

ビタミンKの母乳中への移行に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 嵯峨, こずえ メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/922

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 69号	学位授与年月日	平成 元年 3月27日
氏 名	嵯 峨 こずえ		
論文題目	ビタミン K の母乳中への移行に関する研究		

論文の内容の要旨

特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症は生後2週間～3ヶ月の基礎疾患のない乳児に主に頭蓋内出血で発症する予後の悪い疾患である。母乳栄養児に多く発症し、原因は母乳のビタミンK不足にあると考えられている。我々は母親にビタミンK製剤を投与する事によりこの疾患を予防できないかと考え、ビタミンKの母乳中への移行に関する研究を行った。

(方法と成績)

1) 産褥婦60例を対照群、メナキノロン(Menaquinone: MK)-4投与群、ビタミンK₁投与群の3群に分け、MK-4投与群とビタミンK₁投与群には分娩後最初の夕食後からMK-4製剤ないしビタミンK₁製剤を1日15mg、3回に分けて投与した。産褥4日目に採血と採乳を行い、血漿中および母乳中のビタミンK₁、ビタミンK₂(MK-4、MK-7)濃度を高速液体クロマトグラフィーによって測定し、比較検討した。

対照群のビタミンK₁、MK-4、MK-7濃度は各々、血漿中 1.17 ± 0.36 ng/ml、 0.28 ± 0.23 ng/ml、 3.98 ± 4.53 ng/ml、母乳中 2.41 ± 0.86 ng/ml、 1.51 ± 0.75 ng/ml、 1.60 ± 2.04 ng/mlであった。MK-4投与群のビタミンK₁、MK-4、MK-7濃度は各々、血漿中 1.19 ± 0.43 ng/ml、 2.13 ± 1.92 ng/ml、 3.40 ± 2.21 ng/ml、母乳中 1.65 ± 0.87 ng/ml、 49.3 ± 20.6 ng/ml、 1.96 ± 2.76 ng/mlであり、血漿中、母乳中ともMK-4濃度のみが有意に上昇していた($p < 0.01$)。ビタミンK₁投与群のビタミンK₁、MK-4、MK-7濃度は各々、血漿中 49.0 ± 22.3 ng/ml、 0.22 ± 0.22 ng/ml、 3.84 ± 2.73 ng/ml、母乳中 71.6 ± 33.8 ng/ml、 10.8 ± 7.5 ng/ml、 1.89 ± 1.39 ng/mlであり、MK-4投与群と同様に血漿中、母乳中ともビタミンK₁濃度のみが有意に高かった($p < 0.01$)。同一症例の母乳中濃度を血漿中濃度で割り濃縮率と表現すると、ビタミンK₁、MK-4、MK-7の各々の濃縮率は、対照群では 2.52 ± 1.98 倍、 5.43 ± 4.09 倍、 0.52 ± 0.31 倍、MK-4投与群では 1.60 ± 1.02 倍、 40.2 ± 32.2 倍、 0.67 ± 0.62 倍、ビタミンK₁投与群では 1.65 ± 0.75 倍、 10.8 ± 5.0 倍、 0.71 ± 1.02 倍であった。ビタミンK₁とMK-4は母乳中濃度が血漿中濃度よりも有意に高く($p < 0.01$)、母乳中に濃縮されて移行していたが、濃縮率はMK-4がビタミンK₁より有意に高かった($p < 0.01$)。MK-7の濃縮率は1よりも小さく($p < 0.05$)母乳中に希釈されていた。MK-4の濃縮率はMK-4製剤の投与により有意に上昇していたが($p < 0.01$)、ビタミンK₁の濃縮率に同様の変化は認められなかった。

2) MK-4投与群におけるビタミンK濃度の経日的な変化を調べるため、母乳分泌のみられる症例では毎日採乳を行い、母乳中のビタミンK(ビタミンK₁、MK-4、MK-7)濃度を測定した。

ビタミンK₁及びMK-7濃度に有意の変化は認められなかったが、MK-4濃度は産褥1日目の 1.69 ± 1.25 ng/mlから2日目 8.20 ± 12.23 ng/ml、3日目 31.4 ± 28.0 ng/ml、4日目 49.0 ± 20.6 ng/mlとなり、産褥3日目までは危険率1%、産褥3日目から4日目にかけては危険率5%で有意に上昇していた。

(結論と考案)

