輸液容器及び輸液セットにおけるインスリン吸着とその防止

山之内恒昭*†¹, 青野珠可†¹, 三村泰彦†¹, 足立伊佐雄†¹, 角田美鈴†², 長澤智子†²,
森田未香†², 矢野彩子†², 林 史朗†², 大門良男†²
富山医科薬科大学附属病院薬剤部†¹, 同検査部†²

Adsorption of Insulin to Infusion Containers and Infusion Sets and Its Prevention

Tsuneaki Yamanouchi*†¹, Shuka Aono†¹, Yasuhiko Mimura†¹, Isao Adachi†¹,
Misuzu Kakuda†², Tomoko Nagasawa†²,
Mika Morita†², Saiko Yano†², Shirou Hayashi†² and Yoshio Daimon†²
Department of Hospital Pharmacy†¹, Department of Clinical Laboratory†²,
Toyama Medical and Pharmaceutical University

[Received April 3, 2001
Accepted September 17, 2001]

We studied the effect of total-vitamin addition, insulin concentration and the exchange of infusion containers on the adsorption of insulin to infusion containers and infusion sets (line and filter). The adsorption of insulin to infusion containers and infusion sets decreased by the addition of total-vitamin injection, and the addition of a half-volume of total-vitamin injection also gave a similar result.

In the absence of total-vitamin injection, adsorption to the infusion containers was not influenced by the concentrations of insulin (5–40 units). However, the adsorption to infusion sets decreased as the concentration of insulin increased. In the presence of total-vitamin injection, adsorption to infusion containers and infusion sets decreased by the same degree, but was not influenced by the change in concentrations of insulin (5–40 units).

When the infusion container without total-vitamin injection was changed to a new one with total-vitamin injection, a rapid increase in the insulin outflow of the infusion set was observed. The increase in the insulin outflow could be prevented by the addition of a half-volume of total-vitamin injection into both infusion containers. These results suggest that the constant addition of a half-volume of total-vitamin injection containing surfactants into each infusion container is an effective way to slightly change the insulin outflow of infusion set when two containers a day are needed.

Keywords — insulin, adsorption, infusion containers, infusion sets, total-vitamin injection

緒 言

糖尿病治療においてインスリンは一般的に皮下注射されるが、ケトアシドーシスの治療、手術後や糖尿病患者の高カロリー輸液時における血糖値管理等には、インスリンを輸液中に添加する少量持続点滴が広く行われている。

この場合、輸液中のインスリンが容器、輸液ライン、フィルター等の輸液器材へ吸着することが問題とされ、輸液中にアルブミン、脂溶性ビタミン剤、総合ビタミン剤、界面活性剤等を添加することによりその吸着が抑制されることが報告されているが、使用されている輸液容器の材質、輸液器材、輸液の種類などにより吸着率

†^{1,2} 富山市杉谷2630; 2630, Sugitani, Toyama-shi, 930-0194 Japan

はさまざまである¹⁻⁶⁾。そこで著者らは今回、実際の臨床現場に即した状態において、当院で使用されている輸液容器および輸液セットに対するインスリンの吸着について、総合ビタミン剤添加による影響、インスリン添加量の違いによる影響、輸液容器交換による影響について検討した。

方 法

1. 試料

輸液容器はエチレン酢酸ビニル (EVA) 製のユニカリック N1000mL (Lot No. 000518LN, テルモ(株)) を使用した。インスリンはヒューマリン R 注 U-40 (Lot No. 3 NF62MA, 日本イーライリリー(株)), 総合ビタミン剤は M.V.I. 注 (Lot No. 02002, エスエス製薬(株)), ネオラミンマルチ V (Lot No. 705320, 日本化薬(株)) を使用した。輸液セットはフィルターがポジダイン・ナイロン66製、ラインがポリ塩化ビニル (PVC) 製のポール輸液フィルター ELD セット (ELD-SF-T15U 2, Lot No. 000204, 日本ポール(株)) を使用した。その他、リン酸二水素ナトリウム, リン酸水素二ナトリウム (試薬特級, ナカライテスク(株)), 牛血清アルブミン (Fraction V, Lot No. 16H 0781, Sigma) を使用した。

