

# 幼若乳児に見られるビタミンK欠乏性 出血素因に関する研究

分担研究者 中山 健太郎

「幼若児に見られるビタミンK欠乏性出血素因に関する研究班」では、初年度は発現頻度、臨床病態につき調査研究を行ない、昨年度は潜在性ビタミン欠乏状態のスクリーニングをとり上げ共同研究を行ってきた。今年度はビタミンK<sub>2</sub>内服による本症の予防につき共同研究を行なった。

各個研究としては、長崎県下における乳児ビタミンK欠乏症に対するビタミンK予防投薬の効果、静岡県下における行政的予防の一試案、病因解析のためのビタミンK<sub>1</sub>の吸収、糞便中のVK含量の測定、PIV-KA—ⅡおよびⅨの検討、ヘパプラスチン・テスト(Hpt)値よりみた母児相関などにつき研究を行なった。

## I. 共同研究

ビタミンK<sub>2</sub>シロップ内服によるビタミンK欠乏性出血症の予防

班 員

東邦大学医学部小児科学教室

中山健太郎

研究協力者

北海道大学医学部産婦人科学教室 鈴木 重統

秋田大学医学部産婦人科学教室 真木 正博

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

国立岡山病院小児科 駒沢 勝

国立大阪病院小児科 吉岡慶一郎

産業医大小児科学教室 白幡 聡

長崎大学医学部小児科学教室

辻 芳郎, 松坂 哲憲

東邦大学医学部小児科学教室

月本 一郎, 沢田 健

「幼若乳児に見られるビタミンK欠乏性出血素因に関する研究班」では、疫学調査、潜在性ビタミンK欠乏状態のスクリーニング、予防をとり上げ研究を進めてきた。

初年度の全国疫学調査によると、本症は全出生

4,000人に1人、母乳栄養児に限ってみれば1,700人に1人の発生があり、年間約400人の新発生があると推定された。

昨年度行なった、ヘパプラスチン・テストによる潜在性ビタミンK欠乏性出血症のスクリーニング・テストでは、健常1カ月児のヘパプラスチン値は、乳児栄養法の違いにかかわらず、65±15%の値に留まり、成人の正常値100±30%に比し明らかに低値を示した。また、ヘパプラスチン値20～40%の低値傾向を示したものは、各栄養法に約2%みられたが、20%未満の危険低値者は、母乳栄養児のみに0.3%見いだされた。すなわち、母乳栄養児1,000人につき3人の危険低値者がおり、その4～5人に1人が出血症状を呈するものと思われた。

今年度行なった共同研究の目的は、ビタミンK<sub>2</sub>内服により、(1)健常1カ月児のヘパプラスチン・レベル20%未満、40%未満例を減少させることが出来るか、(2)健常1ヵ月児のヘパプラスチン・レベルの分散65±15%を、有意に高めることが出来るかの2点にある。

対象は過去1年間に班員の施設で出生し、1カ月健診を受けた健常児1,908例である。栄養法の内訳は、母乳栄養1,024例、混合・人工栄養884例である。VK<sub>2</sub>シロップの投与法は、1)1回投与群では出生時4mgのみ636例、6mgのみが209例である。2回投与群では、2)出生時および1週後各2mg184例、3)出生時3mg、1週後6mg275例、4)出生時3mg、2週後6mg183例、5)出生時および2週後4mgずつ130例、6)出生時および3週後4mg142例である。7)4回投与群では、出生時および1週後2mg、8)2週および3週後各1mgの投与を行なったものが149例であった。以上の8組につき、1カ月健診時にヘパプラスチン・テストを施行し、比較検討を行なった(表1)。

まず、1回投与群の母乳栄養児では、出生時4mg投与したもののHpt値の分散は63±11.9%であった。出生時6mg投与したもののHpt値は67.2±11.8%であった。40%未満の低値を示したものは4mg投与の0.3%、6mg投与の2.9%に見られたが、20%未満の危険低値を

