

技術論文

フレイム光度法による乳児用調製粉乳中のリチウムの分析

玉 利 祐 三*

Determination of lithium content of infant formulas by flame photometry

Yuzo TAMARI*

*Konan University, 8-9-1, Okamoto, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo 658-0072

(Received 21 October 1998, Accepted 25 December 1998)

The lithium content of infant formulas available in Japan was determined by flame photometry using an atomic-absorption spectrophotometer with an air-acetylene flame. Formula samples were decomposed by heating with a nitric-perchloric acid mixture, concentrated until almost dryness, and then diluted with a 0.1 mol/l hydrochloric acid solution. It was confirmed by a standard addition method that lithium was little interfered under high concentrations of the sodium and potassium contained in formulas. This method was applied to 16 Japanese infant formula samples, and the lithium content was determined: 106 ± 13 ($p < 0.05$) ng/g in 3 formulas for newborns; 178 ± 42 ($p < 0.05$) ng/g in 4 formulas for weaning infants; 118 ± 10 ($p < 0.05$) ng/g in 7 formulas for special use such as allergy, diarrhea and premature infants; 147 ± 40 ($p < 0.05$) ng/g in 7 milk-based formulas; and 123 ng/g in 2 soy-based formulas. The origin of lithium in the formulas may have been impurities of inorganic chemicals added as nutrition in manufacturing, based on correlation results between lithium and other chemical compositions of infant formulas ($r = 0.94$ for Li/Ca, $r = 0.89$ for Li/Mg, $r = 0.85$ for Li/Na, $r = 0.90$ for Li/K, $r = 0.86$ for Li/P and $r = 0.94$ for Li/Cl). As a conclusion, the daily dietary lithium intake has been estimated to be 12 μg for young infants fed on formulas and 20 μg for infants fed on weaning formulas.

Keywords : infant formula; lithium content; flame photometry; lithium origin; infant lithium intake.

1 はじめに

リチウムは生体にとって必要な元素として考えられているが、現在のところ必須微量元素として認められるには至っていない。生体内のリチウムに関する情報は乏しいが、生体組織中のリチウム含有量は、全血で 0.005, 血しょうで 0.011, 肝臓で 0.007, 肺で 0.06, そしてリ

ンパセン(腺)で 0.20 $\mu\text{g/g}$ と報告されている¹⁾。また、環境中のリチウム濃度は、地殻で 20 $\mu\text{g/g}$ ²⁾、土壌中で平均 30 $\mu\text{g/g}$ ³⁾、海水で 180 ng/g²⁾³⁾、河川水で 3 ng/ml²⁾ との報告がある。

リチウムは、1949 年 Cade によりそう(躁)病に有効であることが発見されて以来、現在は精神科において躁うつ(鬱)病、特に急性の躁病の治療に有効であるとされている⁴⁾。しかし、生体内のリチウムの正常範囲は狭く、精神科における血中薬用レベルは 6~9 $\mu\text{g/ml}$ で

* 甲南大学理学部化学教室: 658-0072 兵庫県神戸市東灘区岡本 8-9-1

あり、10 $\mu\text{g/ml}$ を超えると中毒症状が現れ、24～28 $\mu\text{g/ml}$ で生命が危険とされている⁴⁾。このようにリチウムは薬用レベルと中毒レベルが非常に近いことが特筆される。また、ナトリウム摂取量の増加は尿中へのリチウムの排せつを高めること、カフェインの摂取もナトリウムと同様の効果があることが指摘されている⁵⁾⁶⁾。動物実験（ラット、ヤギ）によると、正常食に比べて食物中のリチウム含有量が非常に低下すれば、繁殖力が低く出生体重も低い傾向となり、そのためリチウムが内分泌器官（卵巣、甲状腺、副じん（腎）、脳下垂体）に保持され関連しているものと考えられている¹⁾。リチウムの摂取とヒトの行動・病態との関係については、飲料水中に含まれる低リチウム摂取による地域での凶悪犯罪者の発生率が高いこと、そして凶悪犯罪者、学習能力が劣る者及び心臓疾患患者で毛髪中のリチウム含有量が低いことが指摘されている⁷⁾。