2. 総合ビタミン剤添加による影響

ユニカリック N の M.V.I. 無添加群, 2.5mL 添加群および 5mL 添加群の 3 群で比較した。M.V.I. 添加群は M.V.I. を添加後10回転倒混和し、インスリン添加まで室温で30分間放置した。また、M.V.I. 添加群は M.V.I. 添加後から実験終了まで点滴用遮光カバーをかけて遮光した。3 群それぞれにインスリン20単位を添加し、ただちに10回転倒混和し、室温で1時間放置した。1時間後輸液セットを輸液容器に接続し、輸液セット先端より滴下し始めた時点を0時間とした。サンプリングは輸液容器混注口と輸液セット先端の2カ所とし、0, 30分, 1, 3, 6, 12時間後にサンプリングし、それぞれのインスリン濃度を測定した。

インスリンのシリンジへの吸着を考慮し、あらかじめインスリン原液で30分間飽和させたシリンジをインスリン添加に使用し、サンプリング時のシリンジは検体でもあらいを行った後サンプリングに使用した。また、すべての実験において滴下速度は12時間ごとに輸液容器を交換するということを想定し1.4mL/min とした。

3. インスリン添加量の違いによる影響

ユニカリック N の M.V.I. 無添加群, 2.5mL 添加群の 2 群で比較した。インスリンの添加量を 5, 10, 20, 40

単位とし、前の実験と同様な方法で行った。サンプリングは輸液容器混注口と輸液セット先端の2カ所とし、0, 5, 15, 30分, 1, 3, 6時間後にサンプリングし、それぞれのインスリン濃度を測定した。

4. 輸液容器交換による影響 (1)

ユニカリック N の M.V.I. 無添加輸液から無添加輸液へ, M.V.I. 無添加輸液から 5mL 添加輸液へ, M.V.I. 5mL 添加輸液から無添加輸液へ, M.V.I. 2.5mL 添加輸液から2.5mL 添加輸液へ, それぞれ容器交換を行い4群で比較した。インスリンの添加量は容器あたり20単位とした。それぞれ前者で12時間滴下した輸液セットをそのまま使用し、後者の輸液に容器交換を行い、交換後の容器内の輸液が輸液セット先端より滴下し始めた時点を0時間とした。サンプリングは輸液セット先端の1カ所のみとし、交換前30分および交換後0, 5, 15, 30分, 1, 3, 6時間後にサンプリングし、それぞれのインスリン濃度を測定した。

5. 輸液容器交換による影響 (2)

ユニカリック N の総合ビタミン剤無添加輸液から開始し、総合ビタミン剤添加輸液と無添加輸液を12時間ごとに交互に交換し、その間輸液セットは交換せずに同じものを使用するという条件下で行った。総合ビタミン剤は M.V.I. とネオラミンマルチ V (NMV) を使用し、インスリンの添加量は容器あたり20単位とした。総合ビタミン剤無添加輸液から添加輸液への交換前後におけるインスリン濃度を1日目, 2日目それぞれ測定した。サンプリングは輸液セット先端の1カ所のみとし、1日目, 2日目それぞれ交換前30分および交換後0, 5, 15, 30分, 1, 3, 6時間後にサンプリングし、それぞれのインスリン濃度を測定した。

6. インスリンの定量

インスリンの定量は酵素免疫法 (EIA) による測定キット (E テスト「TOSOH」II, 東ソー(株)) およびエンザイムイムノアッセイアナライザー (AIA-1200XL, 東ソー(株)) を用いて行った。サンプルが高濃度であるため、測定可能な濃度範囲まで希釈を必要とした。この操作中に、試験管等にインスリンが吸着するのを防止するために、0.5%牛血清アルブミンを含むリン酸緩衝液 (pH 7.4) を用いてサンプルを希釈した後、インスリンの定量を行った。

