安定性データに基づく高カロリー輸液中の ビタミン投与量に関するシミュレーション

村田明隆^{†1}, 石原廣男^{†1}, 半谷眞七子^{†1}, 佐々弥栄子^{†2}, 廣瀬公人^{†2},
山本康司^{†2}, 荒川利治^{†2}, 稲垣員洋^{†1}, 岡本能弘^{†1}, 杉原久義^{†1}, 西田幹夫^{*†1}
名城大学薬学部, 薬学専攻科^{†1}
名古屋第二赤十字病院薬剤部^{†2}

Simulated Doses of Vitamins in Total Parenteral Nutrition Fluids by Literary Stability Data

Akitaka Murata^{†1}, Hiro-o Ishihara^{†1}, Manako Hanyat^{†1}, Yaeko Sasa^{†2}, Kimihito Hirose^{†2}, Koji Yamamoto^{†2},
Toshiharu Arakawa^{†2}, Kazuhiro Inagaki^{†1}, Yoshihiro Okamoto^{†1}, Hisayoshi Sugihara^{†1} and Mikio Nishida^{*†1}
Faculty of Pharmacy and Clinical Pharmacy Course, Meijo University^{†1}
Department of Pharmacy, Nagoya Daini Red Cross Hospital^{†2}

[Received July 5, 2000
Accepted November 16, 2000]

Recently, most total parenteral nutrition (TPN) fluids are now prepared in a clean room, and then are stocked in a pharmacy until use. After preparation, a time lag usually occurs before the onset of infusing TPN to patients. There are some unstable vitamins in such TPN fluid mixtures. Although a sufficient amount of vitamins are initially added to the fluids, it is necessary to ascertain whether or not a sufficient amount of vitamins remain in the mixture at the actual time of infusion.

In the present study, based on information available in the literature on time-dependent vitamin stability of various TPN fluids, the estimates of the essential quantity of vitamins infused were carried out by a modified procedure of a computing area under a pharmacokinetic curve (AUC). The expression of the Integrated Dose in Period (IDP) was replaced for the AUC. Through the survey of 1,850 prescriptions over a one-month period, the combinations of most frequently used TPN liquids and vitamin A (VA), vitamin B₁ (VB₁), vitamin B₂ (VB₂), and vitamin C (VC) were selected. The theoretical vitamin contents in the TPN mixtures were estimated either at room temperature or in a shielded condition. For each vitamin, the expected remainder from the time of preparation up to 24 hours was designated as IDP₀₋₂₄, the one from 12 hours after the preparation to 36 hours as IDP₁₂₋₃₆, and that from 24 hours after to 48 hours as IDP₂₄₋₄₈. The IDP values thus obtained were compared with the recommended standard daily intake of vitamins.

The results indicated that the IDP values for VA, VB₂, and VC tended to be smaller than the daily recommended amounts under light illumination, thus suggesting the mixture should be shielded to help allow it to maintain the necessary amounts. On the other hand, regardless of the influence of light or shielding, sufficient IDPs of VB₁ were observed at all the examined times. These results showed that the storage of fluids after being mixed with vitamins should be always maintained in a shielded condition. The present study theoretically demonstrated that under dark conditions, the time lag after TPN-vitamin mixture preparation would not affect

^{†1} 愛知県名古屋市天白区八事山150 ; 150, Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan

^{†2} 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9 ; 2-9, Myoken-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 466-8650 Japan

the supply of VA, VB₁, VB₂ and VC and the computation of IDP based on the stability data obtained from the literature was found to provide a good conventional measure for care-providers to ensure sufficient vitamin supplementation without performing time-consuming and laborious laboratory experiments.

Keywords — total parenteral nutrition, vitamin stability, dose of vitamins, storage condition, preparation of TPN

目 的

高カロリー輸液 (Total Parenteral Nutrition : TPN) 療法は、消化器系に対する外科手術の施行や先天的な異常から、患者に消化吸收障害がある場合、あるいは重度の感染症や熱傷等で腸管からの栄養補給が不十分な場合、体外から非経口的に必要な栄養素を補給する目的で施行される¹⁾。特に、本法は外科手術後の患者の栄養管理に優れた治療効果を上げているため、外科領域では広く用いられている。

従来の TPN 調製方法は、患者へ投与する直前に、各病棟にて看護婦により行われてきた。しかし、この方法では、TPN の微生物汚染を引き起こす危険性が指摘されている^{2,3)}。名古屋第二赤十字病院では、①TPN の微生物汚染の防止、②病棟看護婦の業務軽減、③TPN 処方内容の薬学的管理遂行、④TPN の無菌製剤処理加算が得られる経済的効果の4項目の利点から、全病棟の TPN について、一部を除き医薬品の混合はすべて薬剤部無菌室で行われている。そのため、TPN 調製に時間を要することから、TPN 調製後から患者に投与するまでに12~24時間のタイムラグ (時間のずれ) が生じる。

