

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

臨床栄養に対する
薬物療法の適正使用に関する研究

面谷 幸子

2019 年

目 次

序論	1
第1章 末梢静脈栄養輸液のアミノ酸および水溶性ビタミンが微生物の増殖に及ぼす影響	
第1節 緒言	4
第2節 方法	6
第3節 結果	9
第4節 考察	14
第2章 各種輸液に対する深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果	
第1節 緒言	18
第2節 方法	20
第3節 結果	24
第4節 考察	28
第3章 側管からの同時投与を想定した静注用脂肪乳剤と各種抗生物質製剤の配合変化	
第1節 緒言	31
第2節 方法	32
第3節 結果	35
第4節 考察	38

第4章 Guar gumおよびxanthan gumが経口 carbamazepine の薬物動態に及ぼす影響

第1節 緒言	42
第2節 方法	44
第3節 結果	48
第4節 考察	51

第5章 Sodium alginate が経口 carbamazepine の薬物動態に及ぼす影響

第1節 緒言	54
第2節 方法	56
第3節 結果	59
第4節 考察	61

総括	63
----	----

謝辞	67
----	----

引用文献	69
------	----

略語	80
----	----

序 論

栄養管理は、健康維持・増進、生活習慣病の発症予防・重症化予防だけでなく、様々な疾患治療の促進や回復後の健康維持のため¹⁾にも非常に重要である。栄養状態が不良であれば、疾患の治療を行っても回復が困難となるだけでなく、他の疾患を合併する可能性がある。低栄養状態の患者に対し適切な栄養療法を行い栄養状態の改善を図ることは、治療効果の向上だけでなく、惹起される合併症の予防や、疾患回復後の健康維持のためにも有用である。

栄養療法は、投与経路の違いにより静脈栄養法と経腸栄養法に大別され、患者の病態に応じた適切な栄養療法の選択が必要である。米国静脈経腸栄養学会から提示されたガイドライン²⁾には、静脈栄養法は消化管が使用できないもしくは使用しない方が望ましい患者に対し行い、比較的短期間の場合には末梢静脈栄養法（peripheral parenteral nutrition : PPN）、長期間あるいは水分制限が必要な場合には中心静脈栄養法（total parenteral nutrition : TPN）を施行するとの指針が示されている。一方、消化管機能が保たれており消化管が使用可能である場合は、経腸栄養法が推奨される。経腸栄養法は、代謝上の合併症が少なく、腸管機能を保持し、必要な栄養素の摂取が可能である。

静脈栄養法の問題点としてカテーテル由来血流感染（catheter related blood stream infection : CRBSI）があり、その原因として、輸液汚染や手指との接触等によるカテーテルおよびカテーテルハブの汚染が挙げられる³⁾。TPN および PPN に用いられる輸液は、糖、アミノ酸、脂肪、電解質、ビタミン、微量元素などを含む栄養豊富な輸液であることから、不適切な取り扱いが微生物の混入を招き輸液汚染の原因となる。そのため、薬剤師は、適切に注射剤を取り扱い、他の医療従事者へ啓発する必要がある。また、何らかの原因により輸液中や輸液ルート

内への微生物混入や、感染源となりうる廃液等からの微生物伝播による院内感染防止のための予防法を模索しなければならない。さらに、薬剤師は、配合変化にも注意を払う必要がある。配合変化は、輸液中に混合される薬剤で生じるだけでなく、投与ルート内での薬剤の接触時間が短い側管投与の場合でも、薬剤の力価低下、沈殿、着色、粒子径の増大等の配合変化を起こすことがあり、混合薬剤や投与ルートの確認は薬剤師の重要な役割である。

一方、経腸栄養剤では、半消化態栄養剤の液状製剤が多く使用されている⁴⁾が、消化器関連の合併症や誤嚥性肺炎等が報告されている⁵⁾。近年、これらの合併症を予防する目的として、液体を形状変化させた半固形経腸栄養剤を注入する方法が多施設で施行され、胃食道逆流、誤嚥性肺炎の改善、注入時間の短縮、褥瘡の悪化予防の有効性が報告されている⁶⁻⁹⁾。半固形経腸栄養剤の半固形化には、寒天や増粘多糖類、ペクチンなどの様々な食物繊維が用いられており、粘性による薬剤の溶出変化や多孔質である食物繊維への吸着が予測され、薬物の吸収にも影響することが懸念されている。しかし、半固形経腸栄養剤と薬剤の相互作用等の情報はほとんどない。

そこで臨床栄養に関わるこれらの課題を探索し、解決するために5つの研究を行った。

第1章では、適切な輸液管理を目的に、PPN輸液のアミノ酸および水溶性ビタミンが微生物の増殖に及ぼす影響について検討を行い、水溶性ビタミンを含有するアミノ酸加糖電解質輸液の投与を行う際、微生物の増殖を防ぐために、薬剤師は感染制御に努めなければならないことを明らかにした。第2章では、輸液が汚染された場合や院内感染の予防法として、各種輸液に対する深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果について検討を行い、深紫外線発光ダイオード照射は、感染管理が必要な臨床現場にて応用可能であることを明らかにした。第3章では、TPN

輸液と側管からの静注用脂肪乳剤と各種抗生物質製剤の同時投与を想定し、それらの配合変化について検討した。静注用脂肪乳剤は、数種の抗生物質製剤と同時に投与することで、経時的な粒子径の変化が起こることから、これらの抗生物質製剤は、静注用脂肪乳剤投与時に同時投与を避ける必要があることを明らかにした。第4章では、経腸栄養法で用いる半固形経腸栄養剤に使用される食物繊維である guar gum および xanthan gum が経口 carbamazepine (CBZ) の薬物動態に及ぼす影響を検討し、これらの食物繊維は血中濃度管理が必要な薬剤である CBZ の体内動態に影響を及ぼすことを明らかにした。さらに、第5章では、半固形経腸栄養剤に用いられる sodium alginate (SA) が経口 CBZ の薬物動態に及ぼす影響を検討し、CBZ は SA によって吸着され、薬剤の血清中濃度が低下する可能性があることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では5章にわたり詳述する。

第1章 末梢静脈栄養輸液のアミノ酸および水溶性ビタミンが微生物の増殖に及ぼす影響

第1節 緒言

静脈栄養法は栄養療法の一つであり、末梢静脈カテーテルから栄養素を投与する PPN と中心静脈カテーテルから栄養素を投与する TPN に分けられ、PPN は、静脈栄養の施行期間が短期間の場合に用いられる。

CRBSI は、末梢静脈カテーテルや中心静脈カテーテル施行患者に発生し、医療関連感染の原因の重要な一つであり、感染症に関する研究が多く報告されている¹⁰⁻¹⁵⁾。CRBSI は全身の感染症に発展し、重大な合併症を伴う院内感染の原因となる。CRBSI の原因として、手指との接触等によるカテーテルやカテーテルハブの汚染や輸液の汚染等が挙げられる³⁾。

全ての輸液の調製は、クリーンベンチ等、無菌が保持される場所で調製する必要がある。米国では、全ての輸液は無菌管理のもとで調製されている¹⁶⁾が、本邦においては、TPN 輸液を無菌調製していない施設が 60.8 %、PPN 輸液では 76.5 % であると報告されている¹⁷⁾。また、作業環境の汚染が原因と考えられる院内感染も報告されており¹⁸⁻²¹⁾、注射剤の混合調製時の環境が製剤の微生物汚染に影響することは明らかである。

近年、PPN を施行する場合にも水溶性ビタミンを補給することが望ましいとの報告がある^{22,23)}。一方、微生物は、PPN 輸液にマルチビタミンや脂肪乳剤を添加することにより増殖することが報告されている²⁴⁾。

そこで、PPN 輸液が CRBSI の原因菌に汚染された場合、アミノ酸加糖電解質輸液製剤の種類による微生物の増殖の違いや水溶性ビタミンが微生物増殖に及ぼす

影響について検討した。

第2節 方法

1. 実験材料

被験菌は、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) JCM 2414 株、*Escherichia coli* (*E. coli*) W3110 株、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) NBRC 3046 株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) PAO001 株、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) NBRC 12732 株および NBRC 14462 株、*Candida albicans* (*C. albicans*) IFM 40009 株および IFM 61197 株の 6 菌種を用いた。*C. albicans* IFM 40009 株および IFM 61197 株は、National BioResource Project (<http://www.nbrp.jp/>) より入手した。

輸液は、AMINOFLUID[®] 500 mL ((株) 大塚製薬工場)、BFLUID[®] 500 mL ((株) 大塚製薬工場)、PARESAFE[®] 500 mL ((株) 陽進堂)、PAREPLUS[®] 500 mL ((株) 陽進堂) の 4 種類の PPN 輸液であるアミノ酸加糖電解質輸液を試験溶液として使用した。なお、各種輸液の組成は Table 1 に示した。水溶性ビタミンは、thiamine chloride hydrochloride (Metabolin[®]-G Injection 10 mg、武田薬品工業 (株))、riboflavin sodium phosphate (Bisulase[®] inj. 10 mg、トーアエイヨー (株))、pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6 inj. 'Nichi-Iko' 10 mg、日医工 (株))、cyanocobalamin (Cyanocobalamin Injection 1000 µg 'TOWA'、東和薬品 (株))、ascorbic acid (Vitacimin[®] Injection 100 mg、武田薬品工業 (株))、nicotinic acid (Nyclin[®] inj. 20 mg、トーアエイヨー (株))、panthenol (Pantol[®] inj. 100 mg、トーアエイヨー (株))、biotin (Biotin Injection 1 mg 'Fuso'、扶桑薬品工業 (株))、folic acid (Foliamin[®] Injection 15 mg、日本製薬 (株)) の 9 種類を使用した。AMINOFLUID[®] 500 mL ((株) 大塚製薬工場) には 9 種類の水溶性ビタミンを、BFLUID[®] 500 mL ((株) 大塚製薬工場) および PARESAFE[®] 500 mL ((株) 陽進堂) には thiamine chloride hydrochloride を除く 8 種の水溶性ビタミンを用い、各輸液 1 袋に各種水溶性ビタミン製剤 1 ア

サンプルを加え混合し、試験溶液とした。

Table 1 The compositions of amino acid infusion solutions

Composition per 1000mL		AMINOFLUID®	BFLUID®	PARESAFE®	PAREPLUS®
Amino Acids	L-Leucine (g)	4.2	4.2	4.2	4.2
	L-Isoleucine (g)	2.4	2.4	2.4	2.4
	L-Valine (g)	2.4	2.4	2.4	2.4
	L-Lysine -Hydrochloride (g) (as L-Lysine)	3.93 (3.146)	3.93 (3.146)	3.93 (3.146)	3.93 (3.146)
	L-Threonine (g)	1.71	1.71	1.71	1.71
	L-Tryptophan (g)	0.6	0.6	0.6	0.6
	L-Methionine (g)	1.17	1.17	1.17	1.17
	Acetylcysteine (g) (as L-Cysteine)	—	0.404 (0.30)	—	0.404 (0.30)
	L-Cysteine (g)	0.3	—	0.3	—
	L-Phenylalanine (g)	2.1	2.1	2.1	2.1
	L-Tyrosine (g)	0.15	0.15	0.15	0.15
	L-Arginine (g)	3.15	3.15	3.15	3.15
	L-Histidine (g)	1.5	1.5	1.5	1.5
	L-Alanine (g)	2.4	2.4	2.4	2.4
	L-Proline (g)	1.5	1.5	1.5	1.5
	L-Serine (g)	0.9	0.9	0.9	0.9
	Glycine (g)	1.77	1.77	1.77	1.77
	L-Aspartic Acid (g)	0.3	0.3	0.3	0.3
	L-Glutamic Acid (g)	0.3	0.3	0.3	0.3
	Total Amino Acids (g)	30	30	30	30
Electrolytic Solution	Na ⁺ (mEq)	35	35	34.2	34.2
	K ⁺ (mEq)	20	20	20	20
	Mg ²⁺ (mEq)	5	5	5	5.1
	Ca ²⁺ (mEq)	5	5	5	5
	Cl ⁻ (mEq)	35	35	35.2	35.2
	SO ₄ ²⁻ (mEq)	5	5	5	5.1
	Acetate ⁻ (mEq)	13	16	19	1.2
	Gluconate ⁻ (mEq)	5	—	5	—
	L-Lactate ⁻ (mEq)	20	20	—	—
	Lactate ⁻ (mEq)	—	—	20	25.5
	Citrate ³⁻ (mEq)	6	6	—	12
	P (mmol)	10	10	10	10
	Zn (μmol)	5	5	4.8	4.9
Vitamin	Thiamine Chloride Hydrochloride (mg)	—	1.92	2	3.81
	Riboflavin Sodium Phosphate (mg)	—	—	—	2.5
	Pyridoxine Hydrochloride (mg)	—	—	—	2.5
	Cyanocobalamin (μg)	—	—	—	5
	Ascorbic Acid (mg)	—	—	—	100
	Folic Acid (mg)	—	—	—	0.2
	Biotin (μg)	—	—	—	50
	Nicotinamide (mg)	—	—	—	20
	Panthenol (mg)	—	—	—	7.5
	Glucose (g)	75	75	74.998	74.998
pH (Approximately)	6.7	6.7	6.7	6.9	
OPR (Approximately)	3	3	3	3	

* : including the amount derived from the additives, OPR : osmotic pressure ratio to physiological saline

2. 培養方法とサンプリング

各細菌を Luria-Bertani (LB) 培地 5 mL が入った滅菌遠心管に添加し、37 °C で一晩培養した。*C. albicans* は、Sabouraud 培地 10 mL が入った滅菌遠心管に添加し 37 °C で 12 時間培養し、その後、それらを新鮮な Sabouraud 培地 200 mL が入った滅菌フラスコに移し、37 °C で一晩培養した。37 °C で一晩培養した微生物を回収し、phosphate buffered saline (PBS) で遠心分離によって洗浄した。各被験菌を、各試験溶液 10 mL を入れた滅菌チューブに加え、最終菌濃度を 10^0 - 10^3 colony forming unit (CFU) /mL に調整した。調整した各試験溶液を 25 °C に静置し、それらを 24 時間後および 48 時間後に採取し生菌数を計測した。本研究では、これらの実験は少なくとも 2 回以上行った。

3. 生菌数の計測

必要に応じて、採取した各試験溶液を PBS で 10 倍に連続希釈した。調製した各細菌の試験溶液を標準寒天培地 (PEARLCORE NUTRIENT AGAR 'Eiken'、栄研化学 (株)) に、真菌は Sabouraud 寒天培地に塗布した。37 °C で 24-48 時間培養した後、プレート上に形成された CFU を計数し、濃度を算出した。微生物の増殖に関する他の実験研究²⁴⁻²⁶⁾と同様に、この種のデータの生物学的意義は統計的分析なしで評価可能と考えられるため、この研究で得られたデータは、統計的解析を行わなかった。

第3節 結果

1. 各種輸液製剤における微生物の増殖の違い

実験結果は同一微生物において同様の傾向を示したので、その一つを結果として示した。アミノ酸加糖電解質輸液中の微生物の増殖の結果を Figure 1 に示す。

S. epidermidis JCM 2414 株は、全ての輸液において、24 時間および 48 時間後に減少した。しかし、*E. coli* W3110 株は、全ての輸液で増殖した。特に、PAREPLUS[®] では、初期濃度 5.8×10^1 CFU/mL から 24 時間後には 1.4×10^3 CFU/mL に増殖し、さらに 48 時間後では 1.1×10^5 CFU/mL に増殖した。*S. marcescens* NBRC 3046 株および *P. aeruginosa* PAO001 株も全ての輸液で増殖し、最も増殖を示した PAREPLUS[®] では、*S. marcescens* NBRC 3046 株は、初期濃度 7.4×10^1 CFU/mL から 24 時間後には 3.2×10^5 CFU/mL に増殖し、さらに 48 時間後では 7.3×10^8 CFU/mL まで増殖した。*P. aeruginosa* PAO001 株では、初期濃度 3.9×10^1 CFU/mL から 24 時間後には 9.8×10^3 CFU/mL に増殖し、さらに 48 時間後では 4.6×10^7 CFU/mL まで増殖した。一方、*S. aureus* NBRC 12732 株は、PAREPLUS[®] 中で増殖したが、BFLUID[®] および PARESAFE[®] ではほとんど増殖せず、むしろ AMINOFLUID[®] では減少した。PAREPLUS[®] では、初期濃度 1.8×10^1 CFU/mL から 24 時間後に 9.2×10^2 CFU/mL に増殖し、48 時間後では 5.3×10^5 CFU/mL に増殖した。一方、*S. aureus* NBRC 14462 株は、全ての輸液において 1 桁または 2 桁減少した。*C. albicans* IFM 40009 株および IFM 61197 株は、全ての輸液で増殖した。両株に共通して、他と比較し PAREPLUS[®] で特に増殖した。最も増殖を示した PAREPLUS[®] では、*C. albicans* IFM 40009 株は、初期濃度 1.8×10^2 CFU/mL から 24 時間後には 1.8×10^5 CFU/mL に増殖し、さらに 48 時間後では 1.1×10^7 CFU/mL まで増殖した。また、*C. albicans* IFM61197 株は、初期濃度 7.5×10^1 CFU/mL から

24 時間後には 3.5×10^4 CFU/mL に増殖し、さらに 48 時間後では 1.6×10^7 CFU/mL まで増殖した。他の輸液 AMINOFLUID[®]、BFLUID[®] および PARESAFE[®] においても両株で増殖が見られたが PAREPLUS[®] と比較し増殖は緩やかであった。

