

ビタミン K の母乳中への移行に関する研究

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

嵯峨 こずえ 寺尾 俊彦

Studies on Transfer of Vitamin K into Human Breast Milk

Kozue SAGA and Toshihiko TERAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)

概要 母親にビタミン K を投与し母乳のビタミン K 不足を補うことにより特発性乳児ビタミン K 欠乏性出血症を予防できないかと考え以下の研究を行った。

早期産褥婦60例を Menaquinone-4 (MK-4) 投与群, ビタミン K₁ 投与群, 対照群の3群に分け, 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, MK-4, MK-7 濃度を測定し比較した。その結果, MK-4 投与群では MK-4 濃度は血漿中2.13ng/ml, 母乳中49.3ng/ml であり, 対照群の MK-4 濃度が血漿中0.28ng/ml, 母乳中1.51ng/ml であるのに比しいずれも有意に高濃度であつた。またビタミン K₁ 投与群ではビタミン K₁ の濃度が血漿中49.0ng/ml, 母乳中71.6ng/ml であり, 対照群の血漿中1.17ng/ml, 母乳中2.41ng/ml に比し有意に上昇していた。母乳中濃度を血漿中濃度で割り濃縮率と表現して比較すると, 対照群はビタミン K₁ が2.52倍, MK-4 が5.43倍, MK-7 が0.52倍であり, MK-4 投与群ではビタミン K₁ が1.60倍, MK-4 が40.2倍, MK-7 は0.67倍となり, ビタミン K₁ 投与群ではビタミン K₁ が1.65倍, MK-4 は10.8倍, MK-7 は0.71倍であつた。ビタミン K₁ と MK-4 は母乳中に濃縮されているが濃縮率は MK-4 の方が高く, ビタミン K₂ (MK-4) 製剤を投与するとさらに濃縮率が上昇した。それに対しビタミン K₁ 製剤を投与してもビタミン K₁ の濃縮率に変化はなかつた。MK-4 投与群において母乳中濃度の経日的な変化を調べると, MK-4 濃度は日を追うごとに上昇し, 産褥1日目の1.69ng/ml から4日目には49.3ng/ml となり, 蓄積されて母乳中に移行しているため, MK-4 を継続的に投与すると母乳中のビタミン K 濃度をさらに上昇させ得ると考えられた。母親に MK-4 を多く含む卵黄, 牛肉, 乳製品などを摂取するよう指導することや, 積極的に MK-4 製剤を投与することは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示唆された。

Synopsis We studied whether the administration of vitamin K to mothers could increase the concentration of vitamin K in breast milk and prevent idiopathic vitamin K deficient bleeding in breast-feeding infants.

Sixty puerperal women were divided into three groups, the control group, Menaquinone-4 (MK-4) administered group and vitamin K₁ administered group. We measured the concentrations of vitamin K₁, MK-4 and MK-7 in maternal plasma and breast milk on the fourth day after delivery. In the MK-4 group, the concentrations of MK-4 (2.13ng/ml in plasma, 49.3ng/ml in milk) were significantly higher than in the control group (0.28ng/ml, 1.51ng/ml). In the vitamin K₁ group, the concentrations of vitamin K₁ (49.0ng/ml in plasma, 71.6ng/ml in milk) were significantly higher than in the control group (1.17ng/ml, 2.41ng/ml). The concentration rates (milk/plasma ratio) of vitamin K₁, MK-4 and MK-7 were 2.52, 5.43 and 0.52 in the control group, 1.60, 40.2 and 0.67 in the MK-4 group and 1.65, 10.8 and 0.71 in the vitamin K₁ group, respectively. The concentration rate of MK-4 was higher than that of vitamin K₁ and was increased by MK-4 administration. After delivery, the daily concentration of MK-4 in milk was increased from 1.69ng/ml on the first day to 49.3ng/ml on the fourth day in the MK-4 group. These results indicate that MK-4 is accumulated and concentrated into breast milk, and continuous MK-4 administration can increase the concentration of vitamin K in milk, preventing idiopathic vitamin K deficient bleeding in infants.

