

新しい静注用大豆油乳剤 Venolipid 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，小林 展章，向原 純雄，加藤 仁司
三木毅一郎，丸山 啓介，関谷 司，佐藤 友信
高橋 裕，斎藤 徹

三菱京都病院外科
大隅喜代志，橋本 欣也

武田病院外科
井 上 一 正

シミズ病院外科
村 山 保 雄

日本バプテスト病院外科
松 田 香 苗

〔原稿受付：昭和55年11月10日〕

Clinical Application of a New Intravenous Fat Emulsion, "Venolipid"

HIROSHI TANIMURA, YORINORI HIKASA, NOBUAKI KOBAYASHI, SUMIO MUKAIHARA,
HITOSHI KATO, KIICHIRO MIKI, KEISUKE MARUYAMA, TSUKASA SEKIYA,
TOMONOBU SATO, HIROSHI TAKAHASHI and TOHRU SAITO
Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

KIYOSHI OHSUMI and KINYA HASHIMOTO
Mitsubishi Kyoto Hospital

KAZUMASA INOUE
Takeda Hospital

YASUO MURAYAMA
Shimizu Hospital

KANAE MATSUDA
The Japan Baptist Hospital

Key words: Fat emulsion, Serum lipids, Venolipid.

索引語：脂肪乳剤，血清脂質，ベノリピッド。

Present address: Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

An intravenous fat emulsion "Venolipid" composed of soy bean phospholipid as a surfactant and newly produced in Japan, was applied clinically in 20 patients mainly with GI and biliary tract disorders in the surgical field. 500 ml of 10% Venolipid was given intravenously daily for consecutive 5 to 8 days. In 19 cases of them, the fat emulsion was given postoperatively.

Effects of Venolipid on serum various lipids were analyzed with clinical observations of the concomitant side effect, and the following results were obtained.

- 1) Serum average levels of total lipid, triglycerides, phospholipids, total cholesterol and free fatty acids increased from 397 to 697, 78.2 to 215.3, 153.7 to 229.2, 116.7 to 200.4 mg/dl and 0.44 to 0.82 mEq/L respectively on the following day of the last administration. However, one week later, each of them returned within normal limits; 511, 97.9, 177.3, 155.8 mg/dl and 0.48 mEq/L, respectively.
- 2) Neither anemia, disturbance of liver functions, nor coagulative disorder was noted during the observation. Serious side effects such as colloid shock, which had been observed by the infusion of an experimental fat emulsion, were not observed at all. It might be concluded that Venolipid can be given clinically as safely as currently used fat preparations emulsified by egg yolk-lecithin.

は じ め に

静脈注射用脂肪乳剤の原料油脂としては、モノ不飽和脂肪酸 (オレイン酸 $C_{18:1}$), 多不飽和脂肪酸 (それもリノール酸 $C_{18:2}$, リノレン酸 $C_{18:3}$) をその主成分とし、飽和酸はできるだけ少ない油脂であることが必要であることを著者等はいち早く提唱し²⁾, 臨床応用可能な脂肪乳剤 Fatgen-D を創製した³⁾. その後数年を出でずして Intralipid の誕生をみ、現在に至っている⁵⁾. その静注用脂肪乳剤は不飽和脂肪酸を多量に含む植物油、乳化剤および等張化剤で構成されている。それに使用される植物油としては、ゴマ油、大豆油、最近ではサフラワー油などを含有する製剤も開発されつつある⁷⁾. 乳化剤としては、卵黄リン脂質や大豆リン脂質など天然リン脂質が用いられ、また、等張化剤としてはグリセロールやキシリトールなどの糖アルコールが添加されている¹²⁾. 現在、本邦で市販されている脂肪乳剤は、著者らが開発した Fatgen-D を除き、いずれも大豆油、卵黄リン脂質、グリセロールが用いられている¹¹⁾. 最近、著者らが Fatgen-D に使用したと同様の考えから、乳化剤として大豆油レシチンを用いた、10 w/v% の大豆油、1.2 w/v% の大豆リン脂質、2.5 w/v% のグリセロールからなる新しい脂肪乳剤 Venolipid が開発され⁸⁾, 健康男子志願者を対象とした臨床第1相試験

を実施した¹⁵⁾ のに引続き、臨床応用を目的として各種外科疾患の症例に試用し、自・他覚症状の観察、一般血液検査および血清生化学検査、とくに血清脂質値を測定し、Venolipid の影響を検討した。

対 象 と 方 法

昭和55年6月より9月まで、最近4カ月間に、京都大学第二外科および関連施設に入院した外科疾患症例20例 (男17例, 女3例) を対象とした。これら対象症例は、表1に示すごとく、年齢34~78歳 (平均56.1歳) で、大腿頸部骨折の1例を除き、全て消化器疾患患者であり (胃疾患10例, 十二指腸疾患4例, 結腸疾患2例, 胆道疾患2例, 肺炎1例), 外科疾患症例である。手術症例19例では術後に Venolipid を投与した。

