

輸液と総合ビタミン注射製剤の混合により TPN 投与セットにおける滴下速度の減少をもたらす原因の解明†¹

金沢久男*†², 高嶋宏悦†², 大久保 正†³
大館市立総合病院薬剤科†², 弘前大学医学部附属病院薬剤部†³

A Study of the Flow Reduction Mechanism in Several Brands of TPN Administration Using a TPN Solution Mixed with Total Vitamins for Injection†¹

Hisao Kanazawa*†², Kouetu Takashima†² and Tadashi Ohkubo†³

Department of Pharmacy, Odate Municipal Hospital†²

Department of Pharmacy, Hirosaki University Hospital†³

[Received October 31, 2001
Accepted November 17, 2002]

It is well known that controlling the infusion rate is necessary, when administering total parenteral nutrition (TPN). We recently observed a significant reduction in the flow rate caused by several brands of TPN administration using Hicaliq® RF (HRF) mixed with total vitamin injection. In the present study, we investigated the flow rate reduction mechanism between several bands of TPN. The flow rate decreased in cases of TPN solution mixed with some vitamins for injection which contained lipophilic vitamins. These vitamins contained polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate as a solubilizer of lipophilic vitamin. A reduction of the flow rate was observed in the TPN administration sets using an in-line filter which has a symmetric membrane structure, whereas the filter of the asymmetric membrane structure in the TPN administration set did not show a flow rate reduction. The lowest flow rate was observed in HRF, of all the TPN solutions used in the present study because 50% glucose in HRF showed a higher viscosity. There is possibility that an unstable flow rate was obtained in the case of a positioning failure of the TPN bag caused by the patient, when administering HRF mixed with polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate containing total vitamins for injection.

Keywords — in-line filter, infusion rate, total parenteral nutrition, polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, vitamins for injection

緒 言

Dudrick ら¹⁾により開発された高カロリー輸液栄養(以下, TPN と略す)療法は、経口での栄養摂取が困難な患者に対し必要不可欠な療法として定着している。TPN 療法施行時の微生物汚染や異物汚染に対するインラインフィルターの有用性は広く認識され²⁻⁴⁾、臨床的に常用

されている。一方、TPN 療法を行う際には、TPN 製剤中にビタミン B₁欠乏による代謝性アシドーシスをはじめとする代謝改善等のために総合ビタミン剤の添加が行われるが⁵⁻⁷⁾、先に木村ら⁸⁾は、輸液剤の点滴速度に与える影響を検討し、脂溶性ビタミン剤や脂肪乳剤の添加が TPN 製剤の流出容量の減少をきたすことを報告している。われわれは、TPN 基本液であるハイカリック®RF

†¹ 本論文の一部は第10回日本病院薬学会(京都市、2000年10月)で発表したものである。

†² 秋田県大館市豊町 3-1 ; 3-1, Yutaka-cho, Odate-shi, Akita, 017-8550 Japan

†³ 青森県弘前市本町53 ; 53, Hon-cho, Hirosaki-shi, Aomori, 036-8563 Japan

に総合ビタミン剤を添加したケースにおいて、輸液セット製品の違いにより輸液滴下速度の減少を観察した。今回、その原因に関して検討を行ったので報告する。

実験方法

I. 材料(表1～3)

輸液はハイカリック[®]RF(500mL／袋、テルモ(株)；以下、HRFと略す)を用いた。注射用蒸留水は注射用水(開栓型500mL、光製薬(株)；以下、蒸留水と略す)を用いた。蒸留水を充填する輸液パックは、高カロリー輸液用ハイカリック[®]IVHパック(HC-B1006A、テルモ(株)；以下、IVHパックと略す)を用いた。添加する混合ビタミン剤はM.V.I.-3注(5mL/V、エスエス製薬(株)；以下、MV3と略す)、ネオM.V.I.-9注(5mL/V、エスエス製薬(株)；以下、MV9と略す)、ネオラミン・マルチ[®]V(凍結乾燥製剤、日本化薬；以下、NMVと略す)、ビスコン[®]