7. 統計処理

得られた結果はすべて、平均値±標準偏差 (mean±

S.D.)にて示した。また2群間の比較にはStudentのt検定を、3群間以上の比較にはANOVAおよびBonferroniの多重比較検定(Dunnett型)を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 総合ビタミン剤添加による影響

輸液容器内のインスリン濃度比(理論添加濃度に対する溶液中濃度の比率)(%)の経時的变化をFig. 1(a)に示す。輸液容器内でのインスリン濃度比はM.V.I.無添加群では1時間後で76%, 6時間後で72%であった。2.5mL添加群では1時間後で89%, 6時間後で92%であった。5mL添加群では1時間後で91%, 6時間後で92%であった。輸液セット先端流出液でのインスリン濃度比の経時的变化をFig. 1(b)に示す。輸液セット先端流出液のインスリン濃度比はM.V.I.無添加群では1時間後で57%, 6時間後で77%であった。2.5mL添加群では1時間後で94%, 6時間後で95%であった。5mL添加群では1時間後で89%, 6時間後で95%であった。このようにM.V.I.添加群では輸液セットにおけるインスリンの吸着は約1時間で飽和に達した。輸液容器内、あるいは輸液セット先端流出液のインスリン定量から評価したインスリンの輸液容器や輸液セットへの吸着は、M.V.I.無添加群に比べ添加群では有意に抑制され、その抑制の程度はM.V.I.添加量が2.5mLでも5mLでも差は認められなかった。

2. インスリン添加量の違いによる影響

ユニカリックNのM.V.I.無添加群、2.5mL添加群の2群で、インスリンをそれぞれ5, 10, 20, 40単位添加した時の輸液容器内でのインスリン濃度比の経時的变化をそれぞれFig. 2(a), Fig. 2(b)に示す。M.V.I.無添加群の輸液容器内ではインスリンの添加量が5~40単位の間でのインスリン濃度比はそれぞれ1時間後で65, 66, 73, 61%, 6時間後で56, 61, 72, 68%とインスリン添加量の違いによる差は認められなかった。M.V.I.添加群の輸液容器内では、インスリンの添加量が5~40単位の間でのインスリン濃度比はそれぞれ1時間後で81, 80, 85, 81%, 6時間後で86, 84, 91, 88%とM.V.I.無添加群に比べ添加群ではすべての場合で吸着率は抑制されているが、インスリン添加量の違いによる差は認められなかった。

また、M.V.I.無添加群、2.5mL添加群の輸液セット先端流出液でのインスリン濃度比の経時的变化をそれぞれFig. 3(a), Fig. 3(b)に示す。M.V.I.無添加群の輸液セット先端流出液では6時間後のインスリン濃度比はインスリンの添加量が5~40単位でそれぞれ47%, 63%, 77%, 79%と、インスリンの添加量が多くなるにつれて吸着率は抑制された。M.V.I.添加群の輸液セット先端流出液では、インスリンの添加量が5~40単位の間でのインスリン濃度比はそれぞれ1時間後で81, 80, 91, 90%, 6時間後で90, 91, 94, 94%と無添加群に比べて吸着率は抑制されているが、インスリン添加量の違いによる差は認められなかった。また、約1時

Fig. 1. インスリン濃度比に及ぼすM.V.I.添加の影響

(a) 輸液容器内のインスリン測定から見た場合

輸液:ユニカリックN 1000mL, インスリン20単位 (mean±S.D., n=3)

* $p < 0.05$ vs M.V.I.(-)

(b) 輸液セット先端流出液のインスリン測定から見た場合

輸液:ユニカリックN 1000mL, インスリン20単位 (mean±S.D., n=3)

* $p < 0.05$ vs M.V.I.(-)

Fig. 2. インスリン濃度比に及ぼすインスリン添加量の影響

(a) 輸液容器内のインスリン測定から見た場合

輸液：ユニカリック N 1000mL,

総合ビタミン剤：無添加 (mean±S.D., n=3)