示したものは見られていない。

混合・人工栄養児では、出生時4mg投与したもののHpt値は $64.1 \pm 11.5\%$ 、6mg投与したものでは、 $70.1 \pm 12.7\%$ であった。6mg投与の方が4mg投与に比べやや高い値であるが、有意差はない。40%未満の低値を示したものは4mg投与で0%、6mg投与で1%に見られているが、20%未満の危険低値を示したものは見られていない。

次に、母乳栄養児の2回投与群でのHpt値は、出生時および1週後2mg投与したものの $70.4 \pm 13.2\%$ 、出生時3mg、1週後6mg  $67.8 \pm 11.0\%$ 、出生時3mg、2週後6mg  $72.2 \pm 12.8\%$ 、出生時および2週後4mg  $64.6 \pm 12.2\%$ 、出生時および3週後4mg  $63.5 \pm 8.0\%$ であった。40%未満のものは0~3.2%に見られたが、20%未満の危険低値を示したものは認めていない。

混合・人工栄養児でのHpt値はVK<sub>2</sub>シロップ2回投与法のいかに拘わらず、平均値は $64.0 \sim 74.7$ 、Sbは8.3~15.7%の間に分散し、40%未満のものは0~1%に見られたが、20%未満の危険低値者は見られていない。

出生時および1週後2mg、2.3週後1mgの4回投与群のHpt値は、母乳栄養児 $68.1 \pm 11.1\%$ 、混合・人工栄養児 $66.7 \pm 8.9\%$ であった。40%未満のものは母乳栄養児の0.8%に見られているが、20%未満の危険低値者は両者ともに認めていない。

以上をまとめてみると、VK<sub>2</sub>シロップ投与法のいかに拘わらず、母乳栄養児のHpt値は $68.0 \pm 12.3\%$ 、混合・人工栄養児では $65.9 \pm 11.4\%$ に分散し、各投与群の間に有意差は認められない。Hpt値40%未満の症例は、母乳栄養児の0.4%、混合・人工栄養児の0.2%に見られ、非投与群2.4%、1.4%に比し有意に減少している。また、20%未満の危険低値者は1例も見られていない。

VK<sub>2</sub>シロップの内服は、Hpt値の分散を全体に高めることはできなかったが、40%未満の例は有意に減少し、20%未満の症例は認められなかった。

小児のHpt値の全体的な低値傾向は発達性的のものであり、ビタミンK欠乏によるものではなく、ビタミンK投与に反応しないと思われる。しかし、Hpt値40%未満のかなりの部分、20%以下のほとんどの例はビタミンK欠乏も関与しているようで、ビタミンK投与に反応する。

現在までのVK予防投与法の研究では、特にすぐれたregimenは見い出されていない。

予防スケジュールの決定には、40%未満値のビタミ

ンK反応性、ビタミンK吸収の関与を解明する必要がある。当面の予防法をどうするかという点に関しては、今後最善のVK投与法の工夫を検討していく予定である。

## II. 各個研究

### 1. 乳児ビタミンK欠乏症に対するビタミンK予防投薬の効果—ヘパプラスチンテストおよび発症者の追跡調査から—

長崎大学医学部小児科学教室  
辻 芳郎, 松坂 哲應

長崎県下における乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策を検討した。

健常1~2カ月母乳栄養児1,869例を対象に、Hptによる潜在性ビタミンK欠乏状態のスクリーニングを行なった。30%未満の異常低値者は、VK<sub>2</sub>非投与群383例中7例(1.8%)、出生時1回投与群192例中1例(0.5%)にみられたが、2回投与群1,294例には1例もみられていない(図1)。

