

## 薬剤の輸液フィルター通過に関する検討

## 第一編 フィルター内における薬剤の動態

佐藤 吉 壮

富士重工業健保組合総合太田病院小児科\*

磯畑 栄一・岩田 敏・秋田 博伸・老川 忠雄

慶応義塾大学医学部小児科

砂川 慶 介

国立東京第二病院小児科

(平成3年9月17日受付・平成3年10月21日受理)

ビタミンK<sub>2</sub>、テクネシウムを用い、輸液フィルター通過に関して検討を行い以下の成績を得た。

1. 有色の薬剤であるビタミンK<sub>2</sub>製剤を用いフィルター内での薬剤の流れを検討したが、肉眼的にはELD-96 LLでは速やかにフィルターを通過して薬剤は回収されたが、JMS輸液フィルターII型、シラスコン輸液フィルターではフィルター内に薬剤が残存する傾向が認められた。

2. テクネシウムによる検討でもフィルター内での薬剤の残存は、50 ml/h群、10 ml/h群ともにELD-96 LL、シラスコン輸液フィルター、JMS輸液フィルターII型の順に少なく、ビタミンK<sub>2</sub>での成績と同様であった。

以上の成績から、輸液フィルター通過性の違いは、フィルターの形状、容量と大きく関係していることが明らかとなった。感染予防の目的で輸液フィルターを使用することは重要であり、また薬剤を投与する場合もフィルターの種類、流量を考慮すれば有効かつ安全な投与が可能と思われる。

**Key words:** 輸液フィルター、感染予防、通過性

従来、輸液フィルターは特にImmunocompromised hostにおいて感染予防を目的として使用されてきた。近年、血管炎の予防には有効であるが、全身感染症の予防としては有意差はないという報告もみられる<sup>1)</sup>。

しかしながら小児、特に新生児は健康な児といえどもある意味ではImmunocompromised hostと考えられ、輸液フィルターを使用することは、感染予防の点から意味のあることと思われる。一方、輸液フィルターに薬剤を通過させた場合、その種類によってはフィルターへの吸着、力価の低下等のデータは発表されているが<sup>2-11)</sup>、薬剤のフィルター内での動態に関する詳細なデータは発表されていない。今回我々は、フィルター内での薬剤の動態に関して有色の薬剤及びテクネシウムを用い検討した。

## I. 材料および方法

## 1. 輸液フィルター

フィルターはELD-96 LL (Pall)、JMS輸液フィルターII型 (日本メディカルサプライ)、シラスコン輸液フィルター: IVEX 2 (Dow Corning) の3社のものを使用した。3種の輸液フィルターはFig. 1のごとくで、ELD-96 LLは孔径0.20 μm、形状は長方形、偏平で、容量は1.7 mlである。JMS輸液フィルターII型は孔径0.20 μm、形状は長方形で、前面中央と後面全体にスペースがあり、容量は9.5 mlである。シラスコン輸液フィルターは孔径0.22 μm、形状は円筒型で、容量は4.0 mlである。

## 2. 方法

フィルターを通過する有色の薬剤であるビタミンK<sub>2</sub>製剤 (ケイツー: エーザイ株式会社) 1 ml (10 mg) を one shot で注入し、その後輸液ポンプで維持液 (5% Glucose: 大塚製薬) の流速を50 ml/hとし

\* 群馬県太田市八幡町 29-5

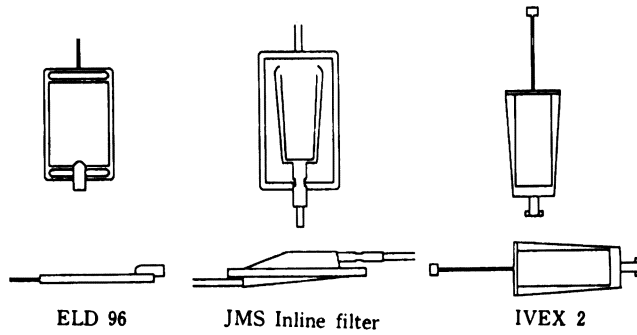


Fig. 1.

