各種輸液剤の滴容量と変動要因

橋本大佑*, 加賀順二, 藤田佳代子, 岩本哲史

株式会社大塚製薬工場輸液情報センター

Study on Droplet Volumes of Parenteral Nutrition
Solutions during Administration

Daisuke Hashimoto*, Junji Kaga, Kayoko Fujita and Tetsuji Iwamoto

Information Center for Infusion Therapy and Product, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.

〔 Received June 24, 2008
Accepted December 11, 2008 〕

In parenteral nutrition, each intravenous solution has an optimum infusion rate and proper management of administration is a very important issue. In the case of not using an infusion pump (gravity infusion) and using an infusion pump which controls the number of droplets, the administered volume depends on the droplet size, i.e. droplet volume. While the Ministry of Health, Labour and Welfare (Bulletin No. 112) specifies the number of droplets per mL for intravenous administration sets, there is a lack of information on how the physical characteristics of solutions affect droplet volume. Therefore, in the present study, we investigated droplet volume for various intravenous solutions during administration and found that the solution density, surface tension (solutions with and without surfactants), and infusion rate all affect droplet volume.

Key words droplet volume, density, surfactant, infusion rate

緒 言

輸液療法は、水分補給、電解質是正および栄養補給など、さまざまな目的で用いられ、医療上欠かせないものとなっている。近年、中心静脈栄養療法や末梢静脈栄養療法などの発展に伴い種々の輸液剤が医療現場に供され、それぞれの目的に応じて投与されている。

輸液剤の投与速度は各々の薬剤で規定され、投与時に点滴速度を適切に管理することは、輸液療法上、重要な管理項目の一つである。医療現場で輸液剤が投与される際、流量制御方式の輸液ポンプの使用も見受けられるが、自然滴下法や滴下制御方式の輸液ポンプを用いて滴数を制御して点滴されることが一般的である。輸液セットの点滴筒(ドリップチャンバー)内で滴下する液滴の数は目視または機械的に計数され、液滴の大きさ(滴容量)を乗じて単位時間あたりの輸液投与量が算出される。ここで滴容量は点滴投与時の輸液投与量の決定因子であり、密度、表面張力および粘度などの液そのものの物性や点滴速度などに影響されることが報告されている¹⁻⁴⁾。しかし、各種の輸液剤そのものを対象とした滴容量の検討は少ない。

一方、平成 17 年 3 月 25 日付厚生労働省告示 112 号に

より、輸液セットの点滴口サイズに関して、国際規格である ISO 規格と整合を図り、日本工業規格として基準が示された。これを受け、輸液セットの点滴口サイズは平成 21 年 4 月以降、20 滴/mL および 60 滴/mL に統一されることとなった⁵⁾。

これらの背景から、われわれは、20 滴/mL および 60 滴/mL の輸液セットを用いて、各種輸液剤について滴容量の測定を行い、輸液剤の種類と滴容量の関係や種々の変動因子(密度、表面張力、粘度、点滴速度および輸液セットの滴数規格等)の影響について検討を行った。

実験方法

1. 材料(表 1~4)

表 1 に示す 26 種類の輸液剤を試験検体とした。これらの輸液剤の組成を表 2 に示す。また、輸液剤に配合される薬剤として表 3 に示す薬剤を用いた。

一方、試験に供した輸液セットを表 4 に示す。JMS 輸液セット 210 型(規格: 20 滴/mL, PVC)を基準として各種輸液剤の滴容量の比較を行った。しかし、輸液剤や配合薬剤の添付文書上で PVC フリーの輸液セットの使用が規定されている輸液剤の試験、点滴速度を微量で正確に管理する必要が考えられる輸液剤の試験、滴容量を

* 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 115 ; 115, Aza-Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima, 772 8601 Japan

