

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

本年度の研究成果として次のことが挙げられる。

- (1) 全国調査により、その実態が把握でき、まだ相当数の患者の発生していることが明らかとなった。
- (2) RIVKA-II (Latex凝集法およびEIA法)、HPTおよび尿中Glaにより、VK依存凝固因子の動態つまりVK不足の状態を明らかにし、これらを指標にして、VK投与方法についての根拠が得られた。
- (3) VKを、分娩あるいは分娩後に、母体に与えて経胎盤的又は母乳を介して、これを供給することも可能であることが明らかとなった。
- (4) 冬季の牛乳には夏季のものよりも、VK含量の高いことが明らかとなった。また、ヒトの冬期初乳についての分析も行った。
- (5) 乳児の主な腸内細菌を培養し、菌体内にあるVKを測定し、菌種によって大きな差異のあることが判明した。
- (6) 新生児、乳児の肝には、VKの貯蔵が成人に比して少ないことが明らかとなった。
- (7) 特発性VK欠乏症でも、肝障害のあることが伺えるが、その本態としては、胆汁の鬱滞が考えられ、これによってVKの吸収は低下していることが示された。又一方ではCMV或はその他のウイルスによる感染の可能性も示唆された。
- (8) 新生児VK欠乏性出血症も、VKの経口投与でかなり予防できることが明らかとなったが、投与の困難な場合や投与前に発症する例のあることが示唆された。
- (9) 長崎県、静岡県で本症の予防対策が進んでおり、また神奈川県でも体制が整いつつある。又東京都でも施設間の協力による体制が出来つつある。
- (10) 暫定普及案として、産科退院時に少なくとも1回のVKの投与を勧める指針を発表した。

(全国調査)

ビタミンK (VK) 欠乏性出血症の全国調査については、昭和55年に実施した厚生省研究班(班長: 中山)が昭和53~55年に425例(年間平均142例)を把握した。今年度は、前研究班の調査にならって全国調査を行った。その結果昭和56年1月より同60年6月までの4年半の症例として、特発性407例、二次性68例が把握され、また、スクリーニングなどによって発見されたニアミス(ヘパラスチン値20%未満)59例が報告された。

これら症例の中、特発性と二次性とを合計すると、この期間には年間106が把握されたことになり、これは前回調査の75%となる。そして、その間の出生数の減少を加味すると前回は出生4,000に1例の割合であったものが今回は5,000に1例となり、出生数に対する発生率は20%減少したことになる。本症のVK投与による予防の可能性が、既に発表されていることを考慮すると、この減少はむしろ少ないと考えられる。但し、今回の把握数を年度別に分けて観察すると、特発性について、昭和59年より減少傾向がみられ、半年間の調査であるが、昭和60年は30例で、昭和56~58年代の約60%に減少している。

特発性の年齢別については、やはり1か月にピークがあるものの、前回調査時よりも、若年化の傾向

が伺える。

その他、栄養については母乳、出血部位は頭蓋内、そして転帰として死亡又は後遺症が65.3%であること、夏季に多く、また地域的には北に少なく南に多いことは、前回と同じ傾向であった。なお、特発性、ニアミスともビタミンKの予防投与が行われているものにも発症している例が、それぞれ10例、18例認められた。

(VK依存凝固機能の動態)

高橋らは、母乳・人工・混合栄養の月齢約1か月児1,039例を対象に、栄養法別に、ヘパラスチンテスト値(HPT値)、PIVKA-II値を検索し、またこれら測定値を相互に比較した。その結果、VKの投与が1回2mgの場合は、出生時1回だけでは、1か月までに2回目を投与した群よりもHPT値が高い傾向が認められた。また、HPT値50%未満の出現は、VK投与で減少させられることが認められた。更に、PIVKA-IIとHPT値との相関について、PIVKA-IIが $1.49/\text{ml}$ 以上にもかかわらずHPT 60%未満、或はPIVKA-IIが $1.49/\text{ml}$ 以上でHPT 60%以上といった例もあり、これらの病態生理について更に検討を要することが示された。

三上らは、VK依存凝固因子として、第II, VII, K, XおよびProtein Cが生後1か月以降漸増することを、前年度までに報告したが、今回は、VK不足の場合に生ずるPIVKA-II, -K, -Xおよび-Prot. Cを正常新生児、正常1~12か月児について検討した。その結果、VK非投与の1か月母乳栄養児群において、その13%に軽度のPIVKA-IIの出現をみた。しかし、同じくVK欠乏の場合に生じる筈であるPIVKA-K, -X, -Prot. Cは検出されなかった。但し、これら凝固因子前駆体のみられなかったのは、それらが存在していないというよりは、抗血清の感度に問題があるものと考えられた。