リチウムの摂取は、このように生体にとって極めて重要である。従って、本研究ではヒトのリチウム摂取量を把握する目的で、まず乳児について考察した。乳児の主な栄養物は母乳ないし乳児用調製粉乳（人工乳）に限られているので、これら試料中のリチウム含有量を求めるため、従来よりはん用されているフレイム光度法による微量リチウムの分析の検討を行った。本法を市販の人工乳に適用し、リチウム含有量を求め、得られた分析値より乳児の1日当たりの平均リチウム摂取量を算定した。

2 実 験

2.1 試 薬

精製水：原水をイオン交換樹脂及び活性炭カラムで処理し、更に石英製の蒸留器で2回蒸留したものを用いた（以下、水とする）。

1000 ppm リチウム標準溶液：三津和化学薬品製炭酸リチウム（純度 99.9%）0.5323 g を 20% 塩酸 17 ml に溶解し、水で 100 ml とした（0.1 mol/l 塩酸酸性）。

1000 ppm ナトリウム標準溶液：和光純薬製塩化ナトリウム（試薬特級 99.9%）0.2541 g を 20% 塩酸 2 ml に溶解し、水で 100 ml とした（0.1 mol/l 塩酸酸性）。

1000 ppm カリウム標準溶液：和光純薬製塩化カリウム（試薬特級 99.9%）0.1907 g を 20% 塩酸 2 ml に溶解し、水で 100 ml とした（0.1 mol/l 塩酸酸性）。

2.2 試 料

母乳試料は、分娩後 47 日目の日本人母乳、すなわち成熟乳を実験に用いた。人工乳は、市販されている乳児用調製粉乳を用いた。また、リチウム分析の正確さを検

討するために、ベルギーから入手した血しょう標準試料、BCR-CRM 303 及び 304（Community Bureau of Reference, Commission of the European Communities, Certified Reference Materials）を実験に用いた。

2.3 装 置

日立偏光ゼーマン原子吸光分光光度計（Z-6000 型）を使用し、空気-アセチレンフレームで測定した。但し、リチウムは 670.8, ナトリウムは 598.0, そしてカリウムは 766.5 nm で、原子吸光分光光度計を蛍光モードに設定して測定を行った。

2.4 試料の分解処理操作

母乳（2.0 g）及び人工乳（0.2～0.8 g）をビーカーに採り、硝酸及び過塩素酸を添加して加熱分解し、ほぼ蒸発乾固まで濃縮する。この試料分解溶液に 20% 塩酸 0.2 ml を加え、水で 10 ml に希釈し、これをリチウム及びナトリウム測定溶液とした（0.1 mol/l 塩酸酸性溶液）。但し、カリウムの分析については先の分解溶液に 5000 ppm ナトリウム標準溶液 0.4 ml を加え、水で 10 ml に希釈した（200 ppm ナトリウム、0.1 mol/l 塩酸酸性溶液）⁸⁾。

3 結果と考察

3.1 リチウム測定時の塩酸による影響

リチウム 100 ppb の標準溶液について、その塩酸濃度を 0.1～5 mol/l と変化させ、リチウム測定に及ぼす塩酸濃度の検討を行った。この結果を Fig. 1 に示す。酸濃度が増加するに従ってリチウムの蛍光強度は低下することが認められた。したがって本研究では、微量のリチウムを定量するため、蛍光強度が高く、かつ実用的な 0.1 mol/l 塩酸溶液を選んだ。

