

胎脂中ビタミンKの測定

平池 秀和・三浦 みどり・木村 美恵子・糸川 嘉則
(京都大学医学部衛生学教室*)

Measurement of Vitamin K in Vernix Caseosa

Hidekazu HIRAIKE, Midori MIURA, Mieko KIMURA and Yoshinori ITOKAWA

Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University

Neonatal vitamin K deficiency causes hemorrhagic disease of the newborn. There have been some suggestions as to how to prevent babies from vitamin K deficiency. It is not yet clear which drug is more effective, vitamin K₁ or K₂ (MK-n). It is recommended that prophylactic K₁ be administered parenterally to all newborn infants at a dose of 0.5 to 1.0mg by the American Academy of Pediatrics. In Japan, K₂ (MK-4) is generally administered with injection or syrup for babies or capsule for adults.

In this study, to find out the form of vitamin K present in fetus. We measured the concentrations of vitamin K in vernix caseosa of human neonate, because vitamin K is fat-soluble and may be contained abundantly in it. This is the first report of the determination of endogenous vitamin K in human vernix caseosa. Only MK-4 was found in vernix caseosa (Mean \pm S.D. 1.93ng/ g \pm 0.83), and K₁ was not detected ($<$ 0.05ng/ g). As compared with the mean concentrations in maternal and umbilical cord plasma, in vernix caseosa there was high concentration of MK-4.

There is little vernix caseosa on the skin of neonates who are born before 32 weeks gestation or after 40 weeks. During 32 to 40 weeks gestation, vernix caseosa might be stored up on the skin of fetus. From where vernix caseosa dose come? We suppose that it comes from the amniotic membrane. Fetus may get nutrition from placenta through the umbilical cord, and in addition to that we suppose he might get nutrition from amniotic membrane through the amniotic fluid and vernix caseosa.

母乳栄養の新生児・乳児はビタミンK (以下Kと略す) 欠乏を来たしやすく, 新生児消化管出血や乳児頭蓋内出血を発症する¹⁾。新生児期のK欠乏の予防には従来からの筋肉内注射や, シロップによ

*所在地:京都市左京区吉田近衛町 (〒606)

る経口投与からさらに進んで、私達の提唱する分娩前の母体へのK予防投与がある²⁾。投与方法の安全性と胎児期からの早期移行が可能な点と、その母乳からの持続的な移行が可能な点などから、分娩前母体投与方法が広く認められてきている。

K類にはK₁とK₂があり、K₂にはその側鎖プレニル基の数が4つのものをMK-4、7つのものをMK-7という。これらのKは還元型からエポキシドに変わるサイクルの中でグルタミン酸をγ-カルボキシグルタミン酸に変換する。K欠乏では凝固因子内のグルタミン酸がγ-カルボキシグルタミン酸に変換されないためにCaと結合不可能となり正常な止血作用が働かず出血症状を呈する³⁾。

新生児K欠乏の予防に用いる薬剤として、K類の内K₁か、それともK₂の内のMK-4かMK-7か、どの種類を投与するのが最も生理的で効果があるのかが、現在では次の課題として未だ議論が分かっている。欧米ではK₁の使用報告が多く、アメリカ小児科学会は全ての新生児にK₁を0.5~1.0mg 筋肉内注射により予防的投与することを勧告しているが¹⁾、日本ではMK-4の使用報告が多い。血漿や肝臓中のK類は食物の影響を敏感に受けており、高濃度に存在するものがそのまま有効に働いているとは限らない。これまでの実験でもMK-7を豊富に含む納豆を食べれば母体血漿中のMK-7濃度が上昇し⁴⁾、K₁の豊富な緑色野菜を食べればK₁濃度が上昇する。臍帯血漿のK₁とMK-4濃度もその母体血漿の各濃度に依存してその一部が胎児側へ移行していることが確認されている^{5,6)}。分娩前の母体へのK予防投与で母体血漿中のMK-4濃度を上昇させると、臍帯血漿中のMK-4濃度も5日目母乳のMK-4濃度も上昇する結果を得ており、それによって予防効果を期待するものである²⁾。

今回は出生児の新生児皮膚に付着している、胎脂に含まれるKの種類と濃度を検討した。Kは脂溶性ビタミンであり、脂質を多く含むと考えられる胎脂により純粋な形で豊富に存在するのではないかということと、更に母体から胎児へのK補給路として臍帯のみでなく、羊水・胎脂を介する移行についても考察を加えた。

対象と方法

サンプルは神戸市須磨区の愛育産婦人科で、昭和62年12月に正常妊娠経過の後、母児共に正常分娩・出生に至った新生児の皮膚に付着している胎脂を擦って採取した。胎脂がほとんど着いていないものは除外し、主に背部と臀部の皮膚から約10g、6試料を得た。在胎週数は37~40週で、平均体重は3220gであった。

測定方法は胎脂0.5gをこれまでに報告した血漿と同じく⁴⁾、ヘキサンとSEP-PAK CILICAで抽出・分離の前処理の後、高速液体クロマトグラフィーを用いて5C18分離カラムから溶出したKを白金カラムで還元し、蛍光性ハイドロビタミンKとして蛍光検出定量した^{6,7)}。

