

セファロスポリン系および合成ペニシリン系 抗生剤と高カロリー栄養輸液の配合変化^{*1}

朝長文弥, 村瀬勢津子, 青山智恵子^{*2}, 久米 光^{*3}

北里大学病院薬剤部^{*2}, 北里大学医学部^{*3}

Incompatibility of Multiple Antibiotics Combined with Intravenous Hyperalimentation Containing Vitamins^{*1}

FUMIYA TOMONAGA, SETSUKO MURASE, CHIEKO

AOYAMA^{*2} and HIKARU KUME^{*3}

Hospital Pharmacy, University of Kitasato^{*2} and School of Medicine University of Kitasato^{*3}

Stability of six kinds of antibiotics (cephaloridine, sodium cephalotin, cefazolin, ampicillin, carbenicillin and disodium sulbenicillin) in intravenous hyperalimentation combined with or without vitamins was investigated by microbiological and physicochemical methods. Vitamins used in the tests were: vitamin B complex, flavin-adenine-dinucleotide, ascorbic acid, phytonadione and pantothenyl alcohol. Appearance, pH, turbidity and residual potency of antibiotics were investigated in 12 models of mixture. The results showed a decrease of residual potency without change in appearance or turbidity in some mixtures investigated. It should, therefore, be emphasized that the incompatibility of the mixture cannot be judged only by change in appearance.

慢性消耗性疾患の栄養状態を改善し、術前、術後の体力回復を目的として、近年高カロリー栄養輸液は広く繁用されるようになった。実際にはカロリー源、蛋白源の他に種々のビタミン剤、あるいは抗生剤が混入され治療に供されるのが現状である。

抗生剤の安定性に関する報告¹⁻⁴⁾は種々の角度から検討されてはいるが、複雑な組成の輸液中における力価の安定性については、必ずしも十分に検討されているとはいえない。そこで高カロリー栄養輸液中における抗生剤の力価の変動を微生物学的と物理化学的に検討し、多少の知見を得たので報告する。

実 験 の 部

1. 実験材料および方法

北里大学病院において繁用される頻度の高い処方例に基づいて6種の抗生剤および5種のビタミン剤を選び、実験に用いた。抗生剤はセファロジン（以下 CER と

略す）、セファロチンナトリウム（以下 CET と略す）、セファゾリン（以下 CEZ と略す）、アンピシリン（以下 ABPC と略す）、カルベニシリン（以下 CBPC と略す）およびスルベニシリン（以下 SBPC と略す）など全て広領域のものをを用いた。ビタミン剤は複合ビタミン、ビタミン B₂、ビタミン C、ビタミン K₁ およびパントテニールアルコールなど最も広く繁用されるものを選んだ。抗生剤は規定量の注射用薬留水、複合ビタミンは20%ブドウ糖を用いて溶解し、完全に溶解したことを確認したのち、外観変化および溶液の pH を測定した。

実験に用いた高カロリー栄養輸液（以下輸液と略す）は20%ブドウ糖、4%総合アミノ酸および電解質よりなり（Table 1）、北里大学病院薬剤部製剤課で調製したものをを用い、いずれも調製後2週間までのものを使用した。

2. pH 変動試験

抗生剤は実験するに先だち、0.1 N-HCl、0.1 N-NaOH を用いて pH 域による外観変化を調べると共に、1%リン酸塩緩衝液を用いて pH 4, 5, 6, 7, 8 における抗生剤の力価の変動を各々検討した。

^{*1} 日本薬学会第96年会（名古屋，1976年）で発表。

^{*2,3} 神奈川県相模原市麻溝台1;1, Asamizodai, Sagamihara-shi, Kanagawa, 228 Japan

3. 配合試験

輸液に抗生剤を加えた混液を混合 A とし、ビタミン類を各々混合して輸液に加え、さらに抗生剤を加えた混液を混合 B とした。各々の混液をそれぞれ室温に放置し、経時的に外観変化、pH およびネホカロリーメーターによる濁度など物理化学的变化を検討した。また抗生剤の力価は日本抗生物質医薬品基準^{5,6)} (以下日抗基と略す) に準じて行ない、各々配合直後、配合 3 時間後 (力価測定は省略)、配合 6 時間後および 24 時間後に混合 A および混合 B よりサンプリングし、実験に用いた。なお 4°, 24 時間放置後の混液についても同様に検討した。

