[Jpn. J. Hosp. Pharm.
資 料
17(5) 373-380 (1991)]

高カロリー輸液中のビタミンの安定性に及ぼす微量元素の影響

山岡桂子†¹, 中島康雄†¹, 沖永莊一†¹,

大島博文†², 三宅崇捷†², 竹井征夫†²

帝京大学医学部附属病院薬剤部†¹

日本化薬株式会社総合研究所†²

Effet of Trace Minerals on Stability of Vitamin in Hyperalimentation Fluids

KEIKO YAMAOKA†¹, YASUO NAKAJIMA†¹, SYOICHI OKINAGA†¹,

HIROHUMI OHATA†², TAKAKATU MIYAKE†², YUKIO TAKEI†²

Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital†¹

Pharmaceutical Division Research Laboratories Nippon Kayaku Company†²

(Received June 13, 1991)

We investigated the stability of vitamins in hyperalimentation fluids adding trace minerals. Test samples were prepared by adding trace minerals to three kinds of hyperalimentation different dextrose/electrolyte concentrations. The time-course of the potencies of vitamins and pH of the test samples with and without trace minerals were determined under three different conditions as follows: room temperature with shield or exposure of light and cold dark place. Total vitamin C content including oxidized dehydroascorbic acid was determined, and these results showed that the residual rate of the total vitamin C was decreased with the addition of trace minerals under room temperature with shield of light. The effect of the addition of trace minerals was also noted markedly in the test samples under cold dark place. On the other hand, we observed no direct effect on stabilities of vitamin B₁, B₂, B₆, folic acid, A, E, and K₁, by adding trace minerals.

Keywords—trace mineral; vitamin; hyperalimentation fluids; stability

緒 言

高カロリー輸液（以下 IVH）療法の広がり
と分析技術の進歩により微量元素の重要性が認識
されてきている。すなわち、IVH の長期施行によ
り微量元素の欠乏症状が起きることが明らかにさ

れ、とくに亜鉛の欠乏症の一つである皮膚炎など
は発生頻度が高いのでよく知られている。最近
は他の微量元素に関する報告も多くなっており、ま
ずまずその認識が高まっている^{1~3)}。微量元素の欠
乏症を防ぐため、微量元素製剤を IVH 液中に添
加して投与することが多いが、微量元素製剤は現
在日本での市販品はなく、各病院での院内製剤に
頼っているのが現状である。

一方、IVH 液中のビタミンの安定性につい
ては、光による影響が数多く指摘されており遮光カ

†¹ 東京都板橋区加賀 2 丁目 11-1; 11-1, Kaga 2-
chome, Itabashi-ku, Tokyo, 173 Japan

†² 東京都北区志茂 3 丁目 31-12; 31-12, Shimo 3-
chome, Kita-ku, Tokyo, 115 Japan

バーの装着は必須とされる⁴⁾。他にも IVH バッグへのビタミンの吸着も問題とされている⁵⁾。しかし、IVH 液の調製が当院を含め各地で行われているにもかかわらず、微量元素を IVH 液中に添加したときのビタミンへの影響を調べた報告は少ない。そこで筆者らは、微量元素の院内製剤 TM-4 を IVH 液中に添加した試料と、添加していない試料とで、試料中のビタミンの安定性に差が生じるかを検討したので報告する。

方 法

1. 試料調製

試料は、次の製剤を用いて調製した。〔IVH 用基本液-糖電解質輸液〕パレメンタール A (森下, Lot No. WG04P) 600ml, ハイカリック液-2号 (テルモ, Lot No. 890412HD) 700ml, トリパレン-2号 (大塚, Lot No. 8LB2B) 600ml。

〔アミノ酸輸液〕プロテアミン12X (田辺製薬, Lot No. 98083) 200ml。

〔総合ビタミン剤〕ネオラミン・マルチ V (日本化薬, Lot No. 890922) 1バイアル。

〔微量元素製剤〕TM-4 (1 アンプル 2ml 中に塩化第二鉄 9.68mg, 硫酸亜鉛 13.57mg, 硫酸銅 1.18mg, ヨウ化カリウム 0.196mg を含有する。これは鉄 $35\mu\text{mol}$, 亜鉛 $47\mu\text{mol}$, 銅 $5\mu\text{mol}$, ヨウ素 $1\mu\text{mol}$ に相当する。なお、鉄はコンドロイチン硫酸でコロイド化している。)

