

Jpn. J. Hosp. Pharm.  
— 般 論 文 —  
21(1) 15-21 (1995)

## マルチビタミンを添加した高カロリー輸液中でのチアミンの安定性

浅原慶一\*, 合田泰志, 下村友紀, 藤原康浩,  
瀬川和子, 雀部貴美代, 山本英二, 塚口裕子  
兵庫県立柏原病院薬剤部†

### Stability of Thiamine in Intravenous Hyperalimentation Containing Multivitamin

KEIICHI ASAHARA\*, YASUSHI GODA, YUKI SHIMOMURA,  
YASUHIRO FUJIWARA, KAZUKO SEGAWA, KIMIYO SASABE,  
EIJI YAMAMOTO and HIROKO TSUKAGUCHI  
Department of Pharmacy, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital†

(Received July 8, 1994  
Accepted August 17, 1994)

As intravenous hyperalimentation (IVH) prepared from IVH basic solution and amino acid solution has become popular, lactic acidosis is receiving attention as a serious adverse reaction. Therefore, thiamine is added to IVH in order to prevent this adverse reaction. However, sodium sulfite (SS), added as a stabilizer to many IVH basic solutions and most amino acid solutions, degrades thiamine. Recently, since an amino acid solution without SS has been developed, it is now possible to prepare IVH without SS.

In this study, we measured the time courses of the residual concentrations of both SS and thiamine in the 12 kinds of IVH containing multivitamin and investigated the relationship between the SS concentration and the stability of thiamine from the viewpoint of degradation kinetics.

From the kinetic analysis results, the degradation rate of SS in the IVH stored in a bag was faster than that stored in a glass bottle. The degradation rate of SS in the IVH was very fast when SS is not included in the IVH basic solution.

The degradation of thiamine in IVH was regarded as the apparent first-order degradation process and the degradation rate as being proportional to the SS concentration. The second-order degradation rate constant of thiamine by SS was not affected by the pH of IVH. Stabilization of thiamine by glucose was inferred by comparing the degradation rate of thiamine caused by SS in IVH and that in buffered solution without glucose.

**Keywords**—intravenous hyperalimentation (IVH), sodium sulfite, thiamine, multivitamin, amino acid solution, degradation kinetics

## 緒 言

† 兵庫県氷上郡柏原町柏原5208番地の1; 5208-1,  
Kaibara, Hikami-gun, Hyogo, 669-33 Japan

近年、高カロリー輸液 (IVH) が医療の場で繁

用されるようになり、いくつかの問題点が指摘されるようになった。そのうち特に重篤な副作用である乳酸アシドーシスについて注意が喚起されている<sup>1)</sup>。最近この乳酸アシドーシスを予防するためにチアミンが IVH 中に加えられるようになった<sup>1)</sup>。一方、市販の IVH 基本液やアミノ酸輸液に安定剤として加えられている亜硫酸塩はチアミンを分解することが知られている<sup>2,3)</sup>。

一般に IVH は IVH 基本液とアミノ酸輸液を混合して調製されている。従来から IVH 基本液には亜硫酸塩を含まない製品も市販されていたが、市販のアミノ酸輸液にはすべて亜硫酸塩が添加されており、亜硫酸塩を含まない IVH の調製は困難であった。このような状況から、最近亜硫酸塩を含まないアミノ酸輸液が開発され、亜硫酸塩を全く含まない IVH の調製が可能になった。そこで今回、この亜硫酸塩非含有のアミノ酸輸液を含む4種類のアミノ酸輸液を用いて12種類の IVH を調製し、IVH 中の亜硫酸塩とチアミンの濃度を経時的に測定し、両者の関係を速度論的に検討したので報告する。

## 実験の部

### 1. 試料および試薬

試料は、次に示す製剤を用いて調製した。IVH 基本液には、ハイカリック液2号(テルモ, Lot. No. 930726HD, 700ml), トリパレン2号(大塚製薬, Lot. No. 3F97B, 600ml), パレメンタール A (森下ルセル, Lot. No. 3C11F, 400ml), アミノ酸輸液には、アミゼット B (田辺製薬—テルモ, Lot. No. 931206SS, 200ml), プロテアミン 12X (田辺製薬, Lot. No. 38083, 200ml), モリアミン SN (森下ルセル, Lot. No. 3D08W, 200ml), アミゼット 10 (田辺製薬, Lot. No. 331120, 200ml), マルチビタミンとしてネオラミン・マルチ V (科研製薬, Lot. No. 331120) : 塩酸チアミン 3 mg 含有を用いた。また、その他の試薬は市販の特級試薬を用いた。