総合ビタミン剤に含まれるある種のビタミン成分含量は経時的に減少することが知られている^{4,5)}。したがって、TPN 中で不安定なビタミン成分は、調製時に計算上必要量が TPN に添加されても、患者に投与終了した時点でビタミンの必要量が投与できない危険性が想定される⁶⁾。

本研究では、TPN 調製から患者投与までにタイムラグを生じた場合にも、ビタミンの必要量が必ず投与されているか否かに関し、ビタミン安定性に関する文献値、および製薬メーカーより提供されたデータを独自の方法で解析し、当院での TPN 調製、供給体制の適正性について検討した。

方 法

1. TPN 処方せん調査による検討処方例の設定

市販の TPN 基本液と総合ビタミン剤の組み合わせは、理論上数多く存在する。理論的な組み合わせの中から、使用頻度が多く、今回取り上げて検討すべき組み合わせを設定した。

①TPN 処方箋調査

当院製剤室で、平成9年10月1日から31日までの1カ月間に調製された TPN 処方箋を調査し、処方された TPN 基本液と総合ビタミン剤の組み合わせを抽出、集計した。そして、全組み合わせに対する特定の組み合わせの使用頻度を算出した。

②TPN 中ビタミン安定性データの収集

前項に抽出した組み合わせについて、既存の文献報告を検索、あるいは同時に製薬メーカーに依頼し、TPN 中ビタミン安定性に関するデータを収集した。

③検討処方例の妥当性の検討

ビタミン安定性データを入手できた組み合わせについて、先の TPN 処方箋調査から求めた当院での使用頻度結果より、臨床現場での使用状況を反映しているか否かを検討した。

2. 基準値の設定

Table 1 に、すでに報告されている TPN 施行患者に対する1日に必要なビタミン量を示した⁷⁻¹⁰⁾。多くの研究者、研究機関の報告から、著者らは、日本人を対象とした谷川の1日ビタミン供給勧奨量¹¹⁾を基準値として採用した。

3. 推定ビタミン投与量の算出と TPN 保存、供給体制の検討

1) 推定ビタミン投与量の算出

臨床施用条件下、患者体内に投与されたと推定されるビタミン量を“推定ビタミン投与量”と定義した。

著者らは、薬物動態の AUC 算出方法を応用し、推定ビタミン投与量を算出した。この推定ビタミン投与量を示す記号を“Integrated Dose in Period : IDP”と表現する。

TPN 中のビタミン分解反応は、擬一次反応であると仮定し、特定の TPN 基本液中ビタミン安定性データ (任意時間での残存率データの少なくとも4点以上を用いて) から、分解速度定数 k (hr^{-1}) を算出する。TPN によるビタミン投与速度 X (mg/hr) は、次式で示すことができる。

$$X = (V_0/T) \times \{(D_0/V_0) \times e^{-kt}\} = (D_0/T) \times e^{-kt} \quad \dots\dots\text{式(1)}$$

Table 1. TPN 施行時の1日供給ビタミン勧奨量

著者名	VA (IU)	VB ₁ (mg)	VB ₂ (mg)	VC (mg)
A. Wretling ⁷⁾	2,500	1.2	1.8	30
谷川 ⁸⁾	2,500	1.3	1.4	60
M. Shils ⁹⁾				
小児	2,300	1.2	1.4	80
成人	3,300	3.0	3.0	100
AMA ¹⁰⁾	3,300	3.0	3.6	100

() 内は, 単位. 本論文では, 日本人を対象に値を算出した谷川の値を, TPN 施行患者に対し必要なビタミン量を投与できるか否かの判定基準値とした.

D_0 は TPN 基本液に混合されたビタミン総量(mg もしくは IU), V_0 は TPN の総液量(mL), T は TPN 点滴開始から終了までにかかる時間(hr), t は TPN 基本液にビタミン剤を混合後経過した時間(hr)を示す. ビタミン投与速度と TPN 調製後経過した時間 t の関係を Fig. 1 に示す. TPN 調製後 t_i 時間に点滴を開始し, t_e 時間(すなわち $t_i + T$) に投与終了したとすると, 推定ビタミン投与量 IDP (mg) は, ビタミン投与速度 X を t について t_i 時間から t_e 時間まで積分した式(2)で表すことができる.

$$\begin{aligned} \text{IDP} &= \int_{t_i}^{t_e} X dt = \int_{t_i}^{t_e} (D_0/T) \times e^{-kt} dt \\ &= (D_0/kT) \times (e^{-kt_i} - e^{-kte}) \end{aligned} \quad \text{.....式(2)}$$

つまり, 推定ビタミン投与量 IDP は, TPN 調製 t_i 時

間に投与開始し, t_e 時間に終了した場合, Fig. 1 に示す斜線部分で表される.

