

早期新生児期の日齢によるビタミンK吸収能の変化

(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*

要 約

新生児期の腸管からのビタミンKの吸収は成人に比し劣ることが知られ、このことは新生児乳児期のビタミンK欠乏の発症要因としても重要である。早期新生児期は、出生を契機として、循環動態などdynamicな変動を示す時期であり、今回早期新生児期の日齢に伴うビタミンK吸収能の変化について検討した。ケーツーシロップ1ml経口投与し、3時間後のMK-4血中濃度は、生当日の投与において著しく不良で、日齢と共に上昇し、生後1、2日目の投与では、生当日の約2倍、生後3、5日目の投与では、生当日の約3倍の血中濃度を示した。投与後の嘔吐のためにプロトコルから除外した症例も生当日の投与例に多く、ビタミンK欠乏性出血症の予防投与の第一日目を、数回の哺乳により、その確立したことを確めた後とした当研究班の指針は、ビタミンKの吸収という点から見ても、reasonableである。

見出し語： ビタミンK吸収，早期新生児期，日齢

対象および方法

対象は当院産科において、満期正常分娩で出生した新生児、計65例である。この新生児を無作為に5つの群に分け、生後0、1、2、3、5日のいずれかにケーツーシロップ1ml(MK-4として2mg)を水で10倍希釈して経口投与、嘔吐のないことを確認し、投与3時間後の空腹時に採血、ビタミンKの血中濃度を測定した。ビタミンK血中濃度の測定は、白幡らの方法に基づき、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。全ての児に、ケーツーシロップ1mlを一律に投与しているため、駒沢の方法に従い、血中濃度を次式のごとく体重で補正し、indexで示し、ビタミンKの吸収能を推測した。 $index = MK-4 \text{ 血中濃度} \times \text{体重 (kg)} / \text{投}$

与MK-4量(2mg)。このindexは、理論的には体重当り1mgのMK-4を投与した後の血中濃度に相当する。早期新生児期における、ケーツーシロップ投与後のビタミンK血中濃度は、投与3時間後に最高となることを昨年報告しており、採血は、投与3時間後とした。また、我々の施設でのビタミンK測定限界は、約0.2ng、血中濃度として2ng/mlであり、分離カラム、Finepak Sil C 18 (Jasco)を用いて、ビタミンK₁、及びビタミンK₂であるMK-3から9まで完全な分離が得られたが、今回の検討に関する限り、クロマトグラム上、MK-4以外のビタミンKを認めた例はなかった。

結 果

* 鳥取大学医学部小児科学教室

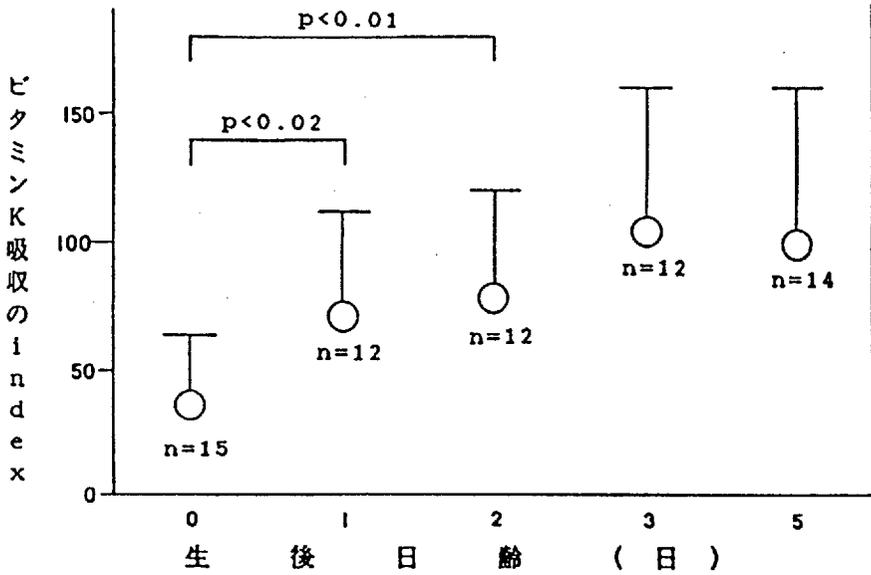
ケーツーシロップ投与日齢により、65例の新生児を5つの群に分けたが、各群の検討症例数は、生後0日：15例、生後1日：12例、生後3日：12例、生後5日：14例であった。5群間に、在胎週数、出生体重、性別の有意差を認めなかった。indexで示したビタミンKの吸収能は、日齢と共に大きく変化した(図.)。即ち生後0日、実際には、生後8時間の初回哺乳後においては、 36 ± 28 (n=15)とビタミンK吸収は不良で、測定限界である 2 ng/ml 以下の児が、15例中、2例存在した。この2例の児においては、便宜的に血中濃度は 2 ng/ml として扱った。生後1日、すなわち出生翌日の朝の哺乳後の投与(出生後の投与時間は13から29時間で、平均 19.7 ± 5.1 時間であった)では 71 ± 41 (n=12)、生後2日 78 ± 42 (n=12)、生後3日 104 ± 56 (n=12)とビタミンKの吸収能は日齢と共に上昇し、生後5日では 99 ± 61 (n=14)と、ほぼ生後3日と同じ値であった。また生後1日以降の投与例では殆ど嘔吐を認める例はなかったが、初回哺乳後の投与例では投与した症例中、1/3の例で嘔吐を認め、検討対象から除外せざるを得なかった。t検定を用いた有意差検定では、生後0日と生後1日の間に危険率2%、生後0日と生後2日目以降の間に危険率1%で、有意差を認め、特に出生当日では、ビタミンKの腸管からの吸収が劣るといった結果が得られた。

