

### Ⅲ. ビタミンK欠乏性出血症の本態解明・予防に関する研究

## 総 括 報 告 書

分担研究者

埜 嘉 之

幼若乳児にみられるビタミンK欠乏性出血症については、厚生省心身障害研究「幼若乳児にみられるビタミンK欠乏性出血素因に関する研究(分担研究者・中山健太郎)」により昭和55年度より同57年に至る3年間に研究が行われた。その結果本症の大部分は、母乳栄養児に発生しており、推定で年間400例が発生していることと、全く健康と見られる1ヵ月乳児においても、ヘパラスチンテストを指標にして、潜在的ビタミンK欠乏の状態にある例が少数ながら存在することが確められた。このような潜在的ビタミンK欠乏状態に対して、ビタミンKを広く投与し、もってビタミンK欠乏性出血症の発生を予防することが考えられた。

しかしながら、実際にビタミンKをどのようにして、広く幼若乳児に投与すべきかについては十分な結果が得られなかった。又、本症の本態についても、ビタミンK依存性凝固因子に関連して解決すべき点が残された。

本研究班は、昭和58年度より、本症の本態解明と、その予防法について、中山班にひきつづき研究を開始した。

#### (1) ビタミンK依存性凝固因子

新生児期には、ビタミンK依存性凝固因子は生理的に低下していることは知られているが、高瀬らは、生存1ヵ月から12ヵ月に至る257例の乳児を対象に、第Ⅱ、第Ⅹ因子についてはその凝固活性および抗原量を、そしてprotein Cについては抗原量を検討した。その結果、これら因子はいずれも新生児に低下しており、全体として1歳迄には成人値に達した。また栄養法別では、母乳と人工又は混合栄養法との間に有意差は見出し得なかったが、1ヵ月の母乳栄養児の5例には、PIVKA-Ⅱが見出され、このものは潜在的ビタミンK欠乏の状態にあったと考えられた。

PIVKAはビタミンK欠乏を直接あらわす指標と考えられているが、山田・宮地・目黒・森は、新生児期から1歳まで159例についてヘパラスチンテストとPIVKA-Ⅱの測定を同時に行って比較した。その結果、その大部分ではヘパラスチンテストの値の下降、上昇はPIVKA-Ⅱの出現、消失とそれぞれ逆の関係にあった。しかし、ヘパラスチンテスト値が低くても、PIVKA-Ⅱの高くならない例が21例あり、この中13例は新生児であった。新生児におけるヘパラスチンテスト値の低下はビタミンK欠乏とは関係のない要因もあることを示唆した。また、ヘパラスチン値が高いのにPIVKA-Ⅱの上昇した例が9例あり、潜在的ビタミンK欠乏の状態であると考えられるが、これらは臨床的には正常な新生児のほか、MCLS、気管支炎などで下痢をともなっていたものである。ビタミンK欠乏のスクリーニングには、ヘパラスチンテストのほか、PIVKA-Ⅱの検索をおこなうことが奨められる。

埜・高橋・沢田・月本は、ヘパラスチンテストとPIVKA-Ⅱとの関係についてビタミンKの予防投与の有無との関連を含めて、1ヵ月乳児781例について検討した。ビタミンKの予防投与の方式は、出生直後2又は4mgを投与するほか、その後の投与方式については、いくつかの群に分かれるが、

ビタミンKの投与がなされなかった群を含め、今回は1ヵ月の時点でヘパラスチンテストが20%以下の危険値を示すものはなかった。一方、PIVKA-IIの出現率は各群で1.3~4.2%であり、ビタミンK投与の有無による有意差はみられなかった。つぎに、ヘパラスチンテストの値とPIVKA-IIとの関係については、前記山田等の成績と同様ヘパラスチンテスト40%以上でもPIVKAの陽性率が2.8%あり、5例(0.6%)がヘパラスチンテスト値が低くてもPIVKAは陰性にとどまった。