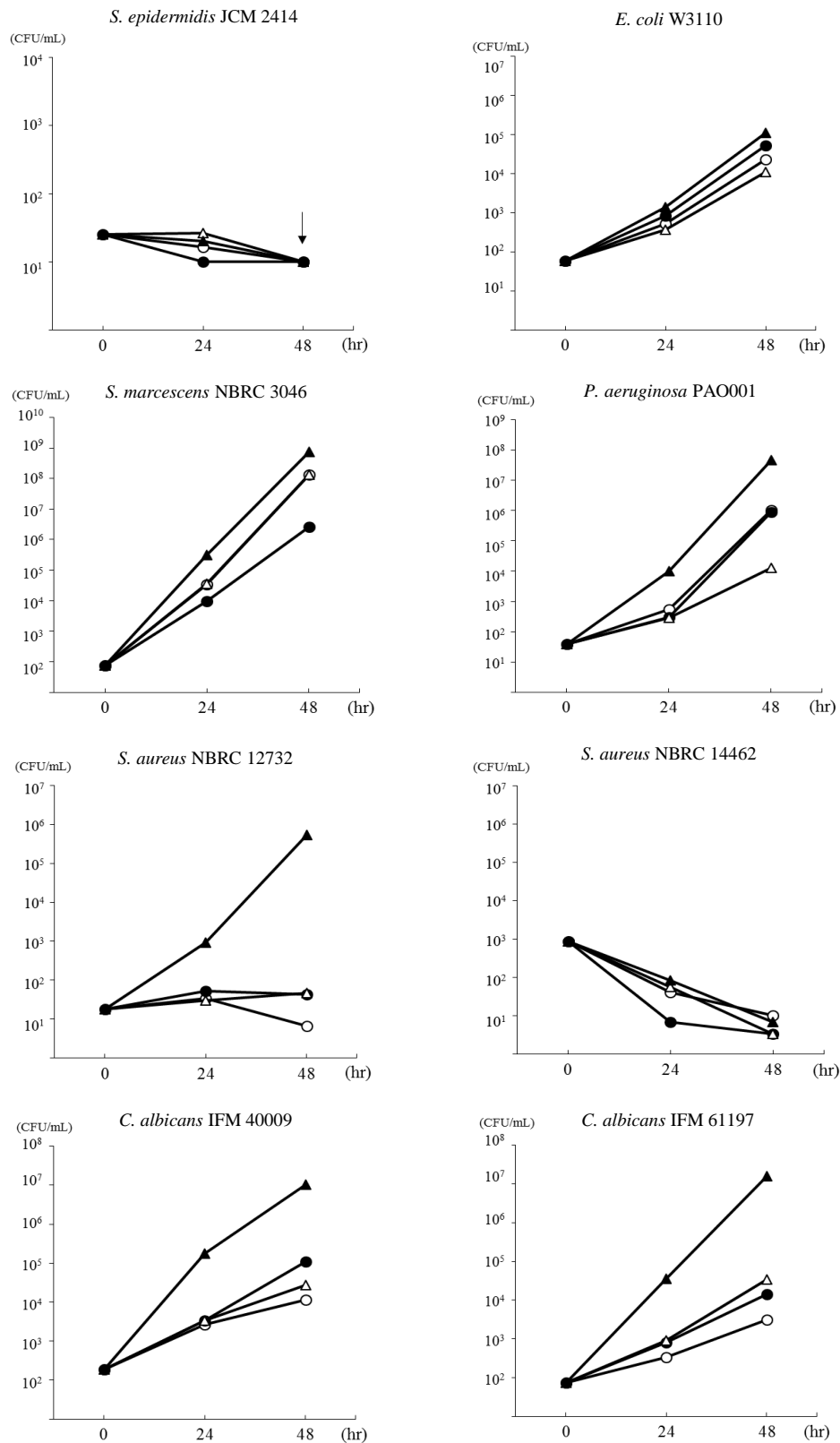


Figure 1 Effects of amino acids or/and water soluble vitamins on the growth of microorganisms

○ : AMINOFLUID®, ● : BFLUID®, △ : PARES SAFE®, ▲ : PAREPLUS®, the down arrow : undetectable levels
 BFLUID® and PARES SAFE® contain only thiamine chloride hydrochloride. PAREPLUS® contains multivitamins.

2. 輸液製剤に各種ビタミン添加時の *S. aureus* および *C. albicans* の増殖の違い

実験結果は同一微生物において同様の傾向を示したので、その一つを結果として示した。各種水溶性ビタミンを含む PPN 輸液中の微生物増殖を Table 2 に示した。

水溶性ビタミンを AMINOFLUID[®] に添加した全ての試験溶液中で *S. aureus* NBRC 12732 株はほとんど検出されなかった。一方、各種水溶性ビタミンを BFLUID[®] および PARESAFE[®] に添加した全ての試験溶液中で、*S. aureus* NBRC 12732 株は 24 時間または 48 時間後に増加した。特に、nicotinic acid を含む溶液中の *S. aureus* NBRC 12732 株は、2 桁以上増加した。BFLUID[®] では初期濃度 1.8×10^1 CFU/mL から 48 時間後に 9.4×10^3 CFU/mL に増加し、PARESAFE[®] では初期濃度 5.0×10^0 CFU/mL から 48 時間後に 5.0×10^3 CFU/mL に増加した。

C. albicans 両株は、AMINOFLUID[®]、BFLUID[®] および PARESAFE[®] に各種水溶性ビタミンを添加した全ての試験溶液で増殖した。そして、*C. albicans* 両株は、AMINOFLUID[®]、BFLUID[®] および PARESAFE[®] に biotin を添加した試験溶液で特に増殖した。

Table 2 Growth of Staphylococcus aureus and Candida albicans in PPN solutions containing each water soluble vitamin (CFU/mL)

		AMINOFLUID® (CFU/mL)			BFLUID® (CFU/mL)			PARESAFE® (CFU/mL)		
		0 hr	24 hr	48 hr	0 hr	24 hr	48 hr	0 hr	24 hr	48 hr
<i>S. aureus</i> NBRC 12732	VB ₁	7.8×10 ⁰	3.3×10 ¹	ND	—	—	—	—	—	—
	VB ₂	7.8×10 ⁰	1.7×10 ¹	1.00×10 ¹	1.8×10 ¹	1.2×10 ²	7.7×10 ¹	5.0×10 ⁰	4.3×10 ¹	4.0×10 ¹
	VB ₆	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	6.0×10 ¹	6.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	1.0×10 ¹	1.0×10 ¹
	VB ₁₂	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	8.0×10 ¹	2.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	1.7×10 ¹	1.7×10 ¹
	VC	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	9.7×10 ¹	8.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	3.3×10 ⁰	2.3×10 ¹
	Nicotinic acid	7.8×10 ⁰	1.0×10 ¹	ND	1.8×10 ¹	2.9×10²	9.4×10³	5.0×10 ⁰	1.5×10²	5.0×10³
	Panthenol	7.8×10 ⁰	1.7×10 ¹	ND	1.8×10 ¹	7.0×10 ¹	3.3×10 ¹	5.0×10 ⁰	2.0×10 ¹	1.3×10 ¹
	Biotin	7.8×10 ⁰	1.0×10 ¹	ND	1.8×10 ¹	4.7×10 ¹	3.0×10 ¹	5.0×10 ⁰	1.0×10 ¹	6.7×10 ⁰
	Folic Acid	7.8×10 ⁰	ND	ND	1.8×10 ¹	5.0×10 ¹	2.7×10 ¹	5.0×10 ⁰	3.0×10 ¹	1.0×10 ¹
<i>C. albicans</i> IFM 40009	VB ₁	5.7×10 ⁰	2.1×10 ²	7.7×10 ³	—	—	—	—	—	—
	VB ₂	5.7×10 ⁰	2.4×10 ²	1.1×10 ³	1.8×10 ²	1.0×10 ⁴	5.2×10 ⁵	4.8×10 ⁰	7.0×10 ¹	6.8×10 ²
	VB ₆	5.7×10 ⁰	9.0×10 ¹	1.9×10 ³	1.8×10 ²	1.8×10 ³	2.3×10 ⁵	4.8×10 ⁰	8.0×10 ¹	6.2×10 ²
	VB ₁₂	5.7×10 ⁰	8.0×10 ¹	1.5×10 ³	1.8×10 ²	5.6×10 ³	3.0×10 ⁵	4.8×10 ⁰	8.0×10 ¹	6.9×10 ²
	VC	5.7×10 ⁰	1.3×10 ²	3.1×10 ³	1.8×10 ²	1.5×10 ⁴	1.5×10 ⁶	4.8×10 ⁰	7.0×10 ¹	2.3×10 ³
	Nicotinic acid	5.7×10 ⁰	7.3×10 ¹	3.4×10 ³	1.8×10 ²	4.5×10 ³	3.2×10 ⁵	4.8×10 ⁰	1.1×10 ²	3.6×10 ²
	Panthenol	5.7×10 ⁰	1.1×10 ²	3.4×10 ³	1.8×10 ²	5.0×10 ³	2.5×10 ⁵	4.8×10 ⁰	1.7×10 ²	3.6×10 ²
	Biotin	5.7×10 ⁰	5.2×10²	3.7×10⁵	1.8×10 ²	1.2×10⁵	1.6×10⁷	4.8×10 ⁰	7.3×10²	4.5×10⁶
	Folic Acid	5.7×10 ⁰	1.7×10 ²	2.8×10 ³	1.8×10 ²	5.5×10 ³	3.0×10 ⁵	4.8×10 ⁰	6.3×10 ¹	5.4×10 ²
<i>C. albicans</i> IFM 61197	VB ₁	7.5×10 ¹	3.6×10 ²	4.5×10 ³	—	—	—	—	—	—
	VB ₂	7.5×10 ¹	7.1×10 ²	1.2×10 ⁴	2.1×10 ²	1.9×10 ³	1.2×10 ⁶	1.1×10 ²	5.1×10 ²	2.1×10 ⁴
	VB ₆	7.5×10 ¹	2.8×10 ²	3.4×10 ³	2.1×10 ²	1.1×10 ³	3.1×10 ⁵	1.1×10 ²	5.7×10 ²	1.2×10 ⁴
	VB ₁₂	7.5×10 ¹	4.2×10 ²	4.1×10 ³	2.1×10 ²	1.6×10 ³	6.1×10 ⁵	1.1×10 ²	3.9×10 ²	1.5×10 ⁴
	VC	7.5×10 ¹	7.6×10 ²	1.1×10 ⁴	2.1×10 ²	5.9×10 ³	2.3×10 ⁶	1.1×10 ²	9.6×10 ²	1.4×10 ⁵
	Nicotinic acid	7.5×10 ¹	5.0×10 ²	4.6×10 ³	2.1×10 ²	1.5×10 ³	4.9×10 ⁵	1.1×10 ²	3.2×10 ²	1.2×10 ⁴
	Panthenol	7.5×10 ¹	4.2×10 ²	3.1×10 ³	2.1×10 ²	8.7×10 ²	2.0×10 ⁵	1.1×10 ²	4.0×10 ²	1.5×10 ⁴
	Biotin	7.5×10 ¹	2.9×10⁴	1.2×10⁶	2.1×10 ²	2.3×10⁴	1.2×10⁷	1.1×10 ²	1.2×10⁴	7.7×10⁶
	Folic Acid	7.5×10 ¹	4.3×10 ²	3.9×10 ³	2.1×10 ²	1.0×10 ³	3.3×10 ⁵	1.1×10 ²	3.0×10 ²	1.2×10 ⁴

VB₁ : thiamine chloride hydrochloride, VB₂ : riboflavin sodium phosphate, VB₆ : pyridoxine hydrochloride, VB₁₂ : cyanocobalamin, VC : ascorbic acid, ND : no detected

第4節 考 察

多くの病原性細菌は、菌体成分を合成するために炭素化合物として糖質、脂肪酸およびアミノ酸を必要とする²⁷⁾。また、真菌である *C. albicans* は、アミノ酸、糖質および炭化水素をエネルギー源として利用することができる²⁸⁾。TPN 輸液は、アミノ酸、糖、電解質を含み、製品によっては脂肪乳剤およびマルチビタミンを含有する。TPN 輸液は、多種の成分を含有するため、微生物にとって比較的良好な増殖培地であると考えられている^{29,30)}。本邦では、薬剤師が無菌条件下で TPN 輸液を調製する病院は増加しているが、無菌的に PPN 輸液を調製する施設は少ない。PPN 輸液は、アミノ酸、糖および電解質、製品によっては水溶性ビタミンを含有し、末梢から投与するため、TPN 輸液よりも栄養価が低い。

白石ら³¹⁾ は、細菌の増殖は細菌種の性質、輸液の組成や pH および浸透圧に依存することを報告している。一般的に、細菌増殖の最適 pH は 5.0-8.0、病原性細菌増殖の最適 pH は 7.2-7.6²⁷⁾、細菌増殖の最適な生理食塩液に対する浸透圧比は 1.0 である³¹⁾。また、真菌は中性 pH 付近で良好に生育するが、ほとんどの真菌は低 pH でも生育することができる²⁸⁾。PPN 輸液の pH は TPN 輸液に比べ約 7 と高く、生理食塩液に対する浸透圧比は TPN 輸液が約 4-5 に比べ PPN 輸液は 3 と低く調製されており、Kuwahara ら³²⁾ は、TPN 輸液中の pH を上昇させることによって細菌が増殖し、真菌は pH が低い TPN 輸液でも増殖することを報告している。以上のことから、微生物は、TPN 輸液よりもむしろ PPN 輸液中で良好に増殖する傾向があると考えられる。

そこで、本研究では、PPN 輸液中で *S. epidermidis*、*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* および *C. albicans* の増殖について検討し、さらに、水溶性ビ

タミンの PPN 輸液への添加が CRBSI の原因菌である細菌および真菌の増殖に及ぼす影響を検討した。

E. coli、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* は、全ての PPN 輸液中で増殖した。*E. coli* は、富栄養細菌で腸内環境に生息し、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* は貧栄養細菌である。*E. coli* は各 PPN 輸液において 3-4 桁増加した。一方、*S. marcescens* は 5-7 桁増加し、*P. aeruginosa* は最大 6 桁増加し、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* の増殖度合は *E. coli* より大きかった。*S. marcescens* および *P. aeruginosa* が、TPN 輸液よりも低栄養である PPN 輸液中で良好に増殖し、*E. coli* が軽度の増殖であったことは、細菌の特性と一致する。さらに、これらの細菌は、数種の水溶性ビタミンを含む PAREPLUS[®] において急速に増加した。*S. aureus* NBRC 12732 株は、AMINOFLUID[®]、BFLUID[®] および PARESAFE[®] ではほとんど増加しなかったが、PAREPLUS[®] では 4 桁増加し、*S. aureus* NBRC 14462 株は全ての PPN 輸液で増加せず、むしろ減少した。これは、*S. aureus* の栄養要求性が異なるため、2 株の成長が異なると考える。*C. albicans* の両株は、全ての PPN 輸液中で増殖し、特に PAREPLUS[®] において増殖した。*C. albicans* は、PAREPLUS[®] 以外の輸液中で 2-3 桁増加し、PAREPLUS[®] では 5-6 桁増加した。Kuwahara ら²⁴⁾ は、*Bacillus cereus* (*B. cereus*) と *S. marcescens* の両菌がアミノ酸加糖電解質輸液で急速に増加し、*S. aureus* はアミノ酸加糖電解質輸液に脂肪乳剤やマルチビタミンを含有しなければ増殖しないが、マルチビタミンを含有することで急速に増殖することや、*C. albicans* はアミノ酸加糖電解質輸液に脂肪乳剤やマルチビタミンを含有していなければ増殖は緩やかであるが、脂肪乳剤やマルチビタミンを添加することで増殖は増強されると報告している。本研究結果より *E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* NBRC 12732 株および *C. albicans* の両株は、水溶性ビタミン

ンを含有する PAREPLUS[®] で特に増殖したことからも、微生物の増殖には、アミノ酸や糖だけでなく水溶性ビタミンが影響すると考えられる。

そこで、各種水溶性ビタミンを PPN 輸液へ添加し、*S. aureus* NBRC 12732 株および *C. albicans* の増殖因子について検討した。PAREPLUS[®] に含まれる各水溶性ビタミンを各 PPN 輸液に添加した結果、*S. aureus* NBRC 12732 株は、ビタミン B₁ (Vitamin B₁ : VB₁) である thiamine chloride hydrochloride を含まない AMINOFLUID[®] ではほとんど増加しなかったが、VB₁ を含む BFLUID[®] または PARESAFE[®] に nicotinic acid を混合した試験溶液で、他の試験溶液と比較し 2 桁以上増加した。これらの結果から、*S. aureus* NBRC 12732 株の増殖には、水溶性ビタミンの thiamine chloride hydrochloride および nicotinic acid が関与していることを見出した。*C. albicans* の両株は、全ての試験溶液で増殖したが、AMINOFLUID[®]、BFLUID[®] および PARESAFE[®] に biotin を混合した試験溶液で特に増加し、biotin を含む試験溶液中の *C. albicans* は、他の試験溶液と比較して 2-4 桁増加した。これらの結果より、VB₁ 含有に関わらず PPN 輸液への biotin の添加が、*C. albicans* の増殖をさらに促進したと考える。真菌は、有機物以外は無機塩だけで増殖可能な場合があるが、増殖できない場合であっても、無機塩に加えて数種のビタミンを必要とすることで増殖することがあり、biotin や VB₁ を要求することがしばしば見られる²⁸⁾。また、宮下³³⁾ は biotin と VB₁ が *C. albicans* の成長促進因子であると述べている。本研究では VB₁ を含まない AMINOFLUID[®] に biotin を添加した試験溶液中でも *C. albicans* が増殖したことから、*C. albicans* の増殖には、biotin が関与していることを見出された。

以上より、TPN 輸液より栄養価が低い PPN 輸液で、微生物は増殖しやすいことが明らかとなった。さらに、水溶性ビタミンは、微生物の増殖因子であり PPN 輸

液での微生物の増殖を促進することが見出された。PPN 輸液に水溶性ビタミンを添加することは、感染リスクを高める可能性がある。

注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン³⁴⁾には、高カロリー輸液、末梢用アミノ酸加維持輸液への薬品混合はクラス 100 環境の中で、無菌操作で調製しなければならないと示されている。PPN 輸液施行に際し、輸液混合調製時に感染対策を怠り輸液が汚染された場合、輸液中で微生物の増殖が起こり、感染を起こす可能性が高くなることが示唆された。今回用いた微生物は、CRBSI の原因菌として報告されている³⁾ものである。感染対策の一つとして、TPN 輸液だけに限らず、水溶性ビタミンは微生物の増殖因子となることを踏まえ PPN 輸液においても無菌環境下で調製する必要がある。本研究より、アミノ酸加糖電解質輸液施行時、特にマルチビタミン含有アミノ酸加糖電解質輸液施行時やアミノ酸加糖電解質輸液に多剤のビタミンを添加する際には、微生物の増殖を防ぐために、薬剤師は感染制御により一層努めなければならない。

