

## 脂肪乳剤と高カロリー輸液剤との配合変化 (第2報)

山岡桂子, 中島康雄, 長谷部正晴\*<sup>1</sup>, 沖永真奈恵\*<sup>2</sup>, 土屋勝躬\*<sup>3</sup>  
 帝京大学医学部附属病院薬剤部\*<sup>1</sup>, 東京女子医科大学病院内科\*<sup>2</sup>,  
 城西大学薬学部\*<sup>3</sup>

## Variation by Combination of Hyperalimentation with Fat Emulsion (2)

KEIKO YAMAOKA, YASUO NAKAJIMA, MASAHARU HASEBE\*<sup>1</sup>,  
 MANAE OKINAGA\*<sup>2</sup>, KATUMI TSUCHIYA\*<sup>3</sup>  
 Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital\*<sup>1</sup>  
 Hospital Pharmacy, Tokyo Women's Medical College\*<sup>2</sup>  
 Faculty of Pharmaceutical Sciences Josai University\*<sup>3</sup>

(Received May 19, 1986)

Three types of fat emulsions were combined with hyperalimentation; the appearance, pH, and light microscopic observations on the mixture kept in a cool place at room temperature were made. The changes in the diameters of the fat particles were studied by Coulter nanosizer and the addition of the multiple vitamin causing the physical changes on the fat particles was also investigated. The enlargement of the diameters of the fat particles occurred due to the aggregation of the fat particles after mixing the emulsions with the hyperalimentation. A significant difference in stability of the mixture was observed between egg yolk lecithin and soybean lecithin when used as emulsifiers. The addition of the multiple vitamin inhibited the changes in the diameters of the fat particles, thus giving no hindrance in the usual clinical use. It was found that the fat soluble vitamins in the mixture worked as solubilizing agents to inhibit the changes in the diameters.

**Keywords**—intravenous hyperalimentation; fat emulsion; multiple vitamin; solubilizing agents

## 緒 言

1967年, Dudrickらが開始した高カロリー輸液療法(以下, IVH と略す.)は, 近年急速な発展をとげ, 現在では外科をはじめとして多くの診療科で実施されている<sup>1)</sup>. IVH の適用を受けた患者の多くは, 原疾患の治癒により社会復帰が可能となってくるが, 諸種の原因により腸管大量切除を行った患者や, 腸管機能不全の患者等は安定した病態となっても, IVH 以外に十分な栄養補給が困難である. これに対応するため, 欧米では IVH を行いな

がら社会復帰することを可能とした Home Hyperalimentation が普及しており, わが国でも症例が年々増加している<sup>2,3)</sup>. 長期施行の IVH では必須脂肪酸の補給をどのようにするかが問題となってくる. この場合, 輸液剤に脂肪乳剤を混合して投与する方法が簡便であるが, 配合による輸液の安定性に対する検討が重要である<sup>4)</sup>.

著者らは前報<sup>5)</sup>において, 高カロリー輸液剤と市販脂肪乳剤1種との配合時における脂肪乳剤の安定性について検討し, さらにビタミン剤を添加した時の各種ビタミン, 糖, アミノ酸の安定性についても検討を行った<sup>6)</sup>. 今回は高カロリー輸液剤に3種の市販脂肪乳剤を配合した際の安定性の違いと, これにビタミン剤を添加した際の輸液の安定性に及ぼす影響について検討し, 若干の知見を得たので報告する.

\*<sup>1</sup> 東京都板橋区加賀2丁目11-1; 11-1, Kaga 2-cho-me, Itabashi-ku, Tokyo, 173 Japan

\*<sup>2</sup> 東京都新宿区河田町10; 10, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 Japan

\*<sup>3</sup> 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai, Saitama-shi, Saitama, 350-02 Japan

## 実験方法

### 1. 試料

試料調製に下記の市販輸液剤を用いた。

高カロリー輸液用基本液：ハイカリック液2号（テルモ社，Lot No.841017 HD）；アミノ酸輸液：プロテアミン12X（田辺製薬，Lot No. 4Z212）；脂肪乳剤：イントラリポス（ミドリ十字，Lot No.10491 GN），イントラリピッド（大塚製薬，Lot No.51411-51），ベノリピッド（森下製薬，Lot No. DL01G）；高カロリー輸液用総合ビタミン剤：ネオラミン-マルチ（日本化薬，Lot No.T-008）