3.2 試料分解時における残存過塩素酸及び塩酸の影響

試料の酸分解処理後、溶液に残存する過塩素酸及び過塩素酸の分解生成物である塩酸によるリチウム測定への影響を検討した。100 ppb リチウム標準溶液 1 ml に、一定量の過塩素酸あるいは塩酸（0.1, 0.2, 0.3, 0.4 ml）をそれぞれ加え、20% 塩酸 0.2 ml を加えて水で 10 ml とした。これをリチウム測定溶液とし、共存する過塩素酸及び塩酸の影響を検討した。これを Fig. 2 に示す。過塩素酸及び塩酸を 0.1～0.4 ml 加えた溶液の蛍光強度はほぼ一定となり、0.1 mol/l 塩酸酸性の測定溶液に過塩素酸や塩酸が 1～4% 残存していたとしても、リチウ

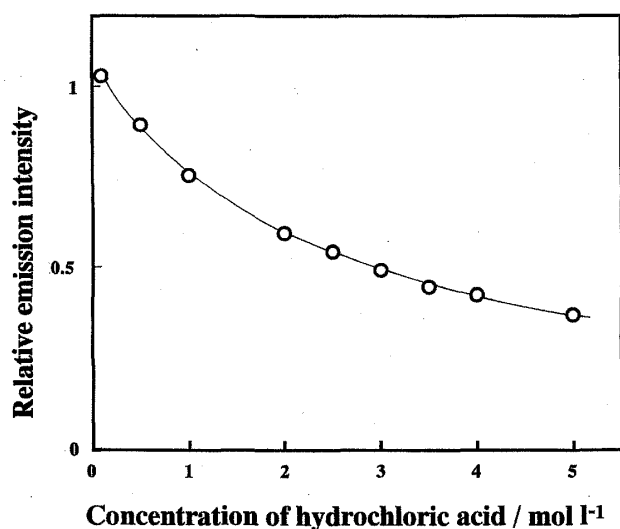


Fig. 1 Effect of the concentration of hydrochloric acid

A standard lithium 100 ppb solution containing various amounts of hydrochloric acid was used.

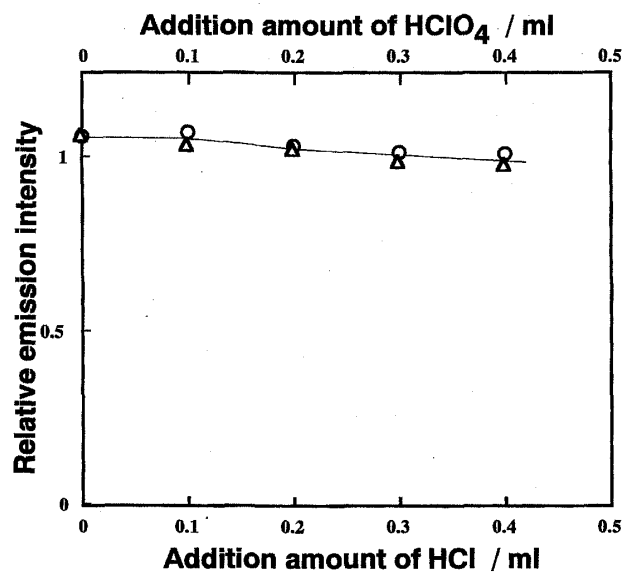


Fig. 2 Effect of the addition of perchloric acid on lithium analysis

Definite amount of hydrochloric acid (20%) or perchloric acid (60%) were added and the solutions were diluted to 10 ml with 0.1 mol/l HCl solution, when a standard lithium 10 ppb solution was used.