糖電解質輸液各 1 パックに対しアミノ酸輸液 2 バイアルと総合ビタミン剤 1 バイアルを組み合わせた 3 処方に、TM-4 (以下、TM) 1 アンプルを添加した配合液と無添加の配合液を作成し、ハイカリック IVH バッグ 1000ml 内に注入してそれぞれ試料とした。

2. 保存条件

各試料は室温 ($18\sim 28^{\circ}\text{C}$) 500 lux 下で橙色ポリエチレン遮光カバー装着 (遮光) および非装着 (非遮光) で 48 時間後まで保存した。さらに、冷暗所 (5°C) でも 28 日後まで保存した。

3. 測定

ネオラミン・マルチ V に含まれる 13 種のビタミンのうち、HPLC により測定できる $\text{B}_1, \text{B}_2, \text{B}_6, \text{C}$, 葉酸, A, K_1 , E について経時的に力価の測定を行い、各試料中での残存率を求めた。なお、ビタミン C 力価については、アスコルビン酸と同等の生理活性を持つ酸化型のデヒドロアスコルビン酸を還元処理し、総 VC 量として測定した。還元処理は以前筆者らが行った方法に準じて行い、還元剤 Dithiothreitol を添加した。また、pH 値の測定も同時に行った。

4. 使用機器

HPLC によるビタミンの測定は、条件設定の違いにより、1) ビタミン C, 2) ビタミン $\text{B}_1, \text{B}_2, \text{B}_6$, 葉酸, 3) ビタミン A, K_1 , E の 3 群に分けて行った。詳しい測定条件を Table 1 に示した。

Table 1. HPLC Methods for Separation of Vitamins in Hyperalimentation Fluids

① Vitamin C (contain Dehydrate)	② Vitamin $\text{B}_1, \text{B}_2, \text{B}_6, \text{FA}$	③ Vitamin A, K_1, E
Reductant: Dithiothreitol in pH7.4 Phosphoric Acid Buffer	Column: STR-H ODS 4.6 I.D. $\times$ 200mm	Column: Nucleocil ODS 4.6 I.D. $\times$ 250mm
Column : Asahipak GS320H	Mobile phase: (a) $\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (95:5) with IPC-ALKS-7	Mobile phase: CH_3OH
Mobile phase: 0.125M Phosphoric Acid Buffer (pH3.5)	(b) $\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (88:12) with IPC-ALKS-7 linear gradient	Detector: 0min (285nm, E) 36.5min (270nm, K_1) 44min (325nm, A)
Detector : 250nm	Detector: 280nm	

なお、HPLC ポンプは、島津 LC-6A を、pH メーターは東亜 HM-60S を用いた。

結果と考察

1. VC の安定性

Fig. 1 にパレメンタル A を基本液に用いた試料（以下、試料 A）を室温で保存した時の総 VC の残存率の変化を示した。TM 無添加の場合、遮光保存 48 時間後での残存率は 89% であったのが、非遮光では 17% まで落ちていて、光にさらすと VC の酸化分解が一気に進むことがわかる。一方、TM を添加すると残存率は遮光保存でも 24 時間後で 70%，48 時間後では 22% と大きく低下した。これは TM 添加が光と同程度の影響を VC に及ぼすのを示している。

なお、同じ TM 添加でも非遮光保存 48 時間後での残存率は 23% と、遮光保存時と変わらない値を示したことから、光と TM との相加作用はないことがわかった。

次にハイカリック液-2 号を基本液に用いた試料（以下、試料 B）を室温で保存した時の総 VC の残存率の変化を Fig. 2 に示した。試料 A の時と同様の傾向を示し、TM 添加では遮光保存でも

