

ビタミンK欠乏性出血症全国調査

塙 嘉之, 村田文也, 真木正博, 山田兼雄,
長尾 大, 山本良郎, 池田稲穂, 三上定昭,
駒沢 勝, 白木和夫, 白幡 聡, 辻 芳郎,
松山栄吉, 寺尾俊彦, 本原邦彦, 沢田 健,
月本 一郎

目 的

本症の全国調査は、さきに厚生省研究班(班長中山健太郎)が実施(昭和53~55)したが、今回はその後の発生状況を把握することを目的とした。

方 法

前回同様全国1,218の施設に対して調査表を送り、回答を求めた。調査期間は、昭和56.1.1~60.6.30の4年半で、調査表の送付は昭和60年9月に行った。その結果472の施設から回答があり(回答率38.8%)その中221の施設で、本症ありとの回答を得た。なお対象疾患は、特発性と二次性以外に、今回はニアミス例も含めた。ニアミスは、スクリーニング、又は偶然の機会に見付かったヘパラスチン値20%以下の症例で、症状としての出血は殆どみられていないものである。

結 果

(1) 年度別報告患者数(表1)

ニアミスを含めて534例であった。このうち特発性については、昭和59年以降は減少の傾向がみられ特に昭和60年は6か月間であるが30例で、出生23,200例に1例となった。なお、二次性と分類したものの基礎疾患は、先天性胆道閉塞(21例)、総輸胆管拡張症(4例)、肝炎(15例)、その他の肝障害(6例)で、肝胆道系に障害のあるもの46例(67.6%)であった。その他としては、下痢又は抗生剤長期投与(12例)、MCLS(2例)、解熱剤の長期使用(1例)、敗血症(1例)、その他(6例)であった。

(2) 季節別発生数(表2)

夏季に優位を占め、5~10月の半年に60.9%

が発生している。最も多いのは9月(60例)で、少ないのは12月、3月の30例であった。

(3) 性・年齢別(表3)

全体を通じて男女比は1.8で、特発性では2.1であった。

発症年齢では、各病型とも1か月がピークで全体で3~4例(60.7%)で、特発性だけでは62.2%であった。なお、特発性について2~3週から1か月未満が91例(22.3%)となった。

(4) 栄養、出血部位、転帰別(表4)

各病型とも、母乳栄養の占める割合が多く、特に特発性は90.4%であった。

出血部位は、特発性、二次性とも頭蓋内が多く、それだけ82.8%、66.2%であった。なお、ニアミス群で下血・吐血、注射部位とあるのは、いずれもごく軽微であって顕性の症状といえる程のものではない例である。また、ニアミスで死亡1例は、染色体異常の症例で、死因はビタミンK欠乏と無関係のものである。

(5) 肝機能成績(表5)

アンケート調査の結果、症例の報告のあった施設に対しては、更に二次調査として、詳細な調査報告を依頼した。その結果420例についての詳細な資料を得た。

それにもとづいて、発症時の血清ビリルビン(総ビおよび直接ビ)、GOT、GPTを集計した。その結果、特発性とされるものの血清ビリルビンの平均が5.3 mg/dlで、直接ビリルビンは平均2.4 mg/dlとなった。一方ニアミス例では同様に6.1 mg/dlと1.7 mg/dlであった。

肝機能については、特発性と分類したもので、GOTは5.5~370、GPTは2~296と広い範囲に分布していた。一方ニアミス例ではほぼ正常

範囲にとどまった。二次性では血清ビリルビンは総ビ、直接ビともに高く、またGOT、GPTも著明に上昇していた。

(6) ビタミンK予防投与の有無(表6)

全例を通じ、あらかじめビタミンKが投与されていたにもかかわらず出血乃至ニアミス呈したものは36例で、この中特発性に関しては、1例を除きすべて日齢0日又は2日より1~2回ビタミンKを投与されている例で、超未熟児(2例)、GOT258、GPT153と上昇のもの(1例)、下痢・抗生剤投与との関連もありうるもの(1例)を含むが、他は特に要因と考えられるものない例であり、10例中9例が母乳であった。ニアミス群でビタミンKの予防投与のあったものは18例で、これらはビタミンKの投与回数1回(9例)、2回(6例)、3回(2例)で、14例は母乳であった。

(7) 特発性の地域別報告数比較(表7)

