

臨 床

国産脂肪乳剤 Intralipos™ の臨床応用

京都大学医学部外科学教室第2講座（主任：日笠頼則教授）

谷村 弘，日笠頼則，長瀬正夫，小林展章
瀬戸山元一，向原純雄，鎌田寿夫，丸山啓介
加藤仁司，三木毅一郎，関谷 司

三菱京都病院外科

橋本欣也，大隅喜代志

京都通信病院外科

武田温雄，田畑良宏

武田病院外科

井上一正，白数邦彦

シミズ外科病院外科

清水 勉，村山保雄

日本専売公社京都病院外科

正木直也，河野正義

〔原稿受付：昭和54年9月10日〕

Clinical Application of a Fat Emulsion "Intralipos"

HIROSHI TANIMURA, YORINORI HIKASA, MASAO NAGASE, NOBUAKI KOBAYASHI,
MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, TOSHIO KAMATA, KEISUKE MARUYAMA,
HITOSHI KATOH, KIICHIRO MIKI and TSUKASA SEKIYA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director . Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

KINYA HASHIMOTO and KIYOSHI OHSUMI
Mitsubishi Kyoto Hospital

HARUO TAKEDA and RYOKO TABATA
Kyoto Teishin Hospital

KAZUMASA INOUE and KUNIHICO SHIRASU
Takeda Hospital

TSUTOMU SHIMIZU and YASUO MURAYAMA
Shimizu-Geka Hospital

NAOYA MASAKI and MASAYOSHI KAWANO
Kyoto Hospital, Japan Tabaco & Salt Co.

Key words : Fat emulsion, Serum lipids, Intralipos.

索引語：脂肪乳剤，血清脂質，イントラリポス。

Present address : Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyoku,
Kyoto, 606, Japan.

An intravenous fat emulsion "Intralipos™", newly produced in Japan were given to 17 patients with surgical diseases and the following results were obtained.

1) Adverse effects by intravenous drip infusion of fat emulsions such as allergic symptoms, colloid shock, vascular pain, or thrombophlebitis were not observed.

2) At one week after the completion of infusion, anemia, liver dysfunction and blood coagulation disturbance were not observed.

3) Among serum lipids, total lipids, triglycerides and free fatty acids showed no changes, while phospholipids increased gradually during the infusion and decreased after the completion of infusion, but their levels remained always in normal range.

These facts indicate that "Intralipos™" can be used as safely as Intralipid®.

脂肪を静脈内に投与するためには、油脂を天然リン脂質（大豆または卵黄レシチン）で乳化態とすればよい。かかる方法により、臨床応用可能な脂肪乳剤の作製を手掛け、その報告を最初にわれわれが行ったのは、1951年日本外科学会の席上であった¹⁾。そして1959年に至り、本邦で初の市販品としての Fatgen-D® を生むに至った。しかし当時、外科病棟で使用されていた輸液セットは、大量皮下注射用のゴム管付ガラス製イルリガトールであり、脂肪乳剤使用時に偶発した発熱やその他の副作用が喧伝され、また Fatgen-D® が20%脂肪乳剤 25ml 褐色アンプル入りであったこともあ

り、それを1日4アンプル（100ml）宛、リンゲル液に稀釈、混和した上使用しなければならないという不便さも相俟って、あまり普及するに至らなかった。

しかし、この Fatgen-D® の作製についての考え方、すなわち、かかる脂肪乳剤の材料油脂としてはゴマ油か大豆油でなければならないとのわれわれの主張は、やがて米国の Dr. Meng を通じてスウェーデンに伝えられ、彼らは10%および20%大豆油乳剤の500ml 瓶入り製剤の作製に成功し、Intralipid® として、今日世界中に広く普及するに至った。本邦でも1967年以来ミドリ十字社により導入され、1970年より Intrafat® と