表 1. 試験に供した輸液剤

輸液剤 No.	製品名	容器	容量 (mL)	Lot No.	薬効分類
1	大塚生食注	Single Bag	500	M7L83	血液代用剤
2	ラクテック®注	Single Bag	500	M7K90	血液代用剤
3	ボタコール®R	Single Bag	500	M6G94	血液代用剤
4	KN 補液 3B	Single Bag	500	M6L87	血液代用剤
5	フィジオ®140	Single Bag	500	M6K89	血液代用剤
6	フィジオ®35	Single Bag	500	M7I79	血液代用剤
7	トリフリード®	Single Bag	500	K7B75	血液代用剤
8	低分子デキストラン L 注	Single Bag	500	K7H90	血液代用剤
9	低分子デキストラン糖注	Single Bag	500	K7D78	血液代用剤
10	マルトス®-10	Single Bag	500	M5F83	糖類剤
11	大塚糖液 10%	Single Bag	500	M6I77	糖類剤
12	大塚糖液 50%	Single Bag	500	M6B89	糖類剤
13	トリパレン®1 号	Single Bag	600	M7F84	糖類剤
14	トリパレン®2 号	Single Bag	600	M7B82	糖類剤
15	アミパレン®	Single Bag	400	K6D83	たん白アミノ酸製剤
16	アミノレバン®	Single Bag	500	K6E81	たん白アミノ酸製剤
17	アミノフリード®	Double Bag	500	M7I96	たん白アミノ酸製剤
18	ビーフリード®点滴静注用	Double Bag	500	M7I90	たん白アミノ酸製剤
19	アミノトリパ®1 号	Double Bag	850	K7J77	たん白アミノ酸製剤
20	アミノトリパ®2 号	Double Bag	900	K7H76	たん白アミノ酸製剤
21	ネオパレン®1 号	Double Bag	1000	K7J86	たん白アミノ酸製剤
22	ネオパレン®2 号	Double Bag	1000	K7K77	たん白アミノ酸製剤
23	ミキシッド®-L	Double Bag	900	T7D87	たん白アミノ酸製剤
24	ミキシッド®-H	Double Bag	900	T7D82	たん白アミノ酸製剤
25	イントラリボス®10%	Single Bag	250	T7J00	その他の滋養強壮薬
26	イントラリボス®20%	Single Bag	250	T5G75	その他の滋養強壮薬

試験に供した輸液剤の製造販売元は、すべて株式会社大塚製薬工場

表 2. 各種輸液剤の組成

輸液剤 No.	製品名	糖・アミノ酸・脂肪			主な電解質組成								(mmol/L) P	(μmol/L) Zn
		(g/L)			(mEq/L)									
		糖質	アミノ酸	脂質	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	酢酸イオン	乳酸イオン			
1	大塚生食注	—	—	—	154	—	—	—	154	—	—	—	—	
2	ラクテック®注	—	—	—	130	4	3	—	109	—	28	—	—	
3	ボタコール®R	50*1	—	—	130	4	3	—	109	—	28	—	—	
4	KN 補液 3B	27*2	—	—	50	20	—	—	50	—	20	—	—	
5	フィジオ®140	10*2	—	—	140	4	3	2	115	25	—	—	—	
6	フィジオ®35	100*2	—	—	35	20	5	3	28	20	—	10	—	
7	トリフリード®	105*3	—	—	35	20	5	5	35	6	—	10	5	
8	低分子デキストランL注*4	—	—	—	130	4	3	—	109	—	28	—	—	
9	低分子デキストラン糖注*4	50*2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10	マルトス®-10	100*1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11	大塚糖液 10%	100*2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
12	大塚糖液 50%	500*2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
13	トリパレン®1 号	233*3	—	—	5	45	8	8	15	10	—	10	17	
14	トリパレン®2 号	292*3	—	—	58	45	8	8	73	—	—	10	17	
15	アミパレン®	—	100	—	2	—	—	—	—	120	—	—	—	
16	アミノレバン®	—	80	—	14	—	—	—	94	—	—	—	—	
17	アミノフリード®	75*2	30	—	35	20	5	5	35	13	20	10	5	
18	ビーフリード®点滴静注用	75*2	30	—	35	20	5	5	35	16	20	10	5	
19	アミノトリパ®1 号	164*3	29	—	41	26	5	5	41	52	—	6	9	
20	アミノトリパ®2 号	195*3	33	—	39	30	6	6	39	60	—	7	11	
21	ネオパレン®1 号*5	120*2	20	—	50	22	4	4	50	47	—	5	20	
22	ネオパレン®2 号*5	175*2	30	—	50	27	5	5	50	53	—	6	20	
23	ミキシッド®-L*6	122*2	33	17	39	30	9	6	49	28	—	5	11	
24	ミキシッド®-H*6	167*2	33	22	39	30	9	6	45	28	—	7	11	
25	イントラリボス®10%*6	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
26	イントラリボス®20%*6	—	—	200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

