完全静脈栄養用微量元素製剤の投与による ラット生体内微量元素含量の変動

Changes in Trace-element Concentrations after Intravenous Injection of
an Essential Trace-element Preparation for Parenteral Use in Rats

京都大学医学部衛生学教室

松田 晃彦・木村 美恵子・横井 克彦
加畑 寿明・糸川 嘉則

森下製薬(株)薬理研究所

片岡 美紀子・佐藤 誠

Akihiko Matsuda, Mieko Kimura, Katsuhiko Yokoi,
Hisaaki Kabata and Yoshinori Itokawa

Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

Mikiko Kataoka and Makoto Sato

Research Laboratories, Morishita Pharmaceutical Co., Ltd., Shiga

This experiment was carried out to investigate the effects of intravenous injection of an essential trace-element preparation (TE-5) on iron, zinc, copper and manganese concentrations, and blood biochemical and hematological parameters in rats. The rats were treated by intravenous injection of TE-5 for 7 days and the following results were obtained:

- 1) Neither a 0.04 nor a 0.4 ml/kg/day injection of TE-5 affected the iron, zinc, copper and manganese concentrations in tissues.
- 2) At a higher dose (1.2 ml/kg/day), iron concentrations in liver and spleen, zinc concentrations in liver, kidney, tibia and plasma, copper concentrations in heart, kidney and whole blood, and manganese concentrations in brain, heart, spleen, kidney, femoral muscle, tibia and whole blood increased.
- 3) At the highest dose (4 ml/kg/day), all rats died and iron, zinc, copper and manganese concentrations in tissues increased remarkably.
- 4) With injections of TE-5 (0.04-1.2 ml/kg/day), hemoglobin, hematocrit, alkaline phosphatase activity and blood urea nitrogen decreased slightly.

These results suggest that iron, zinc, copper and manganese concentrations, and blood biochemical and hematological parameters are maintained at doses up to 0.4 ml/kg/day of TE-5, but that doses higher than that destroy homeostasis.

Key words: Essential trace elements agent, Intravenous injection, Iron, Zinc, Copper, Manganese

微量元素製剤, 静脈内投与, 鉄, 亜鉛, 銅, マンガン

緒 言

近年、完全静脈栄養 (TPN) 法が臨床に広く応用されるようになり、種々の病態の治療成績は飛躍的に向上した¹⁾。しかし、TPN の長期施行例の増加および適応症の拡大に伴い、様々な必須微量元素欠乏症が報告されるようになり²⁻⁵⁾、TPN 施行時における必須微量元素の補給の必要性が認められてきている⁶⁾。我々もラットに TPN を施行した実験で、上記を支持する成績を得ている⁷⁻⁹⁾。

しかし、必須微量元素の投与量と安全性に関する基礎的検討の報告は少ない。そこで今回、鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素からなる TPN 用微量元素製剤 (TE-5) を調製し、これを経静脈的に投与した際の生体の鉄、亜鉛、銅、マンガン含量ならびに血液性状におよぼす影響をラットを用いて検討した。

実験方法

1. 実験動物

6週齢 CD 系雄ラット (日本チャールス・リバー) を購入、1週間の予備飼育後、実験に使用した。ラットは予備飼育および実験期間を通して、恒温 (23±2℃) 恒湿 (55±10%) 12時間照明 (7:00-19:00) の環境下で飼育し、市販固形飼料 (MF, オリエンタル酵母) および水 (予備飼育期間中は水道水、実験期間中は脱イオン水) を自由に摂取させた。

2. TE-5 の調製および投与

TE-5 の組成を Table 1 に示した。微量元素製剤 IVH-M₂ の処方¹⁰⁾ を参考にし、CuCl₂ を既承認成分である CuSO₄ に変更し、その他は同一の処方で、第11改正日本薬局方製剤総則注射剤の項に準じて調製した。

投与容量が 4 ml/kg になるように TE-5 を生理食塩液 (大塚製薬) で希釈し、TE-5 として 0.04 (成人常用量)、0.4 (10倍量)、1.2 (30倍量) および 4 ml/kg (100倍量) を 1日1回7日間尾静脈内投与した。なお、対照

