

母乳中及び新生児の血清中ビタミンKの動態と その病態生理学的意義

(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, 國 方 徹 也, 越 智 三起子

要 約

①新生児期を通して、母乳中の脂肪層に含まれるビタミンK濃度は殆ど一定であり、前乳、後乳でも差がないことが証明された。②生後3～6日、13～25日、29～38日の3群の母乳において、ビタミンK₁、MK-4、クリマトクリットはいずれも前乳が後乳に比し有意に低値を示し、哺乳不良児ではビタミンK欠乏の危険性が示唆された。③血清中のビタミンK₁は哺乳開始前では著明に低値であったが、哺乳開始とともに増加した。しかし母乳栄養主体の児は人工栄養主体の児に比して有意に低値を示した。④哺乳開始後の日令0～5において血清中VK₁が0.4ng/ml以下では、血清中VK₁とHptとの間に $r = 0.61$ の有意な正の相関が認められた。⑤母乳栄養主体の児が日令5以内に摂取した総ビタミンK量から、新生児期のビタミンK最少必要量は2 μ g/day前後と極めて微量であることが示唆された。

見出し語： 母乳中ビタミンK、血清中ビタミンK、ビタミンK最少必要量、新生児

目 的

新生児期および乳児期早期におけるビタミンKの供給ルートとして(1)母体からの供給(2)乳汁からの供給(3)腸内細菌からの供給が考えられる。母乳栄養児ではビタミンKの摂取量が不足する上に、さらに腸内細菌からの供給も低下し潜在性ビタミンK欠乏状態に陥り易いと云われている。早期新生児では哺乳量と関連することが報告されている¹⁾。我々は前年度の研究において成熟母乳中のビタミンK含有量には個体差はあるが、全例、前乳より後乳の方が高値であることを見出し、児の哺乳量とビタミンK摂取量との関係を解明した^{2,3)}。今年度は初乳、移行乳について前年度と同様に前乳

と後乳中のビタミンK含有量を測定し、さらに新生児期におけるビタミンKの体内動態を明らかにするために血清中のビタミンK濃度についても検討した。

ビタミンK(VK)の一種であるmenadioneは極めて強い活性酸素産生源となる物質であり⁴⁾、またマウスにおいてbenzo(a)pyreneの発癌性をVK₁が高めること、in vitro及びin vivoにおいてVK₁が変異原活性指数の一種と考えられているsister chromatid exchangeを増強せしめることが最近報告されている⁵⁾。我々はこれらの副作用を回避する目的で、得られた成績より早期新生児期のビタミンK最少必要量を検討した。

* 香川医科大学小児科

研究方法

(1) 母乳中のビタミンKの動態

(方法)母乳は生後3～6日の初乳・移行乳, 13～25日, 29～38日の3群に分けた。授乳時に前乳と後乳をペアで採取しVK₁とVK₂(MK-4)をHaroonらの方法⁶⁾を改良し, HPLCにて測定した。母乳中の脂肪量はガラス毛細管に母乳を入れ, 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クリマトクリットを算出した。

(結果及び方法)

①新生児期を通して, 母乳中の脂肪層中に含まれるビタミンK濃度は殆ど一定であり, 前乳, 後乳でも差がないことが証明された。

②生後3～6日, 13～25日, 29～38日の3群の母乳において, VK₁(図1), MK-4, クリマトクリックはいずれも前乳が後乳に比し有意に低値を示し, 哺乳不良児ではビタミンK欠乏の危険性が示唆された。

③母乳中のビタミンK₁とK₂の間に有意な正の相関が認められたが, 生後29～38の母乳は生後3～6の母乳に比較して, VK₁がMK-4に比べ有意に高値を示した。この現象は泌乳量が増加してくる生後1カ月後では, 母乳移行に有利なVK₁が母親の栄養摂取内容を反映し, 母乳中に増加したためと考えられる。

(2) 新生児期の血清中ビタミンK

(方法)満期成熟新生児で日令0～1, 日令5, 1カ月時にヘパラスチンテスト(Hpt)施行時に血清中VK₁, MK-4をHPLCにて測定した。

(結果及び考察)①日令0～1のVK₁は初回哺乳開始前(平均±標準偏差, 以下同じ)では, 0.010±0.009 ng/ml (n=11)と著明に低値を示したが, 哺乳開始後(全例人工乳, 累積哺乳量: 67±33ml)では, 0.088±0.052 ng/ml (n=7)と僅かではあるが有意に上昇が認められた。②日令5では母乳栄養主体の群と人工栄養主体の群のVK₁は各々0.217±0.128 ng/ml (n=8), 0.615±0.425 ng/ml (n=13)と母乳栄養が主体の児では血清VK₁