ネオラミン-マルチはA，B，Cの3アンプルで1組となっていて（以後，アンプルA，B，Cと記す），アンプルAはビタミンB<sub>2</sub>，B<sub>6</sub>，C，ビオチンを，アンプルBはビタミンB<sub>1</sub>，B<sub>12</sub>，ニコチン酸アミド，葉酸をそれぞれ含み，アンプルCは脂溶性ビタミンであるビタミンA，D<sub>2</sub>，E，K<sub>1</sub>を含んでおり，可溶化剤にはHCO-60を用いている。

HCO-60（日本ケミカル社）はヒマシ油の二重結合に水素添加した硬化ヒマシ油に，酸化エチレンを付加重合して得られる非イオン界面活性剤で，油分に対し1～4%程度の添加で可溶化の効果があらわれる<sup>7)</sup>。

### 2. 試料調製

ハイカリック液-2号 700 ml にプロテアミン12X 300 ml を加え（以下，IVH 液と記す.），これに脂肪乳剤 100 ml を加えて IVH 液と脂肪乳剤の配合変化を調べた。次に脂肪乳剤加 IVH 液にネオラミン-マルチ1組，アンプルA，アンプルB，アンプルCを各々1アンプルずつ加えたもの，ビタミン剤の代わりに HCO-60 を 0.1 g，0.5 g，1.0 g と加えたものを IVH バッグ内に調製し，混和後その1/50量を試験管に採取して試料とし，配合変化に及ぼすビタミン剤の影響について調べた。

### 3. 測定項目

試料は，冷蔵庫（4°±1°C）および室温（20°±8°C）で保存し，配合直後，6時間後，24時間後，48時間後，7日後に外観，pH（堀場製作所，M-7II 型），光学顕微鏡像（日本光学，ニコン BIOPHOT 600倍）の観察を行い，コールターナノサイザーを用いて脂肪粒子の粒径変化を測定した。

コールターナノサイザー（Coulter 社，TM 型）は懸濁液あるいはエマルジョン中の直径40～3000nmの粒子の平均粒径を測定する器械で，平均粒径（dwn）と多分散インデックス値（P）がデジタル表示され，これにより分布幅（SDn）が求められる。dwn±SDnの範囲には全粒子の68%，dwn±2・SDnの範囲には全粒子の95%が含まれる。

## 結果

### 1. 脂肪乳剤と IVH 液の配合変化

#### 1-1 外観変化

現在，わが国で市販されている静注用脂肪乳剤は，いずれも10%大豆油を主成分とし，レシチンを用いて乳化し，等張化剤としてグリセリンを加えている。イントラリポス，イントラリピッドは乳化剤にそれぞれ卵黄レシチンを，ベノリピッドは大豆レシチンを用いている。

脂肪乳剤加 IVH 液の外観変化を調べたところ，冷所保存では卵黄レシチン系のイントラリポス，イントラリピッドは7日後でもほとんど変化は認められなかったが，大豆レシチン系のベノリピッドでは24時間後でクリーム層分離が観察された。

室温保存では，イントラリポスとイントラリピッドは7日後でそれぞれクリーム層分離，油滴分離がみられ，ベノリピッドは24時間後でクリーム層分離，7日後で油滴分離が観察された。

表 1. 脂肪乳剤加 IVH 液中の脂肪粒子の粒径変化

脂肪乳剤	保 時 間 存	配合直後	6時間後	24時間後	48時間後	7日後
		冷所	265±78	274±81	274±66	266±65
イントラリポス	室温	267±94	264±112	270±95	269±80	335±163
	冷所	244±88	249±55	262±87	260±49	299±149
イントラリピッド	室温	252±88	249±112	262±102	265±112	349±138
	冷所	225±67	281±93	321±124	318±146	368±180
ベノリピッド	室温	217±50	268±80	305±118	322±140	323±159

dwn±SDn (nm)

1-2 粒径変化

脂肪乳剤加 IVH 液の脂肪粒子の粒径変化をコールターナノサイザーを用いて測定し、その結果を  $d_{wn} \pm SD_n$  で表わし、表 1 に示した。これを冷所保存、室温保存にわけてグラフ化し、それぞれ図 1、図 2 に示した。