### 2. 試料調製

アミノ酸輸液 200ml を連結管を用いて IVH 基本液 (400ml) 中に注入した後ネオラミン・マルチ

V1 管を加え試料溶液とした。

### 3. 保存条件および試験項目

各試料を室温 (約 25°C), 蛍光灯下 (約 1000ルクス) に放置し、配合の直後, 1, 3, 6, 24 および 48 時間後の塩酸チアミンと亜硫酸塩の濃度を測定した。また、同時に pH を堀場製作所製 F-13 型 pH メーターにより測定した。

### 4. 亜硫酸塩の定量

IVH 中の亜硫酸塩の濃度をパラロザニリン法により定量し、亜硫酸ナトリウムとして含量を算出した。すなわち、試料を亜硫酸ナトリウムに換算して 1~2 $\mu$ g/ml になるように 0.01% EDTA 溶液で希釈し、その 5ml にパラロザニリン-アルデヒド溶液 (0.04%パラロザニリン溶液-0.2%ホルムアルデヒド混液 (1:1)) 1ml を加え室温で 35 分間放置した後、560nm の吸光度を自記分光光度計 UV-2200 (島津製作所) により測定した<sup>4)</sup>。

### 5. 塩酸チアミンの定量

塩酸チアミンの定量にはフルスルチアミンや塩酸チアミンの定量法として、著者らが報告したラウリル硫酸イオンをカウンターイオンとし ODS 系カラムを用いる高速液体クロマトグラフィー<sup>5)</sup> を一部変更して実施した。パレメンタール A を含む試料については、最終濃度が 0.5 $\mu$ g/ml, パレメンタール A を含まない試料については 2.0 $\mu$ g/ml になるよう移動相で希釈した後、高速液体クロマトグラフィー (絶対検量線法) により測定した。

分析条件を以下に示す。HPLC 装置: LC-10 A, LC-6A (島津製作所), UV 検出器: SPD-10 A, SPD-6AV (島津製作所), カラム: Nucleosil 5C<sub>18</sub> (4.6 $\times$ 150mm), 移動相: 0.2% ラウリル硫酸ナトリウムを含む 0.1mM リン酸緩衝液 (pH 3.0)-アセトニトリル混液 (5:3), 流速: 0.5ml/min, カラム温度: 40°C, 測定波長: 250nm, 注入量: パレメンタール A を含む配合液については 50 $\mu$ l, パレメンタール A を含まない試料については 10 $\mu$ l を注入した。

## 結果および考察

### 1. IVH 中での亜硫酸塩濃度の経時変化

種々の IVH 中の亜硫酸塩濃度の経時変化に

については未だ詳細な報告がなされていない。亜硫酸塩に起因するチアミンの分解を速度論的に検討するためにネオラミン・マルチV1管を含むIVHを蛍光灯下(1000ルクス)に保存し、亜硫酸塩の濃度を48時間後まで経時的に測定した。なお、実用条件に準じてアミノ酸輸液をIVH基本液中に注入してIVHを調製したため、IVHの容器は基本液にハイカリック2号またはトリパレン2号を用いた場合はプラスチックバッグ、パレメンタールAを用いた場合はガラス瓶である。検討した12種類のIVH処方とそれぞれの製品中の残存亜硫酸ナトリウム濃度の平均値、保存容器およびIVH調製後の残存亜硫酸塩濃度を表1に示した。

亜硫酸塩はチアミンと反応して付加的分解物4-アミノ-2-メチル-5-ピリジニルメタンスルホン酸を生成し、亜硫酸塩を消費することが知られている<sup>2,3)</sup>。表1から換算すると混合直後のIVH 600ml中に含まれる亜硫酸ナトリウムの量は26~316mgになる。しかし、添加されたネオラミン・マルチV1管に含まれる塩酸チアミンの含量は3mgであった。従って、チアミンとの反応による亜硫酸塩の消費は当然であるが、チアミンがすべて亜硫酸塩と反応したとしても1mg程度しか亜硫酸塩が消費されないと推定され、亜硫酸塩減少

