[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
20(1) 61-72 (1994)

アスコルビン酸の輸液中での安定性 (I)

M.V.I., ソービタおよびネオラミン・マルチ混注後の過酸化水素の生成

石川忠興, 示野陽子, 岡本千恵, 家串 稔, 福田 保*
愛媛大学医学部附属病院薬剤部†

Stability of Ascorbic Acid in Infusion Solution I. Producing Hydrogen Peroxide in M.V.I., Sohvita® and Neolamin Multi®-added Infusion Solutions

TADATAKA ISHIKAWA, YOUKO SHIMENO, TIE OKAMOTO,
MINORU IEKUSHI and TAMOTSU FUKUDA*
Division of Pharmacy, Ehime University Hospital†

(Received March 10, 1993
Accepted November 5, 1993)

Numerous reports have appeared concerning compatibility, photo-degradation and adsorption in infusion solutions. Since no studies have been done, however, on producing hydrogen peroxide in infusion solutions to which added multi-vitamins, we formulated research to focus on this particular aspect.

The production of hydrogen peroxide increased immediately after mixing infusion solutions and multi-vitamins, rising to 11.02 ppm in KN solution 4B combined with M.V.I. and 8.76 ppm or 10.58 ppm in Klinizal® B combined with Sohvita® or Neolamin Multi® respectively. Removal of soluble oxygen and light remarkably affected the on disturbance of the hydrogen peroxide production, while degradation of ascorbic acid (AsA) was observed immediately after mixture initiation.

Keywords—multi vitamin, M.V.I.; Sohvita®; Neolamin Multi®; hydrogen peroxide; ascorbic acid

はじめに

完全静脈栄養法 (TPN) または経中心静脈高栄養法 (IVH) といわれる栄養補給法は, 1968年に Dudrick ら¹⁾が開始して以来近年急速に普及し, 現在では外科領域に限らず内科その他でも不可欠の治療法として利用されている。それに伴い多数

の総合ビタミン剤が市販されている。

IVH 輸液中のビタミンの安定性については, 光による影響が多数指摘されており遮光カバーの装着は必須とされている²⁾。他にも高カロリー輸液バッグへのビタミンの吸着も問題とされている³⁾。しかし, 輸液中でビタミンCすなわちアスコルビン酸 (以下 AsA と略) が分解を受けて過酸化水素を生成することは, 未だ報告されていない。また, 日局には輸液中の過酸化水素に関する

† 愛媛県温泉郡重信町志津川; Shizukawa, Shigeno-bu-cho, Onsen-gun, Ehime, 791-02 Japan

項目の記載はない。一方、昭和55年厚生省告示第24号により食品衛生法による過酸化水素の使用基準が改正され、それに伴って一般食品への過酸化水素の添加はほとんど行われていないのが現状である。

1967年、Taqui Khan および Martell J.⁴⁾ は、AsA が光あるいは微量の金属イオンの存在で酸化分解が促進され、モノデヒドロアスコルビン酸を経てデヒドロアスコルビン酸と過酸化水素になると報告している。過酸化水素は強力な酸化剤の一つであり、活性酸素の供給源でもあり、輸液中に配合あるいは混注した薬剤に対し、あるいは生体へなんらかの影響を与えることが考えられる。近年、活性酸素は数多くの疾患と深くかかわっていることがわかり、医学の分野でも注目されている。

今回、著者らはこのことに着目し安全性の高いIVH輸液を供給することを目的として、総合ビタミン剤と輸液との混注後に生成する過酸化水素濃度を測定した。あわせて、AsAの残存率を測定したので報告する。

方 法

1. 使用医薬品と試薬

総合ビタミン剤としてM.V.I.注「エスエス」(エスエス製薬, Lot No.87185): AsA 500mg含有, ソービタ(扶桑薬品, Lot No.20627C, 20621C, 20620C): AsA 100mg含有, およびネオラミン・マルチ(科研製薬, Lot No.370910): AsA 100mg含有を用いた。配合医薬品として当院採用の31種類の輸液を用いた。試薬は市販特級品を購入し、そのまま使用した。