冷所保存では、イントラリポスは配合 7 日後でも粒径変化が認められなかったが、イントラリピッドでは配合

7 日後でわずかに変化が認められた。ベノリピッドは 6 時間後ですでに平均粒径の拡大が認められ、7 日後には平均粒径、分布幅ともに大きく変動していた。

室温保存では、イントラリピッド、イントラリポスともに配合 7 日後で平均粒径、分布幅が大きく変動しており、ベノリピッドも 6 時間後から変動が認められた。

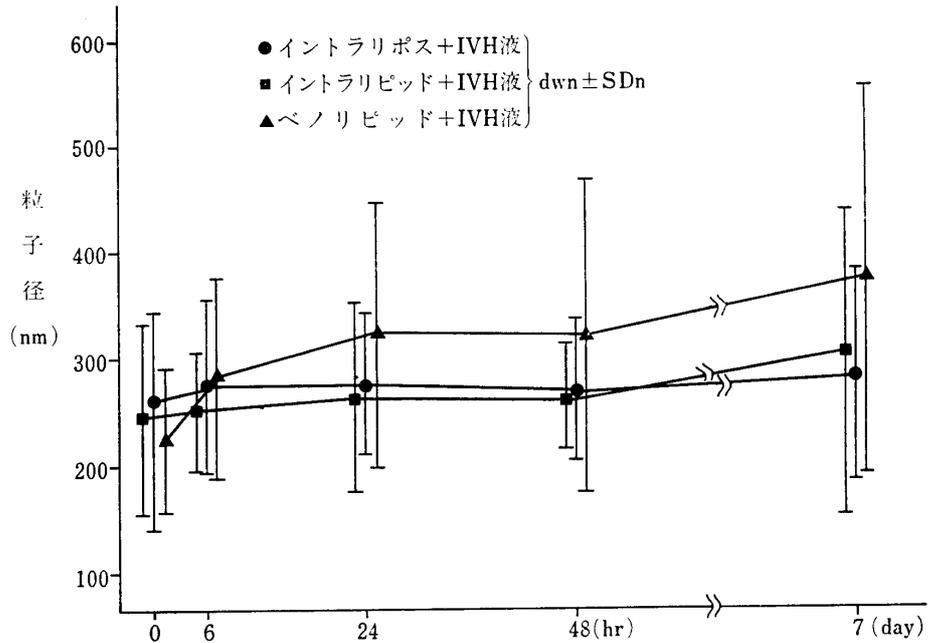


図 1. 平均粒径および分布幅の経時的変化 (冷所保存)

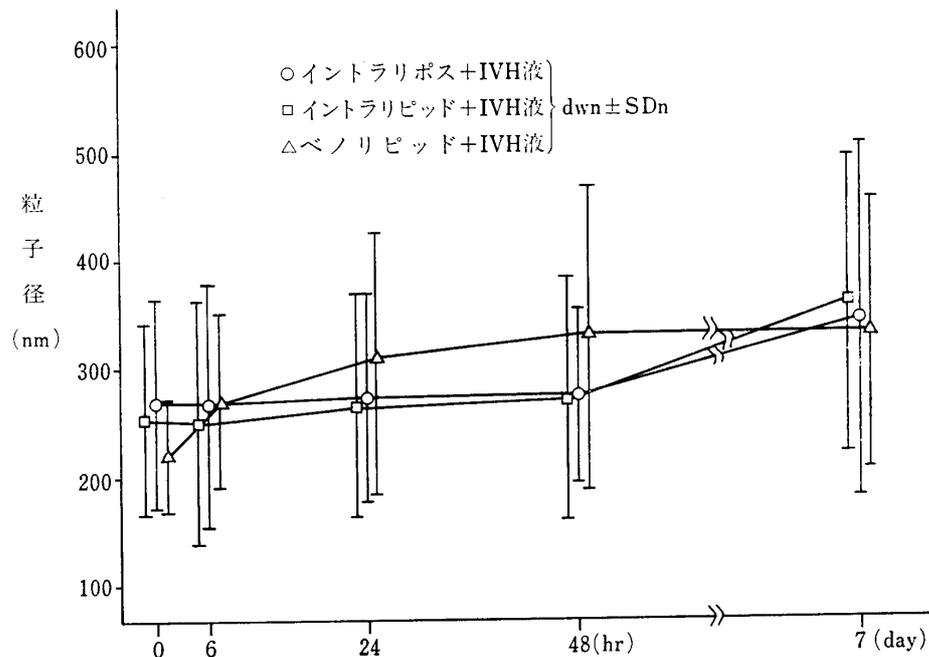


図 2. 平均粒径および分布幅の経時的変化 (室温保存)