4. 力価測定

培地は抗生剤ごとに規定されたもの (Table 2) を調

製し実験に用いた。

Table 1. Composition of Intravenous Hyperalimentation (pH : 6.1)

Component	Amount (g)
Glucose	100
Total amino acid	20
Potassium acetate	1.225
Magnesium sulfate (7H ₂ O)	0.31
Calcium gluconate (H ₂ O)	0.56
Potassium phosphate dibasic	0.34
D. Aq	500ml

Table 2. Medium used in Microbiological Assay

Antibiotics	Component of medium								pH *
	pepton (g)	Meat extract (g)	Sodium chloride (g)	Yast extract (g)	Glucose (g)	Sodium citrate (g)	Agar (g)	H ₂ O (ml)	
CER	5	3	-	-	-	10	15	1000	6.6
CET	"	"	-	-	-	-	"	"	6.5
CEZ	"	"	-	-	-	-	"	"	"
ABPC	10	5	2.5	-	-	-	"	"	6.6
CBPC	"	"	"	-	-	-	"	"	"
SBPC	"	1.5	-	1	1	-	"	"	"

* Indicates, pH after sterilization at 120° for 20 minutes

試験菌として CER, CET および CEZ は *Bacillus subtilis* ATCC 6633, ABPC および SBPC は *Sarcina lutea* ATCC 9341, CBPC は *Pseudomonase pyocyanea* NCTC 10490 をそれぞれ用いた。

日抗基に従い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 は生菌数約 1×10^8 cells/ml/saline の試験孢子浮遊液を調製した。*Sarcina lutea* ATCC 9341 は透過率 10 % 前後で生菌数約 4×10^8 cells/ml/saline, *Pseudomonase pyocyanea* NCTC 10490 は同様に生菌数約 2×10^8 cells/ml/saline の試験菌浮遊液をそれぞれ調製した。この試験孢子浮遊液または試験菌浮遊液を、抗生剤に対応する寒天培地の各々 100 ml に対して 1 ml の割合で混合し、種層として実験に用いた。

直径 9 cm の滅菌したシャーレに抗生剤に対応する寒天培地を各々 20 ml ずつ分注し固化したのち、約 3 時間

37° のふ卵器に入れ乾燥させた。これらの平板培地上に試験孢子浮遊液または試験菌浮遊液を混入した上記の種層用培地 4 ml ずつを各々重層させ、固化した後、カップドロッパーを用いて 5 個ずつのカップを落とし、円筒平板を作成した。

カップに入れる薬液は各々の抗生剤の常用標準液の阻止円直径がおおよそ 15 mm から 25 mm の範囲に入る 4 段階の濃度に 1 % リン酸塩緩衝液を用いて希釈し、それぞれの濃度の液を 4 個のカップに入れ、もう一個のカップには同様に希釈した試験液を入れた。培養は CER, CET, ABPC, CBPC および SBPC では、37°, 18 時間、CEZ は 28°, 20 時間行なった。抗生剤別試験菌種および菌量、培養法を Table 3 に示す。

1 試料の測定に対して三枚の円筒平板を用い、培養後ノギスを用いて、阻止円直径を 0.05 mm まで正確に測

Table 3. Materials and Conditions of Microbiological Assay

Antibiotics	Test Organisms	Viable cell counts in seed medium per ml	Incubation Temp. Hours	
CER	Bacillus subtilis ATCC 6633	about 1×10^6	37°	18
CET	"	"	"	"
CEZ	"	"	28°	20
ABPC	Sarcina lutea ATCC 9341	about 4×10^6	37°	18
CBPC	Pseudomonas pyocyanea NCTC 10490	about 2×10^6	"	"
SBPC	Sarcina lutea ATCC 9341	about 4×10^6	"	"