第2章 各種輸液に対する深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果

第1節 緒言

CRBSI は、末梢静脈カテーテルや中心静脈カテーテルなどカテーテルに起因し全身感染をもたらすことから、より適切な感染対策が必要である。末梢静脈カテーテルおよび中心静脈カテーテルに起因する CRBSI に関するサーベイランスや研究が多く報告されており^{11-15,35)}、手指との接触等によるカテーテルやカテーテルハブの不適切な取り扱いや輸液の汚染等がカテーテルの汚染原因として挙げられる³⁾。

CRBSI の感染対策として、カテーテルハブの管理の重要性³⁶⁻³⁸⁾ や手指衛生および無菌操作が必要とされている³⁾。輸液調製時の微生物汚染は血流感染のリスクの一つであることから、輸液調製は無菌環境下で行う必要がある。しかし、本邦では、薬剤師が全ての輸液を無菌環境下で調製している施設は少なく¹⁷⁾、看護師が病棟で混合することも多い³⁹⁾。

輸液に含まれる栄養素は微生物にとって栄養源となる。*Bacillus megaterium* や *B. cereus* の増殖にはアミノ酸が必要であること⁴⁰⁾ が、*B. cereus*、*S. marcescens*、*S. aureus*、*C. albicans* はアミノ酸や脂肪乳剤およびマルチビタミンを含む輸液でよく増殖すること²⁴⁾ が報告されている。さらには、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens* は糖を含まない電解質輸液においても増殖することが報告されている³¹⁾。栄養輸液に微生物が混在した場合、輸液中のアミノ酸や糖、脂肪を栄養源とし微生物が増殖し、感染を引き起こす可能性が考えられる。

一方、物理的消毒法の一つとして紫外線照射が挙げられ、殺菌効果が報告されており⁴¹⁻⁴⁶⁾、感染対策として、室内の紫外線照射の効果⁴⁷⁻⁴⁹⁾ やパスボックス内の

照射の効果⁵⁰⁾が報告されている。さらには、紫外線照射の水への殺菌効果が評価され^{51,52)}産業分野で用いられている。昨今、研究開発が進んでいる深紫外線発光ダイオードは、電池駆動により使用でき、コンパクトかつ水銀フリー等の特長から、殺菌や空気浄化、樹脂硬化等の幅広い分野への応用が期待されている。そこで、簡便かつコンパクトな深紫外線発光ダイオードを使用し、持続点滴時に微生物によって汚染された輸液製剤等への殺菌効果を検討し、臨床現場にて応用可能か模索した。

第2節 方法

1. 実験材料

深紫外線発光ダイオード照射装置は、日機装株式会社（東京）が開発した流水殺菌モジュールを使用した。深紫外線発光ダイオード照射モジュールを Figure 2 に示した。このデバイスは 24 VDC で動作し、9 個の深紫外線発光ダイオードを内蔵している。ピーク波長は 275-285 nm で、一側面（外径 11.5 mm）から照射し、9 個の深紫外線発光ダイオード使用時の照度は 15 mW/cm^2 である。流水殺菌モジュールは、本来、モジュール内に直接水を流し照射を行うものであるが、本実験では、輸液セットを介して照射を行った。

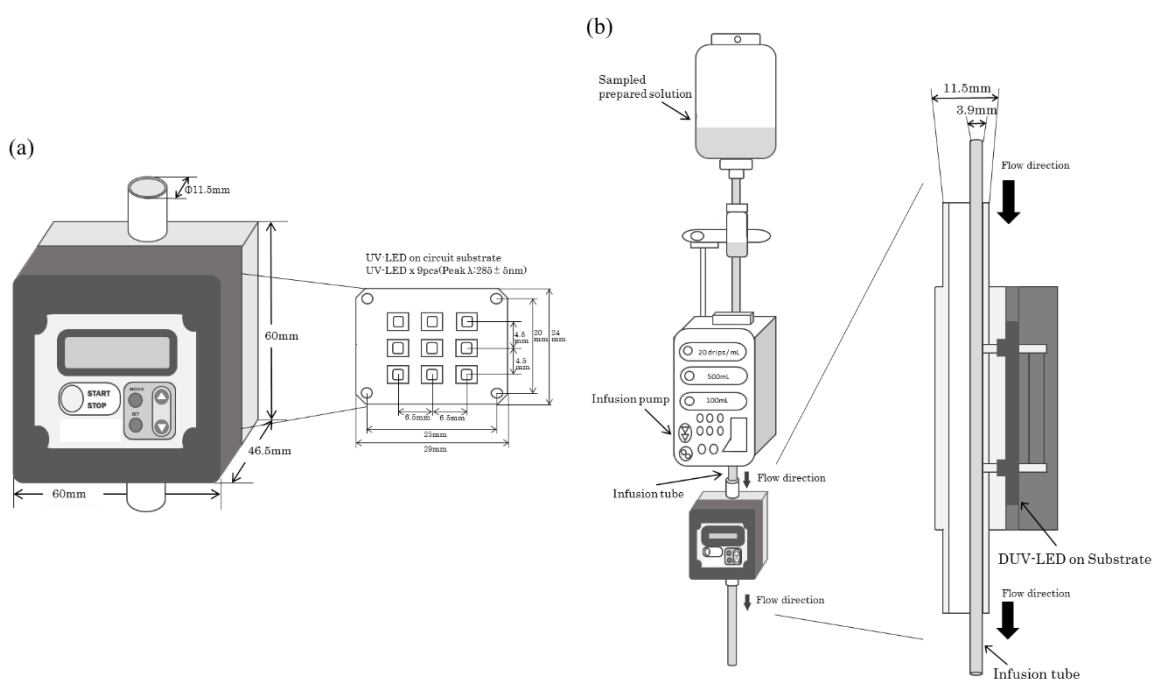


Figure 2

(a) Diagram of the prototype for water disinfection with a deep-ultraviolet light-emitting diode (DUV-LED) irradiation module. A description of the geometry of the module used in the experiments is included.

(b) Diagram of the experiments with the DUV-LED irradiation module during intravenous infusion.

輸液セットは、JY-PB343L (JMS (株))、JY-ND323L (JMS (株)) および JY-S343C23 (JMS (株)) の 3 種類を使用した。JY-PB343L は可塑剤不使用のポリブタジエン製、JY-ND323L は可塑剤としてトリメリット酸トリス (2-エチルヘキシル) (tris (2-ethylhexyl) trimellitate : TOTM) を使用したポリ塩化ビニル製であり、JY-S343C23 は可塑剤としてフタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (di (2-ethylhexyl) phthalate : DEHP) を使用したポリ塩化ビニル製である。これら全ての口径は内径 2.5 mm、外径 3.9 mm である。また、流量を調整するために、テルフュージョン輸液ポンプ TE-131 (テルモ (株)) を使用した。

被験菌として、*E. coli* W3110 株、*S. marcescens* NBRC 3046 株、*P. aeruginosa* PAO001 株、*S. aureus* NBRC 12732 株および *C. albicans* IFM 40009 株を用いた。

輸液は、ブドウ糖液、電解質輸液、PPN 輸液および TPN 輸液を使用した。5 % ブドウ糖液は、OTSUKA GLUCOSE INJECTION 5 % ((株) 大塚製薬工場) を用い、電解質輸液には、細胞外液補充液である OTSUKA NORMAL SALINE ((株) 大塚製薬工場)、Lactec[®] ((株) 大塚製薬工場)、Veen[®]-D (扶桑薬品工業 (株))、SOLDEM[®] 1 (テルモ (株))、SOLDEM[®] 3A (テルモ (株)) を用いた。PPN 輸液として、AMINOFLUID[®] ((株) 大塚製薬工場)、BFLUID[®] ((株) 大塚製薬工場) を、TPN 輸液として PNTWIN[®] No.2 ((株) 陽進堂)、NEOPAREN[®] No.2 ((株) 大塚製薬工場)、ELNEOPA[®] No.2 ((株) 大塚製薬工場) を用いた。これらの輸液の組成を Table 3 に示した。

Table 3 The compositions of solutions

	Glucose	Electrolytic Solution	Amino Acids	Vitamins		Trace Elements
				Thiamine Chloride Hydrochloride	Multivitamins	
OTSUKA GLUCOSE INJECTION 5%	○	-	-	-	-	-
OTSUKA NORMAL SALINE	-	○	-	-	-	-
Lactec [®]	-	○	-	-	-	-
Veen [®] -D	○	○	-	-	-	-
SOLDEM [®] 1	○	○	-	-	-	-
SOLDEM [®] 3A	○	○	-	-	-	-
AMINOFLUID [®]	○	○	○	-	-	-
BFLUID [®]	○	○	○	○	-	-
PNTWIN [®] No.2	○	○	○	○	○	-
NEOPAREN [®] No.2	○	○	○	○	○	-
ELNEOPA [®] No.2	○	○	○	○	○	○

○: the component is contained, - : the component is not contained

2. 培養方法とサンプリング

各細菌を 5 mL の LB 培地が入った滅菌遠心管に添加し、37 °C で一晩培養した。*C. albicans* は、Sabouraud 培地 10 mL が入った滅菌遠心管に添加し 37 °C で培養し、12 時間後にそれを新鮮な Sabouraud 培地 200 mL が入った滅菌フラスコに移し、37 °C で一晩培養した。次いで、微生物細胞を回収し、PBS で遠心分離によって洗浄した。各被験菌を各輸液製剤に添加し、最終菌濃度を 10^6 - 10^7 CFU/mL に調整し、試験溶液とした。

輸液ポンプで、試験溶液の流速を調整した。流速は、200、100、50、40 および 30 mL/hr に設定した。輸液セットをモジュールに通し、輸液セットを介して深紫外線発光ダイオードで照射し、深紫外線照射前および照射後の試験溶液を採取し

た。

3. 微生物の計測

必要に応じて、採取した各試験溶液を PBS で連続的に 10 倍に希釈した。細菌は標準寒天培地 (PEARLCORE NUTRIENT AGAR 'Eiken'、栄研化学 (株)) に、真菌は Sabouraud 寒天培地に、それぞれ各 3 枚に塗布した。37 °C で 12-24 時間培養した後、各微生物の CFU を計数し、濃度を算出した。

第3節 結果

1. 各種微生物に対する輸液セットの違いによる照射の殺菌効果

Table 4 に各種微生物に対する輸液セットの違いによる深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果を示した。

Table 4 Number of viable microorganism after irradiation (CFU/mL)

Administration sets (infusion tube material)	Flow rate (mL/hr)	Microorganism				
		<i>Escherichia coli</i> W3110	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> PAO001	<i>Serratia marcescens</i> NBRC 3046	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> NBRC12732	<i>Candida albicans</i> IFM40009
JY-PB343L (polybutadiene, plasticizer-free)	C	1.5×10^7	8.5×10^6	9.3×10^6	2.3×10^7	1.1×10^7
	200	9.9×10^6	8.3×10^5	3.4×10^6	1.0×10^7	1.0×10^7
	100	3.4×10^6	2.1×10^4	1.4×10^6	2.0×10^6	6.0×10^6
	50	2.7×10^5	6.6×10^2	7.1×10^4	3.1×10^3	6.2×10^5
	40	1.5×10^4	6.2×10^2	1.4×10^4	1.1×10^3	1.2×10^5
JY-ND323L (polyvinyl chloride, tris (2-ethylhexyl) trimellitate plasticizer)	30	4.5×10^3	1.2×10^3	5.1×10^2	8.7×10^1	7.5×10^4
	C	1.1×10^7	9.7×10^6	1.2×10^7	4.1×10^6	1.3×10^7
	200	1.2×10^7	1.0×10^7	8.3×10^6	3.5×10^6	1.5×10^7
	100	1.3×10^7	7.2×10^6	8.2×10^6	3.6×10^6	1.2×10^7
	50	1.4×10^7	8.9×10^6	8.5×10^6	4.2×10^6	1.0×10^7
JY-S343C23 (polyvinyl chloride, di (2-ethylhexyl) phthalate plasticizer)	40	1.3×10^7	1.0×10^7	8.3×10^6	3.9×10^6	1.5×10^7
	30	1.2×10^7	9.9×10^6	8.5×10^6	3.6×10^6	9.6×10^6
	C	1.1×10^7	1.3×10^7	9.1×10^6	5.3×10^6	1.4×10^7
	200	9.5×10^6	1.1×10^7	9.3×10^6	5.3×10^6	1.5×10^7
	100	1.0×10^7	1.2×10^7	9.3×10^6	6.0×10^6	1.7×10^7
JY-S343C23 (polyvinyl chloride, di (2-ethylhexyl) phthalate plasticizer)	50	9.1×10^6	1.0×10^7	8.7×10^6	5.1×10^6	1.2×10^7
	40	1.0×10^7	1.0×10^7	1.0×10^7	5.3×10^6	1.2×10^7
	30	9.6×10^6	9.2×10^6	9.4×10^6	5.4×10^6	1.5×10^7

C : the initial cell concentration in samples prepared

全ての被験菌において、JY-PB343L を用い照射を行った後の生菌数は減少した。*E. coli* では、深紫外線発光ダイオード照射を行わない時、つまり非照射時には、 1.5×10^7 CFU/mL であったが、輸液を流速 200 mL/hr で流し、照射を行った後の生菌数は 9.9×10^6 CFU/mL と減少し、流速 50 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 2.7×10^5 CFU/mL、さらには流速 30 mL/hr にて照射後の生菌数は 4.5×10^3 CFU/mL まで減少した。*S. aureus* においては、非照射時には 2.3×10^7 CFU/mL であったが流速 30 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 8.7×10^1 CFU/mL まで減少した。ま

た、真菌の *C. albicans* では、非照射時の生菌数 1.1×10^7 CFU/mL に対し、流速 30 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 7.5×10^4 CFU/mL と減少したが、細菌と比較し減少の程度が少なかった。

一方、JY-ND323L や JY-S343C23 を用い照射を行った場合、全ての被験菌でいずれの流速においても生菌数は減少しなかった。

2. 各種輸液製剤に対する深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果

各種輸液製剤中の *E. coli* に対する深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果を Figure 3 に示した。5%ブドウ糖液を用い実験を行った結果、非照射時には *E. coli* の生菌数は 1.1×10^7 CFU/mL であったが、輸液を流速 200 mL/hr で流し、照射を行った後の生菌数は 5.6×10^6 CFU/mL、流速 30 mL/hr にて照射後の生菌数は 1.6×10^4 CFU/mL と流速が遅くなるにつれ生菌数は減少した。また、生理食塩液を用い同様に実験を行った場合も、非照射時は 1.5×10^7 CFU/mL であったが、輸液を流速 200 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 9.9×10^6 CFU/mL、流速 30 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 4.5×10^3 CFU/mL と減少した。また、他の電解質輸液においても同様に非照射時の生菌数と比較し流速 30 mL/hr にて照射後の生菌数では3桁減少していることがわかった。

一方、PPN 輸液の AMINOFLUID[®] では、非照射時の生菌数 1.3×10^7 CFU/mL に対し、流速 30 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 1.4×10^7 CFU/mL と減少しなかった。また、BFLUID[®] では非照射時は 1.0×10^7 CFU/mL であったが、流速 30 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 7.1×10^6 CFU/mL とわずかに減少した。

TPN 輸液の PNTWIN[®] No.2 では非照射時の生菌数 1.1×10^6 CFU/mL に対し、流速 200 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 8.5×10^5 CFU/mL、流速 30 mL/hr にて照射を行った後の生菌数は 4.1×10^5 CFU/mL とわずかに減少した。また、

NEOPAREN[®] No.2 や ELNEOPA[®] No.2 においても同様に、わずかな減少にとどまった。

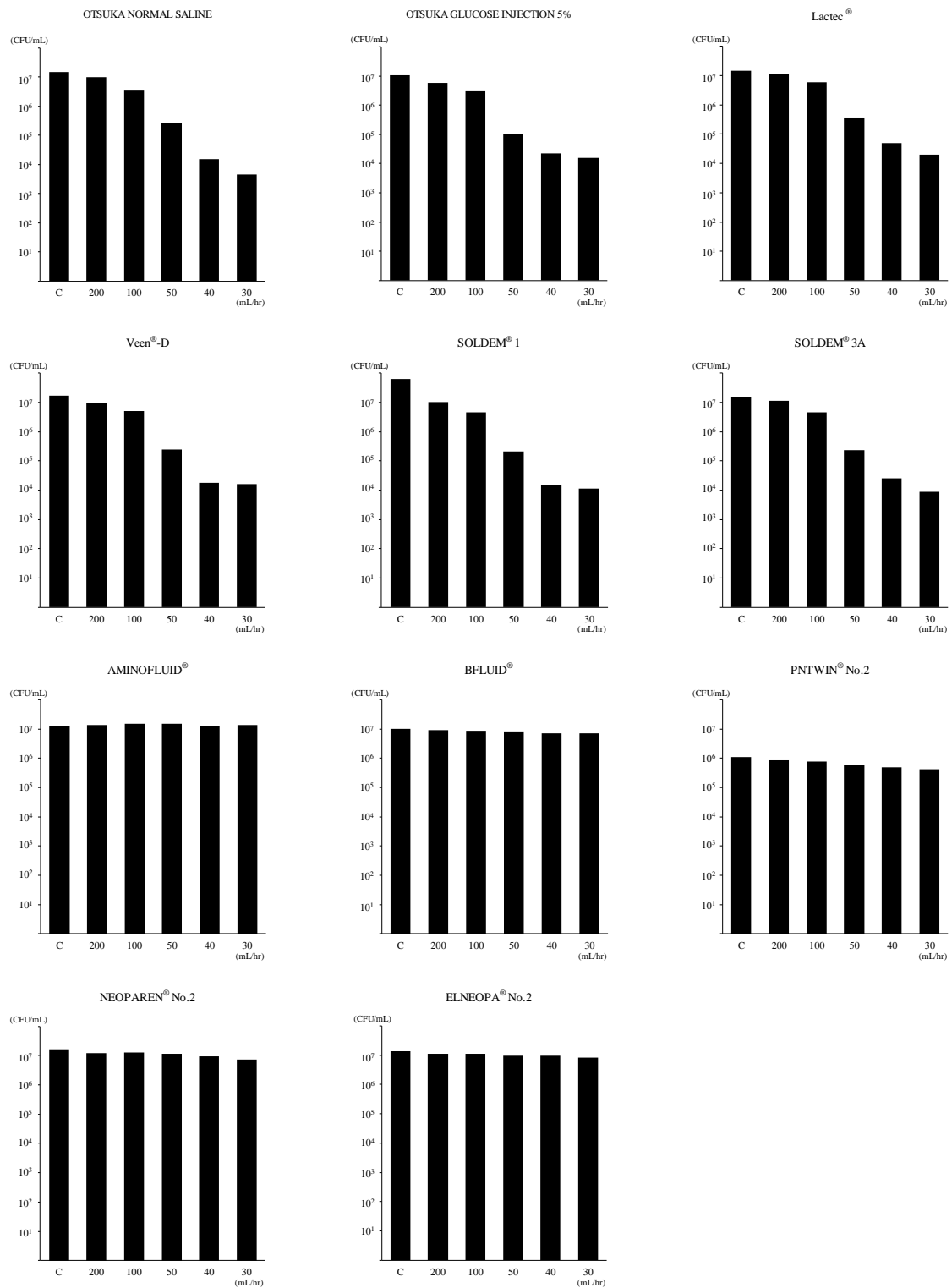


Figure 3 The bactericidal effects of the DUV-LED with different solutions on *E. coli*

The vertical axis of the graph indicates the number of viable bacteria in the solution. The horizontal axis of the graph indicates the initial cell concentration of viable bacteria in the solution or the flow rate at the time of irradiation.

