

## 分娩前ビタミンK母体投与の検討

平池 秀和・木村 美恵子・糸川 嘉則  
(京都大学医学部衛生学教室\*)

### Administration of K Vitamin to Mother before Delivery

Hidekazu HIRAIKE, Mieko KIMURA and Yoshinori ITOKAWA  
*Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University*

Neonatal and infantile vitamin K deficiencies cause melena neonatorum and intracranial hemorrhagic disorders. There have been some suggestions as to how to prevent babies from having vitamin K deficiency. To prevent melena neonatorum, we have administered vitamin K<sub>2</sub> syrup(MK-4) to 15 mothers before delivery (group A), and measured MK-4 in maternal and umbilical cord plasma and breast milk. The mean MK-4 values in maternal and umbilical cord plasma and in breast milk of group A were significantly higher than those of 15 cases of age and race matched control (group B). Therefore, the method of giving vitamin K<sub>2</sub> syrup to mother before delivery is preferable than intramuscular injection to neonate, which involves a certain degree of danger. This preventive method is safe, and causes early and continuous transportation of MK-4 to neonate. In addition to that, it may be effective to decrease the perinatal bleeding of mother which is due to her vitamin K deficiency.

新生児・乳児は低ビタミンK血症をきたしやすく、発病すると新生児消化管出血や乳児頭蓋内出血となり、しかも患児は母乳栄養児に頻度が高く、母乳栄養推進の障害となっている<sup>1)</sup>。最高の栄養と考えられる母乳に何故ビタミンK欠乏が起こるのかを検討すべく、私達はこれまで胎児・新生児をとりかこむ母体血漿・臍帯血漿・胎盤・卵膜・羊水・胎便・母乳などに含まれるビタミンK類を測定し、母体より胎児・新生児への移行を確認した<sup>2,3)</sup>。

今回は出生直後の新生児ビタミンK欠乏に対する予防方法として、分娩直前の母体にビタミンKを点滴または経口投与し、臍帯血漿中のビタミンK濃度が上昇するかどうかについて検討を加えた。自然界のビタミンK類にはK<sub>1</sub>とK<sub>2</sub>類(MK-n)があるが、今回の母体投与には、生物活性と速効性が最も良いと考えられているMK-4を用いて実験を行った。

---

\*所在地：京都市左京区吉田近衛町（〒606）

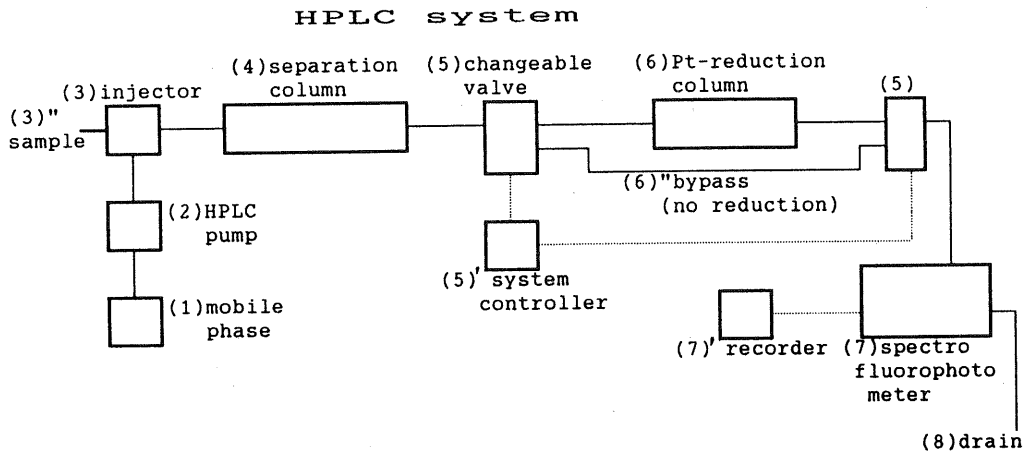
## 対象と方法

神戸市須磨区愛育産婦人科で昭和62年6月から10月の間にサンプルを得た。投与群は、陣痛発来で入院した妊婦に注射薬ビタミンK<sub>2</sub> (MK-4) 10mgを分娩約2時間前に点滴投与し、分娩時の臍帯血を採取したもの3例と、分娩約2~12時間前の母体にK<sub>2</sub>シロップ (MK-4) 4mgを経口投与し、分娩時に母体血と臍帯血に加え5日目の母乳を採取したもの15例である。ビタミンK剤を投与しなかったものを対照の非投与群 (20例) とし、投与群・非投与群共に食事はほぼ同じである。母親にはビタミンKに関する説明を行い、同意の得られた例に限った。

測定方法は各々血漿と母乳を有機溶媒と SEP-PAK CILICA にて前処理後、高速液体クロマトグラフィのシステムに injection (Fig. 1) し、separation column で分離溶出したビタミンKを還元し、蛍光性ヒドロビタミンKとして蛍光検出定量するもので、還元法について今回はこれまでの電気化学的還元法<sup>3)</sup>よりも簡易で安定している白金カラム還元法を用いた<sup>4)</sup>。ビタミンKであることの確認にはピークの retention time が標準品と一致することと、還元停止でそのピークが消失することに依った<sup>5)</sup>。

