させ(以下経時的と称す)その乾燥重量を3時間後の測定値とした．さらにMTBEを3時間作用させ6時間後の値とし前述の別々の結石について得られた重量減少と比較した．

b) MTBEとフロロカーボン混和液による胆石溶解

MTBE 1mlとフロロカーボン1mlを混和し，混合石溶解効果を経時的に検討した．乾燥重量測定は3時間後および6時間後に行った．

またMTBE 0.5mlにフロロカーボン1.5mlを混和して結石に作用させ，同じく経時的に3，6，9時間後の乾燥重量を求めた．

c) MTBE，フロロカーボンおよび胆汁混和液による胆石溶解

標本瓶中の胆汁層が多い場合には，結石の大部分はこの層に留まる．たとえばMTBE 1mlに胆汁を3ml加えた場合，混合石(170mg)の大部分は下層の胆汁層中に位置する．3時間，6時間，12時間後で乾燥重量はそれぞれ158mg(92.9%)，157mg(92.3%)，148mg(87.0%)であり，上層のMTBEにわずかに接する結石の一部が溶解するだけである．そこで溶解液層への接触度をあげるため胆汁量は1mlとした．まず胆汁1mlにMTBE 2mlを加え，混合石に対する作用を3時間ごとに12時間まで経時的に検討した．

つぎに胆汁1mlにMTBE 1ml，フロロカーボン1mlを加えた場合，また胆汁1mlに対しMTBE 0.5ml，フロロカーボン1.5mlを加えた場合についても同じく乾燥重量を求めた．

結　果

1) MTBE，フロロカーボン溶液と胆汁の混和性

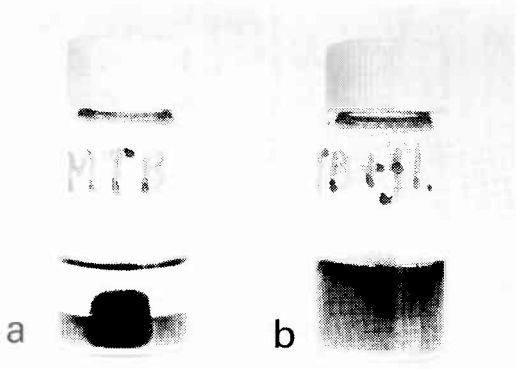
MTBE 2mlと胆汁2mlは全く混和せず，胆汁層の上に透明なMTBEの層を形成し，両者の境界は明瞭であった．一方，MTBE 1mlとフロロカーボン1mlは混和し境界層を生じなかった．また，この混和液2mlに胆汁2mlを加え軽く振とうしたところ，両者はいったん混和したのち，上層として胆汁層が形成されたが，下層(MTBE+フロロカーボン層)との境界は不明瞭であった．すなわち溶解液層から胆汁層への移行が徐々であり，境界部では両者の混和状態がみられた．

胆汁量を1mlと減じた場合も，同様の混和状態であった(**Fig. 1**)．

2) MTBE，フロロカーボン，胆汁混和液の胆石溶解効果

a) MTBE単独による胆石溶解

Fig. 1　Solubility of MTBE or MTBE/fluorocarbon mixture in the bile; just after mixing
a) MTBE 2ml+bile 1ml+a mixed stone
b) MTBE 1ml+fluorocarbon 1ml+bile 1ml+a mixed stone



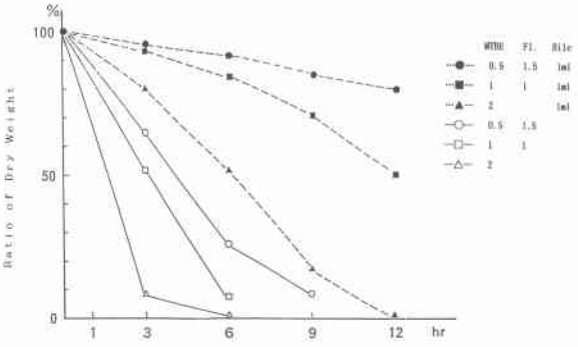
混合石(207mg)はMTBE浸漬1時間後乾燥重量14mg(重量比6.7%)へと減少した．また333mgの結石は3時間後16mg(4.8%)，さらに335mgの結石は6時間後6mg(1.8%)へと減量した．一方，253mgの混合石について1時間乾燥重量を測定し，再度MTBE 2mlを2時間作用させ3時間値とし，さらにMTBEを3時間作用させ6時間値を求めたところ，それぞれ35mg(14.0%)，24mg(9.4%)，2mg(0.8%)となった．3時間後，6時間後の乾燥重量でみる限り，別々の結石で作用時間をパラメータとした場合と，1個の結石で経時的に溶解，重量測定，再溶解を繰り返した場合との重量変化に大きな差異はみられなかった．すなわちMTBE単独の効果は迅速かつ強力で，結石への作用途中での休止，乾燥操作の有無にかかわらず，全作用時間の総計数時間で混合石をほとんど小粒状残存核(nidus)のみ，または粉状とした．

