

早期新生児期におけるビタミンK吸収能 および血清胆汁酸値

(分担研究： 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究)

白木和夫,* 新沢 毅, 山田一仁

要 約

成熟新生児194例に対し、生後5日にビタミンK₂シロップ2mlを投与し、3時間後の血清MK-4濃度、総胆汁酸濃度、PIVKA-IIを測定した。その結果、ビタミンKの吸収には著しい個体差があること、その血中濃度にはPIVKA-IIと逆相関し、ビタミンKの吸収の個体差が、その欠乏に密接な関係があることが明らかとなった。また、血清総胆汁酸濃度の著しく高い児ではビタミンKの吸収が悪かったが、逆に血清ビタミンK濃度の著しく低い児でも総胆汁酸濃度の上昇しないものが見られ、他の因子の関係が考えられた。

見出し語： ビタミンK欠乏性出血症、ビタミンK吸収能、血清胆汁酸

研究目的

我々は現在までに乳児ビタミンK欠乏性出血症において肝障害を高頻度に認めること、発症例の rapid turnover protein の分析で、蛋白合成障害より、むしろ胆汁うっ滞パターンが認められること、同様に血清胆汁酸分析から、著しい高胆汁酸血症、C/CDC比の高値を認めることを報告し、本症において、消化管内への胆汁酸分泌の低下によるビタミンK吸収障害が重要ではないかと考えてきた。今回は、正常新生児において、経口投与したビタミンKの吸収と、ビタミンK欠乏、また血清胆汁酸値との関連について検討した。

研究方法

当院産科で、1986年10月から1987年9月までの1年間に満期正常分娩で出生した児に対し、生後5日にK₂シロップ2ml(MK-4として4mg)を

投与、嘔吐のないことを確認し、投与3時間後にガスリー、血液型などルーチンの検査とともに血漿を保存し、血漿ビタミンK濃度、PIVKA-II、総胆汁酸値を測定した。また同一の児において、当科での生後3週間検診のヘパプラスチンテストの際にも、血漿を保存、PIVKA-II、総胆汁酸値を測定し、ビタミンK欠乏に関する諸因子との関連について検討した。なお経過中何らかの基礎疾患を認めたハイリスク新生児は対象から除外し、この間の出生278例中、対象とできたのは194例であった。また、これと別に、生後5日の新生児6例において、K₂シロップ投与前、投与1, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間後の血中濃度についても検討した。血中ビタミンK濃度は白幡らの方法に準じ、高速液体クロマトグラフィーを用い測定した。血漿PIVKA-II濃度は本原らの開発したPIVKA-II、

* 鳥取大学小児科

EIAキットによった。血中総胆汁酸は酵素蛍光法により測定した。

結 果

1. 血漿ビタミンK濃度

MK-4標準品を用い、今回の方法での測定感度を検討した結果、この方法での測定感度は0.4ng、血漿濃度として4ng/mlであり、同一検体を10回測定した場合の変動係数、CVは5.9%と良好であった。

2. MK-4投与後の血中濃度の推移

6例の成熟児に対し、生後5日K₂シロップ2ml投与後の血中濃度の推移を検討した。投与前には、全例の児でビタミンKシリーズに一致するピークは認めず、投与1時間後でも6例中3例でピークを認めなかった。全例の児で血中MK-4濃度は投与3～4時間後に最高となり、以後徐々に減少した。MK-4以外のビタミンKシリーズに一致するピークを認めた児はなかった。以上より、今回の検討では投与3時間後のMK-4血中濃度で、ビタミンKの吸収能を推測した。

3. 194例の児におけるビタミンK吸収能の分布

全例の児にMK-4を4mg投与しているため、3時間後の血中濃度を体重で補正し、Indexで表した。Index = MK-4血中濃度 × 体重(kg) / 投与したMK-4(4mg)。このIndexは体重1kg当り1mgのMK-4を投与した後の血中濃度に相当する。このIndexの分布を、片対数グラフにプロットし、Fig. 1に示したが、Indexで示しても、ビタミンKの吸収には著しい個人差を認め、投与3時間後の血中濃度が測定限界以上の児7例(3.6%)から、最高Indexとして1.550の児まで存在し、平均のIndexは235.9 ± 259.5と著しくばらついていた。