の主な原因とは考えられない。

表1に示した処方で配合直後の亜硫酸塩濃度にあまり差がない(231~312mg/l)4種類のIVH中での亜硫酸塩の残存率の経時変化をFig.1に示した。Fig.1から亜硫酸ナトリウムの残存率と保存時間の間にほぼ直線的関係が認められ、検討したIVH中での亜硫酸塩の消失は0次反動的な挙動を示すことがわかった。表1とFig.1から、IVH基本液としてガラス容器のパレメンタールAを使用した処方はバッグに入ったトリパレン2号やハイカリック2号を使用した処方と比べて、亜硫酸塩の消失速度が遅いことが判明した。亜硫酸塩の消失速度に差を生じた原因の一つとして、ガラス容器はプラスチックバッグと異なり酸素を透過しないという容器の特性が影響していると推察された。

次に、基本液としてハイカリック2号(亜硫酸塩無添加)を用いた処方とトリパレン2号(亜硫酸塩添加)を用いた処方を比較すると、ハイカリック2号を用いた処方は亜硫酸塩の消失速度が速いことがわかった。

抗酸化剤として繁用される亜硫酸塩は酸素によりフリーラジカルを生じて自動酸化し、最終的には硫酸になる<sup>6)</sup>。すなわち、亜硫酸塩を蒸留水に

表1. IVHの処方例と混合後の亜硫酸ナトリウム濃度の経時変化

I V H の 処 方 例						混合後の亜硫酸ナトリウム濃度	
No	IVH基本液 (400ml)	残存亜硫酸Naの平均値 (mg/400ml)	アミノ酸輸液 (200ml)	残存亜硫酸Naの平均値 (mg/200ml)	保存容器	混合直後の濃度 (mg/l)	24時間後残存率 (%)
①	ハイカリック2号	0	アミゼットB	0	バッグ	-	-
②	ハイカリック2号	0	プロテアミン12X	26.5	バッグ	44.0	11.4
③	ハイカリック2号	0	モリアミンSN	70.1	バッグ	117	28.2
④	ハイカリック2号	0	アミゼット10	154	バッグ	231	48.9
⑤	トリパレン2号	152	アミゼットB	0	バッグ	241	63.5
⑥	トリパレン2号	152	プロテアミン12X	26.5	バッグ	312	70.8
⑦	トリパレン2号	152	モリアミンSN	70.1	バッグ	365	71.5
⑧	トリパレン2号	152	アミゼット10	154	バッグ	527	70.0
⑨	パレメンタールA	95.4	アミゼットB	0	ガラス瓶	159	88.7
⑩	パレメンタールA	95.4	プロテアミン12X	26.5	ガラス瓶	201	87.6
⑪	パレメンタールA	95.4	モリアミンSN	70.1	ガラス瓶	274	97.1
⑫	パレメンタールA	95.4	アミゼット10	154	ガラス瓶	424	94.3

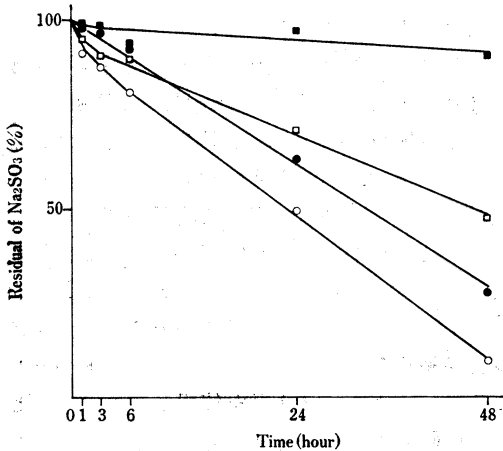


Fig. 1. Stability of Sodium Sulfite (SS) in Neolamin Multi added Intravenous Hyperalimentionation under Fluorescent Lamp of 1000 lux at 25°C

- : Parental-A and Moriamin-S-N, Initial concentration of SS, 274 mg/l (Rp. ①)
- : Triparen-2 and Proteamin-12X, Initial concentration of SS, 312 mg/l (Rp. ⑥)
- : Triparen-2 and Amizet-B, Initial concentration of SS, 241mg/l (Rp. ⑤)
- : Hicaliq-2 and Amizet-10, Initial concentration of SS, 231mg/l (Rp. ④)

添加すると、亜硫酸塩は蒸留水中の酸素により酸化されて残存酸素濃度が減少する。酸素量が多い場合には亜硫酸塩の減少も著しいことが知られている<sup>7)</sup>。従って、IVH 基本液中の残存酸素濃度は亜硫酸塩が添加されたトリパレン2号より亜硫酸塩無添加のハイカリック2号の方が高いと考えられた。このことが、種々考えられるトリパレン2号を用いた IVH とハイカリック2号を用いた IVH 間で亜硫酸塩消失速度に差が生じた原因の一つと推測される。