○: HCl, △: HClO₄

ムの分析にはほとんど影響を与えないことが分かった。

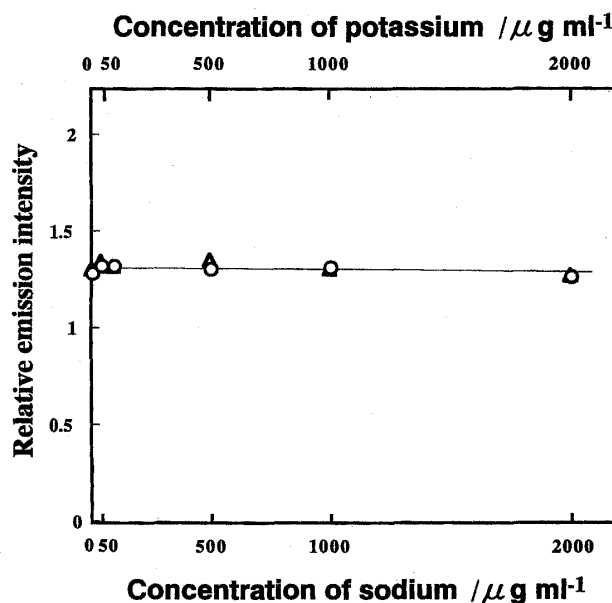


Fig. 3 Effect of the concentration of sodium and potassium ions

○: sodium with 100 ppb lithium solution (10 ml);
△: potassium with 100 ppb lithium solution (10 ml)

3.3 リチウム測定時のナトリウム及びカリウムの影響

0.1 mol/l 塩酸酸性の 100 ppb リチウム標準溶液について、ナトリウム、あるいはカリウムを 5～2000 ppm を含むように測定溶液を調製した。これらの結果を Fig. 3 に示す。リチウム測定時に 2000 ppm までのナトリウム及びカリウムが共存してもリチウムの発光強度に変化がなく、これらの共存イオンの干渉を受けないことが分かった。

3.4 母乳及び人工乳試料でのリチウムの添加回収

母乳 2 g 及び人工乳 0.3 g にリチウムの一定量を添加し、前記の酸分解処理を行い、0.1 mol/l 塩酸酸性に調製してリチウムの回収率を求めた。結果を Table 1 に示す。母乳試料に添加したリチウムの回収率は $102 \pm 2.5\%$ 、そして人工乳では $101 \pm 3.0\%$ となり、両試料とも共存元素による影響を受けず、ほぼ定量的にリチウムを回収することができた。

そこで本法を生物標準試料の血しょう BCR-CRM 303 及び 304 試料に適用し、リチウム含有量を求めた。結果を Table 2 に示す。どちらの試料についてもリチウム認証値とほぼ一致したことから、本法でのリチウム分析の正確さが、また本法における 3 回繰り返し定量し

Table 1 Recovery of lithium from human milk and infant formula samples

Sample	Li added/ng	Li found/ng	Recovery of Li, %
Mature milk	0	11.2	
	1000	1063	105
	2000	2043	102
	3000	3013	100
			Av. 102 ± 2.5
Infant formula	0	0	
	1000	1038	104
	2000	2001	100
	3000	2947	98.2
			Av. 101 ± 3.0

Mature milk: Japanese breast milk (47 days postpartum) of 2.00 g was used. Formula: Formula powder commercially available in Japan of 0.28 g was used.

Table 2 Lithium content of the human serum of standard reference materials

Sample	Li content by this work		Certified value of Li
	µg/ml	mmol/l	mmol/l
BCR-CRM 303	3.64	0.524	
	3.52	0.507	
	3.44	0.496	
		Av. 0.509 ± 0.014 (RSD 2.8%)	0.523 ± 0.024 (RSD 4.6%)
BCR-CRM 304	6.56	0.945	
	6.66	0.960	
	6.50	0.936	
		Av. 0.947 ± 0.012 (RSD 1.3%)	0.985 ± 0.029 (RSD 2.9%)

BCR-CRM: Community Bureau of Reference, Commission of the European Communities, Certified Reference Materials