## 2. 脂肪乳剤加 IVH 液の配合変化に及ぼすビタミン剤及び可溶化剤の影響

### 2-1 外観変化

脂肪乳剤加 IVH 液にネオラミン-マルチまたは HCO-60 を加えた試料の冷所保存における外観変化を表 2 に示した。

ベノリピッドでは配合 24 時間後で、アンプル A、アンプル B のみを添加した試料にクリーム層分離が観察されたが、ネオラミン-マルチ 1 組、アンプル C または HCO-60 添加試料は 48 時間後まで変化がなく、7 日後にクリーム層分離が観察された。イントラリポス、イントラリピッドでは、いずれの試料も 7 日後まで変化は見られなかった。

試料の室温保存における外観変化を表 3 に示した。ベノリピッドでは 24 時間後で、冷所保存同様クリーム層分離がアンプル A、アンプル B 添加試料に見られ、7 日後には油滴分離が見られた。また、アンプル C、HCO-60 添加試料にもクリーム層分離が観察された。

イントラリピッドでは、7 日後でベノリピッド同様アンプル A、B 添加試料に油滴分離が、アンプル C、HCO-60 添加試料にクリーム層分離が観察された。

イントラリポスでは、7 日後で全試料にクリーム層分離が生じていたが、油滴分離は観察されなかった。

### 2-2 pH 値の変動

脂肪乳剤はいずれも pH 7 前後であるが、IVH 液との配合により pH 5 と酸性側に傾く。しかし経時的な pH 変動は冷所、室温保存ともみられず、ビタミン剤、可溶化剤添加による pH への影響はみられなかった。

### 2-3 光学顕微鏡像

脂肪乳剤の安定性の目安として、日本薬局方製剤総則の「乳濁性注射剤中の粒子は、通例 7  $\mu\text{m}$  以下とする。」に基づき、最大粒径を観察した。脂肪粒子はいずれも配合前では最大の 1~2  $\mu\text{m}$  の粒径であった。

イントラリポスでは、冷所、室温保存ともに配合 48 時間後まで変化はみられず、配合 7 日後に室温保存のアンプル A、アンプル B 添加液に最大 10~20  $\mu\text{m}$  の粒子が観察されたが、アンプル C、ネオラミン-マルチ 1 組、HCO-60 添加液では粒径 7  $\mu\text{m}$  を超す粒子は観察されなかった。また、冷所保存の試料は配合 7 日後でも変化はみられなかった。

イントラリピッドでは、冷所の室温保存ともに配合 7 日後のアンプル A、アンプル B 添加液に 10~20  $\mu\text{m}$  の

表 2. 脂肪乳剤加 IVH 液の配合変化に及ぼすビタミン剤または可溶化剤の影響 (冷所保存)

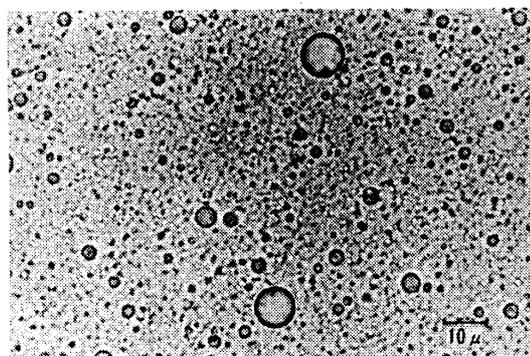
時間 脂肪 乳剤 配合試料	配合直後			24 時間後			48 時間後			7 日後		
	イントラ リポス	イントラ リピッド	ベノ リピッド									
I V H 液	-	-	-	-	-	*	-	-	*	-	-	*
I V H 液 アンプル(A+B+C)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
I V H 液 アンプルA	-	-	-	-	-	*	-	-	*	-	-	*
I V H 液 アンプルB	-	-	-	-	-	*	-	-	*	-	-	*
I V H 液 アンプルC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
I V H 液 HCO-60 0.1g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
I V H 液 HCO-60 0.5g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
I V H 液 HCO-60 1.0g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*