表 1 Intralipos™ 使用症例

症 例	性別	年齢	体重	病 名	手 術 名	投与開始日(術後)
1 A. S.	男	28才	58kg	食道裂孔ヘルニア	同 根 治 術	当 日
2 O. A.	女	26	58	〃		術 前
3 B. G.	男	61	43	胃 癌	胃 切 除 術	10日目
4 H. S.	女	64	50	〃	〃	当 日
5 N. K.	男	80	49	〃	〃	2日目
6 O. M.	男	45	45	胃 潰 瘍	〃	2日目
7 S. K.	男	68	42	十二指腸潰瘍	〃	8日目
8 T. B.	女	56	60	胆 石 症	胆嚢摘除術	1日目
9 S. H.	女	81	36	〃	〃	15日目
10 O. F.	女	67	55	〃		術 前
11 I. S.	男	45	51	小腸膿瘍	小腸切除術	20日目
12 H. J.	男	21	47	虫垂炎、腹膜炎	虫垂切除術	5日目
13 K. T.	男	50	53	盲腸憩室炎	回盲部切除術	2日目
14 N. S.	女	62	36	特発性S状結腸穿孔	S状結腸切除術	6日目
15 U. S.	男	57	53	S状結腸癌	〃	1日目
16 S. Y.	女	24	45	右腎損傷、脾破裂		術 前
17 O. K.	女	77	36	大腿ヘルニア	同 根 治 術	1日目

表2 Intralipos™ 投与前後の一般検血, 出血・凝固時間,

	症例1		症例2		症例3		症例4		症例5		症例6		症例7		症例8	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
赤血球数 (10 ⁴)	491	456	476	446	272	300	398	428	381	360	498	447	374	346	—	—
白血球数	6900	9000	7900	5700	6100	7100	7100	11200	9200	5600	14600	6200	12300	7300	—	—
血色素量 (g/dl)	15.7	14.5	14.3	13.5	8.3	9.6	11.9	12.5	11.2	10.5	15.6	13.8	11.7	10.7	—	—
ヘマトクリット (%)	44	41	43	40	28	29	36	37	35.1	32.5	44.7	40.6	36	33	—	—
血小板数 (10 ⁴)	30.6	30.9	18.4	20.4	25.6	14.0	22.0	22.6	20.1	26.6	19	33	—	23.4	—	—
出血時間 (分)	2	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	3.0	—	—	—	—	3	—	—	—
凝固時間 (分)	10.5	12.0	8	7.5	13.5	10.5	11.5	10.0	—	—	—	—	6.5	—	—	—
プロトロンビン (秒) 時間	13.7	7.8	11.8	12.2	—	—	11.0	9.4	—	—	—	—	14.2	—	—	—
直接ビリルビン (mg/dl)	0.6	0.5	0.4	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.8	—	0.2	0.2
間接ビリルビン (mg/dl)	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	2	0.2	0.2	0.2	0.2	—	—	0.3	0.2
GOT (mU/ml)	47	27	29	21	60	49	20	18	27	30	43	51	28	27	89	28
GPT (mU/ml)	70	44	25	20	24	19	17	8	21	21	21	63	8	15	62	28
アルカリフォスファターゼ (K.A単位)	5.3	6.0	5.1	4.4	9.6	9.8	9.2	8.3	5.2	14.3	6.1	10.3	5.9	6.0	7.1	6.1
TTT	0.8	0.6	1.3	2.1	0.6	0.9	4.7	7.2	0.3	0.4	1.0	1.7	1.8	2.4	0.6	1.2
ZTT	6.1	4.0	7.8	7.7	8.1	9.6	10.2	10.8	6.8	4.2	3.5	3.2	4.9	4.9	6.6	4.6
LDH (mU/ml)	298	388	300	168	453	480	302	377	376	332	379	285	367	354	709	243
CPK (mU/dl)	48	42	—	12	38	25	22	25	38	25	199	30	187	20	51	13
血清総タンパク (g/dl)	7.6	6.9	7.0	6.4	5.7	5.8	6.7	6.3	5.7	6.1	6.1	6.4	6.0	6.6	6.8	5.7
A/G	1.62	1.30	1.42	1.46	0.96	0.93	1.09	0.9	1.03	1.03	1.54	1.28	1.06	1.31	1.34	1.28
アルブミン (g/dl)	4.7	3.9	—	3.8	2.8	2.8	3.5	3.0	2.9	3.1	3.7	3.6	3.1	3.7	3.9	3.2
BUN (mg/dl)	10	12	9.6	7.0	20	17	14	13	13	14	—	—	18	11	13	8
クレアチニン (mg/dl)	1.2	1.1	0.9	0.8	1.5	1.4	0.9	0.9	1.0	1.2	—	—	1.3	1.0	0.8	0.6
Na (mEq/l)	—	—	138	137	141	140	—	—	139	143	141	142	137	138	—	—
K (mEq/l)	—	—	3.2	3.4	5.7	3.9	—	—	4.2	4.4	3.9	4.6	5.1	4.7	—	—
Ca (mEq/l)	—	—	3.9	4.3	4.6	4.5	—	—	4.1	4.2	4.6	4.6	4.6	4.6	—	—
Cl (mEq/l)	—	—	104	103	106	110	—	—	104	106	100	102	102	105	—	—
血糖 (mg/dl)	—	—	83	—	84	86	—	—	191	97	83	77	79	78	—	—