4. ビタミンK吸収能と血清総胆汁酸値

生後5日の血清総胆汁酸値は20.1 ± 10.2 μMであった。MK-4吸収のIndexと血清総胆汁酸値との関連を検討した。血清総胆汁酸値の著しく高い児ではビタミンKの吸収も悪い児が多かったが、

逆に非常に低い血清総胆汁酸値でも、血中ビタミンK濃度が測定限界以下の児があり、相関としては $r = -0.15$ と、ごく弱いものしか認められなかった。

5. ビタミンK吸収能と生後5日のPIVKA-II値について

ビタミンK吸収能のIndexと、生後5日の血漿PIVKA-IIを両対数グラフにプロットし、Fig. 2に示した。それぞれの検出限界以下の児は、便宜的に検出限界の値(血中ビタミンK濃度:4ng/ml, PIVKA-II:0.063AU/ml)をもって代用し両者の相関について検討した。両者の間には $r = -0.319$ と、1%の危険率で、有意な逆相関を認め、ビタミンK吸収の個人差が、ビタミンK欠乏状態と密接に関係していることが示唆された。

6. 投与3時間後のMK-4濃度が測定限界以下であった児のprofile (Table)

back groundとなる新生児期のPIVKA-IIの値について、ビタミンK予防投与を受けていない生後5日の成熟児においては、殆どの例でPIVKA-IIは陽性で、0.13AU/ml以上の陽性者が91.8%、4AU/ml以上の強陽性の児が31.7%存在した。これに対し、生後5日にK₂シロップ2mlの投与を受けた後、生後3週間の後期新生児期には、殆どの例でPIVKA-IIは陰性化し、0.13AU/ml以上の児は、194例中14例、7.2%で、強陽性の児はなかった。投与3時間後のMK-4血中濃度が測定限界以下であった7例の児では、1例を除き生後5日のPIVKA-IIは強陽性を示し、1例を除いては、生後3週間のPIVKA-IIも、7.2%の陽性群の中に入っていた。

考 察

いわゆる、特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症の病因を検討するためには、母乳中のビタミンK濃度と哺乳量で規程されるビタミンKの供給、経口投与したビタミンKの腸管からの吸収、肝における凝固因子の活性化という3つの面から検討していく必要がある。乳児ビタミンK欠乏性出血症

の場合、母乳中のビタミンK濃度は、対照とした母乳より有意に低いことが報告されているが、対照とかなりのoverlapを認め、この母乳中ビタミンK濃度の低値のみでは本症の発生は説明不可能である。また早期新生児期において、哺乳量とPIVKA-IIが強い相関を示すことも報告されているが、後期新生児期におけるビタミンK欠乏については、早期新生児期ほど哺乳量との関連は強くなく、特に後期新生児期に発症する出血症の病因として、何らかの α が示唆されていた。ビタミンK経口投与後の血中濃度を検討した報告は過去いくつかあるが、多くの症例を対象として、かつビタミンK欠乏との関連を検討した報告はなかった。今回の我々の検討では、特に合併症のない、生後5日

の成熟児においても、MK-4の吸収には著しい個人差を認め、またこの個人差はPIVKA-IIで示される栄養学的なビタミンK欠乏と強く関連しており、ビタミンKの吸収が著しく悪かった例では、後期新生児期にも1例を除きPIVKA-II陽性を示していた。この結果は、母乳中ビタミンK濃度、哺乳量に加えて、ビタミンK吸収の個人差が、本症と強い関連があることを示す。今回の検討では、one pointの血清総胆汁酸値と、ビタミンK吸収のIndexとの間に直線的な相関を見出すことはできなかったが、血清総胆汁酸値の特に高い児では、吸収も悪いものが多く、さらに検討が必要である。今後この脂溶性ビタミン吸収の個人差を来す原因について検討していく予定である。