*1: マルトース *2: ブドウ糖 *3: ブドウ糖・果糖・キシリトール=4・2・1 *4: デキストラン 40 を含む

*5: 界面活性剤(ポリソルベート 20, 80)を含む *6: 界面活性剤(精製卵黄レシチン)を含む

表 3 . 配合薬剤

製品名	規格・単位	製造販売元	Lot No.	主な界面活性成分 (分量)
オーツカ MV 注	1 瓶 1 管 1 組	(株) 大塚製薬工場	7K84MV1	ポリソルベート-80 (40mg) ポリソルベート-20 (8mg)
エレメンミック®注	2mL 1 管	味の素 (株)	7L326A	—
ケイツー®N 静注用	10mg 1 管	エーザイ (株)	62C01M	精製ダイズレシチン (16mg)
強力ネオミノ ファゲンシー®	20mL 1 管	(株) ミノファーマ ン製薬	G1197	グリチルリチン酸モノアンモニウム (53mg)
ラステット®注	100mg5mL 1 瓶	日本化薬 (株)	571500	ポリソルベート-80 (400mg)
サンディミュン® 注射液	5%5mL 1 管	ノバルティス ファーマ (株)	P0032	ポリオキシエチレンヒマシ油 (3.25g)

表 4 . 試験に供した輸液セット

セット 記号	製品名	規格	品番	Lot No.	製造販売元
A	JMS 輸液セット 210 型	20 滴/mL PVC	JY-A343L	070613.12	(株) ジェイ・ エム・エス
B	JMS 輸液セット 210 型	20 滴/mL PVC フリー	JY- PB343L	071019.07	(株) ジェイ・ エム・エス
C	テルフュージョン® 輸液セット	20 滴/mL PVC	TI-U350P	070620A	テルモ (株)
D	ニプロ輸液セット	20 滴/mL PVC	ISA- 200E00Z	07C20A	ニプロ (株)
a	JMS 輸液セット 210 型	60 滴/mL PVC	JY-A313L	071030.14	(株) ジェイ・ エム・エス
b	JMS 輸液セット 210 型	60 滴/mL PVC フリー	JY- PB313L	070906.10	(株) ジェイ・ エム・エス
c	テルフュージョン® 輸液セット	60 滴/mL PVC	TK- U350P027	0071022A	テルモ (株)
d	ニプロ輸液セット	60 滴/mL PVC	ISP- 102E00	08A11A	ニプロ (株)

輸液セット間で比較する試験には、それぞれの試験の目的に応じて他の輸液セットを使用した。

輸液ポンプは、臨床現場で広く使用されている自然滴下法が滴数による投与量制御である現状を踏まえ、滴数制御方式の JMS 輸液ポンプ OT 701 型((株)ジェイ・エム・エス)、JMS 輸液ポンプ OT 707 型((株)ジェイ・エム・エス)およびテルフュージョン®輸液ポンプ TE 131 (テルモ(株))を使用した。

2. 輸液剤の密度および粘度の測定方法

1)密度

日局 15 における比重および密度測定法⁶⁾により、20 における密度を測定した。

2)粘度

日局 15 における粘度測定法⁷⁾により、20 における各輸液剤(No.1~20)の粘度を測定した。

3. 滴容量の測定方法

日本工業規格(JIS)で定められている点滴型輸液ポンプの正確度試験⁸⁾における試験方法を参考にして滴容量の測定を行った。すなわち、輸液剤のバッグに未使用の輸液セットを装着して、輸液ポンプに取り付け、輸液セットの先に付けた注射針(18 G)の先端をポンピング室の中央と同じ高さにあわせ、注射針の先端から輸液剤のバッグ内の薬液面までの高さを 50 cm に固定した(図 1)。室温(23±1)下において、輸液ポンプを各試験で規定した点滴速度で運転を開始し、運転開始から 15 分間点滴速度の安定化を行った後、正確に 60 分間滴下を行い、その間に滴下した滴数と薬液の体積から滴容量を求めた。滴容量に関しては、それぞれの検体につき 3 種類の輸液ポンプを 1 回ずつ使用して計 3 回の測定を行い、その平均値および標準偏差を求めた。

結 果

1. 各種輸液剤の滴容量

種々の輸液剤の密度、粘度および滴容量の測定結果を表5に示した。滴容量は、点滴速度および輸液セットの種類の影響を受けることが考えられるため、点滴速度は250 mL/時間に、輸液セットはA〔JMS 輸液セット 210 型(規格：20 滴/mL, PVC)〕に固定して滴容量を測定し

図1．滴容量測定の概略図

た。なお、表面張力に明らかに影響を与えることが予想されるポリソルベートや精製卵黄レシチンなどの界面活性成分を含む輸液剤(No.21～26)は試験検体から除いた。

中心静脈栄養輸液剤および脂肪乳剤は、可溶化剤を含有するオーツカ MV 注などの総合ビタミン剤を配合したり、輸液剤そのものに精製卵黄レシチンなどの可溶化剤を含むことから、可塑剤(DEHP)を含まない輸液セットの使用が推奨されている⁹⁾。このことを受けて、20 滴/mL 規格の PVC フリーの輸液セット B を用いて滴容量測定を行い、その結果を表6に示した。また、点滴速度を小さくかつ精密に管理するため、微量点滴用のものが用いられることも多いので、60 滴/mL 規格の輸液セット b での測定結果を表7に示した。