注(5mL/A、山之内製薬(株)；以下、VCSと略す)、また、溶解補助剤は0.028%ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート(以下、T20と略す)、1.6%ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(以下、T80と略す)、T20とT80の混合液(0.028%T20、1.6%T80；以下、T20+T80と略す)はエスエス製薬(株)より提供を受けた。対称膜フィルターφ47(直径47mm、ポアサイズ0.2μm)は日本ポール(株)より提供を受けた。フィルターハウジングのPP(ポリプロピレン)製プラスチックフィルターホルダー(PP-47、アドバンテック東洋(株)；以下、フィルターホルダーと略す)およびフィルターホルダー使用時の回路(「上部回路；L筒組立品、ポリ塩化ビニルチューブ(1000mm)、ロックコネクター、下部回路；ロックコネクター、ポリ塩化ビニルチューブ(300mm)、ロックコネクターアダプター組立品」；以下、輸液回路と略す)はテルモ(株)より提供を受けた。輸液セッ

表1. 主な実験材料と略号

材 料		略 号
輸液	ハイカリックRF [®] 500mL/袋) 注射用蒸留水(500mL/本)	HRF 蒸留水
混合ビタミン剤	M.V.I.-3注(5mL/V) ネオM.V.I.-9注(5mL/V) ネオラミン・マルチ [®] V(乾燥凍結製剤：蒸留水5mLで溶解) ビスコン注 [®] (5mL/A)	MV3 MV9 NMV VCS
溶解補助剤	0.028%ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート 1.6%ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート T20とT80の混合液	T20 T80 T20+T80
輸液セット	テルフュージョン [®] 高カロリー輸液セット 高カロリー輸液用ニプロフィルターセット JMS輸液フィルター付輸液セット	TRM-S NPR-S JMS-S
輸液回路	上部回路(L筒組立品、ポリ塩化ビニルチューブ、ロックコネクター)、下部回路(ロックコネクター、ポリ塩化ビニルチューブ、ロックコネクターアダプター組立品)	輸液回路
その他	高カロリー輸液用ハイカリック [®] IVHパック 対称膜フィルター(直径47mm、ポアサイズ0.2μm) PP(ポリプロピレン)製プラスチックフィルターホルダー	IVHパック 対称膜フィルターφ フィルターホルダー

表2. 混合ビタミン剤の組成

組 成	ビスコン [®] 注	ネオラミン・マルチ [®] V	MVI-3注	ネオMVI-9注
成 分	VA		3300IU	3300IU
	VB ₁	10mg	3mg	3mg
	VB ₂ (リボフラビンとして)	5mg	4mg	3.6mg
	VB ₆		4mg	4mg
	VB ₁₂		10 μg	5 μg
	VC	200mg	100mg	100mg
	VD ₂		10 μg	200IU
	VE		15mg	10mg
	VH		0.1mg	60 μg
	VK		2mg	
添加剤	ニコチン酸アミド		40mg	40mg
	パンテノール		15mg	15mg
	葉酸		0.4mg	0.4mg
	ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(T80)		60mg	80mg
	ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート(T20)			1.4mg
	プロピレングリコール			1.5g
	L-塩酸ヒスチジン		50mg	1.5g
	ジブチルヒドロキシトルエン			0.1mg
	ブチルヒドロキシアニソール			0.025mg
	ゲンチジン酸エタノールアミド			100mg

表3. 輸液セット中のフィルターの比較

項目	TRM-S	NPR-S, JMS-S
膜製造	U.S.-Filter Japan	Pall
膜構造	非対称膜	対称膜
ポアサイズ	0.2 μm	0.2 μm
ハウジング形状	フラット丸型	フラット角型
有効ろ過面積	9.1cm ²	10cm ²
寸法	47mm(フィルター部直径)	66×33mm(外径)
プライミングボリューム	2.2mL	2.4mL
容器材質	ポリカーボネート	変性アクリル樹脂
セルフペント材質	ポリテトラフルオロエチレン	ポリテトラフルオロエチレン
膜材質	ポリエーテルスルファン	ポリエーテルスルファン