Key words: Vitamin K • Vitamin K deficiency • Menaquinone • Human milk

緒言

特発性乳児ビタミン K 欠乏性出血症は生後2週間から3カ月の乳児に発症し, 症例の多くは頭

蓋内出血を起こすため極めて予後の悪い疾患である。発症する乳児は母乳栄養児に多く, 母乳のビタミン K 不足がその原因と考えられているため,

母乳栄養を推進するうえで一つの障害となつている。現在、予防法として二つの方法が実施されている。一つは、Hepaplastintest (HPT)によりビタミンK 欠乏血症を Screening し、欠乏例にビタミンK を投与する方法であり⁵⁾⁸⁾、もう一つの方法は、新生児、乳児の全症例にビタミンK を予防的に投与する方法である⁹⁾。いずれも新生児、乳児を直接的な対象とした方法である。著者らは、この疾患の原因が母乳のビタミンK 不足にあることに注目し、母親にビタミンK を投与することによりこの疾患の発生を予防できないかと考え、産褥婦にビタミンK を投与し母乳中への移行について検討した。

研究方法

1. 産褥婦60例を20例ずつの3群に分けて以下の研究を行った。MK-4 投与群には分娩後最初の夕食後からビタミンK₂の一種である Menaquinone-4 (MK-4) 製剤 (ケーターカプセル[®], エーザイ)を1日15mg, 5日間, 毎食後に経口投与した。ビタミンK₁投与群はMK-4 投与群と同様に分娩後最初の夕食後よりビタミンK₁製剤 (ケーワン錠[®], エーザイ)を1日15mg, 5日間, 毎食後経口投与した。また、ビタミンK の投与を全く受けていない産褥婦を対照群とした。それぞれ産褥4日目に採血を行うとともに、授乳時に後乳を採乳して母乳を得た。それらの血漿および母乳を用いて平池ら²⁾の方法によりビタミンK をヘキサン抽出し、高速液体クロマトグラフィーでビタミンK₁, ビタミンK₂ (MK-4, MK-7) 濃度を測定して比較した (表1)。

2. MK-4 投与群で母乳分泌の見られる例では毎日採乳を行い、母乳中のビタミンK 濃度を測定してMK-4 製剤投与の母乳への影響を経日的に検討した。

研究成績

1. 経口投与されたビタミンK 製剤の血漿中および母乳中への移行

血漿中および母乳中のビタミンK の検出感度がビタミンK₁は0.10ng/ml, MK-4は0.10ng/ml, MK-7は0.50ng/mlであるため、検出感度未満 (n.d.: not detective) の例は測定値を検出感度の

表1 ビタミンK測定方法 (血漿)

plasma (1 ml)
↓ +H ₂ O (2 ml)
↓ +isopropyl alcohol (3 ml)
↓ +n-hexane (10 ml)
↓ shake 30 min
↓ centrifugion (1,300×g, 5 min)
hexane layer (8 ml)
↓ evaporate to residue
residue
↓ +n-hexane (300 μl) ①
↓ +n-hexane (300 μl)/wash ②
Sep-pak silica: prewash
(1) n-hexane: ether=97:3 (10 ml)
(2) n-hexane (10 ml)
↓ n-hexane with residue ①+②
↓ n-hexane(15 ml)/wash
↓ n-hexane: ether=97:3 (10 ml)→ eluate
eluate
↓ evaporate to residue
residue
↓ +isopropyl alcohol (150 μl)
sample 70 μl
High-performance liquid chromatography
Mobil phase: 92.5% ethanol
containing 0.25% NaClO ₄
Pump: flow rate 1 ml/min
Injection: sample 70 μl
Column: Nucleosil 5C-18 (20 cm×4.6 mm I.D.)
Reductant: 0.2% NaBH ₄ /ethanol
0.6 ml/min
Reaction coil: 2,000×0.8 mm I.D.
Fluorometer: excitation 320 nm
emission 430 nm