て、フィルター内での動態を肉眼的に検討した。

次に50マイクロキューリー/mlとなるように調整したテクネシウム1mlを輸液フィルター上部より注入し、その後輸液ポンプで維持液(5% Glucose)の流速を50 ml/h, 10 ml/hとして、輸液フィルター内でのテクネシウムの動態をガンマーカメラを用いて検討した。

II. 成績

Figs. 2~4は、フィルターを通過する有色の薬剤であるビタミンK<sub>2</sub>製剤を用いフィルター内での薬剤の流れを検討した成績である。

残念ながら写真では明確に写らないため、肉眼的に認められたビタミンK<sub>2</sub>の動きを図示した。ELD-96 LLでは注入後フィルター内に充満した薬剤は速やかに回収され、残存することはほとんどない。JMS輸液フィルターII型では注入後フィルター内に充満した薬剤は次第に回収されるが、一部がフィルター上部のスペースの左右に残存し、なかなか消失しなかった。シラ

スコン輸液フィルターでは注入後フィルター内に充満した薬剤は次第に回収されるが、一部がフィルター先

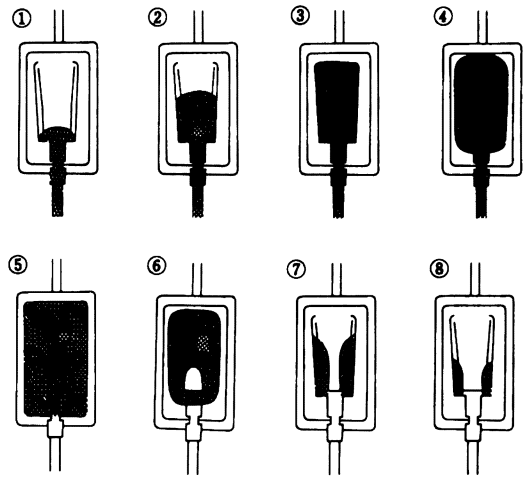


Fig. 3.

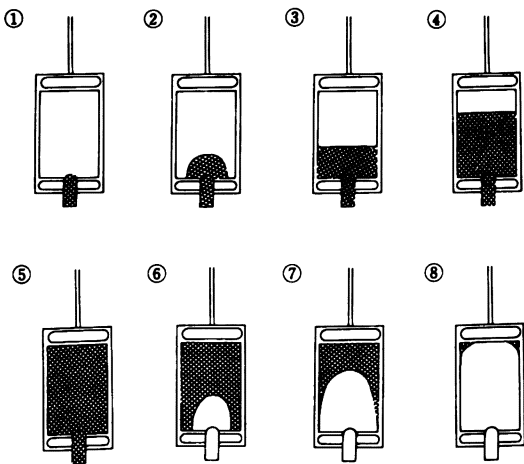


Fig. 2.

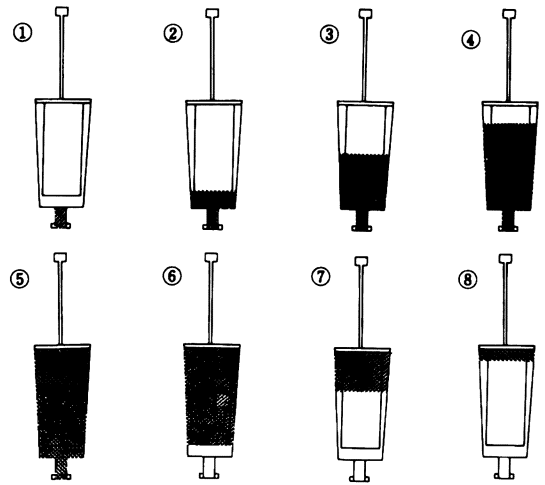


Fig. 4.

