

新生児ならびに乳児肝組織中のビタミンK含量

(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 幡 聡,* 有 吉 宣 明, 中 村 外 士 雄
萱 蔦 成 美, 小 松 啓 子

要 約

新生児ならびに1カ月齢乳児の血清中ビタミンK濃度は成人に比べて低値である。そこでわれわれはビタミンK依存性蛋白の主たる産生場所である肝組織中のビタミンK含量を測定し、ビタミンK備蓄量を検討した。その結果、出生後24時間以内に死亡した新生児肝組織中からはK₁の他、MK-4、-7、-8が見出されたがその含量は成人に比してきわめて低値であった。また、乳幼児突然死症候群で死亡した1カ月と4カ月の乳児の肝組織中のビタミンK含量も成人に比べて低値であった。死亡前10日以内にビタミンK₂製剤が投与されていた3例の肝組織中のMK-4含量はきわめて高値であったがK₂投与83日後の例では非投与例との間に差が見出されなかった。

見出し語： ビタミンK, 新生児, 乳児, 肝臓

目 的

新生児・幼若乳児期のビタミンK (以下、VK) 欠乏症の本態を解明し、予防対策を確立するためにはこの時期のVKの生体内動態の特徴を明らかにする必要がある。我々はすでに臍帯血、新生児血ならびに1カ月齢乳児の血清中VK濃度が成人に比して少ないことを指摘した¹⁾。一方、ヒトにおけるVK依存性蛋白の主たる産生部位である肝組織中には側鎖の長いK₂同族体 (menaquinone, 以下MK-n) が備蓄されているとも考えられているので²⁾、今回、出生後早期に死亡した新生児と、乳幼児突然死症候群で死亡した幼若乳児の肝組織中のVK含量を測定して肝のVK蓄備量を検索すると共に、新生児にVKを投与した時の肝組織への移行ならびに蓄積効果の持続について検討した。

研究 方法

出生児のVKの備蓄量を知る目的で、当院NICUに入院後24時間以内に死亡した5例の新生児の肝組織を対象とした。対象例の性、在胎週数、出生時体重、日令、基礎疾患は表1に示したごとくであった。なお、この5症例に対しては、VK製剤を含むVKの投与(摂取)、血液製剤の投与、抗生剤の投与は全く行われていない。肝組織中のVK含量を測定した乳児は、生後1カ月と4カ月に乳幼児突然死症候群で死亡した症例で、いずれも混合栄養で哺育されていた。VK投与例は4例で、いずれも出生後48時間以内にメナテトレノン(ケイツー®) 1mg/kgを静脈内に投与された。その後死亡までの間にMK-4を含む製剤・食品は全く与えられていなかった。

* 産業医科大学小児科学教室

肝組織中のVK含量は、我々が昭和60年度の本報告³⁾で発表した方法あるいは、Hirauchiら⁴⁾の方法により測定した。後者ではVKの分離・抽出の段階で、薄層クロマトグラフィーを組込んだ。

結 果

肝組織中のVK含量を表2に示した。なお、われわれは健康成人肝組織中のVK含量を測定することができなかったため、表2の中で成人の項は、我々とほぼ同様の方法で測定したUchidaら⁵⁾の成績を引用した。

出生後24時間以内に死亡した新生児の肝組織中にはK₁の他にMK-4、-7、-8が見出されたが、その含量は成人に比してきわめて低値であった。肝のVKのstorage formとも言われている側鎖の長いMK同族体は成人肝組織中には多量に含有されているが新生児肝組織中には検出されなかった。対象例の在胎週数は24週から38週の間分布していたが、在胎週数とVK含量の間に相関性は認められなかった。

乳幼児突然死症候群で死亡した乳児肝組織中からはK₁、MK-4、-7、-8、-9、-10が見出された。出生後24時間以内の新生児に比べれば肝組織中のVK含量は高値であったが成人より明らかに低値であった。