24 時間後で 63%，48 時間後で 25% の残存率となり、やはり TM 無添加での非遮光保存時と同程度に酸化分解が進んでいた。

Fig. 3 には、トリパレン 2 号を基本液に用いた試料（以下、試料 C）を室温で保存した時の総 VC の残存率を示した。試料 A や試料 B の結果と少し異なり、非遮光保存や TM 添加遮光保存時も 12 時間後までは残存率の低下は見られず、その後になって酸化が進んでいた。それでも、TM 添加遮光保存時での残存率は 24 時間後で 90%，48 時間後で 59% と落ちており、TM 添加による影響を受けているのがわかる。

パレメンタルとハイカリックは糖質にブドウ糖のみを用いているが、トリパレンはブドウ糖の量を減らしてそのぶん果糖とキシリトールを加えた製剤である。また、酸化防止剤として広く用いられている亜硫酸水素ナトリウムが、添加物としてトリパレン 600ml 中に 300mg 含まれている。この亜硫酸水素ナトリウムは、パレメンタル A にも 600ml 中に 180mg 添加されているが、ハイカリックには添加されていない。なおプロテアミン 12X には亜硫酸ナトリウムとして 200ml 中 80mg 添加されている。

Fig. 1. Remaining Percent of Total Vitamin C in Hyperalimentation Fluids Used Parental-A under Fluorescent Light of 500 lux

- with light protection
-● with light protection, add TM
- exposure to light
-○ exposure to light, add TM

Fig. 2. Remaining Percent of Total Vitamin C in Hyperalimentation Fluids Used Hicalq-2 under Fluorescent Light of 500 lux

- with light protection
-■ with light protection, add TM
- exposure to light
-□ exposure to light, add TM

Fig. 3. Remaining Percent of Total Vitamin C in Hyperalimentation Fluids Used Triparen-2 under Fluorescent Light of 500 lux

- ▲—▲ with light protection
- ▲·····▲ with light protection, add TM
- △—△ exposure to light
- △·····△ exposure to light, add TM

パレメンタルをベースにした試料Aとハイカリックをベースにした試料BとではVCの残存率に大きな差がなかったことから、亜硫酸塩の影響の程度は不明だが、このような製剤間の差が試料Cの結果に出たものと考えられる。

Fig. 4 には各試料を冷暗所に28日間保存したときの残存率を示した。いずれもTM無添加では28日後でもほぼ90%以上の残存率を保っていたのに対し、TM添加では大幅に残存率が低下していき、試料Aの場合7日後で56%、14日後で20%、28日後ではわずか4%にまでなっていた。試料Bの場合でも7日後で55%、14日後で31%、28日後では14%となり、試料Cでは7日後までは80%と比較的高い残存率を保っていたが、14日後で43%、28日後では12%にまで落ちていた。

このようにTMの添加によりVCがかなり強い影響を受けて酸化分解されることがわかった。TMに含有される4種の金属イオンのうち、どれがVCの酸化に関与するかわからないが、まず第二鉄がVCとの酸化還元反応を起こし第一鉄になることが考えられる。また銅もVCの酸化を促すという報告があり^{7,9)}、両者が共に関与しているのであろう。

Fig. 4. Remaining Percent of Total Vitamin C in Hyperalimentation Fluids Straged in Darkness 4-5°C

- used Parental-A
- used Parental-A, add TM
- used Hicaliq-2
- used Hicaliq-2, add TM
- ▲—▲ used Triparen-2
- ▲·····▲ used Triparen-2, add TM

亜鉛はTMに一番多く含有されているが、ハイカリックとトリパレンにはすでに製剤中の成分として含まれている。一方、パレメンタルでは製剤中に亜鉛は含まれていないのに、これをベースにした試料Aとハイカリックをベースにした試料BではVC残存率に大きな相違がなかったの、亜鉛はVCの酸化には関与しないといえるだろう。

なお、pH値は試料Aでは5.7~5.8、試料Bでは5.1~5.2、トリパレンでは5.6~5.7で、いずれも室温保存、冷所保存、遮光の有無、TM添加の有無にかかわらず一定で経時変化はなかった。

2. ビタミン B₁, B₂, B₆, 葉酸の安定性

Table 2, 3 に試料A, Bをそれぞれ室温保存した時のビタミンB₁, B₂, B₆, 葉酸の残存率を示した。いずれも遮光保存48時間後まではほぼ90%以上の残存率を保っており、TM添加の影響はほとんど見られなかった。非遮光下では光による分解を受けやすいB₂に残存率の低下が見られたが、TM添加と無添加との差はほとんどなかった。