(b) 輸液容器内のインスリン測定から見た場合

輸液：ユニカリック N 1000mL,

総合ビタミン剤：M.V.I. 2.5mL (mean±S.D., n=3)

Fig. 3. インスリン濃度比に及ぼすインスリン添加量の影響

(a) 輸液セット先端流出液のインスリン測定から見た場合

輸液：ユニカリック N 1000mL,

総合ビタミン剤：無添加 (mean±S.D., n=3)

(b) 輸液セット先端流出液のインスリン測定から見た場合

輸液：ユニカリック N 1000mL,

総合ビタミン剤：M.V.I. 2.5mL (mean±S.D., n=3)

間で輸液セットにおけるインスリンの吸着は飽和されていた。

3. 輸液容器交換による影響(1)

輸液容器交換前後における輸液セット先端流出液のインスリン濃度比の経時的变化を Fig. 4 に示す。M.V.I. 無添加輸液から 5 mL 添加輸液へ容器交換した場合のみ、短時間でインスリン濃度の急激な増加が起こり、イ

ンスリン濃度比は容器交換後 0 分では 73% であったものが、15 分後で 151% とピーク値に達し、1 時間後で 96% に減少した。他の 3 群においては輸液容器交換前後でインスリン濃度の変動はほとんど見られなかった。

4. 輸液容器交換による影響(2)

総合ビタミン剤無添加輸液と添加輸液を 12 時間ごとに容器交換を繰り返し、総合ビタミン剤無添加輸液から添

Fig. 4. 輸液セット先端流出液のインスリン濃度比に及ぼす輸液容器交換の影響(1)
 輸液：ユニカリックN 1000mL, インスリン20単位 (mean±S.D., n=3)
 * $p < 0.05$ vs M.V.I.(-) → M.V.I.(-)

加輸液へ容器交換した場合のインスリン濃度の変動を2日目まで測定した。1日目および2日目の輸液容器交換前後における輸液セット先端流出液のインスリン濃度比の経時的变化をFig. 5に示す。インスリン濃度比は1日目の総合ビタミン剤無添加輸液から添加輸液への容器交換において、M.V.I.では交換後0分で67%, 15分で150%, NMVでは交換後0分で70%, 15分で149%といずれも容器交換後15分でピークとなった。2日目の総合ビタミン剤無添加輸液から添加輸液への容器交換ではM.V.I.では0分で78%, 15分で102%, NMVでは0分で75%, 15分で104%と1日目に比べてインスリン濃度の

変動は少なかった。また1日目, 2日目ともM.V.I.とNMVでインスリン濃度の変動に差はみられなかった。

考 察

インスリンの容器や輸液器材への吸着についてはこれまでに多くの報告がなされ, 容器や輸液器材の材質や輸液組成, 混合後の振盪等によっても吸着率がかなり異なっている¹⁻⁶⁾。インスリンの吸着抑制についても, アルブミン, 総合ビタミン剤, 脂溶性ビタミン剤, 界面活性剤の添加等によりインスリンの吸着が抑制されたという報告²⁻⁶⁾があるが, 今回の実験結果もそれらの報告と同様に界面活性剤を含む総合ビタミン剤の添加によって, インスリンの吸着が抑制された。インスリンの定量法についても, 酵素免疫法 (EIA)^{1,3)}, HPLC法⁴⁻⁶⁾, ラジオイムノアッセイ法 (RIA)²⁾など, 報告によりさまざまである。われわれは今回酵素免疫法で測定を行ったが, 今後は他の測定法との相関性も検討する必要があると考えられる。

輸液容器内および輸液セット先端流出液のインスリン測定から見たインスリンの吸着は, M.V.I.無添加群に比べ添加群では抑制され, M.V.I.の添加量を通常量の5mLから半量にしても同様の結果が得られた。M.V.I.無添加群の輸液容器内ではインスリン添加量の違いによる影響を受けなかったが, 輸液セット先端流出液ではインスリン添加量が多くなるにつれて吸着率は抑制された。M.V.I.添加群では輸液容器内, 輸液セット先端流出液ともインスリン添加量の違いによる影響はなく, 同程度に吸着抑制された。