2) 推定ビタミン投与量の算出条件

当院では, 調製直後に TPN を患者へ投与開始する場合のみならず, 12時間後, あるいは24時間後に開始される場合もある.

保管に関しては, TPN 調製後, 速やかに遮光を施し, TPN 投与中にも遮光カバーを装着し, 光に対し不安定なビタミン成分の安定性維持に努めている. そこで, 常時, TPN 液が直接光に曝されない状態を設けた(遮光下: 室温24~28℃, 橙色透明の遮光カバー使用). 対照として, TPN 液が常時光に曝された状態(散光下: 室温24~28℃, 照度約550Lux)を選んだ. すなわち, 調製後のタイムラグ, および光に対する保管条件を考慮して, 推定ビタミン投与量を算出する下記の条件を定めた.

①遮光下, TPN 調製直後から投与開始する場合

(S-IDP₀₋₂₄)

②遮光下, TPN 調製12時間後から投与開始する場合

(S-IDP₁₂₋₃₆)

③遮光下, TPN 調製24時間後から投与開始する場合

(S-IDP₂₄₋₄₈)

④散光下, TPN 調製直後から投与開始する場合

(L-IDP₀₋₂₄)

⑤散光下, TPN 調製12時間後から投与開始する場合

Fig. 1. TPN 調製後の経過時間とビタミン投与速度の関係

t_i : 投与開始時間 t_e : 投与終了時間

一例として, 散光下, アミノトリバ®2号1,800mL+オーツカ MV®, VA の場合の投与速度と経過時間との関係(投与速度—時間曲線)を示した. 投与速度—時間曲線は, 指数関数で近似した. 斜線部の面積を求めることで IDP₂₄₋₄₈ を算出した. 求めた IDP 値は, 実際に患者体内に入ったと推定されるビタミン量に相当する.

(L-IDP₁₂₋₃₆)

⑥散光下, TPN 調製24時間後から投与開始する場合

(L-IDP₂₄₋₄₈)

これら6条件について推定ビタミン投与量を算出した。

3) 計算値と基準値との比較, 判定

求めた推定ビタミン投与量 (IDP 値) と谷川による1日ビタミン供給勧奨量とを比較し, IDP 値が谷川の提唱した値以上であれば, ビタミン必要量を患者に投与可能であると判定した。

結 果

1. TPN 処方せん調査結果

調査期間1カ月間に, 当院製剤室で扱われた TPN 処方せん総数は1,850枚であり, TPN 基本液と総合ビタミ

ン剤の組み合わせは, 61組存在した (Table 2)。最も使用頻度の高い組み合わせはユニカリック® N 1,000mL とオーツカ MV® であり, 1,850枚中311枚, 全体の16.8%を占めていた。

2. TPN 中ビタミン安定性データの収集結果

Table 3 には, 入手データから投与ビタミン量を検討できた組み合わせを示した¹²⁻¹⁸⁾。ハイカリック® 1号, 2号については, 当院で処方されている容量の組み合わせに関するデータが入手できなかったため, 同製剤で別容量の組み合わせを取り上げた。Table 3 中には, 当院の使用頻度も付記した。取り上げた処方例の使用頻度の合計は, 全体の約60%を占めており, 今回取り上げた処方例は, ほぼ当院での臨床現場の実状を反映していると考えられる。

Table 2. 当院 TPN 処方内容の調査結果

No.	高カロリー輸液	高張アミノ酸液	ビタミン剤	枚数 (枚)
1	ユニカリック® N 1,000mL		オーツカMV® 1set	311
2	アミノトリバ® 2号 1,800mL		オーツカMV® 1set	204
3	ユニカリック® L 1,000mL		M. V. I. ® 1V	195
4	ユニカリック® L 1,000mL		オーツカMV® 1set	150
5	アミノトリバ® 1号 1,700mL		オーツカMV® 1set	136
6	ユニカリック® L 1,000mL		パントール® 1A	103
7	ユニカリック® N 1,000mL		M. V. I. ® 1V	70
8	ユニカリック® N 1,000mL		マルタミン® 1V	58
9	ユニカリック® L 1,000mL		オーツカMV® 1set	44
			パントール® 0.5g 1A	
10	アミノトリバ® 2号 900mL		オーツカMV® 1set	39
11	アミノトリバ® 1号 850mL		オーツカMV® 1set	37
12	アミノトリバ® 1号 1,700mL		オーツカMV® 1set	31
			パントール® 0.5g 2A	
13	ユニカリック® L 1,000mL		マルタミン® 1V	31
14	アミノトリバ® 2号 1,800mL		オーツカMV® 1set	30
			パントール® 0.2g 1A	
15	ユニカリック® N 1,000mL		パントール® 0.5g 1A	30
16	ハイカリック® 2号 700mL	プロテアミン®12X 200mL	オーツカMV® 1set	27
17	ハイカリック® 1号 700mL	プロテアミン®12X 200mL	ビタメジン® 1A	24
計				1850

