

新生児乳児のビタミンK欠乏性出血症の 予防に関する研究

総 括 報 告 書

分担研究者 埜 嘉 之

研 究 目 的

幼若乳児にみられるビタミンK (VK) 欠乏性出血症については、その本態解明と予防対策の樹立のため、昨年度迄研究が続けられてきた。しかし、その病因の解明についてはまだ未知の部分があり、またVK 欠乏による新生児出血症に対する予防対策がなければ、それに連続するVK 欠乏性出血症の予防対策も確立し得ない。そこで、本年からは、新生児期を含めたVK 欠乏症の本態を解明し、新生児期から乳児期に至る一貫したVK 欠乏に対する予防対策の樹立を目的として研究を進めることとなった。

研 究 結 果

(VK 依存蛋白)

VK 依存の凝固系蛋白として、Protein C およびSが注目されている。また、VK の欠乏する際に血中には、同ビタミン欠乏により凝固蛋白の合成が阻害されて異常の蛋白 (PIVKA) の出現が知られている。理論的にはVK 欠乏で出現するこの蛋白は、総てのVK 依存蛋白に出現する筈であるが、従来からPIVKA-IIの測定が行われている。

山田・宮地・目黒・常泉は、VK 欠乏時にはProtein C の前駆異常蛋白としてPIVKA-Protein C の存在する事を確かめ、それがProtein C の作用を阻害する事を確かめた。ただし、PIVKA-Protein C はワーファリン投与例では、出現する率が低かった。PIVKA-Protein C の凝固機能に及ぼす意義については今後検討する予定である。

前記と同じくVK 依存の凝固関連蛋白としてProtein S が知られて来た。Protein S はProtein C の補酵素として働いていると考えられるが、この欠乏では凝固活性の亢進を示して、血管内の血栓、梗塞を惹起する。

従来新生児、乳児期のProtein S の動態は殆ど知られていなかった。三上は、まずこれら幼若児においてProtein S を測定し、いずれも成人値に比してかなり低い事を認めた。また、乳児特発性VK 欠乏性出血では更に顕著に低下していた。以上Protein C と、その補酵素であるProtein S はいずれも低下により凝固は亢進する作用があるが、これとVK 欠乏でみられる出血性素因とは、どのように関連付けるべきか、今後の検討が必要である。

吉永・辻は、新生児から乳児期にかけて、血中および尿中のOsteocalcin (Bone Gla protein, BGP) と尿中Gla, ペパプラスチン活性値をそれぞれVK 補給と関連付けて検討した。その結果、尿中GlaはVK 補給群で、常に対照よりも増加を示し、この事は与えられたVK が γ -カルボキシル化に有効に利用されている事を示している。但し、血中のBGPの推移を見るとVK 補給群の方が常に低くなっている。この事は、 γ -カルボキシル化されたBGPが骨へ速やかに移動するためとも理解される。

VK 非補給群で、1か月の時点で血中BGPが急激に低下するのは、この時点で骨のBGP需要が急激に高まって来るためとも理解される。つまり骨の成長のためにVKの需要が急増するものと考えられる。

VKは、血液凝固蛋白合成の補酵素としての役割以外に幼若乳児の骨の発育と関連し、今後の研究が必要であろう。

(食品中のVK)

日常摂取する食品として、緑色野菜や、我が国で特有な納豆にVKの含量の多い事がよく知られている。しかし、VKの分析が容易でない事もある、その知見は限られている。

沢田・埴は、高速液体クロマトグラフィーを応用してほうれん草他13種類の食品についてVKの含量を明らかにした。

授乳中の母親にはVKの含量の多い食品を摂取する事が奨められるので、今後更に対象を拡げてVK₂を含めて分析する予定である。

(乳児VK欠乏症の病因)