昭和56年4月より、出生時にVK<sub>2</sub> 2mg、産科退院時に4mgを投与するよう県下全域の産科医に依頼したところ、56年9月には95%の児が予防投薬されるに至った。その後の1年間(昭和56年4月~57年3月)の発症者は3例(出生約20,000対3)であり、いずれも予防投薬およびスクリーニングを受けていない母乳栄養児であった。過去7年間の平均発症率3,500対1に比し、約1/2の発症頻度であった。

### 2. 乳児ビタミン欠乏性出血症の予防

静岡県に於ける行政的予防の一試案  
静岡赤十字病院 池田稲穂

情報伝達の手段として静岡県医師会報に投稿し、発生頻度、重篤性、予防対策を解説した。

昭和56年秋静岡県に本症に対する対策委員会が設置された。構成は静岡県衛生部長・県立こども病院長・県保健予防課長・小児科医4名、日本母性保護協会より2名、県医師会より1名計18名である。

本委員会の基本方針としてヘパプラスチンテスト(以後Hptテスト)による血液凝固検査を行い、その異常者にビタミンKを投与する事とした。Hptテストを何処でどのように行うか議論されたが、簡易ガラス管法を利用すれば医師会検査センター又は業者依頼で

検査が可能であり各医師会長、日母の各地区長にお願いして各地域に合った検査体制が整備されつつある。

母親への説明文を作成し産科退院時と1ヶ月健診時にHptテストを受ける事を進めている。

また、実地医家向け説明文を作成し、退院時に本テストを施行し発症予防に留意する事及び本症の症状を併記し退院時に充分説明し医事紛争とならぬよう注意を喚起した。

本テストを施行した場合の判定及び処置規準を作成し配布した。開業医用、総合病院用と各々実情にあった処置規準とし医療トラブルを防ぐ上から開業医に多少厳しいものとなった。

マス・スタディのため母子手帳の血液検査票を3連符とし、配布するすることも討論されたが検査不可能地区があるため現在保留中である。

本症の発症を知るため患者登録票を毎年主要病院に配布し報告を求めている。昭和55年は5例、56年は9例の報告があり、死亡3例、水頭症1例、全治10例と予後が良好となっているが、本症への関心が高まり、早期治療が行われたためと思われる。現在昭和57年の患者登録とHpt値20%以下のニヤミス例について調査中である。

### 3. 新生児及び乳児におけるビタミンK<sub>2</sub>の吸収

国立岡山病院小児医療センター  
駒沢 勝

血中 Vit K<sub>1</sub> の測定より、乳児及び新生児における Vit K<sub>1</sub> の消化管からの吸収について検討した。

#### 方 法

VitVK<sub>1</sub>の血中濃度は、鎌田らの方法を変化して測定した。

VitK<sub>1</sub>を静脈内投与した後の血中からの消失速度は、成人、新生児ともほぼ同一で、また成人に VitK<sub>1</sub>を経口投与すると、血中濃度は約3時間後に最高値に達することが判明したので、VitK<sub>1</sub>を経口投与後3時間のVK値を求め比較した。VK=血中 VitK<sub>1</sub>(mg/ml) ÷ 投与量(mg) × 体重(kg)とした。VitK<sub>1</sub>の投与量は、未熟児で3mg、成熟新生児で5mg、乳児で5~10mg、成人で20mgとした。

対象は、成人7人、1~2ヶ月の人工栄養乳児3人、及び母乳栄養の3週~2ヶ月の乳児7人、生後6日以内の成熟新生児12人、生後6~21日の未熟児8人、及び病的乳児、新生児8人である。

#### 結 果

成人のVK値2,163±650に比して、人工栄養乳児では、689±92、母乳栄養の乳児、成熟新生児、未熟児で各々、528±290、373±316、239±241といずれも有意に低値を示した。しかし乳児や新生児の各群間には、有意の差は認められなかった。

