

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 塙 嘉 之

本症は、一見健康な幼若乳児に突然、頭蓋内その他に重篤な出血がみられる疾患であり、その本態解明と対策の確立がいそがれている。

本年度は、凝固因子に関しては健康乳児における第Ⅶ、Ⅹ因子の推移を明らかにしたこと(三上ら)、PIVKA-Ⅱとヘパラスチンテストの推移を観察し、ビタミンK(以下VK)欠乏状態の診断を、より明らかにしたこと(山田ら;塙ら)があげられる。

VKの動態については、VK₂の同族体を生体試料(糞便、血液)について分析出来るようになったこと(白幡ら)。各種投与方法別に血中濃度を追跡し、経口投与ではかなりばらつきの目立つこと(駒沢)。母親にVK₂を服用させると、母乳中にかなり分泌され、かつその持続の長いこと(塙・梅沢ら)が明らかとなった。また牛乳中のVK₁、K₂を測定し、人乳と比較した(山本・米久保)。

本症と肝障害との関係も注目されるが、胆汁の流出障害によるVKの吸収障害が示唆された(白木ら)。

新生児メレナを広く調査し、その実態が把握され、VKの投与の普及とともに従来より減少しつつあることがうかがわれた(真木・池田・松山ら)。ただし、VKを経口投与する方法についての問題点も提起された(村田ら)。

地域での予防投与については、昨年に引き続き長崎(辻・寺家ら)、静岡(池田・寺尾ら)で順調に実施されていることが報告された。本年度は東京都立の施設での成績(村田・多田ら)が得られ、また神奈川県における状況が報告された(長尾)。

以上をふまえて、本研究班としての本症の予防対策についての考え方を示した。

(1) ビタミンK依存性凝固因子

乳児期からの成長の過程におけるVK依存性凝固因子について、高瀬は、昨年Ⅱ、ⅩおよびプロテインCについて、その推移を明らかにした。今年度は、途中で研究協力者が高瀬から三上に交代したが、同施設で、引き続き研究を行ない、Ⅶ、Ⅹ因子について、成長にともなう推移を観察した。

その結果、Ⅶ、Ⅹ因子活性の平均は、1カ月、3カ月で、前者は66.1%、60.0%、後者は79.0%、80.0%となり6カ月以降は、Ⅶ因子は80%以上、Ⅹ因子は成人レベルとなった。このような活性値の推移は、夫々の因子抗原量とも、ほとんどよく平行していた。

これらの成績を昨年度のⅡ、ⅩおよびプロテインCとあわせて検討した。それによると、1カ月児では、すべてのVK依存性凝固因子と、プロテインCが低下していた。そして、この低下の原因は、それら因子の産生能が影響しているのではないかと考えられた。

塙・高橋らは、昨年に引き続きヘパラスチンテストとPIVKA-Ⅱとの関係を、症例数を増して検討を続けた。症例は、1,061例に達したが、これらの全例について、PIVKA-Ⅱ $1\mu g/ml$ 以上の陽性を示したものは29例(2.7%)で、一方、ヘパラスチンテストが40%未満であったものは8例(0.8%)であった。これらを、PIVKA-Ⅱを $1\mu g/ml$ 、ヘパラスチンテストを40%で、夫々区切り、全体として4区割として検討した。それによると、全体の中1,026例(96.6%)は、2方法とも異常なく、VK欠乏はないものと考えられたが、片方のみが陽性であったもの33例(3.1%)が存在した。PIVKA-Ⅱだけ陽性、あるいはヘパラスチンテストのみ低下ということが、VK欠乏とどのように関係している

かは今後の検討を待たなければならないが、实际的にVK投与の観点からすると、いずれの場合もVKを投与すべきと考えられ、VK欠乏の状態を把握するためには両測定法を併用する方が望ましいと考えられた。

新生児期におけるVK投与の有無による生後1カ月の凝固能の検査をヘパラスチン値を指標にして山田・宮地等が報告している。それによると、出生直後からVK₂の投与を1回も受けなかった群と、出生直後だけK₂ 2mgを受けた群、および、出生直後と1週間後の2回2mgを受けた群でのヘパラスチンテスト値の平均は夫々60.0, 67.4, および、75.3%であって、VK₂の投与の増えるほど高値を示した。

