PIVKA－Ⅱ測定およびヘパプラスチンテストによるビタミンK投与法の検討

東邦大学小児科学教室
高橋玲子，沢田　健，
月本一郎，塙　嘉之

研究目的

乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防としてのビタミンケーツーシロップ（以下ＶＫ）の効果的な投与法をPIVKA-Ⅱおよびヘパプラスチンテスト（以下ＨＰＴ）により検討する。

対象ならびに方法

対象は当科および関連医療機関を受診した日齢28以上42未満の健常乳児で，母乳栄養498例，混合栄養469例，人工栄養72例の合計1039例を対象として用いた。完全人工栄養の症例数は72例と少なかったので，混合栄養と併せて評価した。完全母乳栄養でかつＶＫ非投与群の症例の母親に対しては，産科退院前に緑色野菜と納豆をできるだけ摂るよう指導した。

ＶＫ投与法の内訳は６通りとした（表１）。第１回目は生後２～３回の授乳が確立したことを確認し，生後２～３回の授乳が確立したことを確認し，生後24時間以内に経口投与した。Ⅰ，Ⅱ群およびⅢ，Ⅳ群は３週目の投与を，placeboを用いた二重盲検法により，その投与を行なったものと，しなかったものとに分けた群である。

HPT，PIVKA-Ⅱの測定方法は昨年の報告と同様とし，検査結果はＨＰＴ値60％以上を正常ととり，50％以上60％未満を境界値とし，50％未満を異常値とした。PIVKA-Ⅱは１μg/mℓ以上を陽性とし，希釈系列を作り定量した。結果の評価には平均値の差の検定にｔ検定を用い，出現率の差の検定にはカイ二乗検定を用いた。

結　果

1. 各群のＨＰＴ平均値と標準偏差（表2）

１－1. 母乳群

Ⅰ群，Ⅱ群，および同時期に行ったＶＫ非投与群（以下それぞれⅥ－1,2,3群）それぞれの間には平均値に有意差はなかった。Ⅲ群とⅣ群との間には５％の危険率で有意差があるものの，これらとⅥ－２群との間には有意差はなかった。Ⅴ群とⅥ－３群の間に有意差はなかった。ＶＫ投与群全体と非投与群全体との間に有意差はなかった。

１－２：混合人工群

Ⅰ群，Ⅱ群，Ⅵ－１群間およびⅢ群，Ⅳ群，Ⅵ－２群間に有意差はなかった。Ⅴ群とⅥ－３群の比較では１％の危険率でＶＫ非投与群の方に平均値が高い結果を得た。ＶＫ投与群全体と非投与群全体との間に有意差はなかった。

１－３：母乳群と混合人工群との比較

Ⅰ群，Ⅱ群，Ⅲ群，Ⅳ群，Ⅴ群それぞれについて栄養法の違いによる有意差はなかった。ＶＫ非投与群の中ではⅥ－１群のみ母乳群が混合人工群より５％の危険率で平均値が高い結果を得た。ＶＫ投与群全体および非投与群全体ともそれぞれ栄養法別のＨＰＴ平均値に有意差はなかった。しかし，ＶＫ非投与群では栄養法にかかわらず標準偏差値が大きく，ばらつきが目立った。

2. ＶＫ投与法別のＨＰＴ値の分布

２－１：母乳群（表３）

ＨＰＴ値60％未満の低値例はＶＫ投与群，非投与群も共に12～13％散見された。50％未満の出現率は各群間に有意差はなかった。ただしＶＫ投与群には40％未満の症例はなかったが，非投与群に37％の低値が１例あった。この症例がＶＫ非投与の母乳児群中に占める割合は0.5％であった。

２－２：混合人工群（表４）

60％未満の出現率はＶＫ投与群は10.1％非投与群は14.8％で，非投与群に高い傾向はあったものの有意差はなかった。各群間の50％未満の出

現率を比較したところⅠ群とⅥ－１群およびⅡ群とⅥ－１群の間には，それぞれⅥ－１群の方に１％の危険率をもって，その出現率が高かった。なおⅠ群とⅡ群間に有意差はなかった。投与群全体と非投与群全体とでは，１％の有意差で非投与群に５０％未満の出現率は高かった。ＶＫ投与群，非投与群ともに４０％未満の症例はなかった。

２－３：母乳群と混合人工群との比較

投与群全体と非投与群全体とでは，６０％未満の出現は栄養法の違いによる差はわずかに混合人工群に少ないのみで，有意差はなかった。Ⅵ－１群において５０％未満の出現率は混合人工群に１％の危険率で有意に高かった。他はいずれの群にも有意差はなかった。

3. ＶＫ投与法別のPIVKA-Ⅱ出現頻度（表５）

３－１：母乳群

PIVKA-Ⅱ１μg/mℓ以上の出現率は，ＶＫ投与群全体で2.1％，非投与群全体で5.3％であり，非投与群に５％の危険率で高い傾向が見られた。ただし，ＶＫの投与法別には有意差はなかった。