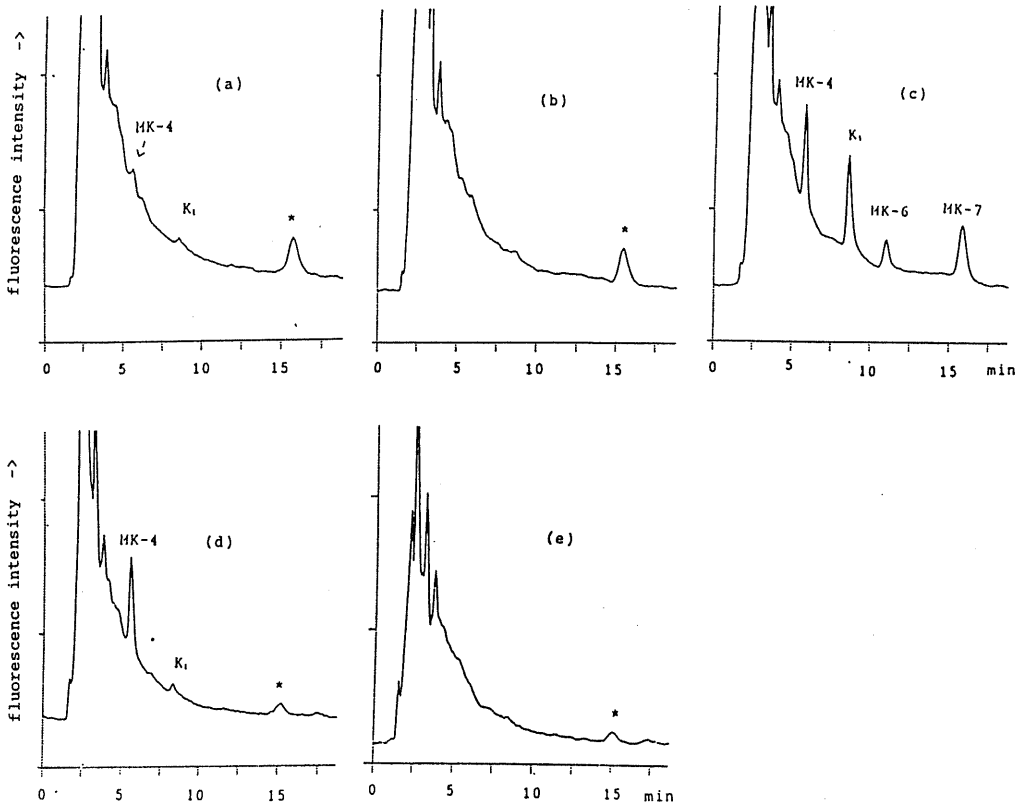
## 結 果

ビタミンK<sub>2</sub> (MK-4) 点滴投与例と非投与例の臍帯血漿中ビタミンK類は、そのクロマトグラフを Fig. 2 に示した。母体が分娩前にK<sub>2</sub> (MK-4) 点滴投与をうけた例では、非投与例に比べて臍帯血漿により高濃度のMK-4を検出した (Fig. 2 -d)。点滴投与の結果を Table 1 にまとめて示した。即ち、投与群と非投与群では平均濃度はK<sub>1</sub>ではそれぞれ40pg/mlと50pg/mlで有意差はないが、MK-4では580pg/



**Fig. 1.** HPLC conditions.

- (1) mobile phase: ethanol: methanol = 1:4 (v/v), containing 0.25% NaClO<sub>4</sub>, Ar gas bubbling.
- (2) HPLC pump: flow rate 1 ml/min.
- (3) separation column: Nucleosil 5C18 (150mm × 4.6mm I.D.).
- (4) changeable valve: by system controller.
- (5) Pt-reduction column: 10mm × 4mm I.D.
- (6) spectrofluorophotometer: excitation 320nm, emission 430nm. recorder: peak height.



**Fig.2.** Chromatograms of K vitamins in umbilical cord plasma.

- (a) Peaks of endogenous VK (Table 1, non-treated group No.1).
- (b) Peaks of (a) did not appear without reduction.
- (c) Endogenous VK from (a) spiked with standards (added dose:  $K_1 = 600$ ,  $MK-4 = 600$ ,  $MK-6 = 300$ ,  $MK-7 = 300$   $\mu\text{g}$  per injection).
- (d) Peaks of endogenous VK (Table 1, MK-4 treated group No.6), high peak of MK-4.
- (e) Peaks of (d) did not appear without reduction.