(-) 変化なし, (\*) クリーム層分離

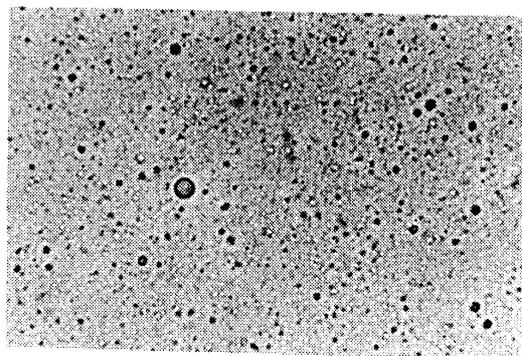
表 3. 脂肪乳剤加 IVH 液の配合変化に及ぼすビタミン剤または可溶化剤の影響 (室温保存)

時間 脂肪 乳剤 配合試料	配 合 直 後			24 時 間 後			48 時 間 後			7 日 後		
	イントラ リポス	イントラ リピッド	ベノ リピッド									
I V H 液	-	-	-	-	-	*	-	-	*	*	**	**
I V H 液 アンプル(A+B+C)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
I V H 液 アンプルA	-	-	-	-	-	*	-	-	*	*	**	**
I V H 液 アンプルB	-	-	-	-	-	*	-	-	*	*	**	**
I V H 液 アンプルC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
I V H 液 HCO-60 0.1g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
I V H 液 HCO-60 0.5g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
I V H 液 HCO-60 1.0g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*

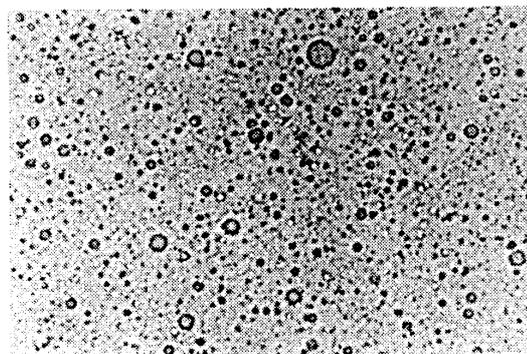
(-) 変化なし, (\*) クリーム層分離, (\*\*) 油滴分離



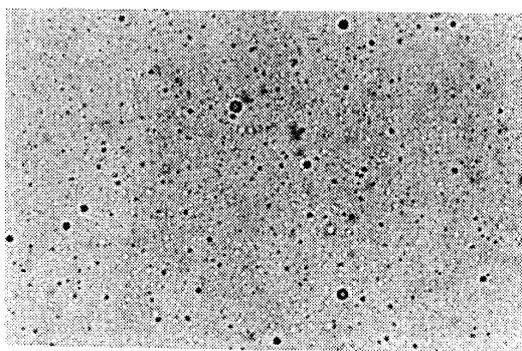
アンプル A 添加



アンプル C 添加



アンプル B 添加



HCO-60 0.5g 添加

図 3. イントラリポス-IVH 液にビタミン剤または可溶化剤配合後の粒子光顕像 (室温保存 7 日後×600)