端部に残存し、なかなか消失しなかった。

次に、フィルター上部より 50 マイクロキューリー/ml に調整した 99 m テクネシウムを注入し、その後維持液の速度を 50 ml/h, 10 ml/h として、50 ml/h 群では 1 分ごとに 60 分まで、10 ml/h 群では 5 分ごとに 120 分までガンマーカメラで画像化し、フィルター内での動態を検討した。なお、50 ml/h 群ではグレースケール 25 で、10 ml/h 群ではグレースケール 150 で画像化した。また、50 ml/h 群では 7 分間隔で、10 ml/h 群では 15 分間隔での画像を示した。(Figs. 5, 6)

Fig. 5 は 50 ml/h 群の結果で、ELD-96 LL では注入開始後 7 分ではフィルターの流入部半側にテクネシウムの集積を認めるが、14 分ではかなり wash out され、21 分以後はほとんど集積像を認めない。

JMS 輸液フィルター II 型では、14 分ではほぼフィルター全体にテクネシウムの集積を認めるが、28 分よりフィルター流出部半側の集積像がしだいに薄くなり、その後もフィルターの流入部半側の集積像は 56 分でも認められた。この流入部半側の集積像は、フィルター前面中央に位置するスペースの部位と一致している。

シラスコン輸液フィルターでは、7 分ではほぼフィルター全体にテクネシウムの集積像を認めるが、14 分ではフィルター流入部半側にのみ集積を認め、21 分以降はほとんど wash out されている。

Fig. 6 は 10 ml/h 群の結果である。ELD-96 LL では、注入開始後 15 分ではフィルターの流入部半側および流出部半側の中央に集積像は認められず、その周辺に集積が認められた。30 分ではフィルター全体に

薄く集積像を認め、中央の欠損部は消失し、45 分ではさらに薄くなり、60 分以降はほとんど集積像は認められない。

JMS 輸液フィルター II 型では、15 分から 30 分にかけて流入部半側中央に集積像を認め、その後しだいに全体に広がり、75 分以後 120 分まで流入部半側中央から流出部半側全体に集積像を認めた。この流入部半側の集積像は、50 ml/h 群と同様、フィルター前面中央に位置するスペースの部位と一致している。

シラスコン輸液フィルターでは、15 分では全体に集積像を認めた。30 分では全体に集積が見られるが、流入部半側がやや薄くなり、45 分、60 分としだいに薄くなるが、同様に流出部半側に集積が強く認められている。このフィルターでは 120 分までフィルターへの流入部に薄く集積像が認められた。

III. 考 按

輸液フィルターは輸液ラインに混入した細菌の除去、輸液中の薬剤間の反応によって同時に生成される沈殿物または異物などの除去、フィルター内の親水性膜と疎水性膜の存在による気泡混入による塞栓の防止などを目的として開発され、現在高カロリー輸液を行う場合などに広く使用されている<sup>12)</sup>。以前は輸液フィルターの pore size は 0.45 μm のものが使用されていたが、この孔径では *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* などの細菌が通過することがあるという報告もあり<sup>13-15)</sup>、現在 0.2 あるいは 0.22 μm のものが多く使用されている。

輸液フィルター開発当初は、輸液フィルターを使用することで全身感染症の発症頻度が減少するといった報告がみられた<sup>16-19)</sup>。しかし最近では血管炎の頻度

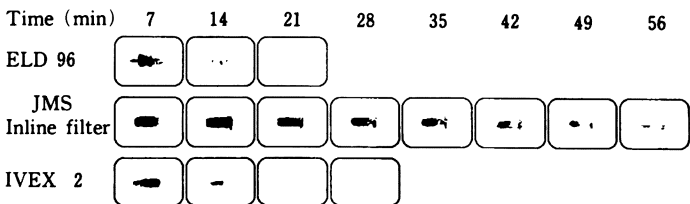


Fig. 5.

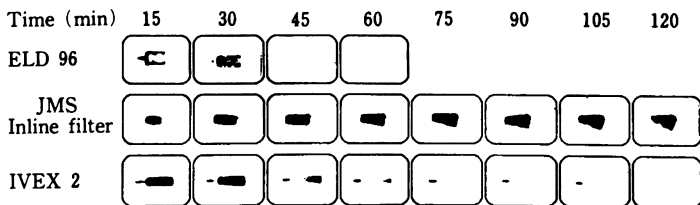


Fig. 6.