いう同じ内容のものが作製され、本邦独自の200ml瓶も市販されている。しかし、最近における本邦油脂化学の精製技術の進歩は、その純国産化を可能ならしめるに至り、ミドリ十字社はここに Intralipos™ (10%大豆油乳剤 500ml 瓶) を試作するに至った。

今回、われわれはこの Intralipos™ を開腹術を必要とした症例17名に試用し、その臨床応用時の自・他覚的症状および諸種血液および血清生化学的検査成績に及ぼす影響をいさゝかなりとも検討したので報告する。

対象と方法

最近3カ月間に京大第二外科および関連施設入院、開腹術を受けた症例のうち、年齢21~81才、体重

36~58kg の男8名、女9名、計17名を対象とした。それらの症例の罹患疾患は、食道裂孔ヘルニア、胃癌、胃・十二指腸潰瘍、小腸膿瘍、胆石症、虫垂穿孔性腹膜炎、盲腸憩室炎、結腸穿孔、結腸癌、脾破裂、大腿ヘルニア等であった(表-1)。それらの症例に対して、Intralipos™ 500ml を他剤とまぜることなく、単独で末梢静脈から2~3時間かけて点滴注入した。ヘパリンや、蛋白同化ホルモンの併用は行わなかった。投与脂肪量は、およそ1g/kgである。

まず、Intralipos™ 投与前および投与直後のコロイド・ショック、アレルギー症状、血管痛、静脈炎等の発生の有無について検討してみた。

また、Intralipos™ 投与前、中、後の血液および血

血清生化学検査および血清電解質の測定値

症例9		症例10		症例11		症例12		症例13		症例14		症例15		症例16		症例17	
前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
365	356	360	394	453	436	489	488	517	463	429	320	402	413	444	394	334	327
11800	8700	5600	4700	3900	3800	11200	7800	8400	12700	9300	6600	10400	7700	8800	5900	11000	4500
12.0	11.4	11.0	12.3	13.8	13.6	15.2	15.0	16.1	14.3	13.3	10.1	12.3	12.5	14.3	12.8	11.6	11.6
36	33.5	33	37	40	41	46	45	48	44	40	31	34.5	36.1	43	38	32.8	31.5
16.8	20.8	—	—	20.4	11.2	—	—	25.0	21.5	23	23	13.2	22.2	—	24.4	11.4	20.8
1.5	1.5	2	3	—	—	—	—	2	3	—	—	—	—	—	1.5	—	—
6.0	7.5	6.0	7.5	—	—	—	—	—	8	—	—	—	—	—	8	—	—
12	11	12.5	11.5	—	—	—	—	11.5	9.8	—	—	—	—	10.8	11.5	10.3	11.2
0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.9	0.6	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	—	0.6	0.2
0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	—	—	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	—	0.8	0.2
42	42	29	20	39	38	21	36	25	30	56	43	17	20	19	25	216	24
18	30	13	20	42	37	12	51	16	24	50	20	14	14	18	11	136	12
11.9	10.6	11.1	6.7	6.5	5.8	6	5.4	5	8.1	10.3	9.4	6.5	6.3	5.2	5.7	13.7	8.2
0.5	1.5	1.8	1.6	0.5	0.6	0.9	1.2	1.0	4.2	1.0	1.7	1.0	0.6	0.4	0.5	1.6	2.4
5.8	9.9	4.9	8.4	7.4	7.8	2.3	1.8	6.7	7.7	4.7	9.1	3.7	2.1	5.1	7.1	5.1	6.0
304	308	240	—	269	265	579	337	185	234	277	220	213	275	355	239	584	362
8	8	15	11	24	28	42	—	53	32	20	15	22	36	16	13	44	22
6.7	6.5	7.2	8.4	7.1	6.8	7.2	6.6	5.2	6.9	5.6	6.6	6	6.5	5.8	5.8	6.2	6.4
0.97	0.96	1.1	1.08	1.29	1.26	1.7	1.44	1.16	1.15	0.93	0.94	1.60	1.32	1.32	1.23	1.69	1.20
3.3	3.2	3.8	3.8	4.0	3.8	4.5	3.9	2.8	3.7	2.7	3.2	3.7	3.7	3.3	3.2	3.9	3.5
12	14	13	15	9	9	24	18	9	16	10	12	22	20	8	6	15	10
0.9	0.7	0.9	0.9	0.8	1.0	1.3	1.0	1.0	1.1	1.0	0.7	1.1	1.1	0.7	0.6	0.9	0.8
135	136	140	140	141	140	135	144	139	142	135	140	141	142	125	129	141	137
4.7	4.6	4.2	4.0	4.0	3.9	4.2	5.1	4.2	4.5	4.5	4.6	4.1	4.1	4.1	4.2	3.3	3.0
3.9	4.9	3.8	4.4	4.6	5.0	5.0	5.1	4.7	4.6	4.4	4.6	3.8	4.5	4.5	3.5	—	—
95	102	103	104	101	102	96	100	103	100	97	101	106	107	90	95	104	107
97	90	135	116	91	81	161	66	75	69	—	—	150	133	80	—	145	103