トはテルフュージョン®高カロリー輸液セット (TS-F357 L11, テルモ(株); 以下, TRM-S と略す), 高カロリー輸液用ニプロフィルターセット (FG-20B Y-N, (株)ニプロ; 以下, NPR-S と略す), JMS 輸液フィルター付輸液セット (216D JY-F600BD, (株)ジェイ・エム・エス; 以下, JMS-S と略す), TRM-S および JMS-S には, 注射針としてニプロディスピーザブル注射針(FLOMAX 22G×1 1/4 S.B., (株)ニプロ) またはニプロディスピーザブル注射針(FLOMAX 21G×1 1/4 S.B., (株)ニプロ)を用いた。

2. 走査型電子顕微鏡

走査型電子顕微鏡 (以下, SEM と略す) は, TOPCON ABT-150S 型を用いた。試料の調製には金蒸着法を用いた。

3. 試験方法

一定の高さに固定した HRF を, 8 cm の高さに固定したライン先端部から自然落下で滴下した一定時間の滴下重量(滴下速度)を測定し各々のケースにおいて比較検討した。

1) 試験方法 A(添加剤配合前後での比較)

各輸液セットのローラークレンメはすべて全開とし, HRF 滴下開始後および各添加剤 5 mL を配合後は各々 10 分間滴下した後に輸液重量の測定を開始した。HRF500 mL を基本液とし, 輸液バックの高さを 150cm に固定して 8 cm の高さにライン先端部を固定し 20 分間滴下した輸液重量(CW)を測定し, その後添加剤を配合して 20 分間滴下輸液重量(TW)を測定した。結果は変化率(%)「TW/CW×100」として比較検討した。

2) 試験方法 B(臨床的条件による試験)

最初に各添加剤 5 mL を HRF 500mL に配合し, 20 分間滴下した輸液重量を測定し比較検討した。

3) 試験方法 C(単純試験・蒸留水を用いた T80 の影響の検討)

IVH バックに充填した蒸留水 500mL を基本液とし,

バックの高さを 120cm に固定して 8 cm の高さにライン先端部を固定し 5 分間滴下した輸液重量を測定し, その後 T80 を 5 mL 配合して 5 分間滴下した輸液重量を測定し比較検討した。この試験では, 対称膜フィルターφ47 を装着したフィルターホールダーの輸液回路を用いた。

4) 試験方法 D(高さの違いによる流量の比較)

HRF500mL にビタミン剤 (MV 3 : 5 mL + MV 9 : 5 mL) を混合し固定する高さを 150cm, 120cm, 90cm, 60cm に変え, 20 分間の輸液重量を測定し比較検討した。なお, 高さ調整のために各時間群の間に 1 分間のインターパルを設けた。

4. 統計学的処理

多群間の比較には one-way ANOVA (analysis of variance) を用い, 各群間の検定は Bonferroni/Dunn 法を用いた。試験の結果はすべて平均値±標準偏差 (mean±S.D.) で示した。

結果および考察

I. ビタミン剤添加による滴下速度の変化とその原因となる成分の検索

試験方法 A により, TRM-S, NPR-S, JMS-S を用いて HRF に各混合ビタミン剤を配合した前後の試験結果を表4に示した。TRM-S を用いた場合には, 混合ビタミン剤を HRF に配合した前後で滴下速度の明らかな差を認めなかった。NPR-S および JMS-S を用いた場合には VSC, MV 3 を配合した前後で滴下速度に差を認めなかつたが, MV 9, MV 3+MV 9, NMV を配合した場合に滴下速度は約 40% に減少した。NPR-S および JMS-S 使用時の滴下速度を減少させる混合ビタミン剤は, 脂溶性ビタミン剤を含む NMV と MV 9 であった。

今回用いた 4 種類の混合ビタミン剤の組成は表2に示したとおりであるが, 影響を及ぼした混合ビタミン剤中の NMV には T80 が, MV 9 にはプロピレングリコール, T20, T80 が溶解補助剤として添加されている。プロピ