は減少するが、全身感染症の発症頻度、入院期間の短縮化には有意差を認めない<sup>1)</sup>、cost effective でないといった報告もみられ<sup>20)</sup>、その有用性についてはなお議論がある。

そこで有色の薬剤であるビタミン K<sub>2</sub> 製剤を用いフィルター内での薬剤の動態を検討した。肉眼的には ELD-96 LL では速やかにフィルターを通過し薬剤は回収されたが、JMS 輸液フィルター II 型、シラスコン輸液フィルターではフィルター内に薬剤が残存する傾向が認められた。

さらに詳細に検討するためにテクネシウムを用い同様の検討を行った。

50 ml/h の場合、ELD-96 LL では注入後まもなくフィルター全体にテクネシウムは拡散し、その後速やかにフィルターより排出された。JMS 輸液フィルター II 型では注入後まもなくフィルター全体にテクネシウムは拡散するが、フィルターの流入部半側の集積像は残存した。この流入部半側の集積像は、フィルター前面中央に位置するスペースの部位と一致している。シラスコン輸液フィルターではやはり注入後まもなくフィルター全体にテクネシウムは拡散し、ELD-96 LL に比べるとやや時間はかかるがフィルターより排出された。

10 ml/h の場合、ELD-96 LL では注入開始後 15 分ではフィルターの流入部半側および流出部半側の中央に集積像は認められず、その周辺に集積が認められたが、その後 30 分ではフィルター全体に薄く集積像を認め、中央の欠損部は消失し、60 分以降はほとんど集積像は認められなかった。

輸液フィルターはかなりの内圧にも耐えられ、圧がかかる場合と ELD-96 LL の場合は、フィルター中央部の内腔の幅がひろがるように設計されている。ELD-96 LL の場合流速があまり速くない時には内圧も低く、flexible な素材とその構造が関与している可能性が考えられる。

JMS 輸液フィルター II 型では、ゆっくりとテクネシウムは拡散し、流入部半側中央から流出部半側全体の集積像は残存した。この流入部半側の集積像は、50 ml/h 群と同様、フィルター前面中央に位置するスペースの部位と一致している。

シラスコン輸液フィルターではやはり全体に拡散するものの、一部が残存した。

以上よりフィルター内での薬剤の残存は、50 ml/h 群、10 ml/h 群ともに ELD-96 LL、シラスコン輸液フィルター、JMS 輸液フィルター II 型の順に少ないという成績であった。

フィルター内での薬剤の流れ方に関しては、容量の大きな JMS 輸液フィルター II 型では、フィルター全体にテクネシウムの集積像を認めるまでに、ELD-96 LL、シラスコン輸液フィルターに比べ長時間を要した。また、テクネシウムが wash out されるまでも最も長時間を要している。さらに、フィルター前面中央のスペースに一致する部位の集積像の消失に長時間を要したことから、投与された薬剤がこの部分に停滞することが考えられる。

以上のように、輸液フィルター通過性の違いには、フィルターの形状、容量が大きく関係していることは明らかである。

感染予防の目的で新生児に輸液フィルターを使用することは意味のあることであり、また薬剤を投与する場合にもフィルターの種類、流量を考慮すれば有効かつ安全な投与が可能と思われる。

現在、小児特に新生児専用の輸液フィルターは開発されていない。今後これらの開発にあたっては、成人用のフィルターほど高い圧力に耐えることができなくても、今回の検討により明らかになったように容量の少ない形状のスムーズなフィルターが望まれる。

