

ウサギ耳介静脈を用いた静脈内投与抗菌剤の溶解量変更に伴う血管障害性に関する研究

大井一弥*, 新井純一, 君塚弘行, 上田秀雄, 森本雍憲
城西大学薬学部病院薬剤学講座

Absence of Vascular Injury with Change in Dilution Rate for I.V. Injection of Antimicrobial Drugs into Rabbit Pinna Vein

Kazuya Ooi*, Junichi Arai, Hiroyuki Kimizuka,
Hideo Ueda and Yasunori Morimoto

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University

[Received March 27, 2006]
[Accepted May 18, 2006]

We continuously injected 9 antimicrobial drugs (Viccillin®, Pentacillin®, Unasyn-S®, Pansporin®, Cefmetazon®, Rocephin®, Sulperazon®, Flumarin®, Fosmicin-S®) intravenously into the rabbit pinna vein. For the dissolution of the drugs, we used a 0.9% isotonic sodium chloride as the physiological saline solution in a volume of either 50 mL or 100 mL. We conducted pathological examinations consisting of number of white blood cells (WBC), production of the C-reactive protein (CRP) and vascular lesion characteristics of the pinna vein as a means of determining the appearance of adverse reactions. There was no significant change in these pathological indications between before and after administration of the solutions, and there were no histological changes. This suggested that a change in volume of physiological saline used for dissolution from the usual 100 mL to 50 mL causes no problems in solubility.

Key words — antimicrobial drugs, physiological saline, adverse reaction, vascular injury

緒 言

感染症を発症した場合、抗菌剤は治療上、必要不可欠な薬剤として50年以上使用され続けている¹⁾。抗菌剤の性状は結晶性粉末のものが多く、使用時には溶解する必要がある。しかし、抗菌剤の溶解用量については添付文書に必ずしも記載されていない。さらに、記載用量の根拠が示されていないために、点滴の場合、100mLの生理食塩水に溶解するなど医療現場の経験に委ねられているのが現状である。

腎疾患などを有する患者には、漫然とした溶解液としての生理食塩水の投与は好ましくなく、幼児や高齢者への投与においても同様のことがいえる²⁾。一方、溶解量の減少が可能になれば、投与時間の短縮が可能となり、医療現場での簡便性が期待できる。しかし、生理食塩水の

溶解用量の相違における血管の炎症や血栓の発現など、障害性を検討した報告はない。そこで今回われわれは、生理食塩水50mLおよび100mLを溶解剤とし、溶解用量の差が生体障害を発現させるかについて血液検査値の変動および血管の組織学的変化の観点から検討を行った。

材料と方法

1. 動物

雄性日本白色種ウサギ(体重1.8kg~2.0kg, 東京動物センターから購入)を使用した。動物は、温度20±2℃、湿度55±5%, 照明時間12時間に調整された城西大学動物飼育室にてウサギ用飼育ケージに入れ、飲食、飲水は自由とした。また、動物の管理および使用に際して、城西大学生命科学研究センター指針に従った。

* 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0295 Japan

2. 薬剤

使用した抗菌剤は、注射用ピクシリン® 2g(明治製菓株), ペントシリン注射用® 1g(富山化学工業株), ユナシン-S 静注用® 1.5g(ファイザー株), パンスポリン静注用® 1g(武田薬品工業株), セフメタゾン静注用® 1g(三共株), ロセフィン静注用® 1g(中外製薬株), スルペラゾン静注用® 1g(ファイザー株), フルマリン静注用® 1g(塩野義製薬株), ホスミシン-S 静注用® 1g(明治製菓株)の9種類である。溶解剤としての生理食塩水は、両頭針付溶解剤生塩溶解液キット H(ニプロファーマ株)の50mLと100mLを用いた。各薬剤の溶解は、投与直前に行った。

3. 投与方法

ウサギ用採血箱(株)夏目製作所)でウサギを拘束し、投与前30分にウサギ両耳に吸水軟膏で練合した2%塩酸メピバカイン軟膏を塗布して局所麻酔処置を行った。次いで、左耳の耳介静脈にセーフレットキャス(NIC-24G×3/4", ニプロ株)の針を穿刺し、カテーテルを留置後、輸液セット(ニプロ株)で、流速2 mL/minとして、薬剤投与を施行した。