生理食塩液および中心静脈栄養輸液(ネオパレン[®]2号)を用いて、界面活性作用を有する薬剤配合による滴容量への影響を調べた結果を表8に示した。

2. 点滴速度の滴容量への影響

生理食塩液をコントロール輸液剤として、20 滴/mL の輸液セット A および 60 滴/mL の輸液セット a を用いて、点滴速度の違いが滴容量へ与える影響を調べ、その結果を図2に示した。液滴の大きい輸液セット A は、速度上昇に伴い滴容量が約 10% 増大した後、プラトー

表5．各種輸液剤の密度および粘度と 20 滴/mL 規格の輸液セットにおける滴容量

輸液剤 ^{*1} No.	製品名	密度 (g/mL)	粘度 (mPa・s)	滴容量 ^{*2} (mL/滴)	対規格値 ^{*3} (%)
1	人塚生食注	1.005	1.020	0.0532±0.0005	106.4±0.9
2	ラクテック [®] 注	1.004	1.024	0.0527±0.0005	105.4±1.0
3	ボタコール [®] R	1.023	1.147	0.0525±0.0003	105.0±0.6
4	KN 補液 3B	1.012	1.042	0.0527±0.0010	105.4±2.1
5	フィジオ [®] *140	1.009	1.026	0.0529±0.0006	105.8±1.2
6	フィジオ [®] *35	1.040	1.362	0.0519±0.0004	103.8±0.7
7	トリフリード [®]	1.041	1.310	0.0522±0.0006	104.4±1.1
8	低分子デキストラン L 注	1.043	4.855	0.0514±0.0004	102.8±0.8
9	低分子デキストラン糖注	1.057	5.564	0.0507±0.0004	101.4±0.8
10	マルトス [®] -10	1.035	1.299	0.0524±0.0004	104.8±0.8
11	大塚糖液 10%	1.036	1.303	0.0526±0.0004	105.2±0.7
12	大塚糖液 50%	1.184	6.383	0.0474±0.0006	94.8±1.3
13	トリバレン [®] 1号	1.090	1.950	0.0497±0.0002	99.4±0.4
14	トリバレン [®] 2号	1.112	2.555	0.0491±0.0008	98.2±1.6
15	アミバレン [®]	1.029	1.447	0.0480±0.0014	96.0±2.8
16	アミノレバン [®]	1.023	1.299	0.0487±0.0006	97.4±1.2
17	アミノフリード [®]	1.040	1.372	0.0507±0.0000	101.4±0.0
18	ビーフリード [®] 点滴静注用	1.040	1.328	0.0507±0.0002	101.4±0.3
19	アミノトリパ [®] 1号	1.073	1.766	0.0491±0.0007	98.2±1.3
20	アミノトリパ [®] 2号	1.086	1.997	0.0485±0.0007	97.0±1.3

*1：表面張力に明らかに影響を与えることが予想されるポリソルベートや精製卵黄レシチンなどの界面活性成分を含む輸液剤(No.21～26)は除いた。

*2：輸液セット A〔JMS 輸液セット 210 型(規格：20 滴/mL, PVC)〕を用い、250 mL/時間の点滴速度設定で測定。
室温：23±1℃，n=3，Mean±S.D.

*3：輸液セットの規格値 20 滴/mL=0.0500 mL/滴に対する割合〔対規格値(%)=滴容量(mL/滴)/0.0500(mL/滴)×100〕。

表 6 . 中心静脈栄養輸液剤および脂肪乳剤の密度と 20 滴/mL 規格の輸液セットにおける滴容量

製品名 (輸液剤 No.)	混注薬剤	密度 (g/mL)	滴容量*1 (mL/滴) [点滴速度]	対規格値*2 (%)
アミノトリパ®1 号 (No.19)	—	1.073	0.0456±0.0010 [850mL/12 時間]	91.2±1.9
	オーツカ MV 注	1.073	0.0441±0.0005 [850mL/12 時間]	88.2±1.0
アミノトリパ®2 号 (No.20)	—	1.086	0.0452±0.0005 [900mL/12 時間]	90.4±0.9
	オーツカ MV 注	1.087	0.0435±0.0007 [900mL/12 時間]	87.0±1.3
ネオバレン®1 号 (No.21)	—	1.053	0.0468±0.0004 [1000mL/12 時間]	93.6±0.8
	エレメンミック®注	1.054	0.0462±0.0005 [1000mL/12 時間]	92.4±1.1
ネオバレン®2 号 (No.22)	—	1.078	0.0445±0.0003 [1000mL/12 時間]	89.0±0.6
	エレメンミック®注	1.078	0.0448±0.0003 [1000mL/12 時間]	89.6±0.5
ミキシッド®-L (No.23)	—	1.058	0.0457±0.0003 [900mL/12 時間]	91.4±0.5
	オーツカ MV 注	1.059	0.0350±0.0006 [900mL/12 時間]	70.0±1.1
ミキシッド®-H (No.24)	—	1.074	0.0453±0.0002 [900mL/12 時間]	90.6±0.4
	オーツカ MV 注	1.076	0.0347±0.0001 [900mL/12 時間]	69.4±0.2
イントラリボス®10% (No.25)	—	0.995	0.0489±0.0009 [250mL/5 時間]	97.8±1.7
イントラリボス®20% (No.26)	—	0.987	0.0470±0.0033 [250mL/10 時間]	94.0±6.6