埜・沢田らも、出生後より種々のスケジュールでVKを投与した母乳栄養児の1カ月におけるヘパラスチン値を比較検討し、出生時と1週間後の2回投与した群のヘパラスチン値は、VKを1回も投与されていない児に比して高いことを認めている。

このように、新生児期におけるVK投与の有無が、1カ月後に影響があることになり、VKの体内での働きを考える上で興味がある。

(2) VKの体内における動態

白幡らは、高速液体クロマトグラフィーにより、従来から、生体試料についてVKの測定を行っている。今回は、生体試料について、VK₁ およびVK₂の同族体を別個に測定することに成功した。成人糞便中にはK₁の他、menaquinone-4(MK-4)からmenaquinone-10(MK-10)までを認めしたが、その含量には個人差が大きく、MK-4, -5, -9のみられないものがあつた。一方胎便では、成人に比較して、ごく僅かで1/100以下のK₁と、MK-7が検出された。血清については、成人でVK₁とMK-7が検出されたが、その個人差は大きく、測定下限から920pg/mlの範囲であつた。臍帯血では、5検体中2検体のみでMK-7が検出された。臍帯血中での低値は、胎盤を経由する供給は少ないことを示唆している。

駒沢は、未熟児、新生児、乳児に対して種々の量のVK₁を経口または筋注で投与し、それらの血清中濃度を液体クロマトグラフィーで測定し、またVK₁投与前後におけるヘパラスチンテスト値を比較した。経口投与では、体重当たり同じ量では、乳児、新生児、未熟児の順で血中濃度は低くなった。しかし、その上昇率には個体差が大きく、投与後3時間で、100ng/mlに達しなかったものが63例中20例にみられた。新生児群で筋注を行なったものでは、その量が1mgと少なかったが、2mg経口群よりも高い血中濃度を示した。

ただし、ヘパラスチンの変動からみると、投与前の血清濃度の低いものに、大きな上昇のみられる傾向が得られた。VK₁投与前のヘパラスチン値が40%未満の例における血清VK₁濃度とヘパラスチン値の上昇程度との間には有意の相関はなかつた。これらの事から、健康な乳児や新生児では、本法で測定出来る限界以下の血清レベルで凝固能を改善できるものと考えられた。

次に、埜・梅沢は、分娩後の母体にVK₂を経口的に与えて、その母乳中にどう分泌されるかを検討した。K₂はシロップ剤として1日10mgを連日与え、乳の分泌が始まるまで続けた。採乳は、VK投与中止後も連日1日1回続けた。母乳中のK₂濃度は、最高89.14μg/mlであつたが、ビタミンK₂の総投与量とは必ずしも関係なく、乳汁中の脂肪量に影響されるようであつた。また、VK₂の投与をやめて終了日で10μg/mlと急速に低下するものが多かつたが、20mgの投与で6日後にも、なお22.56μg/lを保った例もあつた。VKの補給を、母乳を介して行なうことも可能であるが、その投与量などは今後の検討に待ちたい。

山本・米久保は、牛乳中のVKを測定した。夏季に、北海道、東京、大阪から集めた牛乳について、K₁は平均3.82, 2.10, および、2.59μg/lでありK₂は5.91, 4.15 および、4.66μg/lとなつた。これで見ると、北海道の牛乳が高く、また牛乳ではK₁よりもK₂が高く、これは人の場合と逆であつた。北海道の牛乳でVKの含量が他地域のものより高い理由は、飼料の差によることも考えられる。

(3) 肝障害

乳児V_K欠乏性出血症の中、明らかな肝胆道系の障害や消化管における吸収障害のないものを一次性、あるいは特発性とし、その本態の解明が、本研究班のひとつの主眼である。