３－２：混合人工栄養群

検査施行時期別では，どの群にも有意差はなかった。ＶＫ投与群は1.2％，非投与群は2.2％で非投与群に多い傾向を示したが，有意差はなかった。また，栄養法を問わないＶＫ投与群全体（1.6％）と非投与群全体（4.1％）では，５％の有意差をもってＶＫ非投与群にPIVKA-Ⅱ出現頻度が高かった。

３－３：母乳群と混合人工群との比較

各群ごとの比較では有意差は認めなかった。ＶＫ投与群全体あるいはＶＫ非投与群全体においても栄養法の違いによる有意差はなかった。母乳群全体は混合人工群全体に比して５％の危険率で有意に多かった。

4. ＨＰＴとPIVKA-ⅡによるＶＫ不足の評価

全症例をＶＫの投与スケジュールにかかわりなく，その投与の有無および栄養法別に，４群に分類し，さらにそれぞれの群についてPIVKA-ⅡとＨＰＴとの関係を図に示した（図1－4）。

４－１：母乳群

ＶＫ非投与群で，ＨＰＴ値５０％未満は6例（2.9％）であったが，そのうちPIVKA-Ⅱ １μg/mℓをこえたものは１例であった。一方，ＶＫ投与群では，ＨＰＴ値50％未満は２例（0.7％）で，このいずれもPIVKA-Ⅱは増加していなかった。ただし，ＨＰＴ値６０％台にもかかわらずPIKVA-Ⅱが４μg/mℓと上昇した１例が認められた。

４－２：混合人工栄養群

ＶＫ投与の有無にかかわらず，PIVKA-Ⅱは最大１μg/mℓであった。非投与群にＨＰＴ40％台の症例が，８例認められたが，そのうち２例のみがPIVKA-Ⅱ １μg/mℓであった。投与群に６０％未満の症例はなかった。

４－３：母乳群と混合人工群との比較

両群ともに，ＶＫ非投与群にのみＨＰＴが50％未満でかつPIVKA-Ⅱが陽性の症例が認められた。また母乳栄養でPIVKA-Ⅱが２μg/mℓ以上の症例が４例認められたが，これらはいずれもＨＰＴ値は６０％以上であった。

考　　按

1. ＨＰＴの平均値において，母乳群と混合人工群の比較ではⅥ－１群にのみ５％の危険率でむしろ母乳群に高い結果を得たが，これはこの群での母親がＶＫ含有量の高い食品を摂ったことが影響したのかもしれない。しかしＶＫ非投与の母乳群のＨＰＴ値のばらつきは大きい。母乳群のⅠ，Ⅱ群間の比較で，初回ＶＫを４㎎投与した場合には第３週目のＶＫ投与の有無はそのＨＰＴの平均値に影響しなかったが，Ⅲ，Ⅳ群間の比較でみるように初回２㎎投与した群では第３週目に投与した群が５％の危険率でＨＰＴの平均値は高く，検査時期は違うがⅤ群も同様の結果であった。混合人工群ではこのような差はみられなかった。母乳児において初回量が２㎎の場合は，１か月健診までに少なくともう１回の投与を受けたほうが良いと考えられた。

2. ＨＰＴ50％未満の出現率は母乳群で非投与群に頻度が高く，混合人工群でも１％の危険率で非投与群に高い。このことから，ＶＫ投与によりＨＰＴ５０％未満の出現頻度が減少したと考えられた。Ⅵ－１群においてのみ５０％未満の出現率は母乳群に少なかったが，他の群では栄養法の違いによる差はなかった。

3. PIVKA-Ⅱ出現頻度は，母乳群においては投与群に５％の危険率で低く，混合人工群でも投与

群に低い傾向がみられ，ＶＫ投与によるPIVKA-Ⅱ出現が減少したと考えられた。ＶＫ投与法別の差は明らかでなかった。栄養法の違いについては，５％の危険率で混合人工群にPIVKA-Ⅱ出現は少なく，母乳群ではＶＫの不足を示唆する症例が多いと考えられた。

4. ＨＰＴとPIVKA-Ⅱ値とからみると，HPT40％未満でかつPIVKA-Ⅱ陽性の典型的なＶＫ欠乏症症例を主体とする群は，母乳群に１例あった。混合人工群には50％未満でかつPIVKA-Ⅱ陽性の症例が２例認められた。この３症例は非投与群であり，ＶＫ投与群には認められなかった。HPT値とPIVKA-Ⅱとは必ずしも平行関係があるとは限らないと考えられた。