は有意に低値を示した。③生後1ヶ月時における母乳, 混合, 人工栄養児の血清VK₁は, 各々, 0.220±0.123 ng/ml (n=19), 0.431±0.307 ng/ml (n=16), 0.863±0.327 ng/ml (n=6)であり, 母乳栄養児は人工栄養児に比し, 血清中VK₁は有意であることが明らかとなった。④MK-4は日令0～1では全例検出感度以下であり, 日令5では21例中2例に, 1ヶ月時では41例中9例に検出されたにすぎない。⑤哺乳開始後の日令0～5において血清中VK₁が0.4 ng/ml以下では, 血清中VK₁とHptとの間にr=0.61 (p<0.01)の有意な正の相関が認められた(図2)。⑥日令5以内に人工乳から摂取した総VK₁量と血清中VK₁との間にr=0.55 (p<0.05)の有意な正の相関が認められ, 人工乳からの総VK₁摂取量が血中濃度に反映されることが明かとなった。⑦日令5におけるHptは全例が40%以上を示した。従って今回対象とした母乳栄養主体の児において, これらの児が摂取した総ビタミンK量で十分にビタミンK依存性凝固因子が産生されると考えられる。⑧我々の成績から日令3～6の母乳中のVK₁を2.65 ng/ml, VK₂を1.0 ng/mlと仮定して, 日令5の母乳栄養主体の児が日令5以内に母乳及び人工乳から摂取した総ビタミンK量を算出すると, 10.4±1.7 μg (8.1～12.9 μg)と推定された。同様に日令5の人工栄養主体の児が摂取した総ビタミンK量は18.4±3.1 μg (11.9～23.3 μg)であった。

(結論)早期新生児期のビタミンK摂取量とHptとの関係から, 新生児期のビタミンK最少必要量は2 μg/day前後と極めて微量であることが示唆された。従って活性酸素産生源となるビタミンKの過剰な体内蓄積を防ぐために, ビタミンKの供給の各ステップにおいて調節機構が働いていると考えられる。ビタミンKの病態生理学的見地から早期新生児期のビタミンK投与は少量頻回投与が望ましいと考えられる。

文 献

- 1) 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.

- 2) 大西鐘壽, 磯部健一, 伊藤 進, 福崎 良, 越智三起子: 母乳中のビタミンKの動態に関する研究, 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62年度研究報告書 pp. 55-58, 1987.
- 3) 磯部健一, 近藤昌敏, 越智三起子, 安藤美智子, 高橋真弓, 國方徹也, 福崎 良, 今井 正, 細江昭比古, 真鍋正博, 伊藤 進, 大西鐘壽: 母乳中の薬物. 小児科臨床 41; 1691-1700, 1988.
- 4) 大西鐘壽, 伊藤 進, 磯部健一, 越智三起子, 近藤昌敏: ビリルビン-周生期の活性酸素防

御機構における新生児黄疸の意義-. 蛋白質核酸 酵素 33; 3005-3016, 1988.

- 5) Israels, L.G., Friesen, E., Jansen, A.H., Israels, E.D.: Vitamin K₁ increases sister chromatid exchange in vitro in human leukocytes and in vivo in fetal sheep cells: a possible role for vitamin K deficiency in the fetus. *Pediatr. Res.* 22: 405-408, 1987.
- 6) Haroon, Y., Bacon, D.S., Sadowski, J.A.: Liquid-chromatographic determination of Vitamin K₁ in plasma with fluorometric detection. *Clin. Chem.* 32; 1925-1929, 1986.