10% Venolipid 500 ml 1バイアルを他剤と混ぜることなく、18例においては単独で末梢静脈より2~3時間かけて点滴静注した。2例においては one pack 方式¹⁷⁾にて中心静脈内に投与した。体重は 39 kg~72 kg (平均 51.5 kg) であり、したがって、1日脂肪投与量は 0.7~1.28 g/kg で、投与期間は連日5~8日間 (平均 5.7日) であった。ヘパリンや蛋白同化ホルモンの併用は行わなかった。およそ 1 g/kg の Venolipid 投与に際し、投与前、最終投与日の翌日、およびその7日後に、下記の27項目の臨床検査を実施すると共に、投

表1 Venolipid 投与症例一覧

No.	症 例	性	年齢 (歳)	体重 (kg)	疾 患 名	手 術 術 式	Venolipid		投 与 開始日 (術後)
							投与量	日数	
1	K. T.	♀	70	40.5	噴門ポリープ	胃切開術	500	5	1日
2	M. N.	♂	56	40.0	胃潰瘍	胃切除術 (B I)	500	5	1
3	N. I.	♂	54	44.0	胃潰瘍	胃切除術 (B II)	500	5	1
4	Y. T.	♀	75	45.0	胃潰瘍	胃切除術 (B I), 胆摘	500	5	10
5	K. O.	♂	58	51.0	胃潰瘍	胃切除術 (B II)	500	5	1
6	M. R.	♂	66	52.5	胃潰瘍	胃切除術 (B II)	500*	5	1
7	H. M.	♀	53	50.0	胃潰瘍, 十二指腸瘻	胃切除術 (B II)	500	6	50
8	H. I.	♂	34	63.5	胃潰瘍	胃切除術 (B II)	500	5	1
9	S. M.	♂	57	58.0	胃癌	胃亜全摘術 (B II)	500	8	12
10	Y. K.	♂	71	39.0	胃癌, 逆流性食道炎	(胃切除術)	500	7	(8ヶ月)
11	M. W.	♂	35	53.0	十二指腸潰瘍 (幽門狭窄)	胃切除術 (B II)	500	6	3
12	T. O.	♂	53	54.5	十二指腸潰瘍 (幽門狭窄)	胃切除術 (B II)	500	5	3
13	M. T.	♂	49	52.0	十二指腸憩室	憩室切除術	500	5	1
14	H. B.	♂	35	67.0	十二指腸潰瘍穿孔, 汎発性腹膜炎	胃切除術	500	7	7
15	O. I.	♂	53	55.0	後腹膜膿瘍 (S 状結腸穿孔)	後腹膜ドレナージ	500*	5	1
16	I. T.	♂	55	45.0	人工肛門 (S 状結腸破裂時造設)	人工肛門閉鎖術	500	6	2
17	I. H.	♂	55	72.0	胆石症	胆嚢摘出術	500	6	1
18	K. S.	♂	78	55.0	急性有石胆嚢炎, 汎発性腹膜炎	胆嚢摘出術, 総胆管切開術	500	6	10
19	T. N.	♂	38	42.5	急性壊死性膵炎, 汎発性腹膜炎	膵周囲ドレナージ術	500	6	7
20	S. O.	♂	77	50.0	左大腿骨頸部骨折	観血的整復術	500	5	12

* 中心静脈内投与

与日毎に投与中および投与直後に顔面紅潮, 悪心, 嘔吐, 胸内苦悶, 胸・背痛, じんま疹, 発熱, 血管痛, 静脈炎などの自・他覚症状の詳細な観察を実施した。

1) 溶血反応, 凝固異常の有無を検索するため, 一般検血 (赤血球数, 白血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 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追跡した。

2) 肝機能検査としては, 血清総ビリルビン, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼなどの値を測定し, 栄養状態を知る意味で, 血清総蛋白, アルブミン値および血糖などの諸値をも測定した。

3) 血清脂質 5 項目の検査については, 各病院毎の測定値のバラツキを防止するため, 同一施設において一括測定を実施した。すなわち, 血清総コレステロール, トリグリセライド, リン脂質はオリンパス ACA-6000 自動分析器を用いて酵素法で測定した。総脂質は Sulfophosphovanillin 法, 遊離脂肪酸は TAC 法を用いるアボット VP 自動分析器にて測定した。

4) さらに腎機能検査として, 血清電解質 (Na, K,

Ca, Cl, Pi) および BUN 値, 血清クレアチニン値を測定した。

成 績

10% Venolipid 500 ml, 5~8 日間投与した際の投与前, 投与終了翌日および投与終了 7 日後の臨床検査値を表 2~5 に一括して示す。

1) 一般血液検査 (表 2)

赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値および血小板数はいずれも著変なかった。白血球数は, 手術直後から Venolipid の投与を開始したものが 9 例含まれていたため, 投与前値は高値を示すものが多かったが, 投与後, 手術の影響がとれた時点では正常値に復した。ただし, 症例 7 と症例 19 で, 20,800, 17,200 と高値を持続したのは腹腔内膿瘍によるものと考えられた。

出血時間, 凝固時間, プロトロンビン時間を検討し得た 8 例では, Venolipid 投与による影響を認めなかった。

2) 肝機能検査 (表 3)

表2 臨床検査成績 (I) ——一般血液検査と凝固系検査

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)			WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)			Hb (g/dl)			Ht (%)			血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)			出血時間 (min)			凝固時間 (min)			プロトロンビン (sec)		
	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日
1	461	402	447	111	48	57	13.9	12.1	13.2	42	37	42	28.0	28.0	38.0	1.5	2.0		6.0	5.0		14.1	12.7	
2	447	442	441	155	56	65	9.3	9.4	9.2	31	32	32	27.0	42.0	44.0	1.5	2.0	2.0	8.5	5.0	6.0	12.6	12.2	13.0
3	412	390	380	130	52	50	13.6	12.7	12.4	41	38	38	22.0	26.0	37.0	3.5	2.0	3.0	8.5	8.5	7.5	12.9	12.5	13.0
4	329	322	356	59	63	46	10.5	10.4	11.1	30	30	33												
5	386	460	413	165	73	68	13.4	15.3	13.7	39	45	41	27.0	35.0	33.0	1.0	1.0	1.0	8.5	10.0	9.5	14.0	13.0	13.4
6	367	367	375	151	35	52	11.9	11.8	11.8	36	35	36	37.0	25.0	51.0	1.0	1.5	1.0	7.0	9.5	7.0	13.6	17.6	12.5
7	281		453*	125		208	9.1		14.9*	28		40*	38.4											
8	399	361	379	87	44	34	12.2	10.9	11.4	36	32	34	17.0	10.0	40.0	2.0	1.5	1.0	10.0	10.5	6.5	15.7	12.2	12.3
9	410	424	411	112	108	80	12.9	13.2	12.4	37	39	37	24.0	26.0	28.0	2.5	2.0	3.0	8.5	9.5	9.0	15.2	14.0	16.4
10	241	427*	393	48	47	59	9.2	15.2*	14.0	27	44*	42	13.2	11.9	16.9	2.0			8.5					
11	563	378	404	81	61	45	17.0	11.7	12.6	51	35	38	23.1	23.2	23.4	2.5			6.5			13.8		
12	353	359	339	141	64	57	11.5	10.6	9.8	34	32	30	11.6	23.6	23.2							16.2	13.6	10.9
13	381	386	356	174	52	48	12.5	12.7	11.7	38	31	35	22.0	26.0	31.0	4.5	2.0	2.0	8.5	8.5	9.5	13.7	14.2	
14	404	388	385	123	107	78	12.8	12.0	12.3	38	35	36	30.6	36.7	28.6	2.0			9.0					
15	423	425	375	146	104	86	13.1	13.5	11.9	40	41	36	36.0	44.0	31.0	2.5	2.5	3.5	8.0	7.5	7.0	15.1	13.7	11.0
16	339	310	355	58	65	44	10.4	9.4	11.0	32	29	34	18.6	21.1	22.3							12.8	11.8	12.8
17	491	468	446	39	62	50	15.0	14.6	13.9	45	44	42	22.6	25.5								13.0	12.2	12.4
18	382	379	380	58	47	48	12.3	12.0	11.9	36	35	35	26.3	28.4	27.6	1.5			7.0					
19	373	378	339	138	138	172	12.0	11.9	10.5	35	34	31	32.0	29.7	26.4	3.0			8.5					
20	300	323	320	74	54	59	10.1	10.8	10.6	31	33	33												
Mean	387.1	388.9	387.3	108.8	67.4	70.3	12.1	12.1	12.0	36.3	35.8	36.3	25.4	27.2	31.3	2.3	1.8	2.1	8.2	8.3	7.4	14.0	13.4	12.8
S.D.	73.0	44.6	38.7	42.4	27.2	43.4	2.0	1.7	1.5	5.9	4.8	3.7	7.6	8.9	8.9	1.0	0.4	1.0	0.9	1.9	1.6	1.2	1.6	1.4