*1: 輸液セット B [JMS 輸液セット 210 型(規格: 20 滴/mL, PVC フリー)]を用いて, 下段の点滴速度設定で測定.

室温: 23±1 . n=3 . Mean±S.D.

*2: 輸液セットの規格値 20 滴/mL = 0.0500 mL/滴に対する割合 [対規格値(%) = 滴容量(mL/滴)/0.0500(mL/滴) × 100].

表 7 . 中心静脈栄養輸液剤および脂肪乳剤の密度と 60 滴/mL 規格の輸液セットにおける滴容量

輸液剤 No.	製品名	密度 (g/mL)	滴容量*1 (mL/滴) [点滴速度]	対規格値*2 (%)
19	アミノトリパ®1 号	1.073	0.0156±0.0003 [850mL/12 時間]	93.4±1.5
20	アミノトリパ®2 号	1.086	0.0153±0.0002 [900mL/12 時間]	91.6±1.4
21	ネオバレン®1 号	1.053	0.0158±0.0001 [1000mL/12 時間]	94.6±0.6
22	ネオバレン®2 号	1.078	0.0154±0.0001 [1000mL/12 時間]	92.2±0.7
23	ミキシッド®-L	1.058	0.0149±0.0003 [900mL/12 時間]	89.2±1.6
24	ミキシッド®-H	1.074	0.0147±0.0003 [900mL/12 時間]	88.0±1.6
25	イントラリボス®10%	0.995	0.0163±0.0003 [250mL/5 時間]	97.6±1.5
26	イントラリボス®20%	0.987	0.0158±0.0009 [250mL/10 時間]	94.6±5.1

*1: 輸液セット b [JMS 輸液セット 210 型(規格: 60 滴/mL, PVC フリー)]を用いて, 下段の点滴速度設定で測定.

室温: 23±1 . n=3 . Mean±S.D.

*2: 輸液セットの規格値 60 滴/mL = 0.0167 mL/滴に対する割合 [対規格値(%) = 滴容量(mL/滴)/0.0167(mL/滴) × 100].

表 8. 界面活性成分を含む薬剤配合による滴容量への影響

製品名 (輸液剤 No.)	配合薬剤	密度 (g/mL)	滴容量 (mL/滴)	対コントロール 比率*3 (%)
大塚生食注 (No.1)	(コントロール)	1.005	0.0535±0.0006*1	
	ケイツー®N 静注用	1.005	0.0529±0.0009*1	98.9±1.7
	強力ネオミノファージェンシー®	1.006	0.0530±0.0009*1	99.1±1.6
	ラステット®注	1.006	0.0428±0.0003*1	80.0±0.4
	サンディミュン®注射液	1.007	0.0314±0.0006*1	58.8±1.2
ネオバレン®2 号 (No.22)	(コントロール)	1.078	0.0445±0.0003*2	—
	ケイツー®N 静注用	1.078	0.0448±0.0004*2	100.6±0.9
	強力ネオミノファージェンシー®	1.078	0.0441±0.0009*2	99.2±2.0
	ラステット®注	1.078	0.0364±0.0004*2	81.7±0.9
	サンディミュン®注射液	1.078	0.0278±0.0003*2	62.5±0.6

*1: 輸液セット B(JMS 輸液セット 210 型 [規格: 20 滴/mL, PVC フリー])を用いて, 250 mL/時間の点滴速度設定で測定. 室温: 23±1. n=3. Mean±S.D.

*2: 輸液セット B(JMS 輸液セット 210 型 [規格: 20 滴/mL, PVC フリー])を用いて, 1000 mL/12 時間の点滴速度設定で測定. 室温: 23±1. n=3. Mean±S.D.

*3: Mean±S.D.