また、IVH 基本液のブドウ糖は製剤の滅菌時および経時的に分解され3-デオキシ-2-ヘキセノースなどの $\alpha$ , $\beta$ -不飽和アルデヒドを生成することが知られている<sup>8)</sup>。これらの不飽和アルデヒドに亜硫酸塩が不可逆的に付加することによる<sup>9)</sup>非結

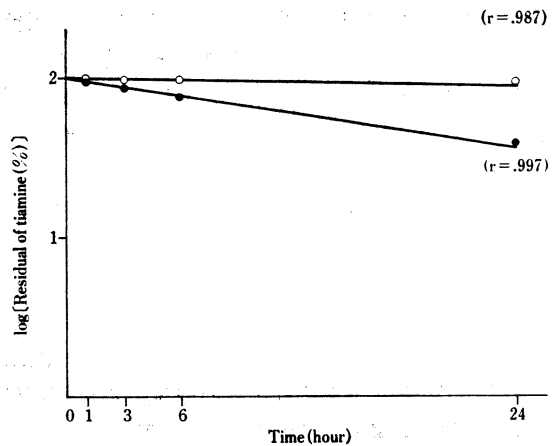


Fig. 2. Semilogarithmic Plots for the Degradation of Thiamine in Neolamin Multi added Intravenous Hyperalimentionation under Fluorescent Lamp of 1000 lux at 25°C

- : Hicaliq-2 (400ml) and Amizet-B (200ml) (Rp. ①)
- : Triparen-2 (400ml) and Amizet-10 (200ml) (Rp. ⑧)

合型亜硫酸塩の減少も考えられる。

## 2. IVH 中でのチアミン濃度の経時変化

室内散光下に保存した各種 IVH 中でのチアミンの残存濃度を混合後48時間まで経時的に測定した。このうちチアミンの安定性が最も良い例と悪い例を Fig. 2 に示した。亜硫酸塩を全く含まないハイカリック2号とアミゼットBの配合では24時間後において92.6%のチアミンが残存していたが、トリパレン2号とアミゼット10の配合ではチアミンは24時間後には38.5%まで減少した。

Fig. 2 に示すようにチアミンの残存率(対数)と保存時間の間に直線関係が成り立つことがわかった。従って、厳密には亜硫酸塩によるチアミンの分解は2次反応であるが、亜硫酸塩の濃度がチアミンの濃度に対して大過剰であるため、IVH 中でのチアミンの分解は擬1次反応として扱うことが可能であった。そこで、種々の IVH の亜硫酸ナトリウム濃度とチアミンの擬1次分解速度定数を求め表2に示した。この表2に示した IVH の亜硫酸ナトリウム濃度に対し、チアミンの擬1次分解速度定数をプロットしたところ Fig. 3 のよ

表 2. IVH の亜硫酸ナトリウム濃度と塩酸チアミンの擬 1 次分解速度定数

処 方 例	pH	亜硫酸ナトリウム	塩 酸 チ ア ミ ン	
		混合直後の濃度 (mg/l)	擬 1 次分解速度定数 (h <sup>-1</sup> )×10 <sup>2</sup>	24 h 後残存率 (%)
① ハイカリック 2 号 アミゼット B	5.23	—	2.42	92.6
② ハイカリック 2 号 プロテアミン 12 X	5.11	44.0	3.16	90.5
③ ハイカリック 2 号 モリアミン SN	4.90	117	6.49	87.8
④ ハイカリック 2 号 アミゼット 10	5.26	231	19.6	70.0
⑤ トリバレン 2 号 アミゼット B	5.80	241	15.7	72.0
⑥ トリバレン 2 号 プロテアミン 12 X	5.61	312	18.3	69.3
⑦ トリバレン 2 号 モリアミン SN	5.47	365	26.4	60.4
⑧ トリバレン 2 号 アミゼット 10	5.89	527	39.2	38.5
⑨ パレメンタール A アミゼット B	5.93	159	10.1	78.1
⑩ パレメンタール A プロテアミン 12 X	5.78	201	13.1	72.5
⑪ パレメンタール A モリアミン SN	5.68	274	20.2	61.7
⑫ パレメンタール A アミゼット 10	6.12	424	30.5	47.2

