

乳児ビタミンK欠乏性出血症における 胆汁酸代謝および生理的 胆汁うっ滞との関連について

鳥取大学医学部小児科学教室

白木和夫, 新沢毅
山田一仁

研究目的

我々は、前回まで、主に本症における肝機能について研究を行ってきた。当初、本症およびニアミス例において、経過中に軽度の肝機能障害を認める例が多いことに気づき、subclinicalな肝機能障害によるビタミンKの科用障害を考え、いわゆる肝の未熟性について検討するため、rapid turnover protein について検討した。ところが、予想に反してこれらのcaseのrapid turnover protein は、いずれも対照とした児より有意に高値を示していた。また、当科の門野らの報告によれば、特に基礎疾患のないと思われる児においても、生後2~3カ月の時点で、GOT、GPTの上昇を認める例が存在するといわれ、本症の児において軽度肝機能障害と考えていたものが、一部は生理的なものではないかと考えられるに至った。このような前回までの報告から、我々は従来の肝機能検査では異常のないとされていた、いわゆる、特発性ビタミンK欠乏性出血症のetiologyとして、胆汁酸排泄障害によるビタミンKの吸収障害が重要であると考え、主に本症における胆汁酸代謝について検討を行っている。すなわち、胆汁酸は胆汁の主成分であり、胆汁うっ滞を鋭敏に反映し、更にビタミンKの吸収には腸管内での胆汁酸によるミセル形成が必要である。今回は本症およびニアミス例において、胆汁酸の、特に体外排泄の問題、および新生児乳児期の総胆汁酸、一次胆汁酸の分析結果による、いわゆる、“Physiologic cholestasis”の問題に関連すると考えられる、本症の発症要因について報告する。

対象および方法

- (1) 乳児ビタミンK欠乏性出血症児の血清胆汁酸パターン：本症発症例4例を含む、生後3週時のHPTが40%以下の9例(V.K欠乏群)、及び対照群としてHPT70%以上の30例において、血清胆汁酸を遊離型、グリシン抱合型、タウリン抱合型、硫酸抱合型、およびグルクロン酸抱合型の5分画に分け、ガスクロマトグラフィーで測定した。
- (2) 新生児、乳児期の胆汁酸排泄：正常児の、臍帯血から、乳児期に至る各時期の血清を用い、 3α -HSD、 7α -HSDを用い、酵素蛍光法により、総胆汁酸、一次胆汁酸を測定、胆汁うっ滞状況について検討した。

結果

- (1) 総胆汁酸、および胆汁うっ滞の指標とされる、C/CDC比については、前回の報告で述べた通り、9例中8例において、対照に比し、著しい高値を認めた。胆汁酸の抱合形式については、V.K欠乏群で特にアミノ酸抱合型の上昇が著しく、胆汁酸の体外排泄に重要と考えられる硫酸抱合型、グルクロン酸抱合型の割合は、この時期の未発達な酵素活性を反映したと考えられるが、著しい低値であった(Fig. 1, 2)。これらの症例は、いずれも発症時に、間接ビリルビンの上昇を伴わない、直接ビリルビンの軽度の上昇を認めた。
- (2) Tableに示す通り、新生児乳児期の総胆汁酸値は生後4週で最も高値をとり、以後は月令と共に下降していった。C/CDC比と同様の意義を持つと考えられる、一次胆汁酸/総胆汁酸、一般に

P/T比と言われているものも全く同様の経過をとり、生後4週が最高であった。

考 察

乳児ビタミンK欠乏性出血症の病因について、本症の発生が、なぜ生後1ヶ月前後に集中しているのかについては、未解明であり、かつ、非常に重要な問題であると考えられる。我々は、一貫して、本症におけるビタミンKの吸収障害≒胆汁酸排泄障害が重要であると主張してきた。一元的に考えられるものではないと我々も考えているが、本症の発症要因が単に母乳中のビタミンK含有量のみであるとするならば、母乳中のビタミンK値

は生後1ヶ月で最低値をとるか、もしくはいわゆるビタミンKのリサイクルがこの時期に欠乏状態になる必要があると考えられるが、現在までこういう事実の報告はない。今回、本症およびニアミス例において、血清胆汁酸パターンから、胆汁うっ滞パターンが多くの特例で得られ、このパターンは生理的に生後1ヶ月前後が最大であった。この結果から、本症の発生が1ヶ月前後に集中しているのは、この時期に胆汁酸排泄が最低になる(= physiologic cholestasis)、すなわち、ビタミンKの吸収が最低になるためではないかと考えられる。現在、この physiologic cholestasis と経口投与したビタミンKの吸収について検討中である。