定し、三枚の平均値を算出した。

5. 力価計算

標準液 4 濃度の阻止円直径の平均値をそれぞれ算出し、横軸に濃度 (mcg/ml), 縦軸に阻止円直径 (mm) を取り、片対数グラフを用いて検量線を作成し、この検量線より試料中の抗生剤の濃度を求めた。

実 験 結 果

抗生剤を規定量の注射用蒸留水に、また複合ビタミン剤を 20 % ブドウ糖に完全に溶解せしめた時の外観変

化、および pH 測定値を Table 4 に示した。

1. pH 変動試験

各抗生剤 1 g を注射用蒸留水を用いて、CER, CET および ABPC はその 5 ml に、CEZ はその 10 ml に、CBPC および SBPC は同様にその 20 ml に溶解し、各々等分したのち、0.1 N-HCl および 0.1 N-NaOH をそれぞれ滴下し、外観変化のみられた点で pH メーターを用いて pH を測定した。外観変化のみられなかったもの、または外観変化がみられるが、変化点のはっきりしないものについては、それぞれ 0.1 N-HCl あるいは 0.1 N-

Table 4. Materials Investigated in Additive Combination Tested

	Materials	Amount/D.Aq	Appearance	pH
Antibiotics	Cephaloridine	1g/5ml	pale yellow	4.7
	Sodium cephalotin	"	"	5.4
	Cefazolin	1g/10ml	"	"
	Ampicillin	1g/5ml	"	9.4
	Carbenicillin	1g/20ml	colorless	6.8
	Disodium sulbenicillin	"	"	5.5
Vitamins	Vitamin B comp.		red	3.9
	Elavin adenine dinucleotide	20mg/2ml	yellow	5.7
	Ascorbic acid	500mg/2ml	colorless	7.1
	Phytonadione	30mg/3ml	pale yellow	5.5
	Pantothenyl alcohol	250mg/ml	colorless	5.8
Infusion	Intravenous hyperalimentation	*	pale yellow	6.1

* Prepared in Kitasato University Hospital

NaOH の 10 ml ずつを加えて同様に pH を測定した。セファロスポリン C 系統の抗生剤である CER, CET および CEZ は、0.1 から 0.4 ml の 0.1 N-HCl の滴下で明らかに外観変化を呈し、0.1 N-NaOH の滴下でもそれ

ぞれ濃色変化がみられ、また合成ペニシリン系統の抗生剤である ABPC, CBPC および SBPC では、0.1 N-HCl および 0.1 N-NaOH の 10 ml を滴下しても外観変化は認められなかった (Table 5)。

Table 5. Visible Change of Antibiotics Caused by pH Shifts

Antibiotics	ml	0.1N-HCl		ml	0.1N-NaOH	
		Visible change	pH		Visible change	pH
CER	4	turbid	4.7→2.4	10	deepen	4.7→11.4
CET	0.3	precipitate	5.4→4.6	"	"	5.4→12.3
CEZ	0.2		5.5→4.7	"	"	5.5→12.0
ABPC	10	-	9.4→7.3	"	-	9.4→12.6
CBPC	"	-	6.8→3.8	"	-	6.8→12.5
SBPC	"	-	5.5→2.8	"	-	5.5→12.0

The pH was shifted by addition of 0.1N-HCl or 0.1N-NaOH

2. 各抗生剤の各 pH における安定性

pH 4, 5, 6, 7, 8 に調製した 1% リン酸塩緩衝液を 120° で 20 分間滅菌した。冷却後、正確にその 50 ml を滅菌したメスフラスコに無菌的に分注した。抗生剤は各々 1 g を正確に規定量の注射用蒸留水で溶解した。CER, CET および ABPC はその 1 ml, CEZ は同様に 2 ml, CBPC と SBPC は同様にその 4 ml をそれぞれ各

pH に調製し、50 ml ずつメスフラスコに分注されたリン酸塩緩衝液に加え、よく混和したのち、それぞれを試験液とした。試験液の適当量をサンプリングし、CER は 0.5 mcg/ml, CET は 2.5 mcg/ml, ABPC は 0.2 mcg/ml, CEZ および SBPC は 10 mcg/ml, CBPC は 50 mcg/ml の濃度になるように、それぞれ 1% リン酸塩緩衝液で希釈し力価測定に用いた (Table 6)。