4. 血管障害性の検討

抗菌剤を50mLおよび100mLの生理食塩水に溶解し、各投与群3匹とした。コントロール群は、生理食塩水50mLおよび100mL単独投与とした。

採血は、右耳の耳介静脈から行い(シリンジ1mL, 注射針27G, ヘパリン処理), 生理食塩水単独投与群と薬剤投与群との白血球数およびC反応性タンパク(CRP)値の比較を行った。採血時間は、抗菌剤投与終了後の注射針抜去直後とした。白血球数は、RF/DC検出法から

求め、CRP値はラテックス法により算出した。

その後、屠殺し、薬剤を投与した左耳を手術用のハサミで切り離し、セーフレットキャス先端部の下流域3cmの血管を含む組織を摘出して、肉眼的に血栓の有無を確認した。さらに、10%ホルマリン液(和光純薬工業株)で固定し、その後パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)を行った標本で、組織学的検討を行った。

5. 統計処理

白血球数は、各群3匹の平均値として求め、平均値±標準偏差(S.D.)で示した。生理食塩水50mL投与群と生理食塩水100mL投与群の差を検定した(t検定)。

結 果

各抗菌剤投与終了後、肉眼的な耳の観察では、穿刺部位での血栓の発現は認められなかった。穿刺部位から20~30mm心臓側でも生理食塩水溶解用量50mLおよび100mLともに血管の肉眼的変化は観察されなかった。

抗菌剤投与前後における白血球数の変動は、抗菌剤の溶解用量と相関性はみられなかった。また、生理食塩水単独投与群との有意差も認められなかった。さらに、炎症の指標となるCRPについてもすべての投与群で陰性であった(表1)。

組織学的検討では、非投与群に比して抗菌剤投与群と同様にコントロール群でも血管拡張が観察された。一方、薬剤間において血管拡張の相違に著しい変化は観察されなかった(図1, 2)。

表1. 抗菌剤の溶解用量と白血球数またはCRP変動の関係

検査値 薬剤	白血球数(個/ μ L)		CRP	
	生理食塩水 50mL	生理食塩水 100mL	生理食塩水 50mL	生理食塩水 100mL
—	4996±251	5130±496	(—)	(—)
ピクシリン®	4360±977	5350±391	(—)	(—)
ペントシリン®	4100±721	5467±1944	(—)	(—)
ユナシン-S®	6400±1047	6317±2500	(—)	(—)
パンスポリン®	4567±404	5800±273	(—)	(—)
セフメタゾン®	6767±2586	6417±1373	(—)	(—)
ロセフィン®	6517±2162	6500±1814	(—)	(—)
スルペラゾン®	4967±535	5283±1511	(—)	(—)
フルマリン®	4050±676	5467±2122	(—)	(—)
ホスミシン-S®	4800±1393	6050±1637	(—)	(—)