群には生理食塩液を上記同様投与し、TE-5 の希釈は用時調製とした。

3. 試料採取

被験液の最終投与24時間後にベントバルビタールナトリウム麻酔下にて、腹部大動脈からヘパリン処理した試験管および EDTA 処理した sample cup (東亜医用電子) に血液を採取した。ヘパリン処理した血液の一部を直ちに遠心分離 (1700 G, 10 min, 4℃) し、血漿を得た。採血終了後直ちに脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、脛骨および大腿筋を採取し湿重量を測定した。

4. 微量元素の定量および血液性状の検査

各組織は硝酸 (有害金属測定用, 和光純薬) ならびに過塩素酸 (有害金属測定用, 和光純薬) を用いてまた血液は硝酸 (有害金属測定用, 和光純薬) を用いて、アルミブロックヒータ (TPB-62, ADVANTEC) で湿式灰化を行った後、原子吸光法にて各試料中の微量元素量を測定した。血液中のマンガンについては model AA-646 型原子吸光光度計 (島津製作所) および GFA-3 型グラフアイトファーンレスアトマイザー (島津製作所) を用いてフレイムレス法にて、その他はすべて model AA-670 型原子吸光光度計 (島津製作所) を用いてフレイム法にて測定した。

血漿中のアルカリフォスファターゼ活性 (ALP)、尿素窒素量 (BUN)、クレアチニン量、総蛋白量、アルブミン量は、日立105型システム分析装置を用いて測定した。また、EDTA 処理した血液を用いて、赤血球数 (RBC) を自動血球計数装置 (CC-108, 東亜医用電子) にて、ヘモグロビン量 (Hb) をヘモグロビンカウンター (HB-110, 東亜医用電子) にて、ヘマトクリット値 (Hct) をヘマトクリット用高速遠心機 (KH-120, 久保田) にて測定した。

5. 統計処理

実験成績は平均値±標準誤差にて表し、対照群と実験群との比較は Bonferroni 型同時多重比較検定法¹¹⁾ を用いて行った。

結 果

1. 成長曲線

TE-5 投与期間中の各群の成長曲線を Fig. 1 に示した。投与期間を通じて、0.04 ml/kg 群および 0.4 ml/kg 群は対照群との間に著明な差は認められなかったが、1.2 ml/kg 群は対照群に比べ有意ではないが低値を示す傾向にあった。一方、4 ml/kg 群は投与開始 2 日目にして前日に比べ体重が約 30 g 低下し、そのうちの 1 例はす

Table 1 Composition of TE-5

Element	Ingredients	Concentration (mg/2 ml)	
		as substance	as element
Fe	FeCl ₃ ·6H ₂ O	9.460	1.955
Zn	ZnSO ₄ ·7H ₂ O	17.25	3.923
Cu	CuSO ₄ ·5H ₂ O	1.248	0.3176
Mn	MnCl ₂ ·4H ₂ O	3.958	1.099
I	KI	0.166	0.1269
	Sodium chondroitin sulfate	9.774	

に死亡していた。以後、3日目に3例死亡し、5日目までに全例死亡した。このため、4 ml/kg 群の血中微量元素含量ならびに血液性状の成績は得られなかった。また、

Fig.1 Changes in the growth curve induced by intravenous injection of TE-5 in rats.

組織中微量元素含量も死亡発見時点における値であるため、今回は参考値としてデータを記載した。

2. 鉄の生体内動態

鉄の成績を Table 2 に示した。0.04 ml/kg 群の鉄濃度は対照群との間に有意な差は認められなかった。0.4 ml/kg 群では血漿で対照群に比べ有意な低値を示したが、その他では差は認められなかった。1.2 ml/kg 群では対照群に比べ肝臓および脾臓で有意な高値を、血漿で有意な低値を示した。4 ml/kg 群では脳、肝臓、心臓、脾臓、腎臓、精巣、大腸筋、脛骨で対照群に比べ高値を、また 4 ml/kg 群におけるこれらの組織は 1.2 ml/kg 群に比しても高値を示した。

3. 亜鉛の生体内動態

亜鉛の成績を Table 3 に示した。0.04 ml/kg 群の亜鉛濃度は対照群との間に有意な差は認められなかった。

Table 2 Changes in iron concentrations after intravenous injection of TE-5 in rats.