濃度として平均値を計算するとともに、測定値を0ng/mlにした平均値も算出した (本文および図中に*印で示した)。

対照群におけるビタミンK₁濃度は、血漿中1.17±0.36ng/ml, 母乳中2.41±0.86ng/mlであり、MK-4濃度は血漿中0.28±0.23(0.24±0.27*)ng/ml, 母乳中1.51±0.75ng/mlであり、またMK-7濃度は血漿中3.98±4.53ng/ml, 母乳中1.60±2.04 (1.30±2.22*) ng/mlであつた (図1)。

MK-4 投与群では、ビタミンK₁濃度が血漿中1.19±0.43ng/ml, 母乳中1.65±0.87 (1.64±0.87*)ng/mlであり、MK-4濃度は血漿中2.13±1.92ng/ml, 母乳中49.3±20.6ng/mlであり、また

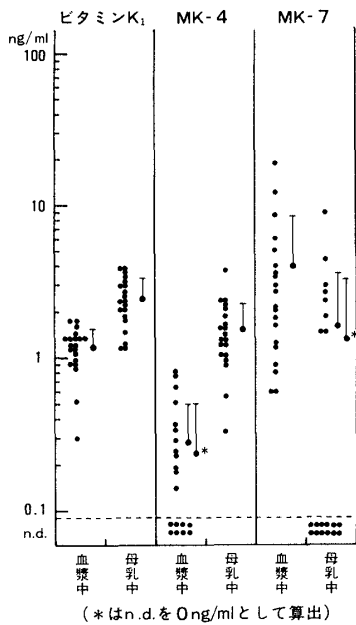


図1 血漿中および母乳中のビタミン K 濃度
(対照群)

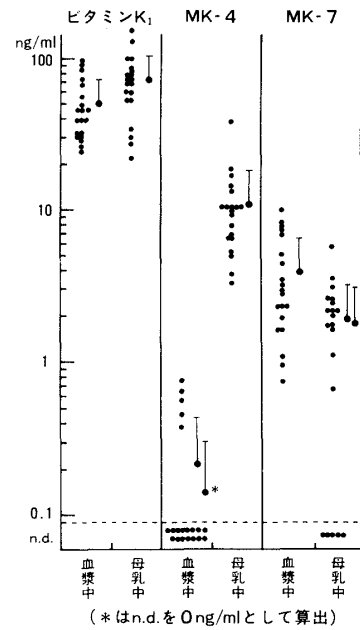


図3 血漿中および母乳中のビタミン K 濃度
(ビタミン K₁投与群)

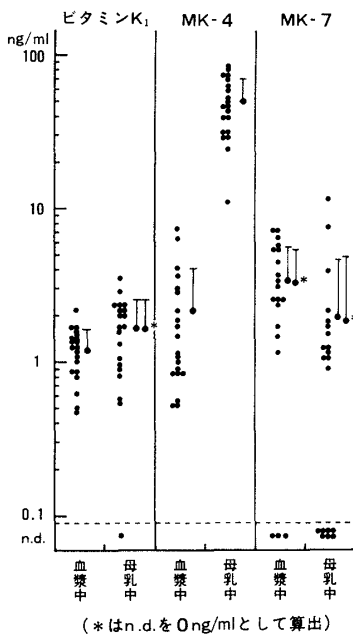


図2 血漿中および母乳中のビタミン K 濃度
(Menaquinone-4 投与群)

MK-7 濃度は血漿中 $3.40 \pm 2.21 (3.32 \pm 2.31^*)$ ng/ml, 母乳中 $1.96 \pm 2.76 (1.86 \pm 2.92^*)$ ng/ml であつた(図2). 対照群と比較して, MK-4 濃度が血漿中および母乳中とも有意に高濃度であり ($p < 0.01$), ビタミン K₁, MK-7 濃度には有意差は認められなかつた.