* 輸血

表3 臨床検査成績(Ⅱ) ——肝機能検査と血糖値

No.	TP (g/dl)			Alb (g/dl)			GOT (U)			GPT (U)			ALP (U)			T. Bili (mg/dl)			血糖 (mg/dl)		
	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日
1	7.0	6.8	6.8	3.7	3.4	3.5	21	19	11	24	20	14	9.5	6.4	8.4	0.6	0.7	0.4	192	101	88
2	6.6	6.6	6.6	3.1	3.1	3.9	13	15	14	13	15	10	5.0	5.7	5.1	0.6	0.8	0.5	140	76	71
3	6.5	6.8	6.6	4.2	3.8		14	16		18	24	22	5.3	8.2	16.0	0.5	0.6	0.5	124	86	80
4	5.2	5.2	6.6	2.7	2.7	3.8	21	23	16	10	16	10	6.1	6.3	5.4	0.3	0.2	0.2			
5	5.8	6.4	6.4	3.7	3.6	4.2	65	55	27	25	31	19	4.2	10.5	6.5	0.8	3.2	0.9	162	104	105
6	5.6	6.0	6.4	2.9	3.2	3.7	22	45	53	20	24	24	6.1	10.9	8.7	0.4	0.4	0.4	173	95	101
7							40		17	52		25	31.3		18.8						
8	5.6	6.4	6.0	4.1	4.3	4.1	15	28	152(20)	15	26	304(21)	4.0	5.8	6.4	0.7	0.9	0.6	116	84	82
9	7.4	7.8	7.8	3.6	3.6	4.2	25	176	41	22	200	69	9.6	10.1	9.9	0.5	0.5	0.6	89	93	73
10	5.6	6.6	5.4	3.3	3.2	3.2	25	35	32	12	20	30	4.8	4.1	3.9	0.7	0.5	0.9	75	67	78
11	8.0	6.8	7.0	4.8	3.9	4.2	17	46	29	14	30	21	6.6	6.5	5.9	0.6	0.6	0.4	100	70	69
12	7.0	6.0	6.4	3.9	3.2	2.6	31	12	202(17)	22	11	187(16)	2.6	5.5	5.1	0.5	0.3	0.3	100	110	125*
13	6.6	7.6	7.4	3.9	4.1	4.4	17	14	11	18	24	15	3.9	8.0	5.0	0.5	0.9	0.5	132	97	84
14	6.4	6.8	7.0	3.6	4.0	3.8	32	35	35	33	33	35	11.6	6.9	8.2	0.5	0.6	0.5	145	99	113
15	5.4	5.8	5.8	2.1	2.1	2.4	20	22	40	20	34	54	10.0	10.0	11.7	0.5	0.8	1.0	146	94	111
16	6.4			3.9			23	167	23	13	52	15	5.6	15.7	5.9	0.6	0.4	0.4	98	119	96
17	6.2	6.4	6.6	4.0	3.6	4.1	19	31	21	17	29	28	5.4	4.8	5.4	0.9	0.4	0.6	111	96	100
18	7.0	7.2	6.8	3.8	3.8	3.6	38	38	27	36	36	30	19.4	18.0	13.4	1.0	0.8	0.6	90	87	75
19	6.6	7.4	7.2	2.7	3.2	3.2	27	64	60	14	42	28	5.3	9.4	9.1	0.6	0.7	0.7	135	119	119
20	4.9	5.5	5.6	2.6	3.2	3.1	21	27	24	9	10	11	4.3	6.0	6.4	1.0	1.0	0.5			
Mean	6.3	6.6	6.6	3.5	3.4	3.6	25.3	45.7	43.9	20.3	35.6	47.5	8.0	8.4	8.3	0.6	0.8	0.6	125.2	93.9	92.4
S.D.	0.8	0.7	0.6	0.7	0.5	0.6	11.9	46.6	49.4	10.2	41.2	71.8	6.6	3.6	4.0	0.2	0.6	0.2	32.3	14.9	17.8