になっているのに対し, 液滴の小さい輸液セット a は, 低い速度の段階で滴容量がプラトーになり, また, 増大量も約 5% と少ない結果となった.

3. 輸液セットの種類による滴容量への影響

生理食塩液をコントロール輸液剤として, 20 滴/mL 規格の輸液セット A, B, C, D について, 250 mL/時間の点滴速度での滴容量を比較した結果および 60 滴/mL 規格の輸液セット a, b, c, d について, 100 mL/時間の点滴速度での滴容量を比較した結果を図 3 に示した. いずれにおいても, 輸液セットの種類による滴容量への影響はみられなかった.

考 察

1. 一般輸液剤の滴容量

点滴筒内のノズルからの落滴は, 下向きの重力と液面を保持する表面張力とのバランスで形成される. これらの因子と滴容量との間には液滴形成が一定速度の場合, 次式(1)が成り立つとされる³⁾.

$$V = F \left[\frac{2}{3} \frac{d}{g} \times \frac{\gamma}{\rho} \right] \quad \dots\dots(1)$$

ここで, V は滴容量(mL), d はノズル直径(cm), g は重力加速度(cm/s²), γ は表面張力(mN/m), ρ は密度(g/mL), F は Harkins-Brown correction factor³⁾を示す. 同じ輸液セットを使用した場合, $\frac{2}{3} \frac{d}{g}$ の値は一定であることから, 表面張力および密度が滴容量に及ぼす主な因子として考えられる.

今回, 20 滴/mL の輸液セットを用い 250 mL/時間の点滴速度で測定した各種輸液剤の滴容量(表 5)を密度に対してプロットした結果を図 4(密度との関係)に示した. 各種輸液剤としては, 表面張力に明らかに影響を与えることが予想されるポリソルベートや精製卵黄レシチ

ンなどの界面活性成分を含む輸液剤(No.21~26)は除いたが, No.1~20 の輸液剤の滴容量と密度との相関は低かった($r=0.7089$). しかし, アミノ酸を含まない輸液剤(No.1~14)に限定すると, $r=0.9761$ と高い相関関係が認められ, 密度の増加に反比例して滴容量が減少するという上記(1)式に従うことが確認された. アミノ酸を含む輸液剤(No.15~20)が, この関係から外れた理由としては, 中性アミノ酸で側鎖の疎水性が強いトリプトファンおよびチロジンが 0.01 M 以上の濃度で輸液剤中に含まれることによって, 柴山¹⁰⁾らによって報告されている表面張力()の低下が生じ, 滴容量が減少したものと推察された.

一方, No.1~20(表 5)の輸液剤の滴容量と粘度の相関を図 4(粘度との関係)に示した. アミノ酸を含まない輸液剤に限定すると $r=0.7406$ であり, 粘度の増加に伴い滴容量が減少する傾向が確認された. この傾向は, 次式(2)⁷⁾に示すように粘度が密度に比例する因子であるためと考えられる.

$$\eta = \eta_0 \left(\frac{\rho}{\rho_0} \right)^K \quad \dots\dots(2)$$

ここで, η は粘度 [絶対粘度(mPa・s)], η_0 は動粘度(mm²/s), ρ は密度(g/mL), K は粘度計の定数(mm²/s²), t(s)は毛細管の流下時間を示す.

高い粘度を示すデキストラン 40 を含む輸液剤(No.8, 9)の滴容量が, これらより粘度は明らかに低い密度の大きい輸液剤(No.13, 14)の滴容量より大きいことから, 液の粘度自体は滴容量にはほとんど影響しないと推察された. なお, 同様の考察がグリセリン水溶液を用いた実験において佐藤³⁾らにより報告されている.

2. 中心静脈栄養輸液剤, 脂肪乳剤の滴容量

中心静脈栄養輸液剤, および比較的遅い点滴速度で速度管理が必要な脂肪乳剤について, 臨床で用いられてい

20 滴/mL 規格の輸液セット使用時

点滴速度	25 mL/時間	50 mL/時間	100 mL/時間	150 mL/時間	200 mL/時間	250 mL/時間	300 mL/時間
滴容量 (mL/滴)	0.0483 ±0.0017	0.0487 ±0.0013	0.0498 ±0.0014	0.0517 ±0.0012	0.0537 ±0.0008	0.0532 ±0.0005	0.0538 ±0.0022
対規格値 ^{2*} (%)	96.6 ±3.3	97.4 ±2.6	99.6 ±2.8	103.4 ±2.4	107.4 ±1.7	106.4 ±0.9	107.6 ±4.5

60 滴/mL 規格の輸液セット使用時

点滴速度	5 mL/時間	10 mL/時間	25 mL/時間	50 mL/時間	67 mL/時間	83 mL/時間	100 mL/時間
滴容量 (mL/滴)	0.0163 ±0.0004	0.0165 ±0.0007	0.0170 ±0.0002	0.0168 ±0.0006	0.0170 ±0.0005	0.0170 ±0.0005	0.0170 ±0.0004
対規格値 ^{3*} (%)	97.6 ±2.4	98.8 ±4.0	101.8 ±1.0	100.6 ±3.6	101.8 ±1.7	101.8 ±3.2	101.8 ±2.1

1*: 輸液剤は、大塚生食注を使用。室温: 23 ± 1 。n = 3。Mean ± S.D.