うに直線的な関係が成立することが判明した。つまり IVH 中においても亜硫酸塩の残存濃度がチアミンの安定性に大きな影響を与え、亜硫酸ナトリウムの濃度が高くなればチアミンの分解速度はそれに比例して大きくなることがわかった。チアミンの擬 1 次速度定数の算出には、IVH が亜硫酸塩を含む場合、亜硫酸塩の残存率が 80% 以上に保たれる時間内の測定値を用いた。また亜硫酸塩の濃度は混合直後の実測値を使用した。

Fig. 3 の直線的関係から亜硫酸ナトリウムを含む IVH 中でのチアミンの 1 次分解速度定数は式(1)のように表すことができ、 $k_{ss}$  は亜硫酸ナト

リウムによるチアミンの 2 次分解速度定数、 $C_{ss}$  は亜硫酸ナトリウムの総濃度、 $k_0$  は亜硫酸塩を含まない IVH 中でのチアミンの 1 次分解速度定数である。この直線の傾きから亜硫酸ナトリウムによるチアミンの 2 次分解速度定数を求めたところ  $9.02M^{-1}h^{-1}$  であった。また、 $k_0$  は  $-1.63 \times 10^{-4}h^{-1}$  とごく小さな値であった。以上のように今回検討した pH 4.9~6.1 の比較的狭い pH 領域内においては、IVH 中での亜硫酸ナトリウムによるチアミンの 1 次分解速度定数は式(1)で表せることが判明した。

$$k_{obs} = k_0 + k_{ss} \cdot C_{ss} \dots \dots \dots (1)$$

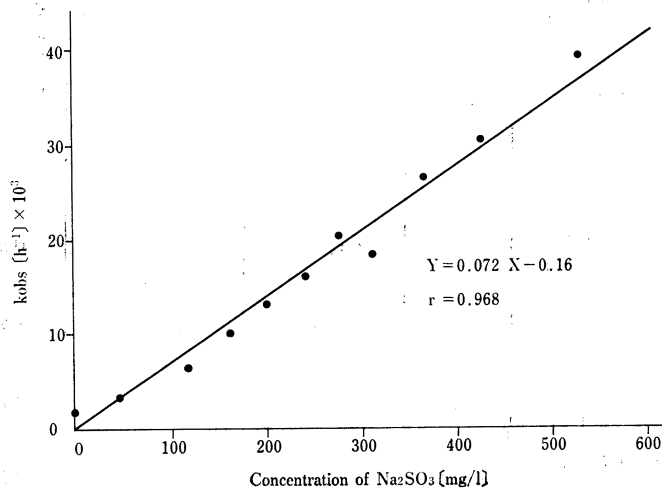


Fig. 3. Relationship between the Sodium Sulfite Concentration and Apparent First-order Degradation Rate Constant of Thiamine in Neolamin Multi added Intravenous Hyperalimantation under Fluorescent Lamp of 1000 lux at 25°C

### 3. 亜硫酸塩共存下でのチアミンのpHプロファイル

亜硫酸の  $pK_1$  と  $pK_2$  はそれぞれ 1.8 と 7.0<sup>3)</sup> であり、一方今回検討した種々の IVH は pH 4.9 ~ 6.1 と 1.2 単位の pH 幅を持っていた。従って、pH が変化すればチアミンを攻撃する亜硫酸のイオン種の分率が変化することは明らかである。そこで、IVH 中での亜硫酸ナトリウムによるチアミンの分解速度定数と pH との関係を考察した。

Fig. 3 に示したチアミンの擬 1 次分解速度定数中でその値がかなり大きければ、例えば  $0.02 \text{ M}^{-1}\text{h}^{-1}$  以上の場合、擬 1 次速度定数を亜硫酸ナトリウムのモル濃度で割った値をチアミンの 2 次分解速度定数と見なして大きな問題はないと考えた。そこで、本条件に適合する IVH 中のチアミンの 2 次分解速度定数とその pH との関係を Fig. 4 に示した。この pH プロファイルは亜硫酸ナトリウムによるチアミンの 2 次分解速度定数が pH の影響をほとんど受けないことを示している。

一方、緩衝液中での亜硫酸塩によるチアミンの分解速度の pH プロファイルは pH 5.5 付近をピークとする釣鐘状であることが報告されている<sup>3)</sup>。今回求めたチアミンの 2 次分解速度定数が