Table 4 には試料Cを室温保存した時の各ビタミンの残存率を示した。遮光の有無、TM添加の

Table 2. Remaining Percent of B₁, B₂, B₆ and FA in Hyperalimentation
Fluids Used Parental-A under Fluorecent Light of 500 lux

n=2

Vitamin	With light shield cover						Exposure to light					
	12hr		24hr		48hr		12hr		24hr		48hr	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
B ₁	97	96	94	98	86	93	92	96	92	93	84	84
B ₂	98	99	98	100	99	99	87	94	76	86	59	72
B ₆	102	99	102	100	102	100	98	98	96	97	87	92
FA	97	95	97	96	101	97	96	95	94	94	97	94

Table 3. Remaining Percent of B₁, B₂, B₆ and FA in Hyperalimentation
Fluids Used Hicaliq-2 under Fluorecent Light of 500 lux

n=2

Vitamin	With light shield cover						Exposure to light					
	12hr		24hr		48hr		12hr		24hr		48hr	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
B ₁	99	99	99	101	92	103	100	103	98	96	89	86
B ₂	97	101	95	95	99	100	101	109	91	89	67	67
B ₆	99	99	102	104	105	107	97	100	93	97	93	98
FA	100	97	97	100	97	98	100	100	95	98	86	97

Table 4. Remaining Percent of B₁, B₂, B₆ and FA in Hyperalimentation
Fluids Used Triparen-2 under Fluorecent Light of 500 lux

n=2

Vitamin	With light shield cover						Exposure to light					
	12hr		24hr		48hr		12hr		24hr		48hr	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
B ₁	73	76	54	58	28	36	72	75	61	61	33	36
B ₂	104	103	99	99	99	99	94	93	74	89	65	71
B ₆	107	104	103	100	100	97	104	100	106	100	98	94
FA	97	98	98	96	94	94	96	98	98	95	93	94

有無に関わらず B₁ の残存率が48時間後で30%前後と大きく落ちていた。VC の項で言及した亜硫酸塩は、B₁ を分解すると報告されており、これが影響を及ぼしたものと考えられる。

Table 5 には試料 A, B, C を冷暗所で 28 日間保存した時の各ビタミンの残存率を示した。やはり、トリパレンを用いた試料 C の B₁ だけが残存率の低下を示していた。試料 A および 試料 B の

B₁ と全試料の B₂, B₆, 葉酸については、90%以上の残存率を保っていて TM 添加の影響も見られなかった。

3. ビタミン A, K₁, E の安定性

Table 6, 7, 8 に試料 A, B, C をそれぞれ室温保存した時のビタミン A, K₁, E の残存率の変化を示した。どの試料中においても遮光保存下では48時間後でも残存率の低下はほとんど見られず

Table 5. Remaining Percent of B₁, B₂, B₆ and FA in Hyperalimentation Fluids after Straged 28 Days in Darkness 4-5°C

n=2

Vitamin	Parental-A		Hicaliq-2		Triparen-2	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
B ₁	95	107	109	106	60	85
B ₂	96	91	99	99	95	95
B ₆	98	99	99	100	97	97
FA	92	98	103	99	96	93

Table 6. Remaining Percent of A, K₁ and E in Hyperalimentation Fluids Used Parental-A under Fluorecent Light of 500 lux

n=2

Vitamin	With light shield cover						Exposure to light					
	12hr		24hr		48hr		12hr		24hr		48hr	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
A	97	91	97	100	94	99	65	78	54	66	22	44
K ₁	101	94	104	104	101	101	79	89	72	83	45	57
E	100	95	103	106	98	100	98	100	104	108	92	97

Table 7. Remaining Percent of A, K₁ and E in Hyperalimentation Fluids Used Hicaliq-2 under Fluorecent Light of 500 lux

n=2

Vitamin	With light shield cover						Exposure to light					
	12hr		24hr		48hr		12hr		24hr		48hr	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
A	96	92	96	100	99	98	62	74	39	54	18	38
K ₁	96	91	95	99	93	94	76	85	56	67	36	50
E	96	92	95	98	93	94	98	100	93	96	95	94