考 按

新生児期のビタミンKの体内動態に関しては、測定法が複雑なこともあり、研究が遅れている。今回我々の用いたビタミンK測定法は、白幡らが後に開発した、アルミナカラムや、シリカゲルカラムを用いて試料を精製する方法に比べ、感度の点ではかなり劣るが、短時間に多くの試料を処理できる利点がある。我々の施設でのビタミンK測定限界は 0.2 ng であるが、ケーツーシロップ1ml投与後では殆どの症例で、血中濃度の測定が可能であった。過去の報告では、成人に比し、新生児期では腸管からのビタミンKの吸収は劣ると言わ

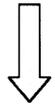
れているが、今回の結果から、新生児期の中でも、生後日齢によりビタミンKの吸収は大きく変化し、特に出生当日の投与では著しく劣っていた。出生時に起こる腸管の虚血、腸管への脂肪酸、胆汁酸分泌の不良なこと、未完成な腸内細菌叢などが、影響を及ぼす因子として挙げられると思われる。ビタミンKの吸収能という点のみから考えれば、嘔吐の多かったことを考え併せても、早期新生児期のビタミンK予防投与の第一回目は、哺乳の確立した後に行う方が有利と考えられた。この場合、新生児メレナの予防をどうするかという問題が残る。近年の死亡統計においても、いまだ死因の欄に新生児メレナと記載してある症例が少なからずあり、今後、重症型のメレナの予防対策もクローズアップされてくるとと思われる。過去の研究でも、ケーツーシロップの予防投与で、新生児メレナの発症が有意に減少することが明らかになっており、late onsetのビタミンK欠乏症を考慮に入れなくても、出生後にケーツーシロップの予防投与が必要なことは疑いのない所である。しかしながら、生後2から4日に発症する、古典的なメレナの場合、生後1日目の投与でも予防は十分可能であろうし、出生当日に発症する(重症型の)メレナの場合、殆どは母体にビタミンKに拮抗する薬剤が投与されている症例であり、この場合はビタミンKの非経口投与など、別に対策が考えられるべきものである。少数例の、母体薬剤投与歴のない新生児メレナについては、現在、ビタミンK欠乏との関連さえ明確にはなっておらず、経口的なビタミンKの投与で予防が可能かについては疑問があり、別に考えるべき問題である。さらに壊死性腸炎、NECの問題がある。この疾患は殆どの場合極少未熟児の疾患であるが、浸透圧の高い薬剤を投与された場合、成人における発症例さえ報告されている。現在の段階で発症例は報告されていないが、死亡率の高い重篤な疾患であるだけに、ケーツーシロップの投与時には大いに注意すべき問題であり、今回の検討結果と併せ、ビタミンK

欠乏性出血症の予防措置としてのケーツーシロップの投与の第一回目は、安全性の面からも、哺乳の確立した後に行うのがよいと考えられた。



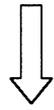
生後日齢によるビタミンK吸収能の変化

図



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

新生児期の腸管からのビタミン K の吸収は成人に比し劣ることが知られ、このことは新生児乳児期のビタミン K 欠乏の発症要因としても重要である。早期新生児期は、出生を契機として、循環動態など dynamic な変動を示す時期であり、今回早期新生児期の、日齢に伴うビタミン K 吸収能の変化について検討した。ケーツーシロップ 1m1 経口投与し、3 時間後の MK-4 血中濃度は、生当日の投与において著しく不良で、日齢と共に上昇し、生後 1,2 日目の投与では、生当日の約 2 倍、生後 3,5 日目の投与では、生当日の約 3 倍の血中濃度を示した。投与後の嘔吐のためにプロトコールから除外した症例も生当日の投与例に多く、ビタミン K 欠乏性出血症の予防投与の第一日目を、数回の哺乳により、その確立したことを確めた後とした当研究班の指針は、ビタミン K の吸収という点から見ても、reasonable である。