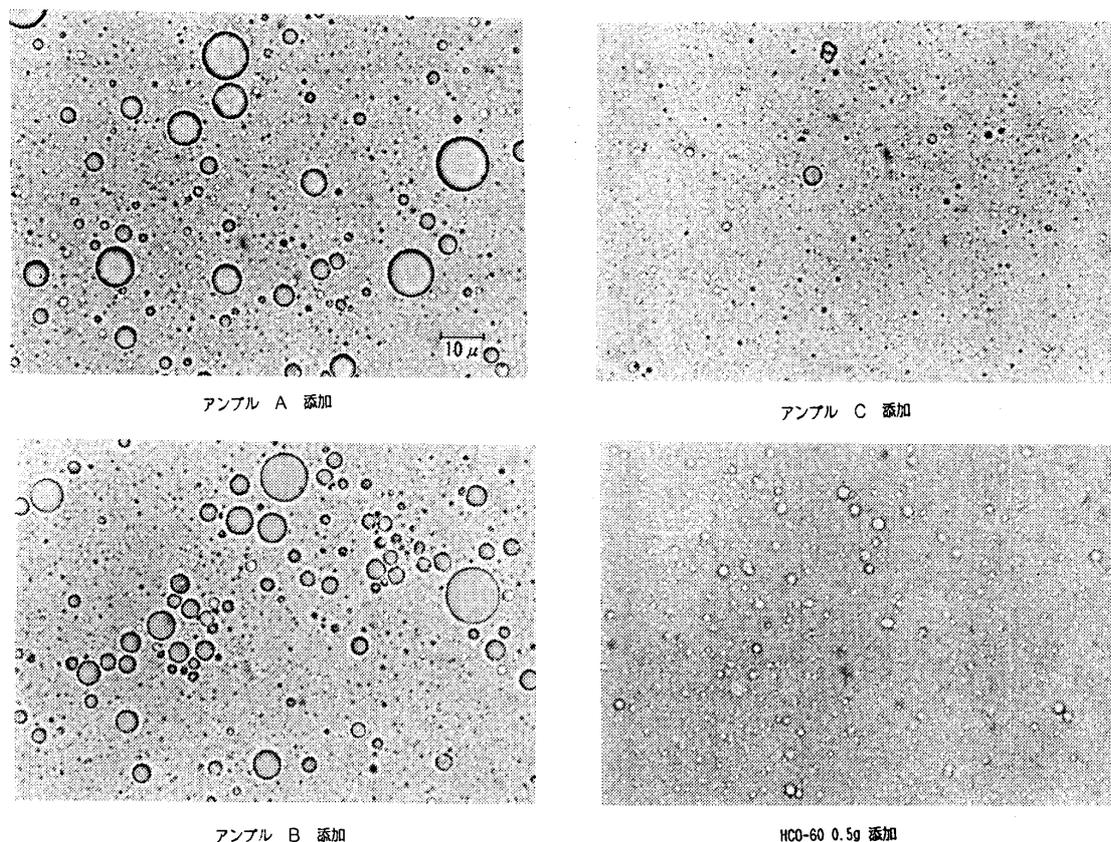


図 4. イントラリピッド-IVH 液にビタミン剤または可液化剤配合後の粒子光顕像 (室温保存 7 日後×600)