清の生化学的検査をも施行したが、その検査項目としては、

- 1) 自動血球計算器 Hemalog 8 を用いて一般検血(赤血球数, 白血球数, 色素量, ヘマトクリット, 血小板数), および出血時間, 凝固時間, プロトロンビン時間を,
- 2) 肝機能検査としては, 日立自動分析器 716 型により, 血清直接ビリルビン, 間接ビリルビン, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ等の値を求めるとともに, チモール混濁試験, 硫酸亜鉛混濁試験を,
- 3) また, 心筋機能と関連のある LDH と CPK (Centrifichem による) を,
- 4) 血中脂質としては, バニリン硫酸法で血清総脂

質を, 日立自動分析器 716 型でトリグリセライドと総コレステロールを, バソクプロイン法で遊離脂肪酸を, Centrifichem でリン脂質の諸値を,

- 5) 栄養状態を知る意味で, 血清総蛋白, アルブミンおよび A/G 比および血糖等の諸値を,
- 6) さらに腎機能検査として, 血清電解質 (Na, K, Ca, Cl) および BUN 値, 血清クレアチニン値 (テクニコン AA II 型による) を測定した。

成績

10% 脂肪乳剤 500ml 7 日間連続投与を行い, 1 日 0.83~1.39g/kg, 合計 350g の脂肪を静脈内に投与した。各症例の投与前, 後の血液および血清の生化学検

表3 Intralipos™ 使用前後の血清脂質

症 例	総 脂 質 (mg/dl)					トリグリセライド (mg/dl)					遊離脂肪酸 (μEq/l)				
	投与前	1日	3日	7日	14日	投与前	1日	3日	7日	14日	投与前	1日	3日	7日	14日
1	770	660	637	665	—	121	69	93	120	—	525	660	704	735	—
2	—	462	519	421	456	—	47	29	34	127	—	795	868	707	494
3	—	667	792	763	748	160	127	130	133	133	—	941	427	600	400
4	462	(862)	608	690	—	93	(434)	70	129	—	480	(4200)	484	707	—
5	400	467	482	592	620	61	83	61	105	73	286	400	263	643	796
6	602	620	748	778	732	82	110	120	128	126	1116	939	713	600	530
7	—	—	—	—	—	66	—	75	—	—	—	—	—	—	—
8	659	926	717	717	889	90	290	119	163	251	864	1355	839	733	199
9	—	500	555	643	704	—	98	93	153	85	—	1050	728	718	736
10	—	637	770	—	—	—	84	106	—	—	—	1016	1016	—	—
11	—	558	563	570	620	—	72	47	45	93	—	463	431	435	300
12	—	—	—	—	—	76	—	—	—	74	—	—	—	—	—
13	592	—	—	(1296)	—	112	—	—	(469)	—	563	—	—	(1013)	—
14	—	482	625	—	796	—	117	105	—	141	—	333	693	—	431
15	—	498	820	714	509	—	168	303	183	88	—	250	1238	788	272
16	450	—	—	457	558	90	—	—	81	117	—	—	—	—	—
17	552	530	633	733	—	50	114	135	123	—	1275	931	1145	1088	—
Mean ± S. E.	560±43	584±38	652±30	645±33	663±43	91±31	115±18	106±17	116±13	119±15	730±138	761±98	735±80	705±48	462±68