C : the initial cell concentration in the samples prepared

第4節 考 察

紫外線照射は微生物の不活化に効果的に使用⁴¹⁻⁵²⁾され、消毒法の一つとして使用されている。紫外線は、食品や医療分野の殺菌に使用されており、一般的には水銀ランプが用いられてきた。しかし、水銀ランプは複数波長であり、サイズも大きく、放射熱も甚大であり環境負荷が大きい等デメリットも多い。近年開発された深紫外線発光ダイオードは、紫外線の中でも波長が短く殺菌力が高く、コンパクトかつ軽量、低電圧駆動、出力制御性、高速応答性を特長としており、簡便に使用することができる。そこで、この特長を活かし、輸液投与時のライン上からの照射や輸液ポンプ内への搭載による照射、さらには感染源となり得る廃液への照射等、感染対策の一環として臨床応用の可能性を模索した。本実験では、紫外線照射には深紫外線発光ダイオードを搭載した流水殺菌モジュールシステムを用い、CRBSIの原因菌が輸液に混入した際の持続点滴時における深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果を検討した。

持続点滴時の深紫外線発光ダイオード照射効果を検討するため、生理食塩液を用い輸液セットの種類を検討を行った。いずれの被験菌においても、輸液セット JY-PB343L を用い照射することにより生菌数が減少したことから JY-PB343L を用いた輸液中の微生物に対し深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果があると考えられた。しかし、他の輸液セットを使用し照射しても照射後の被験菌の生菌数は減少しなかった。殺菌効果が見られた際に使用した輸液セット JY-PB343L はポリブタジエンを材質としており可塑剤は含有していない。一方、ポリ塩化ビニルを材質とした他の輸液セットでは、JY-S343C23 には可塑剤 DEHP、JY-ND323L には可塑剤 TOTM が含まれている。DEHP や TOTM は構造に共役不飽和結合が存在し紫外部の光を吸収することから、分子中の π 電子が基底状態から励起状態に

遷移する。そのため輸液に届くエネルギー量が低下し微生物の不活化が起こらなかったと考えられる。輸液セットの材質の違いにより照射の効果が異なることが明らかとなった。適切な輸液セットを用いることで、生理食塩液投与時、深紫外線発光ダイオード照射により殺菌効果が得られることを見出した。

生理食塩液中の微生物の種類に対する殺菌効果については、全ての微生物に対し殺菌効果があった。しかし、細菌と真菌への紫外線効果の報告にもある⁵³⁾ように、本実験結果においても真菌の *C. albicans* に対する効果が細菌に対する効果より低かった。紫外線を照射することで、核酸の隣接した塩基同士で二量体を形成することによって、deoxyribonucleic acid (DNA) や ribonucleic acid (RNA) の機能を阻害する⁴¹⁾。細菌では核酸は細胞膜の中に存在するが、真菌では核酸は核に包まれているため、細菌と比較し真菌の *C. albicans* で効果が劣っていたと考えられる。

深紫外線発光ダイオード照射による殺菌効果が見られた輸液セット JY-PB343L を用いて、輸液製剤の種類に対する *E. coli* の殺菌効果について検討した。5 %ブドウ糖液や電解質輸液では、照射後の生菌数が減少したことから殺菌効果が得られた。しかし、アミノ酸やビタミンを含有する PPN 輸液や TPN 輸液では電解質輸液に比べ生菌数があまり低下せず、殺菌効果がわずかしか見られなかった。芳香族アミノ酸や一部のビタミンには、共役不飽和結合が存在するため紫外線の吸収が見られ、微生物が受ける紫外線エネルギーが減少し、微生物の不活化が起こらなかったと考える。

今回用いた流水殺菌モジュールは、既存のものであり輸液投与中の殺菌目的に作られたものではなく、直接モジュール内に水を流し照射を行うために開発されたものである。しかし、今回はモジュール内に輸液セットを配置し、輸液セットを介し深紫外線発光ダイオード照射を行った。今回使用した輸液セットの口径は

照射システムの口径と大きく異なり、そのため密着できず設置が不安定であったことから照射効率が優れなかった。システムの径と輸液セットをフィットさせ、一側面からだけでなく周囲より照射を行うことで、より確実に照射を行うことが可能である。このようにシステムの改良により照射量を増加させることで、微生物の増殖を抑制、不活化させることが可能であると考えられる。また、微生物の核酸の紫外線に対する吸光波長は 265 nm 付近に最大ピークを持つことから、265 nm の波長をもつ深紫外線発光ダイオードを照射することで、より殺菌効果が得られる可能性がある。

深紫外線発光ダイオードは、コンパクトかつ軽量であり、電気駆動できる等の特長があり、従来の紫外線照射と異なり簡便に使用することが可能である。本研究より、可塑剤フリーのポリブタジエン製の輸液セットを介し照射を行うことで、ブドウ糖液や電解質輸液中の微生物に対し照射による殺菌作用が有効であることが見出された。深紫外線発光ダイオード照射は、適切な輸液セットを用いることで、汚染された輸液や感染性廃液等の感染管理が必要な臨床現場にて臨床応用可能である。

第3章 側管からの同時投与を想定した静注用脂肪乳剤と各種抗生物質製剤の配合変化

第1節 緒言

TPN 施行時の脂肪乳剤の投与は、熱源以外に、必須脂肪酸欠乏症予防や肝機能障害、脂肪肝発生予防等の目的として非常に重要である^{1,54)}。しかし、脂肪乳剤は大豆油を原料とし、卵黄レシチンで乳化した製剤であるため、2 価の陽イオンやアミノ酸または pH の影響により、乳化の不安定化や粒子の粗大化が起こる^{55,56)}。そのため、糖質、電解質やアミノ酸の含まれている TPN 輸液製剤と静注用脂肪乳剤をワンバックにして投与することはできなかつた⁵⁷⁾。

静脈経腸栄養ガイドライン第3版¹⁾により、TPN 施行患者への脂肪乳剤は、中心静脈ラインの側管から投与可能であることが示された。また、脂肪乳剤の投与速度は、0.1 g/kg/hr 以下で投与することが示され、20 % 250 mL 脂肪乳剤の場合、50 kg の患者では 10 時間以上かけて投与することになる。また、末梢静脈ルート確保が困難な患者では、中心静脈ラインの側管から 1 日数回投与する抗生物質製剤の注射剤を投与することもあり、点滴ルート上で脂肪乳剤と抗生物質製剤が混合することが想定される。

そこで、脂肪乳剤と抗生物質製剤を側管から同時投与することを想定し、両剤を混合調製したものを試料とし、各試料の粒子径を経時的に光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて測定し評価した。

第2節 方法

1. 実験材料

脂肪乳剤は、Intralipos[®] infusion 20 % 100 mL ((株) 大塚製薬工場) を使用した。輸液製剤は、Otsuka glucose injection 5 % 500 mL ((株) 大塚製薬工場) を使用した。本研究の目的は、静注用脂肪乳剤と抗生物質製剤の配合変化を明らかにすることであるため、輸液製剤として脂肪乳剤の粒子径に影響を及ぼさない5 %ブドウ糖液を用いた。また、抗生物質製剤の溶解液にも Otsuka glucose injection 5 % 100 mL ((株) 大塚製薬工場) を使用した。抗生物質製剤は、Table 5 に示した 25 種類を用いた。

Table 5 Details of the antibiotic agents used in the experiment

Drug action	Classification	Active ingredient	Abbreviation	Drug name	Company	Concentration* (mg/mL)	Lot number	Concentration of sodium (mEq/L)	
antibacterial agent	penicillins	piperacillin sodium	PIPC	PENTCILLIN®	Toyama Chemical Co., Ltd.	10	UE4371	19.30	
		subactam sodium + ampicillin sodium	ABPC / SBT	UNASYN®-S	Pfizer Japan Inc.	15	M06441	50.20	
	β-lactam antibiotics	cephalosporins	cefazolin sodium hydrate	CEZ	Cefamezin®α	Astellas Pharma Inc.	10	L033F01	22.00
			cefotiam hydrochloride	CTM	PANSPORIN®	Teva Takeda Pharma Ltd.	10	HL024	15.30
			subactam sodium + cefoperazone sodium	SBT / CPZ	Sulperazon®	Pfizer Japan Inc.	10	1637109	29.30
		cephems	ceftriaxone sodium hydrate	CTRX	ROCEPHIN®	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	10	14030A	36.10
			ceftazidime hydrate	CAZ	Modacin®	GlaxoSmithKline K.K.	10	6351B	22.00
			cefepime dihydrochloride hydrate	CEPM	MAXIPIME®	Bristol-Myers Squibb Company	10	MXH2500	–
			cefmetazole sodium	CMZ	CEFMETAZON®	Daiichi Sankyo Company, Limited	10	JPA1045	21.60
		carbapenems	flomoxef sodium	FMOX	Flumarin®	Shionogi & Co., Ltd.	10	5049	29.00
			imipenem hydrate + cilastatin sodium	IPM / CS	TIENAM®	MSD K.K.	5	6BS03P	16.30
		aminoglycosides	meropenem hydrate	MEPM	Meropen®	Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.	5	2354C	19.60
	gentamicin sulfate		GM	GENTACIN®	MSD K.K.	0.40	CG1123	0.24	
			arbekacin sulfate	ABK	HABEKACIN®	Meiji Seika Pharma Co., Ltd.	0.98	HKAMN1102	2.30
	lincomycins		clindamycin phosphate	CLDM	Dalacin®S	Pfizer Japan Inc.	5.77	R42345	–
	tetracyclines		minocycline hydrochloride	MINO	MINOMYCIN®	Pfizer Japan Inc.	1	Q05042	–
	glycopeptides		vancomycin hydrochloride	VCM	Vancomycin	Shionogi & Co., Ltd.	5	0164	–
			teicoplanin	TEIC	TARGOCID®	Sanofi K.K.	2	6J181A	4.50
	quinolones		levofloxacin hydrate	LVFX	CRAVIT®	Daiichi Sankyo Company, Limited	4.17	ZGA0085	–
			ciprofloxacin	CPFX	Ciproxan®	Bayer Yakuhin, Ltd	2**	JP10125	154.00
others	fosfomycin sodium		FOM	FOSMICIN®-S	Meiji Seika Pharma Co., Ltd.	20	FOLDN1202	290.00	
	trimethoprim + sulfamethoxazole	ST	BACTRAMIN®	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	trimethoprim 0.76 sulfamethoxazole 3.81	14G011A	–		
	metronidazole	MNZ	ANEMETRO®	Pfizer Japan Inc.	5**	590301	135.00		
antifungal agent	miconazole sodium	MCFG	Funguard®	Astellas Pharma Inc.	0.25	025860	0.20		
	fluconazole	FLCZ	Diflucan®	Pfizer Japan Inc.	1**	1592202	154.00		

* : tested in 5 % 100 mL glucose solution, unless noted otherwise

** : tested as an undiluted solution that include physiological saline

2. 試料の調製

実際に臨床で想定される投与量を設定した。主管からの輸液製剤 2 L/day (83 mL/hr) に、側管から 20 % 静注用脂肪乳剤を 25 mL/hr および 5 % ブドウ糖液 100 mL に溶解した抗生物質 100 mL/hr を投与することを想定し、5 % ブドウ糖液 33 mL、

静注用脂肪乳剤 10 mL、5 %ブドウ糖液に溶解した抗生物質 40 mL を、クリーンベンチ内で 100 mL 用ガラス瓶 (マイティーバイアル、(株) マルエム) に秤取し、試料とした。なお、静注用脂肪乳剤は、50 kg の患者に投与速度 0.1 g/kg/hr にて投与することを想定し投与量を設定した。

3. 試料中の不溶性微粒子数の測定

不溶性微粒子数の測定は、第十六改正日本薬局方「注射剤の不溶性微粒子試験法 第1法 光遮蔽粒子計数法」⁵⁸⁾ に準じて実施した。測定は、光遮蔽型自動微粒子測定装置 (KL-04A : リオン (株)) を使用して微粒子数を測定した。測定微粒子径は、1.3-2、2-5、5-10、10-25、25-50、50 μm 以上の範囲とした。1 回のサンプル測定量は 5 mL とし、4 回測定を行い、2 回目以降の 3 回のサンプル値の平均値を測定値とした。測定溶液は、各試料を調製後、試料 0.5 mL を採取し、80 mL の超純水で希釈したものを使用した。希釈に用いた超純水は、0.22 μm フィルターでろ過した超純水を脱気目的で 2 日間静置後、光遮蔽型自動微粒子測定装置を用い、不溶性微粒子が測定されないことを確認したものをを用いた。測定器具に付着している異物を取り除くため、微粒子測定に使用する器具は全て超純水で洗浄した。測定溶液を経時的に、調製直後、1、3、6、9、24 時間後に測定した。試料の保存は、 25 ± 1 °C、暗所条件下とした。

本研究では、24 時間までの微粒子数の測定を経時的に行い変化が見られたものを配合変化が起こったとした。

第3節 結果

各試料の粒子径別不溶性微粒子数の結果を Table 6 に示した。また、経時的変化のあったものを Figure 4 に示した。β-ラクタム系抗生物質である 12 種の薬剤と、clindamycin phosphate (CLDM)、teicoplanin (TEIC)、trimethoprim・sulfamethoxazole (ST) および micafungin sodium (MCFG) は、1.3 μm 以上の不溶性微粒子の粒子径の経時的変化は見られなかった。Vancomycin hydrochloride (VCM)、levofloxacin hydrate (LVFX)、metronidazole (MNZ) および fluconazole (FLCZ) は 1.3-2 μm、2-5 μm、5-10 μm の粒子径の微粒子が調製後より増加し、時間経過と共に増加し続けた。Gentamicin sulfate (GM)、arbakacin sulfate (ABK)、minocycline hydrochloride (MINO)、ciprofloxacin (CPFX) および fosfomycin sodium (FOM) は、調製直後より、より急激な粒子径の粗大化が観察された。

Table 6 Results for incompatibility of fat emulsion and antibiotic drugs

Drugs	Incompatibility	Drugs	Incompatibility
PIPC	○	ABK	—
ABPC / SBT	○	CLDM	○
CEZ	○	MINO	—
CTM	○	VCM	—
SBT / CPZ	○	TEIC	○
CTRX	○	LVFX	—
CAZ	○	CPFX	—
CFPM	○	FOM	—
CMZ	○	ST	○
FMOX	○	MNZ	—
IPM / CS	○	MCFG	○
MEPM	○	FLCZ	—
GM	—		

The drug names are listed in abbreviations shown in Table 5.

○: no change in incompatibility, —: change in incompatibility

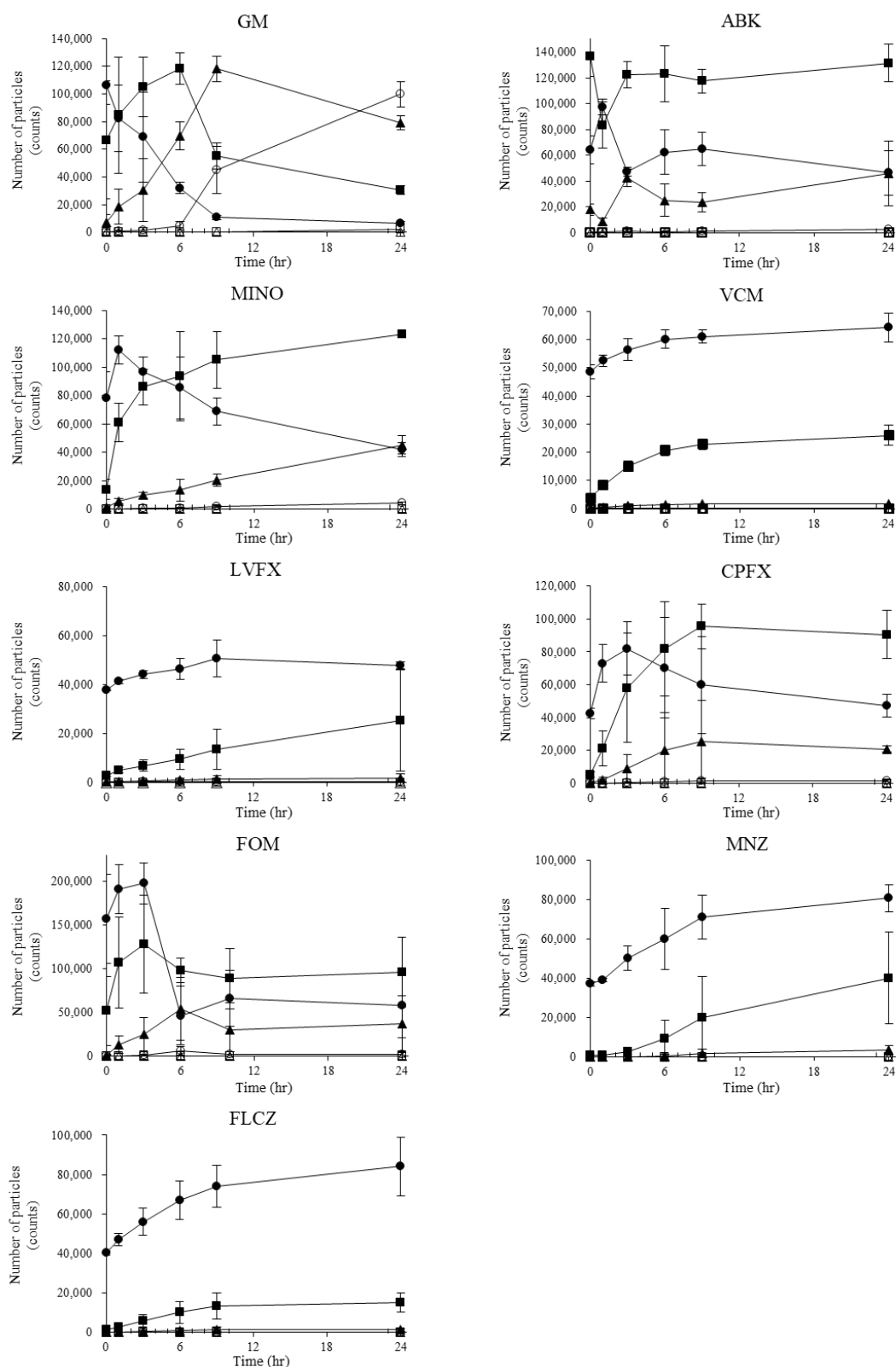


Figure 4 Changes with time in the number of insoluble fine particles by particle size of each sample

The drug names are listed in abbreviations shown in Table 5.