Group	Iron concentration ($\mu\text{g/g}$ wet weight)									
	W. blood ¹⁾	Plasma	Brain	Liver	Heart	Spleen	Kidney	Testis	F. muscle ²⁾	Tibia
Control	438.5 ± 8.6	2.34 ± 0.10	14.0 ± 0.4	55.0 ± 4.9	58.0 ± 2.9	154.6 ± 8.2	50.5 ± 1.8	11.1 ± 0.3	8.6 ± 0.1	37.3 ± 2.0
TE-5 (0.04 ml/kg)	439.0 ± 10.4	2.18 ± 0.18	13.5 ± 0.3	67.8 ± 5.8	59.5 ± 2.8	154.7 ± 3.6	47.2 ± 3.3	11.2 ± 0.3	8.8 ± 0.4	36.1 ± 1.6
TE-5 (0.4 ml/kg)	423.3 ± 6.2	1.73* ± 0.10	13.0 ± 0.3	100.1 ± 6.6	57.1 ± 2.2	167.0 ± 9.0	49.4 ± 3.4	15.6 ± 4.2	8.7 ± 0.3	37.2 ± 2.8
TE-5 (1.2 ml/kg)	436.3 ± 13.1	1.67* ± 0.04	14.9 ± 0.3	224.6* ± 12.0	65.3 ± 1.2	228.1* ± 16.7	54.6 ± 3.4	11.6 ± 0.5	9.5 ± 0.3	42.5 ± 3.2
TE-5 (4 ml/kg)	—	—	15.7 ± 0.5	256.2 ± 24.8	76.8 ± 7.2	517.0 ± 15.1	150.9 ± 14.5	16.9 ± 1.6	10.1 ± 0.4	61.1 ± 3.9

¹⁾Whole blood. ²⁾Femoral muscle. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=4-5). *: $p < 0.05$, *: $p < 0.01$. Significantly different from the control group.

Table 3 Changes in zinc concentrations after intravenous injection of TE-5 in rats.

Group	Zinc concentration ($\mu\text{g/g}$ wet weight)									
	W. blood ¹⁾	Plasma	Brain	Liver	Heart	Spleen	Kidney	Testis	F. muscle ²⁾	Tibia
Control	4.15 ± 0.05	0.97 ± 0.01	13.4 ± 0.3	27.1 ± 0.5	16.6 ± 0.2	22.0 ± 1.3	20.9 ± 0.4	25.3 ± 0.4	9.7 ± 0.3	87.3 ± 1.0
TE-5 (0.04 ml/kg)	4.15 ± 0.11	0.99 ± 0.03	13.8 ± 0.7	27.8 ± 0.7	17.0 ± 0.1	20.7 ± 0.1	21.5 ± 0.4	23.4 ± 0.5	9.9 ± 0.4	96.3 ± 1.8
TE-5 (0.4 ml/kg)	4.16 ± 0.08	1.17* ± 0.04	12.9 ± 0.1	31.3 ± 0.7	16.8 ± 0.2	20.8 ± 0.2	23.4 ± 0.4	25.7 ± 1.2	9.7 ± 0.5	115.8 ± 2.8
TE-5 (1.2 ml/kg)	4.36 ± 0.05	1.29* ± 0.06	13.3 ± 0.3	35.9* ± 1.4	17.2 ± 0.2	21.1 ± 0.1	26.8* ± 0.7	23.5 ± 1.1	9.7 ± 0.6	186.9* ± 5.9
TE-5 (4 ml/kg)	—	—	13.1 ± 0.3	78.7 ± 14.2	21.8 ± 1.2	34.5 ± 3.4	90.7 ± 29.3	27.5 ± 0.9	12.4 ± 1.7	193.7 ± 15.2

¹⁾Whole blood. ²⁾Femoral muscle. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=4-5). *: $p < 0.05$, *: $p < 0.01$. Significantly different from the control group.

