

# 長崎県における乳児ビタミンK欠乏症に対する 予防状況と、尿中 $\gamma$ -carboxyglutamic acid 測定に対する予防投与方法の検討

長崎大学小児科

吉 永 宗 義, 福 田 雅 文,  
辻 芳 郎

国立武蔵療養所小児神経科

松 坂 哲 應

## 緒 言

乳児ビタミンK(VK)欠乏性出血症は、発症頻度が高く予後不良の疾患であるため、予防すべき疾患として注目されている。我々は、本症予防のために長崎県全域において、VKの予防投与を行い効果を検討してきた。その結果、発症の著明な現象を認め、同時に新生児メレナの発症率も有意に減少したことをすでに報告した。現在も継続して発症の状況を追跡中である。また、より効果的な予防投与方法を確立するべく、尿中 $\gamma$ -carboxyglutamic acid(Gla)排泄量を測定し検討している。欧米で本症の発症が少ないのは、出生時のVKの1回筋注がルーチンに行われていることによる遠隔効果とも考えられ、本邦でも出生時の1回投与のみで良いのではないかという意見もある。今回は、尿中Gla量測定により、出生時VK1回経口投与の効果を、従来行っていた2回投与と比較検討した。

## 方 法

### 1. 長崎県(離島を除く)におけるVK予防投与の効果

昭和60年1月1日より12月31日までに出生した全乳児を対象とし、乳児VK欠乏性出血症及び新生児メレナの発症状況を小児科併設病院へのアンケートにより調査した。

### 2. 尿中Gla量測定

1カ月児633人、2カ月児264人、3カ月児132人の計1029人を対象とした。対象児をビタミンKの投与方法により、1回投与群(出生時2mg)、

2回投与群(出生時2mg、7日齢時4mg)、3回投与群(2回投与+1カ月時4mg)、及び非投与群に分け比較検討した。尿中Gla量の測定はKuwadaらの方法に従いHPLCにて行いクレアチニン比で表現した。

## 結 果

### 1. 乳児VK欠乏性出血症と新生児メレナの発症状況

長崎県における昭和60年の乳児VK欠乏性出血症例は1例である。本例は、出生時にVKの予防投与をうけておらず、日齢33に入院した男児で母乳栄養児であった。CTスキャンで頭蓋内出血が認められている。

新生児メレナにて小児科併設の病院に入院したものは2例あった。1例は離島の助産所で出生し、VKの投与はうけておらず、日齢2に血性嘔吐を主訴に入院した。もう1例は、骨盤位出生以外分娩時異常はなかったが、嘔吐が続いたためVKの経口投与をうけていなかった日齢1の女児である。この症例はCTスキャンにて頭蓋内出血を確認され当科へ入院し、採血部よりの止血が困難であった例である。以上の3例ともに癡固学的にVK欠乏症であることが確認されている。

長崎県(離島を除く)の昭和60年1年間の出生数は、現時点において保健所での集計が終了していないため、正確な把握ができていない。しかし、最も出生数の多い長崎市では昨年に比べ若干少ないものの大きな減少はなく、約18500から19000人程度と推測される。予防投与率が昨年

と同様に97.7%以上と考えると、過去3年間のデータを合わせて、4年間の投与児数は約70000人となる。これに対し、投与をうけていて発症した症例は昭和58年に報告した1例のみであり、投与児では70000対1の発症率となる。また、この発症例が肝機能異常を伴っていたことを重視すれば、二次性ということになり、投与児での特発性の発症はなかったともいえる。いずれにしても、予防投与により、投与がルーチンに行われる以前の発症率3500対1に比べると著明な減少であった。

## 2. 尿中Gla量測定による予防投与法の検討

図1は、各VK投与群と非投与群の1カ月時の尿中Gla排泄量を示したものである。2回投与群(●)は、症例数を増やしても、昨年報告と同様に、非投与群(○)に比べ有意に高値を示し、かつ3回投与群(■)と有意差がみられなかった。一方、1回投与群(▲)は非投与群よりも有意に高かったが、2回投与群より有意に低値であった。2カ月時では、図2に示した如く、2回投与群はなお高値を維持していたが、1回投与群では非投与群と有意差はみられなかった。3カ月時には、昨年報告したと同様、2回投与の効果はなくなっていたが、3回投与群は有意に高値であった。