た分析値に伴う相対標準偏差が1.3～2.8%であったことから、分析精度が良好であることも確認できた。

3.5 人工乳中のリチウム含有量

本法を市販されている人工乳に適用し、リチウム含有量を求めた。結果を Table 3 に示す。人工乳では、新生児用ミルクと、6～9 か月以上の乳児を対象にした離乳期のフォローアップミルクに大別されるが、リチウム含有量は、前者で 106 ng/g (SD 13, $p < 0.05$, $n = 3$), 後者で 178 ng/g (SD 42, $p < 0.05$, $n = 4$) となり、フォローアップミルクでリチウム含有量が高い傾向が認められた。また、人工乳では、牛乳原料 (新生児用 3 試料及び離乳期用の 4 試料) のもので 147 ng/g (SD 40, $p < 0.05$, $n = 7$), 大豆原料のもので 123 ng/g ($n = 2$),

そしてアレルギー疾患用などの特殊粉乳では 118 ng/g (SD 10, $p < 0.05$, $n = 7$) であり、特殊粉乳ではリチウム含有量が低下傾向を示すものの原料によるリチウム含有量の差異を見いだすことはできなかった。

次に、人工乳 16 試料中のリチウムと各成分について濃度相関性を検討した。その結果、リチウムと正の相関が得られたものは、タンパク質 ($r = 0.83$), 灰分 ($r = 0.93$), カルシウム ($r = 0.94$), マグネシウム ($r = 0.89$), ナトリウム ($r = 0.85$), カリウム ($r = 0.90$), リン ($r = 0.86$) 及び塩素 ($r = 0.94$) であった。無機成分は、一般に塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二カリウム、塩化カリウムが粉乳に添加されているので、リチウムの起源は、これらの無機化学薬品中の不純物として混入されて

Table 3 Chemical compositions of Japanese infant formulas

Sample no.	Protein					C.H.	Fat (%)	Ash	Water	Ca	Mg	Na	K	P (μg/g)	Fe	Cu	Zn	Cl	Li* (ng/g)
J95-2	12.2	57.8	25.0	2.2	2.8	3800	400	1400	4900	2200	60	3.2	28	3200	109				
J95-5	13.0	54.2	27.8	2.2	2.8	3500	370	1500	5000	2000	60	3.1	26	3100	109				
J95-10	12.0	55.9	28.0	2.1	2.0	3500	370	1200	4500	2200	71	3.7	29	3100	100				
J95-1 (9m-)	18.5	56.5	18.0	4.2	2.8	7000	700	2300	8100	3900	75		14		Av.106 ± 13				
J95-3 (6m-)	15.4	57.9	20.0	3.7	3.0	5600	700	2300	7600	3000	75	3.6	8	5400	165				
J95-4 (6m-)	15.7	57.2	21.0	3.3	2.8	5000	500	2000	7000	3000	70	2.6	10	5000	161				
J95-11 (6m-)	16.2	56.1	21.7	3.5	2.5	6300	500	2000	6250	3500	83	5.9	15	4650	169				
J95-9S	13.4	61.5	20.0	2.6	2.5	4700	420	1500	5250	3000	65	3.2	28	3200	Av.178 ± 42				
J95-14S	14.5	60.2	20.0	2.8	2.5	4500	400	2000	6600	2700	70	3.6	36	3300	121				
J95-6A	14.5	60.0	20.0	2.5	3.0	4000	420	1500	5250	2300	65	3.2	28	3200	Av.123				
J95-8A	11.7	78.6	2.5	2.3	3.0	3800	420	1500	4500	2200	65	3.2	28	3200	111				
J95-13A	15.7	60.5	18.0	2.8	3.0	4000	450	1800	5800	2700	60	3.2	27	3600	109				
J95-16A	14.5	59.4	20.6	2.7	2.8	4000	370	1600	5300	2300	60	3.1	26	3100	120				
J95-7D	14.0	61.0	20.0	2.5	2.5	4000	420	1500	5250	2600	65	3.2	28	3200	106				
J95-12D	12.6	55.5	27.0	2.2	2.7	3600	450	1600	5400	2000	60	3.2	27	3300	118				
J95-17P	15.2	59.9	19.6	2.8	2.5	4250	480	2000	6000	2300	100	3.1	26	4080	130				
															134				Av.118 ± 10