表4. 混合ビタミン剤の滴下速度に及ぼす影響

添加剤	変化率(%)		
	TRM-S	NPR-S	JMS-S
CONTROL	100.5	96.6	97.0
VSC	102.5	101.1	98.6
MV3	99.8	97.6	96.6
MV9	99.5	41.6	43.4
MV3+MV9	99.8	41.9	41.2
NMV	100.0	47.1	44.0

変化率(%)=混合ビタミン剤配合後の滴下重量／初期滴下重量×100

初期:滴下開始後10~30分の20分間

混合ビタミン剤配合後:滴下開始後40~60分の20分間

表5. 溶解補助剤の滴下速度に及ぼす影響

溶解補助剤	変化率(%)		
	TRM-S	NPR-S	JMS-S
T20	102.2	97.2	91.1
T80	99.8	39.3	41.5
T20+T80	99.7	38.5	42.5

変化率(%)=溶解補助剤配合後の滴下重量／初期滴下重量×100

初期:滴下開始後10~30分の20分間

混合ビタミン剤配合後:滴下開始後40~60分の20分間

レングリコールは滴下速度に影響のなかったMV3にも添加されているため影響成分から除外し、T20とT80を影響成分と予測した。

試験方法Aにより、TRM-S, NPR-S, JMS-Sを用いてT20, T80, T20+T80を添加した前後の試験結果を表5に示した。TRM-Sを用いた場合には、各溶解補助剤を配合した前後で滴下速度の明らかな差を認めなかつた。NPR-SおよびJMS-Sを用いた場合にはT20を配合した前後で滴下速度の明らかな差を認めなかつたが、T80とT20+T80を配合した場合には滴下速度は約40%に減少した。この結果、T80を主な影響成分と考えた。

試験方法Bにより、NPR-SとMV3+MV9, MV9, T20+T80を用いた結果を図1に示した。滴下20分後の

流出液の重量は、コントロール群が86.1±1.1g, MV3+MV9配合群が40.4±2.1g, MV9配合群が41.5±3.7g, T20+T80配合群が39.7±2.3g, T80配合群が37.9±2.9gとなり、コントロール群に対して各配合群が有意に低下したが、配合群の4群間で有意差はなく、20分後の滴下重量も近似値を示した。この結果より、滴下速度に影響を及ぼす主因子はT80であると推察できるが、HRFに含まれる成分やフィルターを構成するハウジングの影響も考えられるため、これらの影響を排除するため、蒸留水を用いた試験を試験方法Cにより行った。すなわち対称膜フィルターφ47を装着したフィルターホルダーの輸液回路を用いて蒸留水群（コントロール群；n=3）とT80配合群（n=3）による滴下試験を行った。コントロール群では、最初の5分間の重量が54.7±1.0g、次の5分間の重量が54.7±0.7gで変化率は99.9%であったのに対して、T80配合群では、最初の5分間の重量が54.5±0.5g、次のT80を配合した5分間の重量が34.1±0.3gへと減少し変化率は62.6%であった。以上の結果より、滴下速度に影響を及ぼす主因子はT80であることが明らかとなった。

2. 輸液セットに由来する影響因子

輸液セットの違いにより滴下速度に影響する場合としない場合に分かれた。そこで、3者の輸液セットの違いを比較検討した。表3に示したとおり滴下速度の変化を認めなかつたTRM-SのフィルターはU.S.-Filter Japanで製造されたものであり、変化を認めたNIP-SおよびJMS-SはPallで製造された同一のフィルターであるため、滴下速度減少の主原因はフィルターの違いによるものと推測した。両フィルターの明らかな相違点は膜構造である。すなわち、TRM-Sのフィルターに使用されている

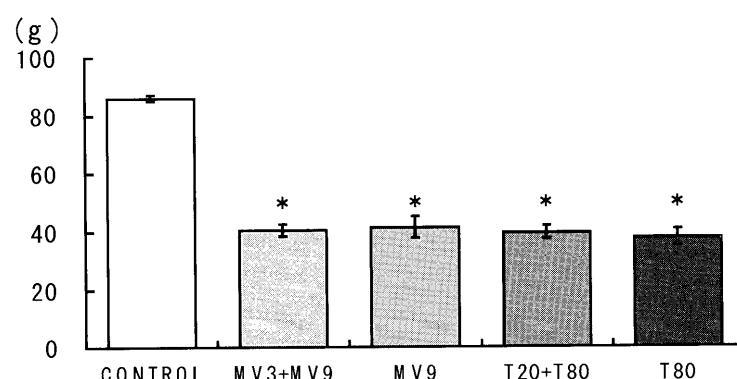


図1. 総合ビタミン剤と溶解補助剤のNPR-Sへ及ぼす影響

One-way ANOVA (n=6) mean±S.D.