それぞれの地区における特発性の報告数を調査期間の4.5年で除した数と、昭和58年におけるその地域出生数との比であらわすと、1症例当り出生数の最も多いのは北海道で、逆に最も少ないもの(症例の発生率の高いもの)は沖縄であった。

考 按

今回把握した報告数を、前回の成績(中山:医事新報、2966号、22~28頁、昭56)と比較した。

(1) 年度別発生数

前回の調査で把握したのは3年間で425例で、年間142例であった。今回は、それより長期間の調査で、年平均にするとニアミス例を除き106例となり前回の75%となる。

前回の調査では、施設の回答率などから、全症例の3分の1を把握して年間400例と推定している。今回も回答率に前回と有意差はないとして、同様に計算すると年間300例となって前回の75%になる。ただしこの間に、出生率の減少(昭58で150万)があるので、今回は出生率5000対1(前回は4000対1)となり、発生率は20%減少したに過ぎないことになる。

ただし、既に述べたように、年度別にみると、昭和59年からは減少傾向がみられ、昭和60年の

半年分37例(特発例と二次性例)を上記の計算に当てはめると年間101例の発生となり、出生約1.4万対1となって、かつてのリスクと比較すると約3.5分の1に下ったことになる。

(2) 季節別、性、年齢、栄養、出血部位、転帰

これらについては、前回の調査成績と大差はなく、依然として夏季で男児優位で1か月にピークがあり、圧倒的に母乳栄養が多く、出血は頭蓋内で、約半数が死亡か、後遺症を残している。ただし、詳細にみると、年齢別で3週から1か月未満が今回は22.3%であるが、前回は12.9%なので、2~3週の発症とも考え併せると、今回は若干低年齢化したものようである。

(3) 肝機能、特に特発性について

母乳栄養である事以外には、特に原因と思われるものがない群を特発性としたのであるが、その肝機能については、GOT、GPTが若干高値とみられる。このことは前回の調査でも指摘されていたが、今回は他の面からの研究結果からも肝障害が、本症の発生に係っていることが伺えるので、肝機能については更に検討を要する結果と考えられる。また、今回の集計で血清ビリルビン値がやや高いが、これは本症の殆どが、生後1か月にピークがあり、母乳黄疸との関連が問題になるかと思われる。ただし、その分画では直接型ビリルビン値が平均値で、総ビリルビン値の45.2%と高値を占めており、この面からも本症の肝障害を裏付けるものとも考えられる。なお、特発性か二次性かの判断は、原則的には報告者の考え方に従ったが、二次性としたものの中で、肝・胆道の明らかな異常や高度の黄疸や肝機能障害をとともわず、肝炎又は肝障害としてあるものの中には、特発性としてもよいのではないかと思われるものも混じており、この点今後の検討が必要である。

(4) ビタミンK予防投与

今回の調査で、出生後のビタミンK投与がなされていたにもかかわらず、出血を起した例が10例把握された。これら10例の中には、既に述べた如く、若干のリスクファクターを伴っていたと考えられるものもあるが、その半数は特に原因の考え難いものである。

ニアミス例は、もともとスクリーニングの際、或はごく軽微の出血に伴って診断されたもので、

この中にはビタミンKの投与を1回(9例)又は2~3回(8例)行ってあったにもかかわらず出血した例があることは重要である。中には、一卵性双生児で日齢2日でビタミンK₂を筋注したにもかかわらずその1例は生後1か月に頭蓋内出血を、他はニアミスであった例がある。(東京都立豊島病院例)

ビタミンKの予防投与にもかかわらず発症する例は、全体からみれば例外とも考えられる少数ではあるが、本症の発生のメカニズムを与える上で極めて重要である。

(5) 地域別発症数

前回の調査でも、本症の発症が本邦で西高東低であることが認められているが、今回の調査でも同様であり、調査期間の発症率を対出生数でみると、沖縄は北海道の3.2倍ということになり、こ

の事は単なる食生活の差によるものかどうか今後検討を要する課題であろう。

結 語

今回の調査を実施するにあたり、本症の発症数は、かなり少なくなっているものと予想していたが、実際はかなりの発症のあることが判明した。

本症の本態については、なお解明すべき点が残っているが、ビタミンKを予防投与することが、本症の発症予防に有効であることは明らかであるので、ビタミンKの予防投与が更に普及することを心より願うものである。(この調査にあたり、協力頂いた全国の各施設の方々に深く感謝する。なお、調査資料の集計は、塙、沢田、月本が担当した。)