Table には, 当院1カ月で処方された TPN 基本液とビタミン剤との組み合わせを示した。

Table の右欄には, 実際に処方された処方箋枚数を記した。

高カロリー輸液, 高張アミノ酸液, ビタミン剤の組み合わせは, 合計61組存在した。そのうちユニカリック® N, およびアミノトリバ® 2号とオーツカ MV® との組み合わせが上位を占めていた。

61組中, No. 18以下 No. 61までの組み合わせの使用頻度は少なく (1850枚中330枚, 全体の17.8%), 記載を省略した。

Table 3. ビタミン投与量を検討した TPN 処方例と当院での使用頻度

TPN基本液	高張アミノ酸液	総合ビタミン剤	使用頻度(%)	出典(文献番号)
アミノトリパ® 1号 1,700mL		オーツカMV® 1 set	7.3	12
アミノトリパ® 1号 850mL		マルタミン® 1 V	0.9	13
アミノトリパ® 1号 850mL		M. V. I.® 1 V	0.2	14
アミノトリパ® 2号 1,800mL		オーツカMV® 1 set	11.0	12
アミノトリパ® 2号 900mL		マルタミン® 1 V	0.1	13
アミノトリパ® 2号 1,800mL		M. V. I.® 1 V	0.2	14
ハイカリック® 1号 700mL	プロテアミン® 1 2X 300mL	オーツカMV® 1 set		15
ハイカリック® 1号 700mL	プロテアミン® 1 2X 300mL	マルタミン® 1 V		16
ハイカリック® 1号 350mL	プロテアミン® 1 2X 150mL	M. V. I.® 1 V		17
ハイカリック® 2号 700mL	プロテアミン® 1 2X 300mL	オーツカMV® 1 set		15
ハイカリック® 2号 700mL	プロテアミン® 1 2X 300mL	マルタミン® 1 V		16
ハイカリック® 2号 350mL	プロテアミン® 1 2X 150mL	M. V. I.® 1 V		17
ユニカリック®N 1,000mL		オーツカMV® 1 set	16.8	18
ユニカリック®N 1,000mL		マルタミン® 1 V	3.1	18
ユニカリック®N 1,000mL		M. V. I.® 1 V	3.8	14
ユニカリック®L 1,000mL		オーツカMV® 1 set	8.1	18
ユニカリック®L 1,000mL		マルタミン® 1 V	1.7	18
ユニカリック®L 1,000mL		M. V. I.® 1 V	10.5	14
合計			63.8	

Table には、実際に IDP を算出した組み合わせを示した。使用頻度は調査した処方箋枚数全体に対する各組み合わせの処方箋枚数の割合を示す。ハイカリック® 1, 2号液については、実際に処方されている液量での組み合わせのデータは入手できなかった。したがって、今回は、入手できた組み合わせに関して検討を行った。取り上げた組み合わせの使用頻度は、当院全体の約60%を占めた。

3. 推定ビタミン投与量算出結果

取り上げたすべての処方例について IDP を計算した。対象としたビタミン成分は、人体外からの補給に頼るビタミン A, ビタミン B₁, ビタミン B₂, ビタミン C (以下、順に VA, VB₁, VB₂, VC と略す) である。Table 4 には、当院で使用頻度の高かったユニカリック®N 1,000mL とオーツカ MV®, およびアミノトリパ® 2号 1,800mL とオーツカ MV® の組み合わせに関する IDP 算出結果を示した。

VA: アミノトリパ® 2号 1,800mL + オーツカ MV® の場合、散光下、TPN 調製直後に患者へ投与を開始しても、L-IDP₀₋₂₄: 1,980.5 IU と基準値 2,500 IU を大きく下回った。これに対し、遮光下では、S-IDP₀₋₂₄ で 3,169.0 IU とほぼ表示量が患者に投与可能であった。S-IDP₂₄₋₄₈ に関しても 2,920.6 IU となり、遮光を施せば、TPN 調製後 24 時間が経過しても基準値 2,500 IU を十分に上回っていた。

ユニカリック®N 1,000mL + オーツカ MV® では、散光下、L-IDP₀₋₂₄ は 2,618 IU となり、基準値を上回った。しかし、L-IDP₁₂₋₃₆ では 2,056.9 IU となり、基準値を下回る結果となった。遮光下では、S-IDP₀₋₂₄, S-IDP₁₂₋₃₆, S-IDP₂₄₋₄₈ 各々の計算値は、すべて基準値以上であり、かつ、ほぼ表示量が保たれていた。