本原らは、乾燥濾紙血液を用いて、PIVKA-IIをEIA法によって検出する方法を樹立した。これにより1か月乳児を対象にして検討したところ母乳栄養児でVK非投与群では5,090名中26名(196:1)の陽性を認め、他の栄養児よりも高率であった。この方法は、被検サンプルを郵送することが出来ることと潜在性VK欠乏乳児を確実にふるいわけ出来る利点がある。

Prot. Cは、生体の中で血栓形成傾向が発生すると、そのトロンビンによって活性化され、血栓形成傾向を抑制する作用のあることが知られている。山田らは、Protein CをELISAによって新生児、乳児、幼児について測定した。小児期では一般にこれらの値は低いが、VK欠乏症では、同年齢の児に比べても、更に低く、これにVKを投与すると増加傾向を示した。但し、この成績はあくまでも、ELISA法を用いたImmunological Assayであって、VK欠乏症ではabnormal protein C(PIVKA-Protein C)が存在し、これにVKを投与すると、normal protein Cに変ることを表わしているものと考えられる。

(VKの供給、体内動態)

牛乳(合乳した未殺菌乳)中のVK量について、山本、米久保らは、昨年度は夏季のものについて報告した。今回は、冬季の牛乳について検討し、冬季乳の方が本邦のいずれの地域でも、夏季乳に比して高い含量を示した。例えば北海道で夏季は $9.73\mu\text{g}/\text{l}$ であったのに冬季は $13.81\mu\text{g}/\text{l}$ であった。また、母乳について、以前欠測値であった冬季母乳中、分娩後3~5日の初乳について測定し、VKの含量は K_1, K_2 を合計して $12.29\mu\text{g}/\text{l}$ と夏季よりも高かった。

新生児にVKを補給する手段として、分娩前に母親に投与して経胎盤性に与える、或は分娩後母親に経口的に投与して母乳中の濃度を高めるといった手段が考えられる。真木らは、分娩予定日のほぼ1週間前からVKを連日母体に経口投与し、臍帯血のトロンボテスト値の上昇するのを認めた。また、分娩中に母親に経口投与しても、新生児について生後3日目のHPT値は、非投与群よりも高くなっていることを認め、新生児に対するVKの補給の方法として母体を介する手段の有効性を報告した。

一方、分娩後母体にVKを経口投与して、母乳中のVK濃度を高め得ることを、昨年梅沢・埜らが報告したが、今年度は、VKの連日投与でなく分娩初日に、1回にやや大量を投与する方法が山本・米久保らによってとられた。これによっても分娩後3日目に乳汁来潮して得られた母乳中にVKの濃度が高まっていることが認められたが、総投与量が同じの場合は前回よりはそのピークは低いようであった。

次に、VKは腸管内の細菌叢でつくられることは周知の通りであるが、今回沢田らは、乳児の腸内に優勢を占める *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium breve*, *Clostridium paraputrificum* および *E. coli* をそれぞれ培養し、菌体に含まれるVK₂をHPLC法によって、その同族体に分けて測定した。その結果、母乳栄養児の最優勢菌である *Bifidobacteroides* はVK₂を全く含有せず、一方人工栄養児に多い *Bacteroides vulgatus*, *E. coli* はVK₂のいくつかの同族体を含有していることが認められた。

乳児VK欠乏性出血症の発症に、VKの消化管からの吸収障害の関与していることが、白木ら(昨年度報告)によって示唆されているが、今回駒沢は、VK欠乏を含む各種肝障害で、VKを経口投与し、その血中濃度から、肝障害の場合にはVKの腸管からの吸収が高度に障害されていることを認めた。