0.4 ml/kg 群では血漿で対照群に比べ有意な高値を示したが、その他では差は認められなかった。1.2 ml/kg 群では血漿、肝臓、腎臓、脛骨で対照群に比べ有意な高値を示したが、その他では差は認められなかった。なお、4 ml/kg 群の肝臓、心臓、脾臓、腎臓、脛骨は、対照群および1.2 ml/kg 群に比べ著しい高値を示した。

4. 銅の生体内動態

銅の成績を Table 4 に示した。0.04 および 0.4 ml/kg 群の銅濃度は対照群との間に有意な差は認められなかった。1.2 ml/kg 群では心臓、腎臓および全血で対照群に比べ有意な高値を示したが、その他では差は認められなかった。また、4 ml/kg 群の肝臓、脾臓、腎臓および脛骨は対照群および1.2 ml/kg 群に比し高値を示した。

5. マンガンの生体内動態

マンガンの成績を Table 5 に示した。0.04 ml/kg 群

のマンガン濃度は対照群との間に有意な差は認められなかった。0.4 ml/kg 群では対照群に比べ血漿で有意な低値を、大腿筋で有意な高値を示した。1.2 ml/kg 群では脳、心臓、脾臓、腎臓、大腿筋、脛骨および全血で、対照群に比べ有意な高値を示したが、その他では差は認められなかった。また、4 ml/kg 群のほとんどの組織において対照群および1.2 ml/kg 群に比べ高値を示した。

6. 血液学的検査

血球検査の成績を Table 6 に示す。Hb と Hct は TE-5 の投与により低下する傾向を示した。なお、RBC, MCV, MCH, MCHC に著変は認められなかった。

7. 血液生化学検査

血液生化学検査の成績を Table 7 に示す。ALP および BUN は TE-5 の投与により低下する傾向を示した。なお、クレアチニン量、総蛋白量、アルブミン量に著変は

Table 4 Changes in copper concentrations after intravenous injection of TE-5 in rats.

Group	Copper concentration ($\mu\text{g/g}$ wet weight)									
	W. blood ¹⁾	Plasma	Brain	Liver	Heart	Spleen	Kidney	Testis	F. muscle ²⁾	Tibia
Control	0.63 ± 0.02	0.79 ± 0.02	1.60 ± 0.04	2.96 ± 0.08	4.38 ± 0.03	1.11 ± 0.03	4.79 ± 0.51	1.32 ± 0.03	0.87 ± 0.02	0.52 ± 0.02
TE-5 (0.04 ml/kg)	0.66 ± 0.01	0.81 ± 0.04	1.67 ± 0.05	2.96 ± 0.09	4.42 ± 0.06	1.04 ± 0.02	4.95 ± 0.14	1.28 ± 0.01	0.88 ± 0.04	0.47 ± 0.01
TE-5 (0.4 ml/kg)	0.72 ± 0.04	0.92 ± 0.07	1.64 ± 0.06	3.08 ± 0.05	4.59 ± 0.09	1.06 ± 0.01	6.27 ± 0.54	1.34 ± 0.03	0.90 ± 0.05	0.48 ± 0.01
TE-5 (1.2 ml/kg)	0.83* ± 0.10	1.06 ± 0.15	1.70 ± 0.04	3.62 ± 0.10	4.68* ± 0.07	1.15 ± 0.03	7.37* ± 0.55	1.33 ± 0.09	0.91 ± 0.04	0.55 ± 0.03
TE-5 (4 ml/kg)	—	—	1.56 ± 0.06	12.90 ± 1.95	4.48 ± 0.08	2.71 ± 0.38	9.04 ± 1.40	1.41 ± 0.05	0.92 ± 0.07	0.96 ± 0.10

¹⁾Whole blood. ²⁾Femoral muscle. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=4-5). *; $p < 0.05$ Significantly different from the control group.

Table 5 Changes in manganese concentrations after intravenous injection of TE-5 in rats.