2. 試料調製

31種の輸液にM.V.I., ソービタおよびネオラミン・マルチを各々混注し、JMS輸液セット200型を用いて一定の速度で滴下した。混注直後、60分および120分後に3mlを輸液セットの先端から採取し、過酸化水素およびAsAの濃度測定用の試料とした。

TM-4(微量元素製剤)は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 μ mol, 亜鉛47 μ mol, 銅5 μ mol, ヨウ素1 μ molに相当する。

3. 実験条件

各試料は室温(18~28°C), 照明1000Luxの条件下で採取した。また一部の実験では黒色ポリエチレン遮光カバー, オレンジ色ポリエチレン遮光カバーおよびアルミホイル装着を用い遮光下で行った。

4. AsAの定量⁵⁾

高速液体クロマトグラフィー(以下HPLCと略)にて測定した。経時的(直後, 60, 120分後)に採取した試料(1ml)を用いて、絶対検量線法にて定量した。すなわち、表示量(500mgおよび100mg)を精密に量り、蒸留水を加えて正確に500mlとして標準溶液とした。分析条件は以下に示す通りである。機種はLC-6A島津高速液体クロマトグラフィーを使用し、カラムは μ -Bondapak-NH₂を用い、カラム温度は40°Cで行った。移動相として1%酢酸/メタノール(45:55)を用い、1ml/minの流速で展開し、検出器は紫外分光光度計を用い、測定波長は254nmにて測定した。

5. 過酸化水素の定量⁶⁾

酸素電極装置による高感度微量過酸化水素分析計ORITECTOR MODEL-III(オリエンタル電気)にて測定した。経時的(直後60, 120分後)に採取し、これを試料(2ml)とした。

1) 0.5%臭素酸カリウム含有0.2Mリン酸緩衝液(pH=7.0)

リン酸一カリウム(KH₂PO₄)10.2g, リン酸二ナトリウム(Na₂HPO₄・12H₂O)44.8gおよび臭素酸カリウム(KBrO₃)5gを700mlの蒸留水に溶解し、正確に1000mlとした後、氷冷下で1時間窒素ガスを通気した。

2) 過酸化水素標準液

30%過酸化水素を冷水で300倍に希釈して、過酸化水素原液(1000ppm)とし冷所保存した。この原液を0.5%臭素酸カリウム含有0.2Mリン酸緩衝液を用いて0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, および10ppmになるように希釈した。低濃度過酸化水

Fig. 1. Calibration Curve for Hydrogen Peroxide

素は分解しやすいため、用時に作成した。

カタラーゼ溶液はオリテクター用カタラーゼ試薬（オリエンタル電気）5000U/ml を使用した。

3) 過酸化水素濃度測定方法

試料 2ml を正確に採取し、オリテクターの試料セル内に採り、発泡する時は少量のシリコンオイル消泡剤を加え密栓する。試料溶液中の溶存酸素を完全に追い出すため、スターラーでセル内を攪拌しながら窒素ガスを通し、同時にカタラーゼ溶液にも窒素ガスを通気して、溶存酸素を除いた。測定器の出力安定後、零点調製を行い、溶存酸素を除いたカタラーゼ溶液 20 μ l をマイクロシリンジを用いてセル内に注入した。カタラーゼの過酸化水素分解反応より生成する酸素量に従って増加する電位を測定した。なお、あらかじめ既知濃度の過酸化水素標準溶液を用い、検量線を作成し（Fig. 1）、試料中過酸化水素濃度を求めた。