また新生児メレナの3例では、VK値は各々、122、161、189で、正常新生児の下限値であった。乳児肝炎児では0、先天性胆道閉鎖症では9といずれも著しい低値で、これらの疾患で VitK<sub>1</sub>の吸収が障害されていることが伺われた。乳児 VitK 欠乏症で頭蓋内出血をきたした児では、発症時に440と正常乳児の平均値に近い値を示したが、その1ヶ月後の再検時には70と低値になった。下痢症の乳児では、VK値が26と低下しており、下痢にともなって VitK 欠乏症が発症しやすいこととの関連が示唆された。

#### 結 論

新生児や乳児では、成人に比して VitK<sub>1</sub>の消化管からの吸収からの吸収が有意に低く、このことが VitK 欠乏症の発症の要因になることが伺われた。また、肝障害や下痢の患者においては、さらに吸収が障害されており、一層 VitK<sub>1</sub>欠乏症をきたしやすいものと考えられた。

### 4. 乳児の糞便中のビタミンK含量—基礎的および臨床的検討—

産業医科大学小児科学教室  
研究協力者 白幡 聡

#### 緒 言

ビタミンK(以下VK)を全く与えられていなくとも成人ではVK欠乏症に陥ることはまれであることから、ヒトにおいては腸内細菌によるVK供給の意義が大きい、と考えられている。従って、乳児のビタミンK欠乏性出血症の原因として、母乳中のVK含量の低下と共に、母乳栄養児の腸内細菌叢の時異性が関与すると推察されている。沢田らの報告(昭和56年度本研究報告書P80)によれば、母乳栄養児と人工栄養児を比べると菌群の出現順位に差はないが、人工栄養児では母乳栄養児のように Bifidobacterium が完全優勢ではなかった、という。我々は、糞便中のVK含量を測定することによって、生体へのVK供給状況を総合的に把握できると考え、以下、糞便中のVK含量の測定を行なった。

#### 成 績

## 乳児の糞便中のVK含量

- ① 出生後11日までの乳児の糞便中の $K_1$ および $K_2$ 含量は、いずれも出生後1~2日に最低値を示す傾向が認められたが、とくに $K_1$ に関しては0生日の含量に大きな個人差がみられた。なお、対象はいずれも完全母乳栄養児であった。
- ② 日令17日から48日までの母乳(搾母乳)栄養児ならびに人工栄養児の糞便中のVK含量を比較したところ両者に差は見られなかった。一方、1例ではあるが特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症の患児の糞便中のVK含量は明らかに低値であった。

## 結 語

早期新生児期の糞便中のVK含量がビタミンK依存性凝固因子の日令変動と近似した動きを示した点は興味深い。出生直後の胎便中のVKがいずれに由来するかは不明であるが、少なくとも羊水中のVK含量は我々の測定法の感度以下であった。また、ビタミンK欠乏性出血症の患児の糞便中のVK含量が低値であったが、この点は今後症例を増やして検討したい。

## 5. 生後1カ月乳児のプロトロンビン二次元免疫電気泳動による検討—ビタミンK投与による影響—

神奈川県立こども医療センター血液科

長尾 大, 飯塚 敦夫

ヘパラスチンテストやトロンボテストなどの凝固検査では異常を呈さない程度の軽度のビタミンK欠乏状態であっても、プロトロンビンの二次元免疫電気泳動によってその診断が可能であることを我々は報告してきた。

今回は、健康と思われる生後1カ月の乳児を、ビタミンK非投与群とビタミンK投与群に分け、プロトロンビンの二次元免疫電気泳動で検討したので、その結果を報告する。

対象は、ビタミンK非投与群は、生後約1週の新生児63例、生後約1カ月の乳児64例で、ビタミンK投与群(生後2~3日にビタミン $K_2$  6mg経口投与)は、生後約1週の新生児43例、生後約1カ月の乳児52例であった。検体は毛細管血を用いた。

## (結 果)

- 1) 異常プロトロンビン(PIVKA II)の出現率(図2)：生後約1週の新生児期にはビタミンK非投与群47%、ビタミンK投与群53%とPIVKA IIの出現率は殆んど同じであり、約半数の新生児でPIVKA IIが