従来から、このような一次性(または特発性)とされているものも、詳細に観察すると、GOT, GPTが僅かながら上昇する例が、時にみられていた。昨年白木は、本症を追跡し、2~3週間後にGPTの上昇と、肝生検を行なったものに巨細胞性肝炎の存在を認めた。今回は、ヘパラスチン値の低い乳児を追跡し、V_K₂の投与でも改善されないものに肝機能障害を伴っていることを認めた。また同時にヘパラスチン値の低いものはセルロプラスミン値が高く、これもV_K₂投与で上昇を示さなかった。セルロプラスミン値の上昇は胆汁流出障害を示唆しているとともに、同時に測定したATⅢが正常であったことと合わせ、本症は肝における蛋白合成障害ではなく、胆汁流出障害によるV_Kの吸収障害が示唆された。

従来からの乳児特発性(一次性)V_K欠乏性出血症が、すべて潜伏している肝障害に起因し、V_Kの吸収障害によるものかどうか、今後更に検討を続ける必要がある。

(4) 新生児出血症

新生児出血性疾患のうち真性メレナは、出生後における一過性のV_K依存凝固因子の減少によって起こるものとされる。真木らは、北海道から九州に至る7つの施設の協力を得て、新生児メレナの発生頻度を後方視的に調査した。その頻度は62,055例中144例(0.23%)で、新生児約500例に1例の割合であった。ただし、この場合の新生児メレナとされるものは臨床的診断であって、V_K欠乏と考えられるものはその1/4程度と考えられた。一方、松山が東京都内5施設で行なった調査では、昭和55~59年の20,141例出生中27例(0.134%)で746例であった。新生児メレナによる死亡例は、真木、松山の調査で1例もなかった。しかし、松山の調査で、7例は重症で、V_Kの補給とともに輸血を必要とした。これら新生児メレナは、真木の調査では日齢1日で3.38%、同2日26.1%が発生し、松山の調査では日齢1日で、5.19%の発症となっており、いずれも従来の成書記載通り日齢1~2日に集中していた。だが、その発生率は従来考えられていたものよりかなり低率で、特に昭和59年の倉敷病院の報告ではV_Kの予防投与が行なわれて、944例中メレナの発生は1例もみられなかったという。

更に、長崎県では出生児よりのV_Kの予防投与が普及しているが、辻・吉永らの調査によると、昭和59年に県内に出生し、未熟児や仮死をのぞく19,539人がV_Kの経口予防投与をうけ、その中メレナを発症したものが7人(0.036%)で、これはV_K予防投与が日常化していなかった昭和53・54年の調査時の0.59%に比べて有意の減少を示した。

以上、V_Kの出生児の経口投与は、新生児メレナの予防に有効であるといえる。

ただし、村田・多田らの東京都における検討では、出生後まもなくからV_Kの投与を行なうことにしたにもかかわらず1,075例中1例(0.09%)にメレナの疑が発生し、この母集団以外にも2例を認めた。新生児メレナ予防のためにV_Kを経口投与する場合は、哺乳の確立のおくれや初期の嘔吐などのため投与がおくれることと、メレナの発生が、早期であることもあり、一方新生児メレナは必ずしも重症疾患ではなく出生当日のV_Kの補給には、今後更に検討する必要がある。

尚、V_K補給をケイツーシロップ(K₂シロップ)を使用する場合は、その高滲透圧の新生児の消化管粘膜に対する障害が懸念される。真木・池田は新生児の胃内容の滲透圧を測定し、水、糖液および乳の添加による変動を検討したが、成熟新生児が1回哺乳15~20mlに達していれば、哺乳後にK₂シロップ1mlを与えても滲透圧による障害はまず考えなくてもよいとしている。

(5) 地域における予防

長崎県では、昭和56年より出生児および産科退院時にV_Kを経口投与することが普及しており、昭和59年には全出産の97.7%が投与を受けている。辻・吉永らの報告によると、これにより乳児V_K欠乏性出血の発生は減少し、昭和59年における発症は0となった。そして、これにより過去の発生率3.500対

1に比し、VK投与児からは51,400対1と激減した結果となった。尚、辻・吉永らは、VK投与の効果は尿中G1aを指標として観察しているが、これによると新生児期にVKを投与することにより、1カ月でも尿中G1aは非投与群よりも高く、その効果は持続していると考えられた。そして、1カ月に第3回目の投与を行なうと、体内の γ -carboxylationに対する効果は3カ月まで維持できると考えられた。