結　　論

1. ＨＰＴの平均値からは，母乳児において初回量が２㎎の場合，１か月検診までに少なくともももう１回ＶＫの投与を受けたほうが良いと思われる。

2. ＨＰＴ５０％未満の出現は，ＶＫ投与により減少させることができた。

3. ＶＫ欠乏症症例はＶＫ投与で減少できると考えられるが，PIVKA-Ⅱ １μg/mℓ未満でかつＨＰＴ６０％未満あるいは，PIVKA-Ⅱ １μg/mℓ以上でかつＨＰＴ ６０％以上の症例の病機についてはさらに検討が必要である。

表１　VK投与方法の内訳

	0 1 2 3 生後週	症例数		実施時期（㈪）
Group		母乳	混合人工	
Ⅰ	4 (㎎)	46	62	58年4月～58年8月
Ⅱ	4 ・ ・ 4	61	56	同上
Ⅲ	2	64	96	58年9月～59年4月
Ⅳ	2 ・ ・ 2	44	89	同上
Ⅴ	2 2 ・ ・	76	103	59年5月～59年8月
Ⅰ～Ⅴ	VK投与(+)	291	406	
Ⅵ－１	VK投与(-)	56	35	58年4月～58年8月
Ⅵ－２		96	10	58年9月～59年4月
Ⅵ－３		55	90	59年5月～59年8月
Ⅵ		207	135	
合計		498	541	58年4月～59年8月

表2　ヘパプラスチン値の平均値と標準偏差値

	母乳群		混合人工群	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
Group				
I	69.6	10.8	71.8	12.0
II	70.5	10.1	71.8	10.9
III	70.5	10.5	73.4	11.1
IV	75.7	14.7	74.0	10.8
V	75.4	12.7	73.3	11.2
I～V	72.4	12.0	73.0	11.2
VI－1	74.4	17.8	65.8	20.9
VI－2	73.8	16.0	72.1	14.9
VI－3	77.0	11.2	79.2	11.7
VI	74.6	15.9	75.2	15.9
全症例	73.4	13.6	73.6	12.5

表3　ビタミンK投与法別のヘパプラスチン値の分布－母乳群

	30～	40～	50～	60～	70～	80～	90～	100～	110～	120～%
Group										
I			9	16	11	7	3			
II		1	8	19	20	11	2			
III		1	8	22	18	11	4			
IV			4	12	11	8	6	2	1	
V			5	24	20	18	5	3	1	
I～V		2	34	93	80	55	20	5	2	
I～V		36 (12.4 %)			248 (85.2 %)				7 (2.4 %)	
VI－1		1	8	18	12	7	4	2	1	3
VI－2	1	4	14	18	26	20	6	5	2	
VI－3				16	17	13	6	3		
VI	1	5	22	52	55	40	16	10	3	3
VI		28 (13.5 %)			163 (78.8 %)				16 (7.7 %)	
全症例	1	7	56	145	135	95	36	15	5	3
全症例		64 (12.9 %)			411 (82.5 %)				23 (4.6 %)	

表4　ビタミンK投与法別のヘパプラスチン値の分布－混合人工群

	30～	40～	50～	60～	70～	80～	90～	100～	110～	120～%
Group										
I			8	27	11	6	10			
II		1	6	15	22	8	3	1		
III			9	29	31	18	8	1		
IV			7	23	29	23	6		1	
V		2	8	25	40	18	9	1		
I～V		3	38	119	133	73	36	3	1	
I～V		41 (10.1 %)			361 (88.9 %)				4 (1.0 %)	
VI－1		8	9	7	4	3	0	1	3	
VI－2			2	3	1	2	2			
VI－3			1	17	28	26	14	3	0	1
VI		8	12	27	33	31	16	4	3	1
VI		20 (14.8 %)			107 (79.3 %)				8 (5.9 %)	
全症例		11	50	146	166	104	52			
全症例		61 (11.3 %)			468 (86.5 %)				12 (2.2 %)	

表5　PIVKA-II出現率

	母乳群		混合人工群	
	No	陽性例(%)	No	陽性例(%)
Group				
I	46	1 (2.2)	62	4 (6.5)
II	61	3 (4.9)	56	1 (1.8)
III	64	1 (1.6)	96	0 (0.0)
IV	44	1 (2.3)	89	0 (0.0)
V	76	0 (0.0)	103	0 (0.0)
I～V	291	6 (2.1)	406	5 (1.2)
VI－1	56	1 (1.8)	35	3 (8.6)
VI－2	96	10(10.4)	10	0 (0.0)
VI－3	55	0 (0.0)	90	0 (0.0)
VI	207	11 (5.3)	135	3 (2.2)
全症例	498	17 (3.4)	541	8 (1.5)