認められた。生後約1カ月の乳児期には、ビタミンK非投与群では、64例中9例(14%)にPIVKA IIがみられたが、ビタミンK投与群では、52例中3例(5.8%)とビタミンK非投与群に比較してPIVKA IIの出現率が低下していた。しかし、統計学的には有意の低下ではなかった。

- 2) 生後1カ月乳児における栄養法の違いによるPIVKA IIの出現率(図3)：ビタミンK非投与群およびビタミンK投与群の両群で、栄養法の違いによってPIVKA IIの出現率は有意に異ならなかった。

## (結 論)

出生直後にビタミンKを1回投与しても、生後1週および生後1カ月におけるPIVKA IIの出現率は有意に低下しなかった。

## 6. 正常新生児・正常乳児におけるPIVKA IIおよびPIVKA IX

国立大阪病院小児科

吉岡慶一郎, 阪井 利幸

奈良医科大学小児科

三村 良明, 松山 郁子

## 研究目的

ビタミンK欠乏状態では肝リポソーム上で翻訳合成されるプロトロンビン、VII, IX, X因子蛋白のグルタミン酸残基のカルボキシ化がおこなわれず、凝固活性のない凝固因子前駆体(PIVKA)の末血中に放出される。したがってこの状態では各因子の凝固活性は抗原蛋白量に比して低下著しく、また抗血清を用いた二次元交叉免疫電気泳動像(CIEP)では正常のarcより陽極側に移動する峰として出現する。

本研究の目的は新生児出血症あるいは乳児ビタミンK欠乏性出血症の病態生理解明の手がかりとして、正常新生児および乳児の潜在性ビタミンK欠乏状態を知るため、これらの対象についてプロトロンビン凝固活性(II:C), IX因子活性(IIIX:C)およびプロトロン抗原(II:AGN), IX因子抗原(IX:AGN)量を測定し、さらにCIEPによりPIVKA II, PIVKA IXの出現頻度について検索する。

## 検索対象および方法

分娩前母体および出生後にビタミンKの投与を受けていない正常新生児、生後1~3カ月の正常乳児より採取したクエン酸加血漿について下記の検索を行なっ

た。

- 1) II : C および IX : C  
それぞれの欠乏血漿を資材として一般法にて測定
- 2) II : AGN および IX : AGN  
抗人プロトンピン家兎血清, 抗人IX因子家兎血清を用いLaurell法にて測定
- 3) II : CIEP および IX : CIEP  
それぞれの抗血清を用いLaurell法に準拠し, Ca<sup>++</sup>存在下に行なった。

### 成績および考察

1) 新生児における PIVKA—II および PIVKA—IX CA<sup>++</sup>存在下の II : CIEP 像で, 成人血漿は一峰性の arc を示すが, ビタミンK 欠乏状態では正常の arc より, さらに陽極側にもう一つの arc をみる二峰型を示す。この陽極側の異常の arc は PIVKA—II の量を示している。正常血漿の一峰型を O 型とし, 二峰型を異常 arc の高さにより I—IV 型迄に分類した。I より IV 型にゆくにしたがって PIVKA の量は多いと考えられる。この分類により被検新生児血漿全例についての二峰型出現頻度を表2に示した。大部分は O 型であるが136例中43例は I—IV 型までの二峰型を示した。また各群とも II—AGN 量はほぼ等しいが, II : C は I より IV 型にゆくにしたがってより低値を示し, II : C/II : AGN 値も低値となる。日令別にみると二峰型を示すものは生後1—5日の間にみられ, 生後2日に最も出現頻度が高く PIVKA 量も多い。