() : その後の測定値

* 糖液投与中

表4 臨床検査成績(Ⅲ) —電解質と腎機能検査

No.	Na (mEq/l)			K (mEq/l)			Cl (mEq/l)			Ca (mEq/l)			Pi (mg/dl)			BUN (mg/dl)			クレアチニン (mg/dl)		
	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日	前	後 1日	後 7日
1	135	141	142	4.0	4.1	4.3	90	109	101	4.1	4.4	4.2	2.5	4.2	4.2	9	8	12	0.8	0.5	0.7
2	135	139	138	4.7	4.2	4.8	96	98	102	4.4	4.1	4.5	2.4	4.7	4.0	12	14	15	0.8	0.9	1.0
3	142	142	144	4.4	4.4	4.4	106	106	105	4.4	4.4	4.1	3.3	3.7	2.9	23	21	20	1.4	1.2	1.0
4	136	136	140	3.4	4.1	4.1	97	107	106							15	12	14	0.9	1.3	1.2
5	136	137	140	4.8	3.2	3.4	96	89	96	4.4	4.3	4.4	2.6	2.6	3.2	11	19	11	1.0	1.1	0.8
6	134	138	143	4.6	3.9	4.0	99	102	103	4.2	4.1	4.5	3.0	3.1	3.2	10	9	10	0.9	0.9	0.8
7	131		138	4.9		4.2	100		102							8		9	0.9		0.8
8	140	139	142	3.1	3.5	4.2	99	103	102	4.3	4.5	4.7	2.3	3.3	3.7	9	11	15	1.1	1.1	0.7
9	138	142	142	4.7	4.1	4.2	97	101	99	5.4	4.6	5.0	2.0	2.4	5.0	12	14	16	1.1	1.2	1.1
10	137	141	141	4.0	3.5	3.7	100	99	97	4.1	5.7	4.2	3.1	4.0	3.8	13	11	12	1.3	0.8	0.6
11	138	140	139	4.8	4.8	5.2	102	107	99	5.1	4.7	5.2	4.4	3.9	4.2	15	12	19	1.1	1.4	1.1
12	143	140	141	3.8	4.4	4.2	103	100	101	4.9	4.6	4.7	3.3	4.0	3.3	14	12	15	0.6	0.8	0.5
13	140	142	145	3.6	3.8	4.6	100	100	102	4.4	4.4	4.7	2.5	3.6	3.9	14	17	11	1.0	0.9	1.0
14	137	141	145	4.4	4.2	3.9	101	101	102	4.7	4.3	4.3	2.6	4.1	3.5	13	12	14	0.6	1.1	0.9
15	142	139	135	2.9	3.2	3.9	106	100	103	3.6	3.8	3.6		3.6		22	11	14	1.5	1.0	0.7
16	138	137	140	4.7	4.2	4.3	97	98	99	4.9	4.9	5.2	4.4	4.0	4.7	11	10	13	1.1	1.3	1.1
17	143	137	142	4.9	4.7	4.9	101	101	107	4.9	4.9	4.9	3.5	3.5	4.1	11	8	10	0.7	0.6	0.7
18	135	137	140	4.5	4.1	4.2	101	100	106	4.8	4.0	4.0	2.7	3.8	3.2	16	18	14	1.2	0.9	1.0
19	147	135	135	3.7	4.3	4.3	100	98	98	4.6	3.9	3.6	4.1	4.7	4.0	10	6	6	0.6	0.8	1.0
20	145	142	141	4.3	4.2	4.3	101	96	97							24	16	19	0.6	1.1	1.2
Mean	138.6	139.2	140.6	4.2	4.0	4.3	99.6	100.8	101.3	4.5	4.4	4.5	3.0	3.7	3.8	13.6	12.7	13.4	1.0	1.0	0.9
S.D.	4.1	2.3	2.8	0.6	0.4	0.4	3.6	4.5	3.2	0.4	0.5	0.5	0.7	0.6	0.6	4.6	4.0	3.5	0.3	0.2	0.2

表5 臨床検査成績 (N) —血清脂質

No.	総脂質 (mg/dl)			トリグリセライド (mg/dl)			遊離脂肪酸 (mEq/l)			リン脂質 (mg/dl)			総コレステロール (mg/dl)		
	前	後1日	後7日	前	後1日	後7日	前	後1日	後7日	前	後1日	後7日	前	後1日	後7日
1	550	904	747	108	344	166	0.42	2.10	0.43	215	296	232	182	268	249
2	364	786	744	53	170	60	0.37	0.69	0.29	168	253	191	121	194	196
3	359	761	488	63	182	55	0.46	1.21	0.38	169	258	181	123	250	166
4	485	709	587	119	150	104	0.51	0.56	0.59	107	238	157	90	199	151
5	301	708	536	60	231	81	0.40	0.70	0.76	137	218	185	87	188	137
6	404	483		40	112		0.26	0.49		143	163		99	172	
7	445	940	520	150	364	170	0.40	0.43	0.62	158	239	180	83	194	102
8	339	486	358	40	125	70	0.21	0.71	0.59	142	193	165	113	135	124
9	413	571	639	91	150	107	0.53	0.59	0.62	155	203	225	130	187	213
10	460	821		62	207		0.55	0.89		187	284		107	252	
11	416	1150	464	61	325	46	0.68	0.32	0.37	172	258	153	121	250	146
12	632	489	430	103	71	79	0.50	0.51	0.58	162	193	166	176	171	154
13	213	586	536	34	182	96	0.35	1.52	0.46	127	235	193	74	192	169
14	388	585	609	64	223	91	0.49	0.64	0.50	152	222	179	123	236	199
15	197	355	334	69	114	61	0.34	0.41	0.29	109	107	162	96	118	118
16	433	1203	411	102	768	235	0.43	2.52	0.34	164	371	188	152	279	137
17	280	599	443	52	132	93	0.39	0.52	0.33	107	238	157	90	199	151
18	545	893		96	218		0.55	0.50		182	252		129	221	
19	300	451	485	141	166	93	0.44	0.57	0.47	156	188	157	111	140	99
20	417	453	356	56	72	58	0.56	0.43	0.61	162	175	143	154	163	138
Mean	397	697	511	78.2	215.3	97.9	0.44	0.82	0.48	153.7	229.2	177.3	116.7	200.4	155.8
S.D.	110	235	124	33.6	153.8	49.5	0.11	0.59	0.14	27.4	55.3	24.3	31.5	44.9	39.9