ビタミン K₁ 投与群では, ビタミン K₁ 濃度は血漿中 49.0 ± 22.3 ng/ml, 母乳中 71.6 ± 33.8 ng/ml であり, MK-4 濃度は血漿中 $0.22 \pm 0.22 (0.14 \pm 0.26^*)$ ng/ml, 母乳中 10.8 ± 7.49 ng/ml であり, また MK-7 濃度は血漿中 3.84 ± 2.73 ng/ml, 母乳中 $1.89 \pm 1.39 (1.77 \pm 1.45^*)$ ng/ml であつた(図3). 対照群と比較して血漿中および母乳中のビタミン K₁ 濃度が危険率 1% の有意差をもつて高値であつた.

2. ビタミン K の母乳中への濃縮現象

ビタミン K の血漿中から母乳中への移行形態を検討するために同一症例における母乳中濃度を血漿中濃度で割り濃縮率として表現すると(図4), 対照群ではビタミン K₁ は 2.52 ± 1.98 倍, MK-4 は 5.43 ± 4.09 倍, MK-7 は 0.52 ± 0.31 倍であつた. MK-4 投与群の濃縮率は, ビタミン K₁ が 1.60 ± 1.02 倍, MK-4 は 40.2 ± 32.2 倍, MK-7 は 0.67 ± 0.62 倍となつた. MK-4 の濃縮率が MK-4 投与により極めて上昇することがわかつた ($p < 0.01$). ビタミン K₁ 投与群における濃縮率は, ビタミン K₁ が 1.65 ± 0.75 倍, MK-4 が 10.8 ± 5.0 倍, MK-7 が 0.71 ± 1.02 倍であつた. ビタミン K₁ 投与群でもビタミン K₁ の濃縮率に変化は見られず,