2*: 輸液セットの規格値 20 滴/mL = 0.0500 mL/滴に対する割合
 [対規格値(%) = 滴容量(mL/滴)/0.0500(mL/滴) × 100]。
 室温: 23 ± 1 。n = 3。Mean ± S.D.

3*: 輸液セットの規格値 60 滴/mL = 0.0167 mL/滴に対する割合
 [対規格値(%) = 滴容量(mL/滴)/0.0167(mL/滴) × 100]。

図 2. 点滴速度の滴用量への影響^{1*}

図 3 . 輸液セットの違いによる滴用量への影響

図 4 . 輸液剤の物性と滴容量との関係

る点滴速度に従い滴下したときの滴容量を測定した(表 6) . また、これらの製剤は、微量点滴用の 60 滴/mL の輸液セットが用いられることもあるため、これについても同様の点滴速度で滴容量を測定した(表 7) . 表 6 で得

られた滴容量の対規格値を横軸に、表 7 で得られた滴容量の対規格値を縦軸にとり、両者の相関関係を調べた(図 5) . その結果、対規格値 86 ~ 100% の範囲内において直線関係が得られ、輸液セットの規格値に対する滴容量は

1*: 輸液セットの規格値 60 滴/mL = 0.0167 mL/滴に対する割合
 [対規格値(%) = 滴容量(mL/滴)/0.0167(mL/滴) × 100].

2*: 輸液セットの規格値 20 滴/mL = 0.0500 mL/滴に対する割合
 [対規格値(%) = 滴容量(mL/滴)/0.0500(mL/滴) × 100].

図 5. 輸液セットの規格違いによる滴容量への影響

20 滴/mL と 60 滴/mL の輸液セット間で違いを認めなかった。したがって、滴下制御方式の輸液ポンプを用い成人を対象とした点滴速度という今回の試験条件では、両者で同等の点滴速度管理が可能であると考えられた。このことは、60 滴/mL の輸液セットは、临床上さらに微量の点滴速度管理が要求される小児等を対象とした場合に有用であることを示唆するものである。

中心静脈栄養輸液剤(No.19~24)は、総合ビタミン剤や微量元素製剤を輸液中に配合して点滴されることが多いことから、これらを配合した場合の滴容量への影響を検討した。輸液剤(No.19, 20)に総合ビタミン剤を配合した場合には、配合しなかったものに比べ滴容量が 3.0 % (No.19 ; 0.0456 0.0441 mL/滴), 3.4% (No.20 ; 0.0452

0.0435 mL/滴)減少した。この理由は、総合ビタミン剤に含まれるポリソルベート - 20 およびポリソルベート - 80 の界面活性作用の影響と考えられる^{1,4)}。輸液剤(No.21, 22)は、輸液自体にビタミンが配合されたキット製剤であることから、微量元素製剤を混合してその影響を調べた。微量元素製剤は界面活性成分を含まないことから、配合の有無による違いはみられなかった。一方、輸液剤(No.23, 24)は脂肪を含む中心静脈栄養輸液剤であるが、総合ビタミン剤の配合で滴容量が 20% 以上 (No.23 ; 0.0457 0.0350 mL/滴, No.24 ; 0.0453 0.0347 mL/滴)減少し、総合ビタミン剤を配合した点滴使用に際しては、滴容量に特に注意する必要があると考えられた。輸液剤(No.23, 24)には脂肪の乳化剤として界面活性作用をもつ精製卵黄レシチンが含まれており、

総合ビタミン剤に含まれるポリソルベートとの相乗効果により著しい滴容量の減少がみられたものと思われる。すなわち、懸橋¹¹⁾らの界面活性剤の混合系における相乗効果の報告のように、レシチンで形成されるイオン性ミセル同士の静電反発を総合ビタミン剤に配合されている非イオン界面活性剤(ポリソルベート)が緩和することによって、臨界ミセル濃度の減少が生じ、表面張力の大きな低下が起こり、著しい滴容量の減少につながったと推察された。