安定であり、TMによる影響もなかった。非遮光保存下では光による分解を受けやすいAとK₁に大幅な残存率の低下が見られ、48時間後でAが20～40%前後、K₁が40～50%前後までになっていたが、TM添加の有無や試料の組成の違いによる大きな差はなかった。Eに関しては光による影響もなかった。

Table 9 には試料A, B, Cを冷暗所で28日間

保存した時の残存率を示した。室温遮光保存時と同様に、いずれの試料中でも残存率の低下はなく、TM添加でも変化はなかった。

結 論

輸液中にビタミンと微量元素と一緒に添加すると、ビタミンCが急速に酸化分解されることがわかった。この分解の速さは、室温保存時において

Table 8. Remaining Percent of A, K₁ and E in Hyperalimentation Fluids Used Triparen-2 under Fluorescent of 500 lux

n=2

Vitamin	With light shield cover						Exposure to light					
	12hr		24hr		48hr		12hr		24hr		48hr	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
A	96	91	96	92	91	93	69	70	56	63	38	46
K ₁	98	93	96	94	91	95	80	80	73	72	52	55
E	98	92	95	93	91	92	96	94	96	93	94	97

Table 9. Remaining Percent of A, K₁ and E in Hyperalimentation Fluids after Straged 28 Days in Darkness 4-5°C

n=2

Vitamin	Parental-A		Hicaliq-2		Triparen-2	
	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)	TM(-)	TM(+)
A	101	98	93	96	103	102
K ₁	104	102	101	100	104	105
E	104	103	101	103	103	105

は 500lux の光に照射された時と同程度であり、さらに遮光保存時はおろか冷暗所保存でも分解を防ぐことは出来なかった。

VC を酸化分解する元素としては塩化第二鉄と硫酸銅が考えられるので、これらを含む微量元素製剤と、VC を含むビタミン剤とを同一の輸液中に配合するのはなるべく避けるほうが望ましい。さもなければ、どちらか一方は使用直前に添加して、VC の損失の少ないうちに注入が終わるようにするか、VC を含有する製剤をさらに別ルートで投与して分解した分を補うなどの配慮が必要であろう。

微量元素の問題とは別に、亜硫酸塩を多く含むトリパレンを輸液のベースに用いた場合、VB₁ が分解されることがわかった。アミノ酸輸液にも亜硫酸塩を多く含む製品があり、配合時には注意を払うべきであろう。

VB₂, A, K₁ に関しては、光による分解だけが問題となり、微量元素も亜硫酸水素ナトリウムも影響しなかった。VB₆, 葉酸, E に関しては光に

よる影響もなかった。これらのことから、遮光下での使用に際しては前述の 2 点に関してのみ配慮しておけば良いと思われる。

引用文献

- 1) C.R. Fleming, *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 573-579 (1989).
- 2) 小野寺昭夫, 外科と代謝・栄養, **24**, 281-287 (1990).
- 3) 和田 功, 尹元漢, 長橋 捷, 外科診療, **31**, 55-67 (1989).
- 4) 幸保文治, 中村正明, 円堂 隆, 医薬ジャーナル, **25**, 607-622 (1989).
- 5) 山岡桂子, 山岸義史, 小林国男, 長谷部正晴, 安田和人, 中村正明, 水越正信, 佐藤恵美子, 島津忠寿, 吉田功一, 永井恒司, 薬剤学, **42**, 189-200 (1982).
- 6) 山岡桂子, 中島康雄, 沖永莊一, 長谷部正晴, 大畠博文, 竹井征夫, 島津忠寿, 病院薬学, **13**, 211-215 (1987).
- 7) K. Nordfield, J.L. Pedersen, M. Rasmussen, V.G. Jensen, *J. Clin. Hosp. Pharm.*, **9**, 293-301

-
- (1984).
- 8) M.C.Allwood, *J.Clin.Hosp.Pharm.*, 9, 75-85 (1984).
- 9) J.L.Smith, J.E.Canham, P.A.Wells, *JPEN*, 12, 394-402 (1988).