6. 遮光および溶存酸素の影響

AsA の分解には酸素および光の影響が十分考えられる。そこで、5%ブドウ糖を室温下、窒素ガスで2時間通気してガス置換を行い、実験の試料とした。

7. 予備試験

本試験に先立ち、輸液とカタラーゼとの反応に

よる過酸化水素の生成および、AsA だけを除いたソービタおよびネオラミン・マルチと輸液との混注後の過酸化水素の生成を酸素電極装置による高感度微量過酸化水素分析計 ORITECTOR MODEL-III（オリエンタル電気）を用いて測定したところ、いずれの場合にも過酸化水素の濃度は検出限界（0.01ppm）以下であった。

結果と考察

高カロリー輸液中における M.V.I., ネオラミン・マルチおよびソービタの各種ビタミンの安定性については、幸保ら^{2,5,7,8)} が報告しており、ビタミン B₂ および AsA は安定であるが、非遮光時のビタミン A およびアミノ酸輸液中でのビタミン B₁ に含重低下が生じること、さらに、遮光条件下では12時間以内に使用すればビタミンは安定であると報告されている。いずれの報告でも AsA から過酸化水素の生成については検討されていない。

表1に M.V.I. と輸液、表2にソービタと輸液および表3にネオラミン・マルチと輸液との混注後の過酸化水素の生成と AsA の残存率（表示量に対する定量値の%）の結果をそれぞれ示し

(p. 70へつづく)

表 1. M.V.I. と輸液との混注後の過酸化水素の生成と AsA の残存率

輸 液	項 目	時 間 (分)			輸 液	項 目	時 間 (分)		
		直後	60	120			直後	60	120
ア ク チ ャ ッ ト ⊕ (日研 Lot No. 3417Y)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.42	4.60	6.55	KN補液4B (大塚 Lot No. 5K700)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.54	5.00	11.02
	AsA の残存率 (%)	100.0	99.4	97.4		AsA の残存率 (%)	104.2	100.3	99.9
ク リ ニ ザ ル ツ ⊕ B (エーザイ Lot No. 7606)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.46	3.50	9.54	KN補液MG3号 (大塚 Lot No. 7J780)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.60	3.88	9.70
	AsA の残存率 (%)	104.2	100.0	97.6		AsA の残存率 (%)	104.7	103.6	100.5
ク リ ニ ッ ト ⊕ (エーザイ Lot No. 7801)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	3.20	7.20	サ ザ イ オ ー ル ⊕ (ミドリ Lot No. 061GR)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.44	2.88	2.79
	AsA の残存率 (%)	105.3	105.1	103.9		AsA の残存率 (%)	103.1	100.1	96.6
KN補液1A (大塚 Lot No. 6L840)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.55	2.44	4.61	注射用蒸留水 (大塚 Lot No. 7A740)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.32	3.33	7.49
	AsA の残存率 (%)	103.4	102.7	100.2		AsA の残存率 (%)	102.9	102.3	100.2
KN補液1B (大塚 Lot No. 2J780)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.28	3.87	8.60	生理食塩液 (大塚 Lot No. 7F72N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	3.77	8.17
	AsA の残存率 (%)	105.8	103.8	103.2		AsA の残存率 (%)	102.5	100.8	98.8
KN補液2A (大塚 Lot No. 1C94)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.18	3.69	4.14	ソ リ タ ⊕ T 1 号 (清水 Lot No. B7008)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	3.51	8.30
	AsA の残存率 (%)	104.8	102.9	100.2		AsA の残存率 (%)	100.0	98.9	96.6
KN補液2B (大塚 Lot No. 5F900)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.41	3.69	6.89	ソ リ タ ⊕ T 3 号 (清水 Lot No. B7223)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.40	4.86	6.75
	AsA の残存率 (%)	104.3	103.4	100.5		AsA の残存率 (%)	95.6	94.9	92.5
KN補液3A (大塚 Lot No. 6J750)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.33	2.93	7.47	ソ リ タ ⊕ T 4 号 (清水 Lot No. B7006)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.33	4.14	8.37
	AsA の残存率 (%)	104.1	102.5	99.6		AsA の残存率 (%)	95.7	93.8	90.9
KN補液3B (大塚 Lot No. 7K72N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.31	4.75	8.06	フィジオゾール ⊕ 3 号 (ミドリ Lot No. 204GR)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.25	1.58	3.51
	AsA の残存率 (%)	105.5	102.0	99.8		AsA の残存率 (%)	100.4	99.4	98.1
KN補液4A (大塚 Lot No. 7C830)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.41	3.83	8.25	5% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7B73N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.32	2.76	5.97
	AsA の残存率 (%)	104.9	101.2	100.6		AsA の残存率 (%)	101.2	98.0	96.9