症 例	燐 脂 質 (mg/dl)					血清コレステロール (mg/dl)				
	投与前	1日	3日	7日	14日	投与前	1日	3日	7日	14日
1	231	168	219	231	—	225	186	197	227	—
2	—	164	182	187	192	142	124	145	134	128
3	—	207	272	257	228	226	183	199	212	224
4	135	(231)	246	256	—	113	(109)	159	190	—
5	139	176	171	132	184	126	137	135	138	165
6	230	240	263	292	234	170	172	202	215	206
7	—	—	—	—	—	130	—	154	—	—
8	200	312	260	251	267	207	229	226	214	224
9	—	159	188	284	215	—	110	128	168	187
10	—	182	240	—	—	—	184	202	256	—
11	—	199	202	220	195	168	153	169	189	164
12	—	—	—	—	—	147	—	—	—	166
13	234	—	—	(425)	—	165	—	—	(241)	—
14	—	176	217	—	190	—	111	148	—	203
15	—	157	238	214	165	104	115	144	176	152
16	136	—	—	181	174	111	—	—	—	131
17	153	181	248	255	—	144	153	192	221	222
Mean ± S. E.	182±16	193±13	227±9	245±19	204±10	156±11	155±11	171±8	195±11	181±10

*症例4, 第1日目の測定値は, 投与終了直後のもの
 **症例13, 第7日目の測定値は, 投与終了5時間後のもの

査成績を表2,3に示す。

1) 赤血球数,白血球数,ヘマトクリット値,血清間接ビリルビン値はいずれも変化なく,溶血などは認められなかった.なお,白血球数の増加は手術の影響と考えてよい程度の範囲内であった.

2) 血小板数は,日内変動が認められることが少ないが,その著しい増加や,凝固時間,出血時間にも異常を認めなかった.

3) 肝機能検査として,胃切除術後の症例6において,GOT 43→51→46,GPT 21→63→45と,投与期間中に軽度の変動を認めたが,投与中止後はいずれも正常値に復し,投与前GOT,GPT上昇例も原疾患の治療とともに正常値に復した.また,アルカリフォスファターゼ値やチモール混濁試験,硫酸亜鉛混濁試験およびLDHについても異常を認めなかった.

4) 血清総脂質は,投与前560±43mg/dl(平均±標準誤差)であった.それに対して,投与中止直後は695±59mg/dlと漸次増加し,投与中止後1週間目には663±43mg/dlとなお,投与前値より高値にとどまった.しかし,この変動は有意の差とはいえない.

また,脂肪乳剤の主成分であるトリグリセライドは

投与前91±31mg/dlであったが,投与中止時には116±13mg/dlであり,血清コレステロール値も,投与前156±11mg/dlであったが,投与中止直後は195±11mg/dlとなっており,いずれもやゝ上昇傾向をみたが,これらもまた有意の差とはいえない.(表3,図1)

一方,遊離脂肪酸は,投与前730±138μEq/lであったが,その後次第に低下し,投与中止直後には705±48μEq/lとなり,その1週間後には462±68μEq/lとなっていた.これも有意の差は認められなかった.

