

## 母乳中のビタミンKの動態に関する研究

(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)

大西 鐘 壽,\* 磯 部 健 一, 伊 藤 進  
福 崎 良, 越 智 三起子

### 要 約

① 400～450 nm でも10%前後のビタミンK<sub>1</sub>, K<sub>2</sub> が分解される。② 母乳中のビタミンK含量は1.5～3時間の日光浴の前後において、一定の傾向を見出せなかった。③ 前乳と後乳のビタミンK<sub>1</sub> の含有量のmean±SDは各々2.2±1.4 ng/ml, 5.2±2.6 ng/mlであり、両者間に0.1%以下の危険率で有意に後乳の方が高値であった。④ Creatocrit と Vitamin K<sub>1</sub> との間に相関係数  $r = 0.84$  の有意な正の相関が認められ、脂肪含有量の多い母乳程 Vitamin K<sub>1</sub> の含有量も多いことが判明した。⑤ 母体の血中濃度は経口投与後2時間には、10.7 ng/mlと速やかに上昇し、以後漸減し24時間後には2.8 ng/mlとなった。これに対して、母乳中の Vitamin K<sub>1</sub> は前値が11.0 ng/mlと高値であったが、投与後24時間で23.2 ng/mlと peak に達し、以後漸減した。

見出し語： 母乳中のビタミンK, ビタミンKの光分解, creatocrit, 前乳と後乳のビタミンK

### はじめに

乳児ビタミンK欠乏性出血症が夏季に多く、地域的には北に少なく南に多いこと<sup>1)2)</sup>、厚生省研究班の第2回全国調査によれば、沖縄は北海道の3.2倍の発生率である。さらに本邦のいずれの地域においても牛乳中のビタミンK含有量は冬の方が夏に比べて高値を示すこと、及び母乳中のビタミンK含有量は東日本の方が西日本の方より有意に高値を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。

ビタミンKは周知のように光に対して極めて不安定で容易に分解される<sup>4)</sup>。フィロキノン及びメナキノン類はいずれも243 nm, 248 nm, 261 nm, 270 nm, 325 nm に吸収極大を持つ吸収スペクトルを示すが、我々は光療法に用いる blue-white

lampの照射によりビタミンKが分解することを既に報告した<sup>5)</sup>。この事実に基づき光エネルギーによるビタミンKの分解の程度を検討すると共に、これに関連して母乳中のビタミンKの動態に関する検討を行ったので報告する。

### 研究 方 法

(1) in vitro の実験：ビタミンK<sub>1</sub> (140 ng/ml), K<sub>2</sub> (MK-4) (100 ng/ml) のエタノール溶液2 ml にキセノンランプを光源として紫外部では250 nm から400 nm まで30 nm ずつ波長を増加させ、可視部では425 nm と450 nm において、各波長で band 幅 10 nm の単色光を照射し、経時的にビタミンK<sub>1</sub> とK<sub>2</sub> を高速液体クロマトグラフィー(以下HPLC)を用い Haroon らの方法<sup>6)</sup> に準じ測定

\* 香川医科大学小児科

した。また同時に各波長での相対的光エネルギー量を United detector technology 社製の Model 161, Optometer を用いて測定し、その値で減少率を除いて均一化した。

(2) in vivo の研究：i) 日光浴前後の母乳中のビタミンKの動態； in vitro の成績に基づき、夏季乳中のビタミンK含有量が少ないのは、日本では太陽エネルギーが春から夏に多いため、これにより体内で分解されるのではないかとの仮説を立て、3月と6月に2名の授乳婦に日光浴（1.5～3時間）を依頼し、その前後における母乳中のビタミンK<sub>1</sub>の濃度を測定した。母乳0.5 mlの dnp-licate sample を Folch の方法で抽出し、測定した。

ii) 母乳中のビタミンKの日内変動； 分娩後29日～5カ月の授乳婦6名を対象とした。

iii) 母乳中のビタミンKの泌乳児期別の濃度； 分娩後29日から60日までの授乳婦5名、5カ月時1名の計6名から前乳、後乳を pair で採取しえた16検体についてビタミンK<sub>1</sub>とK<sub>2</sub> (MK-4) の濃度を測定した。また母乳中の脂肪量との関係を検討するためにガラス毛细管に母乳を入れ、ヘマトクリット用遠心器で15分間遠心しクリーム層の割合即ち crematocrit を算出した<sup>7)</sup>。

### 結果・考察

(1) in vitro の実験：各波長での Vitamin K<sub>1</sub> の減少率をエネルギーで補正する値は、光照射後15分では450 nm の1.8%から波長が短くなるにつれて大となり、従来の柴田ら<sup>8)</sup>のイソオクタン中では322 nm 付近、エタノール中では358 nm で分解が最大となるという報告とは一致しないが、250 nm では63%と最大を示した。