表 1. つづき

輸 液	項 目	時 間 (分)			輸 液	項 目	時 間 (分)		
		直後	60	120			直後	60	120
10% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7C74G)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.25	2.61	6.03	リンゲル液 (大塚 Lot No. 6L96O)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.46	4.46	8.96
	AsAの残存率 (%)	99.5	97.6	96.6		AsAの残存率 (%)	100.1	98.6	96.2
50% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7E81G)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.14	0.72	1.80	ND: Not Detected				
	AsAの残存率 (%)	101.2	100.4	98.8					
フルクトラクト® (大塚 Lot No. 7K850)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	ND	ND	ND					
	AsAの残存率 (%)	100.9	99.3	98.1					
5% フルクトン® (大塚 Lot No. 7B710)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.32	3.33	6.48					
	AsAの残存率 (%)	101.0	100.1	98.1					
ポタコール®R (大塚 Lot No. 7F98N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.62	4.05	8.55					
	AsAの残存率 (%)	100.1	100.6	97.4					
マルトス®10 (大塚 Lot No. 7D75N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.32	3.06	6.61					
	AsAの残存率 (%)	104.3	104.5	99.4					
マンニゲン® (日本製薬 Lot No. V138)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.51	1.85	4.59					
	AsAの残存率 (%)	103.0	101.9	100.5					
ラクテック® (大塚 Lot No. 7C80N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.42	3.47	8.51					
	AsAの残存率 (%)	101.6	100.6	97.0					
ラクテック®D (大塚 Lot No. 7A82C)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.50	4.14	6.53					
	AsAの残存率 (%)	102.8	98.0	95.4					
ラクテック®G (大塚 Lot No. 7G75C)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.40	4.04	7.22					
	AsAの残存率 (%)	100.1	98.2	97.5					

表 2. ソービタと輸液との混注後の過酸化水素の生成と AsA の残存率

輸 液	項 目		時 間 (分)			輸 液	項 目	時 間 (分)		
			直後	60	120			直後	60	120
アクチット® (日研 Lot No. 3417Y)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.05	2.57	2.88	KN補液4B (大塚 Lot No. 5K700)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.21	3.24	6.75
	AsAの残存率 (%)		96.5	95.4	83.6		AsAの残存率 (%)	105.8	98.1	88.3
クリニザルツ®B (エーザイ Lot No. 7606)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.01	2.83	8.76	KN補液MG3号 (大塚 Lot No. 7J780)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.09	2.75	5.31
	AsAの残存率 (%)		96.1	93.5	87.0		AsAの残存率 (%)	106.2	97.5	86.0
クリニザルツ® (エーザイ Lot No. 7801)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.08	2.03	4.41	サザィオゾール® (ミドリ Lot No. 061GR)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.29	2.07	2.52
	AsAの残存率 (%)		105.2	101.2	93.8		AsAの残存率 (%)	94.2	88.0	75.7
KN補液1A (大塚 Lot No. 6L340)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.09	1.72	4.86	注射用蒸留水 (大塚 Lot No. 7A740)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.14	1.37	3.69
	AsAの残存率 (%)		101.6	97.0	89.3		AsAの残存率 (%)	97.1	90.4	79.0
KN補液1B (大塚 Lot No. 2J780)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.03	2.61	6.44	生理食塩液 (大塚 Lot No. 7F72N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.09	1.82	4.05
	AsAの残存率 (%)		102.2	98.5	89.0		AsAの残存率 (%)	95.1	89.2	79.2
KN補液2A (大塚 Lot No. 1C94)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		ND	1.57	4.05	ソリタ®T 1号 (清水 Lot No. B7008)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.02	2.11	5.24
	AsAの残存率 (%)		106.0	97.5	84.7		AsAの残存率 (%)	95.0	86.6	74.2
KN補液2B (大塚 Lot No. 5F900)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.26	3.24	7.16	ソリタ®T 3号 (清水 Lot No. B7223)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.02	2.97	6.93
	AsAの残存率 (%)		107.7	97.1	81.9		AsAの残存率 (%)	104.6	95.5	81.7
KN補液3A (大塚 Lot No. 6J750)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.22	3.24	7.16	ソリタ®T 4号 (清水 Lot No. B7006)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.05	2.34	6.44
	AsAの残存率 (%)		105.5	98.3	83.7		AsAの残存率 (%)	105.6	96.5	82.2
KN補液3B (大塚 Lot No. 7K72N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.20	3.06	5.18	フィジオゾール®3号 (ミドリ Lot No. 204GR)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	ND	0.97	3.71
	AsAの残存率 (%)		106.1	96.6	85.5		AsAの残存率 (%)	110.0	104.2	97.7
KN補液4A (大塚 Lot No. 7C830)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.14	2.12	5.81	5% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7B73N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	3.01	5.55
	AsAの残存率 (%)		108.0	95.3	83.1		AsAの残存率 (%)	109.8	101.0	89.2