出生後24時間以内にMK-4製剤を静脈内投与された4症例のうち、10日以内に死亡した3症例の肝組織中のMK-4含量はきわめて高値であった。一方、83日に死亡した18トリソミー、食道閉鎖、心奇形、肺炎の症例の肝組織中のMK-4含量は乳幼児突然死症候群で死亡したVK₂非投与児と差がなかった。

考 察

VKは経胎盤性移行が少ないと考えられてきたが、今回の我々の検討で、出生直後の新生児は、在胎週数とは関係なく肝組織中のVK備蓄量がきわめて少ないことが確認された。我々がすでに報告したごとく、胎便中のVK含量もきわめて少ないので⁶⁾、出生後早期に必要な量のVKが与えられな

いと1~3日後にVK依存性凝固因子活性が著しく低下し、出血をきたすに至るのであろう。しかし、母乳のみで必要量のVKを摂取させるのには限界があり、出生後早期にVK製剤を投与する必要がある。

一方、出生後早期に経静脈的に投与されたMK-4は少くとも10日後までは大量に蓄積されていた。同一症例ではないが、健康新生児にMK-4を経口投与した我々の成績⁷⁾では、投与7日後の血清MK-4濃度はピーク時と比べてかなり低値であったことから、肝組織中には比較的長期間VKが備蓄されていると考えられる。しかし、投与後83日に死亡した症例ではMK-4製剤の投与効果は消失していた。また、乳幼児突然死症候群で死亡した混合栄養児の肝組織中のVK含量が低値であったことは、新生児のみならず幼若乳児も生理的にVK欠乏状態にあることが想定される。

今回対象とした症例は全て病児であるのでここで得られた成績を健康児にあてはめることは問題もあるが、健康児に対するMK-4経口投与の成績と併せて、出生時、産科退院時、1カ月健診時のVK予防投与の妥当性を支持する基礎的成績と考えられる。

文 献

- 1) 白幡 聡, 他: 血清および母乳におけるビタミンK濃度の正常と異常. 産婦血液, 10:261, 1986.
- 2) Bjornsson T.D. et al.: Disposition and turnover of vitamin K₁ in man. In Vitamin K metabolism and vitamin K-dependent proteins (Edited by Suttie J.W.) University Park Press (Baltimore) 1980. p. 328.
- 3) 白幡 聡, 他: 肝組織中のビタミンK同族体含量の測定. 厚生省心身障害研究新生児管理班, 新生児管理における諸問題の総合的研究報告書(昭和60年度) p. 213.
- 4) Hirauchi K. et al.: Measurement of K

vitamins in human and animal plasma by high-performance liquid chromatography with fluorometric detection. *Chem. pharm. Bull.* **34**:845, 1986.

- 5) Uchida K et al. : Relationthips between dietary and intestinal vitamin Ks, Clotting factors levels, plasma vitamin K and urinary Gla, Seventeenth Steenbock Symposium "Current advances in vitamin K research" June 21-25, 1987, Madison, U. S. A.
- 6) 白幡 聡, 他 : ヒト生体試料中の vitamin K₁ (phyloquinone) および vitamin K₂ (menaquinone) 同族体の個別測定, 血液と脈管. **16**:395, 1985.
- 7) 白幡 聡, 他 : ビタミン K₂ (Menaquinone -4) 製剤投与前後のヘパラスチンテスト, Protien C, Protein S, Osteocalcin ならびに血清 Menaquinone -4 濃度の変動 日本小児栄養消化器学会雑誌. **1**:47, 1987.

Contents of phyloquinone and menaquinones family in liver tissues from newborn and young infants

Akira SHIRAHATA, Nobuaki ARIYOSHI,

Toshio NAKAMURA, Narumi KAYASIMA and Keiko KOMATSU

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan

With a wide variation of vitamin K concentration in each sample, K₁, menaquinone (MK)-4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -12, and -13 are present in liver tissues of healthy adults. On the other hand, only K₁, MK-4, -7 and -8 were detected in liver tissues of newborn infants within 24 hours after birth. The contents of liver tissues were extremely lower in newborn infants than those in adults. Vitamin K₁, MK-4, -7, -8, -9 and -10 were detected in young infants who died at 1 and 4 months of age caused by sudden infant death syndrome. The contents of liver tissues were lower in these two young infants than those in adults. MK-4 contents of liver tissues were extremely higher in infants with treatment of vitamin K₂ (MK-4) within 10 days than those without the treatment.