長尾・飯塚は、ビタミン欠乏11例について、第II因子凝固活性、総第II因子抗原量、正常第II因子抗原量およびPIVKA-IIをビタミンK投与との関連において検討した。乳児ビタミンK欠乏症では、総第II因子抗原量は健康児との間に差はみられなかったが、PIVKA-IIが、その94.5%を占めており、活性値は3.8%にすぎなかった。ただし、年長児における二次性ビタミンK欠乏症では総第II因子抗原量とPIVKA-IIの量は乳児の場合の約2倍の高値を示しており、年齢差がよく印象づけられた。ビタミンK静注後の動態では、総抗原量、活性量は上昇するが、PIVKA-IIの減少は遅く、静注後68-84時間になって漸く消失した。PIVKA-IIの半減期は、約20時間で、正常の第II因子よりあきらかに長かった。

## (2) 母子相関

真木・大友・佐々木は秋田大学ほか、3施設との協同で、分娩時の母体と新生児臍帯血におけるヘパラスチンテスト値の相関を222例について検討した。その結果母体のヘパラスチンテスト値の高い群では臍帯血のヘパラスチンテスト値も高く、その逆の場合も同じ関係を示した。一方退院時については、全体として母体のヘパラスチンテスト値と新生児のそれとの間に関係はみとめられなかった。ただし、新生児について、人工ミルクの摂取量が1日100ml以下に過ぎないものは300ml以上飲む例に比較してヘパラスチンテスト値は低いようであった。

## (3) 供給

ビタミンKの供給については、薬剤として与える場合以外は、胎盤を通して胎内におけるもの、出生後は母乳又は人工乳による供給、それに腸内菌叢によるビタミンKの合成の問題などがある。

胎盤をビタミンKが通過するかどうかについては問題があるが、駒沢は、予想される出産の約2時間前の母体10例にビタミンK<sub>1</sub>10mgを静注し、出産直後の母体血および臍帯血のK<sub>1</sub>濃度を測定した。その結果臍帯血中のビタミンK<sub>1</sub>の濃度は母体の約10分の1ではあるが、胎盤移行のあることが証明された。同じく鈴木も帝切予定の産婦にビタミンK<sub>2</sub>60mgを静注又は点滴で与え、新生児臍帯静脈血中に94ng/mlおよび5.3ng/mlのビタミンK<sub>2</sub>を認めた。

母乳中のビタミンK含量について山本、米久保は、全国から347件の試料をあつめて、地域別、季節別に分析を行った。その結果、ビタミンK<sub>1</sub>とK<sub>2</sub>の総量およびK<sub>1</sub>について東日本では4.57±0.600μg/lおよび3.82±0.597μg/lであり、西日本の3.89±0.267および3.16±0.247で、東日本の方が高かった。一方、K<sub>2</sub>については差はなかった。泌乳期別にみると、夏期ではK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>とも初乳に高く、泌乳期が進むにつれて減少する傾向があり、冬期では、初乳が得られず、この時期は不明であったが、以後大きな変動はなかった。

なお、母乳中のビタミンKの大部分はK<sub>1</sub>であってK<sub>2</sub>はK<sub>1</sub>の約5分の1に過ぎなかった。

母乳中のビタミンKの含量は、地域や季節によって変動することは、母親の摂取する食品に影響されることが考えられる。埴・沢田・高橋・月本は21例の母親について、緑色野菜、納豆の摂取量と、その母乳中のビタミンK<sub>1</sub>との関係を検討した。その結果、緑色野菜を週に1回又はそれ以下しか摂取せず、また納豆を全く摂取しない母親の乳にはビタミンK<sub>1</sub>の含量は1.9±1.3μg/lであり、他の群に比してかなり低い値となった。なお、母乳中のビタミンK<sub>1</sub>の含量と児のヘパラスチンテスト値との間には特に相関はなかった。

白幡・中村・小松・萱島は、新生児、幼若乳児の血清および糞便中のビタミンKを測定し、成人と比

較した。臍帯血では $K_1$ は $0.8 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ で成人の約4分の1であった。また $K_2$ については、臍帯血では、ほとんどが $0.08 \text{ ng/ml}$ と極めて低値にあった。糞便中のビタミンK含量は、新生児期および幼若乳と中成人に比して低く、 $K_1$ は約4分の1、 $K_2$ は10分の1に過ぎなかった。