Intralipos™ 500ml 投与直後採血した症例4では,トリグリセライド434mg/dl,遊離脂肪酸4,200μEq/lを示し,投与5時間後採血した症例13でも,それぞれ469mg/dl,1,013μEq/lと上昇していた.しかし,Intralipos™ 500ml 連日投与しても,翌朝空腹時の値でみると,遊離脂肪酸は250~1,335μEq/lであり,上昇しているものも多かったが,トリグリセライドは29~303mg/dlであり,投与中止後1週目になお高値を示したものは,胆石症の1例(症例8)のみであった.

5) 他方,リン脂質は,脂肪乳剤投与前の182±16

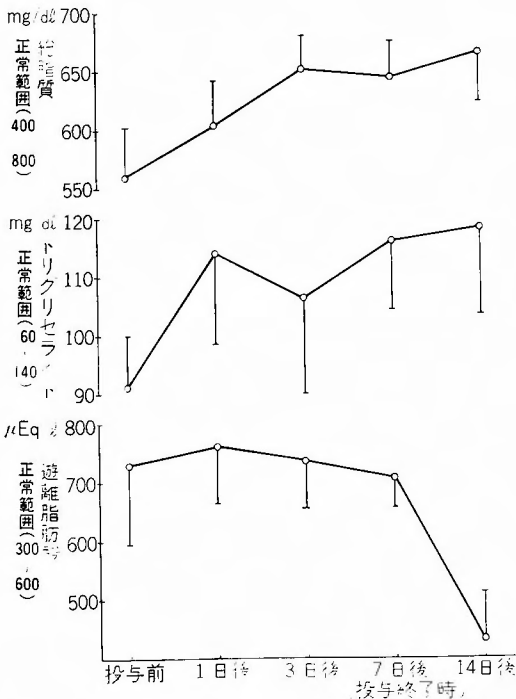


図1 Intralipos™ 静脈内投与の血清脂質に及ぼす影響—(1)

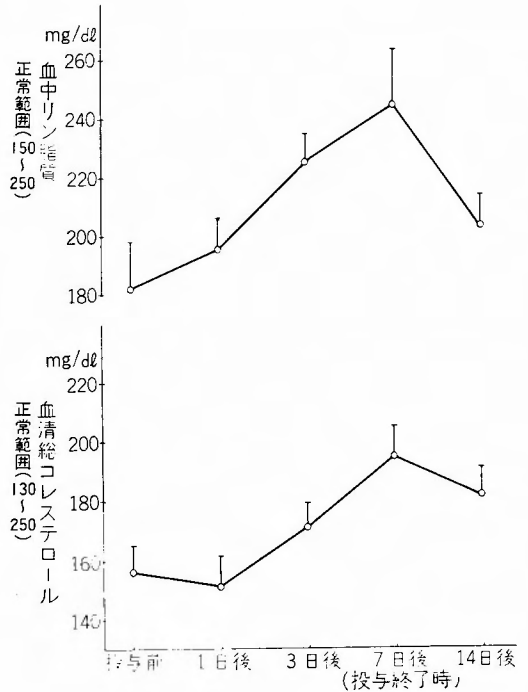


図2 Intralipos™ 静脈内投与の血清脂質に及ぼす影響—(2)

mg/dl から、殆どどの例において漸次増加し、投与中止直後には 245 ± 19 mg/dl となっていた。しかし投与中止 1 週間後に再び 204 ± 10 mg/dl と投与前近くまで急激に減少していることから、この変化は明らかに脂肪乳剤投与による影響といえよう。しかし、その変動範囲は最高値で 312 mg/dl であり、正常範囲内にとどまっていた (図 2)。

6) 遊離脂肪酸の増加と心筋機能との関係が考えられることから、CPK と LDH を測定した。CPK では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の各 1 例において投与前値が 199, 187 mU/dl と上昇していたが、これは手術後 2 日目と 3 日目の値であり、いずれも術後 5 日目までに、正常範囲内となった。これらの症例を含め、Introlipos™ 投与により CPK が増加した症例は認められなかった。LDH は、全期間を通じて、異常値を認めたものはなかった。

7) 投与期間中の純投与熱量は、10%脂肪乳剤 500 ml が有する 550 Cal に加えて、10%電解質糖液 1,500 ml を併用したので、1 日 1,150 Cal 2,000 ml となった。したがって、血清総蛋白、アルブミン値が異常低値になったものではなく、症例 13, 14 では著しい改善をみた。