Table 6. Stability of Antibiotics in Several pH

Antibiotics	Residual potency (%)																			
	pH4				pH5				pH6				pH7				pH8			
	0	6	24	*	0	6	24	*	0	6	24	*	0	6	24	*	0	6	24	*
CER	92	62	64	64	90	63	66	80	95	92	87	82	90	67	71	82	86	62	68	78
CET	92	87	70	90	94	90	64	81	90	76	56	70	94	93	61	76	96	81	68	74
CEZ	99	89	78	90	90	95	87	80	100	98	90	100	101	72	62	105	100	74	64	100
ABPC	86	69	63	69	87	78	78	84	97	76	71	84	83	73	71	82	86	79	71	87
CBPC	95	62	54	78	93	64	64	81	95	78	78	90	96	68	65	82	93	68	71	90
SBPC	108	104	106	108	105	105	104	109	103	97	94	100	106	104	101	116	108	96	97	108

Residual potency (%) was investigated after stored for 0 time, 6 hours and 24 hours, at room temperature. *shows residual potency after stored for 24 hours at 4°.

SBPC は今回検討した pH 域 4~8 ですべて 90% 以上の残存力価を示し安定で、CET および CEZ は酸性側

で比較的安定であった。また、CEZ および SBPC は 4° 保存ですべての pH 域で 90% 以上の残存力価を有

し, CER, ABPC および CBPC は pH 4 で温度に関係なく力価の低下がみられた。

3. 配合試験

今回実験に用いた配合量 (Table 7) は実際に使用される量の $1/10$ 量で行なった。

すなわち輸液 50 ml を 12 個のメスフラスコに各々正確にとり, このうち 6 個のメスフラスコに CER, CET および ABPC 各 1 ml, CEZ 2 ml, CBPC および SBPC はそれぞれ 4 ml を混和した。1 個ずつのメスフラスコに混合した各抗生剤はそれぞれ 200 mg に相当する。輸液 50 ml の入った 6 個のメスフラスコの全部に, それぞれ複合ビタミン $1/10$ Vial, ビタミン B₂ 2 mg, ビタミン C 100 mg, ビタミン K₁ 3 mg, パントテニールアルコール 25 mg を正確に加え混和したのち, さらに各々のメスフラスコに抗生剤の 200 mg 相当量を各々同様に加え, それぞれ試料液とした。外観変化は混合 A においては輸液そのものの色である微黄色, 混合 B においては, 複合ビタミン, ビタミン K₁, およびビタミン B₂ そのものの色である帯黄色に着色しているが, 配合直後より 24 時間後も同様であった。pH は各試料液とも輸液の pH に近

似値を示した。また濁度において問題になる変化はみられなかった (Table 8)。

Table 7. 2 Models of Mixture Investigated and Compounding Ingredients

Injections	Models of Mixture	
	A	B
Intravenous hyperalimentation	500ml	500ml
Antibiotics *1)	2g	2g
Vitamin B comp.	-	1 vial *2)
Flavin adenine dinucleotide	-	20mg
Ascorbic acid	-	1000mg
Phytonadione	-	30mg
Pantothenyl alcohol	-	250mg

*1) Antibiotics are Cephaloridine, Sodium cephalotin, Cefazolin, Ampicillin, Carbenicillin and Disodium sulbenicillin.

*2) Contained Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide 50mg, Pyridoxal phosphate 50mg and Hydroxocobalamin acetate 1000 μ g in 1 vial.

