

論 文 要 旨

Syringe-dispensed omega-3 lipid injectable emulsions should be stored under airtight refrigeration: A proposal for the efficient supply of unapproved precious lipid resources

〔 シリンジ分注した $\omega 3$ 系脂肪乳剤は気密性を保持し冷所保存すべきである: 貴重な未承認脂肪乳剤を有効かつ安全に供給するために 〕

瀬戸口 誠

【序論及び目的】 新生児期から乳児期早期に大量腸管切除を要した短腸症候群患児や、先天的な腸管蠕動障害を有する患児は、生命維持に必要な水分・栄養分を自己の腸管から十分に吸収できない状態に陥る。このため、長期に完全静脈栄養 (TPN) に依存せざるを得ないが、致命的合併症となる胆汁うっ滞性肝障害 (静脈栄養関連肝障害 (PNALD)) のリスクに常にさらされる。

TPN 管理において脂肪の供給は必須であるが、日本国内で承認されている静脈栄養脂肪乳剤はダイズ油由来製品 (Intralipos[®]) のみである。ダイズ油由来脂肪乳剤は、ロイコトリエン、プロスタグランジンなどの炎症性エイコサノイドの供給源となる $\omega 6$ 系長鎖不飽和脂肪酸や胆汁排泄を阻害する植物ステロールを多く含むことから、長期投与により肝毒性をもたらす主要原因であると考えられている。一方、魚油由来脂肪乳剤 (Omegaven[®]) は $\omega 3$ 系脂肪酸を豊富に含むため抗炎症作用が期待され、植物ステロールを含まないことから、海外では PNALD 治療薬として用いられている。両者の利点を合わせた混合脂肪乳剤 (SMOFlipid[®]) の台頭後は、SMOFlipid[®] が標準静脈栄養脂肪乳剤と位置づけられている。

本邦において、前述のような患児らに Omegaven[®] や SMOFlipid[®] を適用するにはドクターズライセンシインポートの必要があり、非常に高価で貴重な医療資源となっている。そのため、体重の小さな小児では、1日量が少量に限定されるためシリンジ分注して供給するが、魚油を含んだ製剤は開封後に空気中の酸素によって容易に酸化される難点がある。また、酸化劣化した脂肪乳剤は肝臓、腎臓、肺などの臓器機能障害を引き起こすと報告されている。

今回、我々はシリンジ分注した脂肪乳剤の酸化劣化を最小限に抑え、安全に供給する方法を特定するため本研究を行った。

【材料及び方法】 3 種の脂肪乳剤 Omegaven[®]、SMOFlipid[®]、Intralipos[®] を無菌操作でそれぞれシリンジ分注し、①密閉して外気と遮断 (真空パック) したうえ、遮光袋に入れて保存、②真空パック処置のみを施しそのまま保存、③真空パックせず遮光袋に入れて保存、④何も保護を加えずシリンジのまま保存 の 4 条件で脂肪乳剤の酸化変化を経時的に検証した。保存温度は冷蔵室 (4°C)、室内 (26°C) の 2 条件を設定し、観察期間は 14 日間とした。

酸化状態の評価は、脂質酸化最終生成物であるマロンジアルデヒド (MDA) の濃度と pH の変化を指標とした。各脂肪乳剤の開封日を Day0 とし、その測定値をコントロールとした。冷蔵室・室内保存のサンプルともに Day3, 7, 14 に MDA・pH 測定を行った。各測定ポイント毎に 9 本のシリンジサンプルを準備し、その平均値を比較検討した。

【結果】 Omegaven[®] のコントロール MDA 濃度は $2.19 \pm 0.10 \mu\text{M}$ であった。冷蔵室保存においては、14 日間の MDA 濃度は真空パック処理を行うといずれの時点でもコントロールと有意差は生じなかった (条件① $2.18\text{-}2.64 \mu\text{M}$ ($P=0.69\text{-}1.0$); 条件② $2.16\text{-}2.71 \mu\text{M}$ ($P=0.58\text{-}1.0$))。室内保存でも同様に、コントロールと有意差はなかった (条件① range $2.62\text{-}3.29 \mu\text{M}$ ($P = 0.58\text{-}0.96$); 条件② range $2.77\text{-}3.18 \mu\text{M}$)