Group	Manganese concentration ($\mu\text{g/g}$ wet weight)									
	W. blood ¹⁾ ($\times 10^{-3}$)	Plasma ($\times 10^{-3}$)	Brain	Liver	Heart	Spleen	Kidney	Testis	F. muscle ²⁾	Tibia
Control	22.9 ± 2.2	15.7 ± 3.6	0.37 ± 0.01	2.50 ± 0.09	0.42 ± 0.01	0.24 ± 0.01	1.03 ± 0.03	0.33 ± 0.01	0.11 ± 0.00	0.38 ± 0.01
TE-5 (0.04 ml/kg)	26.4 ± 2.9	15.0 ± 1.3	0.40 ± 0.01	2.45 ± 0.09	0.46 ± 0.01	0.25 ± 0.00	1.15 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.44 ± 0.02
TE-5 (0.4 ml/kg)	23.7 ± 1.9	8.7* ± 0.5	0.50 ± 0.01	2.55 ± 0.08	0.56 ± 0.02	0.29 ± 0.01	1.41 ± 0.03	0.37 ± 0.01	0.19* ± 0.01	1.37 ± 0.04
TE-5 (1.2 ml/kg)	39.0* ± 3.2	12.2 ± 1.4	0.63* ± 0.01	2.34 ± 0.10	0.64* ± 0.02	0.31* ± 0.01	1.51* ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.19* ± 0.01	5.43* ± 0.24
TE-5 (4 ml/kg)	—	—	0.66 ± 0.05	19.76 ± 3.76	7.77 ± 2.48	3.83 ± 0.82	15.23 ± 5.73	1.33 ± 0.09	0.47 ± 0.12	18.04 ± 1.95

¹⁾Whole blood. ²⁾Femoral muscle. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=4-5). *; $p < 0.05$, *; $p < 0.01$ Significantly different from the control group.

Table 6 Changes in hematological data after intravenous injection of TE-5 in rats.

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Control	796 $\pm$ 18	14.4 $\pm$ 0.1	44 $\pm$ 1	55.4 $\pm$ 0.9	18.1 $\pm$ 0.3	32.7 $\pm$ 0.1
TE-5 (0.04 ml/kg)	801 $\pm$ 18	14.2 $\pm$ 0.2	44 $\pm$ 0	54.5 $\pm$ 1.5	17.7 $\pm$ 0.4	32.5 $\pm$ 0.4
TE-5 (0.4 ml/kg)	771 $\pm$ 24	13.6 $\pm$ 0.2*	43 $\pm$ 1	55.4 $\pm$ 1.6	17.7 $\pm$ 0.3	32.0 $\pm$ 0.5
TE-5 (1.2 ml/kg)	784 $\pm$ 12	13.8 $\pm$ 0.3	41 $\pm$ 1*	52.6 $\pm$ 1.3	17.5 $\pm$ 0.3	33.4 $\pm$ 0.5

Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=5). *: $p < 0.05$ Significantly different from the control group.

Table 7 Changes in blood chemistry after intravenous injection of TE-5 in rats.

Group	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)
Control	1002 $\pm$ 76	19.2 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.0	5.8 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.0
TE-5 (0.04 ml/kg)	771 $\pm$ 76	18.0 $\pm$ 0.8	0.6 $\pm$ 0.0	5.7 $\pm$ 0.1	2.9 $\pm$ 0.1
TE-5 (0.4 ml/kg)	696 $\pm$ 62*	16.2 $\pm$ 0.6*	0.6 $\pm$ 0.0	5.6 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.1
TE-5 (1.2 ml/kg)	851 $\pm$ 13	17.0 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.0	5.8 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.1

Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=3-5). *: $p < 0.05$ Significantly different from the control group.