The peak marked with an asterisk(\*), at the retention time of MK-7, appeared with and without reduction, therefore it is not of MK-7.

mlと40pg/mlと著明に ( $0.01 > p > 0.001$ ) 投与群が高濃度を示した。

$K_2$ シロップ (MK-4) 経口投与群の母体血漿・臍帯血漿・母乳の MK-4平均濃度はそれぞれ1.29ng/ml, 0.08ng/mlと4.43ng/mlであり, 非投与群のそれぞれ0.04ng/ml, 0.03ng/mlと2.20ng/mlに比べて有意に高濃度であった (Table 2)。このとき非投与群の最低濃度は母体血漿と臍帯血漿で n.d. (検出限界以下)であったが, 投与群では全例検出可能な濃度以上に上昇していた。

## 考 察

新生児と乳児のビタミン K 欠乏に対する予防として, 厚生省の暫定普及案<sup>6)</sup>では生後7日と30日前後

**Table 1.** Concentrations of K vitamins in umbilical cord plasma

	No.	K <sub>1</sub>	MK-4
Non-treated group	1	30	40
	2	n.d.	70
	3	100	n.d.
	4	20	70
	5	100	20
	Mean ± S.D.	50 ± 46.9	40 ± 30.8
MK-4 treated group (MK-4 10mg by dripping method to mother before delivery)	6	50	620
	7	70	220
	8	n.d.	900
	Mean ± S.D.	40 ± 36.1	580 ± 342*

Values are in pg/ml; n.d. = not detected (< 10pg/ml)

\*Significant difference ( $0.01 > p > 0.001$ ) compared with the non-treated group.

**Table 2.** Concentration of vitamin K<sub>2</sub> (MK-4) in maternal and umbilical cord plasma and in breast milk (5 days after delivery)

		mean	S.D.	max.	min.	no.
maternal plasma	A	1.29*	0.89	2.95	0.13	15
	B	0.04	0.03	0.10	n.d.	15
umbilical cord plasma	A	0.08*	0.07	0.30	0.01	15
	B	0.03	0.03	0.08	n.d.	15
breast milk	A	4.43*	1.81	8.90	2.12	15
	B	2.20	1.48	6.62	0.70	15

Values are in ng/ml

n.d. = not detected (> 0.01ng/ml)

A: K<sub>2</sub> syrup (4mg) treated group, given before delivery

B: non-treated group

\* = significant difference compared with group B (maternal plasma;  $0.001 < p < 0.01$ , cord plasma;  $0.01 < p < 0.05$ , breast milk;  $p < 0.001$ )

の2回に成熟児を対象に、ビタミンK<sub>2</sub>シロップ2mg経口投与を推奨している。しかし未だ哺乳力の弱い新生児のすべてに高浸透圧のシロップを投与することは誤飲による肺炎の危険を伴い、うすめても消化管粘膜を障害するのではないかとの懸念もあり、まして欧米で実施されている従来の筋肉内注射による投与では遅発性筋肉硬直の危険がある。今回の私達の実験で、分娩前の母体にMK-4を点滴投与して母体血漿中MK-4濃度を上げれば臍帯血漿中MK-4濃度も上昇することが明らかとなった。さらに簡易な方法として、分娩前の母体にK<sub>2</sub>シロップ4mgを経口投与すれば、分娩時の母体血漿と臍帯血漿中

MK-4平均濃度を有意に上昇させるのが可能であることが確認された。

予防的投与ということを考える時、平均濃度の上昇よりも最低濃度を引きあげることに意味があるが、Table 2 の非投与群では最低濃度が母体血漿と臍帯血漿で n.d. (検出限界以下) となるものが母体で15例中4例、臍帯で15例中5例あったが、投与群では最低濃度でも検出可能なレベル以上となった。現在のところビタミン K の最小必要量は未だ決まっていないが、分娩前の母体にビタミン K を投与して母体の分娩時出血量が有意に減少した、という報告もある<sup>7)</sup>。欠乏のため出血症状をきたす母児は低ビタミン K 血症となっており、それらは n.d. 群のなかに含まれていると考えられ、K<sub>2</sub>シロップ投与群で n.d. を認めなかったことは、この投与方法が分娩時ビタミン K 欠乏の予防として母児双方に有益であることを示すものと考えられる。

母乳については投与後5日を経てもなお有意に高濃度に検出されたことは、ビタミン K が脂溶性であり母体内に蓄積されたためと思われる。児のビタミン K 欠乏は母乳栄養児により多く、このことから母乳中のビタミン K 濃度の上昇は新生児への持続的な予防的投与として意味がある。

以上から分娩時の母体と早期新生児のビタミン K 欠乏の予防として、K<sub>2</sub>シロップ 4 mg を分娩前の母体に投与することは母児双方に早期から安全で持続的な効果が期待できる。なお、分娩の際の胎児頭蓋内出血の予防にも有効なのではないかと推測されるが、今後の検討課題としたい。

## 文 献

1. 平池秀和, 木村美恵子, 糸川嘉則, 津田信代 (1986) 周産期医学 16:1872
2. 平池秀和, 木村美恵子, 糸川嘉則 (1986) 日衛誌 41:764
3. HIRAIKE, H., M. KIMURA and Y. ITOKAWA (1988) Am. J. Obstet. Gynecol. 158:564
4. HIRAIKE, H., M. KIMURA and Y. ITOKAWA (1988) J. Chromatogr. 403:143
5. HIRAUCHI, K., T. SAKANO and A. MORIMOTO (1986) Chem. Pharm. Bull. 34:845
6. 日母医報 (1985) 3:10月号
7. 婦人科血液研究グループ (1971) 医学のあゆみ 76:818