VKは光、特に紫外部の光エネルギーにより分解され易い事は、よく知られている。一方、VK欠乏症が日照の多い夏季や日本の南部に発生が偏している事から、幼若乳児の受ける光線が体内のVKの分解を促して、同ビタミンの欠乏を助長する可能性が考えられる。大西・伊藤・磯部らは、*in vitro*で、VK溶液が光療法用のランプによって分解する事を認め、上記の仮説に対する一つの実験結果を得た。

浦山・伴野・伊藤はラット肝の細胞懸濁液を作成し、VKがこの肝細胞内で生成されるプロトロンビンを細胞外へ遊出させる作用のあることを確かめ、次いでこのPregnanediolが、これを抑制する成績を得た。つまり、母乳中に含まれるこのような物質が、VK欠乏を惹起する一つの要因になり得る事を示唆した結果となった。

乳児VK欠乏性出血症の病因として、従来から肝機能障害の関与が示唆されている。白木・新沢・山田は、乳児VK欠乏性出血症およびHepaplastin 低値例について血清中の胆汁酸を、その分画について、検討した。その結果胆汁鬱滞の指標とされるC/CDC比は昇し、胆汁の鬱滞のある事が示された。なお、健康対照例では、生後1か月で胆汁酸の排泄が最低となる事が確かめられたが、この事は本症の発生が1か月にピークのある事と考えて興味深い結果となった。

以上の他にも、乳児ビタミンK欠乏性出血症の病因として、不明の病原体による母子間の垂直感染の可能も考えられる。長尾は、昨年の研究報告書で、本症2例について、サイトメガロウイルスの分離に成功したが、今後この方面からのアプローチも必要と考える。

(新生児出血症)

VKの欠乏については、乳児期よりも新生児よりも新生児におけるものが早くから知られ、既に欧米ではその予防対策として出生直後におけるVKの投与が日常化している。我が国では、そのようなことが一般化されておらず、そのことが新生児期を越えた乳児期VK欠乏の一要因とも考えられる。

本研究班では、新生児期におけるVK欠乏についても、その本態解明と予防法の確立を目標としているが、真木・後藤・佐々木・寺尾・浮田・池の上は、全国8施設(出生11.1%)における新生児メレナの発生頻度を調査し、その発生率は0.3%を得た。そして、この比率は従来報告されているものより低い。VKの投与については新生児のトロンボテストの低値例にのみ投与する方法、全新生児に投与する方法のあることを示し、また分娩直後の母体に与える方法についても検討を行なった。それによると、VKは内服後3~6時間で血中濃度は、ピークを示し、この事は成人のボランティアでワーファリンの

服用により低下した凝固機能がVKの服用3時間後から回復している事と符合した。そして、この事から分娩3時間以前にVKを母体に与えておけば、新生児のVK欠乏を予防出来る可能性が示唆される結果となった。市販のVK経口剤(K₂シロップ)は、その高滲透圧のため新生児の消化管に対する安全性について懸念が持たれているが、多田・三科は東京都都立6施設の協力で行なった検討の結果、出生後間もなくよりのVKの投与により13,032例中新生児メレナの発生は診断確定例で5例(0.04%)、同疑診例も含めて11例(0.08%)に過ぎず、VKの予防投与の効果を認める結論となった。そして、この間に嘔吐による再投与が一部に認められたが、その他には投与上の問題点は認められなかった。

白幡・中村・椎木・小松・萱蔦は、出生後2日以内の新生児を対象にVK₂経口投与の前後のヘパプラスチンテストおよび血中濃度等を検討した。その結果、血中濃度は、4時間後にピークに達し、一方ヘパプラスチン値も24時間後には大部分で著明な上昇を認めた。但し、血中濃度とヘパプラスチン値との間には、明らかな相関はなく、血中濃度の低い例でも凝固能の上昇は充分であった。このような事は、投与量が必要量をかなり上回っているためとも考えられ又吸収不良な例に対する対策を考える必要もあり、今後症例を重ねて、VKの最少必要量や非経口的投与の適応例の選択基準について検討する必要がある。