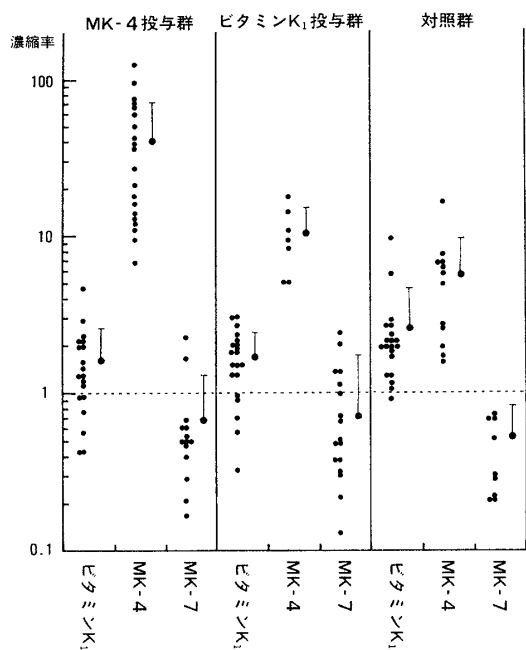


図4 母乳中への濃縮率

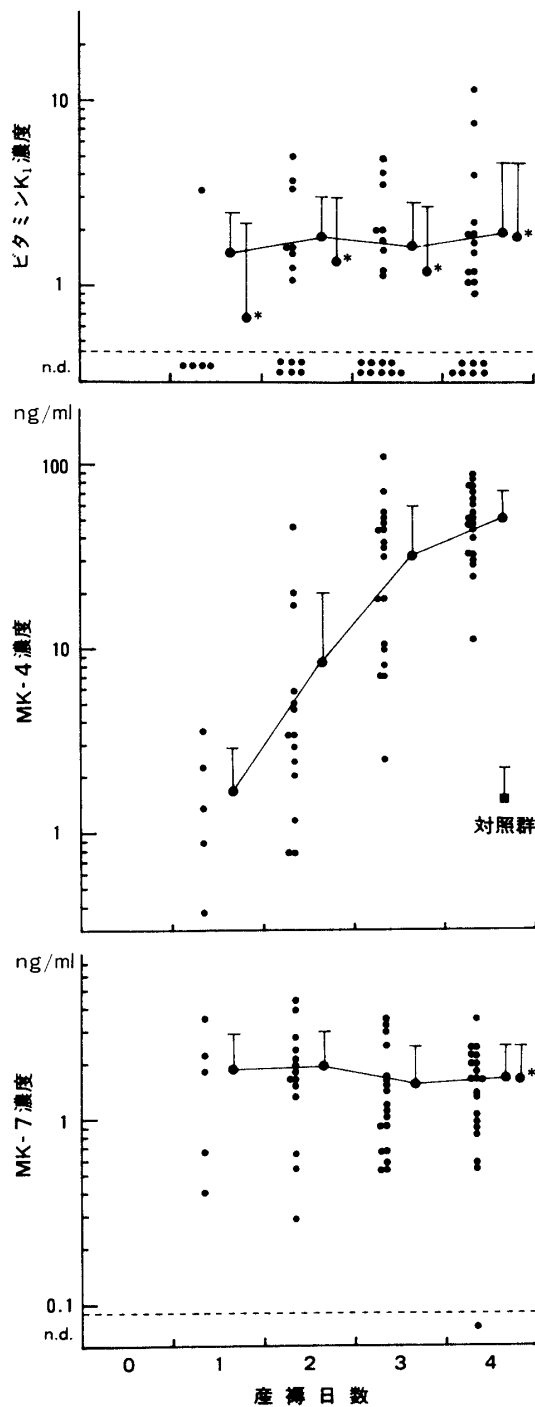
MK-4の濃縮率が最も高かった。ビタミンK₁とMK-4は母乳中に濃縮されているが濃縮率はMK-4が有意に高く、またMK-4投与によつてさらに濃縮率が上昇した。MK-7はいずれの群でも濃縮率が1よりも小さく、母乳中ではむしろ希釈されていた。

3. 母乳中ビタミンK濃度の経日的変化

MK-4投与群における母乳中のビタミンK濃度の経日的変化を見ると(図5), ビタミンK₁およびMK-7濃度には有意の変化は認められなかった。しかし、MK-4濃度は産褥1日目 1.69 ± 1.25 ng/ml, 2日目 8.20 ± 12.23 ng/ml, 3日目 31.4 ± 28.0 ng/ml, 4日目 49.3 ± 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。対照群の産褥4日目における母乳中MK-4濃度は 1.51 ± 0.75 ng/mlであり産褥1日目の投与群の母乳中濃度とほぼ等しかった。

考案

早期新生児期に一過性の出血傾向を示す新生児が見られることは、19世紀終わり頃から報告されている。20世紀に入つて1930年代に Dam et al.¹²⁾¹³⁾は、脱脂処理した餌のみで飼育された鶏の雛にしばしば硬膜下出血や筋肉内の出血が見ら



(*はn.d.を0 ng/mlとして算出)

図5 母乳中ビタミンK濃度の変化

れ、ある種の脂溶性ビタミンの欠乏が原因であることを報告し、この物質をビタミンKと命名した。Brinkhous¹¹⁾は新生児の出血性疾患がこのビタミンKの欠乏によるものであると報告し、人間におけるビタミンKの臨床的意義を確立した。ビタミンK欠乏による新生児出血症は、これらの研

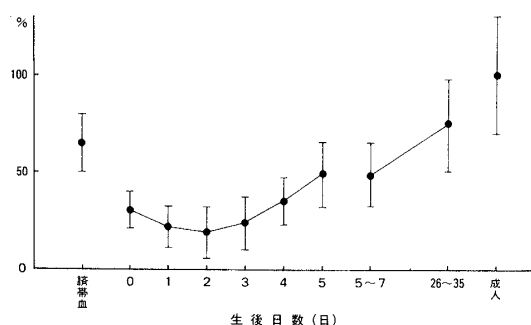


図6 生後日数に伴う Hepaplastintest 値の変動

究によりすでに解明された過去の疾患と考えられていたが、新生児期をすぎた基礎疾患のない乳児にビタミンK欠乏性出血症が発症することを Goldman et al.¹⁴⁾や Taj-Eldin et al.¹⁷⁾が報告して以来、新たな関心を集めるに至った。この基礎疾患のない乳児に発症するビタミンK欠乏性出血症は特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症と称されている。