以上より、1) ビタミンK₁は母乳中に濃縮されているがビタミンK₁製剤の投与を受けても濃縮率に変化がなく、2) MK-4はビタミンK₁以上に母乳中に濃縮されており、MK-4製剤の投与により濃縮率がさらに上昇している事、3) MK-7は濃縮率が1より低く、母乳中に希釈されて移行している事、4) 母乳中のMK-4濃度はMK-4製剤の連続投与によって経的に上昇し蓄積されて母乳中に移行している事が結論として導かれた。これらの結論より、同じビタミンK類あるいはビタミンK₂属であっても、側鎖の分子構造の違いにより生体内の動態が異なることが解った。また、MK-4を継続的に投与するとMK-4は蓄積され高濃度に濃縮されて母乳中に移行するため、母親のMK-4摂取が特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防法になり得ると強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症は生後2週間～3ヶ月の外見上健康な乳児に突然発症する疾患で、頭蓋内出血で発症することが多い。その原因は母乳のビタミンK(VK)不足にあると言われている。申請者は母乳栄養を行いながらこの疾患を予防することを目指し、母体に投与されたVK類の母乳中への移行を調べた。

分娩直後の産褥婦を対照群(VK無投与)、Menaquinone-4(MK-4)投与群(MK-4を15mg/day投与)、VK₁投与群(VK₁を15mg/day投与)に分け、産褥4日目に採血と採乳を行い、血漿中と母乳中のVK₁、MK-4、Menaquinone-7(MK-7)濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。MK-4投与群ではVK濃度の経日的な変化も調べた。

本研究では以下のことが明らかにされた。

- 1) 対照群のVK濃度は、血漿中ではMK-7>VK₁>MK-4、母乳中ではVK₁>MK-4>MK-7の順に高く、VK₁とMK-4は血漿中濃度より母乳中濃度の方が高い。
- 2) MK-4投与群では、MK-4濃度が血漿中、母乳中ともに有意に上昇した。殊に母乳中濃度が著明に上昇し、血漿中濃度の40.2倍に達した。VK₁投与群では、VK₁濃度が血漿中、母乳中ともに上昇したが、母乳中のMK-4濃度も上昇した。
- 3) 母乳中濃度と血漿中濃度を比較し母乳中への濃縮率と表現するとMK-4の濃縮率がVK₁、MK-7に比べ有意に高く、MK-4の投与により濃縮率は更に上昇した。VKは分子構造(側鎖)の違いにより乳腺細胞における乳汁中への分泌動態が異なることが明らかとなった。
- 4) MK-4の連日投与により、母乳中のMK-4濃度は経日的かつ有意に上昇した。哺乳量の増加も考えると、MK-4の連日投与は母乳栄養児に対して十分な量のMK-4を供給し得ることが明らかとなった。

本論文の内容に対して次の様な質疑がなされた。

1. 乳児VK欠乏性出血症が頭蓋内出血で発症する機序。
2. HPLCによるVK測定方法、特に還元剤NaBH₄の使用について。
3. VK₁投与群で母乳中のMK-4濃度が上昇する理由。
4. MK-4が乳腺で濃縮される機序。
5. VK₁とMK-4で乳腺における濃縮率が異なる理由。

これらの諸質問に対し、申請者はおおむね適正な解答を行った。

本論文はVK類のうち殊にMK-4(VK₂)が母乳中に濃縮されて排泄される現象を初めて明らかにしたものである。従来乳児VK欠乏性出血症の予防にはVKシロップ製剤を乳児に一律に服用させる方法と、乳児にヘパラスチンテスト(HPT)を行って低プロトロンビン血症の児に対して選択的にVKを投与する方法があった。前者はシロップ製剤投与による壊死性腸炎発生の危惧が、後者は測定方法の手技が煩雑という隘路があった。本研究は母体がMK-4を多く含む食品(バター、チーズ、乳製品等)を摂取したり、MK-4製剤を服用することにより乳児VK欠乏性出血症を安全かつ有効に予防できる可能性を示したもので、更に妊婦・産褥婦の栄養指導にも新しい方向性を示したものである。

以上の審査の結果、本審査委員会は本論文が学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	五十嵐	良雄	
	副査	教授	一瀬	典夫	副査 教授 川島 吉良
	副査	教授	高田	明和	副査 助教授 吉澤 浩司