## 考 按

予防投与法の確立のために、多くの施設で種々の投与方法でのヘパラスチンテスト(HPT)やPIVKA測定が行われ検討されている。しかし、その方法が実際に効果があるか否かを判定する場合、HPTの平均値の有意差検定やPIVKA陽性率の比較では十分とはいえない。効果判定のためには、多数例の測定を行い、HPT平均値の有意差検定に加え、異常低値例の出現する不良率の差の検定を行うべきである。同時に、フィールドスタディを行い発症率の差も検討されなければならない。

我々は、多数例のHPTにより投与法の検討を行い、非投与群では不良率が有意に高くなる<sup>1)</sup>ことや、1回投与(出生時)でも低値者が出る<sup>2)</sup>などの結果を得た。一方、2回投与方法(出生時と産科退院時)は、産科入院中に確実に投与することができ、いたずらに投与回数を増やさずともHPT

のデータ上十分な効果があると考え、昭和56年4月より全国的に予防法として推奨し、フィールドスタディを開始した。予防投与の状況は、昭和59年には全出生児の97.7%に行われるようになり、60年には3回投与(1カ月時に3回目)をする施設も増加している。その結果、昨年・今回の報告にもみられるように、本症の発症率は著減した。

以上述べた如く、新生児期のVK経口2回投与法は、検査上もフィールドスタディにても十分な予防効果があるといえる。しかし、いくつかの問題点も残されている。その一つは、今回報告した頭蓋内出血を伴った新生児メレナにみられるような、経口投与が遅れたために発症する場合である。乳児VK欠乏症と異なり新生児メレナは比較的予後良好と考えられているが、本例の如く、頭蓋内出血を伴うこともあり、経口投与できない場合は早急に筋注や静注にてVKを投与する必要がある。この問題は、出生時の経口投与の是非とも合わせて、今後検討されていくべきものである。

もう一つの問題は、欧米での低発症率は、ルーチンに行われている出生時のVK1回筋注法の遠隔効果のためであり、より少ない回数でも十分な効果が期待できるとする考えである。先に述べたように、我々はHPTのデータ上1回投与群に低値者があったことを確認しているが、十分に検討したとはいえない。そこで今回、尿中Gla量を測定することにより検討した。HPTやPIVKA測定が凝固因子の測面のみをみているのに対し、尿中Gla量はオステオカルシン<sup>3)</sup>なども含むVK依存性蛋白質全ての最終的な動態を反映するため、生体内でのVKの効果もTotalにみることでできる。1カ月時での1回投与群の尿中Gla量は、2回投与群に比べ有意に低く、2カ月時には効果が消失していた。即ち、1回投与では最も発症の多い1カ月時において、生体は潜在性のVK欠乏状態にあり、数は少なくなるが2カ月時の発症には十分な予防効果が期待できないと考えられた。

HPTのデータ、フィールドスタディの結果、尿中Gla量測定の結果を総合すると、本症予防のための予防投与方法として、出生時1回投与は十分な効果があるとはいえず、少なくとも2回以上の投与が必要であると思われる。

文 献

- 1) 松坂哲應：乳児ビタミンK欠乏症，第2報，乳児ビタミンK欠乏症に対するマス・スクリーニングと経口的ビタミンK<sub>2</sub>投与の予防効果について．日児誌，85：658，1981.
- 2) 松坂哲應・他：乳児ビタミンK欠乏症のビタ

- ミンK剤投与による予防．小児科学年鑑，3：22，1983.
- 3) 吉永宗義・他：新生児，乳児期の骨γ-カルボキシグルタミン酸含有蛋白質に対するビタミンKの影響，医学のあゆみ，135：497，1985.