認められなかった。

考 察

今回、TE-5の投与量を0.04, 0.4, 1.2, 4 ml/kg(体重約50 kgの成人に換算するとそれぞれ常用量, 10倍量, 30倍量, 100倍量に相当)に設定し、TE-5の静脈内投与が生体の元素含量ならびに血液性状にいかなる影響をおよぼすかをラットを用いて実験を行い、生体のホメオスタシスという観点からTE-5の安全投与量を検討した。

まず初めに鉄についてであるが、鉄は主に胆汁を介して体外へ排泄され、腸管吸収系と共に鉄の体内含量の恒常性に役かっている¹²⁾。今回の実験でも低濃度のTE-5を投与しても諸組織の鉄含量に著変は認められず、TE-5の投与量に相応した鉄の胆管排泄が行われていたものと考えられる。しかし1.2 ml/kg(成人常用量の30倍量)のTE-5投与で肝臓と脾臓において鉄含量の著しい上昇が認められた。鉄はフェリチンあるいはヘモシデリンとして組織や器官に蓄えられることが知られており¹³⁾、今回の成績もフェリチンやヘモシデリンという形で肝臓や脾臓に蓄えられた結果、生じたものと考えられる。しかし、このような状態が長く続くとはヘモクロマトーシスを引き起こす可能性もあり¹³⁾、その補給量には注意が必要であろう。一方、ラットを死にいたらしめるほどの過剰なTE-5(4 ml/kg, 成人常用量の100倍)の投与により、ほとんどの組織で鉄含量の著しい上昇が観察されたが、これは鉄のホメオスタシスが破綻した結果と考えられる。

通常、鉄負荷と血漿鉄量はおおむね一致することが知られているが、今回の実験ではTE-5(0.4, 1.2 ml/kg)の投与により用量に依存した血漿鉄量の低下が観察された。これは5元素同時に投与したために生じた金属相互作用によるものなのか、あるいは単なるデータ上のばらつきなのか、詳細な原因は不明であり今後の検討を必要とする。

亜鉛は比較的毒性の少ない元素の一つである¹²⁾。また肝臓、腎臓、骨、脾臓、膵臓は投与された亜鉛の移行速度が速いことでも知られている^{14,15)}。今回の実験においても、1.2 ml/kg(成人常用量の30倍量)以上のTE-5の投与により、肝臓、腎臓、脛骨で亜鉛量の上昇が観察された。一方、亜鉛の体外排泄は主に尿を介して行われ、亜鉛の体内含量の恒常性に役かっていることが知られている¹⁶⁾。本実験においても1.2 ml/kgまでTE-5を投与しても急激な組織内亜鉛含量の変化は観察されなかった。このことは、1.2 ml/kgまでは亜鉛の尿排泄が有効に働いていたことを示唆するものであろう。

肝臓は銅のホメオスタシスの中心的な役割を果たす臓器で、貯蔵、血中輸送蛋白セロプラスミンの産生および胆管排泄に関与する最も大切な臓器と言える¹⁷⁻¹⁹⁾。今回の実験においても、1.2 ml/kg(成人常用量の30倍量)のTE-5を投与しても肝臓中の銅含量に著明な上昇はみられなかった。これは銅は胆管に排泄されても鉄のように再吸収を受けない元素^{17,18)}であるため、排泄された銅が再び肝臓へ戻ってくることがないためであろう。また、TE-5を4 ml/kg(成人常用量の100倍量)投与すると肝