結果と考察

胎脂中にはK₁を認めず、K₂の内MK-4のみを平均濃度1.93ng/g、S.D.=0.83で検出した(Table 1)。K₁とMK-4の検出限界は共に0.05ng/gで、回収率は約100%であった。胎脂の含水率はほぼ80%で一定しており、今回は湿状態のまま測定した。

Table 1. Concentrations of vitamin K in vernix caseosa

No.	MK-4	K ₁
1	3.34	n.d.
2	2.26	n.d.
3	1.78	n.d.
4	1.74	n.d.
5	1.69	n.d.
6	0.81	n.d.
mean	1.93	
S.D.	0.83	

(values are in ng/g)

n.d.=not detected

n.d.<0.05ng/g

これまでに胎脂に関するデータはほとんど報告されていない。胎脂の由来も明らかではないが、おそらく主に卵膜から分泌され胎児の皮膚に付着したものと推察する。羊水や胎脂も生体内で分泌と吸収のバランスを保ちつつ存在するが、在胎約32週以後から予定日の40週の間の出産児に付着していることが多く、おそらくその間に母体から胎児へ移行し、吸収されるものと考えられる。全身に付いている児もいるが、ほとんどは背中や臀部に主に付いている。胎脂の役割も不明であるが、その一つにメキシコ地震の際に胎脂の付いた新生児が何日も経てから救出されたとき、比較的元気であったのは胎脂が体温の低下と水分の蒸発を防いだためとも言われている。

私達がこれまでに得た胎脂・新生児をとりまくK類の濃度結果と合わせると⁴⁾(Table 2), 胎脂以外の胎児側と考えられる, 羊水・臍帯血漿・胎便からはK₁とMK-4が検出されており, 母体側の母体血漿・母乳からはそれらに加えてMK-6やMK-7など側鎖の長いK₂類も確認されている。

Table 2. Distribution of VKs with normal diet (mean)

	K ₁	MK-4	MK-6	MK-7	unit	n
breast milk (5th day)	8.61	2.28	n.d.	0.39	ng/ml	13
maternal plasma	1.52	0.04	0.24	0.70	ng/ml	13
placenta	1.23	1.12	0.13	1.08	ng/g	13
fetal membrane	0.90	2.56	0.08	1.55	ng/g	6
amniotic fluid	0.08	0.05	'n.d.	'n.d.	ng/ml	6
umbilical cord plasma	0.10	0.04	'n.d.	'n.d.	ng/ml	13
meconium (dry weight)	6.50	3.55	"n.d.	"n.d.	ng/g	6
vernix caseosa	n.d.	1.93	n.d.	n.d.	ng/g	6

n.d.=not detected, n=number of subjects

(n.d.<0.05ng/ml or g, 'n.d.<0.01ng/ml, "n.d.<0.20ng/g)

今回の結果、胎脂に K_1 が検出されず比較的高濃度の MK-4 を確認したことは、母体から胎児への移行として、より純粋な形で胎脂を介し、MK-4 のみを伝達していることを意味するのではないかと考える。MK-4 が選択的に移行しているのではないかというもう 1 つの根拠として、母体血漿の MK-4 と MK-7 を比べると MK-7 の方が高濃度であり、これは食事の影響と考えられるが、母乳では逆に MK-4 濃度の方が MK-7 よりも高濃度である。これらから、K 欠乏の新生児に対する予防薬剤としては、欧米で主に使用されている K_1 よりも MK-4 を選ぶのがより自然で適当であると考えられる。

次に胎便中の高濃度の K_1 と MK-4 は在胎期間に胎児へ移行した K 類の蓄積と考えられるが、これらが胎盤から臍帯を経てきたものか、それとも胎児が羊水を飲むとか胎脂を食べるとか皮膚から吸収されたものかはいままで明らかにされていなかった。超音波断層撮影で胎児が羊水を嚥下したり、指をしゃぶるなどの動作を見ることができるとは、今後、新生児 K 欠乏症の原因を論じる場合に、従来の臍帯からの胎児への移行の程度を検討することに加えて、羊水・胎脂からの移行についても考慮する必要がある。

文 献

1. LANE, P. A. and W. E. HATHAWAY (1985) J. Pediatr. 106 : 351
2. 平池秀和, 木村美恵子, 糸川嘉則 (1989) ビタミン 63 : 29
3. 日本ビタミン学会編 (1980) ビタミン学 (I), 東京化学同人 : pp. 237
4. HIRAIKE, H., M. KIMURA and Y. ITOKAWA (1988) Am. J. Obstet. Gynecol. 158 : 564
5. SHEARER, M. J., S. Rahim and P. Barkhan (1982) Lancet ii : 460
6. HIRAIKE, H., M. KIMURA and Y. ITOKAWA (1988) J. Chromatogr. 430 : 143
7. HIRAUCHI, K., T. SAKANO and A. MORIMOTO (1986) Chem. Pharm. Bull. 34 : 845