新しい静注用大豆油乳剤 Venolipid の臨床応用

血清総蛋白量については、著変なかったが、投与前 6.0 g/dl 以下の7症例においては、いずれも投与後に上昇を示し、平均 0.6 g/dl の増加をしめた。血清アルブミン量の著しい増加は、Venolipid 500 ml のみにては認め難かったが、アルブミン値 3.0 g/dl 以下の5例中3例に増加を認めた。

GOT および GPT については、症例9および症例16では投与終了翌日に、症例8および症例12では投与7日後に異常高値を示したが、いずれも原疾患によるものであり、本剤とは関係のないものであった。

アルカリフォスファターゼおよび総ビリルビンはそれぞれ症例16および症例5において一過性の上昇を認めたが、いずれも原疾患によるものであり、その他の症例においては全て著変はなかった。

血糖値は、術翌日より Venolipid 投与を開始した8例中7例が 124~192 mg/dl のいわゆる surgical diabetes であり、また汎発性腹膜炎の2症例(症例14と19)も高値(135, 145 mg/dl)を示したが、いずれも投与終了時にはすべて正常値に復した。

3) 電解質と腎機能検査(表4)

血清電解質のうち、Na, K, Cl, Ca はほとんど変わらず、Pi は投与前 3.0 ± 0.7 mg/dl (平均値 $\pm$ 標準偏差)より、投与終了翌日 3.7 ± 0.6 mg/dl、投与7日後 3.8 ± 0.6 mg/dl とやや上昇した。

BUN および血清クレアチニン値の変動は認められなかった。

4) 血清脂質の変動(表5)

血清総脂質は投与前 397 ± 110 mg/dl と全体としてかなり低値であったが、Venolipid 500 ml 5.7日投与により、 697 ± 235 mg/dl と正常上限より高値を示した($p < 0.001$)。しかし、投与中止により、その1週間後には 511 ± 124 mg/dl と正常範囲に復帰した。

トリグリセライドも、投与前には 78.2 ± 33.6 mg/dl であり、最高でも 150 mg/dl であった。Venolipid 投与後には 215.3 ± 153.8 mg/dl と有意に上昇し($p < 0.001$)、他の脂質に比較して最も変動幅が大きかった。とくに高値を示した症例1, 16, 17について、脂肪乳剤点滴静注終了後から採血までの時間は15~20時間以上経過していることを確認しているので、その際の血清混濁はこのトリグリセライドによるものと思われた。しかし、その1週間後には、 97.9 ± 49.5 mg/dl と、抗生物質を長期連用していた症例16を除いて、全て投与前値に復し、Venolipid 500 ml 連用におけるトリグリセライドの長期蓄積はないことが明らかにされた。

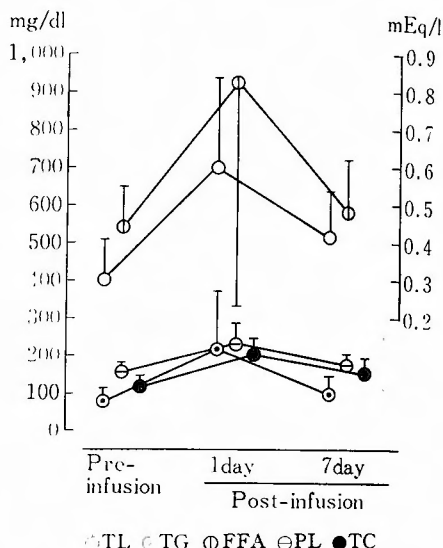


図1 Venolipid の血清脂質に及ぼす影響

しかし、遊離脂肪酸は投与前 0.44 ± 0.11 mEq/L から投与後 0.82 ± 0.59 mEq/L と上昇したが、1.2 mEq/L 以上を示した症例1, 3, 13, 16は、いずれも手術侵襲が軽く、すでに3分ないし5分の粥食を摂取していた。

リン脂質は投与前 153.7 ± 27.4 mg/dl と正常下限値にあったが、Venolipid 500 ml, 5.7日投与により 229.2 ± 55.3 mg/dl と正常上限値にまで上昇したが($p < 0.001$)、投与1週間後 177.3 ± 24.3 mg/dl になった。

また総コレステロール値の変動も投与前 116.7 ± 31.5 mg/dl、投与後一過性に 200.4 ± 44.9 mg/dl となったが、投与終了1週間後に 155.8 ± 39.9 mg/dl になった。

これら血清脂質5項目の変動を総括すると、図1のごとく、Venolipid 投与終了翌日にはいずれも高値を示したが、投与終了7日後には正常値に復し、よく代謝されていることが判明した。