図6に新生児、乳児期のビタミンK依存性凝固因子の変動をHPT値の変化として表わした。HPT値は出生後一過性に下降するが、哺乳の確立に伴って徐々に上昇していつている。しかし哺乳が確立してもHPT値が上昇しない症例や哺乳確立後HPT値が再下降する症例が見られ、そのような症例が特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症を発症する危険性が高いといわれている⁵⁾。

ビタミンK欠乏の原因が母乳のビタミンK不足にあることが知られてからは¹⁶⁾、母乳哺育を推進するうえでの一つの障害と考えられている。1984~1985年に行われたビタミンK欠乏性出血症の全国調査¹⁾を見ると、推定発症数は5,000分娩に1例でその90%が母乳栄養児である。臨床上この疾患は約83%が頭蓋内出血を起こし、約15%が死亡、約40%は救命し得ても後遺症を残し極めて予後が悪い。そのため発症した後の治療法よりも発症を予防することが大切である。現在はHPTによってビタミンK欠乏血症をScreeningし欠乏例にビタミンKを投与する方法と、新生児全例に予防的にビタミンKを投与する方法が施行されているが⁹⁾、いずれの方法も新生児、乳児を直接の対象としている。HPTは凝固因子活性の測定

法の一種であるため、採血や測定の方法が煩雑ですべての施設で行うことは不可能であり、普遍性という面で隘路がある。新生児、乳児にビタミンKを投与する方法として筋肉注射とシロップ剤を経口投与する方法が考えられている。筋肉注射する方法は大腿4頭筋拘縮症などの筋拘縮を引き起こし得るといふ危険性があり⁴⁾、シロップ剤は高浸透圧であるため壊死性腸炎を引き起こす可能性が懸念されている¹⁸⁾。

著者らは疾患の原因が母乳のビタミンK不足にあるので、母親にビタミンKを投与することにより本症発症の予防が可能ではないかと考えた。

経口摂取されたMK-4の消化管からの吸収を調べるために、MK-4投与群と対照群の血漿中ビタミンK濃度を比較した。MK-4投与群におけるMK-4濃度は対照群に比し有意の差をもつて高濃度であった。ビタミンK₁やMK-7濃度には有意の差は認められなかつた(図1, 図2)。篠ら⁶⁾の報告を見ても、MK-4製剤投与後の血漿中MK-4濃度は投与後約3時間をピークとして速やかに上昇しており、経口摂取されたMK-4は消化管よりよく吸収されて血液中のMK-4濃度を上昇させていると考えられた。

産褥4日目の母乳中のビタミンK濃度を見ると、MK-4投与群ではビタミンK₁とビタミンK₂を合わせた総量が52.9ng/mlとなり、対照群の5.52ng/mlと比較して約9.58倍に上昇させることができた。米久保ら¹⁰⁾が母乳中のビタミンK濃度を測定した報告によると、分娩後3~5日目における母乳中のビタミンK₁とビタミンK₂を合わせた濃度は10.2ng/mlである。この値をビタミンKを投与しない場合の人母乳中濃度としても、MK-4投与群は約5.19倍に上昇したことになる。一方白幡ら⁷⁾の報告による人工乳中のビタミンK濃度は14.1~21.9ng/mlであるので、MK-4経口投与は母乳中のビタミンK含量を人工乳のレベル以上に上昇させたと考えられる。したがってMK-4の母親への投与が乳児ビタミンK欠乏性出血症の有効な予防方法になり得ることが強く示唆された。