8) 腎機能検査として、測定した血清電解質 (Na, K, Ca, Cl) 濃度は殆んど不変であり、血清 BUN 値については大半は改善を示し、投与後異常値は全くみられなかった。血清クレアチニン値も殆んど変化をみなかった。

9) 投与前高血糖を示した 5 症例のうち、手術侵襲や腹膜炎によるもの (症例 5, 12, 17) は、すべて正常値に復し、膵炎 (症例 10) と糖尿病 (症例 15) でも血糖コントロールは不要であった。

副 作 用

1) 脂肪乳剤投与中および直後の自・他覚症状として、発熱、悪寒戦慄、顔面紅潮、尋麻疹などのアレルギー症状や悪心、嘔吐、胸内苦悶、胸痛、背痛といったコロイド・ショック症状を呈したものはまったくなかった。

2) 冷蔵庫保存中の脂肪乳剤を直接投与した際によくみられるといわれる血管痛や静脈炎も、室温に 30 分間放置した後使用すればまったく認められなかった。

3) また、綿実油製剤に認められたとされる脂肪乳剤連日投与による後期反応、すなわち、貧血、肝機能障害、出血傾向等も、7 日間連日投与後の 7 日目の観察でみる限り、全く認められなかった。

考 按

冒頭にも述べたように、脂肪の静脈内投与を可能にするには、精製されたゴマ油か大豆油の如き植物油 (トリグリセライド) を天然のリン脂質によって乳化態とすればよい。ところが従来、輸入卵黄リン脂質 (レシチン 70%, ケファリン 30%) の純度は 96~99% であったが、本邦の油脂化学の技術進歩により、国産で純度 99% といった安定したものが得られるようになり、また大豆油にしても、従来純度 99% であったものを 99.9% にまであげることが可能となり、大豆乳化剤の純国産化にもめどがたつようになった。

ところで現在でもなお、脂肪乳剤が自濁していることに対して、「輸液を静脈内に投与するには、それが透明でなければならない」と信ずる臨床家には、乳剤そのものの安定性はもちろん、脂肪の投与が高脂血症や脂肪栓塞、脂肪肝、アテローム動脈硬化症といった立場からみて、悪影響を及ぼしはしないかと懸念するあまり、それを臨床的に使用することに大きな不安を抱く医師もいまだ多いようにみうけられる。

そこでまず、健常人における phase I 試験ではなく、Intralipos™ を臨床的に使用した際の自・他覚的所見とその際になし得る簡単な検査を行った。

その結果、前述の如く、10%脂肪乳剤 500 ml を末梢静脈から 2~3 時間を要して静脈内に点滴注入する限り、アレルギー症状はもちろんのこと、コロイド・ショックもまったく認められなかった。

しかし、50g という比較的大量のトリグリセライドを 2~3 時間で静脈内に投与していることに変わりはなく、血中トリグリセライドは計算上 1,700 mg/dl に達することになるであろう。そこで、それが血中から消失する速度 (K_2 値) が問題となる。この血中消失速度は今回測定していないが、本邦人では術後 7 日間は平均 4~10%/分 の速度で血中から消失すると考えてよい²⁾。10% Intralipos™ 500 ml を 3 時間かけて投与した場合、トリグリセライドが 434 mg/dl になっているが、24 時間後では 29~303 mg/dl と正常化しており、1 日 500 ml 1 瓶なら何等その投与に不安はない。ただし、甲状腺機能低下症や肝硬変症などトリグリセライド代謝異常を伴うような疾患に罹患しているものにおいては K_2 値が低いので注意を要する。

脂肪乳剤の体内代謝については、綿実油や大豆油乳剤について、イスララットを用いて研究され、脂肪乳剤投与後、血中からトリグリセライドと遊離脂肪酸が

時間の経過とともに減少し、リン脂質が増加してくるとされている。しかし24時間後は、トリグリセライドや遊離脂肪酸は完全に消失し、わずかにリン脂質が数%肝に残存しているにすぎない。これをガスクロマトグラフィーによる脂肪酸分析により更に追究してみると、投与されたリノール酸がアラキドン酸（必須脂肪酸）に代謝され、それがリン脂質の構成単位として体の各部分に分配されていることが明らかにされている³⁾。今回の IntraliposTM でも、7日間の投与でも、投与前 182±16mg/dl であったリン脂質濃度が、投与後は 245±19mg/dl と増加し、投与中止後1週間目で 204±10mg/dl と急激に減少し、元の値に近くなるということが認められた。このことは、先のラットの実験成績と合わせて、輸注された脂肪は必須脂肪酸を主成分とするリン脂質として、ごく一部を保持し、体内各臓器に分配するとともに、残りの大部分は熱源として利用していることを示している。