表 2. つづき

輸液	項 目	時 間 (分)			輸 液	項 目	時 間 (分)		
		直後	60	120			直後	60	120
10% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7C74G)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.07	3.11	6.91	リンゲル液 (大塚 Lot No. 6L960)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.10	2.70	5.94
	AsA の残存率 (%)	109.9	98.3	88.4		AsA の残存率 (%)	109.1	101.7	90.1
50% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7E81G)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.20	0.56	1.16	ND : Not Detected				
	AsA の残存率 (%)	100.4	99.0	96.5					
フルクトラクト® (大塚 Lot No. 7K850)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	ND	ND	ND					
	AsA の残存率 (%)	98.6	98.1	88.4					
5% フルクトン® (大塚 Lot No. 7B710)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.01	2.77	6.44					
	AsA の残存率 (%)	104.6	97.4	86.3					
ポタコール®R (大塚 Lot No. 7F98N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.01	3.06	7.83					
	AsA の残存率 (%)	109.3	97.8	86.2					
マルトス®10 (大塚 Lot No. 7D75N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.09	2.97	4.71					
	AsA の残存率 (%)	108.9	102.4	89.1					
マンニゲン® (日本製薬 Lot No. V138)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.13	2.21	4.82					
	AsA の残存率 (%)	108.6	96.3	90.9					
ラクテック® (大塚 Lot No. 7C80N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.08	1.22	3.77					
	AsA の残存率 (%)	107.0	97.9	80.5					
ラクテック®D (大塚 Lot No. 7A82C)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.20	3.15	5.22					
	AsA の残存率 (%)	106.7	1001	84.4					
ラクテック®G (大塚 Lot No. 7G75C)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.35	3.01	4.58					
	AsA の残存率 (%)	103.1	97.1	80.8					