Vitamin K<sub>2</sub> (MK-4) についても Vitamin K<sub>1</sub> と同じ結果が得られた。しかし自然光に含まれている310～340 nm の波長の光でもビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub> が約20%分解されることが判明した。光エネルギーで補正しなければ340 nm で最大の減少率を示した。またキセノンランプの分光エネルギー分布は自然光のそれと400～700 nm の可視域で

は極めてよく一致しているため、光エネルギーで補正しなければ400～450 nm でも10%前後のビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub> が分解されることが明らかとなった。

(2) in vivo の研究：i) 日光浴前後の母乳中のビタミンKの動態； 1.5～3時間の日光浴の前後において、減少2例、増加2例、不変1例で一定の傾向を見出せなかった。この原因として、日光浴の時間が短かったことが大きな原因と考えられるが、さらに母乳中のビタミンK含量が日内変動すること及び搾乳した母乳が前乳か後乳かの採乳時期により大きく変動するなどの問題が存在することが明らかとなった。

ii) 母乳中のビタミンKの日内変動； K<sub>1</sub>の濃度が1.3から5.4 ng/ml まで大きく変動を示した1例以外は、日内変動が1 ng/ml 以内であり採取時間によって軽度の変動が認められた。1 ng/ml 以下の低値を示す例は前乳であった。

iii) 母乳中のビタミンKの泌乳時期別の濃度； 前乳と後乳のビタミンK<sub>1</sub>含有量には、各々大きな個体差が認められるが、全例後乳の方が高値を示した。前乳と後乳のビタミンK<sub>1</sub>の含有量の mean ± SD は各々 2.2 ± 1.4 ng/ml, 5.2 ± 2.6 ng/ml であり、両者間に0.1%以下の危険率で有意に後乳の方が高値であった。

Vitamin K<sub>2</sub> についても同様の成績が得られた。母乳中の Vitamin K<sub>1</sub> と K<sub>2</sub> 含有量の合計は前乳：3.1 ± 2.0 ng/ml, 後乳：7.8 ± 4.2 ng/ml であり、後乳が前乳より約2.5倍含有量が多いことが明らかとなった。しかし人工乳に比較すれば1/2～1/3の含有量にすぎない。本原らはビタミンK非投与の1カ月乳児を対象にPVKA-IIを測定し、母乳栄養児では陽性率が有意に高く、潜在性ビタミンK欠乏状態が示唆されること<sup>9)</sup>、さらに母乳栄養群で日令3までの総哺乳量が350 ml以下の新生児にPVKA-II陽性率が高く、3生日までの累積哺乳量とPVKA-II陽性率との間に良好な負の相関を証明しておりこれらの児は潜在性ビタミンK欠

乏状態であることを報告している<sup>10)</sup>。我々は児の哺乳量とビタミンK摂取量との関係を解明し、本原らのPVKA-IIの成績をビタミンK摂取量の面から立証した。

iv) Creatocrit と Vitamin K<sub>1</sub> との間係；  
両者の間に相関係数  $r = 0.84$  の有意な正の相関が認められ、脂肪含有量の多い母乳程 Vitamin K<sub>1</sub> の含有量も多いことが判明した。脂溶性ビタミンであるビタミンKは、母乳中の主として脂肪成分に含有されていると考えられ、さらに脂肪含有量は前乳に少なく、中乳、後乳と泌乳の経過に従って多くなることが知られているので<sup>11)</sup>、これを反映していると考えられる。

次に前乳と後乳の脂肪層中の Vitamin K<sub>1</sub> 含有量に差があるか否かを検討した。母乳中の Vitamin K<sub>1</sub> 濃度と同様に個体差は認められるが、増加した3例と減少した1例以外では殆ど一定で、前乳と後乳の間に有意差は認められず、同一個体であれば前乳、後乳とも脂肪中の Vitamin K<sub>1</sub> 含有量は殆ど一定であることが明らかとなった。

母乳中に見い出されるビタミンKにはK<sub>1</sub>とMK-4の他にMK-5、MK-6、MK-7があると報告されているが、今回はK<sub>1</sub>とK<sub>2</sub>(MK-4)を測定したので両者の関係について検討した。

両者間に相関係数  $r = 0.923$  と有意な正の相関が認められ、K<sub>2</sub>(MK-4)はK<sub>1</sub>の約1/2の濃度を示した。

v) 母親へK<sub>1</sub> 5mgの経口投与後の母体血中と母乳中のビタミンKの動態；母体の血中濃度は経口投与後2時間には、10.7ng/mlと速やかに上昇し、以後漸減し24時間後には2.8ng/mlとなった。これに対して、母乳中のVitamin K<sub>1</sub>は前値が11.0ng/mlと高値であったが、投与後24時間で23.2ng/mlとpeakに達し、以後漸減した。同様な成績はHaroonらの報告にもみられる。crematocrit に対するK<sub>1</sub>の濃度は母乳中のK<sub>1</sub>濃度と殆ど同じ動態を示した。これは脂肪中のVitamin K<sub>1</sub>の濃度が増加したためと解釈される。母乳中