PIVKA 量も多い。

IX : CIEP は表2の如く O—II 型の3型に分類した。被検新生児血漿全例についての二峰型出現頻度をみると124例中16例であった。II 因子と同じく異常峰の高いものほど, IX : C および IX : C/IX : AGN 値は低値を示した。日令別にみると二峰型を示すものは生後1—4日の間にみられ, 生後2日に最も出現頻度が高く, PIVKA—IX の最も多かった。

これらの成績は正常新生児でも生後1—5日の間にはビタミンK 欠乏状態にあるものがあり, 生後2日に最も欠乏著しいことを示唆している。

### 2) 乳児における PIVKA—II

正常乳児生後1カ月92例, 生後3カ月57例について II—CIEP を検索した。母乳栄養では1カ月児40例中5例に二峰型を認めた。3カ月児26例は全例一峰型であった。人工混合栄養では1カ月児32例全例二峰型を示すものはなく, 3カ月児31例中1例のみ二峰型

を示した。二峰型を示した例に, 特に II : C, II : C/II : AGN 値の明らかな低下は認められなかった。

以上の成績より生後1カ月の母乳栄養児では, 出血症状を呈さなくともビタミンK 欠乏状態にあるものがあることを示唆していると考えられる。

7. ヘパプラスチン・テスト値よりみた母児相関  
秋田大学医学部産婦人科学教室  
真木 正博, 大友 公一






ビタミンK 欠乏状態の母児相関を調査するに当り, 今回は主としてヘパプラスチン・テスト(Hpt)を用いて, 分娩時母体 Hpt 値と臍帯血 Hpt 値, 退院時母体 Hpt 値と出生5日目(退院時)児 Hpt 値の相関について検討した。




いわゆる正常妊娠・分娩・新生児においては, 各々の症例に数値のバラつきはあるものの, 分娩時母体 Hpt 値と臍帯血 Hpt 値は正の相関をもつこと, 出生後の母児相関は児の人工ミルク摂取により強く影響を受けること, また, 男女差は出生時より存在して出生1週間目までは, 存続している可能性のあることが判明した。

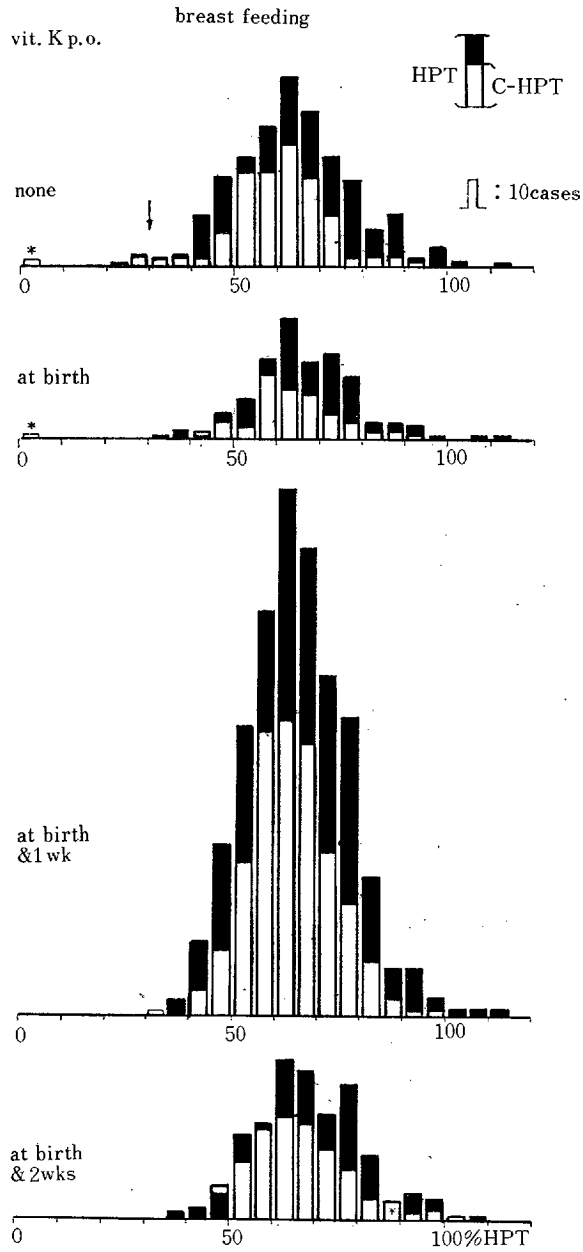
表1 ビタミンK<sub>2</sub>シロップ内服によるビタミンK欠乏性出血症の予防効果