●: 1.3-2 μm, ■: 2-5 μm, ▲: 5-10 μm, ○: 10-25 μm, □: 25-50 μm, △: 50 μm or more

Mean ± standard deviation, n = 3

第4節 考 察

脂肪乳剤は白濁した製剤である。Trissel ら⁵⁹⁾ は、試験薬物の多くとスリーインワンバッグ製剤（糖電解質輸液とアミノ酸輸液および脂肪乳剤を混合した製剤）である静脈栄養輸液との混合は、目視による検証より適合していると報告している。しかし、他剤との配合による脂肪粒子の粗大化等の配合変化は肉眼では発見しにくい。脂肪粒子が粗大化すると、肺塞栓等の重大な合併症が発生する可能性が危惧される⁶⁰⁾。そこで脂肪粒子の粗大化を測定する方法として、光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて粒子の粗大化を測定した。TPN施行時には、基本的に総エネルギー量の10-20%を脂肪乳剤として投与することを推奨している¹⁾。一方、Iriyamaら^{61,62)}により、脂肪乳剤の投与速度を0.1 g/kg/hr以下で投与する必要性が報告された。そのため、TPN施行時の中心静脈ラインの側管による脂肪乳剤の点滴時間が長くなり、抗生物質等を同時に側管より投与する可能性がある。

本研究では、25種の抗生物質製剤と静注用脂肪乳剤との配合変化を検討した。これまでに、20%静注用脂肪乳剤100 mLを5%ブドウ糖液500 mLと混合した時に配合変化が観察されなかったことが報告されている⁵⁷⁾。本研究の目的は、静注用脂肪乳剤および抗生物質製剤の配合変化を明らかにすることであるため、脂肪乳剤の粒子径に影響を及ぼさない5%ブドウ糖液を輸液製剤として使用した。12種のβ-ラクタム系抗生物質やCLDM、TEIC、STおよびMCFGでは、5%ブドウ糖液単独と同様に脂肪乳剤の粒子径の変化は観察されなかったが、それ以外の抗生物質では粒子径の粗大化が見られた。脂肪粒子の凝集の要因は、温度⁶³⁾、pH、糖、電解質、アミノ酸、血漿増量剤等が挙げられる⁵⁶⁾。pHの影響では、通常の中性領域のpHであれば脂肪粒子の安定性に大きな影響を与えることはないが、酸性領域では粒子安定性がやや悪くなる。MINO、VCM、LVFXおよびCPFXのpHは酸性領

域にあり、特に、MINOはpH 2.0-3.5の強酸性であり、VCMではpH 2.5-4.5であるため脂肪粒子の安定性に影響を与え粒子の粗大化が起こったと考える。脂肪乳剤は乳化剤として両性界面活性剤である卵黄レシチンが用いられているため、脂肪粒子の表面は弱く荷電している。そのため、特に2価以上の陽イオンが存在すると、脂肪粒子相互間に電氣的反発力が弱まり、脂肪粒子が凝集からクリーミング、油滴分離と進行し、エマルションの破壊が起こる^{55,56)}。また、生理食塩液と20 % 静注用脂肪乳剤を 5 : 1 の比率で配合した時、脂肪粒子が粗大化することが報告されている⁵⁷⁾。しかし、今回、データは示していないが5 %ブドウ糖液に溶解した抗生物質の代替として、ナトリウム濃度が77.0 mEq/L以下の塩化ナトリウム溶液を脂肪乳剤と混合した溶液では、微粒子数の変化は見られなかった。このことは、2価以上の陽イオンだけではなく、ナトリウムイオン、すなわち1価の陽イオンであっても濃度が高くなると脂肪乳剤が粗大化することを示している。

生理食塩液の成分である塩化ナトリウムは極性が強いため、脂肪乳剤と混合された溶液中で、脂肪乳剤は電荷バランスを崩し不安定になり粗大化を起こしたと考える。多くの抗生物質製剤はナトリウムを含有している。特に、FOMでは、1バイアル2 g中にナトリウム28.98 mEqが含まれており、5 %ブドウ糖液100 mLに溶解時のナトリウム濃度は289.8 mEq/Lと生理食塩液の倍近いナトリウム濃度となる。また、CPFX、MNZおよびFLCZは、希釈液として生理食塩液が用いられておりナトリウム含有濃度が高いことがわかる。今回、これらの抗生物質において脂肪乳剤の粒子径の粗大化が見られた要因として、試料中のナトリウム濃度が高いためと考えられる。他の抗生物質製剤においてもナトリウムを含有しているが、ナトリウム濃度が0.02-50.2 mEq/Lの範囲内であり、ナトリウム濃度が低濃度であれば、脂肪乳剤への影響はないものと考えられる。一方、GMおよびABKは、極性が高く塩基物質であるため、複数のアミノ基と還元糖の影響により電荷に偏り

が生じ、試料中の脂肪乳剤に粗大化が起こったのではないかと考える。

本研究では、抗生物質製剤が静注用脂肪乳剤に与える影響を検討したため、主管からの輸液製剤として、脂肪乳剤の粒子径に影響を与えない5 %ブドウ糖液を使用した。しかし、主管からの輸液製剤は本来ならば糖電解質とアミノ酸を含有するTPN輸液製剤である。TPN輸液製剤の電解質組成は維持液であるため、ナトリウム濃度は50 mEq/L程度である。今回使用した12種類のβ-ラクタム系抗生物質製剤を溶解した5 %ブドウ糖液で最も濃いナトリウム濃度はsulbactam sodium・ampicillin sodium (ABPC/SBT) の50.2 mEq/Lであり、TPN輸液製剤とABPC/SBTを今回の実験の比率である33 : 40で混合した溶液でのナトリウム濃度は50 mEq/L程度である。また、TPN輸液製剤に含有している脂肪乳剤の粒子径の粗大化の要因となる2価陽イオンやアミノ酸は混合により半分程度となる。TPN輸液製剤の側管から静注用脂肪乳剤を投与した研究⁵⁷⁾において、USP32/NF27の一般試験法<729>に規定されている平均粒子径や直径5 μm以上の粗大粒子の割合⁶⁴⁾ についても基準値未満であった。また、井上ら⁶⁵⁾ も同様に報告している。TPN輸液製剤と今回用いたβ-ラクタム系抗生物質製剤を溶解した5 %ブドウ糖液の混合液では、ナトリウム濃度がTPN輸液製剤と同程度であり2価陽イオンやアミノ酸量は半量程度である。そのため、TPN輸液製剤と今回使用した5 %ブドウ糖液で溶解したβ-ラクタム系抗生物質製剤の混合液においては、脂肪乳剤の粒子径への影響はTPN輸液製剤単独時より少ないことが推測される。

今回は抗生物質製剤による静注用脂肪乳剤の粒子径の変化を検討した。しかし、それ以外の配合変化も考えなくてはならない。TPN輸液製剤はカルシウムイオンを含んでいる。今回検討した抗生物質製剤のceftriaxone sodium hydrate (CTRX) はカルシウムを含有する輸液製剤を同時に投与すると、セフトリアキソンナトリウムがセフトリアキソンカルシウム塩となり結晶析出を起こす。肺や腎臓等に生

じたセフトリアキソンカルシウム塩の結晶による死亡例も報告されている⁶⁶⁾。このような主管からの輸液製剤と側管からの輸液製剤が接触することにより沈殿等の配合変化を起こす場合は、他の薬剤を選択するか、別の点滴ラインからの投与を試みる必要がある。

抗生物質製剤は5 %ブドウ糖液のみで溶解するのではなく、生理食塩液で溶解する場合もある。しかし、今回の結果からも、脂肪乳剤の粒子径の粗大の要因としてナトリウムの含有が考えられたことから、抗生物質を側管から投与する場合には生理食塩液での溶解は避けるべきであると考ええる。

本研究より、側管からの同時投与を想定した静注用脂肪乳剤と12種の β -ラクタム系抗生物質製剤やCLDM、TEIC、ST、MCFGでは、24時間経過時においても脂肪乳剤の粒子径の粗大化は見られず安定であった。しかし、アミノグリコシド系やキノロン系、VCM、FOM、MINO、MNZ、FLCZでは、脂肪乳剤の粒子径の粗大化が起こることが見出された。この結果より、これらの薬剤は、脂肪乳剤投与時に、同時投与を避ける必要があることが明らかとなった。TPNラインを使用するのではなく別ルートから投与するか、他のルートの確保が困難な場合は、これら薬剤の投与前後に生理食塩液等でフラッシュしてから投与する必要がある。

第4章 Guar gum および xanthan gum が経口 carbamazepine の薬物動態に及ぼす影響

第1節 緒言

消化管瘻を用いた経管栄養法は、経口摂取が維持できない患者にとって安全かつ有用な方法である。しかし、従来より用いられている液体経腸栄養剤は、長期の臨床経過において合併症を伴うことがあり、下痢は、液体経腸栄養剤投与施行患者で報告された最も一般的な合併症である⁶⁷⁾。経皮内視鏡的胃瘻造設術（percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG）施行患者で起こる主な合併症に誤嚥性肺炎が挙げられ⁶⁸⁾、PEG 施行患者の嚥下障害には胃食道逆流（gastro esophageal reflux : GER）が関与していることが報告されている⁶⁹⁾。摂食後に生じる胃瘻チューブ挿入部位からの漏出は、発生率は低い（1-2%）が、漏出による合併症を解決することは困難である^{70,71)}ため、患者およびその介護者にとって大きな苦痛をもたらす。一方、食物繊維を用いることで液体経腸栄養剤を形状変化させた半固形経腸栄養剤は、経管栄養法による液体経腸栄養剤に関連する合併症を減少させるために有用であると考えられる。半固形経腸栄養剤は、胃瘻経管栄養法施行時に起こる GER を軽減し^{72,73)}、栄養剤漏出のリスクを低減する⁷²⁾ことが報告されている。しかし、食物繊維はいくつかの薬剤と相互作用を起こす。例えば、三環系抗うつ薬である amitriptyline および imipramine を経口投与後に高繊維食を摂取した患者で薬物血清中濃度が減少したこと⁷⁴⁾や、ispaghula husk と同時に薬物を服用した健常人において、三環系抗痙攣薬である CBZ のバイオアベイラビリティの低下が報告されている⁷⁵⁾。さらに、*in vitro* の研究では、薬物が食物繊維に吸着され、特に amitriptyline および imipramine が SA および glucomannan に顕著な吸着

を示す⁷⁶⁾ことから、三環構造を有する経口投与薬剤は、経腸栄養剤の半固形化に広く汎用されている食物繊維に吸着され、吸収過程を経て薬物動態に変化を生じる可能性がある。

そこで、*in vitro*にて半固形経腸栄養剤に含まれる食物繊維へのCBZの吸着能を検証し、*in vivo*にて吸着を起こす食物繊維が経口CBZの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

第2節 方法

1. 実験材料

薬剤は、CBZ（和光純薬工業（株））を使用した。食物繊維は、guar gum（和光純薬工業（株））、xanthan gum（Sigma-Aldrich Co.）、dextrin hydrate（和光純薬工業（株））および cellulose（和光純薬工業（株））を使用した。試薬および溶媒類は、phenacetin（東京化成（株））、ethyl acetate（和光純薬工業（株））、その他はナカライテスク（株）製の特級または高速液体クロマトグラフィー分析用を使用した。

2. CBZ の食物繊維への吸着率の評価

2種の溶液を用い吸着率の評価を行った。第1液は34 mM sodium chloride および 80 mM hydrochloric acid から成る pH 1.2 の溶液、第2液は 50 mM potassium dihydrogen phosphate および 24 mM sodium hydroxide から成る pH 6.8 の溶液を用いた。第1液は胃液に相当し、第2液は腸液に相当する。第1液および第2液に、それぞれ CBZ および食物繊維を最終濃度 0.01 % (w/v) および 0.1-1 % (w/v) になるように調整し、25 °C で 30 分間攪拌した。攪拌後、限外濾過装置（セントリカットミニ V-50、倉敷紡績（株））を用いて、3,000 g で 15 分間遠心分離した。得られた濾液を試験溶液とし、CBZ の吸光度を測定し、CBZ の吸着率を算出した。また、食物繊維を加えない溶液を対照群とした。対照群試料中の CBZ 濃度と食物繊維併用群の CBZ 濃度の比より吸着率を次式により求めた。

$$\text{吸着率 (\%)} = (1 - C / C_0) \times 100$$

C : 食物繊維併用群の CBZ 濃度

C₀ : 対照群試料中の CBZ 濃度

3. CBZ と食物繊維を含む溶液の粘度測定

吸着率の実験と同様に、第 1 液および第 2 液に、それぞれ CBZ および食物繊維を、最終濃度 0.01 % (w/v) および 0.1-1 % (w/v) になるように調整し、25 °C で 30 分間攪拌し試験溶液とした。粘度は、円錐平板型回転粘度計（東機産業（株））を用いて測定し、角度 1° 34'、直径 48 mm のコーン・ロータを使用した。測定温度は 25.0 ± 0.5 °C とした。

4. 動物の取り扱いと処置

ラットは、7 週齢 Sprague-Dawley 雄性ラット（日本エスエルシー（株））を用いた。実験に用いる前に温度 23 ± 2 °C、湿度 55 ± 10 % および 12 時間の明暗サイクルで維持されたクリーンルームにて、少なくとも 2 日間予備飼育し順化したものを使用し、標準固形飼料および水を自由に摂取可能とした。ラットの左頸静脈に麻酔下でカニューレを挿入し、肩甲骨間領域に露出させた。カニューレには、ポリエチレンチューブ（（株）夏目製作所）を用いた。ラットを手術後一晩絶食させ、投与量 50 mg/kg の CBZ を容量 2.5 mL/kg に調整し、経口投与した。食物繊維併用群では、1 % guar gum または 1 % xanthan gum を、CBZ と同時にラットに経口投与した。対照群は、食物繊維を投与せず CBZ のみをラットに経口投与した。CBZ 投与の 2、5、15、30 分後、1、2、3、5、7、24 時間後に、左頸静脈から血液を採取し等容量の生理食塩液で置換した。採血部の凝固防止のために、血液採取後に少量のヘパリン添加生理食塩液をカニューレに充填し、次の血液採取の直前にヘパリン添加生理食塩液を除去した。採取した血液を 3,000 g で 10 分間遠心分離して血清試料を得た。本研究で用いた実験プロトコールおよび動物の取扱いは、大阪大谷大学動物実験委員会（倫理委員会承認番号：1601）により承認を得た。

5. CBZ 血清中濃度の測定

内標準物質として phenacetin を用い、50 µg/mL phenacetin 50 µL と 0.1 M sodium hydroxide 50 µL および ethyl acetate 750 µL を血清 100 µL に加え振とうし、5,000 g で 5 分間遠心分離を行った。有機層を採取し、遠心エバポレーターによって乾固させ、残渣を 200 µL の移動相に溶解し、50 µL を LC-20AD ポンプと SPD-M20A diode array detector からなる高速液体クロマトグラフィー（(株) 島津製作所）に注入し、測定した。CBZ と phenacetin の分離は、RP-18GP II カラム（粒径 5 µm、内径 150 mm×4.6 mm、関東化学（株）、東京）を用いた。移動相には、15 mM potassium phosphate buffer (pH 4.0) および acetonitrile の混液（66 : 34）を用い、流速は 1.0 mL/min、測定波長は 220 nm にて測定した。CBZ および phenacetin の保持時間は、それぞれ約 6 分および 4 分であった。CBZ 濃度は、内標準物質とのピーク面積比を用いて算出し、検量線は 0.01-20 µg/mL の濃度で構築した。

6. 薬物動態解析

CBZ の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法に基づいて算出した。消失速度定数（elimination rate constant : k_e ）は、終期相の血中濃度を一次消失速度式に適応させて求めた。薬物血中濃度時間曲線下面積（area under the concentration-time curve : AUC）は、0 時間から最終採血時間までを台形法により、最終採血時間から無限時間までは、最終血清中濃度を k_e で除することで算出した。1 次モーメント曲線下面積（area under the first moment curve : AUMC）は、0 時間から最終採血時間までを台形法により、最終採血時間から無限時間までは、次式により求めた。

$$t_{(last)} \times C_{p (last)} / k_e + C_{p (last)} / k_e^2$$

$t_{(last)}$: 採血時間

$C_{p (last)}$: 最終血清中濃度

また、平均滞留時間 (mean residence time : MRT) は、AUMC を AUC で除することにより算出した。

7. 統計分析

得られたデータは平均 \pm 標準偏差で表した。群間の比較は、分散分析および Dunnett's test を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

