

## 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究 総 括 報 告

(分担研究： 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究)

埴 嘉 之\*

### 要 約

1. ラット肝細胞による実験で、不飽和脂肪酸が肝内からのプロトロンビン分泌を抑制する成績が得られ、ヒトで母乳中の何らかの物質がVK凝固因子の合成又は分泌を抑制する可能性が示唆された。
2. ビタミンK欠乏(VKD)の指標としてPIVK-IIとELISA法(E-1023法)とを比較した。
3. VKDの指標としてPIVKA-Protein Cの出現する事が示唆された。
4. 新生児の肝にはVKが少ない事及びVKの補給により肝内に、これの蓄積される事、但し、1か月間の持続に付いては保証されていない事等が示された。
5. 新生児で腸からのVKの吸収の不良な例ではVKDが起こり易い。
6. 乳児VKDは、女児よりも男児の方が起こり易い。その比は1か月未満の方が、より顕著であった。
7. 早期新生児期におけるVKの必要量は15 $\mu$ g程度と推定された。
8. 分娩前の母体に大量のVKを与える事で新生児VKDは予防出来る可能性がある。分娩後母体にVKを経口投与する事で、母乳中のVK分泌量を増加させ得る。但し、その分泌量は乳汁中の脂肪量にも左右される。
9. 母体にVK含量の多い食品を、摂取させる事で、その乳汁中のVK含量を高める事が出来るか否かについては更に検討を要する。
10. 全国主要施設の調査結果から、我が国で成熟新生児に就いては、その80%以上はVKDに対して、その予防投与等の処置が取られていると推察される。
11. 出生後間もなくの時期よりVKを投与する事によって、新生児VKDに対しても、予防効果が顕著である事が認められた。
12. 静岡県、長崎県、神奈川県ではVKD防止対策の普及によりVKDの発生は、激減している。

### VK依存凝固因子

乳児ビタミンK欠乏(VKDと略)の病因に関するひとつの仮説として、母乳中にVK依存凝固因子の合成を阻害する物質の存在が考えられる。本

年は、モルモットの肝細胞を用いた実験を行なったが、不飽和脂肪酸に肝からのプロトロンゼン分泌を抑制する作用のある事が認められた(浦山、伴野)。

\* 東邦大学第一小児科

(First Dept. of Pediatrics, Toho Univ. School of Medicine)

VKDの時に生ずるPIVKA-IIの測定法について、PIVKAL TestとELISA法(E-1023)を比較した。両者ともそれぞれ有用である事を認めたがVKDの場合に、VKを投与してPIVKA-IIの低下の傾向が少ない事が認められた。又、DICでE-1023法では、PIVKA-IIが検出されず、PIVKALで検出される事のある等説明不足の点が指摘された(山田、目黒、滝)

最近注目されている新しいVK依存凝固関連因子としてプロテインCがあるが、三上等は、新生児期から本因子の推移を検討した。今年度の研究では、プロテインC活性は、その抗原と共に臍帯血では成人の40%で、生後1~3日で更に低下し、以後1歳で正常成人域に達する事が認められた。又、新生児期にVKを投与しないとPIVKA-プロテインCの出現する事が示唆された。

#### VKの動態

白幡等は、従来から血中およびその他生体材料についてVKを測定しているが、今回は、新生児期および乳児期に、他の疾患で死亡、或いは突然死した患児の剖検例で、肝に含まれるVKを測定した。これによると、これらの肝に含まれるVKの含量は成人に比して非常に少ない事が確かめられた。但し、出生0日でVK<sub>2</sub>(MK-4)を与えられた例で、生後10日以内に死亡した例ではMK-4は肝中に充分高く、少なくともこの期間はVKが肝に著積される事を示唆している。しかし、出生0日でVKを補充し、生後83日で死亡した例では、肝にVKは枯渇している事が証明された事と、静岡のフィールド実験で、産科退院時にVKを与えても、1か月後には、その1.86%にVKDの存在する事が認められる事から、肝に著積されるVKは1か月後には枯渇する例もあると考えた方が安全と思われる。

母乳中に分泌されるVKについて、大西等は、母親の日光浴による影響、つまり光線が母親の体内のVKを分解する可能性については、明らかに出来なかった。但し、母乳中に脂肪が多い事が、

