

12 幼若乳児に見られるビタミンK欠乏性 出血性素因に関する研究

東邦大学医学部小児科学教室

中山 健太郎・月本 一郎

北海道大学医学部産婦人科学教室 鈴木 重統

神奈川県立こども医療センター 長尾 大

静岡赤十字病院小児科 池田 稲穂

国立大阪病院小児科 吉岡 慶一郎

国立岡山病院小児科 山内 逸郎

産業医科大学小児科学教室 白幡 聡

長崎大学医学部小児科学教室 辻 芳郎

研究目的

乳児のビタミンK不足性出血症は、近年注目をひきつつあるが、全国的な発現頻度、臨床病態の調査は行なわれておらず、また予防法、治療法、発生病機についても一定の見解に達していない。

本年度の研究は、まず発現頻度臨床病態の全国調査を共同研究で実施する。また、各個研究で地域的な発現頻度を調査する。そのほか、ビタミンK不足時における凝血学的研究を行ない、ビタミンK不足時における腸内細菌叢の検討を行なう。

研究成果

(1) 乳児ビタミンK欠乏性出血症の発現に関する全国疫学的調査

全国の小児科を設置する200床以上の病院および国公立の小児科病院について、乳児ビタミンK欠乏性出血症の発現につき、アンケート調査を行なった。調査対象施設1,011のうち、回答施設数は420、回答率は41.5%であった。この調査の症例数は、我国の全症例の約3分の1をカバーしているものと思われる。

集計結果は、つぎのごとくであった。

昭和53年1月1日～55年12月31日の3年間の発症数は437例、年平均146例であった。これから、全国の年間新発症数は約400例、出生4,000対1前後、母乳栄養児では1,700対1前後と推定される。

発症時年齢は生後3週から2カ月未満のものが大部分であった。二次性のものでは、好発年齢をはずれて見られるものが多かった(図1)。性別では、男児255例、女児160例、不明22例であり、男女比は1.6と男児に多い傾向が見られた。

季節別発症は、12月～2月の冬期の発症は少なく、7月～10月の夏期～初秋をピークとする発症が大部分であった。地域別発症では、北海道、東北地方など寒冷地での発生率は低く、関東以南での報告が多かった。

本症の病像は多岐にわたるが、母乳栄養の他原因が認められない(仮に一次性とする)ものが338例(約80%)、先天性胆道閉鎖、慢性の下痢、抗生剤の長期投与などのContributory factorを有する二次性のもので91例(約20%)であった(表1)。

栄養法の内訳は、母乳栄養84.0%、人工栄養6.4%、混合栄養3.9%、大豆乳1.8%、不明3.9%であった。二次性のものでは、人工栄養の占める頻度は13.2%であった。

本症429例の出血部位は、頭蓋内出血が最も多く335例(78.1%)を占めていた。このうちの192例(44.8%)は頭蓋内出血のみの発症であった。ついで、注射穿刺部位からの出血が143例(33.3%)に、皮膚粘膜出血が87例(20.3%)に、下血・吐血が71例(16.6%)に見られた。その他のものとしては、血胸および肺出血が5例、臍出血4例、頭血腫および帽状腱膜下血腫が1例づつに見られた。一次性では二次性に比べ頭蓋内出血の占める頻度が多いのに比べ、二次性では頭蓋内出血以外の部分の出血が多かった。

本症の予後は、死亡15.9%、後遺症を認めたもの37.0%、全治47.1%であった。全体の約半数のものが死亡するか、後遺症を残したことになる。

(2) 乳児ビタミンK欠乏性出血症の臨床病態調査

班員ならびに研究協力者の所属する7施設で、過去に経験した乳児ビタミンK欠乏性出血症113例を

対象に、表2のごときアンケート調査を行なった。

本症を来す病態は多岐にわたるが、母乳栄養の他原因が認められないものを仮に一次性、ビタミンK欠乏性出血症その他のビタミンKの吸収障害や腸管内産生を阻害する要因が考えられる場合を、二次性ビタミンK欠乏性出血症として、以下の集計を行なった。113例の内訳は一次性97例(86%)、二次性16例(14%)であった。

発症年齢は生後7日～8カ月にわたり、4～9週の間85%のものが発症した。男女比は1.7であった。季節別発症は、4月～11月の間に多く、冬期には少なかった。これらの結果は、全国調査成績と同様であった。