表 3. ネオラミン・マルチと輸液との混注後の過酸化水素の生成と AsA の残存率

輸液	項目		時間 (分)			輸液	項目	時間 (分)		
			直後	60	120			直後	60	120
アクチット® (日研 Lot No. 3417Y)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.24	3.15	3.38	KN補液4B (大塚 Lot No. 5K700)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.45	4.23	7.11
	AsA の残存率 (%)		94.5	89.1	75.5		AsA の残存率 (%)	95.1	89.2	73.5
クリニザルツ®B (エーザイ Lot No. 7606)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.33	4.32	10.58	KN補液MG3号 (大塚 Lot No. 7J780)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.35	3.69	7.04
	AsA の残存率 (%)		101.1	88.2	76.7		AsA の残存率 (%)	97.4	91.0	75.3
クリニツト® (エーザイ Lot No. 7801)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.23	2.88	5.45	サヴィオゾール® (ミドリ Lot No. 061GR)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.30	2.07	2.52
	AsA の残存率 (%)		97.3	90.7	76.9		AsA の残存率 (%)	97.0	85.1	71.9
KN補液1A (大塚 Lot No. 6L840)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.16	1.60	5.15	注射用蒸留水 (大塚 Lot No. 7A740)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	2.66	5.90
	AsA の残存率 (%)		98.0	89.6	72.7		AsA の残存率 (%)	94.9	86.4	72.4
KN補液1B (大塚 Lot No. 2J780)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.35	3.06	6.62	生理食塩液 (大塚 Lot No. 7F72N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	3.11	5.49
	AsA の残存率 (%)		99.6	91.4	76.2		AsA の残存率 (%)	99.4	93.5	79.8
KN補液2A (大塚 Lot No. 1C94)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.17	3.42	4.77	ソリタ®T 1号 (清水 Lot No. B7008)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.28	3.92	8.28
	AsA の残存率 (%)		98.8	91.3	79.7		AsA の残存率 (%)	94.5	84.6	70.8
KN補液2B (大塚 Lot No. 5F900)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.42	4.32	5.76	ソリタ®T 3号 (清水 Lot No. B7223)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.32	3.51	6.57
	AsA の残存率 (%)		101.1	91.5	70.8		AsA の残存率 (%)	93.3	82.3	68.1
KN補液3A (大塚 Lot No. 6J750)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.38	3.69	6.17	ソリタ®T 4号 (清水 Lot No. B7006)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.30	3.29	6.57
	AsA の残存率 (%)		99.7	90.3	79.4		AsA の残存率 (%)	94.4	84.1	67.1
KN補液3B (大塚 Lot No. 7K72N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.22	3.83	6.26	フィジオゾール®3号 (ミドリ Lot No. 204GR)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.14	1.94	5.00
	AsA の残存率 (%)		100.2	89.2	68.7		AsA の残存率 (%)	98.2	93.7	82.8
KN補液4A (大塚 Lot No. 7C830)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)		0.23	3.24	5.67	5% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7B73N)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.36	2.79	4.46
	AsA の残存率 (%)		95.3	85.7	66.6		AsA の残存率 (%)	93.5	90.1	73.6

表 3. つづき

輸液	項目	時 間 (分)			輸液	項目	時 間 (分)		
		直後	60	120			直後	60	120
10% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7C74G)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.37	4.32	8.66	リンゲル液 (大塚 Lot No. 6L96O)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.34	3.78	6.75
	AsAの残存率 (%)	99.3	91.2	76.8		AsAの残存率 (%)	101.5	94.3	79.0
50% ブドウ糖 (大塚 Lot No. 7E81G)	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.23	0.66	1.61	ND : Not Detected				
フルクトラクトン® (大塚 Lot No. 7K850)	AsAの残存率 (%)	100.3	98.8	93.5					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	ND	ND	ND					
5% フルクトン® (大塚 Lot No. 7B710)	AsAの残存率 (%)	100.0	92.5	79.3					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.26	3.33	6.75					
ポタコール®R (大塚 Lot No. 7F98N)	AsAの残存率 (%)	99.5	91.7	80.2					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.55	3.78	7.97					
マルトス®10 (大塚 Lot No. 7D75N)	AsAの残存率 (%)	101.8	92.6	78.5					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.33	4.28	7.83					
マンニゲン® (日本製薬 Lot No. V138)	AsAの残存率 (%)	99.5	91.4	76.4					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.38	3.42	7.16					
ラクテック® (大塚 Lot No. 7C80N)	AsAの残存率 (%)	99.6	95.1	77.1					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.17	2.43	3.78					
ラクテック®D (大塚 Lot No. 7A82C)	AsAの残存率 (%)	93.8	88.7	73.7					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.34	4.23	6.53					
ラクテック®G (大塚 Lot No. 7G75C)	AsAの残存率 (%)	96.9	88.9	73.8					
	H ₂ O ₂ の濃度 (ppm)	0.14	1.26	1.98					
	AsAの残存率 (%)	101.9	90.7	70.2					