CONTROLに対してMV3+MV9, MV9, T20+T80, T80は

各々有意に低下(*: p<0.001%)

MV3+MV9, MV9, T20+T80, T80の4群間 N.S.

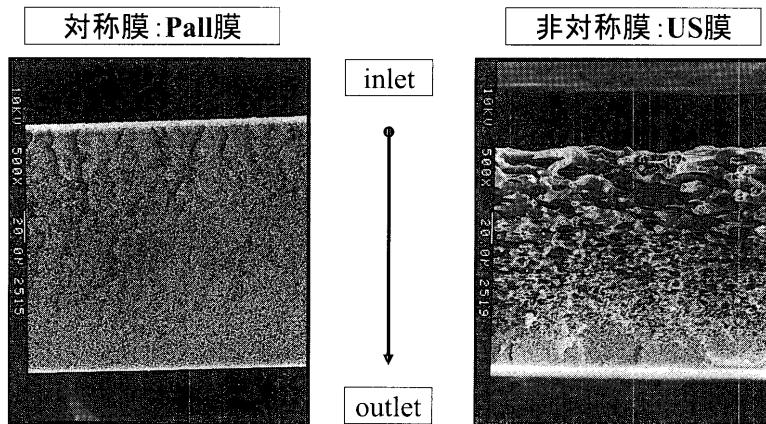


図2. フィルター断面のSEM像

Pall膜；高カロリー輸液用ニプロフィルターセットFG-20B Y-N,
US膜；テルフュージョン[®]高カロリー輸液セットTS-F 357L11
(10KV×500)

U.S.-Filter Japan膜（以下、US膜と略す）は上下で孔径の異なる非対称膜であり、NPR-SおよびJMS-Sに使用されているPall膜は上下の孔径がほぼ均一な対称膜である（図2）。この膜構造の違いが滴下速度に影響するものと考えられた。

3. 輸液セットの違いによる滴下速度の比較

試験方法Bにより輸液セットの違いによる滴下速度を比較検討した。その結果、対照群に対するビタミン剤配合による変化率は、TRM-Sが99.6%，NPR-Sが47.0%，JMS-Sが39.6%であった（表6）。

TRM-SとNPR-Sを用いて試験方法Dにより高さの違いによる滴下速度を比較検討した結果を図3に示した。滴下速度は高さに比例し、液量減少による経時的な滴下速度の減少は少なかった。NPR-SはTRM-Sの68%の滴下速度であった。

表6. 輸液セットの違いによるHRFの流量の変化率

輸液セット	対照群(g)	ビタミン配合群(g)	変化率(%)
TRM-S (n=3)	54.7±2.5	54.5±0.8	99.6
NPR-S (n=6)	86.1±1.1	40.4±2.1	47.0
JMS-S (n=3)	89.2±1.5	35.3±0.7	39.6

変化率(%) = ビタミン配合群(MV3+MV9)/対照群 × 100

対照群: HRF

ビタミン配合群: HRF+ビタミン(MV3+MV9)

以上の結果より、総合ビタミン剤添加による滴下速度の減少はフィルターに用いる膜構造に原因があると考えられた。また、この時滴下速度に影響を及ぼす主因子は総合ビタミン剤に含まれるT80であることが明らかとなつた。先に木村ら⁸⁾は、TPN製剤中に脂溶性ビタミン剤や脂肪乳剤を混合することで、それらに含有されてい