第3節 結果

1. CBZ の食物繊維への吸着率の評価

各溶液での食物繊維へのCBZの吸着率をFigure 5に示した。各溶液のCBZは、cellulose以外の食物繊維によって濃度依存的に吸着された。第1液では、最終濃度1%のguar gum、xanthan gumおよびdextrin hydrateによるCBZの吸着率は、それぞれ67.0%、57.0%および17.4%であった。第2液では、最終濃度1%のguar gum、xanthan gumおよびdextrin hydrateによるCBZの吸着率はそれぞれ60.0%、47.7%および14.5%であった。第1液および第2液中のguar gumおよびxanthan gumの最終濃度が0.1%の試験溶液では、CBZの繊維の吸着率は11.4-32.9%であった。

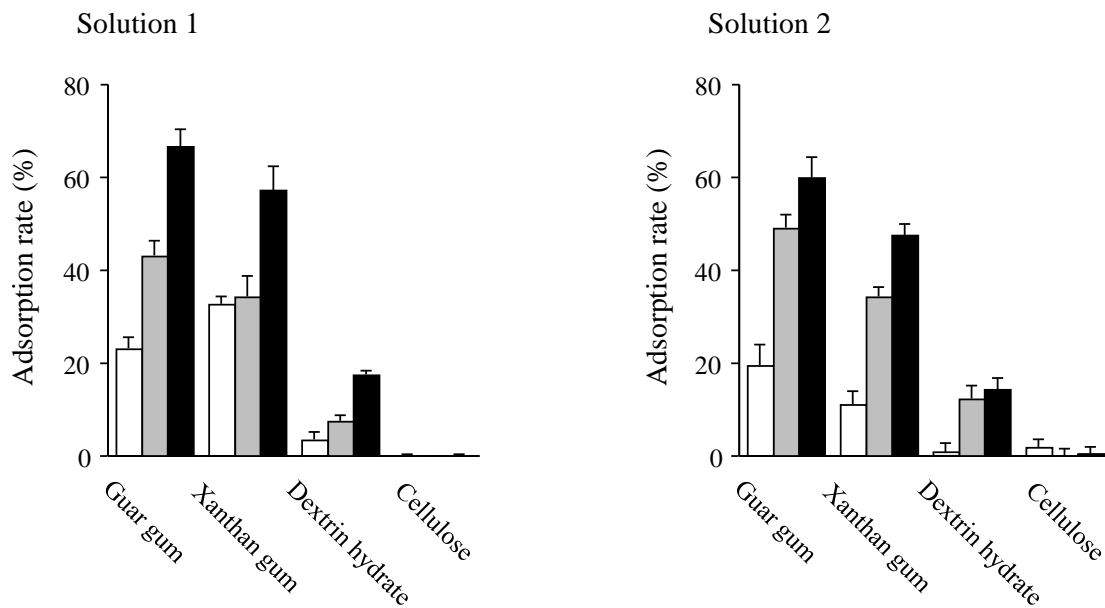


Figure 5 Adsorption of CBZ onto fibers

Each adsorption rate of CBZ was measured after a treatment with fibers at concentrations of 0.1-1% for 30 min. Results are shown as the means \pm standard deviation of three samples per group.

□ : 0.1 % fibers, ■ : 0.5 % fibers, ■ : 1 % fibers

2. CBZ と食物繊維を含む溶液の粘度測定

Table 7 に CBZ と各種食物繊維を含む各溶液の粘度を示した。1 % guar gum および CBZ を加えた第 1 液および第 2 液の粘度は約 3.9 Pa·s であり、1 % xanthan gum では、1.46 Pa·s および 3.57 Pa·s であった。1 % dextrin hydrate または 1 % cellulose では、全て 0 Pa·s であった。また、食物繊維濃度を 0.1 % にした場合は、全てにおいて 0 Pa·s であった。

Table 7 Viscosities of solutions containing CBZ and fibers

Fiber concentration		Viscosity (Pa·s)		
		1%	0.5%	0.1%
Guar gum	Solution 1	3.92 ± 0.18	0.03 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	Solution 2	3.96 ± 0.47	0.04 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Xanthan gum	Solution 1	1.46 ± 0.23	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	Solution 2	3.57 ± 0.35	0.04 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Dextrin hydrate	Solution 1	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	Solution 2	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Cellulose	Solution 1	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	Solution 2	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

Results are shown as the means ± standard deviation of three samples per group.

3. 経口 CBZ の薬物動態の評価

Guar gum または xanthan gum 併用群および対照群の CBZ 血清中濃度時間推移を Figure 6 に示した。CBZ 濃度は、guar gum および xanthan gum 併用群は、対照群より低値であった。ノンコンパートメント法を用いて推定された関連する薬物動態パラメータを Table 8 に示した。AUC は、食物繊維併用群において対照群より有意に低く、MRT の有意差は群間で観察されなかった。ke は、xanthan gum 併用群で対照群より有意に高かったが、guar gum 併用群では有意差はなかった。

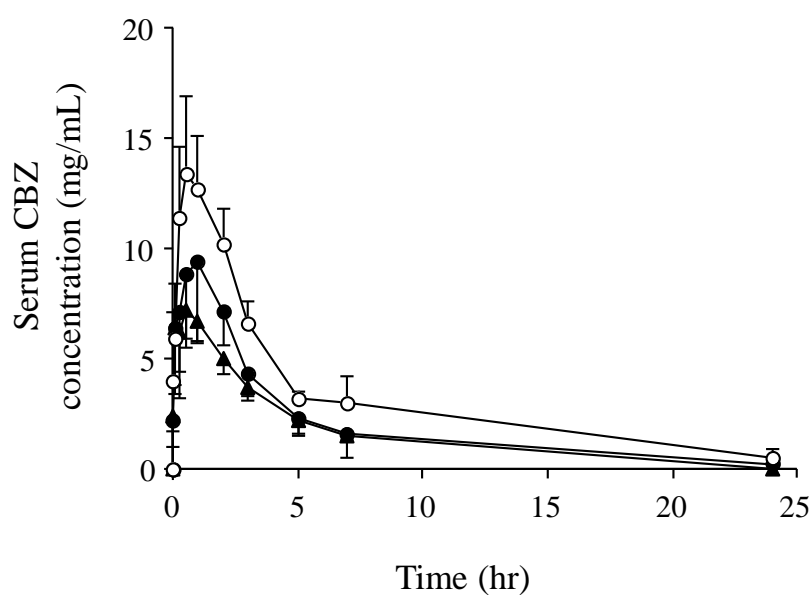


Figure 6 Serum concentration-time courses of CBZ after its oral administration to rats

Serum concentrations of CBZ were measured after its oral administration (50 mg/kg).

Results are shown as the means \pm standard deviation of four rats per group.

○: control group, ●: guar gum group, ▲: xanthan gum group

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CBZ after its oral administration

	Control	Guar gum	Xanthan gum
AUC (mg•hr/L)	80.6 \pm 15.8	49.2 \pm 5.6 *	39.9 \pm 9.4 *
k_e (1/hr)	0.127 \pm 0.062	0.134 \pm 0.034	0.219 \pm 0.048 *
MRT (hr)	6.2 \pm 1.9	5.4 \pm 0.9	4.2 \pm 0.9

Results are shown as the means \pm standard deviation of four rats per group.

*: $p < 0.01$ vs the control group (Dunnett's test)

第4節 考 察

経腸栄養法は、経口摂取が困難な患者にとって必要不可欠であり、低栄養状態の手助けとなる⁷⁷⁻⁷⁹⁾。半固形経腸栄養剤は、液体経腸栄養剤に伴う合併症を回避するために用いられる。しかし、半固形経腸栄養剤と薬物との相互作用に関する情報は少ない。本研究では、半固形経腸栄養剤の半固形化に用いられる食物繊維がCBZの薬物動態に及ぼす影響について検討した。本研究は、薬剤と半固形経腸栄養剤の相互作用の可能性を示唆する最初の研究である。

CBZの食物繊維への吸着率を検討した結果、各溶液でcellulose以外の水溶性食物繊維へのCBZの吸着が観察されたことから、CBZは、消化管で不溶性食物繊維よりも水溶性食物繊維によって強力に吸着される可能性がある。水溶性食物繊維の中でも、繊維の種類によりCBZの吸着率が異なり、guar gumおよびxanthan gumがdextrin hydrateより高い吸着率を示した。一方、CBZと食物繊維を含む溶液の粘度を測定した結果、0.1% guar gumおよびxanthan gumを含む溶液の粘度は0 Pa·sであった。したがって、薬物の食物繊維への吸着能は、食物繊維の粘度だけでは十分に説明することができない。

次に、guar gumおよびxanthan gumを用い、経口CBZの薬物動態に対する影響をラットにて検討した。1%食物繊維併用群のCBZ血清中濃度は対照群より低く、AUCは低下を示したが、MRTの変化は見られなかった。CBZのバイオアベイラビリティは、主に吸収過程で影響を受けることが報告されている⁸⁰⁾。したがって、guar gumやxanthan gumなどの食物繊維は薬物を吸着するため、半固形経腸栄養剤を用いた栄養療法は、吸収過程に影響すると推測したが、食物繊維併用により胃排出時間を延長した可能性も考えられる。

本研究では、xanthan gum群は対照群に比べてkeが高かったが、guar gum群で

は高値を示さなかったことから、xanthan gum は CBZ の排泄過程に関与している可能性が示唆された。しかし、繊維は一般的に消化管から吸収されないと考えられる⁸¹⁾ため、CBZ と xanthan gum の間で、分子間相互作用が起こっていると考えすることは難しい。一方、高繊維食は、胆汁酸の減少および spironolactone などの薬物の迅速な排泄をもたらすことが報告されている⁸²⁾。以前の研究より、CBZ には著しい腸肝循環は存在しない⁸³⁾ため、高繊維食の摂取による胆汁酸の減少が CBZ の排泄過程に影響したとは考えにくい。CBZ の主要な生体内変化は、一級アミン基のグルクロニド化および 10・11 位のエポキシ化とそれに続く加水分解が関与しており、大部分の代謝産物は糞便中に排出される⁸⁴⁾。また、繊維は便秘を改善する^{85,86)}ことから、xanthan gum 投与による消化管運動の増強が、CBZ 排泄過程の変化の要因と考える。

CBZ と半固形経腸栄養剤の薬物動態学的相互作用に関する臨床研究はないが、1 %食物繊維で半固形化させた経腸栄養剤を摂取することが合併症の予防に有用であることは以前の研究で実証されている⁷²⁾。本研究の *in vivo* 実験でも同濃度の食物繊維を用いた。また、様々な薬物と食物繊維との薬物動態学的相互作用が報告されている⁸⁷⁾。Guar gum および xanthan gum は、半固形経腸栄養剤に多く使用されており、CBZ の薬物動態が半固形経腸栄養剤投与により影響を受ける可能性があるため、薬剤師は適切な薬物治療が行われるよう注意を払う必要がある。Stewart DE は、3 人の患者が高繊維食を開始後、三環系抗うつ剤による治療に対して難治性になったと同時に三環系抗うつ剤の血清中濃度が低下し、繊維摂取の中止が治療改善に繋がったと報告している⁷⁴⁾ことから、CBZ と半固形経腸栄養剤との相互作用は、薬剤の投与間隔を設けることによって回避することが可能と考える。しかし、CBZ は、消化液中での溶解速度が比較的遅く抗コリン作用を有する⁸⁰⁾ため、半固形経腸栄養剤摂取によって CBZ の血清中濃度の変化に個体差

が生じる可能性がある。また、本研究では、CBZ の薬物動態について検討を行ったが、半固形経腸栄養剤の効果を評価することは不可能であったため、CBZ と半固形経腸栄養剤の相互作用に関するさらなる研究が必要である。

本研究により、CBZ は、半固形経腸栄養剤に含まれる guar gum および xanthan gum で高い吸着が起こることが見出された。さらに、これらの食物繊維はラットの血清中濃度の低下をもたらし、AUC が対照群より有意に低値を示すことが見出された。Guar gum および xanthan gum は血中濃度管理が必要な薬剤である CBZ の体内動態に影響を及ぼすことを明らかにした。本研究結果は、薬物療法における適切な栄養管理の促進に非常に重要である。

第5章 Sodium alginate が経口 carbamazepine の薬物動態に及ぼす影響

第1節 緒言

液体経腸栄養剤を用いた栄養療法は、経口摂取が困難な患者に対し有用であり、低栄養状態の改善や疾患治療の合併症発生の防止に繋がる^{78,79)}。また、経腸栄養剤の使用は、患者の臨床転帰を改善することが示されている⁷⁹⁾。一方、経管栄養法施行患者で起こる合併症に誤嚥性肺炎が挙げられ⁶⁸⁾、経管栄養施行患者の嚥下障害には GER の関与が報告されている⁶⁹⁾。経腸栄養剤の半固形化は、液体経腸栄養剤に関連する合併症を減少させるために有用であると考えられる。また、半固形経腸栄養剤を利用することによって GER の軽減が示唆されており^{72,73)}、半固形経腸栄養剤施用は、適切な栄養管理に非常に有用である。

SA は、海藻の褐藻類から抽出される特有の多糖類である。食品産業では、その粘性化および安定化の性質から、添加剤として SA が汎用されている⁸⁸⁾。さらに、SA は摂取時に胃で可逆的にゲル化するため、経腸栄養剤の半固形化に用いられている^{89,90)}。一方、以前の研究で、三環系抗うつ薬である imipramine 30 mg/kg を 3.0 % SA と同時にラットへ経口投与すると、imipramine の血清中濃度が、吸収能の低下により減少し、抗うつ様作用が低下したと報告されている⁹¹⁾。これらより、三環構造を有する薬物の溶解性は、経口投与後の胃内での SA のゲル化によって低下し、薬物動態に変化をもたらすと考えられることから、三環構造を有する薬物と SA を含有する経腸栄養剤で薬物間相互作用が起こる可能性がある。

以前の研究で、imipramine および高繊維食を患者に投与した場合の薬物動態学的相互作用のメカニズムが、ラットモデルおよび *in vitro* 研究にて明らかにされ

74,76,91)、相互作用は、食物繊維、特に SA に imipramine が吸着することによって生じると考えられた。ラットを用いた研究は、臨床で生じる SA との薬物動態学的相互作用を解明するために非常に重要である。CBZ と SA で薬物動態学的相互作用が起こった場合、CBZ の血清中濃度が低下し、治療効果に影響が生じる可能性がある。そこで、SA が三環系抗うつ薬である CBZ の薬物動態に及ぼす影響を検討した。SA の投与タイミングによる影響を調べるために、SA を CBZ 投与直前および投与直後に経口投与した。さらに、*in vitro* にて、CBZ が腸内環境で SA によって吸着されるか検討した。

第2節 方法

1. 実験材料

薬剤は、CBZ（和光純薬工業（株））を使用した。食物繊維は、SA（和光純薬工業（株））を使用した。試薬および溶媒類は、phenacetin（東京化成（株））、ethyl acetate（和光純薬工業（株））、その他はナカライテスク（株）製の特級または高速液体クロマトグラフィー分析用を用いた。

2. 経口CBZの薬物動態の評価

ラットは、7週齢 Sprague-Dawley 雄性ラット（日本エスエルシー（株））を用いた。実験に用いる前に温度 23 ± 2 °C、湿度 55 ± 10 % および 12 時間の明暗サイクルで維持されたクリーンルームにて少なくとも 2 日間予備飼育し順化されたものを使用し、標準固形飼料および水を自由に摂取可能とした。ラットの左頸静脈に麻酔下でカニューレを挿入し、肩甲骨間領域に露出した。カニューレには、ポリエチレンチューブ（（株）夏目製作所）を使用した。ラットを手術後一晩絶食させ、投与量 50 mg/kg の CBZ を容量 2.5 mL/kg に調整し経口投与した。SA は最終濃度が 1 % (w/v) となるよう精製水に溶解し用いた。SA は、CBZ 投与直前および直後にラットに経口投与した。対照群は、CBZ のみをラットに投与した。CBZ 投与の 2、5、15、30 分後、1、2、3、5、7、24 時間後に、左頸静脈から血液試料を採取し、等容量の生理食塩液で置換した。採血部の凝固防止のために、血液採取後に少量のヘパリン添加生理食塩液をカニューレに充填し、次の血液採取の直前にヘパリン添加生理食塩液を除去した。採取した血液を 3,000 g で 10 分間遠心分離して血清試料を得た。内標準物質として phenacetin を用い、50 μ g/mL phenacetin 50 μ L と 0.1 M sodium hydroxide 50 μ L および ethyl acetate 750 μ L を血清 100 μ L に加え

振とうし、5,000 g で 5 分間遠心分離した。有機層を採取し、遠心エバポレーターによって乾固させ、残渣を 200 μ L の移動相に溶解し、50 μ L を高速液体クロマトグラフィー（(株) 島津製作所）に注入し、測定した。移動相には 15 mM potassium phosphate buffer (pH 4.0) および acetonitrile の混液 (66 : 34) を用い、流速は 1.0 mL /min、測定波長は 220 nm に設定した。CBZ および phenacetin の保持時間は、それぞれ約 6 分および 4 分であった。CBZ 濃度は、内標準物質とのピーク面積比を用い算出し、検量線は 0.01-20 μ g/ mL の濃度で構築した。AUC_{0→∞}、ke および MRT は、我々の以前の研究⁹²⁾に基づいてノンコンパートメント法により求めた。本研究で用いた実験プロトコールと動物の取り扱いは、大阪大谷大学動物実験委員会（倫理委員会承認番号：1601）により承認を得た。