Table 8. Results of Additive Combination Tested in Physical Methods (Visual Check, pH and Turbidity by Nepho-colorimeter)

Antibiotics	Measurements	Models of mixture A				Models of mixture B			
		0	3	6	24	0	3	6	24
CER	Visible change	pale yellow	→	→	→	yellow	→	→	→
	pH	6.1	6.0	6.0	5.9	6.1	6.0	6.0	6.0
	Turbidity	2.1	8.5	4.1	3.5	16.3	30.5	17.9	21.0
CET	Visible change	pale yellow	→	→	→	yellow	→	→	→
	pH	6.1	6.0	6.0	5.9	6.1	6.1	6.0	5.9
	Turbidity	5.2	16.9	4.6	4.0	18.0	20.0	43.0	20.0
CEZ	Visible change	pale yellow	→	→	→	yellow	→	→	→
	pH	6.1	6.1	6.0	5.9	6.1	6.0	6.0	5.9
	Turbidity	6.5	11.8	4.3	0.0	11.0	21.0	36.0	20.0
ABPC	Visible change	pale yellow	→	→	→	yellow	→	→	→
	pH	6.7	6.4	6.3	6.3	6.6	6.4	6.3	6.3
	Turbidity	4.2	6.1	4.8	4.1	15.9	19.0	16.6	18.3
CBPC	Visible change	pale yellow	→	→	→	yellow	→	→	→
	pH	6.1	6.1	6.0	6.0	6.1	6.0	6.0	5.9
	Turbidity	4.5	2.0	4.9	2.0	20.8	17.0	19.0	25.0
SBPC	Visible change	pale yellow	→	→	→	yellow	→	→	→
	pH	6.1	6.1	6.0	6.0	6.1	6.0	6.0	6.0
	Turbidity	2.5	3.1	3.1	0.0	11.5	18.9	19.6	21.0

Additive combination test was investigated after stored for 0 time, 3 hours, 6 hours and 24 hours at room temperature.
Mixture A; antibiotics is added in intravenous hyperalimentation, Mixture B; antibiotics is added in mixture of intravenous hyperalimentation and vitamins.

4. 力価測定

常用標準液はあらかじめ阻止円直径が 15 mm から 25 mm の間に入るような濃度を検討し、CER では 1, 0.5, 0.25 および 0.125 mcg/ml, CET では 5, 2.5, 1.25 および 0.63 mcg/ml, CEZ および SBPC は 20, 10, 5 および 2.5 mcg/ml, ABPC は 0.4, 0.2, 0.1 および 0.05 mcg/ml, CBPC は 100, 50, 25 および 12.5 mcg/ml になるようにそれぞれ 1%リン酸塩緩衝液で希釈した。混合 A および B の試料液は常用標準希釈 4 濃度の範囲の濃度すなわち CER 0.5 mcg/ml, CET は 2.5 mcg/ml, CEZ および SBPC 10 mcg/ml, ABPC は 0.2 mcg/ml, CBPC は 50 mcg/ml の濃度になるようにそれぞれ 1%リン酸塩緩衝液を用いて希釈し、各々の力価測定を行なった。その結果混合 A, B 共に CER, CET, ABPC および CBPC は配合後 24 時間で配合直後に比較して約 70% 前後の力価を示し、また CEZ および SBPC は混合 A, B 共に 90% 以上の残存力価を示し安定であった。この結果は各 pH における安定性の結果とほぼ同様の傾向であった (Table 9)。

Table 9. Results of Incompatibility Tested, Intravenous Hyperalimentation and Antibiotics in Microbiological study

Antibiotics	Residual potency (%)							
	Models of mixture A				Models of mixture B			
	0	6	24	*	0	6	24	*
CER	98	81	69	98	96	76	70	93
CET	98	90	66	78	84	82	61	70
CEZ	103	100	100	101	102	100	100	101
ABPC	104	82	71	100	96	77	68	81
CBPC	94	89	85	96	95	84	80	96
SBPC	107	110	108	114	113	110	93	99

Residual potency (%) was investigated after stored for 0 time, 6 hours and 24 hours, at room temperature.

* shows residual potency after stored for 24 hours at 4°. Mixture A; antibiotics is added in intravenous hyperalimentation, Mixture B; antibiotics is added in mixture of intravenous hyperalimentation and vitamins.