VK <sub>2</sub> シロップ 投与法	生後週数			母乳栄養				混合・人工栄養				
	0	1	2	3	症例数	M±SD %	40%未満	20%未満	症例数	M±SD	40%未満	20%未満
1回投与	1.	4 mg (-)	(-)	(-)	371	63.0 ± 11.9	1 (0.3)	0	265	64.1 ± 11.5	0	0
	2.	6 mg (-)	(-)	(-)	105	67.2 ± 11.8	3 (2.9)	0	104	70.1 ± 12.7	1 (1.0)	0
2回投与	1.	2 mg 2 mg (-)	(-)	(-)	136	70.4 ± 13.2	0	0	48	69.4 ± 15.7	0	0
	2.	3 mg 6 mg (-)	(-)	(-)	139	67.8 ± 11.0	0	0	136	69.6 ± 13.2	0	0
3.	3 mg (-)	6 mg (-)	(-)	(-)	64	72.2 ± 12.8	0	0	119	74.7 ± 13.5	0	0
	4 mg (-)	4 mg (-)	(-)	(-)	31	64.6 ± 12.2	1 (3.2)	0	99	66.1 ± 11.6	1 (1.0)	0
4回投与	4 mg (-)	(-)	4 mg	1 mg	52	63.5 ± 8.0	0	0	90	64.0 ± 8.3	0	0
	2 mg 2 mg 1 mg 1 mg	(-)	(-)	(-)	126	68.1 ± 11.1	1 (0.8)	0	23	66.7 ± 8.9	0	0
小計				1,024	68.0 ± 12.3	4 (0.4)	0(0.0)	884	66.9 ± 11.4	2 (0.4)	0	
投与なし				1,517	65.5 ± 13.1	36 (2.4)	5(0.3)	976	67.0 ± 11.5	14 (1.4)	0	

表2

type	II : CIEP	samples	II : C	II : AGN	II : C II : AGN
0		93	48.7 ± 12.5	45.1 ± 11.1	1.07 ± 0.11
I		20	42.0 ± 10.5	42.8 ± 8.3	0.97 ± 0.09
II		13	33.5 ± 10.0	44.1 ± 6.5	0.78 ± 0.48
III		6	27.5 ± 6.5	39.8 ± 12.2	0.72 ± 0.11
IV		4	19.5 ± 6.2	45.7 ± 8.2	0.48 ± 0.04

type	IX: CIEP	samples	IX : C	IX: AGN	IX : C
					IX: AGN
0		124	41.3±13.5	0.1±14.5	103±0.14
I		13	29.3±14.5	43.0±17.2	0.66±0.08
II		3	24.7±11.1	44.3±18.8	0.56±0.07