静岡県では、昭和56年8月より、県としての対策が進められ、原則として、ヘパラスチンテストを施行し、その低値者にVKを投与する方法を行なっている。昭和59年度においては、出生時にヘパラスチンテストが低値でなく、従ってVKを投与しなかったものから、1カ月で約1%の割合で同測定値の低い例のあることが明らかとなった。また、出生直後1回のみ投与では、1カ月に、なお2.8%の割合で、低値がみられた(寺尾)。

静岡県のこのような対策により、池田の報告によると、乳児VK欠乏性出血症は、昭和54年に16例、同55年に5例であったものが、昭和58年に1例、同59年には2例と著明に減少させることが出来た。

ただ、寺尾によると、ヘパラスチン値の低下は、生後1回だけの投与では不足であることと、症例によっては、VKの投与によっても容易に反応しないものがあること、従って異常低値者を発見するためには、ヘパラスチン測定を行なうことが望ましいとしている。

東京都では、村田・多田らによる都立産院・都立病院の予防投与研究が昭和59年9月より行なわれた。VKは出生後間もなく、退院の頃、および、1カ月に健診時の3回とし、VK₂シロップを経口的に投与した。そして、3回投与を受けた1,075例では、3カ月迄の観察で乳児VK欠乏性出血症はみられず、また投与に伴う副作用はなかった。

神奈川県におけるVK予防投与の実態について、長尾は、同県保健協会の協力を得て行なった。それによると、県内における予防投与の普及率は29%(回答293施設中85施設)と推定されるが、成熟新生児のほぼ全児を対象にしているのは、26施設であった。また、同県における乳児VK欠乏性出血症の発生数は、従来厚生省研究の行なった発生頻度と一致していたが、昭和58年の発生数は4例(出生約2人対1)と減少した。これは予防的VK投与が普及してきたためと考えられた。

(6) VK欠乏性出血症例の集計

昭和58年度に研究班の関係施設で診断された症例は7例であったが、昭和59年度は、4例が把握されたのみで、前年に比して半減した(表1)。これらはいずれも母乳栄養で、かつ出生以来1回もVKの投与を受けていない例である。

これら顕性の出血症を呈したものの以外に、1カ月児を対象にしたヘパラスチンテストによるスクリーニングでニアミス例が、白幡(1例)、池田(7例)により報告された。これらは、Hpt値14%以下で、その中6例は10以下であった。1例が口腔粘膜下に出血斑を認めたほか無症状で、VKの補給で、いずれも凝固機能は改善している。ニアミス例の中1例は健診前にVKの補給を受けていたが、他はいずれもVKの投与はなかった。栄養法は、母乳6例、混合2例であった。また、1例は、顕性の肝障害があり、新生児肝炎と診断された。

(表1) 乳児ビタミンK欠乏性出血症

昭和59年度

項目 \ No.	1	2	3	4
班 員	三 上	白 幡	池 田	池 田
施 設 名	県立奈良		富士市立中央	志田総合
発病時日令	2 7	6 0	4 6	2 6
性	男	女	女	男
栄 養 法	母 乳	母乳(数日人工)	母 乳	母 乳
発病前VK投与	な し	な し	な し	な し
主症状(診断)	硬膜下出血	頭蓋内, 粘膜下	頭蓋内出血	吐血, 下血
基礎疾患	な し		な し	な し
凝固因子	PT, PTT延長		PT, PTT延長	
ヘパラスチンテスト		10%以下	0%	
PIVKA-II				
GOT(最高値)	76(20病日)	64(1病日)	61(2病日)	
GOT(最高値)	41(7病日)	29(1病日)	37(3病日)	
そ の 他	総ビ 8.4 直接 2.6	遷延性新生児 黄 疸	総ビ 9.6	
転 帰	生	生	生	生
後 遺 症	な し	な し	発達遅滞	な し