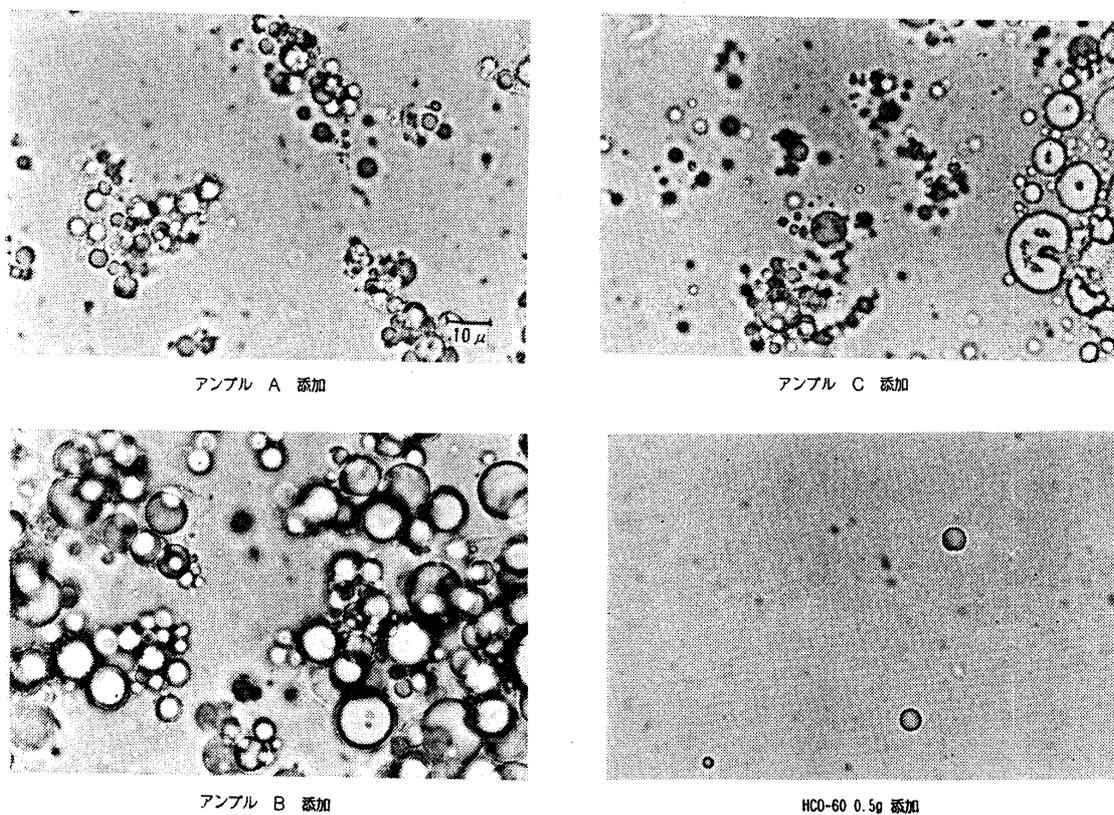


図 5. ベノリピッド-IVH 液にビタミン剤または可溶化剤配合後の粒子光顕像 (室温保存 7 日後×600)

粒子が観察され、さらにアンプルC, ネオラミン-マルチ1組, HCO-60 添加液でも 10  $\mu\text{m}$  程度の粒子が観察された。

ベノリピッドでは、配合24時間後で冷所、室温保存ともにアンプルA, アンプルB添加液に大粒子が観察され、7日後ではすべての試料に大粒子が観察されるようになった。

図3にイントラリポスの、図4にイントラリピッドの、図5にベノリピッドの、IVH配合液にアンプルA, アンプルB, アンプルC, HCO-60 0.5g 添加液の室温保存7日後の光学顕微鏡像を示したが、配合変化の様相は卵黄レシチン系のイントラリポス、イントラリピッドに比べてかなり異なっていた。

### 結 論

脂肪乳剤と IVH 液との配合により、脂肪粒子間の凝集・拡大化がおこり、クリーム層分離、油滴分測が生じることは、すでに確認し前報<sup>5)</sup>で報告した。今回は脂肪乳剤と IVH 液との配合変化において、脂肪乳剤の製剤間で安定性に差が生じるかどうかを検討した。また臨床では、IVH 用ビタミン剤の添加が必須となるので、その添加による影響についても検討した。これらの結果として、以下のことが判明した。

1) 脂肪乳剤と IVH 液との配合変化では、乳化剤と

して卵黄レシチンを用いている製剤と、大豆レシチンを用いている製剤とでは、安定性が異なる。

2) 一般に配合後冷所保存すれば、ある程度、脂肪粒子の変化が抑制される。

3) 総合ビタミン剤の添加により、粒径の拡大が抑えられるが、これは脂溶性ビタミン剤中に含まれる可溶性剤の影響によるものである。

以上のことから、脂肪乳剤・IVH液配合液に総合ビタミン剤を添加した場合でも、冷所保存をしていれば通常の臨床使用に支障がないことがわかった。

### 文 献

- 1) S.J. Dudrick, D.W. Wilmore, H.M. Vars: *Surgery*, **64**, 134 (1968).
- 2) S.J. Dudrick, D.M. Englert, C.T. VanBuren, B.J. Rowland, B.V. Mac Fadyen: *JJPEN*, **3** (2), 72 (1979).
- 3) S. Grundfest, E. Steiger: *JAMA*, **244**(15), 1701 (1980).
- 4) 真島吉也: *JJPEN*, **2** (6), 585 (1980).
- 5) 山岡桂子, 中島康雄, 山岸義史, 小林国男, 長谷部正晴: *JJSHP*, **21**, 19 (1985).
- 6) 山岡桂子, 中島康雄, 山岸義史, 長谷部正晴, 中村正明, 田中将雄, 竹井征夫, 島津忠寿: *薬剂学*, **46**, 189 (1986).
- 7) 美間博之, 矢敷孝司, 中谷弘美, 新谷茂, 白居敏仁: *薬誌*, **82**, 1172 (1962).