VK依存凝固因子は肝でつくられるので、肝内には通常VKの貯蔵がみられるものと予想される。白幡らは、昨年度の報告でヒトの血清、糞便中のVKを、その同族体として測定した結果を報告した。今回は、VKの肝内における局在と、その変動を検索する目的で、肝障害その他VKの欠乏などのリスクの無いと考えられる原因で死亡した未熟児、乳児各1例で、死後肝内のVKを測定した。その結果これら2例では、成人での推定値にくらべて、かなり低い結果となり、新生児、乳児ではVK欠乏になり易いことが示唆された。VK依存の各凝固因子は、VKの存在のもとで、そのグルタミン酸残基(Glu)が、カルボキシル化されてγ-カルボキシンググルタミン酸残基(Gla)となる。このGlaは尿中に排泄されるので、尿中のこの物質を測定することで、生体内における全VK依存性蛋白の最終的動態を知ることが出来る。辻・吉永らは、従来より尿中Gla検討を行って来ているが、1か月児については、それ以前のVK投与が1回のもより2回の方が、尿中にGlaの排泄が多く、VKの投与が1回では不足するとの示唆を得た。更に2,3か月児についても検討を加え、1か月以降もVKの投与を考慮する必要性を示唆した結果を得ている。

(肝障害)

本症の全国調査で、特発性とされるものの中には、血清GOT、GPTの上昇しているものがあり、また母乳黄疸との区別は困難であるが、血清中ビリルビン特に直接型ビリルビンの上昇が伺える結果を得ている。白木らは、昨年度の報告でも本症の肝障害を示唆しているが、今回は、血清セルロプラスミン値、 α_1 アンチトリプシン値、 α_1 アンチドグリコプロテイン、プレアルブミン、血清総胆汁酸値を本症およびHP T低値例について測定し、これらでは肝における蛋白合成能は低下していないが、胆汁うっ滞のあることが示された。

長尾らは、本症の肝障害に母乳を介してのウイルス、特にサイトメガロウイルス(CMU)による感染関与の可能性を、自験2例から示した。

(新生児出血症)

新生児出血症について真木・寺尾らは、新生児1,197例を対象にして検討した。その結果、頭血腫が最も多く40%を占め、その他臍、結膜下、皮下、性器などであり、メレナについては2例(0.3%)にみられた。これらの中で頭血腫については、その中約10%にHPT値が10%以下のものがあり、このような場合は頭血腫の発生や治癒機転に影響がある可能性がある。長崎県では全出生例に、出生日よりVKの経口投与を勤めており、新生児メレナの予防にも有効であるとの結果を得ている。但し、経口投与であるため嘔吐などのため服用出来ず、VKの投与前に発症した例のあることが、辻らによって報告

されている。

村田らは、東京都内6施設の協力で、出生後間もなくよりのVK投与を行っているが、第1回の投与を受けた6,428例中1例のメレナおよび同疑症5例を認めた。この後者の中2例はVK投与前であった。

新生児VK欠乏性出血症については、同じく、VK欠乏が関連しておりVKの投与による予防の可能性は明らかであり、今後新生児期より乳児期に至る一貫した対策の樹立が望まれる。

(予防法の検討と地域における実施)

本症の予防には、VKの投与が有効であることは広く認められているが、その実施法については一定していない。吉永・辻らは、尿中GLAを指標にして、VKの投与は出生時1回では十分な効果とはいえず、少なくとも2回以上の投与が必要であるとしている。本原・松田は、乾燥濾紙血液中のPIVKA-IIを指標にして、VKの予防投与は2回では必ずしも十分でなく、ニミス例の出ることを指適し、1か月時に最低1回追加を示唆している。但し、PIVKA-IIによっても先天性胆道閉塞のような場合、その早期予知は困難であると報告している。高橋・埴らは1か月児のPIVKA-II、HPTの検討から、VKの投与は初回2mgの場合は1か月健診までに2回必要であると示唆している。池田らは、ビタミンK₁散(1g中K₁10mg)をVK₁として1mgを生後0~1日、6~7日、14日、21日と毎週与える方法で、予防投与を行ったが、母乳群では、VK投与群で有意に非投与群よりもHPT値が高く、この方法でも本症の予防に効果のあることが示唆された。

静岡県では、昭和57年より新生児を対象にHPTによるスクリーニングを実施し、その低値者にもVKの補給を行っている。寺尾らによると、この方法で1982.2-1985.7の間で、40,972例の中6,330例がVKの投与を受けた。このような方法で、同県の池田によると、昭和60年度には調査し得た県内の総ての施設で産科退院時および1か月時にHPTが行われていることが判明した。また、同県におけるVK欠乏とみられる頭蓋内出血症は、年年減少し昭和60年度は県内出生4,4091に対して0となった。