The Effect of Vit.K<sub>2</sub> Administration on Urinary Gla Excretion (M±SD) in 15-45 Days Old Infants

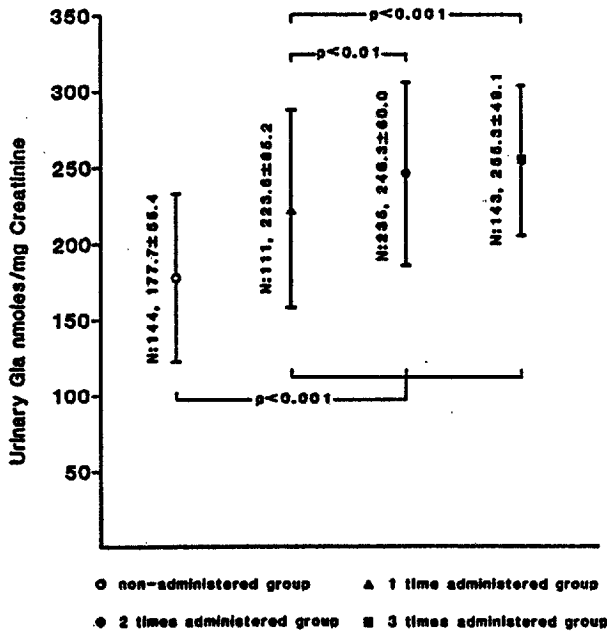
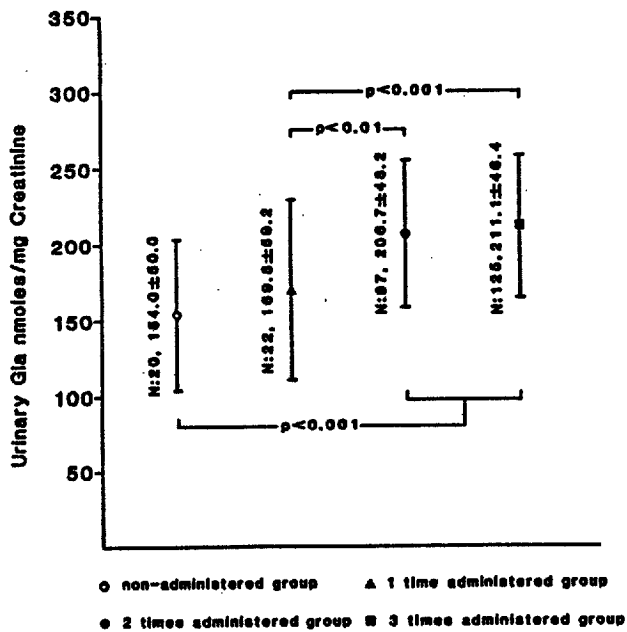
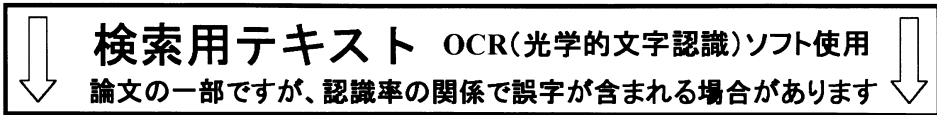


図 1.

**The Effect of Vit.K<sub>2</sub> Administration on Urinary Gla Excretion  
(M±SD) in 46-75 Days Old Infants**



⊠ 2.



#### 緒言

乳児ビタミン K(VK)欠乏性出血症は、発症頻度が高く予後不良の疾患であるため、予防すべき疾患として注目されている。我々は、本症予防のために長崎県全域において、VKの予防投与を行い効果を検討してきた。その結果、発症の著明な現象を認め、同時に新生児メレナの発症率も有意に減少したことをすでに報告した。現在も継続して発症の状況を追跡中である。また、より効果的な予防投与方法を確立するべく、尿中  $\gamma$ -car-boxyglutamic acid(Gla) 排泄量を測定し検討している。欧米で本症の発症が少ないのは、出生時のVKの1回筋注がルーチンに行われていることによる遠隔効果とも考えられ、本邦でも出生時の1回投与のみで良いのではないかという意見もある。今回は、尿中Gla量測定により、出生時VK1回経口投与の効果を、従来行っていた2回投与と比較検討した。