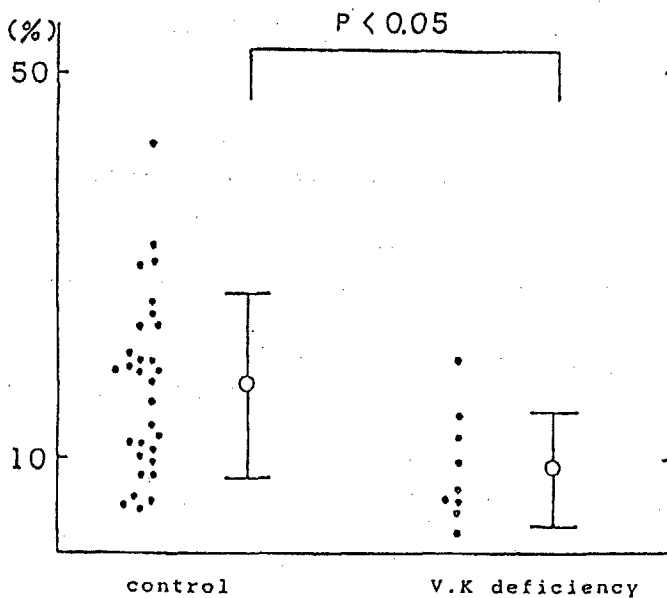


Figure.1 %sulfate of serum bile acids
in vitamine K deficiency and controls

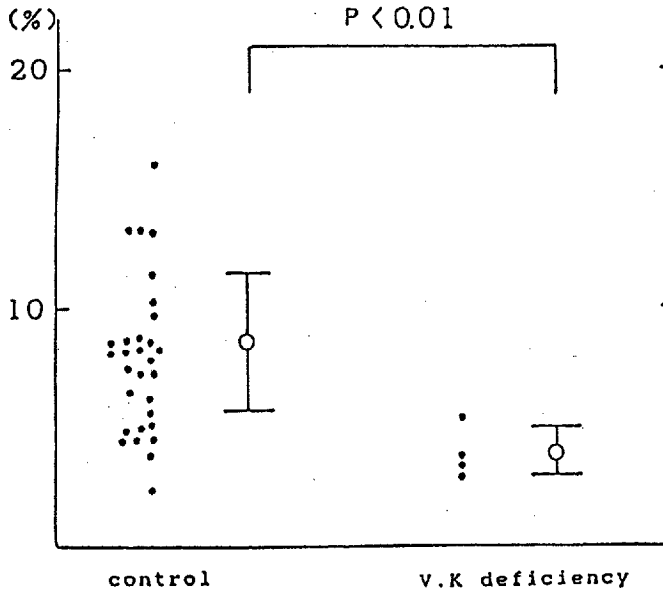
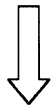


Figure.2 %glucuronide of serum bile acids
in vitamine K deficiency and controls

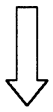
Table.1 Serum primary and total bile acids
and P/T ratio in infants
(Tottori University School of
medicine;T.Shinzawa and T.Mura)

Age	No.of cases	Serum bile acid(μ M)		P/T ratio
		Primary	Total	
cord blood	30	4.6 \pm 1.8	7.7 \pm 2.6	59.7 \pm 5.6
1day	25	10.5 \pm 3.7	15.9 \pm 5.1	66.0 \pm 6.0
3days	25	14.5 \pm 6.5	18.9 \pm 7.1	76.7 \pm 6.5
5days	25	18.0 \pm 6.1	21.9 \pm 6.2	82.2 \pm 6.0
7days	25	21.1 \pm 6.6	23.9 \pm 6.8	88.3 \pm 5.9
2weeks	19	21.6 \pm 5.9	24.9 \pm 5.8	86.7 \pm 6.0
4weeks	25	25.7 \pm 8.1	27.8 \pm 6.9	92.4 \pm 7.0
2months	21	19.6 \pm 6.1	23.1 \pm 5.8	84.8 \pm 5.9
3months	15	15.9 \pm 6.1	19.2 \pm 4.9	82.8 \pm 5.9
5months	13	15.0 \pm 6.7	17.0 \pm 7.3	88.2 \pm 6.9
1year	9	10.8 \pm 3.5	15.3 \pm 4.6	70.8 \pm 2.9



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

我々は、前回まで、主に本症における肝機能について研究を行ってきた。当初、本症およびニアミス例において、経過中に軽度の肝機能障害を認める例が多いことに気づき、subclinical な肝機能障害によるビタミン K の科用障害を考え、いわゆる肝の未熟性について検討するため、rapid turnover protein について検討した。ところが、予想に反してこれらの case の rapid turnover protein は、いずれも対照とした児より有意に高値を示していた。また、当科の門野らの報告によれば、特に基礎疾患のないと思われる児においても、生後2~3カ月の時点で、GOT、GPTの上昇を認める例が存在するといわれ、本症の児において軽度肝機能障害と考えていたものが、一部は生理的なものではないかと考えられるに至った。このような前回までの報告から、我々は従来 of 肝機能検査では異常のないとされていた、いわゆる、特発性ビタミンK欠乏性出血症のetiologyとして、胆汁酸排泄障害によるビタミン K の吸収障害が重要であると考え、主に本症における胆汁酸代謝について検討を行っている。すなわち、胆汁酸は胆汁の主成分であり、胆汁うつ滞を鋭敏に反映し、更にビタミンKの吸収には腸管内での胆汁酸によるミセル形成が必要である。今回は本症およびニアミス例において、胆汁酸の、特に体外排泄の問題および新生児乳児期の総胆汁酸、一次胆汁酸の分析結果による、いわゆる、“ Physiologic cholestasis”の問題に関連すると考えられる、本症の発症要因について報告する。