

長崎県に於ける乳児ビタミンK欠乏症に対する予防効果と、尿中 γ -carboxyglutamic acid 測定による予防投薬法の検討

長崎大学小児科

辻 芳 郎, 吉 永 定 義
福 田 雅 文

国立武蔵療養所小児神経科

松 坂 哲 應

はじめに

乳児ビタミンK(以下VK)欠乏性出血症の予防方法として、長崎県に於いては、昭和56年4月より、新生児期VK経口2回投与を行ない、昨年の班研究に報告したごとく、発症の減少を認めている。今回は、ひき続き、現在の長崎県に於ける予防投薬の状況と発症の年次推移を報告すると共に、尿中 γ -carboxyglutamic acid(以下Gla)測定により予防投薬の効果を検討したので報告する。

対象及び方法

昭和59年の予防投薬状況を、離島を除く長崎県の分娩施設にアンケートを送付し、調査した。同時に、新生児メレナの発症に関しても回答を依頼し、予防投薬推奨前のデータと比較検討した。対象となった施設は、産婦人科医院・産院106、助産所2の計108カ所である。乳児VK欠乏性出血症の発症状況は、小児科併設病院のカルテより調査した。

尿中Gla測定の対象は、新生児190人、乳児799人、3才児32人、成人17人の計1,018人である。これらの対象を、図1に示すVK₂投与スケジュールに従い群に分け、比較検討した(図1)。

尿中Gla測定は、Kuwadaらの方法¹⁾に従い、高速液体クロマトグラフィーにて行ない、尿中クレアチニン比で表現した。

結 果

1. アンケートによる予防投薬状況

産婦人科医院・病院96、助産所2の計98施設(90.7%)から回答が得られた。予防投薬をルーチンに行なっている施設は、助産所1を含む93施設で、他に2施設がHigh risk infantのみに投与していた。

昭和59年1年間に保健所に登録された全出生数は19,139人おり、アンケート回答施設に於ける全出生数は20,003人で、登録児数より多かった。これは里帰り分娩などの影響が考えられるが、今回のアンケート報告が、長崎県の全出生児の状況を把握するに十分であることを示している。

20,003人の内、予防投薬をうけていない児の数は464人で、この中には、未熟児・仮死で出生し小児科へ入院したものや、死亡例も含まれている。以上から、昭和59年に予防投薬をうけた児の割合は、出生20,003人の内19,539人の97.7%となった。

2. 新生児メレナの発症

今回のアンケートに、予防投薬をうけていてメレナを発症したと記載があったものが7人おり、発症率は全投薬児19,539人中0.036%であった。一方、予防投薬がルーチンに行なわれていなかった昭和53・54年のアンケートによる発症数は計174人おり、この時対象となった出生児数計29,377人で割ると、発症率は0.59%であった。なお、新生児メレナとは、アンケートに記載のあったものであり、VK欠乏症と確認されていないものも含まれている可能性がある。この発症数の推移を、ポアソン分布の正規近似を行ない有意差検定をすると、危険率0.01以下で有意な減少と考

えられた。

3. 乳児V K欠乏性出血症発症数の年次推移

図2に、離島を除く長崎県に於ける本疾患発症数の年次推移を示した。右端にみられるごとく、昭和59年では発症がなかった。予防投薬がルーチンに行なわれるようになった昭和57年以降59年までの発症数は4例で、発症率は出生14,275対1となった。この内予防投薬をうけていたものは、昨年報告した70日令の肝機能異常を伴う1例のみであり、3年間の予防投薬が全出生児の少なくとも90%に行なわれていたとすると、投与児51,400対1となり、過去の発症率3,500対1に比べ、発症率は著明に低下した(図2)。

4. 尿中Gla測定による予防投薬の効果検討

図3は、45日令までのV K投与の尿中Glaクレアチニン比に及ぼす影響を示したものである。新生児期と1カ月児で、非投与群(○)に比べ、1回投与群(▲)、2回投与群(●)が有意に高値だった。1カ月時3回目投与群(■)は、1回・2回投与群と有意差はなかった(図3)。

1カ月以降の尿中Gla量の年令的推移を図4の左図に示した。2回投与群は1カ月時に3回目を投与した群と同程度に、非投与群より高値であったが、以後漸減し、3カ月時には、非投与群と有意差がなかった。一方、1カ月時に3回目を投与した群は、以後も2回投与群より有意に高値を示し、2カ月或いは3カ月時に3回目を投与した群(*)と有意差がなかった。右図は、尿中Gla測定と同時にしないえたc-HP Tの推移をみたものであるが、2回投与群と1カ月時3回投与群間に有意差はなかった(図4)。

考 察

新生児出血性疾患や乳児V K欠乏性出血症は、欧米では少なく、その要因の1つとして、出生時にV K₁を筋注することがルーチンに行なわれていることがあげられる。しかし、それにもかかわらず、乳児V K欠乏性出血症が発症した報告²⁾もあり、果してV Kの予防投与が1回で十分か否か不明である。長崎県では、V K₂新生児期経口2回投与により、今回報告したように、新生児メレナ・乳児V K欠乏性出血症の発症が著減し、予防効果が認められた。