臓をはじめ、脾臓、腎臓、脛骨で銅含量の著明な上昇が観察されたが、これは銅のホメオスタシスが破綻したためと考えられる。

マンガンは毒性の低い部類に属する元素である¹²⁾が、一方でマンガン鉱山労働者の慢性マンガ中毒（パーキンソン氏病様中枢神経障害）について多くの報告がなされている元素でもある^{20,21)}。マンガンの主な排泄経路は糞中排泄で胆汁を介して行われることが知られている²²⁾。肝臓中のマンガンは低濃度の TE-5 を投与しても変動せず、このことより TE-5 の投与量に相応したマンガンの胆管排泄が行われていたものと思われる。しかし、TE-5 を 1.2 ml/kg (成人常用量の30倍量) 投与することにより、肝臓と精巣を除く今回取り上げた全ての組織においてマンガンの有意な上昇が認められた。これはマンガンの組織への移行速度が体外排泄速度を上回っていたためと考えられる。また、TE-5 のいずれの投与量においても血漿中マンガンの含量の上昇が認められなかったが、これはマンガンの血中から組織への移行が速い元素でもあり^{23,24)}、また今回血液と組織の採取を TE-5 投与24時間後に行ったこともあり、組織へ移行してしまった後の血漿中マンガンを測定していた可能性が考えられる。一方、脳は強固な血液関門を持つ組織として知られている²⁵⁾が、今回の実験において脳のマンガンの濃度は TE-5 の投与により鉄、亜鉛、銅に比べ容易に上昇することが判明した。このことはマンガンは他の元素とは異なり比較的容易に血液関門を通過することのできる元素であることを示唆するものである。したがってマンガンは脳内アミン代謝に影響をおよぼす元素である^{26,27)}ことを考慮すると、毒性の低い元素ではあるがその補給量には注意が必要と考えられる。

今回用いた5元素の中でその過剰投与により血液学的検査項目に影響を及ぼす可能性のあるものとして亜鉛(血色素減少性貧血²⁸⁾)が考えられる。しかし、本実験において TE-5 の投与により若干の貧血が観察されたものの、RBC, MCV, MCH を変化させるほどのものではなかった。このことより、今回のような使用条件でも亜鉛による影響はほとんどないものと思われる。

血液生化学検査においても、成人常用量の10倍量の TE-5 投与から BUN のわずかな低下が観察されたが、腎機能をより良く反映するクレアチニン量に著変を認めていないことより、腎機能に対しては著明な影響を及ぼしていないものと考えられる。さらに、総蛋白量、アルブミン量にも著変を認めていないことより、蛋白栄養状態に対しても影響を及ぼしていないものと考えられる。

ところで、TE-5 の投与により血漿中の亜鉛濃度は上昇したにもかかわらず、亜鉛含有酵素 ALP の若干の低下が観察された。この原因については不明であり、今後この点についての検討も必要であろう。

以上、今回の実験成績より TE-5 を、0.4 ml/kg/day すなわち成人常用量の10倍量までラットに急速静注しても組織含量を一定に保つだけの各元素のホメオスタシスが働いているため、この用量までは安全であると考えられる。しかし実際には TE-5 は半日から1日かけて投与されるため、TE-5 に対する生体の許容量は今回の成績よりもさらに高いものと考えられる。

文 献

- 1) 曲直部壽夫, 岡田 正: 静脈栄養・基礎と臨床, p. 197, 朝倉書店, 東京 (1979).
- 2) Hankins, D.A., Riella, M.C., Scribner, B.H. and Babb, A.L.: Whole blood trace element concentrations during total parenteral nutrition, *Surgery*, **79**, 674-677 (1976).
- 3) 藤田宗行, 板倉丈夫, 高木洋治, 岡田 正, 白井忠義: 高カロリー輸液時にみられた銅欠乏症の経験, *微量金属代謝*, **5**, 27-31 (1978).
- 4) van Rij, A.M., Thomson, C.D., McKenzie, J.M. and Robinson, M.F.: Selenium deficiency in total parenteral nutrition, *Am. Clin. Nutr.*, **32**, 2076-2085 (1979).
- 5) Takagi, Y., Okada, A., Itakura, T. and Kawashima, Y.: Clinical studies on zinc metabolism during total parenteral nutrition as related to zinc deficiency, *JPEN*, **10**, 195-202 (1986).
- 6) AMA department of foods and nutrition: Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel, *JAMA*, **241**, 2051-2054 (1979).
- 7) 松田晃彦, 木村美恵子, 横井克彦, 加畑寿明, 片岡美紀子, 佐藤 誠, 糸川嘉則: 必須微量元素を補給した完全静脈栄養液投与によるラット生体内微量元素含量の変動, *日衛誌*, **43**, 1140-1148 (1989).
- 8) 加畑寿明, 木村美恵子, 松田晃彦, 横井克彦, Ahmed, S.M., 糸川嘉則: 鉄, 亜鉛, 銅, マンガン, ヨウ素補給 TPN 栄養管理による生体内ミネラル類の動向, 一その1, 微量元素欠乏飼料飼育ラットの生体内亜鉛, マンガン, T_3 , T_4 濃度について一, *JJPN*, **10**, 387-392 (1988).