vit. K p.o. at birth : 2-6mg 1wk : 4-6mg 2wks : 4-6mg

\* : HPTとC-HPTの度数が等しいことを示す。

図 1 母乳栄養群の HPT および C-HPT の度数分布



図2 PIVKA-Ⅱの出現率

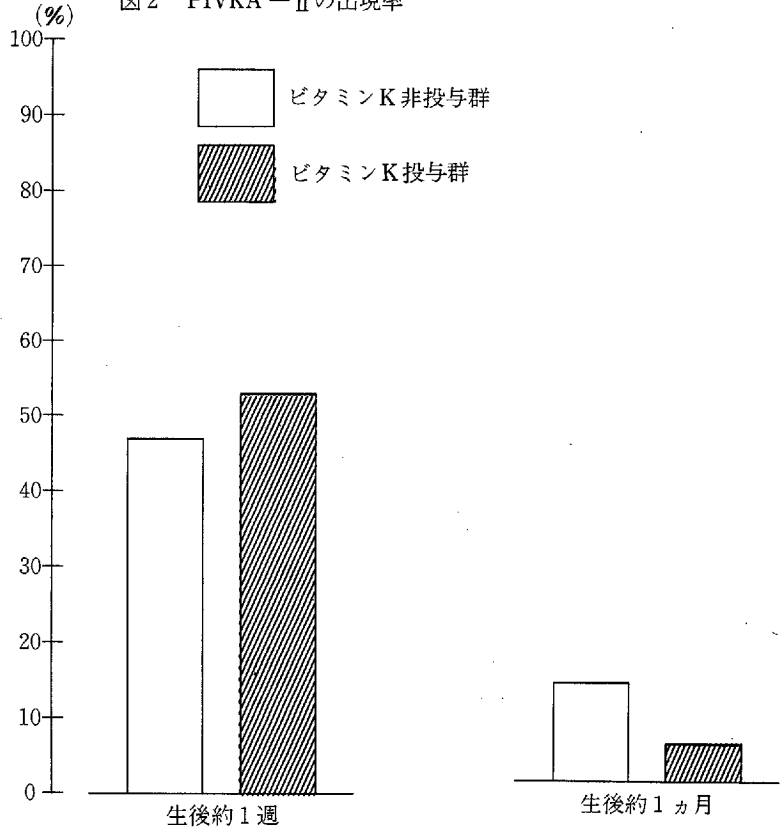
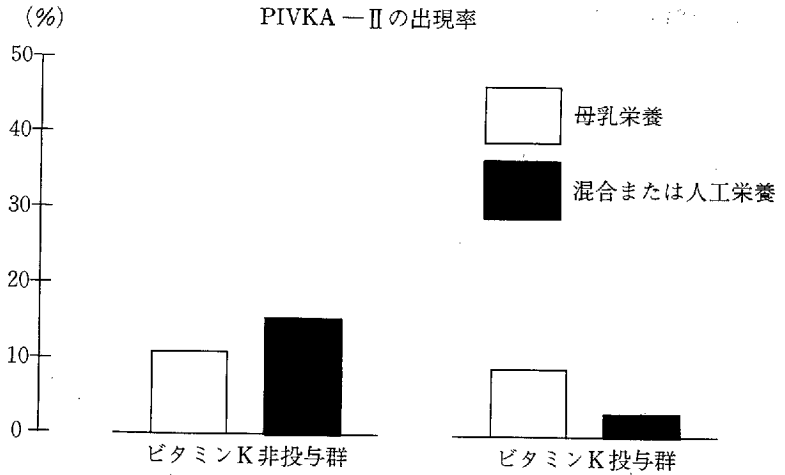
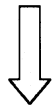


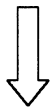
図3 生後1ヵ月乳児における栄養法別による PIVKA-Ⅱの出現率





## 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



「幼若児に見られるビタミンK欠乏性出血素因に関する研究班」では、初年度は発現頻度、臨床病態につき調査研究を行ない、昨年度は潜在性ビタミン欠乏状態のスクリーニングをとり上げ共同研究を行なってきた。今年度はビタミン K2 内服による本症の予防につき共同研究を行なった。

各個研究としては、長崎県下における乳児ビタミンK欠乏症に対するビタミンK予防投薬の効果、静岡県下における行政的予防の一試案、病因解析のためのビタミン K1 の吸収、糞便中の VK 含量の測定、PIVKA - および IX の検討、ヘパプラスチン・テスト(Hpt)値よりみた母児相関などにつき研究を行なった。