

1カ月乳児におけるビタミンK予防効果とPIVKA-II

熊本大学小児科

本原 邦彦, 松田 一郎

はじめに

乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策として、ビタミンK製剤の予防投与が提言されている。我々はビタミンKのより合理的な投与スケジュールの確立と、また本症の発症前診断を目的として、1984年4月より熊本県下において、1カ月乳児を対象にPIVKA-II (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II) のスクリーニングを実施してきた。本研究の中間結果については、すでに報告している。今回は、現在までの被検件数約2万名について、栄養法、またはビタミンKの投与別による1カ月乳児のビタミンK欠乏状態について検討したので報告する。

方法および対象

1. 対象：熊本県下99施設の産科病医院の協力を得て、1984年4月より1986年1月まで、これらの施設を受診した1カ月健診児のうち主に母乳栄養児を対象とした。
2. 採血ならびに検体の搬送：我国で新生児の先天代謝異常スクリーニングに用いられているガスリー用の口紙（東洋口紙）に血液をスポットした。口紙血は乾燥後、当小児科学教室へ搬送された。
3. PIVKA-IIの測定方法：乾燥口紙血より血液スポット部位を溶出し、EIA法によって測定した¹⁾。一部はE-1023キットを用いて測定した²⁾。
4. カットオフポイント：口紙血から得られたPIVKA-II値は4.0 A.U./mlをカットオフポイントとした。この数値は母乳栄養児における本症の発症頻度(1700:1)の約10倍量(170:1)をふるいわけする数値であることが予想された³⁾。
5. 被検者への結果報告ならびに陽性者の対処：検査陰性者へは郵送で連絡した。陽性者に対しては、結果判明当日に家族へ電話連絡を行い、原則として当院外来で、2次検査およびビタミンKの投与が行なわれた。

結 果

被検乳児のうち、栄養法、ビタミンK投与歴が明確である19029名について、PIVKA-II陽性者の頻度を表1に示した。ビタミンK予防投与については、各々の施設の産科医の判断において実施されているが、投与する場合の一回量、製剤に関しては、現在ケイツーンロップ(エーザイK.K.) 1mlと統一されている。尚、1回投与の場合には、その時期は新生児メレナを考慮してできるだけ生下時早期の投与を原則としている。

栄養法別の陽性者の頻度では、母乳栄養児のビタミンK非投与群においては、5090名中26名の陽性者(196:1)が存在し、この値は混合・人工栄養児における頻度(543:1)と比較して有意に高率である。一方、母乳栄養児について、ビタミンKの予防投与別に陽性者の頻度を比較した場合、非投与群と1回投与群に有意差は認めないが、非投与群と2回投与群との間には有意差を認める。一方、ニアミス例についての頻度をみてみると、全例母乳栄養児であり、例数が少ないためか、有意差は認めないが、ビタミンK非投与群に727:1と高率に存在した。

考 察

PIVKA-IIを測定することにより、生体内におけるビタミンK欠乏状態の評価が可能である。前述したように、本研究の目的は、①1カ月乳児について、PIVKA-IIの測定によってビタミンK欠乏状態の評価を行い、より合理的なビタミンK予防投与のスケジュールを確立する。②PIVKA-IIの測定によって、本症のニアミス例の早期発見(マス・スクリーニング)である。

①(前者)に関しては、表1に示したように、生下時でのビタミンK経口1回投与においては、生後1カ月までの持続効果に関して不十分であることが予測された。また、2回投与により陽性者

の頻度は1:195から1:534と有意に減少し、実察の本症の発生頻度を減少させることは予測されるが、2回投与によっても、ニアミス例が認められており、実際に完全な予防は不可能であると予測された。さらに、1カ月時に最低1回の追加投与が必要とされることを示唆している。②次に、本法によるマス・スクリーニングに関して述べる。ビタミンK非投与群におけるニアミス例は727:1、0.14%の頻度であった。ヘパラスチンテストで同様のスクリーニングを行った場合、中山の集計によれば、ヘパラスチンテスト10%以下は、母乳栄養児に0.19%存在している。また、静岡県の実績によれば、同様の10%以下は0.18%の頻度で報告されており、今回の成績は、ヘパラスチンテストを用いた場合とほぼ同様の成績であった。今回の成績では、我々は約2万名の中から51名(373:1)をふるいわけして、これらの陽性者のみ集中的に、1カ月以降もビタミンKの投与を行い、全体的には良好な成績を得ている。マス・スクリーニングとしてのヘパラスチンテストと比較して、本法の利点は、①確実なPIVKA-II陽性者(潜在性ビタミンK欠乏乳児)のふるいわけが可能であること。②被検サンプルの搬送が容易であるため、医療過疎地、群部での実施がきわめて容易である。現在、熊本県下においては、99の産婦人科施設で本法のスクリーニングが実施されており、他にヘパラスチンテストを実施している5施設を加えると、母乳栄養児のスクリーニング率は、約95%に達しており、本法によるスクリーニングが現実的に容易に実施可能であることを示唆している。ただし、今後、ビタミンKの頻回投与によって本症患者は激減することが、今回の結果からも示唆されたが、その発症頻度が社会的なスクリーニングのニーズを満たしうるものであ