3. CBZ の SA への吸着率の評価

SA の吸着率の評価には、50 mM potassium dihydrogen phosphate および 24 mM sodium hydroxide から成る pH 6.8 の溶液を用いた。当該溶液は、腸液に相当する。SA は、胃液に相当する溶液に添加するとゲル化するため、本実験では、腸液に相当する溶液のみを用い CBZ に対する吸着率を評価した。溶液に CBZ および SA を最終濃度 0.01 % (w/v) および 0.1-1 % (w/v) となるよう調整し 30 分間攪拌した。攪拌後、限外濾過装置（セントリカットミニ V-50、倉敷紡績（株））を用いて、3,000 g で 15 分間遠心分離した。得られた濾液を試験溶液とし、CBZ の吸光度を測定し、CBZ の吸着率を次式より算出した。また、対照群は、SA を添加しない溶液とした。

$$\text{吸着率 (\%)} = (1 - C / C_0) \times 100$$

C : 食物繊維併用群の CBZ 濃度

C₀ : 対照群試料中の CBZ 濃度

4. 統計分析

得られたデータは、平均 ± 標準偏差で表した。グループ間の比較は、分散分析および Tukey test を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

第3節 結果

1. 経口 CBZ の薬物動態の評価

ラットに CBZ および食物繊維を経口投与した際の CBZ 血清中濃度時間推移を Figure 7 に示した。CBZ 血清中濃度は、SA の投与タイミングに関わらず、SA 併用群が対照群より低値であり、SA 併用群の CBZ 血清中濃度低下が、統計的に有意であった。ノンコンパートメント法を用いて算出した薬物動態パラメータを Table 9 に示した。AUC は、SA 併用群で対照群より有意に低く、AUC の減少の程度は、CBZ 投与直後に SA を投与した群の方が、CBZ 投与直前に SA を投与した群より大きかった。併用群および対照群において、 k_e または MRT に有意差は認められなかった。

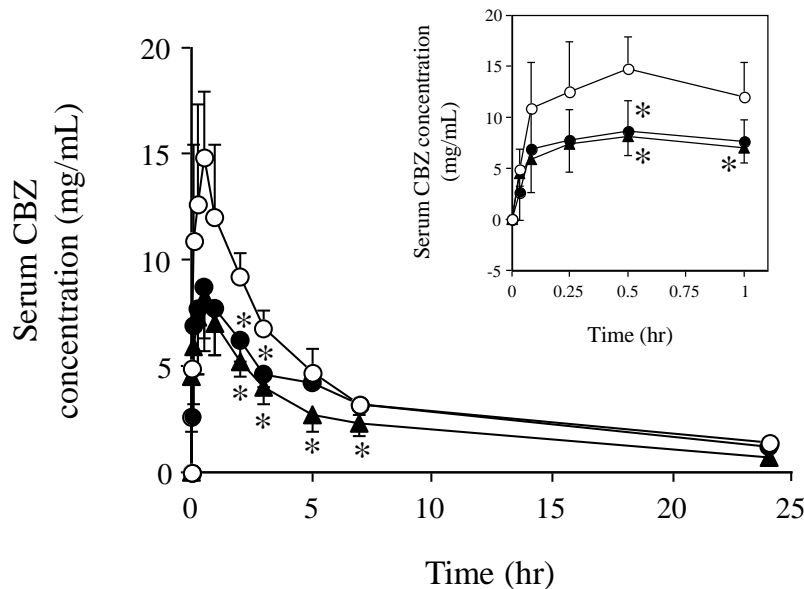


Figure 7 Serum concentration-time courses of CBZ after its oral administration to rats

Serum concentrations of CBZ were measured after its oral administration (50 mg/kg).

Results are shown as the means \pm standard deviation of four rats per group.

○: the control group, ●: the group to which SA was administered just before CBZ dosing,

▲: the group to which SA was administered immediately after CBZ dosing

* : $p < 0.05$ vs the control group

Table 9 Pharmacokinetic parameters of CBZ after its oral administration

	Control	SA→CBZ	CBZ→SA
AUC _{0→∞} (mg•hr/L)	116 ± 8.11	92.6 ± 9.61 *	66.0 ± 9.34 * ^τ
k _e (1/hr)	0.056 ± 0.0006	0.070 ± 0.018	0.062 ± 0.0008
MRT (hr)	14.8 ± 0.63	14.3 ± 1.46	11.8 ± 2.68

Results are shown as the means ± standard deviation of four rats per group.

SA→CBZ : the group to which SA was administered just before CBZ dosing

CBZ→SA : the group to which SA was administered immediately after CBZ dosing

* : $p < 0.05$ vs the control group, τ : $p < 0.05$ vs the SA→CBZ group

2. CBZ の SA への吸着率の評価

溶液中での SA への CBZ の吸着率を Figure 8 に示した。SA の最終濃度 0.1、0.5 および 1 % 溶液の CBZ の吸着率は、それぞれ 11、31 および 40 % であり、CBZ の吸着率は、SA の濃度の低下に伴い吸着率は減少した。

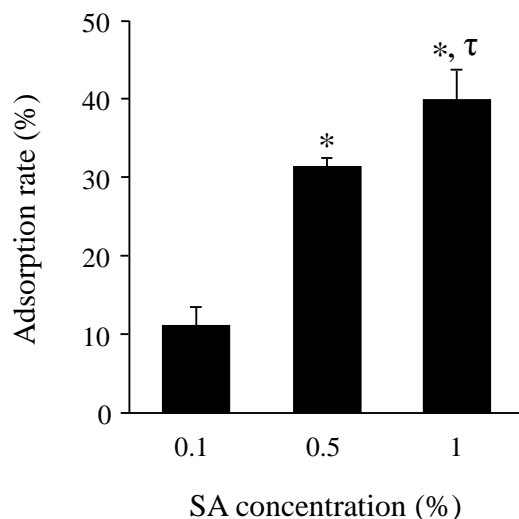


Figure 8 Adsorption of CBZ onto SA

The adsorption rate of CBZ was measured after a treatment with SA at concentrations of 0.1-1% for 30 min.

Results are shown as the means ± standard deviation of three samples per group.

* : $p < 0.05$ vs the 0.1% group, τ : $p < 0.05$ vs the 0.5% group

第4節 考 察

栄養療法では適切な栄養管理が必要であり、経口摂取が困難な患者に対し経腸栄養剤の使用は臨床予後を改善する⁷⁹⁾。経腸栄養剤の半固形化は、液体経腸栄養剤に伴う合併症発生防止に有効である。しかし、現在、半固形経腸栄養剤の相互作用や有害事象について限られた情報しかない。本研究では、半固形化に用いられるSAがCBZの薬物動態に及ぼす影響をラットを用いて検討した。これまでに、SAを含有する半固形経腸栄養剤とCBZとの相互作用に関する研究は、報告されていない。

ラットへのCBZおよびSA経口投与後のCBZ血清中濃度は、一度上昇後、二相性の減少を示し、以前の報告⁹³⁾と一致した。CBZの投与前後にSAを投与したラットでは、CBZ血清中濃度は対照群よりも低く、その結果AUCが低下した。CBZのバイオアベイラビリティは、主に吸収過程によって影響を受けることが以前より報告されている⁸⁰⁾。本研究においても、群間で k_e の有意差は認められなかったことから、バイオアベイラビリティの変化は消失過程によるものではなく、吸収過程によるものであると考えられる。したがって、CBZの薬物動態は、吸収過程でSAによって影響を受けることが明らかとなった。

SAは、消化管においてゲル化し粘性となりCBZの溶解過程を変化させる。さらに、本研究の*in vitro*実験では、SAは腸管においてCBZを吸着する可能性が示唆された。Imipramineおよびamitriptylineは、cellulose、chitosanおよびglucomannanと比較してSAによって高度に吸着されることが示されている⁷⁶⁾。SAは粘液を形成することが報告されており、胃排出を遅らせ小腸内腔からの栄養分の吸収を遅らせる⁹⁴⁾ため、SAによりCBZの胃排出時間が延長される可能性がある。しかし、群間比較においてMRTに有意差は認められなかったことから、CBZの薬物動態

は、吸収過程の延長よりむしろ SA による吸収率の低下によって変化すると考える。

SA 併用群において SA 投与のタイミングを検討した結果、CBZ 投与直後に SA を投与した場合、AUC 低下の程度が大きかったことから、ゲル化した SA と相互作用を起こす CBZ の薬物量が関与していると考えられる。SA のゲル化は非常に速く、早期に胃に存在する CBZ の大部分は、SA のゲル化の過程で SA 内に取り囲まれるため、CBZ 投与直後に SA を投与した場合、CBZ の吸収率が低下したと考える。一方、CBZ 投与直前に SA を投与した場合、CBZ は、ゲル化した SA の間隙をすり抜け、小腸に移動した可能性がある。

これまでに acetaminophen と SA の薬物動態学的相互作用が報告されている⁹⁵⁾。日本で市販されている半固形経腸栄養剤は、約 1 %の SA を含有し、本研究でも同程度の濃度を用いた。SA を含有する半固形経腸栄養剤による治療により CBZ の薬物動態は変化する可能性があるため、薬剤師は、半固形経腸栄養剤投与中患者に対し、薬物モニタリングを行わねばならない。また、CBZ は錠剤や細粒が多用されているため、これらの崩壊および溶解は薬物動態学的相互作用の評価において極めて重要な因子であると考えられる。したがって、CBZ と半固形経腸栄養剤との相互作用に関するさらなる検討が必要である。

本研究より、SA と共に経口投与された CBZ の AUC が対照群より有意に低値を示したことから、CBZ と半固形経腸栄養剤は、薬物動態学的相互作用が起こることが明らかとなった。SA による CBZ の薬物動態の変化には、SA の投与のタイミングが関与しており、CBZ 投与直後に SA を投与した場合 CBZ 血清中濃度の低下が大きいことが見出された。CBZ は SA により吸着され、CBZ の血清中濃度が低下する可能性があることを明らかとした。これらの研究結果は、薬物療法における適切な栄養管理の促進に非常に重要である。

総 括

臨床における栄養管理は、疾患の治療効果の向上を図り、健康状態を維持するために、患者に応じた適切な栄養療法の選択が必要である。臨床現場で薬剤師が、栄養療法に携わるにあたり、静脈栄養や経腸栄養の薬学的知識や技能を身に付け、患者に適切な薬物療法が行われるよう、役割を担っていかねばならない。

本研究では、臨床栄養に対する適切な薬物療法が施行されることを目的に、著者が臨床現場に携わってきた中で、問題点を探索し解決するために、各種研究を行い検討し、有用な知見を得た。

第1章では、PPN 輸液中のアミノ酸および水溶性ビタミンが微生物の増殖に及ぼす影響に関する研究を行った。*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. aureus*、*C. albicans* は、多種の水溶性ビタミンを含有するアミノ酸加糖電解質輸液において増殖することが判明した。そこで、特に増殖が観察された *S. aureus* および *C. albicans* について、水溶性ビタミンをアミノ酸加糖電解質輸液に各々添加し、増殖に及ぼす水溶性ビタミンの影響を検討した。*S. aureus* の増殖には thiamine chloride hydrochloride および nicotinic acid、*C. albicans* の増殖には biotin が関与していることを見出した。多種の水溶性ビタミンを含有するアミノ酸加糖電解質輸液の投与を行う場合やアミノ酸加糖電解質輸液に多種のビタミンを添加する際には、薬剤師は、微生物の増殖防止のために感染制御に努めなければならないことを明らかにした。また、薬剤師は、他の医療従事者に対し適切な輸液の取り扱いを指導し、啓発していく必要がある。

第2章では、輸液セットを介した各種輸液に対する深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果の研究を行った。コンパクトかつ簡便に使用できる深紫外線発光ダイオードを用い、カテーテルに関連する血流感染の原因となる微生物が静脈用薬

養輸液に混入した際の深紫外線発光ダイオード照射の殺菌効果を検討した。生理食塩液中の *E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* および *C. albicans* に対し、可塑剤フリーのポリブタジエン製輸液セットを用いた際、深紫外線発光ダイオード照射による殺菌作用が有効であることを見出した。また、5 %ブドウ糖液および電解質輸液中の *E. coli* に対し深紫外線発光ダイオード照射が有効であることを確認した。以上より、ポリブタジエン製の輸液セットを介した深紫外線発光ダイオード照射は、5 %ブドウ糖液および電解質輸液において殺菌効果を有することから、感染管理が必要な臨床現場において応用可能であることを明らかにした。

第3章では、中心静脈輸液の側管から、静注用脂肪乳剤と各種抗生物質製剤を同時に投与することで起こる配合変化の検討を行った。静注用脂肪乳剤と25種の抗生物質製剤との配合変化を脂肪乳剤の粒子径の変化から評価した。側管投与を想定した配分比率で混合し、光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて、経時的に、粒子径ごとの微粒子数を測定した。12種の β -ラクタム系抗生物質製剤やCLDM、TEIC、ST、MCFGでは24時間経過時においても粒子径の顕著な変化は観察されなかった。しかし、9種の抗生物質製剤では、粒子径に経時的に顕著な変化が見られ配合変化が起こることを見出した。特にFOMでは、混合調製直後より急激な変化が見られた。混合後短時間での粒子径変化のある薬剤は、側管投与においても同様の変化が起こると推測され、これらの抗生物質製剤は脂肪乳剤投与時に同時投与を回避する必要があることを明らかにした。

第4章では、食物繊維であるguar gumおよびxanthan gumが経口CBZの薬物動態に及ぼす影響について研究を行った。CBZの食物繊維への吸着率を、限外濾過装置を用い測定した。CBZは、第1液および第2液の溶液中において、水溶性食物繊維であるguar gumおよびxanthan gumに強く吸着されることを見出した。また、ラッ

トにて経口CBZの薬物動態に対する食物繊維の影響を検討した結果、guar gumおよびxanthan gum併用群では、AUCが対照群より有意に低値を示した。半固形経腸栄養剤に使用される食物繊維であるguar gumおよびxanthan gumは、CBZを吸着し、CBZの体内動態に影響を及ぼすことを明らかにした。以上より、血中濃度管理が必要なCBZ服用患者への半固形経腸栄養剤投与時には、CBZの血中濃度管理を徹底し、経腸栄養剤の投与時期を工夫するなどして栄養管理を行う必要がある。

第5章では、SAが経口CBZの薬物動態に及ぼす影響について研究を行った。ラットにてSAの投与タイミングによる経口CBZへの薬物動態の影響を検討した。CBZの血清中濃度はSA併用群にて低値を示し、AUCは対照群と比較し有意に低かった。CBZの血清中濃度低下の程度は、CBZ投与直後でのSAの投与時に大きく、AUCはCBZ投与直前でのSAの投与時と比較し有意に低値であることを見出した。さらに、*in vitro*にてSAに対するCBZの吸着能を検討した結果、CBZは、腸液に相当する溶液でSAにより吸着されたことから、CBZは、食物繊維であるSAによって吸着され、血清中濃度が低下する可能性があることを明らかとした。CBZ服用患者への半固形経腸栄養剤の投与は、CBZの血清中濃度に影響を与える可能性があるため半固形経腸栄養剤の投与時期に注意を払うべきである。

ここに報告した第1章から5章までの研究は、臨床栄養に対する薬物療法の適正使用を推進するための方策として、静脈栄養輸液の適切な取り扱いおよび投与方法、輸液汚染に対する感染対策、経腸栄養剤投与時の適切な薬物療法についての重要な知見を明らかにした。研究により明らかとなった薬学的エビデンスは、臨床現場における適切な薬物療法の実践に繋がり、非常に重要である。薬剤師は、栄養療法に携わるにあたり、これらの情報を活かし、医療従事者と連携し啓発していく必要がある。

以上、本研究によって得られた知見は、臨床に携わる薬剤師をはじめ医療従事

者が、栄養療法を実践する際に極めて有用な情報となる。患者に最適な栄養療法を施行するにあたり、医療従事者が適切な栄養療法を実践するために貢献することができると思う。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生に感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授 井口和弘先生に深く感謝いたします。

本研究の機会を与您いただき、終始に亘りご指導ご鞭撻を賜りました大阪大谷大学薬学部実践医療薬学講座教授 名徳倫明先生に心から感謝の意を表します。

また、本研究を実施する機会を与您いただき、ご指導ご鞭撻を賜りました大阪大谷大学薬学部衛生・微生物学講座教授 谷佳津治先生に深く感謝いたします。

更に、本研究を進めるにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました大阪大谷大学薬学部実践医療薬学講座准教授 初田泰敏先生、大阪大谷大学薬学部医療薬学講座講師 長井克仁先生、大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育センター特任教授 向井淳治先生、大阪大谷大学薬学部薬学教育支援・開発センター准教授 江崎誠治先生、大阪大谷大学薬学部薬学教育支援・開発センター講師 青江麻衣先生、独立行政

法人国立病院機構東近江総合医療センター 伊藤明彦先生、西村幾美先生に深く
感謝いたします。

引用文献

- 1) 日本静脈経腸栄養学会編集. 静脈経腸栄養ガイドライン第3版. 照林社, 東京, 2-137 (2013).
- 2) JPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. **26**, 1SA-138SA (2002).
- 3) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*, **39**, S1-34 (2011).
- 4) 名徳倫明, 公文育実, 小林布美恵, 和田奈津那, 瀬名波宏昌, 岩本千晶, 田河みゆき, 面谷幸子, 長井克仁, 初田泰敏, 廣谷芳彦. 大阪府下病院における経腸栄養剤の使用状況と経腸栄養剤施用患者への薬剤投与実態に関する現状調査. *医療薬学*, **42**, 364-372 (2016).
- 5) 日本静脈経腸栄養学会編集. コメディカルのための静脈経腸栄養ハンドブック. 南江堂, 東京, 201-207 (2008).
- 6) Kanie J, Suzuki Y, Iguchi A, Akatsu H, Yamamoto T, Shimokata H. Prevention of gastroesophageal reflux using an application of half-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy feeding. *J Am Geriatr Soc*, **52**, 466-467 (2004).
- 7) 合田文則. 半固形化栄養剤（食品）による胃瘻からの短時間注入法. *臨床栄養*, **106**, 757-762 (2005).
- 8) 吉田貞夫, 嶺井強成, 竹之内良美, 涌波淳子. 療養病床入院中の高齢者における半固形栄養を用いた経管栄養管理. *静脈経腸栄養*, **23**, 43-49 (2008).