母乳中のビタミンK濃度の経日的な変化を見

るとMK-4濃度は産褥4日目まで有意に上昇していた(図5)。経口投与されたMK-4製剤の血漿中濃度は投与24時間後にはほぼ投与前の濃度まで減少するが⁶⁾、継続的にMK-4を投与すると次第に蓄積されるものと考えられ、母乳中への移行がさらに増加することがわかった。産褥後の日数が経過して母乳分泌量が増加すると新生児、乳児の母乳から摂取するビタミンK量は相乗的に増加し、乳児ビタミンK欠乏性出血症の好発時期に十分な予防効果をあげられると推測された。

ビタミンKはビタミンK₁からK₇まで知られているが、自然界に存在する天然のビタミンKはビタミンK₁とビタミンK₂の2種類のみである。ビタミンK₁とK₂の生理学的な違いについては生物学的活性がビタミンK₂がビタミンK₁の約1.5倍であることが知られている¹⁵⁾。

今回の著者らの研究結果によると、ビタミンK₁とMK-4は母乳中に濃縮されていたが濃縮率はMK-4の方が有意に高く、MK-4製剤の投与を受けるとさらに濃縮率が上昇した。ビタミンK₁も母乳中に濃縮されるが濃縮率はMK-4よりも低く、ビタミンK₁製剤の投与を受けても濃縮率に変化はなかった。また、MK-4と同じビタミンK₂族のMK-7は濃縮率が1よりも小さく、むしろ母乳中に希釈されていた。乳腺細胞で母乳中に濃縮される機序もビタミンK類で等しくはないことが示唆され、また、同じビタミンK₂の中でも側鎖の長さが違うと生体内における動態が異なることが推測された。

表2に板野ら³⁾が測定した主な食物のビタミンK含有量を示した。ビタミンKを多く含む食物として納豆やブロッコリーが知られているが、納豆はMK-7を多く含みブロッコリーはビタミンK₁を多く含んでいる。とくに納豆は特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症予防のために妊娠中および授乳中の女性は多く摂取するように指導されている。しかし、著者らの研究によると納豆に多く含まれるMK-7は母乳中への移行が悪く、また母親の食習慣と乳児1カ月検診時のHPT値との関係に関する統計を見ても納豆摂取と乳児のHPT値になんら相関は認められなかった⁵⁾。今回の研究

表2 食品中のビタミンK含量(文献3より引用)

食 品	ビタミンK含量(ng/ml or g)		
	ビタミンK ₁	MK-4	MK-7
米	1.4	—	—
小麦粉(薄力粉)	1.5	—	—
蕎麦粉	68	0.5	—
じゃがいも	4.0	—	—
マーガリン	509	90	—
黒ごま	71	4.0	—
糸引納豆	100	13	8,636
みそ(乾燥)	111	8.2	20
ほうれん草	4,785	—	—
ブロッコリー	2,050	—	—
にんじん	40	—	—
昆布	663	—	—
わかめ(生)	20,837	7.4	—
いわし	0.9	—	—
さけ	4.3	15	0.1
さんま	0.2	0.7	—
まぐろ	0.3	0.2	—
牛肉	3.1	34	0.3
豚肉	1.4	9.4	0.3
鶏肉*	2.3	90	—
鶏卵*(卵黄)	40	273	—
(卵白)	—	9.2	—
普通牛乳	3.3	7.9	—
ヨーグルト	2.4	4.4	—
チーズ	18	23	5.6
バター	56	114	—

—: not detective

*: 餌にビタミンK₃を添加

結果よりMK-4が母乳中に濃縮され、MK-4を摂取するとさらに濃縮率が上昇することが明らかとなつたが、MK-4が多く含まれる食品は卵黄、牛肉、乳製品などであり、今後妊娠中および産褥期の婦人に対する食事指導の内容を変えていく必要性が示唆された。また母親へMK-4製剤を積極的に経口投与することは、母乳中のビタミンK不足を補う有効な方法であり、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ことが強く示唆された。

稿を終えるに臨んで、御指導と御校閲を賜りました恩師川島吉良教授に深い謝意を表します。また、ビタミンKの測定にあたり御指導いただいたエーザイ株式会社北島行雄氏に深く感謝いたします。