VB₁: アミノトリパ® 2号 1,800mL + オーツカ MV®, ユニカリック®N 1,000mL + オーツカ MV® とともに、散光下、遮光下に拘わらず投与開始時間が遅れるにつれ推定ビタミン投与量は減少した。しかし、アミノトリパ® 2号 1,800mL + オーツカ MV® で、散光下 L-IDP₂₄₋₄₈: 3.1 mg, 遮光下 S-IDP₂₄₋₄₈: 2.7mg, ユニカリック®N 1,000mL + オーツカ MV® で、散光下、L-IDP₂₄₋₄₈: 2.3mg, 遮光下、S-IDP₂₄₋₄₈: 2.3mg と、いずれの値も基準値 1.3mg の約 2 倍の推定投与量があり、VB₁ 欠乏症を引き起こす危険性は低いと考えられた。また、この減少の程度は、散光下、遮光下の両者間で、ほとんど差は認められなかった。

VB₂: 散光下、遮光下、アミノトリパ® 2号 1,800mL + オーツカ MV®, およびユニカリック®N 1,000mL + オーツカ MV® で、算出したすべての推定ビタミン投与量は、基準値を上回った。しかし、散光下、アミノトリパ® 2号 1,800mL + オーツカ MV® で、L-IDP₀₋₂₄: 3.5mg から L-IDP₂₄₋₄₈: 2.0mg, ユニカリック®N 1,000mL + オーツカ MV® で L-IDP₀₋₂₄: 4.0mg から L-IDP₂₄₋₄₈: 2.9mg と投与開始時間が遅くなるにつれて、IDP 値が大きく減少した。これに対し、遮光下では、両者ともに投与開始時間によらず、ほぼ表示量が投与可能であった。

VC: アミノトリパ® 2号 1,800mL + オーツカ MV® で

Table 4. 当院処方頻度の高い2処方に関する推定ビタミン投与量の算出結果

検討処方例	各ビタミン成分	単位	散光下 (L-)			遮光下 (S-)		
			IDP ₀₋₂₄	IDP ₁₂₋₃₆	IDP ₂₄₋₄₈	IDP ₀₋₂₄	IDP ₁₂₋₃₆	IDP ₂₄₋₄₈
アミノトリパ®2号 1,800mL +オーツカMV® 1set	VA (2500 IU)	IU	1,980.5 ↓	1,128.1 ↓	642.2 ↓	3,169.0	3,042.2	2,920.6
	VB ₁ (1.3mg)	mg	3.6	3.3	3.1	3.5	3.0	2.7
	VB ₂ (1.4mg)	mg	3.5	2.7	2.0	4.5	4.4	4.3
	VC (60mg)	mg	57.4 ↓	30.9 ↓	16.7 ↓	95.0	90.2	85.7
ユニカリック®N 1,000mL +オーツカMV® 1set	VA (2500 IU)	IU	2,618.0	2,056.9 ↓	1,616.1 ↓	3,260.7	3,221.8	3,183.4
	VB ₁ (1.3mg)	mg	3.3	2.7	2.3	3.3	2.7	2.3
	VB ₂ (1.4mg)	mg	4.0	3.4	2.9	4.6	4.6	4.6
	VC (60mg)	mg	92.5	85.4	78.9	98.2	96.5	94.8

↓：谷川の1日ビタミン供給勧奨量に満たないことを示す。

()：谷川の1日ビタミン供給勧奨量

IDP₀₋₂₄：TPN 調製直後に投与開始し、24時間後に投与を終了した場合の推定ビタミン投与量

IDP₁₂₋₃₆：TPN 調製12時間後に投与開始し、36時間後に投与を終了した場合の推定ビタミン投与量

IDP₂₄₋₄₈：TPN 調製24時間後に投与開始し、48時間後に投与を終了した場合の推定ビタミン投与量

得られたデータ量が膨大なため、Table 中には、当院で使用頻度の高い2つの組み合わせについて、IDPの算出結果を示した。散光下では基準値に満たない場合があるが、遮光下ではすべての場合で基準値以上が投与可能である。

は、散光下、L-IDP₀₋₂₄：57.4mg と、TPN 調製直後に投与開始しても必要量60mg は投与できない。しかし、遮光を施せば、S-IDP₀₋₂₄、S-IDP₁₂₋₃₆、S-IDP₂₄₋₄₈の各々の計算値は基準値以上となり、ほぼ表示量が投与可能である。

ユニカリック®N 1,000mL+オーツカ MV®では、散光下、遮光下ともに、いずれの推定ビタミン投与量でも基準値以上となる。しかし、散光下では、L-IDP₀₋₂₄：92.5mg から L-IDP₂₄₋₄₈：78.9mg と投与量は減少した。これに対し、遮光下では S-IDP₀₋₂₄：98.2mg から S-IDP₂₄₋₄₈：94.8mg とほぼ表示量が投与可能であることが判明した。

4. 判定結果

TPN 中のビタミン投与量は、処方の組み合わせ、投与開始時間、および保管条件に依存した各ビタミン成分の安定性によって大きく影響される。対象とした組み合わせが、投与開始時間、および保管条件下で、必要なビタミン量の投与が可能か否かを判定し、Table 5 にまとめた。