Fig. 5. 輸液セット先端流出液のインスリン濃度比に及ぼす輸液容器交換の影響(2)
 輸液：ユニカリックN 1000mL, インスリン20単位 (mean±S.D., n=3)

輸液容器交換では M.V.I. 無添加輸液から 5 mL 添加輸液へ交換した場合にのみ、輸液セット先端流出液においてインスリン濃度が約 2 倍へと急激な上昇が起こったが、他の 3 群においては輸液容器交換前後でインスリン濃度の変動はほとんどなかった。この上昇は、インスリンで吸着飽和された輸液セットからのインスリンの溶出のためと考えられる。実際の臨床現場においては、高カロリー輸液時に総合ビタミン剤添加輸液と無添加輸液を 12 時間ごとに交互に使用する場合も多く、総合ビタミン剤無添加輸液から添加輸液へ容器交換した際にインスリン投与量が一時的に多くなり、血糖値が変動する可能性があるので注意する必要があると考えられる。さらに容器交換を継続し、2 日目の総合ビタミン剤無添加輸液から添加輸液へ交換した際には、インスリン濃度の増加は 1 日目に比べかなり少なくなった。一度輸液セットに吸着した総合ビタミン剤は総合ビタミン剤無添加輸液に交換してもかなりの部分が吸着されたまま残っているものと思われる。このことから新しい輸液セットに交換した際には特に注意が必要であると考えられる。

M.V.I. はインスリンの吸着抑制に対しては半量でも十分であることから、総合ビタミン剤添加輸液と無添加輸液を 12 時間ごとに交互に使用する場合、インスリンの投与量の変動を少なくするために総合ビタミン剤を常に半量ずつ輸液容器に添加することが有効であると考えられる。また、アルブミン添加によってもインスリンの吸着は抑制されることが報告されている^{2,3)}が、アルブミンの添加については、適応外使用のため保険請求上の問題、分割使用による汚染の可能性等の問題もある。総合ビタミン剤は臨床上輸液中に混合される場合が多く、ア

ルブミンと比較して十分なインスリン吸着抑制効果を持つ^{2,3)}ことから、インスリン吸着抑制に対して総合ビタミン剤を輸液中に添加することは有用であると考えられる。また、インスリンの吸着を抑制するために、輸液セットを交換した際にはまず総合ビタミン剤添加輸液を使用して、輸液セットに対する吸着を総合ビタミン剤で飽和させた後、総合ビタミン剤無添加輸液に交換するといったことも有効であると考えられる。

謝辞 今回の実験に際し、輸液および輸液セットを提供していただいたテルモ(株)、日本ポール(株)に深謝いたします。

引用文献

- 1) 吉田浩幸, 内藤重穂, 田中彦衛, ヒト型インスリンの輸液容器等への吸着挙動, 医薬ジャーナル, **24**, 1031-1034(1988).
- 2) 丹下マリ子, 柴部敏, 近藤俊夫, 尾山秀樹, インスリンの輸液容器等への吸着, 医薬ジャーナル, **31**, 392-397(1995).
- 3) 菅谷量俊, 西澤健司, 清水哲, 村田和也, 平野公晟, 高カロリー輸液バッグ・輸液セットにおけるインスリンの吸着および吸着抑制についての検討, *Pharm. Tech. Japan*, **9**, 825-830(1993).
- 4) 峰本正夫, 浅原稔生, 前田宏子, 野田浩司, インシュリンのソフトバッグ輸液容器への吸着とその防止の試み, 病院薬学, **11**, 431-438(1985).
- 5) 浅川直樹, インシュリンの容器への吸着防止について, 薬学雑誌, **104**, 311-315(1984).
- 6) 前田豊, 服部順一, 三浦康彦, 塩見武雄, 輸液中におけるインシュリンの経時変化 (第 2 報), “近畿中央病院研究業績集 1985”, 1986, pp. 49-55.