るか否かは、現在の測定結果からは予測できない。しかし、今後の発症頻度の減少は、本症の病因解明をますます困難にするものであり、スクリーニングによる潜在性ビタミンK欠乏児の症例の集積は、今後、本症の根本的な病因解明の糸口になることが期待される。最後に、現在までの陽性者の中から、新たな出血症患者は1例も認めてないが、陰性者群の中から、1名のみ、先天性胆道閉鎖症に伴う2次的な本症頭蓋内出血例が確認されている。本例は、生下時ビタミンK予防投与をうけており、1カ月健診時のPIVKA-IIは陰性であったが、検査後21日目に本症が発症した。本例は、ヘパラスチンテストによっても早期予知は不可能であったと考えられ、このようなケースは、1カ月時でのスクリーニングによる発見は困難であろうと考えられる。

文 献

- 1) Motohara K, Kuroki Y, Matsuda I, et al.: Detection of vitamin K deficiency by use of an enzyme-linked immunosorbent assay for circulating abnormal prothrombin. *Pediatr Res*, 19:354, 1985.
- 2) 橋木徹, 渡辺啓祐, 難波祐三郎, 他: モノクローナル抗体とポリクローナル抗体とを用いたサンドイッチEIA (Enzyme Immuno Assay) 法によるPIVKA-II測定試薬キットの開発と測定条件の検討. 臨床免疫. (掲載予定)
- 3) 本原邦彦, 遠藤文夫, 松田一郎, 他: 乳児ビタミンK欠乏性出血症, 第4報—健康新生児および乳児のPIVKA-II値の動向とビタミンKの予防効果—. *日児誌*, 89:1790, 1985.

Table 1. The results of a survey of vitamin K deficiency from April, 1984. to January, 1986.

	No vitamin K prophylaxis	vitamin K prophylaxis once at birth	vitamin K prophylaxis 2 times at birth and one week of age	Total
Breast fed infants	26(7)/5090	10(1)/2811	6(1)/3206	42(9)/11107
Mixed fed infants	6(0)/2940	3(0)/2123	0(0)/2094	9(0)/7157
Formula fed infants	0(0)/316	0(0)/235	0(0)/214	0(0)/765
Total	32(7)/8346	13(1)/5169	6(1)/5514	51(9)/19029

$p < 0.05$ (between No prophylaxis and 2 times prophylaxis)
 $p < 0.01$ (between 2 times prophylaxis and Total)
 $p < 0.05$ (between No prophylaxis and 1 time prophylaxis)
 $p < 0.01$ (between 1 time prophylaxis and Total)
 $n.s.$ (between No prophylaxis and 1 time prophylaxis)
 $n.s.$ (between 1 time prophylaxis and Total)

The denominator represents the total number of monitored infants. The numerator represents the number of infants with vitamin K deficiency (PIVKA-II levels > 4.0 A.U./ml $<$). The numerator in parenthesis represents the number of infants with severe vitamin K deficiency. The incidence of vitamin K deficiency in each group was compared by the χ^2 -test with Yet's correction. n.s.:not significant.

↓ **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欠乏性出血症の予防対策として、ビタミンK製剤の予防投与が提言されている。我々はビタミンKのより合理的な投与スケジュールの確立と、また本症の発症前診断を目的として、1984年4月より熊本県下において、1ヵ月乳児を対象にPIVKA- (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-)のスクリーニングを実施してきた。本研究の中間結果については、すでに報告している。今回は、現在までの被検件数約2万名について、栄養法、またはビタミンKの投与別による1ヵ月乳児のビタミンK欠乏状態について検討したので報告する。