出生時の状態は、低体重出生児が占める頻度は一般人口頻度に比べて有意差はなく、ビタミンKが投与されていた症例は見られなかった。栄養法は母乳栄養94.7%、混合栄養1.8%、人工栄養3.5%であった。

本症の誘因ないし合併症としては、誘因の認められないものが全体の約70%を占めていた。下痢8.0%、抗生物質の長期投与9.7%、絶食4.4%、肝胆道系の異常7.1%、黄疸の遷延12.4%、GOT・GPTの上昇4.4%であった。

初発症状としては、出血が36.2%に、頭蓋内出血によると思われる嘔吐46.0%、不気嫌26.5%、痙攣13.3%などが主に見られた。出血部位は頭蓋内出血を伴うものが最も多く75.5%に、注射穿刺部位の出血が57.2%に、吐血・下血が11.8%に、皮膚・可視粘膜の出血が11.8%、臍帯出血が5.5%に見られた。

頭蓋内出血例87症例についてみると、大部分の症例が急激に発症し、2日以内に救急入院している。頭蓋内出血の部位は硬膜下57.5%、クモ膜下56.3%、脳実質内27.6%、脳室内11.5%、部位不明5.7%であった。このうち26例に脳外科手術が行なわれている。これら頭蓋内出血を来した症例の平均観察期間は29カ月であり、予後は死亡26.7%、後遺症あり、46.8%、後遺症なし26.7%であった。

検査所見では、一般血液検査で約半数のものに貧血を認めたが、血小板数は正常であった。凝固検査では、トロンボテストおよびヘパラスチンテストは全例10%以下の低値を、プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間は全例延長した。凝固因子は、ビタミンK依存性凝固因子である第Ⅱ、

Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子量は著減したが、Ⅰ、Ⅴ、Ⅶ因子量は正常であった。

血液化学検査では、直接ビリルビン値の上昇、GOT、GPT、LDHおよびAlkaline Phosphatase値の上昇を認めたものが大部分であった(図2)。

本症の予後は113例中死亡27例(23.9%)、後遺症を残して生存25例(22.1%)、生存59例(52.2%)、不明1例、記載なし4例であった。再発は二次性の4例に認めている。

治療としては、ビタミンK(K₁またはK₂)が1～25mg 103例に投与されていたが、その効果は有効78例(75.7%)、不明25例(24.3%)であった。

(3) 各個研究

本症の地域的な発現頻度の調査を、長崎県および静岡県下にて病院アンケート調査で行なった。辻、松坂らの長崎県下の調査成績では、昭和55年の出生数は20,300人、乳児ビタミンK欠乏性出血症による頭蓋内出血の発症は8例であり、発症頻度は出生、2,500対1であった。池田らの静岡県下における調査では、年間出生数52,000人のうち、14例の本症が発症し、発症頻度は2,700対1であった。

本症の出血症状出現の機序として、吉岡、白幡らは、ビタミンK欠乏状態ではY-Carboxylationが起らないために、前段階にある不安定な凝固因子、Protein induced by vitamin K antagonist (PIVKA)が血中に放出されるか、活性化を認めないためとしている。しかしながら長尾らは、PIVKA-Ⅱ(acarboxy-Ⅱ)の検出を行なったが、母乳栄養、人工栄養の間に差は認めず、少なくとも40%の乳児がビタミンK欠乏状態にあることを認めている。

中山、沢田らのビタミンKの産生に関する腸内細菌叢の検索では、本症患児ではKrichの菌とされるBacteroidaceae, Enterobacteriaceaeが増加しており、ビタミンKの産生菌の低下は見られなかった。

現在のところ、本症の発症要因としては、これら年齢層のビタミンK摂取量の問題とともに、必要量が成人量より多い、あるいは利用が悪いことなどが考えられる。

総括

わが国の最近の年間出生数は170万人、このうち幼若乳児のうち、母乳栄養の占める頻度は約40%である。今回の全国調査では、年間約400人の新発症があ

り、予後の内訳は死亡65人、後遺症あり150人、完治195人であった。本症の発生は現在のところ母乳栄養児の1,700対1であり、先天性代謝異常症がスクリーニングテストで発見される頻度の約5倍の発生である。本症は早期発見、早期治療を行えば予後良好な疾患である。