以上をふまえて以後の結石溶解実験はすべて経時的に行った．

b) MTBEとフロロカーボン混和液による胆石溶解

MTBE 1mlとフロロカーボン1mlの混和液を混合石(223mg)へ経時的に作用させたところ，乾燥重量は3時間で117mg(52.8%)，6時間後で18mg(8.1%)と減少し，その大きさは半米粒状以下となり，軽い圧迫で容易に粉状となった．また，MTBE 0.5mlにフロロカーボン1.5mlを混和し結石(137mg)へ経時的に作用させたところ，3，6，9時間後の乾燥重量はそれぞれ91mg(66.4%)，36mg(26.2%)，13mg(9.5%)

Fig. 2 Efficacy of dissolution for mixed stones by MTBE or its mixture with flurocarbon and/or bile. Fl. means fluorocarbon
All curves are successive courses of dissolution of a single stone.



であり，前項におけると同様，軽い圧迫で容易に破壊した．

c）MTBE，フロロカーボンおよび胆汁混和液による胆石溶解

MTBE 2ml と胆汁1ml の混液は上層に MTBE 層，下層に胆汁層を形成したが，作用させた混合石（403 mg）は大きく，その大部分が MTBE 層にもわたるため上部から溶解が始まり，3時間ごとの経時的重量は3，6，9時間でそれぞれ327mg（81.1%），213mg（52.8%），61mg（18.6%）となり，12時間後にはほとんど粉状となった．

また MTBE 1ml，フロロカーボン1ml および胆汁1 ml の混液の場合には胆汁層は上部に生じ，365mg の混合石は下層（溶解液層）から胆汁層にかけて位置し，その経時的重量変化は，3，6，9，12時間でおのおの348mg(95.3%)，316mg(86.5%)，258mg(74.1%)，192mg（52.6%）であった．

さらに MTBE 0.5ml，フロロカーボン1.5ml，胆汁1ml 混液の場合にも胆汁層は上層を形成し，溶解液層から胆汁層にある305mg の混合石の経時的重量変化は，3，6，9，12時間で，それぞれ293mg(96.0%)，286mg（93.7%），266mg（87.2%），255mg（83.6%）であった（**Fig. 2**）．

考　察

迅速効果を有するコレステロール系胆石直接溶解剤 MTBE への期待は大きい．しかしその副作用には看過できないものがあり，腹部異和感，腹痛，嘔気，嘔吐，眠気，十二指腸炎，溶血性貧血などの報告があり[4]，さらにわれわれの経験では臭気，腸蠕動亢進，便意，ふるえ，冷感，血圧低下，肩痛（瘻孔形成不全時）などをみている．そのため造影剤の総胆管，十二指腸流出をみない胆嚢容量を予め求め，MTBE 注入量をそれ以下に留めるようにし，また体位を工夫している．しかし本剤は胆汁に不溶で，かつ低比重であり，いかに少量投与であっても総胆管，十二指腸へ移行しうるので，現状では副作用発現量を勘案して1回注入量を2ml 前後としている．副作用には補液とステロイドで対処しているが，可及的に副作用は軽減すべきであり，胆嚢圧監視下低流量灌流法[5]，一方を減圧，排液路とする複数経路法[6]が提唱されている．また薬剤作用域を closed chamber[2]とするため，MTBE に侵されない材質によるバルーン閉塞法の開発も有意義である．

一方，胆汁に不溶なことから，胆汁中の結石には作用し難く，したがって本剤のエマルジョン化も検討されている．われわれのめざす低出力超音波持続照射併用法も本剤のエマルジョン化を促す可能性を有している[7]．

しかるに MTBE と胆汁の双方に可溶性の，低毒性溶媒を導入できれば，MTBE の volume expander となり結石への作用面積を増やすことが可能であり，この方向の研究も今後必要であろう．

ただし臨床の実際では，胆汁を吸引排除してから溶解剤を注入することがほとんどであり，胆汁への溶解性に完全さを求められることは少ない．むしろ，2ml の MTBE では胆嚢容積を満たすことができず(造影剤の総胆管流出は10ml 前後でみられる)，結石のすべてに作用させ得ない．MTBE を増量すれば副作用が大となる．そこで容量増加を目的とする溶媒が望まれ，その条件は，MTBE 可溶性で，MTBE の効果をあまり損なわず，胆石表面の胆汁成分洗浄効果があり，安全，安価であることといえよう．