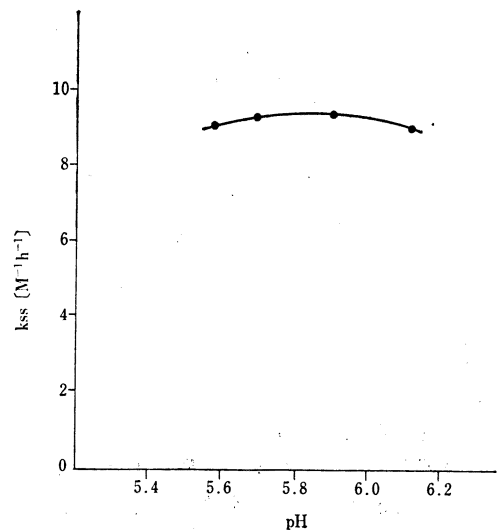


Fig. 4. pH-Profile of the Second-order Degradation rate constant of Thiamine by Sodium Sulfite in Neolamin Multi added Intravenous Hyperalimantation under Fluorescent Lamp of 1000 lux at 25°C

pH の影響をあまり受けないようにみえる理由として、上記釣鐘状 pH プロファイルのピーク部平坦領域に Fig. 4 で示した試料 pH (5.47 ~

6.12) が包含されることが考えられた。

#### 4. ブドウ糖濃度の影響

pH 5.2 の緩衝液中における亜硫酸ナトリウムによるチアミンの2次分解速度定数は25°Cの場合  $47.5\text{M}^{-1}\text{h}^{-1}$  と報告されている<sup>3)</sup>。この値は今求めた IVH 中の塩酸チアミンの2次分解速度定数  $9.02\text{M}^{-1}\text{h}^{-1}$  の約5倍であった。この原因は緩衝液と IVH という試料溶液の組成上の相違点にあると考えられ、カルボニル化合物としての性質を持つブドウ糖や果糖が IVH 中に含まれていることが影響していると考えられた。著者らは既にブドウ糖の添加により非結合型の亜硫酸塩濃度が低下しチアミンの分解をかなり抑制することを報告しており<sup>5)</sup>、今回の IVH においても同様の理由によりチアミンが安定化されたものと考えられた。

すなわち、IVH のカロリー源として特に繁用されているブドウ糖はアルデヒドとしての性質を持っている。このブドウ糖は亜硫酸ナトリウムと付加化合物を生成するため<sup>10)</sup>、チアミンを攻撃する非結合型の亜硫酸塩濃度が低下し、チアミンの分解が抑制されたと考えられる。従って、今回求めた IVH 中でのチアミンの擬1次分解速度定数は当然ブドウ糖の影響を含んだ値である。しかし、IVH のブドウ糖（果糖も同様に扱った）濃度は16.7~20.9%とほとんど差がなく、非結合型の亜硫酸ナトリウム濃度と亜硫酸ナトリウムの総濃度

の間には比例関係が成立することから<sup>5)</sup>、今回検討したチアミンの亜硫酸分解における擬1次分解速度定数を比較した場合、ブドウ糖による影響が観察されなかったものと推測された。

**謝辞** 本研究に試料等をご提供いただいた田辺製薬株式会社に深謝いたします。

#### 引用文献

- 1) 高橋隆一, 日本薬剤師会雑誌, 45, 1610-1611 (1993).
- 2) R. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 229-230 (1935).
- 3) J. Leichter, M. A. Joslyn, *Biochem. J.*, 113, 611-615 (1969).
- 4) 岩本清典, 中嶋正博, 沢田正実, 竹中 功, 有田淳一, 医薬ジャーナル, 25, 2000-2003 (1989).
- 5) 浅原慶一, 山田 均, 吉田 滋, 広瀬信吾, 吉田靖, 山内修二, 横山俊夫, 薬学雑誌, 107, 795-801 (1987).
- 6) 工藤一郎, 早津彦哉, 有機合成化学, 6, 369-377 (1976).
- 7) 東京医薬品工業協会編, “厚生科学研究報告”, 1965, pp. 245-246.
- 8) 平岡栄一, “薬学領域の高カロリー輸液”, 1980, 医薬ジャーナル社, pp. 106-110.
- 9) L. C. Schroeter, *J. Pharm. Sci.*, 50, 891-901 (1961).
- 10) T. Adachi, H. Nonogi, T. Fuke, M. Ikuzawa, K. Fujita, T. Izumi, T. Hamano, Y. Mitsuhasi, Y. Matsuki, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 168, 200-205 (1979).