今後は、母乳栄養児のうちビタミンK欠乏状態にあるもののスクリーニングテストを行ない、より正確な発生数を把握し、ビタミンK投与による予防法を明らかにして行く必要がある。

文 献

1. 白幡 聡, 他: 乳児のビタミンK欠乏症, ~とくに母乳栄養児に見られる頭蓋内出血を中心として~, 産婦人科・新生児血液 4: 6-13, 1980.
2. 飯塚敦夫, 長尾 大: 乳児特発性ビタミンK欠乏症, Biomedical Science 1: 46-53, 1980.
3. 吉岡慶一郎, 木下清二, 嶋 裕子: 新生児メレナ. 産婦人科・新生児血液 4: 19-25, 1980
4. 鈴木重統, 白川光一, 真木正博, 寺尾俊彦: 新生児に対するビタミンK投与とその吸収, 産婦人科・新生児血液 4: 37-43, 1980
5. 松坂哲応: 乳児ビタミンK欠乏症. 第1報 ビタミンK欠乏による乳児頭蓋内出血の臨床的検討. 児会誌, 85: 66-74, 1981
6. 池田稲穂, 他: 母乳栄養児に見られる頭蓋内出血: 静岡県下の統計的考察, 第54回日本小児科学会静岡地方会, 静岡, 1980.
7. 沢田 健, 月本一郎, 中山健太郎, 光岡知足: 乳児特発性ビタミンK欠乏症の腸内細菌叢について. 第25回未熟児新生児研究会, 町田, 1980

図1. 乳児ビタミンK欠乏性出血症の週(月)令の分布

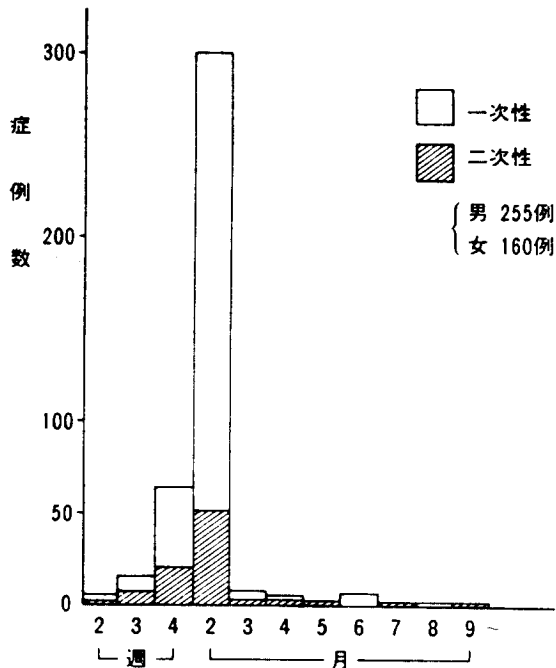


図2. 乳児ビタミンK欠乏性出血症の血液化学検査

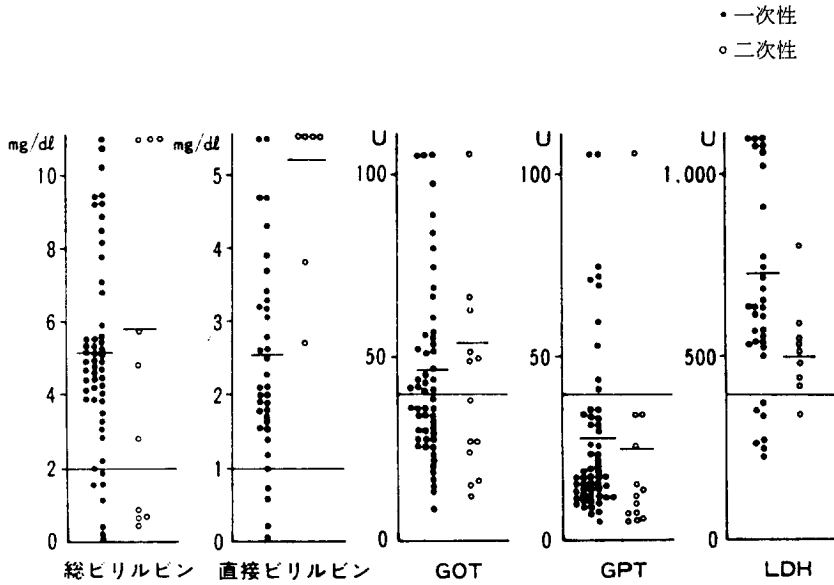


表1. 乳児ビタミンK欠乏性出血症の誘因

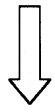
1. 一次性	338
母乳以外に原因が見られないもの	
2. 二次性	91
a. 肝 炎	16
b. 原因不明の肝機能障害	30
c. 吸収障害	
1) 胆汁流出障害	24
先天性胆道閉鎖	19
総胆管 腫	5
2) 下痢症	20
d. 抗生剤の長期投与	11