3. 界面活性成分を含む薬剤配合の影響

生理食塩液(No.1)および中心静脈栄養輸液剤(No.22)について、界面活性成分を含む薬剤を配合したときの滴容量への影響を調べた(表 8)。界面活性成分の添加量の増加に伴い、滴容量の減少がみられた。特に、ラステット®注(ポリソルベート - 80, 400mg, 日本化薬(株))およびサンディミュン®注射液(ポリオキシエチレンヒマシ油, 3.25g, ノバルティスファーマ(株))では、いずれの輸液剤でもコントロールに比べて著しい滴容量の減少がみられた。したがって、輸液剤の点滴に際しては、配合薬剤による滴容量への影響にも注意を払う必要があるものと考えられた。

4. 点滴速度の滴容量への影響

点滴速度が変動する場合、式(1)に挙げられる滴容量の変動要因(密度および表面張力)に加え、点滴速度も滴容量に影響を及ぼすことが知られている³⁾。そこで、ノズル口径の異なる 20 滴/mL の輸液セットおよび 60 滴/mL の輸液セットを用いて、生理食塩液(No.1)の点滴速度の滴容量への影響を調べた(図 2)。いずれの輸液セットにおいても点滴速度が上昇するにつれ滴容量が増加し、ある点滴速度からは一定となる傾向が認められた。すなわち、20 滴/mL の輸液セットでは、25 mL/時間(8 滴/分)の点滴速度で滴容量(対規格値)が 96.6% であったものが、点滴速度の上昇に伴い滴容量は増加し、200 mL/時間(67 滴/分)で 107.4% となり、それ以降はほぼ一定となった。また、60 滴/mL の輸液セットでは、5 mL/時間(5 滴/分)の点滴速度で滴容量(対規格値)が 97.6% であり、徐々に増加し、25 mL/時間(25 滴/分)で 101.8% となり、それ以降はほぼ一定となった。

点滴速度上昇に伴う滴容量が増加する原因は、液滴を形成する点滴筒内のノズル部分において、液滴が分離する瞬間に液滴内に流入する薬液の量が、点滴速度の上昇に伴って増加したためと推察される。佐藤³⁾らも 85% グリセリン水溶液を用いて流速の上昇に伴う液滴の体積の増加を報告している。なお、点滴速度上昇に伴う滴容量は、60 滴/mL の輸液セットでは約 5% の増加で一定に達したが、20 滴/mL の輸液セットでは約 10% の増加で一定に達し、ほぼ 2 倍の増加幅であった。これは、液滴そのもののサイズの違いに起因するものと考えられた。

本研究では、輸液セット等の1 mLあたりの滴数規格が統一されたことを受け、各種輸液療法に用いられる種々の輸液剤を対象として、点滴時の滴容量を検討した。その結果、各種輸液剤において薬液の密度、界面活性成分の有無(表面張力)および点滴速度の違いが滴容量に影響を及ぼすことを確認した。点滴施行時にはこれらの点に留意する必要があると考えられることから、本研究が、臨床現場における輸液管理の上で、有用な情報となることを期待する。

引用文献

- 1) 木村利美, 黒山政一, 加賀谷肇, 朝長文弥, 大場正己, 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).
- 2) 木村利美, 朝長文弥, 注射剤における点滴速度のコントロール, *Pharm. Tech. Japan*, **9**, 85-88 (1993).
- 3) 佐藤光太郎, 廣瀬智水, 古屋浩二, 液滴形成過程の高速撮影, 可視化情報学会論文集, **26**, 62-68 (2006).
- 4) 大村知子, 藤澤浩美, 室親明, 山下典子, 黒田訓宏, 濱口常男, 門林宗男, 輸液ポンプ使用時のパクリタセル注射溶液の点滴速度に影響する要因について, 医療薬学, **34**, 467-473 (2008).
- 5) 厚生労働省医薬食品局, 医薬品・医療機器等安全性情報 No.235, 2007年4月.
- 6) “第十五改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 2006, pp.B 358-366.
- 7) “第十五改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 2006, pp.B 320-340.
- 8) 日本工業規格 JIS T 0601 2-24, 医用電気機器 - 第2-24部: 輸液ポンプ及び輸液コントローラの安全に関する個別要求事項, 2005年3月25日.
- 9) 厚生労働省医薬食品局, 医薬品・医療機器等安全性情報 No.182, 2002年10月.
- 10) 萩野圭三, 山内仁史, 柴山俊朗, アミノ酸水溶液の界面化学的性質, 油化学, **31**, 1009-1013 (1982).
- 11) 懸橋理恵, 界面活性剤混合系の相乗効果, 科学と工業, **80**, 380-385 (2006).