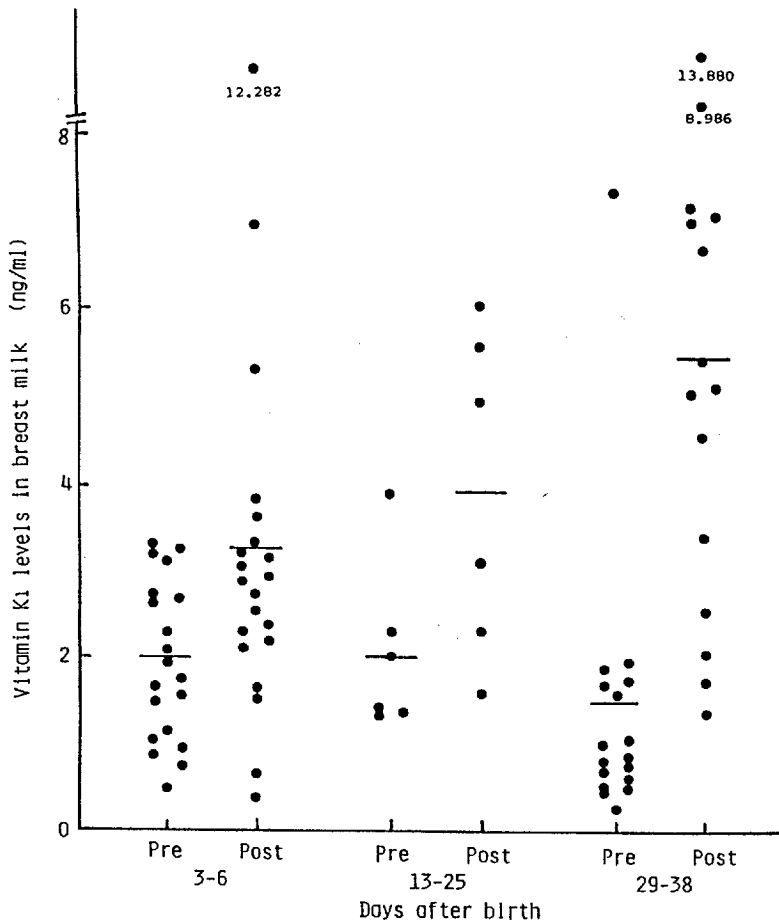


図1 初乳から成熟乳における前乳と後乳中のビタミンK₁濃度

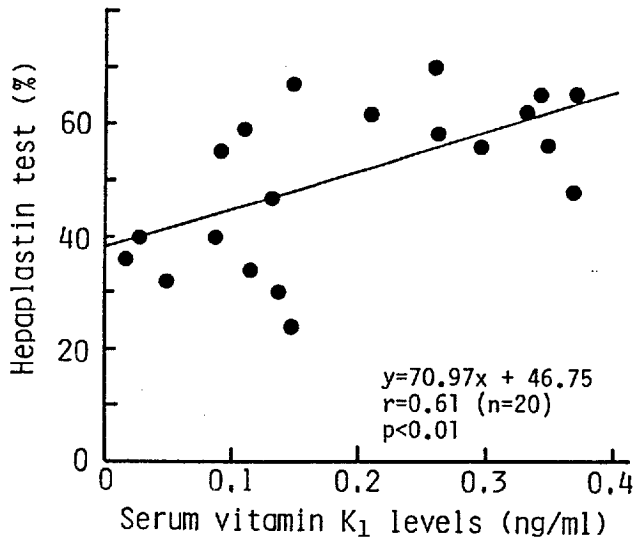


図2 血清中ビタミンK₁濃度とヘパプラスチンテストとの関係

研究業績

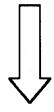
K. Isobe., M. Takahashi., M. Kondo., M. Ochi., T. Kunikata., A. Hosoe., M. Manabe., T. Imai., M. Ando., R. Fukuzaki., A. O. Tuazon, S. Itoh and S. Onishi :
 Pathophysiological significance of vitamin K photodegradation in idiopathic vitamin K deficiency. *Photomedicine and Photobiology.* 10; 165-167, 1988.

大西鐘壽, 伊藤 進, 磯部健一, 越智三起子, 近藤昌敏: ビリルビン一周期の活性酸素防御機構における新生児黄疸の意義- 活性酵素 生物での生成・消去・作用の分子機構 蛋白質 核酸

酵素 臨時増刊 編集; 中野 稔, 浅田浩二, 大柳善彦. 33; 3005-3016, 1988.

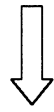
磯部健一, 近藤昌敏, 越智三起子, 安藤美智子, 高橋真弓, 国方徹也, 福崎 良, 今井 正, 細江昭比古, 真鍋正博, 伊藤 進, 大西鐘壽: 母乳中の薬物. *小児科臨床.* 41; 1691-1700, 1988.

伊藤 進, 今井 正, 真鍋正博, 細江昭比古, 福崎 良, 国方徹也, 越智三起子, 近藤昌敏, 高橋真弓, 大西鐘壽, 磯部健一, 鬼頭秀行: ヒト肝のビタミンKサイクルに関与する酵素系の発達の變化. *発達薬理誌.* 1; 38, 1988.



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

新生児期を通して、母乳中の脂肪層中に含まれるビタミン K 濃度は殆ど一定であり、前乳、後乳でも差がないことが証明された。 生後 3~6 日, 13~25 日, 29~38 日の 3 群の母乳において、ビタミン K1, MK-4, クリマトクリットはいずれも前乳が後乳に比し有意に低値を示し、哺乳不良児ではビタミン K 欠乏の危険性が示唆された。 血清中のビタミン K1 は哺乳開始前では著明に低値であったが、哺乳開始とともに増加した。しかし母乳栄養主体の児は人工栄養主体の児に比して有意に低値を示した。 哺乳開始後の日令 0~5 において血清中 VK1 が 0.4ng/ml 以下では、血清中 VK1 と Hpt との間に $r=0.61$ の有意な正の相関が認められた。 母乳栄養主体の児が日令 5 以内に摂取した総ビタミン K 量から、新生児期のビタミン K 最少必要量は $2 \mu\text{g/day}$ 前後と極めて微量であることが示唆された。