#### (4) 肝障害

ビタミンKの欠乏は、肝におけるビタミンK依存性凝固因子の生成を障害するが、ビタミンK欠乏性出血の本態に、肝障害の関与の可能性も考えられる。白木・山田・谷本は乳児検診に来院した生後3週の乳児747例について、ヘパラスチンテストの値が50%以下であったものが33例あり、これらについて1ヵ月以上経過を追ったところ34例にGOT60~177、GPT60~175と肝機能異常を認めた。また一方頭蓋内出血をともなったビタミンK欠乏性出血症は5例で、この中胆道系の異常をともなったものは2例であり、他の3例は発症より2~3週追跡したところ、GPT100U/l以下の軽度の上昇をみた。しかし、2例に肝生検を行ったところ2例とも軽度の巨細胞性肝炎の所見を得た。

以上のことから、乳児のビタミンK欠乏性出血症には肝障害の関与が疑われる。今後本症において、十分かつ長期の肝機能検査の必要性が問題となるものと考えられる。

#### (5) 地域における予防対策

ビタミンK欠乏性出血症は、その本態については、まだ解明されていたところが少ないが、ビタミンKを投与することによって、その凝固能の改善されることは期待される。

池田は、静岡県において、関係諸機関と協力しつつビタミンKの予防投与を試験的にすすめて来たが、その結果、ビタミンK欠乏性出血症は、昭和54年に16例であったものが、昭和56年には9例と減少した。そこで、昭和56年8月F県Fに対策委員会を設置し、本症の予防対策として、ヘパラスチンテストを行い、その異常者にビタミンKを投与する事を基本として、更にビタミンKの予防投与の普及につとめて来た。

その結果、本症は、昭和57年には3例、同58年には疑わしいもの1例の発症をみるにとどまった。

また、静岡赤十字病院産科で出生した全新生児に出生時から21日までビタミン $K_1$ 1mgを4回にわたって投与した。その結果1ヵ月時のヘパラスチンテスト値は、母乳栄養群、混合栄養群とも、ビタミンを投与しなかった以前のものよりも高値を示し、特に20%以下の危険値は見られなくなった。

寺尾は、静岡県における予防対策に池田らに協力しているが、浜松市での実施状況について、ヘパラスチンテストの実施率が、病院では100%、診療所で73.4%、助産所で27%であり、全分娩数に対して94%が、ヘパラスチンテストを受けているか、あるいはビタミンKの投与をされているとの結果となった。

予防的および治療的ビタミンKを投与された例について、ヘパラスチンテストを行って行くと、ビタミンKを一回だけ投与しただけでは、追跡中に低下する例があることが判明した。

辻・吉永・松坂は長崎県においてビタミンKの予防投与を行っているが、同地域では、昭和56年より出生時および産科退院時にビタミン $K_2$ 2mgおよび4mgを経口投与することが、推奨され同年9月には90%の児が予防投与されるようになった。

その結果発症例は、かつての3,500に1例から9,500に1例と減少した。ただし、昭和58年には、頭蓋内出血をおこした2例のうち1例はビタミンKの投与がなされていた。

#### (6) ビタミンK欠乏性出血症例の集計(表1)

昭和58年度に研究班の関係施設で経験したビタミンK欠乏性出血症は7症例であった。これらは生後1~2ヵ月の母乳栄養児であった。発症前のビタミンK投与は1例のみ行なわれていた。2例は肝バイオプシーにより巨細胞性肝炎であった。死亡は1例のみであったが、生存例で2例が後遺症を残した。

## (7) まとめ

幼若乳児に発生するビタミンK欠乏性出血症の本態の一部は、①母体から胎盤を通しての供給の少いこと、②母乳による供給の少いこと、③腸内での合成の少いこと、であり、これにビタミンKとは関係なく発達性ビタミンK依存性凝固因子の合成の未熟が加わって、幼若乳児の一部が潜在性のビタミンK依存性凝固因子低下状態にあることにある。そして、このような状態に何らかの要因が加わって顕性の出血になるものと推定される。この要因のひとつとして肝機能障害の関与が考えられる。