図1，HPT値とPIVKA-Ⅱの分布
母乳・全VK投与群

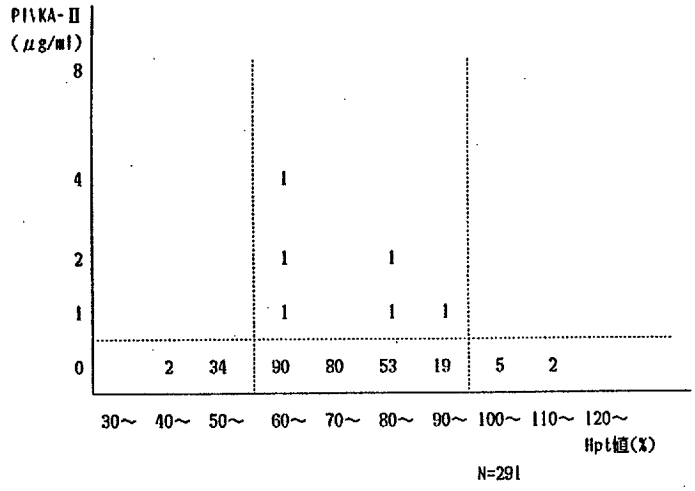


図2，HPT値とPIVKA-Ⅱの分布
母乳・VK非投与群

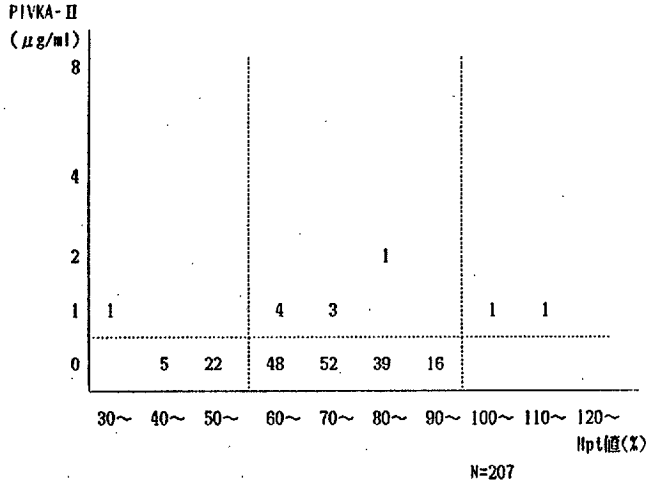


図3．HPT値とPIVKA-Ⅱの分布
混合人工・全VK投与群

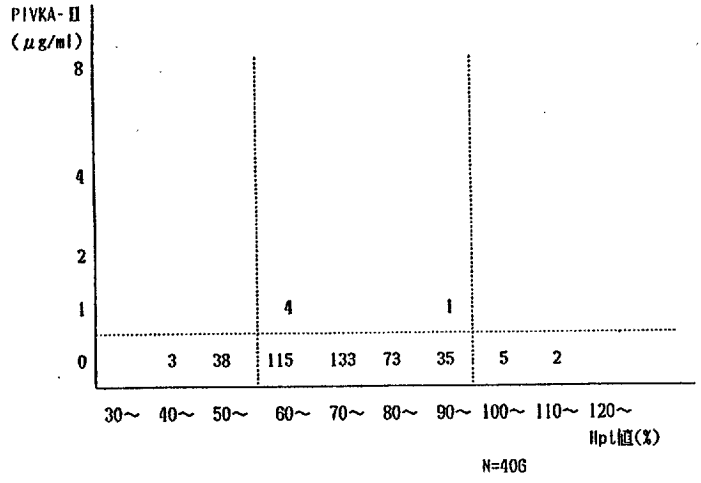
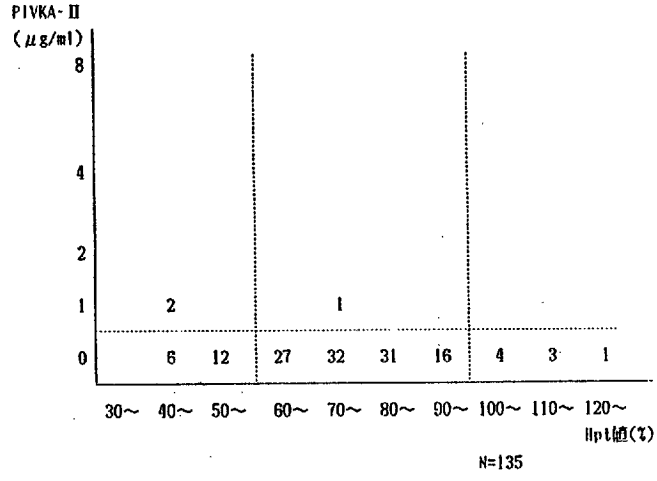


図4，HPT値とPIVKA-Ⅱの分布
混合人工・VK非投与群



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

研究目的

乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防としてのビタミンケーツーシロップ(以下VK)の効果的な投与法をPIVKA-IIおよびヘパプラスチンテスト(以下HPT)により検討する。