アミノトリパ®1号 (850mL, 1,700mL の2種類の容量)、およびアミノトリパ®2号 (900mL, 1,800mL の2種類の容量) にオーツカ MV®, マルタミン®, M.V.I.®

の3種類の総合ビタミン剤を添加した場合、散光下、オーツカ MV®との組み合わせで、VA, C は必要量が投与できない場合が生じた。しかし、遮光を施せば、TPN 調製後24時間を経過しても必要量は投与可能であった。

ハイカリック®1号700mL+プロテアミン®12X 300mL,あるいはハイカリック®2号700mL+プロテアミン®12X 300mL に上記3種類の総合ビタミン剤を添加した場合では、散光下でオーツカ MV®の VA, C は必要量が投与できない場合が生じた。しかし、この場合でも遮光を施せば必要量が投与可能であった。

ユニカリック®N 1,000mL, またはユニカリック®L 1,000mL に3種類の総合ビタミン剤を混合した場合では、散光下、オーツカ MV®,あるいはマルタミン®との組み合わせで VA が必要量投与できないことが判明した。しかし、遮光を施せば必要量の投与可能であった。

以上、判定の結果、散光下では、検討処方例の中で、必要なビタミン量を投与できない組み合わせの場合が生じた。これに対し、遮光下では、少なくとも TPN 調製後24時間以内であれば、全組み合わせで必要量が投与可能であった。したがって、当院での TPN 調製、供給体制で生じるタイムラグ24時間までの状況下では、必要なビタミン量が、TPN 施行患者に対して投与可能であることが判明した。

Table 5. 検討処方例での各ビタミン成分投与量の判定結果

TPN基本液	保存条件	ビタミン成分	添加する総合ビタミン剤		
			オーツカMV [®]	マルタミン [®]	M. V. I. [®]
アミノトリパ [®] 1号1,700mL	散光下	VA	×	-	○ ^{*1}
		VB ₁	○	-	○ ^{*1}
		VB ₂	○	-	-
		VC	×	-	○ ^{*1}
	遮光下	VA	○	○ ^{*1}	○ ^{*1}
		VB ₁	○	○ ^{*1}	○ ^{*1}
		VB ₂	○	○ ^{*1}	-
		VC	○	○ ^{*1}	○ ^{*1}
アミノトリパ [®] 2号1,800mL	散光下	VA	×	-	○
		VB ₁	○	-	○
		VB ₂	○	-	-
		VC	×	-	○
	遮光下	VA	○	○ ^{*2}	○
		VB ₁	○	○ ^{*2}	○
		VB ₂	○	○ ^{*2}	-
		VC	○	○ ^{*2}	○
ハイカリック [®] 1号 700mL +プロテアミン [®] 1 2 X 300mL	散光下	VA	△	-	○ ^{*3}
		VB ₁	○	-	○ ^{*3}
		VB ₂	○	-	○ ^{*3}
		VC	×	-	○ ^{*3}
	遮光下	VA	○	-	○ ^{*3}
		VB ₁	○	-	○ ^{*3}
		VB ₂	○	-	○ ^{*3}
		VC	○	-	○ ^{*3}
ハイカリック [®] 2号 700mL +プロテアミン [®] 1 2 X 300mL	散光下	VA	△	-	○ ^{*4}
		VB ₁	○	-	○ ^{*4}
		VB ₂	○	-	○ ^{*4}
		VC	×	-	○ ^{*4}
	遮光下	VA	○	-	○ ^{*4}
		VB ₁	○	-	○ ^{*4}
		VB ₂	○	-	○ ^{*4}
		VC	○	-	○ ^{*4}
ユニカリック [®] N 1,000mL	散光下	VA	△	▲	○
		VB ₁	○	○	○
		VB ₂	○	○	-
		VC	○	○	○
	遮光下	VA	○	○	○
		VB ₁	○	○	○
		VB ₂	○	○	-
		VC	○	○	○
ユニカリック [®] L 1,000mL	散光下	VA	△	▲	○
		VB ₁	○	○	○
		VB ₂	○	○	-
		VC	○	○	○
	遮光下	VA	○	○	○
		VB ₁	○	○	○
		VB ₂	○	○	-
		VC	○	○	○

○：すべての算出条件で勧奨量が投与可能である。

×：すべての算出条件で勧奨量が投与できない。

△：TPN 調製12時間後に投与を開始すると、勧奨量投与されない。

▲：TPN 調製24時間後に投与を開始すると、勧奨量投与されない。

—：今回、データが入手できなかったか、公表できないデータ。

* 1：アミノトリパ[®] 1号 850mL の場合* 2：アミノトリパ[®] 2号 900mL の場合* 3：ハイカリック[®] 1号 350mL+プロテアミン[®] 12X150mL の場合* 4：ハイカリック[®] 2号 350mL+プロテアミン[®] 12X150mL の場合