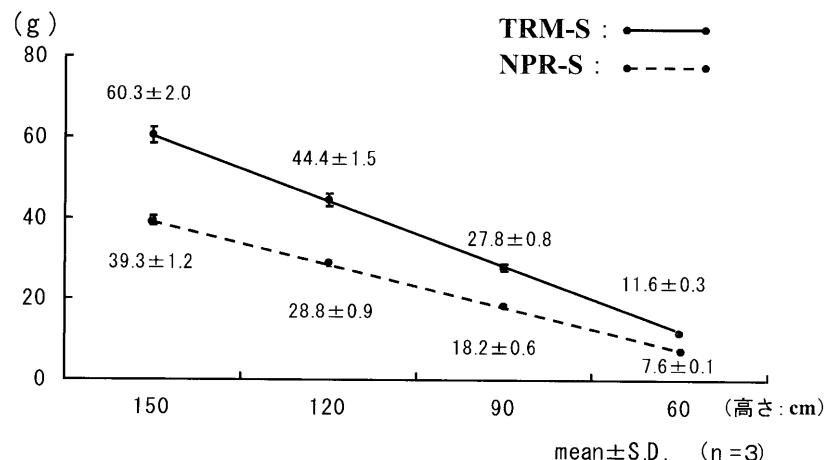


図3. 高さの違いによる滴下流量の比較

る界面活性剤である HCO-60がTPN液の表面張力を低下させ、滴容量の減少から流出容量の減少をきたすとしている。今回われわれの検討では表面張力を測定していないが、溶出量を減少させるT80でもTRM-S使用時に溶出量減少がみられないことから、界面活性剤による表面張力の影響は無視しうるものと考えられる。US膜のように膜の上下で孔径の異なる非対称膜は、フィルターとしての機能を主に小孔径部分が担っており、膜の上部が大孔径となっているため流量が得られやすく、Pall膜のように内部の孔径がほぼ均一的対称膜は、異物を膜表面および内部で捕捉するため非対称膜と比較して流量が得られにくい。今回の結果では、表3に示すようにハウジング形状や有効ろ過面積などの違いにより、対照群でUS膜の流量が小さく、Pall膜の流量が大きい結果となつた。しかし、ビタミン配合群では、Pall膜のみの流量が40%に減少した。T-80がUS膜に対してどのような影響を与えて滴下速度を減少させているのかは不明であるが、T80を含有した薬剤をHRFに混合して対称膜のフィルターを使用している輸液セットを用いて点滴する時、体位により輸液を十分な高さに確保できない場合には、適切な滴下速度が得られない可能性があるため特に注意する必要がある。

謝辞 本研究にあたり、ご協力いただいた関係各社に深謝いたします。

引用文献

- 1) S.J. Dudrick, D.W. Wilmore, H.M. Vars, Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance, *Surgery*, **64**, 134-142 (1968).
- 2) P.B. Ryan, R.P. Rapp, P.P. Deluca, W.O. Griffen, J. D. Clark, D. Cloys, In-line final filtration-method of minimizing contamination in intravenous therapy, *Bull. Parenteral Drug Assoc.*, **27**, 1-14 (1973).
- 3) 堀岡正義, 青山敏信, 内田研三, 輸液セット中異物とFinal Filterによる除去効果薬剤学, **33**, 191-199(1973).
- 4) 大隅正子, 山田直子, 戸谷美夏, メンブレンフィルタによる細菌の除去メカニズム, *Pharm. Tech. Japan*, **7**, 1289-1295(1991).
- 5) 正田良介, 松枝啓, 輸液における栄養管理, 臨床医, **27**, 802-807(2001).
- 6) 松田兼一, 平澤博之, TPN(栄養輸液剤), 臨床医, **23**, 2249-2252(1997).
- 7) 寺田淳, 小林輝明, 経静脈栄養の種類・調製方法・投与方法, 月刊薬事, **38**, 2479-2493(1996).
- 8) 木村利美, 黒山政一, 加賀谷肇, 朝長文弥, 島津盛一, 大場正巳, 輸液剤の点滴速度に与える添加薬剤の影響, 外科と代謝・栄養, **26**, 159-165 (1992).