のVitamin K<sub>2</sub>(MK-4)の濃度は、K<sub>1</sub>と同じ動態を示し、前値の3.4ng/mlから24時間後には6.7ng/mlと2倍の増加が認められた。この現象は投与されたVitamin K<sub>1</sub>が体内でK<sub>2</sub>に転換された結果を反映していると考えられる。

## 文 献

1. 中山健太郎, 池田稲穂, 白幡 聡, 鈴木重統, 辻 芳郎, 長尾 大, 山内逸郎, 吉岡慶一郎, 沢田 健, 月本一郎: 乳児ビタミンK欠乏性出血症. 日本医事新報, No. 2996; 22-28, 1981.
2. 埴 嘉之, 村田文也, 真木正博, 山田兼雄, 長尾 大, 山本良郎, 池田稲穂, 三上定昭, 駒沢 勝, 白木和夫, 白幡 聡, 辻 芳郎, 松山栄吉, 寺尾俊彦, 本原邦彦, 沢田 健, 月本一郎: (厚生省心身障害研究「ビタミンK欠乏性出血症の本態解明と予防対策に関する研究」研究班) 乳児ビタミンK欠乏性出血症 - 第二回全国調査成績 (速報) - 日本医事新報, No. 3239; 26-29, 1968.
3. 米久保明得, 山本良郎, 長谷川秀夫, 一色宏之: 牛乳および母乳中のビタミンK含量. 小児保健研究 45; 471-473, 1986.
4. 勝井五一郎: ビタミンK<sub>1</sub>の分解. Vitamins (Japan) 38; 81-97, 1968.
5. 大西鐘壽, 伊藤 進, 磯部健一: 乳児ビタミンK欠乏性出血症におけるビタミンKの光分解の病態生理学的意義に関する研究(第一報). 厚生省心身障害研究「新生児管理における諸問題の総合的研究」昭和61年度研究報告書 pp. 20-22, 1986.
6. Haroon, Y., Bacon, D. S., Sadowski, J. A.: Liquid-chromatographic determination of Vitamin K<sub>1</sub> in plasma with fluorometric detection. Clin. Chem. 32; 1925-1929, 1986.
7. Lucas, A., Gibbs, J. A. H., Lyster, R. L. Y., Baum, J. D.: Creatocrit; sim-

- ple clinical technique for estimating concentration and energy value of human milk. Brit. Med. J. 1:1018-1020, 1978.
8. 柴田克郎, 平林牧三, 坂庭 徹, 真木義次: ビタミンK<sub>2</sub>に対する光の影響 (医薬品の品質管理における光の影響 第5報). 病院薬学. 1:7-10, 1975.
  9. 本原邦彦, 松田一郎: 1カ月乳児におけるビタミンK予防効果とPIVKA II. 厚生省心身障害研究「新生児管理における諸問題の総合的研究」昭和60年度研究報告書 pp.190-192, 1985.
  10. 本原邦彦, 松田一郎: 新生児の哺乳摂取量とPIVKA II. 厚生省心身障害研究「新生児管理における諸問題の総合的研究」昭和61年度研究報告書 pp. 41-45, 1986.
  11. Hall, B.: Changing composition of human milk and early development of appetite control. Lancet i: 779-781. 1975.



## 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

400 ~ 450 nmでも 10%前後のビタミン K1, K2 が分解される。 母乳中のビタミン K 含量は 1.5 ~ 3 時間の日光浴の前後において、一定の傾向を見出せなかった。 前乳と後乳のビタミン K1 の含有量の mean  $\pm$  SD は各々  $2.2 \pm 1.4$  ng/ml,  $5.2 \pm 2.6$  ng/ml であり、両者間に 0.1% 以下の危険率で有意に後乳の方が高値であった。 Creatocrit と Vitamin K1 との間に相関係数  $r=0.84$  の有意な正の相関が認められ、脂肪含有量の多い母乳程 Vitamin K1 の含有量も多いことが判明した。 母体の血中濃度は経口投与後 2 時間には  $10.7$  ng/ml と速やかに上昇し、以後漸減し 24 時間後には  $2.8$  ng/ml となった。これに対して、母乳中の Vitamin K1 は前値が  $11.0$  ng/ml と高値であったが、投与後 24 時間で  $23.2$  ng/ml と peak に達し、以後漸減した。