検討処方例すべてについて、IDP 値を算出し、必要量投与可能であるか否か判定した結果を一覧にまとめた。例えば、アミノトリパ[®] 1号、散光下、VA でオーツカ MV[®] を添加した場合、判定は“×”である。これは、TPN 調製直後から投与を開始しても必要量は投与できないことを意味する。

考 察

代表的な各ビタミン成分の1日に必要な摂取量としてAMA (American Medical Association) ガイドラインが公表されている¹⁹⁾。これは、米国人のRDA (Recommended Daily Allowance) を基に、TPN 施行患者に必要なビタミン量を検討したものである。日本人成人のRDAは、米国人成人のRDAと比較して低値である²⁰⁾。わが国のRDA算出法は、脂溶性ビタミンの場合、最少必要量に基づいており、水溶性ビタミンの場合は最少必要量と飽和量から算出している²¹⁾。

最少必要量とは、被験者にビタミン欠乏食を与え、これに一定量のビタミンを一定期間与えた結果、生化学的所見も含めた欠乏症状の認められない最少のビタミン量である。飽和量とは、この状態からビタミン摂取量を漸増した時に、尿中ビタミン排泄量が急激に増加した時の摂取量である。今回取り上げた4種のビタミン成分の最少必要量は、VA: 22IU/kg/day, VB₁: 0.2~0.3mg/1,000kcal, VB₂: 0.25mg/1,000kcal, VC: 5~10mg/1,000kcalであり、これらの値に安全率 (VA: 40%, VB₁: 20%, VB₂: 25%, VC: 10%) を見込んで上記のRDA値が算出されている。栄養学的見地からは、これらのビタミン量を摂取すれば、ビタミン欠乏症を引き起こす危険性はない。著者らが採択した谷川の1日ビタミン供給勧奨量は、日本人の体重より求められる経口ビタミン摂取量から算出された値であるが²²⁾、他の研究者が報告した値と比べてかなり低値である。しかし、1日当たり2,000kcalのカロリー源を患者に供給したと仮定した場合、水溶性ビタミンで欠乏症を生じる危険量を算出すると、VB₁: 0.4~0.6mg, VB₂: 0.50mg, VC: 10~20mgとなる。谷川の提唱している必要量は、これらの最少必要量のほぼ2倍量である。

各ビタミン成分の安定性に関する研究から取り上げた4種のビタミン成分の分解反応は1次反応 (指数関数) として扱える²³⁻²⁵⁾。したがって、筆者は、TPN中各ビタミン成分の経時変化を示すプロットを指数関数で近似したところ良好な相関性が得られた (Fig. 1)。

本研究では、通常、薬物動態学の分野で用いられるAUCの概念を、推定ビタミン投与量 (IDP) の算出に用いた。すなわち、推定ビタミン投与量の算出時には、縦軸に単位時間当たりの薬物量 (投与速度) を目盛った。薬物動態学の分野でのAUC算出には、縦軸に単位体積当たりの薬物量 (濃度) を目盛る。両者の間には、単位に関する概念の相違があるものの、単位当たりの薬物量を時間の関数として積分する点で、両者はまったく同一である。

著者らは、TPN中各ビタミン量が経時的に減少していく過程でのビタミン投与量を安定性データを参考にし、算出した。当院におけるTPN調製・供給体制下での投与量に関する問題点、すなわち①調製後の時間経過、および②光に対する安定性の2点を重点的に検討した。VB₁に関していえば、1) TPN施行時のVB₁欠乏状態によるアシドーシスの発症²⁶⁾を認めたという報告から、タイムラグが生じた場合のVB₁投与量を把握することは重要である。幸いにして、当院の施行条件下では、VB₁が不足する事態は起こり得ないという結果が得られた。2) 遮光を施しても推定VB₁投与量の減少は抑制されないことが判明した。この検討過程でTPN中に含有される保存剤の影響が浮上してきた。すなわち、TPN中VB₁の分解は、TPN基本液中に抗酸化剤として含有される亜硫酸水素イオンによるものであり²⁷⁾、遮光の有無により、VB₁投与量の減少に大きな影響はないことが、その理由と推察された。

今回対象とした4種のビタミン成分全体を考えると、VB₁に関しては、遮光の有無に拘わらず投与量減少は防止できないが、VA, VB₂, VCに関しては、遮光により投与量減少は防止できた。さらに、4種のビタミン成分すべてについて、遮光下では必要量投与可能であった。すなわち遮光を施すことは、各種ビタミン欠乏症を予防するという臨床上の安全性を確保するために必要であることを示した。