これらの条件を考慮し，人工血液として開発された経緯をもつフロロカーボン導入を試みた[3]．フロロカーボンは溶媒性および洗浄作用に優れ，低毒性，非引化性，絶縁性，脂質溶解性，表面浸透性，表面張力減少効果等を有しており，教室では virus，膜抗原，特に胆盤・癌関連抗原抽出に利用してきた[8]．

本実験における，MTBE は幾つかの報告に見られるように[1]，コレステロール系胆石（混合石）に対し迅速な溶解効果を示した．また胆汁と置換することを想定し，フロロカーボンを MTBE に加えたところ，両者は完全に混じ，かつその混合液は MTBE（0.5ml)/フロロカーボン(1.5ml)＝1/3の比においても，混合石重量

を3時間で137mgから91mg（66.4%）へと減少させた．その溶解能はMTBE 2ml単独による253mgから24mg（9.4%）への変化には及ばなかったが，MTBE 2mlと胆汁1mlの混液（両者は混合しない）の溶解能403mgから327mg（81.1%），を上回った．

また吸引後の胆汁残存を想定して，MTBE 0.5ml，フロロカーボン1.5mlの計2mlに胆汁1mlを加えた場合でも，混合石溶解能はみとめられた．

溶解能の低下は注入回数と時間とで補えることを考慮すると，フロロカーボンはMTBEをはじめとする直接胆石溶解剤への有用な溶媒となる可能性を有し，またラテックスバルーンがMTBEに容易に融けるために[9]，滞っていたバルーン閉塞法開発への手がかりともなりえよう．

文　献

1) Allen MJ, Borody TJ, Bugliosi TF et al: Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether, preliminary observations. N Engl J Med 312：217—220, 1985
2) 井上茂章，遠藤正章，志田正一ほか：Methyl tert-Butyl Etherによる胆石溶解に関する研究．日消外会誌　22：890, 1989
3) Oh-uti K, Nishikawa T, Konn M et al: Immunoiological and biochemical investigations on the fluorocarbon-treated antigens obtained from placenta and from cancer tissues. Tohoku J Exp Med 122：69—79, 1977
4) Henry AP, David WM, Thomas RG: Agents for gallstone dissoulution. Am J Surg 153：233—246, 1987
5) Zakko SF, Hofmann AF: Microprocessor assisted solvent transfer system for infusion of Methyl tert-Butyl Ether (MTBE) or other gallstone solvents into the gallbladder. Gastroenterology 92：1794, 1987
6) Inoue S, Endoh M, Itoh T et al: Electrohydraulic lithotripsy for hepatolithiasis using double PTCS (percutaneous transhepatic cholangioscopy) routes. Hirosaki Med J 39：369—373, 1987
7) 井上茂章，遠藤正章，山中祐治ほか：溶解剤と低出力超音波持続照射による胆石破壊．日外会誌 89：2028, 1988
8) 大内清太，井上茂章：癌抗原の多元性について．消外　3：493—503, 1980
9) Thstle JL, May GL, Allen MJ: Dissolution of gallstones by Methyl tert-Butyl Ether. N Engl J Med 313：385—386, 1985

A Solvent Mixture of Methyl Tert-butyl ether with Fluorocarbon for Cholesterol Gallstone Dissolution

Shigeaki Inoue, Masaaki Endoh, Shoichi Shida, Hiromichi Nakachi, Mustuo Sasaki, Keiichi Ono, Ryoichi Nishizawa* and Hiroshi Tsuchida**

*The Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine, Aomori City Hospital

**National Hirosaki Hospital

Since methyl tert-butyl ether (MTBE), which has recently received a lot of interest as a directly cholelitholytic agent for its rapid effect, cannot dissolve in bile and floats on it (specific gravity, 0.747), stone-solvent contact which is the rate-limiting factor in gallstone dissolution is unexpectedly insufficient. If excessive amounts of MTBE escape from the biliary tract and are absorbed systemically, such local and systemic toxicities as vomiting, dyspnea, somnolence, duodenitis and so on are often produced. We used fluorocarbon, which was developed as an excellent substitute for red blood cells (oxygen carrier), to obtain a solvent mixture with MTBE, and found that MTBE dissolved completely in fluorocarbon. A mixed stone initially weighing 137 mg decreased in weight to 91 mg (66.4%) after 3 hr exposure to the solvent mixture of MTBE (0.5 ml) and fluorocarbon (1.5 ml), whereas another stone (initially 403 mg) weighed 327 mg (81.1%) after exposure to a mixture of MTBE (2 ml) and bile (1 ml). Fluorocarbon and MTBE, therefore, will be able to constitute a solvent mixture to fill in the space for gallstone dissolution (for example, gallbladder) safely for much greater stone-solvent contact.

Reprint requests: Shigeaki Inoue　The Seocnd Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine
5 Zaifu-cho, Hirosaki, 036 JAPAN