長崎県では全県をあげて、VKを出生時2mgと産科退院時4mgの投与を全新生児に勧めており、その普及率は97.7%と推定されている。そして辻らによると、昭和58年以降60年まででVKを投与した70,000例からの乳児VK欠乏性出血症の発症は1例に止まった。しかもこの1例には肝機能障害の合併していたことが伺われるので、特発性というよりも二次性の可能性もあり、このことからVK投与例からの特発症例は1例もないことになる。

神奈川県では、長尾らの提唱により、広域的予防体制が確立しつつあるが、昭和59年は予防投与を行っている施設は29%であったところ、同60年度は57%と増加し、今後本症の発生が減少するものと期待されている。

地域的ではないが、村田らは、東京都の6施設の協同で、VK予防投与を行っている。投与方法は、出生後間もなくからの2.2.2方式である。その結果対象者6,428例のうち3回投与を受けた5,763例からは、乳児VK欠乏性出血症は1例もみられなかった。3回投与出来なかった理由の大きいものは1か月健診に来院しないものが最も多く、次いで嘔吐であった。

以上の如く、本症の予防対策については、実施方法についてその詳細な点については統一されたものではなく、各地の考え方や事情によって、いくつかの方式がとられているが、大筋のVKを投与するという点では一致している。本研究班は昨年の報告書の中で、VK剤としてシロップ剤を使用する場合は、第1回目は出生後哺乳が確立してからとし、第2回目は産科退院時と、第3回目は1か月の時に行い、但し、第3回目はHPT値が低くなければ省略し得るとした。ここで第1回目の投与が、同シロップ剤の高滲透のため経口投与に安全性が保証されないとの見解が示されるようになった。当研究班としては、出生後第1回目の投与については議論のあることを踏えて、少なくとも産科退院時にはすべての新生児にVKを投与することを普及すべく提案した(表)。この普及案が一日も早く全国に拡まって、本症の発生予防に役立つことを期待するものである。

乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策

— 暫 定 普 及 案 —

成熟新生児を対象として、以下のスケジュールでビタミンKを経口投与する。

- 1) 生後1週 (産科退院時)
ビタミンK2シロップ1ml (2mg) 1回
- 2) 1ヶ月
ビタミンK2シロップ1ml (2mg) 1回

(注) ①シロップは、哺乳の直前又は直後に与える。滅菌水(蒸留水)で10倍にうすめて哺乳びんで与えるのもよい。人工栄養の場合は、ミルクに混じてもよい。1mlを越えては与えない。

②出生直後の投与については種々の見解があり、いくつかの方法がとられる。

③低出生体重児や疾病のある場合は別に考えられる。

(厚生省ビタミンK欠乏性出血症研究班)

(日母医報, 第37巻, 第10号, 昭60.10.1, 3頁)

 **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

本年度の研究成果として次のことが挙げられる。

- (1) 全国調査により、その実態が把握でき、まだ相当数の患者の発生していることが明らかとなった。
- (2) RIVKA- (Latex 凝集法および EIA 法)、HPT および尿中 Gla により、VK 依存凝固因子の動態つまり VK 不足の状態を明らかにし、これらを指標にして、VK 投与方法についての根拠が得られた。
- (3) VK を、分娩あるいは分娩後に、母体に与えて経胎盤的又は母乳を介して、これを供給することも可能であることが明らかとなった。
- (4) 冬季の牛乳には夏季のものよりも、VK 含量の高いことが明らかとなった。また、ヒトの冬期初乳についての分析も行った。
- (5) 乳児の主な腸内細菌を培養し、菌体内にある VK を測定し、菌種によって大きな差異のあることが判明した。
- (6) 新生児、乳児の肝には、VK の貯蔵が成人に比して少ないことが明らかとなった。
- (7) 特発性 VK 欠乏症でも、肝障害のあることが伺えるが、その本態としては、胆汁の鬱滞が考えられ、これによって VK の吸収は低下していることが示された。又一方では CMV 或はその他のウイルスによる感染の可能性も示唆された。
- (8) 新生児 VK 欠乏性出血症も、VK の経口投与でかなり予防できることが明らかとなったが、投与の困難な場合や投与前に発症する例のあることが示唆された。
- (9) 長崎県、静岡県で本症の予防対策が進んでおり、また神奈川県でも体制が整いつつある。又東京都でも施設間の協力による体制が出来つつある。
- (10) 暫定普及案として、産科退院時に少なくとも1回のVKの投与を勧める指針を発表した。