なお、従来新生児出血症は母乳栄養児に多い事が知られているが、この原因の一つとして、本原・松田は、母乳栄養児で母乳の哺乳量が少ない場合にVK欠乏になり易いのではないかと考え、出生後3日迄の新生児の累積哺乳量とVK欠乏の指標としてEIA法によるPIVK-IIの測定を行なった。その結果PIVKA-II陽性群の累積哺乳量は、同陰性群に比して、有意に低値であった。もともと、母乳中のVK含量は牛乳のそれに比して低い事が知られているが、本原らによると、出生後3日迄の累積哺乳量が350 ml以下の場合にはVKの潜在的欠乏になり得る事を示した。

沢田・塙は、本症罹患児はもともと哺乳量が少なく、発育の遅れている傾向があるのではないかの仮定の基に、昭和60年度に行なった全国調査の資料に基づいて、乳児VK欠乏性出血症に罹患した児の発生時の体重を厚生省全国調査の成績と比較する事を試みた。

その結果では、体重増加量について健康児の全国調査成績に比して有意差は認められなかった。しかし、両群の間には年齢(日齢)分布が必ずしも同一とは考えられず、今後も検討を続ける予定である。いずれにしても、本症の発症予防には、出生時からのVKの十分な補給が安全であり、今後その方法と供給量について検討を進める必要がある。

(乳児VK欠乏性出血症の疫学)

乳児VK欠乏性出血症の全国調査については前研究班において昨年報告した通りで、昭和56年1月より同60年6月末までの4年半にニアミス例を含めて534例を把握した(医事新報, No. 3239, 26~29P., 昭61)。その結果でも本症が、従来から言われているように本邦の南に多い事が確認されたが、特に沖縄で出生8,212人に1例との高頻度である事が判明した。

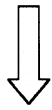
この沖縄における高頻度について、塙は昭和61年度に同地を訪れ再度調査したところ更に4例(特発性3例, 二次性1例)を把握する事が出来たので、前記頻度は出生6,000(特発性は6,400)に1例という事になり東北、北海道の発生に比して約4倍となった。

母里・衛藤は、本症の予後が不良で、その死亡率が15%である事に注目して昭和50年~60年に至る11年間の厚生省人口動態統計で1歳未満乳児の頭蓋内出血によるものを集計調査した。その結果では、これによる乳児死亡率の地域による変動は、昭和50~52年に沖縄、九州、四国で高く、北海道、東北地方で低い傾向が伺われたが、その後の年代については明らかな地域差はなく、さきのVK欠乏性出血症の

全国調査から期待した乳児頭蓋内出血死亡が、調査期間中に南部に多いとの結果は得られなかった。

(地域予防対策)

静岡県では、昭和56年8月より全地域的に本症の予防対策がとられ、その結果、昭和60年にはニアミス例を2例認めただけで、顕性の出血例は0となった。同県では予防対策として全新生児にVKを投与する予防的投与方法と、VK欠乏をスクリーニングして欠乏例にのみ治療的に投与する方法とが行なわれ、それら両者を合計すると、県内出生の97.4%が対称となっている。これらによっても、生後1か月の時点におけるVK欠乏を完全には予防出来ないが、1か月の時点でのヘパラスチン値はVKの予防的投与群の方が、治療投与群よりも高かった。いずれにしても、これら対策によってVK欠乏性出血症の制圧には顕著な成果がみられた。但し、ニアミス例は、全く完全には発生を無くする事は出来なかった。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

幼若乳児にみられるビタミン K(VK)欠乏性出血症については、その本態解明と予防対策の樹立のため、昨年度迄研究が続けられてきた。しかし、その病因の解明についてはまだ未知の部分があり、また VK 欠乏による新生児出血症に対する予防対策がなければ、それに連続する VK 欠乏性出血症の予防対策も確立し得ない。そこで、本年からは、新生児期を含めた VK 欠乏症の本態を解明し、新生児期から乳児期に至る一貫した VK 欠乏に対する予防対策の樹立を目的として研究を進めることとなった。