点滴時間は平均 6 時間位である。そこで特に力価が配合後 6 時間後に 90% 以下に低下するものとして CER, ABPC および CBPC の混合 A, B さらに CET の混合 B である。4°, 24 時間保存液については CET の混合 A, B および ABPC の混合 B であった。

考 察

高カロリー栄養輸液中における抗生剤の配合変化につ

いて検討した結果、pH 変動試験において、CET および CEZ は pH 4~5 の間で外観変化がみられたにもかかわらず、6 時間後の残存力価は 90% 以上と高値を示し、外観変化のみられなかった ABPC および CBPC では、逆に 6 時間後において 90% 以下の残存力価で明らかに力価の低下がみられた。この結果は外観変化と力価の変動は必ずしも一致しないことを示唆している。pH 4~8 までの安定性について検討した結果 (今回用いた輸液は pH 6.1 である)、pH 6.0 において CER, CEZ および SBPC は 90% 以上の残存力価を示し、配合試験では混合 A, B 共に pH 6.1 前後であるにもかかわらず、CEZ および SBPC は共に変化はみられなかったが、CER では力価の低下がみられた。

また 4° 保存の場合の残存力価は CER, CEZ および SBPC のいずれも混合 A, B 共に 90% 以上を示しており、これらの成績から CER の力価の減少の要因は pH の影響ではなく、混合した輸液やビタミン類に温度の影響が付加されたものと推測される。ABPC の混合 A では室温で力価の低下がみられるが、4° 保存した混液は 100% の残存力価を示すことから同様に温度の影響を考慮する必要がある。CET および ABPC は、室温においてビタミン類が付加されることにより力価の低下がみられ、4° 保存液において CET の混合 A, B および ABPC の混合 B で力価の変動が認められた。これら力価減少の原因は輸液やビタミン類の直接の関与と思われる。力価の減少がみられた CER, CET, ABPC および CBPC は、一般のビタミン剤の混在する混合 B においてより力価の減少傾向が認められた。

結 論

以上、高カロリー栄養輸液と抗生剤の配合変化を *in vitro* で検討したが、輸液とセファロジン、輸液とビタミン剤およびセファロチンナトリウム、輸液とアンピシリン、輸液とビタミン剤およびアンピシリンの加えられたそれぞれの配合は、混注することは避けた方が好ましく、またカルペニシリンは著しい力価の低下ではないが、一応 6 時間後に 90% 以下に低下しており混注に際しては注意を要する。外観変化、pH 変動が認められなかったものでも力価では変動しているものもあり、外観上の変化がなければ、混注されている現状では安全な薬物療法とはいえない。合わせて体内に入った場合の抗生剤の動向など検討されて、はじめて混注が可能となるわけで今後の課題としたい。

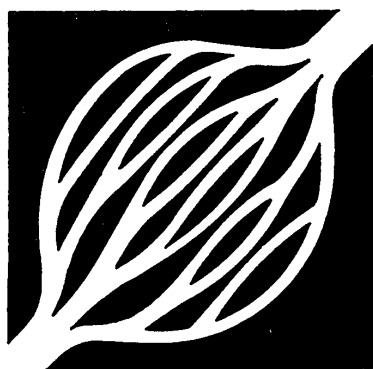
文 献

- 1) 峰 正俊, 清藤英一: 月刊薬事, 17, 87 (1975).

- 2) JOHN W., DANCEY, DAVID P. CAREW: Am. J. Hosp. Pharm., 23, 547 (1966).
- 3) EUGENE A. PARKER, ibid., 24, 434 (1967).
- 4) 中野真汎: 医学のあゆみ, 11, 673 (1972).
- 5) 日本抗生物質医薬品基準 (1974).
- 6) 第8改正日本薬局方.

《健保適用》

**急性副腎皮質機能不全症及び
ショック等の急性期に！**



SAXIZON

水溶性ヒドロコルチゾン製剤

サクシゾン

適応症

急性および慢性リウマチ性疾患、急性副腎皮質機能不全症、急性過敏症、喘息、播種性紅斑性狼瘡、各種アレルギー性疾患、ショック状態における救急、各種急性中毒（薬物、自家中毒等）、多形滲出性紅斑、アジソン氏病

〈使用上の注意〉

用法、用量、使用上の注意などは製品添付文書をご参照下さい。

※医師等の処方せん指示により使用すること。



日研化学株式会社

本社 東京都中央区築地5-4-14