表1 新生児症例の内訳

V K ₂ 非投与群					
症例	性	在胎週数 (週)	出生時体重 (g)	日齢 (日)	基礎疾患
1	F	24	520	0	RDS
2	M	31	1770	0	咽頭狭窄, 重症仮死
3	F	38	2605	0	先天性心疾患, 肺嚢胞症
4	M	37	2629	0	横隔膜欠損症, 肺低形成
5	M	37	1720	0	サイトメガロウィルス感染症

V K ₂ 投与群					
症例	性	在胎週数 (週)	出生時体重 (g)	日齢 (日)	基礎疾患
1	F	27	800	2	RDS, 気胸, 敗血症
2	F	35	1542	11	13トリソミー
3	F	31	1317	3	RDS, 腸管穿孔

表2 ヒト肝組織中のビタミンK含量 (ng/gram of dry weight)

	PK	MK-4	MK-5	MK-6	MK-7	MK-8	MK-9	MK-10	MK-11	MK-12	MK-13
ADULT ⁵⁾											
1	5.9	1.0	-	-	-	14.0	-	37.5	59.9	7.2	6.2
2	15.7	15.7	24.4	13.0	18.9	9.8	-	110.5	168.0	28.7	12.0
3	12.2	7.7	1.9	11.9	42.8	316.7	9.2	169.1	170.7	35.1	13.9
4	19.9	13.0	1.0	18.1	46.3	11.8	-	44.2	85.4	16.7	-
5	409.8	11.7	12.0	1.8	4.5	-	-	-	-	-	-
6	6.0	906.8	0.5	1.8	33.9	52.3	-	5.8	8.0	1.2	-
7	1.7	343.5	1.0	-	114.2	73.7	-	37.0	91.1	11.3	-
INFANT											
1	-	1.6	-	-	54.5	6.2	9.2	15.7	nd	nd	nd
2	7.0	2.0	nd	nd	20.8	0.9	-	-	-	-	-
NEWBORN											
1	-	-	-	-	0.2	0.6	-	-	nd	nd	nd
2	1.1	6.9	nd	nd	-	-	-	-	-	-	-
3	1.2	5.8	nd	nd	-	-	-	-	-	-	-
4	0.8	10.0	nd	nd	-	-	-	-	-	-	-
5	0.3	27.6	nd	nd	1.0	-	-	-	-	-	-
INFANT (AFTER VITAMIN K ₂ ADMINISTRATION)											
1	0.7	3.8	nd	nd	nd	-	-	-	-	-	-
NEWBORN (AFTER VITAMIN K ₂ ADMINISTRATION)											
1	1.0	558.1	nd	nd	-	-	-	-	-	-	-
2	111.0	764.2	nd	nd	7.3	nd	-	-	-	-	-
3	4.6	822.1	nd	nd	3.3	-	-	-	-	-	-

--: not detected

nd: not determined



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

新生児ならびに1ヵ月齢乳児の血清中ビタミンK濃度は成人に比べて低値である。そこでわれわれはビタミンK依存性蛋白の主たる産生場所である肝組織中のビタミンK含量を測定し、ビタミンK備蓄量を検討した。その結果、出生後24時間以内に死亡した新生児肝組織中からはK1の他、MK-4、-7、-8が見出されたがその含量は成人に比してきわめて低値であった。また、乳幼児突然死症候群で死亡した1ヵ月と4ヵ月の乳児の肝組織中のビタミンK含量も成人に比べて低値であった。死亡前10日以内にビタミンK2製剤が投与されていた3例の肝組織中のMK-4含量はきわめて高値であったがK2投与83日後の例では非投与例との間に差が見出されなかった。