本研究中、TPN中のビタミン成分の安定性と投与量の検討は、各製薬メーカーより提供をうけたTPN中各ビタミン成分残存率の経時変化を示すデータを基に行われた。得られた推定投与量が至適であるか否かは、これらの入手データが実際の臨床現場での条件をどの程度反映したものであるかに依存する。この問題については本論文では述べないが、著者らは、当院のTPN調製条件下、実際にTPN中のビタミン含量を実測し、その安定性について裏付ける検討を行った (未発表)。この実験結果は、安定性データから推定した残存率および安定性と非常に類似していた。したがって、実測しなくても、本研究のように既存の文献値からでも臨床現場に必要な情報が得られることを示した。本研究の成果は、当院の実務上の条件下で、ビタミン投与量に問題がないことを理論的に証明し、TPN調製に携わる薬剤師、および治療を実施する看護婦に大きな安心と確信を保証し得たことである。

引用文献

- 1) 北岡建樹, “チャートで学ぶ輸液療法の知識, 第1版”, 南山堂, 東京, 1995, pp.170-171.

- 2) 室田英行, 吉岡克己, 鎌田新光, 能登泰之, 福井了三, 鈴木敏夫, 阿保七三郎, 外科病棟における TPN 調製業務とカテーテル感染症, 日本病院薬剤師会雑誌, **32**, 53-57(1996).
- 3) 井上善文, 特集 今日輸液療法 高カロリー輸液とカテーテル感染症, 外科治療, **74**, 942-949(1996).
- 4) J. L. Smith, J. E. Canham, W. D. Kirkland, P. A. Wells, Effect of intralipid, amino acids, container, temperature, and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures, *JPEN*, **12**, 478-483(1988).
- 5) J. L. Smith, J. E. Canham, P. A. Wells, Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures, *JPEN*, **12**, 394-402(1988).
- 6) 山崎迪子, 今田陽介, 沖川正善, 高カロリー輸液におけるビタミン B₁, C の安定性, 医薬ジャーナル, **31**, 73-77(1995).
- 7) A. Wretling, Ernährungsphysiologische und pharmakologische Gesichtspunkte in der kompletten parenteralen Ernährung. *Colloquium über kompletten parenteralen Ernährung*, **9** (1970).
- 8) 谷川十三生, “完全非経口栄養, これを日本人患者に応用する完全静脈栄養の設計”, 医学書房, 大阪, 1970.
- 9) M. Shils, Parenteral multivitamins; Times for changes, *Bull. Parenter. Drug Assoc.*, **30**, 226(1976).
- 10) AMA Department of foods and nutrition, Multivitamin preparation for parenteral use. A statement by the nutrition advisory group, *JPEN*, **3**, 258-262(1975).
- 11) “改訂・薬学領域の高カロリー輸液”, 平岡栄一監修, 医薬ジャーナル社, 1986, p.22.
- 12) オーツカ MV[®]注配合変化表アミノトリパ中での経時変化資料, 大塚製薬工場株式会社.
- 13) マルタミン[®]注社内資料, 三共株式会社.
- 14) M.V.I.[®]注「エスエス」, ネオ M.V.I.-9 注, M.V.I.-3 注 配合変化表ピーエヌツイン, アミノトリパ, ユニカリックに混合後の経時変化, エスエス製薬株式会社.
- 15) オーツカ MV[®]注配合変化表各種 TPN 処方での経時変化資料, 大塚製薬工場株式会社.
- 16) ハイカリック[®]1号, 2号社内資料, テルモ株式会社.
- 17) M.V.I.[®]注「エスエス」/ネオ M.V.I.-9 注, M.V.I.-3 注配合変化表各種輸液に混合後の経時変化, エスエス製薬株式会社.
- 18) ユニカリック[®]N, L 社内資料, テルモ株式会社.
- 19) Maurice E. Shils, Guidelines for total parenteral nutrition, *JAMA*, **220**, 1721-1729(1972).
- 20) 奥田邦雄, 阿部達夫, 小越章平, 小林正, 中澤恒幸, 能勢善嗣, 美濃真, 完全静脈栄養法用ビタミン剤の処方について, ビタミン, **56**, 35-45(1982).
- 21) 栄養学ハンドブック編集委員会編, “栄養学ハンドブック第3版”, 技報堂, 1996, pp.757-759.
- 22) 谷川十三生, “輸液療法便覧, 増補改訂第3版”, 医学書房, p.119.
- 23) E. DeRiter, Vitamins in pharmaceutical formulations, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1076-1077(1982).
- 24) R. C. Shah, P. V. Raman, B. M. Shah, H. H. Vora., Accelerated test in relation to shelf-life of multivitamin liquid preparations, *Drug Dev. Commun.*, **2**, 393-403(1976).
- 25) J. Leichter, M. A. Josly, Kinetics of thiamin cleavage by sulphite, *Biochem. J.*, **113**, 611-615(1969).
- 26) 厚生省薬務局安全課, 医薬品副作用情報, No.123(1993).
- 27) J. Jaroensonti, B. Panijpan, Kinetics of bisulphite cleavage of the three biological phosphorylated derivatives of thiamine, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **51**, 34-38(1980).