- 9) 横井克彦, 木村美恵子, 松田晃彦, 加畑寿明, 片岡美紀子, 佐藤 誠, 糸川嘉則：完全静脈栄養時の必須微量元素補給—微量元素欠乏ラットにおける効果—, 日衛誌, **44**, 831-838 (1989).
- 10) 平岡栄一：薬学領域の高カロリー輸液, 医薬ジャーナル社, 大阪 (1980).
- 11) 丹後俊郎：臨床検査への統計学, 朝倉書店, 東京 (1986).
- 12) 和田 攻：金属とヒト—エコトキシコロジーと臨床—朝倉書店, 東京 (1985).
- 13) 高久史麿：境界領域, 1. ヘモクロマトーシス, 臨床医, **8**, 1606-1608 (1982).
- 14) Feaster, J.P., Hansard, S.L., McCall, J.T., Skipper, F.H. and Davis, G.K.: Absorption and tissue distribution zinc in steers fed high-zinc rations, *J. Animal Sci.*, **13**, 781-788 (1954).
- 15) Heath, J.C. and Liquier-Milward, J.: Distribution and function of zinc in normal and malignant tissues. I. Uptake and distribution of radioactive zinc⁶⁵, *Biochem. et Biophys. Acta*, **5**, 404-415 (1950).
- 16) Pekas, J.C.: Zinc⁶⁵ metabolism: gastrointestinal secretion by the pig, *Am. J. Physiol.*, **211**, 407-413 (1966).
- 17) Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.M.: Copper metabolism in normal subjects, *Am. J. Clin. Nutr.*, **14**, 224-232 (1964).
- 18) Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.M.: The question of copper deficiency in man, *Am. J. Clin. Nutr.*, **15**, 94-110 (1964).
- 19) Markowitz, H., Gubler, C.J., Mahoney, J.P., Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.M.: Studies on copper metabolism. X IV. Copper, ceruloplasmin and oxidase activity in sera of normal human subjects, pregnant women, and patients with injection, hepatolenticular degeneration and the nephrotic syndrome, *J. Clin. Invest.*, **34**, 1498-1508 (1955).
- 20) Mena, I., Marin, O., Fuenzalida, S. and Cotzias, G. C.: Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover, *Neurology*, **17**, 128-136 (1967).
- 21) Cotzias, G.C., Horiuchi, K., Fuenzalida, S. and Mena, I.: Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture, *Neurology*, **18**, 376-382 (1968).
- 22) Reiman, C.K. and Minot, A.S.: Absorption and elimination of manganese ingested as oxides and silicates, *J. Biol. Chem.*, **45**, 133-143 (1920).
- 23) Borg, D.C. and Cotzias, G.C.: Manganese metabolism in man: rapid exchange of Mn⁵⁶ with tissue as demonstrated by blood clearance and liver uptake, *J. Clin. Invest.*, **37**, 1269-1278 (1958).
- 24) Kato, M.: Distribution and excretion of radiomanganese administered to the mouse, *Quart. J. Exp. Physiol.*, **48**, 355-369 (1963).
- 25) Kandel, E.R. and Schwartz, J.H.: Principles of neural science, Elsevier North Holland, New York, 651-659 (1981).
- 26) Mustafa, S.J. and Chandra, S.V.: Levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and norepinephrine in whole brain of rabbits in chronic manganese toxicity, *J. Neurochem.*, **18**, 931-933 (1971).
- 27) Kimura, M., Yagi, N. and Itokawa, Y.: Effect of subacute manganese feeding on serotonin metabolism in the rat, *J. Toxicol. Environ. Health*, **4**, 701-707 (1978).
- 28) Cox, D.H. and Harris, D.L.: Effect of excess dietary zinc on iron and copper in the rat, *J. Nutr.*, **70**, 514-520 (1960).

(受付 1989年2月28日 受理 1989年5月29日)