表2. 乳児ビタミンK欠乏性出血症調査票

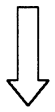
年 月 日 記載

調査機関名 ()
記載者名 ()

患者氏名 住所 県 市	男 女	生年月日 年 月 日	出血症状発現 年 月 日	C. 出生時ビタミンK投与 (+, -, 不明)
A. 月齢 月 日		B. 出生体重 g	在胎週数 週	D. 第 子 母 歳
E. 栄養法 1. 母乳 2. 混合 3. 人工(ミルク) 4. 大豆乳 5. その他()		K. 診断の根拠 1. 凝血学的検査 2. CT 3. 剖検 4. 臨床症状のみ 5. その他()		R. 検査所見 1. Hb g/dl 2. RBC $\times 10^4/\mu\text{l}$ 3. WBC μl 4. 血小板 $\times 10^4/\mu\text{l}$ 5. トロンボテスト % 秒 6. ヘパプラスチンテスト % 秒 7. プロトロンビン時間 秒 8. 部分トロンボプラスチン時間 秒 9. 第II因子 % 10. 第VII因子 % 11. 第IX因子 % 12. 第X因子 % 13. 第I因子 mg/dl 14. 第V因子 % 15. 第VIII因子 % 16. FDP $\mu\text{g/ml}$ 17. AT-III 入院時最高値 (月日) (月日) % 18. 総ビリルビン mg/dl 19. 直接ビリルビン mg/dl 20. GOT u/L 21. GPT u/L 22. LDH u/L 23. ALP u/L
F. 誘因ないし合併症 1. 下記の誘因ないし合併症なし 2. 下痢 回/日 日間 3. 抗生物質投与 日間 4. 絶食 日間 5. 肝, 胆道系疾病異常 (先天閉塞, 胆管囊腫, 乳児肝炎など) 6. 黄疸の遷延 7. GOT, GPTの上昇 8. その他 ()		L. 出血部位 1. 頭蓋内出血 2. 皮膚, 可視粘膜出血 3. 吐血, 下血 4. 注射針穿刺部の出血 5. 臍帯出血 6. その他()		
G. 初発症状 1. 出血(部位, 皮膚その他)) 2. 不機嫌 3. 嘔吐 4. 痙攣 5. その他()		M. (頭蓋内出血例) 1. 出血部位 a) 硬膜下 b) クモ膜下 c) 脳実質内 d) 脳室内 e) 部位不明 2. 脳外科手術(+, -, 不明) 3. 後遺症 a) なし b) 痙攣(軽, 中, 重) c) 麻痺(軽, 中, 重) d) 発達遅滞 e) その他() 4. 観察期間()		
H. (頭蓋内出血例) 初発症状から中枢神経系の重篤症 状を呈するまでの日数 0日, 1日, 2日, 3日, 4日以上		N. ビタミンK投与に対する反応 ① 投与量 mg ② 反応(+, -, 不明)		
I. (頭蓋内出血例) 初発から入院までの日数 0日, 1日, 2日, 3日, 4日以上		O. 再発(+, -, 不明) P. 母乳栄養 継続(+, -, 不明)		S. 本症例につき特記すべきこと
J. 予後(死亡, 生存, 不明)		Q. 同胞発症(+, -, 不明)		



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

乳児のビタミン K 不足性出血症は、近年注目をひきつつあるが、全国的な発現頻度、臨床病態の調査は行なわれておらず、また予防法、治療法、発生病機についても一定の見解に達していない。

本年度の研究は、まず発現頻度臨床病態の全国調査を共同研究で実施する。また、各個研究で地域的な発現頻度を調査する。そのほか、ビタミン K 不足時における凝血学的研究を行ない、ビタミン K 不足時における腸内細菌叢の検討を行なう。