母乳中のVKの含量を左右する結果を得、又、前乳と後乳とでは後者の方が含量が高い事、母体がVK服用後その血中濃度の上昇は2時間で見られるが、母乳中には遅れて24時間でピークとなる結果を得ている。

母親がVKを経口摂取して、その母乳中にVK含量の増加する事は、既に埴、山本等の報告(昭和60厚生省研究班報告)しているところであるが、寺尾等も、母体にVK<sub>2</sub>(MK-4)を与えて、その母乳中にVK<sub>2</sub>の増加する事を認めた。埴・沢田・花岡は、分娩後の母親に自然な形でVKを多く摂らせ、その母乳中VK含量を高める事を計画した。自然食品としてVKは緑色野菜、納豆に多く含まれている事が知られているが、これらを使用し、その献立を工夫して、VKを1日約2mg摂取させた。その結果、対照に比して明らかに母体血清中にVK(VK<sub>1</sub>, MK-7)の濃度は上昇した。しかし、母乳中のビタミン含量の増加は確かめられなかった。同じような結果は、母体に納豆を多く摂取させた真木等の実験でも得られた。母体の血中のVKは上昇するにも拘らず、母乳中に分泌は高くないのかどうか更に検討を続ける予定である。

成熟新生児に経口摂取させたVK<sub>2</sub>の吸収能について、白木等の実験では、与えたVKに対する吸収能を計算(Absorption Index)し、それと同じ血中のPIVKA-IIを比較すると、両者は逆の相関を示した。即ち、吸収の不良の群では、血中にPIVKA-IIは出現し易く、そのような群では、更に3週間後でもPIVKA-IIの出現率が高かった。つまり、この研究では、腸管からのVKの吸収の低下している事が、VKDの一つの要因となる事が示唆された。

#### 新生児出血症

新生児VKDによる出血は、出生後1~2日で発症するので、出生後児が経口摂取可能になってから、VKを経口時に与えたのではVKDによる出血の予防には間に合わない可能性がある。真木

等は、分娩直前の母体にVK<sub>2</sub>を経口的に与えたところ、分娩迄に2時間の余裕のある場合は、分娩時に母体血中のVK<sub>2</sub>は、検出出来る程度に上昇する事を認めた。又、児については臍帯血中にVK<sub>2</sub>の上昇を認める迄にはならなかったが、VKの指標とされるヘパラスチンテストでは、非投与群よりも高値を示したので、分娩前の母体にVKを投与する事で、新生児VKDを予防出来る可能性が示唆された。

一方多田等は、東京都立産院6施設の共同研究で、児の出生後経口摂取の可能になった事を確かめてからVK<sub>2</sub>をシロップの形で経口投与する方法により、従来7,552例に対し6例の発症であったものが、17,306例の投与中1例も出血を見る事無く、又、見るべき副作用も無かった事が報告された。

新生児期にVKの必要量については、従来特に根拠となるものは示されていないが、本原は、前年度の研究で、出生後3生日迄に母乳を500ml以上摂取している群ではPIVKA-IIの出現が、略見られない事と、報告されている母乳(初乳)中のVK含量の数値とから、新生児期におけるVKの最少必要量を10 $\mu$ gと推定した。今回は、正常新生児に対して、その出生0日にVK<sub>2</sub>を種々な量に変えて与え生後5生日にPIVKA-IIを測定し、潜在性VKDの有無を検討した。その結果、VK<sub>2</sub>の摂取が15 $\mu$ g以上では、PIVKA-IIの出現は殆ど見られなかった。この事から、新生児早期におけるVKの最少必要量は15 $\mu$ gであると推定され、前記の母乳摂取量からの推定に近い値となった。

## 疫 学

乳児VKDの我が国における発生については昭和60年に行なった全国調査で、4年半に534例を把握した。その成績については、昨年度報告したが、今回は同じ資料について更に解析を進めその性差について男女比が、全体としては2.05であるが、発症が1か月未満群では、2.56で、男児の方

が女兒よりも早く発症する事を認めた。従って乳児VKDの平均発症例年齢は男37.1日、女44.9日で男の方が1週間早い事が確かめられた。この事は、当班の研究ではないが、塩野義研究所の内田博士のラットによる実験で、雄の方が雌よりもVKDに弱いとの結果と併せて興味深く思われる。