(7) 予防対策

本症の原因はまだ充分解明されたとは言えないが、発症のメカニズムはVK依存性の凝固因子の欠乏であり、従ってVKの投与はその発症の予防に有効であると期待される。

本症の予防対策については、厚生省研究班(中山班)が暫定案として、その基本方針を示唆した。本研究班は、それを更に实际的に敷衍し、なお暫定案ではあるが、次のように考える。

(1) 成熟新生児には、①出生後哺乳が確立し、数回の授乳が行なわれた時(K₂シロップを使用する場合)。②約1週間後、および③1カ月後に夫々、VK 2mgを投与する。

(2) 投与するVK剤として、経口用K₂シロップ剤を使用する場合は、本剤の滲透圧が生理的な値の約10倍であることを考慮し、第1回目の投与は、新生児の哺乳が確立して、数回目の授乳後に、これを滅菌水で10倍に希釈して与えるなどの方法をとるのが安全である。また、この際10mlを1回に飲めない場合は、数回に分けて与えてよい。1週間後、1カ月後はシロップをそのまま1ml(2mg)を哺乳の前後に与えればよい。

使用するVK製剤は前記以外でもよい。その選択は、施設の実情によってきめられる。

(3) 本症の発生は、必ずしも母乳栄養児のみに限らないことを考慮し、VKの予防投与はすべての正

常新生児および乳児を、原則として対象とするが、ヘパラスチンテストなどで、VK依存性凝固因子の欠乏のおそれのある児に限って投与方法も可能である。特に1カ月児はヘパラスチン値の低下がなければ、VKの投与は省略できる。

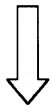
(4) 低出生体重児、あるいは他の疾患(肝胆道系疾患、長期下痢など)のある新生児、乳児については、夫々に適合した対策がたてられるべきである。

(5) VK欠乏性出血症の原因は、まだ不明の点もあり、本症は必ずしもすべてがVKの供給のみで予防出来るとは限らないことも考慮する。また本症は、稀に2~3カ月児あるいはそれ以上の乳児にも発症し得る。

(注)

(1) 上記の1回2mg計3回投与方法は多くの研究者の行なって来た成果を総括したものであって、これ以外にもいくつかの投与計画がありうる。それらとの比較は今後に残された問題である。また、医学の進歩にともないVK製剤の選択と用歩・用量は今後変更されうる。

(2) 以上の予防方法を、確立したものとするためには、更に出生当日のVKの補給法について検討することと、予防投与症例を更に増して、その成果と副作用の有無をたしかめることが必要である。更に予防対策をひろく普及させるためには、実際面の諸問題を含め、関係団体や行政との調整が必要である。



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



本症は、一見健康な幼若乳児に突然、頭蓋内その他に重篤な出血がみられる疾患であり、その本態解明と対策の確立がいそがれている。

本年度は、凝固因子に関しては健康乳児における第Ⅰ因子の推移を明らかにしたこと(三上ら)、PIVKA-Ⅱとヘパラスチンテストの推移を観察し、ビタミンK(以下VK)欠乏状態の診断を、より明らかにしたこと(山田ら;埴ら)があげられる。

VKの動態については、VK2の同族体を生体試料(糞便、血液)について分析出来るようになったこと(白幡ら)。各種投与方法別に血中濃度を追跡し、経口投与ではかなりばらつきの目立つこと(駒沢)。母親にVK2を服用させると、母乳中にかなり分泌され、かつその持続の長いこと(埴・梅沢ら)が明らかとなった。また牛乳中のVK1、K2を測定し、人乳と比較した(山本・米久保)。本症と肝障害との関係も注目されるが、胆汁の流出障害によるVKの吸収障害が示唆された(白木ら)。

新生児メレナを広く調査し、その実態が把握され、VKの投与の普及とともに従来より減少しつつあることがうかがわれた(真木・池田・松山ら)。ただし、VKを経口投与する方法についての問題点も提起された(村田ら)。

地域での予防投与については、昨年に引き続き長崎(辻・寺家ら)、静岡(池田・寺尾ら)で順調に実施されていることが報告された。本年度は東京都立の施設での成績(村田・多田ら)が得られ、また神奈川県における状況が報告された(長尾)。