#### 文 献

- 1) Simmons B P, Hooton T M, Wong E S, et. al.: Guidelines for prevention of intravascular infections. *Infect. Control* 3: 61~67, 1982
- 2) Thompson D F, Thompson G D, Hedick P J: The effect of inline filtration on pediatric doses of gentamicin and tobramycin. *Infusion* 8: 31~32, 1984
- 3) Baumgartner T G, Curry S H, Shaw M A, et. al.: Nitroglycerin adsorption to a new 0.2-micron polyethylene filter material. *Am. J. IV Ther. & Clin. Nut.* 7~14, Feb. 1984
- 4) Wingert T D, Levin S R: Insulin adsorption to an air-eliminating inline filter. *Am. J. Hosp. Pharm.* 38: 382~383, 1981
- 5) Kanke M, Eubanks J L, Deluca P P: Binding of selected drugs to a "treated" inline filter. *Am. J. Hosp. Pharm.* 40: 1323~1328, 1983
- 6) Rusmin S, Welton S, Deluca P, et. al.: Effect of inline filtration on the potency of drugs administered intravenously. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34: 1071~1074, 1977
- 7) Butler L D, Munson J M, Deluca P P: Effect of inline filtration on the potency of low-dose drugs. *Am. J. Hosp. Pharm.* 37: 935~941, 1980
- 8) Rusmin S, Deluca P P: Effect of in-line intravenous filtration on the potency of potassium penicillin G. *Bull. Parenteral Drug Assoc.* 30: 64~72, 1976

- 9) Stiles M L, Allen L V: Retention of drugs during in-line filtration of parenteral solutions. *Infusion* 67~69, May/June, 1979
- 10) Stennett D J, Simonson W, Ayres J W: Effect of membrane filtration on 10 mg/ml cefazolin admixtures. *Am. J. Hosp. Pharm.* 36: 657~660, 1979
- 11) Weber S S, Wood W A, Jackson E A: Availability of insulin from parenteral nutrient solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34: 353~357, 1977
- 12) 川本昇司, 吉岡 宏, 福井 清: 輸液器具の現状とそのあり方. *臨床水電解質* 3: 578~583, 1985~1986
- 13) 玉川重徳: 除菌目的としたメンブランフィルターの選択. *JJPEN.* 2: 186, 1980
- 14) Bowman F W, Calhoun M P, White M: Microbiological methods for quality control of membrane filters. *J. Pharm. Sci.* 56: 222, 1967
- 15) Rusmin S, Althausen M B, Deluca P P: Consequences of microbial contamination during extended intravenous therapy using in-line filters. *Am. J. Hosp. Pharm.* 32: 373~377, 1975
- 16) Maddox R R, Rush D R, Rapp R P, et. al.: Doubleblind study to investigate methods to prevent cephalothin induced phlebitis. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34: 29~34, 1977
- 17) Ryan P, Rapp R P, Griffen W O, et. al.: In-line final filtration-a method of minimising the risk of bacterial fungal and particulate contaminants in intravenous therapy. *Bull. Parent. Drug Assoc.* 27: 1, 1973
- 18) Deluca P P, Rapp R P, Bivins B A, et. al.: Filtration and infusion phlebitis: a double blind prospective clinical study. *Am. J. Hosp. Pharm.* 32: 1001~1007, 1975
- 19) Bivins B A, Rapp R P, Deluca P P, et. al.: Final in-line filtration: a means of decreasing the incidence of infusion phlebitis. *Surgery* 85: 388~394, 1979
- 20) Maddox R R, John Jr J F, Brown L L, et. al.: Effect of inline filtration on postinfusion phlebitis. *Clin. Pharm.* 2: 58~61, 1983

## EFFECT OF INLINE FILTRATION ON DELIVERY OF VITAMIN K<sub>2</sub> AND TECHNETIUM

Yoshitake Sato

Department of Pediatrics, Ohta General Hospital, 29-5 Hachimancho Ohta City, Gunma, Japan

Eiichi Isohata, Satoshi Iwata, Hironobu Akita and Tadao Oikawa

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, Second Tokyo National Hospital

We studied the effects of inline filtration on the delivery of Vitamin K<sub>2</sub> and technetium. The results of Vitamin K<sub>2</sub> delivery revealed that the drug was rapidly eliminated macroscopically by ELD 96 and that it tended to remain in a JMS inline filter and an IVEX 2. Furthermore, with regard to the results of the Technetium Radiotracer Method, JMS and IVEX 2 filters were observed to cause some stagnation of drugs in the filter. Not only the priming volume of filters affects the delivery of drugs, but filter design itself also has an influence.