予防投薬方法としては、上記の他にも、いくつかの方法があると考えられるが、我々は尿中Gla測定を用いて、より効果的な予防投薬方法を検討している。今回の結果から、7日令時での1回、或いは新生児期2回のV K₂経口投与は、1カ月まで体内の γ -carboxylationを有意に高めることができ、その効果は1カ月時での3回目投与により、3カ月まで維持できると考えられた。Glaは凝固因子などの前駆蛋白質のGlutamyl残基がV K依存性カルボキシル化をうけて形成されるアミノ酸であり、尿中Gla測定は、凝固因子のみならず、全てのV K依存性蛋白質の動態を反映している。即ち、3回投与により、体内の γ -carboxylationを3カ月までMaximumに高めることができることが、臨床的或いは凝固学的に、1回・2回投与より効果的であるとは結論できないとしても、新生児期のみのV K投与では、1カ月以降の乳児期に於いて、尚欠乏状態にあることを考慮し、今後3回投与も含めて、予防投薬法の検討を重ねる必要があるだろう。

ま と め

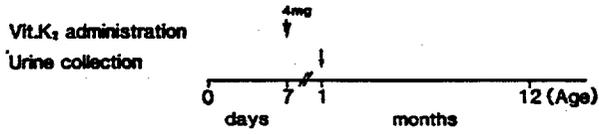
1. 長崎県に於いては、V K予防投薬が、昭和59年では、全出生児の97.7%に行なわれていた。
2. 新生児期V K経口2回投与により、新生児メレナ・乳児V K欠乏性出血症は著減した。
3. 尿中Gla測定により、新生児期2回に加え、1カ月時に3回目を投与すると、体内の γ -carboxylationに対する効果は3カ月まで維持できた。

文 献

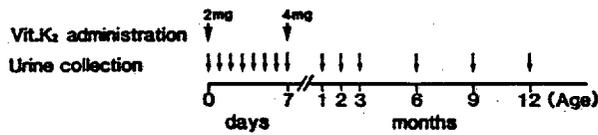
- 1) Kawada, M. & Katayama, K. : A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of γ -carboxyglutamic acid and glutamic acid in proteins, bone, and urine. Anal. Biochem. 117 : 259 - 265, 1981.
- 2) Verity C.M, Carswell F, Scott G. L. : Vitamin K deficiency causing infantile intracranial hemorrhage after the neonatal period, let-