潜在性ビタミンK欠乏状態の把握は、ヘパラスチンテストによるだけでなく、PIVKA-IIの測定により行うことが、更に確実である。

地域における予防対策としては、静岡県と長崎県で行なわれているが、昭和58年には、ビタミンKが予防的に投与されているにも、かかわらず、ビタミンK欠乏性出血に陥った例があった。

予防投与は、本来はヘパラスチンテスト値の測定でスクリーニングし、低値のものに行うべきであるが、このテストは何時でも、どこでも手軽に行えるものでもなく、また測定時には低くなくても、その後低下してしまう例もある。

ビタミンKの予防投与については、どの時期に、どれ位の量を与えたらよいか、本研究班では、まだ確一的な結論は出していない。その本態の解明とともに、今後の研究にまつところが大きい。

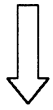
(表1) ビタミンK欠乏性出血症 昭和58年度

項目	1	2	3	4	5	6	7
班 員	駒 沢	駒 沢	駒 沢	辻	白 木	白 木	白 木
施 設 名	国立岡山	国立岡山	国立岡山	佐世保市立	鳥取大	鳥取大	鳥取大
発病時日令	30日	34日	34日	70日	39日	37日	32日
性	男	男	男	女	男	女	男
栄養 法	母 乳	母 乳	母 乳	母 乳	母 乳	母 乳	ほとんど母乳
発病前ビタミンK投与	なし	なし	なし	あり(1)	なし	なし	なし
主 症 状	頭蓋内出血	頭蓋内出血	頭蓋内出血	頭蓋内出血	頭蓋内出血	頭蓋内出血	吐血, 下血
基 礎 疾 患	なし(2)	なし(2)	なし(2)	前日発熱	巨細胞性肝炎(3)	巨細胞性肝炎(3)	なし(2)
凝 固 因 子	II, IX低下	II, IX低下	II, IX低下	PT, PTT延長			
ヘパブラスチンテスト				5%以下	5%以下	10%以下	5%以下
PIVKA-II	(+)	(+)	(+)		8~16Mg/ml	8~16Mg/ml	4Mg/ml
GOT (最高値)	28 (5病日)	82 (4病日)	29 (3病日)	258 (1病日)	58 (18病日)	28 (7病日)	85 (16病日)
GPT (最高値)	14 (3病日)	126 (4病日)	17 (14病日)	153 (1病日)	58 (18病日)	17 (7病日)	71 (16病日)
そ の 他				総比 12.6 直比 0.4	総比 4.8 直比 3.1	総比 6.4 直比 4.4	総比 3.9 直比 1.7
転 帰	生	生	生	死(7病日)	生	生	生
後 遺 症	なし	水頭症	麻痺	-	なし	なし	
			発達遅延				
(1) 日令2に2mg, 日令5に5mg, のK2を経口投与, (2) 発病前異常のなかったもの (3) Biopsyによる							



## 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



幼若乳児にみられるビタミンK欠乏性出血症については、厚生省心身障害研究「幼若乳児にみられるビタミンK欠乏性出血素因に関する研究(分担研究者・中山健太郎)」により昭和55年度より同57年に至る3年間に研究が行われた。その結果本症の大部分は、母乳栄養児に発生しており、推定で年間400例が発生していることと、全く健康と見られる1ヵ月乳児においても、ヘパラスチンテストを指標にして、潜在的ビタミンK欠乏の状態にある例が少数ながら存在することが確められた。このような潜在的ビタミンK欠乏状態に対して、ビタミンKを広く投与し、もってビタミンK欠乏性出血症の発生を予防することが考えられた。

しかしながら、実際にビタミンKをどのようにして、広く幼若乳児に投与すべきかについては十分な結果が得られなかりた。又、本症の本態についても、ビタミンK依存性凝固因子に関連して解決すべき点が残された。

本研究班は、昭和58年度より、本症の本態解明と、その予防法について、中山班にひきつづき研究を開始した。