副作用

脂肪乳剤投与中および直後の自・他覚的な異常は全く認められなかった。

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血管痛が症例7において、6回の投与中2回に併発したが、静脈炎は認められなかった。他の症例においては、室温放置後、投与するという原則が守られ、何ら血管痛、静脈炎は認められていない。

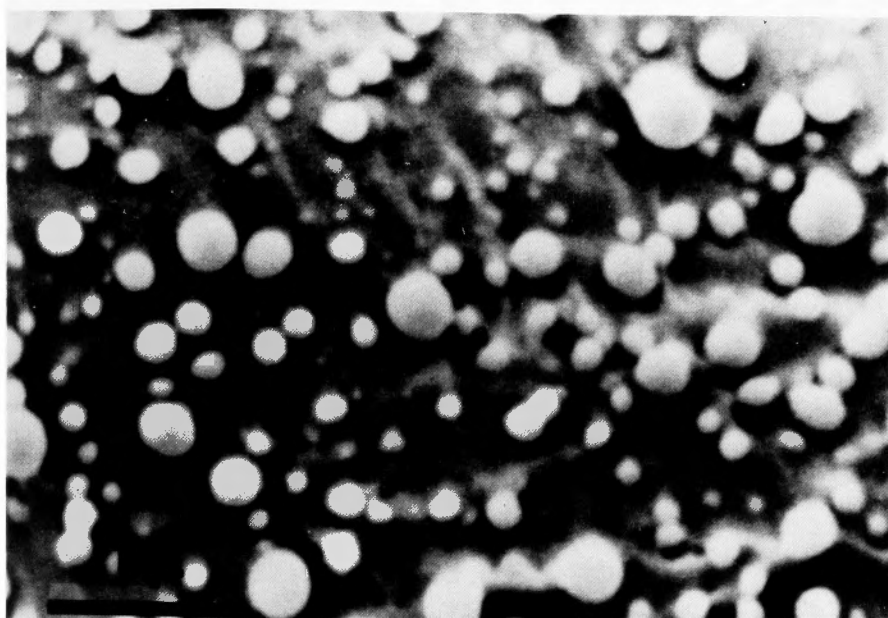


図2 Venolipid の走査電子顕微鏡像

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ごとき植物油（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¹³⁾。その乳化剤としては従来から卵黄レシチンが用いられてきたが、本邦の油脂化学の技術進歩により、その精製過程と価格の面から、かつて著者らが利用した大豆リン脂質が再び注目されることとなり、大豆リン脂質を用いた10%大豆油乳剤 Venolipid が誕生した⁸⁾。

脂肪乳剤静注時に最も怖れられていることは、脂肪粒子の直径とその凝集の可能性であろう。そこで著者らは、脂肪乳剤粒子を真の姿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案し¹⁴⁾、各種の脂肪乳剤粒子を観察した⁹⁾。10% Venolipid は、その乳化過程に工夫を凝らし、従来から繁用されてきた卵黄リン脂質製品と比較して、図2のごとく、粒子の最大直径とその粒状性において優るとも劣らない脂肪乳剤になっていることを確認した¹⁶⁾。

これによって脂肪塞栓の不安は否定し得るが、次に10%脂肪乳剤 500 ml、すなわち 50 g 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することは、血中トリグリセライドが一過性にしる計

算上 1,700 mg/dl にも達することになり、高脂血症が心配されるであろう。その際、脂肪粒子が血中から消失する速度 (K_2 値) が問題となる^{9,10)}。今回 K_2 値の測定は行っていないが、著者らが行った健常人における Venolipid 第1相試験においても¹⁵⁾、今回の外科疾患症例においても、投与終了時には血清トリグリセライド値の一過性の上昇を認めたが、7日間の追跡で、その蓄積は認められなかった。したがって、甲状腺機能低下症、胆石症における肥満、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際しては K_2 値が低いので、脂肪乳剤の投与には十二分に注意する必要があるとはいえ、そのような特殊な症例でない限り、1日 500 ml 1バイアルなら何らその投与に不安はない。すなわち、Venolipid の特徴は大豆リン脂質の使用にあるが、本試験期間中、血清リン脂質は平均 153 mg/dl→229 mg/dl→177 mg/dl と著しい変動は示さなかったことから裏付けられよう。

最近、必須脂肪酸を効率よく補給しようとして、大豆油よりリノール酸含量の多いサフラワー油を用いた脂肪乳剤 (10% Liposyn, Abbott 社) も臨床試験に供されているが⁷⁾、著者らは大豆油に8%含有されているリノレン酸が有する抗ケトン作用をも重要視しており、それが含有の少ないサフラワー油が必ずしも有利とは考えていない。