なお本研究の費用の一部は厚生省班研究助成金によつたことを付記し、感謝の意を表します。

文 献

1. 埜 嘉之, 村田文也, 真木正博, 山田兼雄, 長尾大, 山本良郎, 池田稲穂, 三上定昭, 駒沢 勝, 白木和夫, 白幡 聰, 辻 芳郎, 松山栄吉, 寺尾俊彦, 本原邦彦, 沢田 健, 月本一郎: 厚生省心身障害研究「ビタミン K 欠乏性出血症の本態解明に関する研究」研究班: 乳児ビタミン K 欠乏性出血症—第 2 回全国調査成績(速報)—. 日医新報, 3239: 26, 1986.
2. 平池秀和, 木村美恵子, 糸川嘉則, 津田信代: ビタミン K の母体血漿と臍帯血漿における濃度比較. 周産期医学, 16: 1872, 1986.
3. 板野俊行, 野津本茂, 長岡忠義, 森本 厚, 藤本恭子, 増田佐智子, 鈴木由紀子, 平内三政: 蛍光検出高速液体クロマトグラフィー法による食品中のビタミン K 類の測定. ビタミン, 62: 393, 1988.
4. 巷野悟郎, 宮田雄祐, 松永 嵩, 飯田鷗二: 注射をめぐる諸問題. 日小児会誌, 79: 1095, 1975.
5. 岡田和親: 特発性乳児 VK 欠乏性出血症対策静岡県におけるフィールド・トライアル. 産婦の世界, 36: 289, 1984.
6. 篠 光正, 山城智子, 山田浩司, 森 豊, 里忠, 阿部 靖, 岡田和夫: 健康人における Menaquinone-4 製剤投与後の血漿中 Menaquinone-4 の定量. 薬誌, 102: 651, 1982.
7. 白幡 聰, 野尻外士雄, 宮地良和, 山田兼雄, 池田稲穂, 滝井康弘, 鈴木英夫, 佐藤誠也: 母乳ならびに調整粉乳中のビタミン K 含量. 医のあゆみ, 118: 857, 1981.
8. 寺尾俊彦, 住本和博, 嵯峨こずえ, 西口富三, 川島吉良, 岡田和親: ビタミン K 欠乏性乳児頭蓋内出血症予防への地域的アプローチ. 産婦血液, 10: 173, 1986.
9. 寺尾俊彦: 特発性乳児頭蓋内出血症の予防のあり方. 産婦血液, 10: 297, 1986.
10. 米久保明得, 一丸 泉, 山本良郎, 土屋文安: 母乳中のビタミン K 含量. 医のあゆみ, 126: 1037, 1983.
11. Brinkhous, K.M.: Plasma prothrombin; Vitamin K. Medicine, 19: 329, 1940.
12. Dam, H.: The antihemorrhagic vitamin of the chick. Nature, 135: 652, 1935.
13. Dam, H., Schonheyder, F. and Tøge-Hansen, E.: Studies on the mode of action of vitamin K. Biochem. J., 30: 1075, 1936.
14. Goldman, H.I. and Deposito, F.: Hypoprothrombinemic bleeding in young infants. Am. J. Dis. Child., 111: 430, 1966.
15. Matschiner, J.T. and Doisy, E.A. Jr.: Bioassay of vitamin K in chicks. J. Nutr., 90: 97, 1966.
16. Sutherland, J.M., Glueck, H.I. and Gleser, G.: Hemorrhagic disease of the newborn. Am. J. Dis. Child., 113: 524, 1967.
17. Taj-Eldin, S., Al-Nouri, L. and Fakri, O.: Hemorrhagic diathesis in children associated with vitamin K deficiency. J. Clin. Pathol., 20: 252, 1967.
18. Willis, D.M., Chabot, J., Radde, I.C. and Chance, G.W.: Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. Pediatrics, 60: 535, 1977.

(No. 6620 平 1・6・6 受付)