た。表からもわかるように総合ビタミンと各種輸液との配合により混注直後より過酸化水素濃度は経時的に上昇し、M.V.I. と KN 補液 4B との組合せでは 11.02ppm に、ソービタあるいはネオ

ラミン・マルチとクリニザルツ B とでは 8.76ppm あるいは 10.58ppm まで達した。その時の、AsA の残存率は各々 99.9%, 87.0% および 76.7% であった。

Fig. 2. Effect of Irradiation on Producing of H₂O₂ in Infusion Solution (5% Glucose+M.V.I.)

▲ : covered with orange vinyl, ■ : covered with black vinyl,
● : covered with almihoile

Fig. 3. Effect of N₂-Replacement on Producing of H₂O₂ in Infusion Solution (5% Glucose+M.V.I.)

■ : under air, ● : under N₂

Fig. 4. Effect of TM-4 (Trace elements) on Stability of AsA in Saline

- ▲---▲ : saline 500ml + M. V. I.
- ▲—▲ : saline 500ml + M. V. I. + TM-4
- : saline 500ml + Sohvita
- : saline 500ml + Sohvita + TM-4

なお、総合ビタミン剤とフルクトラクトとの混注では過酸化水素が検出されなかったことは輸液中に安定剤として添加されている亜硫酸水素ナトリウムによる影響と考える。

AsA が分解を受ける重要な要素に光および溶存酸素の影響がある。そこで M. V. I. と 5 %ブドウ糖液を用いてそれらの検討を行った。まず最初に、遮光効果について過酸化水素の生成からみた結果を Fig. 2 に示した。混注後 2 時間で、過酸化水素の生成はオレンジカバーで遮光すると 1.04 ppm、黒色の遮光カバーで遮光すると 0.63ppm またはアルミホイルで遮光すると 0.39ppm まで抑制できることがわかった。

次に、溶存酸素の影響をみた結果を Fig. 3 に示した。不活性ガスの窒素で置換した場合は空気で置換した場合に比べて有意に過酸化水素の生成が抑制された。窒素ガス置換は輸液セットを遮光した効果に匹敵すると思われる。

最近、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、特に亜鉛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。そこで、微量元素製剤を IVH

液中に添加して投与することが多い。当病院でも 4 元素 (Zn, Cu, Fe, I : TM-4) を含有した製剤を院内で調製して用いているが、この製剤と M. V. I. およびソービタと生理食塩水とを用いて AsA の残存を検討した。その結果を Fig. 4 に示した。Fig. 4 には示していないが、TM-4 を添加すると、過酸化水素の生成は検出限界以下になり検出されなかった。しかし、AsA の残存率は TM-4 無添加より低い結果が得られたことから、TM-4 の混注は避けた方がよいと考えている。

引用文献

- 1) S. J. Dudrick, *JPEN*, 1(1), 23 (1977).
- 2) 幸保文治, 中村正明, 円堂 隆, 医薬ジャーナル, 25(3), 133 (1989).
- 3) 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, 永井恒司, 薬剤学, 42, 189 (1982).
- 4) M. M. Taqui Khan and A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4176 (1967).
- 5) 幸保文治, 横山俊夫, 今森勝美, 入本和人, 医薬

-
- ジャーナル, 16(12), 89 (1980).
- 6) 豊田正武, 食品衛生研究, 32(1), 9 (1982).
- 7) 幸保文治, 藤田寿彦, 園原康夫, 医薬ジャーナル, 25(9), 141 (1989).
- 8) 幸保文治, 藤田寿彦, 園原康夫, 医薬ジャーナル, 26(9), 123 (1990).