母里等は、厚生省統計情報部の死亡統計により、頭蓋内出血による乳児死亡を昭和50年から60年に至る10年間について調査した。その結果、1か月未満の死亡は、年代を下がるに従って減少したが、月令1か月、2か月群については、減少傾向は見られなかった。

乳児VKDは、頭蓋内出血による死亡率が高いため、VKの予防投与が普及すれば、頭蓋内死亡例は減少すると考えられるが、昭和60年迄の調査では、そのような傾向は見られなかった。ただ、長崎県における辻等の調査では、生後1週から12か月迄の乳児を対象にして、昭和50年から61年に至る11年間では、その後半に頭蓋内出血症の減少している事を認めている。

## VK予防投与の普及

当研究班では、VKDの予防の為出生後産科退院時まで少なくとも1回のVK投与を推奨しているが、そのような処置が実際に全国でどれ位普及しているかアンケート調査を行なった。多田等が全国の新生児医療専門施設に対して行なった調査では、未熟児や病的新生児に対しては、凝固系を検査して、異常例にのみ投与する施設を含めて略全施設でVKDに対する予防処置が行なわれている事、および正常成熟児については、ルーチン投与81.0%、検査により投与は11.4%で、全施設の92.4%にVKの投与などの処置が行なわれている事、との結果となった。一方、産科方面からの調査として、松山の日本母性保護医協会定点モニターシステムを利用した調査によると施設の69.1%はルーチンに投与、4.4%はスクリーニングによって投与という結果を得た。

以上は、施設数に対する割合であって、出生数

に対する予防投与の普及率については、回答を寄せられた各施設の分娩数より概算して、ルーチンの投与にスクリーニングによる投与を加えて、全出生の83.7%はVKDについて予防的処置の取られている事が明らかとなった。

#### 地域における予防成績

静岡県の実績として、寺尾等は、昭和57年2月より同62年12月間に至る5年10か月間に55,056症例について行なったVKD予防処置の成績を集計した。それによると、新生児期にVKの投与を行なった例でも、生後1か月では約2%の例でVKDが認められる事、又、産科退院時にヘパプラ

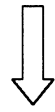
スチンテントによりVKDが否定されVKの投与を行なわなかった例でも1か月後には、その0.45%にVKDの出現する事が確かめられVKDに対する予防処置は、何れの例でも少なくとも1か月は必要である事が認められた。

長崎県(松坂, 辻)では、出生後ルーチンにVKの投与が行われているが、その普及率は93%以上となり、生後1か月迄に2回又は3回のVK予防投与を受けた児101,700人からのVKD発症は1例のみとの成績となった。これはVK予防投与前の罹患率の30分の1に激減した。



## 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



### 要約

1. ラット肝細胞による実験で, 不飽和脂肪酸が肝内からのプロトロンビン分泌を抑制する成績が得られ, ヒトで母乳中の何らかの物質が VK 凝固因子の合成又は分泌を抑制する可能性が示唆された。
2. ビタミン K 欠乏(VKD)の指標として PIVK- と ELISA 法(E-1023 法)とを比較した。
3. VKD の指標として PIVKA-ProteinC の出現する事が示唆された。
4. 新生児の肝には VK が少ない事及び VK の補給により肝内に, これの蓄積される事, 但し, 1 か月間の持続に付いては保証されていない事等が示された。
5. 新生児で腸からの VK の吸収の不良な例では VKD が起こり易い。
6. 乳児 VKD は, 女児よりも男児の方が起こり易い。その比は 1 か月未満の方が, より顕著であった。
7. 早期新生児期における VK の必要量は 15  $\mu$ g 程度と推定された。
8. 分娩前の母体に大量の VK を与える事で新生児 VKD は予防出来る可能性がある。分娩後母体に VK を経口投与する事で, 母乳中の VK 分泌量を増加させ得る。但し, その分泌量は乳汁中の脂肪量にも左右される。9. 母体に VK 含量の多い食品を, 摂取させる事で, その乳汁中の VK 含量を高める事が出来るか否かについては更に検討を要する。
10. 全国主要施設の調査結果から, 我が国で成熟新生児に就いては, その 80%以上は VKD に対して, その予防投与等の処置が取られていると推察される。
11. 出生後間もなくの時期より VK を投与する事によって, 新生児 VKD に対しても, 予防効果が顕著である事が認められた。
12. 静岡県, 長崎県, 神奈川県では VKD 防止対策の普及により VKD の発生は, 激減している。