平均値±標準偏差

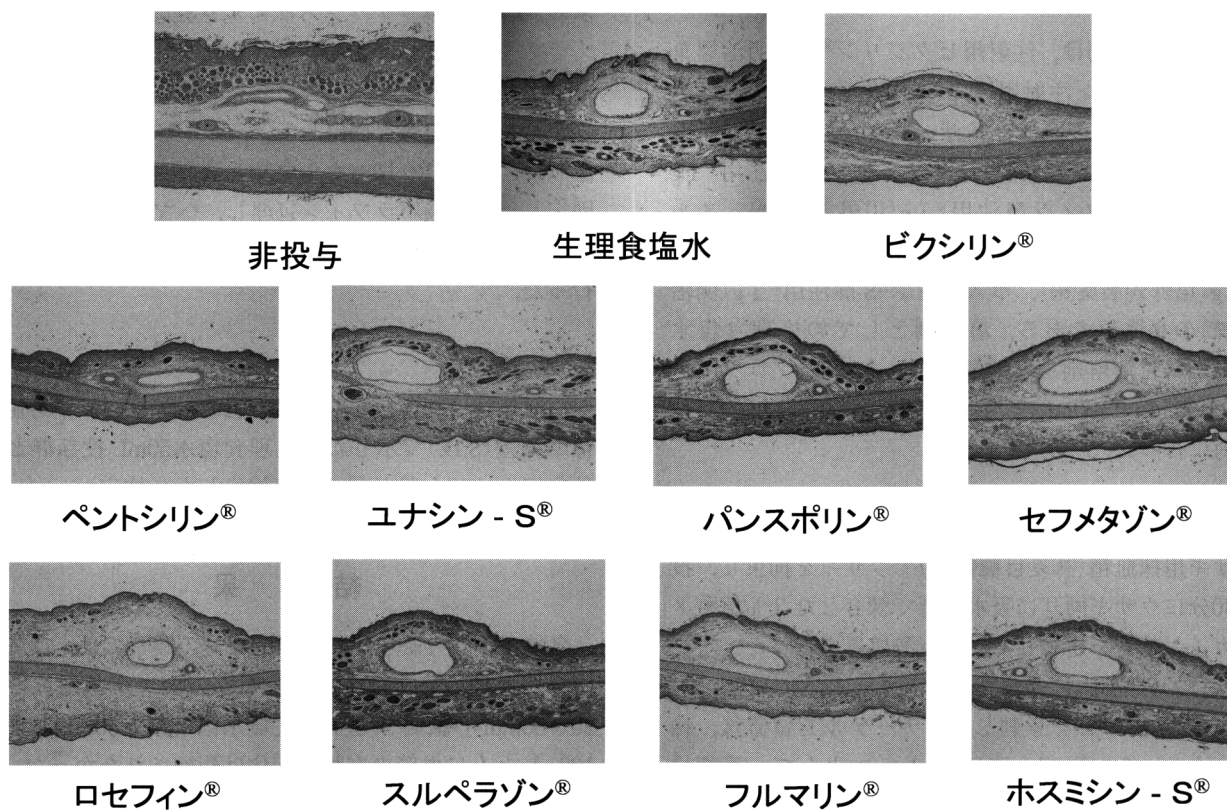


図1. 50mLの生理食塩水に抗菌剤を溶解した際の血管障害性の検討

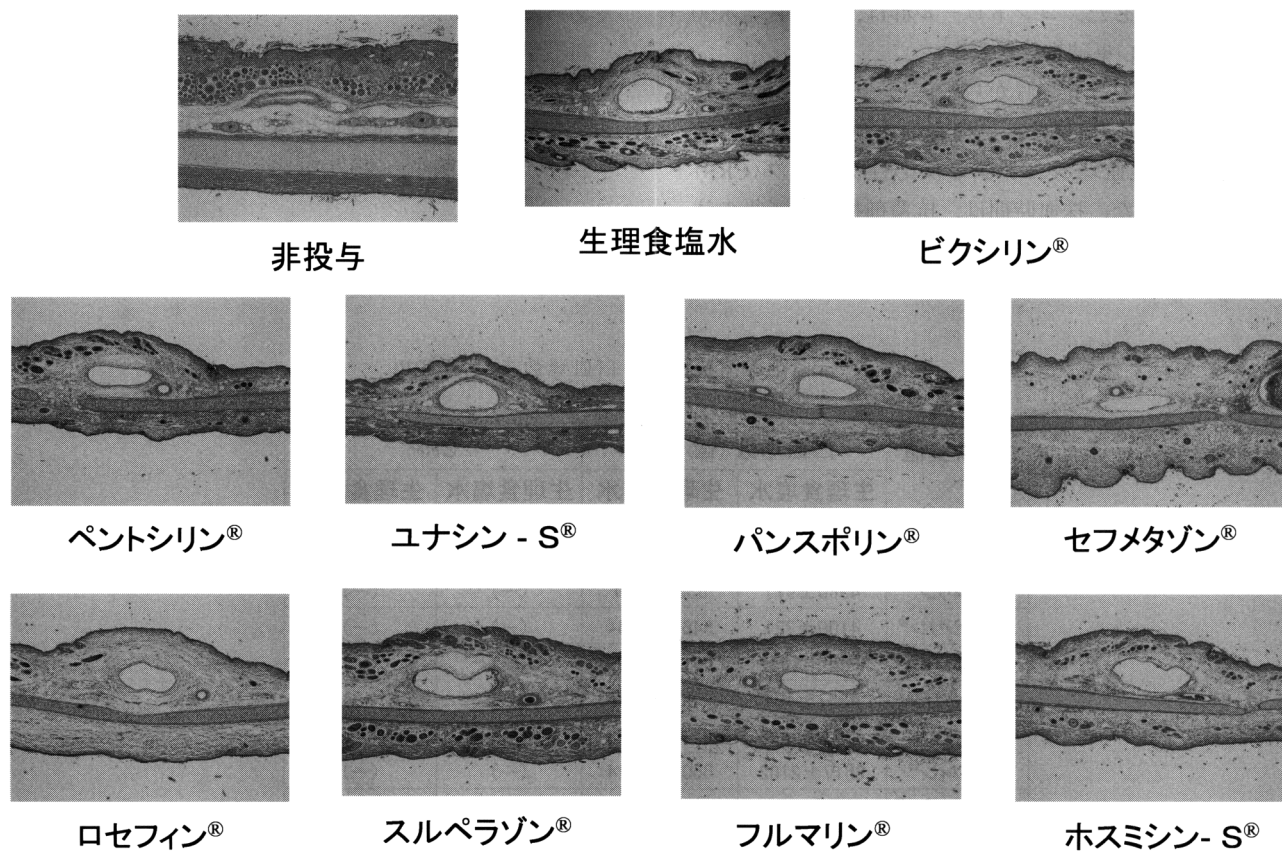


図2. 100mLの生理食塩水に抗菌剤を溶解した際の血管障害性の検討

考 察

生理食塩水は、血清電解質に近い組成を有する細胞外液補充液に属する³⁾。しかし、臨床での用途は、抗菌剤など粉末状の薬剤を溶解する目的で使用されることが多く、最近では、溶解操作が迅速かつ安全に行えるように製品化された生理食塩水注のキット製剤が汎用されている。入院患者では、注射剤による併用治療が多くなされ、薬剤の性状が粉末の場合、溶解の必要性が生じる。その度に生理食塩水注100mLを使用すると、水分負荷、Na負荷および点滴時間の増加による労作負担などが予測される。しかし現在では、50mLの生理食塩水注に加えて、キット製剤も発売され、溶解用量の選択に根拠が必要であると考えられる。

簡便性の観点であれば、50mLの使用を推進すべきであると考えられるが、溶解用量の差による薬剤濃度の違いが生じた場合の生体障害性を検討した報告はない。府川⁴⁾や桑原⁵⁾は、注射部位の血管をHE染色して観察することによりさまざまな注射剤の投与による血管障害性について評価したところ、いずれも静脈の組織学的変化を認めなかった。

今回検討した9種類の抗菌剤における50mLと100mLの溶解量では、血管組織に対する影響に差異はないことの根拠が得られ、溶解量の選択の範囲が広くなり、抗菌剤の適正使用に役立つものと考えられる。

感染症治療において、PK/PD(pharmacokinetics/pharmacodynamics)に基づいた抗菌剤の適正使用が推進されて