表1

年度別報告患者数

年	特 発 性		二次性	ニアミス	計
		1例対出生数			
昭和56	97	15.6×10 ³	11	1	109
57	111	13.6	16	10	137
58	92	16.0	18	13	123
59	77	19.1	16	22	115
60*	30	23.2	7	11	48
不 明	0		0	2	2
計	407		68	59	534

表2

月別発生数

	不明	1月	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
特発性	0	26	27	28	28	42	41	41	38	47	43	28	22
二次性	0	5	6	3	4	7	8	4	6	5	9	5	6
ニアミス	2	6	5	1	8	4	5	6	7	8	4	1	2
計	2	37	38	30	40	53	54	51	51	60	56	32	30

表3

性別・年齢別 発生数

		特発性	二次性	ニアミス	計
症 例 数		407	68	59	534
男		273	39	30	342
女		132	28	29	189
不明		2	1	0	3
発 症 月 齢	2～3週未満	23	6	4	33
	3週以上1ヵ月未満	91	12	12	115
	1 か 月	253	31	40	324
	2 か 月	23	7	1	31
	3 か 月	10	6	0	16
	4 か 月	5	5	0	10
	5 か 月	1	0	0	1
	6 か 月	0	1	0	1
	7 か 月	0	0	0	0
	8 か 月	1	0	0	1
不 明	0	0	2	2	

表4

栄養，出血部位，転帰別

		特 発 性		二次性	ニアミス	計
症 例 数		407		68	59	534
栄 養 法	母 乳	368	90.4 %	48	51	467
	混 合	28	7.1	6	8	43
	人 工	4	1.0	9	0	13
	大 豆 乳	3	0.7	2	0	5
	不明その他	3	0.7	3	0	6
出 血 部 位	頭蓋内出血	337	82.8 %	45	0	382
	皮膚・可視粘膜	63	15.4	14	0	77
	下血・吐血	76	18.2	13	3	92
	注射穿部位	75	18.4	19	6	100
	そ の 他	22	5.4	7	0	29
転 帰	死 亡	61	15.0 %	12	1	74
	後 遺 症	164	40.3	17	0	181
	全 治	174	42.7	34	57	265
	不明その他	8	2.0	5	1	14

表5

肝機能検査成績 (発症後7日以内)

	特発性	二次性	ニアミス
T.Bil (mg/dl)	N=153 M=5.3 SD=3.5 (0.5~25.7) (min.~max.)	N=35 M=7.6 SD=4.7 (0.6~21.6)	N=22 M=6.1 SD=3.0 (1.0~11.9)
D.Bil (mg/dl)	N=108 M=2.4 SD=1.7 (0.1~9.7)	N=28 M=4.0 SD=2.5 (0.4~10.7)	N=17 M=1.7 SD=0.7 (0.4~2.7)
GOT (U/L)	N=213 M=47.7 SD=46 (5.5~370)	N=45 M=320.0 SD=767 (15~3750)	N=22 M=32.4 SD=16 (12~70)
GPT (U/L)	N=210 M=29.5 SD=34 (2~296)	N=44 M=116.1 SD=241 (3~1520)	N=22 M=17.2 SD=10 (6~38)

(検査値のないものは除く)

表6

VKの予防投与の有無

	特発性	二次性	ニアミス	計
VK投与あり	10	8	18	36
なし	366	57	39	462
不明	31	3	2	36

表7

VK 欠乏性出血症（特発型）の地域別報告数と出生数に対する割合

地 域	例 数	年間平均	出生数	1例対出生数
北海道	12	2.67	72,017	26,973
東 北	25	5.56	128,135	23,046
関 東	96	21.33	442,112	20,727
北 陸	6	1.33	37,056	27,861
甲信越	13	2.89	65,809	22,771
東 海	46	10.22	175,690	17,191
近 畿	86	19.11	246,089	12,877
中 国	38	8.44	95,463	11,311
四 国	15	3.33	50,908	15,288
九 州	59	13.11	175,370	13,377
沖 縄	11	2.44	20,038	8,212
計	407	90.44	1508,687	16,681

(注) 出生数は昭 58 , 報告は昭 56.1 ~ 60.6

↓ **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 ↓

目的

本症の全国調査は、さきに厚生省研究班(班長中山健太郎)が実施(昭和 53~55)したが、今回はその後の発生状況を把握することを目的とした。