($P=0.65-0.91$)。一方、真空パック未処理の場合は、冷蔵室保存では14日間で最大+290.4%の増加を示し(条件③ 2.40-6.37 μM ; 条件④ 2.40-6.31 μM)、室内保存では最大+1563.2%の増加(条件③ 6.52-30.95 μM ; 条件④ 10.97-34.29 μM)を示した。

冷蔵室保存と室内保存との比較では、すべての包装条件において冷蔵室保存で酸化物質の増加は有意に抑制された(条件① $P=0.008$; 条件② $P=0.002$; 条件③ $P<0.001$; 条件④ $P<0.001$)。室温保存では、遮光によりMDA濃度の増加は有意に抑えられた。

SMOFlipid®のコントロールMDA濃度は $0.96 \pm 0.08 \mu\text{M}$ であった。全体の傾向はOmegaven®と類似性を示した。すなわち、冷蔵室保存においては、真空パック処理を行うといずれの時点でもコントロールと有意差はなく(条件① 1.11-1.32 μM ($P=0.060-0.11$); 条件② 1.10-1.29 μM ($P=0.084-0.76$))。室内保存でも同様に濃度増加が抑制された(条件① range 1.30-1.72 μM ($P=0.050-0.66$); 条件② range 1.48-1.87 μM ($P=0.011-0.28$))。一方、真空パック未処理の場合は、冷蔵室保存では14日間で最大+202.1%の増加を示し(条件③ 1.20-1.95 μM ; 条件④ 1.20-1.92 μM)、室内保存で最大+1339.6%の増加(条件③ 1.63-8.21 μM ; 条件④ 2.28-12.9 μM)を示した。

冷蔵室保存と室内保存との比較では、前者で酸化物質の増加が有意に抑制された(条件① $P=0.003$; 条件② $P<0.001$; 条件③ $P<0.001$; 条件④ $P<0.001$)。室温保存では、遮光によりMDA濃度の増加は有意に抑えられた。

Intralipos®のコントロールMDA濃度は $0.96 \pm 0.15 \mu\text{M}$ であった。魚油を含まない本剤は大きな劣化は認められなかった。

各サンプルにおける測定pH値は各々のMDA濃度増加を反映していた。

【考察】今回、MDAの濃度上昇が最も大きかったのは100%魚油製剤であるOmegaven®であった。Omegaven®・SMOFlipid®ともに、真空パックの有無でMDA濃度上昇抑制効果に有意な差がみられ、冷所保存では室温保存と比較しMDA濃度上昇が抑えられることが明らかとなった。このことから、シリンジ分注した $\omega 3$ 系脂肪乳剤は気密性を保持し冷所保存することが最も重要であると考えられた。魚油を含んだ脂肪乳剤の14日間保存後のpH低下幅は、真空パック・遮光処置を施し冷所保存した場合にOmegaven®で0.08、SMOFlipid®で0.11であったが、いずれも統計学的な有意差が検出された($P<0.05$)。しかし、これらのpHはIntralipos®の開封直後pH 7.21 ± 0.25 より高く、生体内のpH緩衝系を鑑みれば十分に緩衝許容可能な範囲であると評価でき、生体内に入っても安全性が担保できると考えられた。

遮光の有無は、室温保存される場合にMDA濃度に有意な差を生じさせることが明らかとなった。冷蔵庫内保存では扉の開閉時を除いて脂肪乳剤サンプルには光が当たらないため、測定値に差は生じなかったと考えられた。在宅静脈栄養管理を想定した場合、分注シリンジは自宅に持ち帰られるまでしばらく散光下に置かれる可能性がある。遮光も併せた包装供給がより有用なのではないかと考えられた。

本研究のlimitationはin vitroの評価であるという点にある。脂肪乳剤の酸化劣化によって生じるMDA濃度上昇・pH低下が生体内ではどの程度まで許容され、有害事象に結びつくcut off値はいくつであるのかは未だ不明であり、今後、動物実験によりさらなる検証が必要である。

【結論】今回の検討により、Omegaven®・SMOFlipid®ともに薬剤師が無菌操作でシリンジに分注し、真空パックして気密性を保持したものを遮光に留意しながら可及的速やかに冷所保管させることが出来れば、供給後14日目までは脂肪乳剤開封直後と変わらない状態で患児らに提供可能であると評価し得た。本研究結果は、日本では上市されていない貴重な医療資源であるOmegaven®、SMOFlipid®を1日使用量の少ない小児症例へ供給するにあたり非常に意義深いと思われる。