- 9) 宮本英典. 半固形化栄養法を用いた超高齢経腸栄養患者の栄養状態改善に向けての取り組み. 静脈経腸栄養, **24**, 807-809 (2009).
- 10) 麻生恭代, 長富美恵子, 中澤武司, 佐々木信一, 石 和久. *Bacillus cereus* 血流感染における輸液製剤と環境因子の検討. 日本環境感染学会誌, **27**, 81-90 (2012).
- 11) 佐藤昭裕, 中村 造, 福島慎二, 水野泰孝, 松本哲哉. 末梢静脈カテーテルによる血流感染症の現状. 日本環境感染学会誌, **30**, 1-6 (2015).
- 12) Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*, **355**, 2725-2732 (2006).
- 13) Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, Koppel RI, Nafday S, Gibbs K, Angert R, Simmonds A, Furdon SA, Saiman L. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*, **127**, 436-444 (2011).
- 14) Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med*, **132**, 391-402 (2000).
- 15) Matsumoto S, Suenaga H, Naito K, Sawazaki M, Hiramatsu T, Agata N. Management of suspected nosocomial infection: an audit of 19 hospitalized patients with septicemia caused by *Bacillus species*. *Jpn J Infect Dis*, **53**, 196-202 (2000).
- 16) American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on compounding sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm*, **71**, 145-166 (2014).
- 17) 日本病院薬剤師会総務部. 平成 27 年度「病院薬剤部門の現状調査」集計結果報告. 日本病院薬剤師会雑誌, **52**, 761-832 (2016).

- 18) Hughes CF, Grant AF, Leckie BD, Baird DK. Cardioplegic solution: a contamination crisis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **91**, 296-302 (1986).
- 19) Anon. ASHP gears up multistep action plan regarding sterile drug products. *Am J Hosp Pharm*, **48**, 386, 389-390 (1991).
- 20) Dugleux G, Le Coutour X, Hecquard C, Oblin I. Septicemia caused by contaminated parenteral nutrition pouches: the refrigerator as an unusual cause. *J Parenter Enteral Nutr*, **15**, 474-475 (1991).
- 21) Solomon SL, Khabbaz RF, Parker RH, Anderson RL, Geraghty MA, Furman RM, Martone WJ. An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis*, **149**, 98-102 (1984).
- 22) Ozasa H, Ishibashi N, Ikeda S, Imaizumi T, Miyagi M, Yano S, Aoyagi K, Akagi Y, Ogata Y, Shirouzu K. Clinical examination of the water-soluble vitamin levels in blood during peripheral parenteral nutrition. *Kurume Med J*, **53**, 79-87 (2006).
- 23) 藤山二郎, 木ノ元景子, 山村 修, 藤井明弘, 井川正道, 奥田智行, 李 相植, 斉藤隆也, 栗山 勝. 絶食患者におけるビタミン非添加末梢静脈栄養時の血中水溶性ビタミン濃度の変化. 静脈経腸栄養, **22**, 181-187 (2007).
- 24) Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, Inoue Y. Effects of lipid emulsion and multi-vitamins on the growth of microorganisms in peripheral parenteral nutrition solutions. *Int J Med Sci*, **10**, 1079-1084 (2013).
- 25) Obayashi A, Oie S, Kamiya A. Microbial viability in preparations packaged for single use. *Biol Pharm Bull*, **26**, 667-670 (2003).
- 26) 境 洋子, 小西龍也, 大林由紀, 本田和子, 赤江寿美子, 石原和仁, 山崎 浩, 米田桂子, 大谷 裕, 石原研治, 山田 稔. 各種輸液における *Bacillus cereus* の増殖性の違いについて. 島根医学検査, **40**, 19-23 (2012).

- 27) 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信. 戸田新細菌学 33 版. 南江堂, 東京, 21-226 (2007).
- 28) 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信. 戸田新細菌学 33 版. 南江堂, 東京, 293-315 (2007).
- 29) Allwood MC. Microbiological risks in parenteral nutrition compounding. *Nutrition*, **13**, 60-61 (1997).
- 30) Banton J. Techniques to prevent central venous catheter infections: products, research, and recommendations. *Nutr Clin Pract*, **21**, 56-61 (2006).
- 31) 白石 正, 仲川義人. 病院感染原因菌の増殖に及ぼす各種輸液の影響. 環境感染, **22**, 165-169 (2007).
- 32) Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, Inoue Y. Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions without lipid. *Int J Med Sci*, **7**, 43-47 (2010).
- 33) 宮下四良. *Candida* 属の栄養に関する研究 1. *Candida* 属の栄養要求性について. 日本細菌学雑誌, **11**, 907-910 (1956).
- 34) 日本病院薬剤師会. 注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン. 薬事日報社, 東京, 3-20 (2008).
- 35) Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related blood stream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*, **4**, 162-167 (2014).
- 36) Cicalini S, Palmieri F, Petrosillo N. Clinical review: new technologies for prevention of intravascular catheter-related infections. *Crit Care*, **8**, 157-162 (2004).
- 37) Akagi S, Matsubara H, Ogawa A, Kawai Y, Hisamatsu K, Miyaji K, Munemasa M, Fujimoto Y, Kusano KF, Ohe T. Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, **71**, 559-564 (2007).

- 38) Sannoh S, Clones B, Munoz J, Montecalvo M, Parvez B. A multimodal approach to central venous catheter hub care can decrease catheter-related bloodstream infection. *Am J Infect Control*, **38**, 424-429 (2010).
- 39) 東 英津子, 山之内恒昭, 小笠原明美, 三村泰彦, 川上純一, 足立伊佐雄. 病棟における看護師の注射薬の取扱いに関する調査. *医療薬学*, **31**, 638-645 (2005).
- 40) White PJ. The nutrition of *Bacillus megaterium* and *Bacillus cereus*. *J Gen Microbiol*, **71**, 505-514 (1972).
- 41) 古橋正吉. 紫外線照射殺菌研究の現状. *医器学*, **60**, 315-326 (1990).
- 42) Conner-Kerr TA, Sullivan PK, Gaillard J, Franklin ME, Jones RM. The effects of ultraviolet radiation on antibiotic-resistant bacteria *in vitro*. *Ostomy Wound Manage*, **44**, 50-56 (1998).
- 43) Thai TP, Keast DH, Campbell KE, Woodbury MG, Houghton PE. Effect of ultraviolet light C on bacterial colonization in chronic wounds. *Ostomy Wound Manage*, **51**, 32-45 (2005).
- 44) Owens MU, Deal DR, Shoemaker MO, Knudson GB, Meszaros JE, Deal JL. High-dose ultraviolet C light inactivates spores of *Bacillus subtilis* var. *niger* and *Bacillus anthracis* Sterne on non-reflective surfaces. *Appl Biosaf*, **10**, 240-247 (2005).
- 45) Rao BK, Kumar P, Rao S, Gurung B. Bactericidal effect of ultraviolet C (UVC), direct and filtered through transparent plastic, on gram-positive cocci: an *in vitro* study. *Ostomy Wound Manage*, **57**, 46-52 (2011).
- 46) Rao BK, Kumar P, Rao S, Jagdishchandra K, Suhasini P, Kamath A. Bactericidal effect of direct and filtered ultraviolet C through transparent plastic sheet on gram

- negative bacilli-an *in-vitro* study. *Int J Biomed Adv Res*, **3**, 785-790 (2012).
- 47) Nerandzic MM, Thota P, Sankar C T, Jencson A, Cadnum JL, Ray AJ, Salata RA, Watkins RR, Donskey CJ. Evaluation of a pulsed xenon ultraviolet disinfection system for reduction of healthcare-associated pathogens in hospital rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **36**, 192-197 (2015).
- 48) Nagaraja A, Visintainer P, Haas JP, Menz J, Wormser GP, Montecalvo MA. *Clostridium difficile* infections before and during use of ultraviolet disinfection. *Am J Infect Control*, **43**, 940-945 (2015).
- 49) Hosein I, Madeloso R, Nagaratnam W, Villamaria F, Stock E, Jinadatha C. Evaluation of a pulsed xenon ultraviolet light device for isolation room disinfection in a United Kingdom hospital. *Am J Infect Control*, **44**, e157-161 (2016).
- 50) Ogawa T, Matsuda H, Shiohata M, Miyachi Y, Ohno T, Nakamura M. Evaluation of a stereotactic (6-direction) ultraviolet irradiating pass box. *Jikeikai Med J*, **58**, 7-15 (2011).
- 51) Lakretz A, Ron EZ, Mamane H. Biofouling control in water by various UVC wavelengths and doses. *Biofouling*, **26**, 257-267 (2010).
- 52) Labas MD, Brandi RJ, Zalazar CS, Cassano AE. Water disinfection with UVC radiation and H₂O₂. A comparative study. *Photochem Photobiol Sci*, **8**, 670-676 (2009).
- 53) Sullivan PK, Conner-Kerr TA. A comparative study of the effects of UVC irradiation on select procaryotic and eucaryotic wound pathogens. *Ostomy Wound Manage*, **46**, 28-34 (2000).
- 54) 入山圭二. 中心静脈施行時の脂肪乳剤投与の現状と問題点. 栄養 - 評価と治療, **26**, 324-327 (2009).
- 55) 馬庭芳朗, 谷村 弘, 嶋本哲也, 中村恭子, 平尾幸久, 三並教員, 今川 昂. ワ

- ンパック高カロリー輸液の再考. 外科と代謝・栄養, **31**, 17-22 (1997).
- 56) 仲川義人. 注射薬配合変化予測の実際. 医薬ジャーナル社, 大阪, 111-121 (1997).
- 57) 名徳倫明. 輸液製剤の特徴から見た輸液ライン管理のあり方 輸液ライン管理における医薬品に関連した諸問題とその対策. 静脈経腸栄養, **29**, 717-724 (2014).
- 58) 第十六改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 東京, B575-B582 (2011).
- 59) Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *J Parenter Enteral Nutr*, **23**, 67-74 (1999).
- 60) Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm*, **51**, 1427-1428 (1994).
- 61) Iriyama K, Tonouchi H, Azuma T, Suzuki H, Carpentier YA. Capacity of high-density lipoprotein for donating apolipoproteins to fat particles in hypertriglyceridemia induced by fat infusion. *Nutrition*, **7**, 355-357 (1991).
- 62) Iriyama K, Tsuchibashi T, Miki C, Kalembeiy I, Li H, Urata H, Saitoh R. Elimination rate of fat emulsion particles from plasma in Japanese subjects as determined by a triglyceride clamp technique. *Nutrition*, **12**, 79-82 (1996).
- 63) 新井克明, 堀内 学, 荻野雅資, 佐藤信一, 吉野清高, 町島 啓. 市販静注用脂肪乳剤の安定性. 病院薬学, **10**, 431-436 (1984).
- 64) The United States Pharmacopeial Convention: <729> Globule size distribution in lipid injectable emulsions. *Pharmacopeial Forum*, **35**, 626-628 (2009).
- 65) 井上善文, 桂 利幸, 國場幸史, 藤牧巳央, 梶原賢太. 脂肪乳剤を中心静脈栄養投与ラインに側管投与する方法の安全性 - 脂肪粒子径からの検討. 静脈

経腸栄養, **29**, 863-870 (2014).

- 66) Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics), U.S. Food and Drug Administration, April 2, 2009.
- 67) Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol*, **27**, 152-159 (2011).
- 68) Finocchiaro C, Galletti R, Rovera G, Ferrari A, Todros L, Vuolo A, Balzola F. Percutaneous endoscopic gastrostomy: a long-term follow-up. *Nutrition*, **13**, 520-523 (1997).
- 69) Balan KK, Vinjamuri S, Maltby P, Bennett J, Woods S, Playfer JR, Critchley M. Gastroesophageal reflux in patients fed by percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): detection by a simple scintigraphic method. *Am J Gastroenterol*, **93**, 946-949 (1998).
- 70) Klein S, Heare BR, Soloway RD. The 'buried bumper syndrome': A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol*, **85**, 448-451 (1990).
- 71) Lin HS, Ibrahim HZ, Kheng JW, Fee WE, Terris DJ. Percutaneous endoscopic gastrostomy: strategies for prevention and management of complications. *Laryngoscope*, **111**, 1847-1852 (2001).
- 72) Kanie J, Suzuki Y, Akatsu H, Kuzuya M, Iguchi A. Prevention of late complications by half-solid enteral nutrients in percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding. *Gerontology*, **50**, 417-419 (2004).
- 73) Tanishima Y, Fujita T, Suzuki Y, Kawasaki N, Nakayoshi T, Tsuibo K, Omura N, Kashiwagi H, Yanaga K. Effects of half-solid nutrients on gastroesophageal reflux in beagle dogs with or without cardioplasty and intrathoracic cardiopexy. *J Surg Res*, **161**, 272-277 (2010).

- 74) Stewart DE. High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels. *J Clin Psychopharmacol*, **12**, 438-440 (1992).
- 75) Etman MA. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev Ind Pharm*, **21**, 1901-1906 (1995).
- 76) 渡邊真一, 井上直人, 今井公江, 末丸克矢, 荒木博陽, 相本太刀夫. 医薬品と食物繊維との相互作用 - *In Vitro* における医薬品の食物繊維への吸着 -. *医療薬学*, **32**, 221-226 (2006).
- 77) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, Davies AR, O'Leary M, Solano T, Peake S. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA*, **309**, 2130-2138 (2013).
- 78) Desai SV, McClave SA, Rice TW. Nutrition in the ICU: an evidence-based approach. *Chest*, **145**, 1148-1157 (2014).
- 79) Reignier J, Darmon M, Sonnevile R, Borel AL, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Souweine B, Dumenil AS, Haouache H, Adrie C, Argaud L, Soufir L, Marcotte G, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Clec'h C, Schwebel C, Azoulay E, Timsit JF. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Intensive Care Med*, **41**, 875-886 (2015).
- 80) Chen LC, Chen YF, Chou MH, Lin MF, Yang LL, Yen KY. Pharmacokinetic interactions between carbamazepine and the traditional Chinese medicine *Paeoniae Radix*. *Biol Pharm Bull*, **25**, 532-535 (2002).
- 81) Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, **8**, 172-184 (2017).

- 82) Chiesara E, Borghini R, Marabini L. Dietary fibre and drug interactions. *Eur J Clin Nutr*, **49**, S123-128 (1995).
- 83) Terhaag B, Richter K, Diettrich H. Concentration behavior of carbamazepine in bile and plasma of man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*, **16**, 607-609 (1978).
- 84) Madden S, Maggs JL, Park BK. Bioactivation of carbamazepine in the rat *in vivo*. Evidence for the formation of reactive arene oxide(s). *Drug Metab Dispos*, **24**, 469-479 (1996).
- 85) Odes HS, Madar Z, Trop M, Namir S, Gross J, Cohen T. Pilot study of the efficacy of spent grain dietary fiber in the treatment of constipation. *Isr J Med Sci*, **22**, 12-15 (1986).
- 86) Sulaberidze G, Okujava M, Liluashvili K, Tughushi M, Abramashvili M. Impact of food enriched with dietary fiber on patients with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Georgian Med News*, **264**, 132-135 (2017).
- 87) González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún Prieto AM, García Vieitez JJ, Díez Liébana MJ, Díez Láiz R, Sierra Vega M. Dietary fiber and its interaction with drugs. *Nutr Hosp*, **25**, 535-539 (2010).
- 88) Brownlee IA, Allen A, Pearson JP, Dettmar PW, Havler ME, Atherton MR, On-søyen E. Alginate as a source of dietary fiber. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **45**, 497-510 (2005).
- 89) Draget KI, Skjåk-Bræk G, Smidsrød O. Alginic acid gels: the effect of alginate chemical composition and molecular weight. *Carbohydr Polym*, **25**, 31-38 (1994).
- 90) Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite*, **56**, 65-70 (2011).
- 91) Watanabe S, Suemaru K, Inoue N, Imai K, Aimoto T, Araki H. Pharmacokinetic and

pharmacodynamic studies of drug interaction following oral administration of imipramine and sodium alginate in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **378**, 85-91 (2008).

- 92) Nagai K, Omotani S, Otani M, Sasatani M, Takashima T, Hatsuda Y, Mukai J, Myotoku M. *In vitro* and *in vivo* effects of selected fibers on the pharmacokinetics of orally administered carbamazepine: Possible interaction between therapeutic drugs and semisolid enteral nutrients. *Nutrition*, **46**, 44-47 (2018).
- 93) Ohnishi N, Okada K, Yoshioka M, Kuroda K, Nagasawa K, Takara K, Yokoyama T. Studies on interactions between traditional herbal and western medicines. V. effects of Sho-saiko-to (Xiao-Cai-hu-Tang) on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. *Biol Pharm Bull*, **25**, 1461-1466 (2002).
- 94) Kimura Y, Watanabe K, Okuda H. Effects of soluble sodium alginate on cholesterol excretion and glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol*, **54**, 47-54 (1996).
- 95) Shimoyama T, Itoh K, Kobayashi M, Miyazaki S, D'Emanuele A, Attwood D. Oral liquid in situ gelling methylcellulose/alginate formulations for sustained drug delivery to dysphagic patients. *Drug Dev Ind Pharm*, **38**, 952-960 (2012).

略 語

ABK	arbekacin sulfate
AUC	area under the concentration-time curve
AUMC	area under the first moment curve
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
CBZ	carbamazepine
CFU	colony forming unit
CLDM	clindamycin phosphate
CPFX	ciprofloxacin
CRBSI	catheter related blood stream infection
DEHP	di (2-ethylhexyl) phthalate
DNA	deoxyribonucleic acid
DUV-LED	deep-ultraviolet light-emitting diode
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FLCZ	fluconazole
FOM	fosfomycin sodium
GER	gastro esophageal reflux
GM	gentamicin sulfate
ke	elimination rate constant
LB	Luria-Bertani
LVFX	levofloxacin hydrate
MCFG	micafungin sodium

MINO	minocycline hydrochloride
MNZ	metronidazole
MRT	mean residence time
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PBS	phosphate buffered saline
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy
RNA	ribonucleic acid
PPN	peripheral parenteral nutrition
SA	sodium alginate
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
ST	trimethoprim • sulfamethoxazole
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
TEIC	teicoplanin
TOTM	tris (2-ethylhexyl) trimellitate
TPN	total parenteral nutrition
VB ₁	vitamin B ₁
VCM	vancomycin hydrochloride