Schedule of vit.K₂ administration

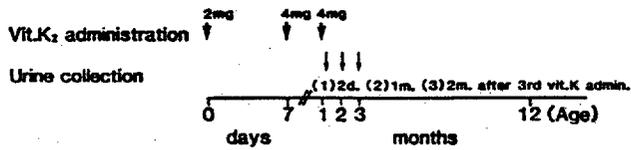
(1) "1 time" Vit.K₂ administration



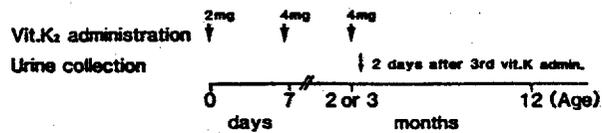
(2) "2 times" Vit.K₂ administration



(3) "3 times" Vit.K₂ administration within 1 month

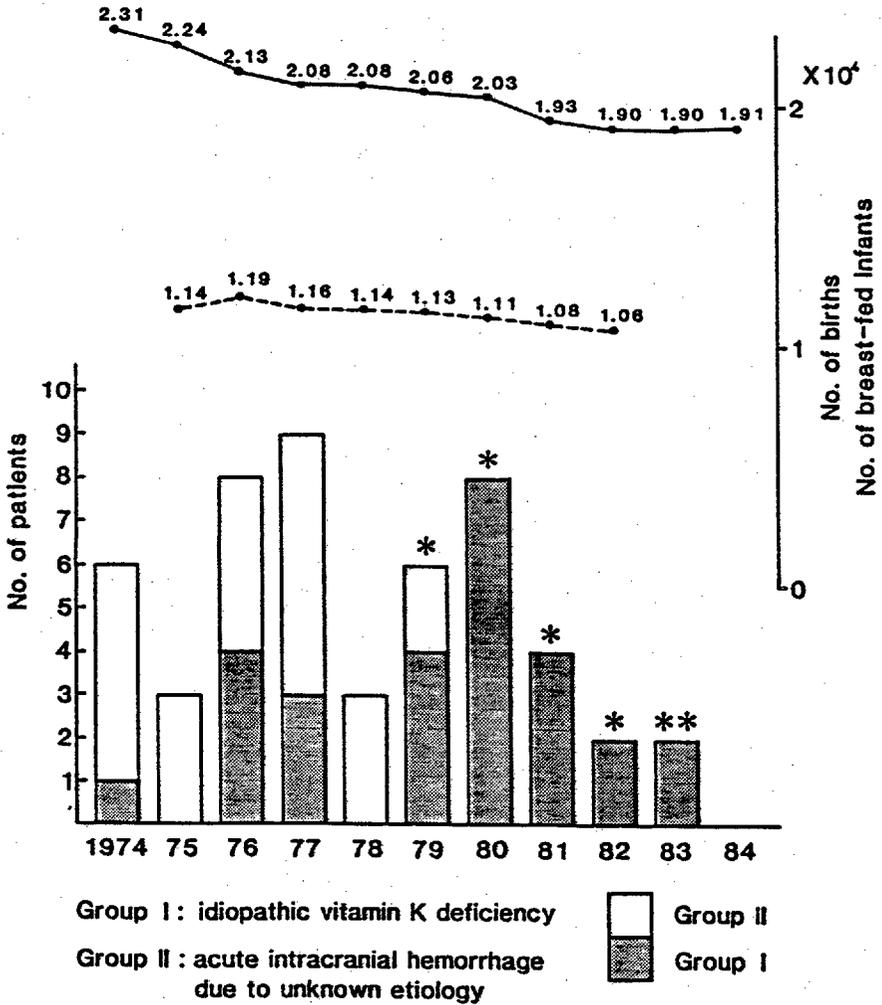


(4) "3 times" Vit.K₂ administration within 2 or 3 months



⊠ 1

長崎県(離島を除く)における出生数,
母乳栄養児数および発症者数の年次推移

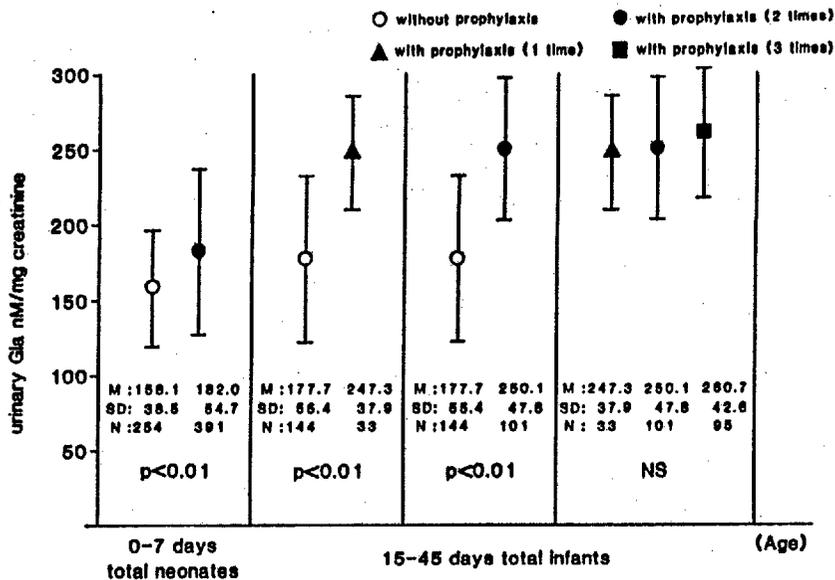


* : None of patients were given prophylactic vit. K

** : One of two patients was given prophylactic vit. K

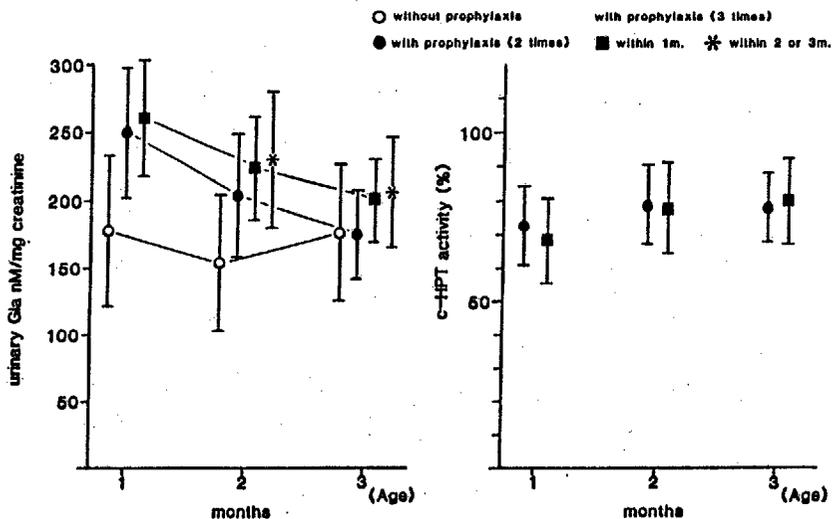
図 2

The effect of vit.K prophylaxis on urinary Gla nM/mg creatinine (mean±SD) in infants 0-45 days



⊠ 3

The time course of urinary Gla nM/mg creatinine and c-HPT activity after vit.K administration and its efficacy



⊠ 4



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



はじめに

乳児ビタミン K(以下 VK)欠乏性出血症の予防方法として、長崎県に於いては、昭和 56 年 4 月より、新生児期 VK 経口 2 回投与を行ない、昨年の班研究に報告したごとく、発症の減少を認めている。今回は、ひき続き、現在の長崎県に於ける予防投薬の状況と発症の年次推移を報告すると共に、尿中 γ -carboxyglutamic acid(以下 Gla)測定により予防投薬の効果を検討したので報告する。