すなわち、脂肪乳剤投与前の遊離脂肪酸値は、殆どどの症例が術直後の採血であり、体内貯蔵脂肪から誘導されて高値を示していたが、脂肪乳剤投与にもかかわらず少しづつ減少傾向にあり、投与中止後1週間目には経口的に十分食餌摂取が可能となり、正常値に復している。同様にトリグリセライドにおいても、投与前値は術直後の採血であり、甲状腺機能亢進状態にあり、トリグリセライドはやゝ低値であったが、術後経過とともに上昇し、脂肪乳剤中止後1週間目では十分な経口摂取もできており、正常範囲にとどまっている。

また、コレステロール値も、外科疾患では、術前の栄養状態を反映し、低値であることが少なくない。これに術後脂肪乳剤を含めて積極的な熱量補給を行なうことにより、わずかではあるが上昇傾向をみるようになる。なお、Intrafat[®] や Intralipid[®] 中には 310~340mg/500ml 程度コレステロールが含まれていることや Intralipid[®] 静注後に胆汁中へのコレステロール結晶の出現が観察されており、その代謝については注目する必要がある。

以上、IntraliposTM 投与後の血清脂質代謝について検討し、リン脂質の構成単位としてそれが与えると共に、また他の大部分のものが熱源としてよく利用されているように思われる。

脂肪乳剤静注時の最も大なる怖れは、脂肪粒子の直径と凝集の可能性であろう。そこでわれわれは、脂肪乳剤の粒子を無傷で立体的に観察する方法として、走査電子顕微鏡による観察手段を考察し⁴⁾、それにより 10% IntraliposTM ではその中に含まれる脂肪球は最も大きなものでも直径 2~3 μ で、従来頻用されてきた 10% Intralipid[®] や Intrafat[®] と同じ程度の大きさのものであることを確認した。

結 語

純国産の静注用脂肪乳剤 IntraliposTM を外科手術前後の 17 例に臨床応用し、以下の成績を得た。

- 1) 脂肪乳剤投与後にみられるといわれるアレルギー症状、コロイド・ショック症状、血管痛、および静脈炎はまったく認めなかった。
- 2) 貧血、肝機能障害、凝固異常などは、投与中止 1 週間後ではまったく認められなかった。
- 3) 血中脂質の変動は、総脂質、トリグリセライド、コレステロール、遊離脂肪酸について検討したが、何れにおいても、有意の変動を認めなかった。血中リン脂質のみが、投与期間中に僅かではあるが、漸増傾向を示した。投与中止後は急速に投与前値に復帰した。しかし、これも正常範囲内の変動にとどまっていた。
- 4) 以上の成績から、IntraliposTM は、従来から頻用されてきた Intralipid[®] と同様に、安全に臨床的に応用できるものといえよう。

文 献

- 1) 日笠頼則, ほか: 脂肪乳剤の静脈内投与の研究. 日外会誌 52: 298, 1951.
- 2) 谷村 弘, 日笠頼則: 術後代謝からみた輸液. 臨床外科 32: 157-165, 1977.
- 3) 日笠頼則, 谷村 弘, 里村紀作: 静脈内に投与された脂肪の代謝. 総合臨床 25: 1257-1267, 1978.
- 4) Tanimura H, et al: Scanning electron microscopic study of intravenous fat emulsions. Arch Jap Chir 48: 439-449, 1979.
- 5) 日笠頼則, 谷村 弘: 外科領域における栄養管理法の進歩. 外科治療, 39 (増): 505-511, 1978.
- 6) 谷村 弘: 完全静脈栄養と軟質バッグによる人工腸管. 外科治療 48: 1-2, 1979.