A: formula for allergy infant; D: formula for diarrhea infant; P: formula for premature infant; S: soy base formula; C. H.: carbohydrate; m: months. *Li: mean for 3 to 4 determinations by this work; Av.: average $\pm$ SD ($p < 0.05$)

いる極微量リチウムによるものと推定される。また、塩素との高い正相関 ($r = 0.94$) から、恐らく塩化リチウムとして存在するものと考えられる。従って、前述のフォローアップミルクでの高リチウム含有量は、これに比較的多量添加されているカルシウム、カリウム、塩素等 (Table 3 参照) の無機化合物、特に塩化物によることが推定される。

次に、人工乳を授乳する乳児の授乳量が1日当たり平均 750 ml として、また授乳時の粉乳の調製濃度が平均 15%⁹⁾ として、人工乳中のリチウム含有量から乳児の1日当たりの平均リチウム摂取量を算出すると、一般の乳児用調製粉乳では 12 μg 、フォローアップミルクでは 20 μg となった。

本研究において協力をいただいた甲南大学理学部の西脇慎哉、山風智香の諸学徒に感謝する。また、本研究の一部は、甲南学園平生太郎基金科学研究助成金、甲南大学総合研究所助成金、昭和報公会学術研究助成金に負うことを付記して感謝の意を表す。

文 献

- 1) M. C. Linder: "Nutrition and Metabolism of the Trace

Elements: Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications", 2nd edition, p. 215 (1991), (Elsevier, Chichester).

- 2) 三宅泰雄: "海洋科学基礎講座 12—堆積物の化学", p. 43 (1972), (東海大学出版会).
- 3) 小野 哲, 和田 攻, 山本 学: *Biomed. Res. Trace Elements*, **3**, 41 (1992).
- 4) 小野 哲, 和田 攻: "ミネラル・微量元素の栄養学", p. 499 (1994), (第一出版).
- 5) 木村修一, 小林修平: "最新栄養学", 第7版, p. 529 (1997), (建帛社).
- 6) M. L. Brown: "Present Knowledge in Nutrition", 6th edition, p. 454 (1990), (International Life Science Institute, Washington, D.C.).
- 7) E. E. Ziegler, L. J. F. Editors Jr.: "Present Knowledge in Nutrition", 7th edition, p. 368 (1997), (International Life Science Institute, Washington, D.C.).
- 8) 暮目清一郎, 川村静夫, 那須義和, 中谷省三, 多賀光彦: "水の分析", 第3版, 日本分析化学会北海道支部編, p. 299 (1985), (化学同人).
- 9) 玉利祐三: "母乳哺育に関する研究", 甲南大学総合研究所叢書 No. 49, p. 57 (1998).

要 旨

微量リチウムの生体必須性が指摘されるなかで、リチウムが内分泌器官と関連していることが論議されている。本研究では、乳児のリチウム摂取量を把握するために、乳児用調製粉乳中のリチウムを原子吸光分光光度計を用いるフレイム分析により定量する方法を検討した。試料を硝酸・過塩素酸により加熱分解し、測定溶液を 0.1 mol/l 塩酸酸性とした。共存する高濃度のナトリウム及びカリウムの影響なしにリチウムが定量できることが分かった。本法を市販の乳児用調製粉乳 16 試料に適用したところ、新生児用では $106 \pm 13 \text{ ng/g}$ ($p < 0.05$)、離乳期用では $178 \pm 42 \text{ ng/g}$ ($p < 0.05$) となり、アレルギー疾患等の特殊粉乳では $118 \pm 10 \text{ ng/g}$ ($p < 0.05$) であった。これらの粉乳中のリチウムの起源は、含まれる他の成分との濃度相関より、粉乳に添加されている無機化学薬品中の不純物と推定された。また、乳児の1日当たりのリチウムの平均摂取量は、一般の乳児用調製粉乳では 12 μg 、フォローアップミルクでは 20 μg と算出できた。