いる。この場合に、抗菌作用が保持されるためには、投与回数の増加と点滴時間を延長することが重要であることが報告されている⁶⁾。しかし、その際の各抗菌剤の溶解用量については、言及されていないために、経験的なものが優先されるものと推察される。患者の体液量の負担を考慮した生理食塩水の使用は、病棟業務において薬剤師が、抗菌剤治療に関わる際に、重要な薬学的視点であると考えられる。

引用文献

- 1) R.N. Greenberg, Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review, *Clin. Ther.*, **6**, 592-596 (1984).
- 2) L. Finberg, Mass accidental salt poisoning in infancy: A study of a hospital disaster, *JAMA*, **184**, 187 (1963).
- 3) H.T. Robertson, R. Pellegrino, D. Pini, J. Oreglia, S. Devita, V. Brusasco, P. Agostoni, Exercise response after rapid intravenous of saline in healthy humans, *J. Appl Physiol*, **97**, 697-703 (2004).
- 4) 府川和永, 伊藤義彦, 三崎則幸, 野村聡子, 静脈注射による血栓性静脈炎に関する実験的検討, *日本薬理学雑誌*, **71**, 307-315 (1975).
- 5) 桑原孝, 朝波省吾, 田村工, 岸本早苗, 末梢静脈用グルコース・電解質・アミノ酸輸液の血管障害性に関する実験的検討, *薬理と治療*, **24**, 2151-2157 (1996).
- 6) 三嶋廣繁, 重症感染症における PK/PD に基づいたメロペネムの最適投与方法, *化学療法の領域*, **21**, 405-413 (2005).