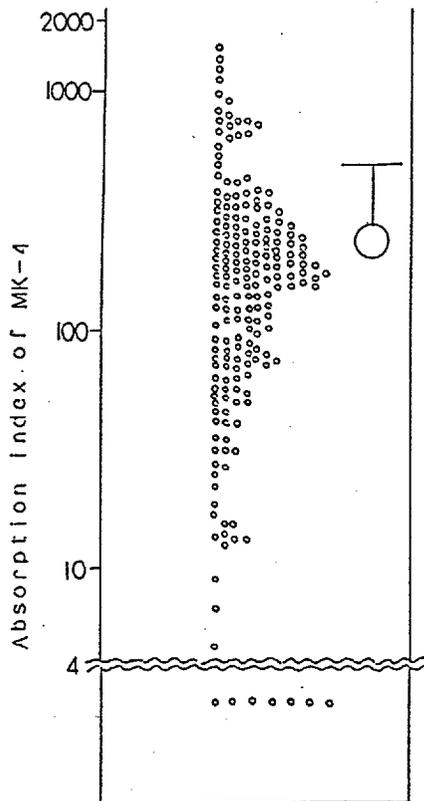


Fig. 1. Absorption index of menaquinone-4 in 194 cases of five-days-old infants. The index was calculated as described below.
 index: concentration of menaquinone-4 \times weight/dose(4mg)
 Circle and bar represent mean \pm SD.

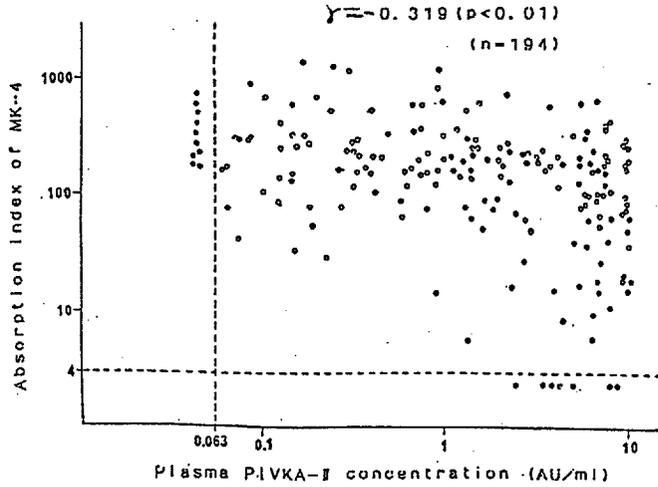
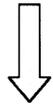


Fig.2. Absorption index of menaquinone-4 and plasma PIVKA-II concentrations in 194 cases of five-days-old infants.

Table. The profiles of seven infants whose plasma concentrations of menaquinone-4 were below a limit of analysis after administration of 4mg of menaquinone-4.

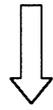
case	B.W.(g)	sex	total bile acid(μ M)		PIVKA-II(AU/ml)		Hpt(%)	
			5days (after birth)	3weeks	5days (after birth)	3weeks	feeding methods	3weeks after birth
1	4240	F	27.2	38.9	4.8	0.40	breast	40
2	3094	F	44.4	105.6	6.9	0.20	breast	46
3	2856	F	32.0	86.4	5.9	0.15	breast	60
4	2816	F	41.4	25.8	9.0	0.03	bottle	100
5	3000	M	8.6	46.2	3.6	0.15	breast	55
6	3220	M	40.2	79.6	5.5	0.17	breast	60
7	2608	F	26.6	40.4	9.2	0.46	mixed	80

B.W.:birth weight Hpt:values of hepaplastin tests



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約

成熟新生児 194 例に対し、生後 5 日にビタミン K2 シロップ 2m1 を投与し、3 時間後の血清 MK-4 濃度、総胆汁酸濃度、PIVKA- を測定した。その結果、ビタミン K の吸収には著しい個体差があること、その血中濃度には PIVKA- と逆相関し、ビタミン K の吸収の個体差が、その欠乏に密接な関係があることが明らかとなった。また、血清総胆汁酸濃度の著しく高い児ではビタミン K の吸収が悪かったが、逆に血清ビタミン K 濃度の著しく低い児でも総胆汁酸濃度の上昇しないものが見られ、他の因子の関係が考えられた。