また、リノール酸は従来の製品と同様に大豆油から補給し、それに熱源として MCT を添加した脂肪乳剤、すなわち体脂肪の分解抑制と血清遊離脂肪酸の低下作用があり、かつその酸化が迅速に行われる MCT を等量添加したものが考案されているが¹⁾、著者らの脂肪乳剤開発時の経験からしても、MCT を門脈内に投与するならともかく、大循環系にこれら中鎖飽和脂肪酸を大量に投与することには、まだまだ解決されるべき問題があり、直ちに普及するとはいいい難い¹⁾。しかし、かくして静脈注射用脂肪乳剤が、Wretling の開発した卵黄レシチン、大豆油乳剤一辺倒からようやく脱脚しつつある時期に至ったことは事実であろう。その意味でも大豆リン脂質を乳化剤として用いている Venolipid は、その第一歩であり、少数例とはいえ本剤が自・他覚的にも全く副作用を認めず、血清脂質の変動からも安全に使用できることが判明したことは、今後、静脈注射用脂肪乳剤の改良、進歩に大いに示唆を与えてくれたものといえよう。

結 語

新しい大豆リン脂質を乳化剤とした10%大豆油乳剤 Venolipid を外科疾患20例に対して臨床応用し、27項目の臨床検査とくに血清脂質に対する影響を検討するとともに、副作用についても観察を行った。

1) 10% Venolipid 500 ml, 1日1バイアル、5~8日間、連日点滴静注した。血清脂質の変動は、総脂質が 397 mg/dl から 697 mg/dl に、トリグリセライドが 78.2 mg/dl から 215.3 mg/dl に、リン脂質が 153.7 mg/dl から 229.2 mg/dl、総コレステロールが 116.7 mg/dl から 200.4 mg/dl、遊離脂肪酸が 0.44 mEq/L から 0.82 mEq/L と一過性に上昇し、投与終了7日後には、それぞれ 511 mg/dl, 97.9 mg/dl, 177.3 mg/dl, 155.8 mg/dl および 0.48 mEq/L と正常範囲内に復帰した。

2) 貧血、肝機能障害、凝固異常などは、投与終了1週間後までは全く認められなかった。

3) 脂肪乳剤投与後にみられるといわれるアレルギー症状やコロイド・ショック症状などは自・他覚的症状の観察からは、一過性の血管痛の1例を除いて、静脈炎を含めて全く認められなかった。

以上の成績から、Venolipid は従来から繁用されて

きた卵黄リン脂質を乳化剤とした脂肪乳剤と同様に、安全に、臨床的に応用できるといえよう。

文 献

- 1) Eckart J, et al: Fat emulsions containing medium chain triglycerides in parenteral nutrition of intensive care patients. J Parent Enteral Nutr. 4(4): 360-366, 1980.
- 2) 日笠頼則: 脂質輸注. 第18回日本医学会総会誌, p. 1744-1748, 1971.
- 3) 日笠頼則: 脂肪の栄養学的意義, それに関連した病態生理学的諸問題. Med Postgrad 12: 27-39, 1974.
- 4) 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.
- 5) 日笠頼則: 脂肪乳剤に関する研究の跡を振り返って. JJPEN 2: 559-566, 1980.
- 6) Miki K, et al: Scanning electron microscopic study of intravenous fat emulsions. J Clin Electron Microscopy 12: 855-856, 1979.
- 7) Somani P, Leatham W, and Barlow A: Safflower oil emulsion: Single and multiple infusions with or without added heparin in normal human volunteers. J Parent Enteral Nutr. 4(3): 307-311, 1980.
- 8) 高見 徹ほか: 静脈注射用脂肪乳剤ベノリピッドのラットにおける急性および亜急性毒性試験. 薬理と治療, 6: 3567-3596, 1978.
- 9) 谷村 弘ほか: 静脈内脂肪負荷試験(I). 日外宝, 42: 257-269, 1973.
- 10) 谷村 弘ほか: 静脈内脂肪負荷試験(II). 日外宝, 42: 270-282, 1973.
- 11) 谷村 弘, 日笠頼則: 脂肪乳剤の輸注. 老年医学, 12: 825-832, 1974.
- 12) 谷村 弘, 日笠頼則: 非経口栄養剤, 新内科学大系. 7A. 治療総論Ⅲa, 中山書店 東京 1976.
- 13) 谷村 弘ほか: 国産脂肪乳剤 Intralipos の臨床応用. 日本外科室函, 48: 720-727, 1979.
- 14) Tanimura H, et al: Scanning electron microscopic study of intravenous fat emulsions. Arch Jap Chir 48: 439-449, 1979.
- 15) 谷村 弘, 日笠頼則: 静注用脂肪乳剤 Venolipid の臨床第1期試験. 現代の診療, 22: 1611-1614, 1980.
- 16) 谷村 弘, 三木毅一郎, 日笠頼則: 脂肪乳剤の形態学的観察. JJPEN 2: 579-584, 1980.
- 17) 谷村 弘, 日笠頼則: 栄養輸液製剤の組合せ方. 臨床と研究, 57: 3511-3517, 1980.