

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)

埜 嘉 之*

要 約

1. 母乳中に多量に含まれるオレイン酸など不飽和脂肪酸の過酸化物へ変化が亢進し、これが肝細胞からのプロトロンビン分泌を阻害する可能性が示唆された。
2. ビタミンK (VK) 投与を受けた正常新生児でもプロテインC, プロテインS は成人に比較して低値であった。またVK欠乏性新生児に於いて、VKの投与によるプロテインCや同Sの上昇は少なかった。これら新しいVK依存凝固因子とVKの供給について今後更に検討を続ける必要がある。
3. VKの胎盤通過は不良であるが、分娩予定前7-10日間連日VKを母体に与えれば新生児の凝固能は対照に比べて上昇した。ただし陣痛発来後入院してからの服用では母体血中のVK濃度は上昇するが新生児に対しての効果は不確実であった。
4. 分娩前から母体にVKを経口的に与えて分娩後の母乳中のVK含量を増加させることが出来る。産褥婦にVKを与えた場合も同じであったがVK₁よりもVK₂ (MK4) のほうがその上昇がより著明であった。
母体に対するVKの補給を、より自然な形で行うとの目的で、母親にVK含量の高い納豆の摂食をすすめその乳中含量を測定したところ明らかに、その増量を認めた。
5. 新生児は腸管からのVKの吸収の不良なことが知られているが、特に出生当日は劣っている事が明らかとなった。
6. VK欠乏症では血中の各種遊離脂肪酸、その他脂質が対照より高く、この原因は本症における胆汁の鬱滞によるものと考えられた。
7. 正常新生児の検討から日齢5日までに母乳主体の栄養児で $10.4 \pm 1.7 \mu\text{g}$ 、人工主体の栄養児で $18.4 \pm 3.1 \mu\text{g}$ のVKを摂取しているものと算定され、早期新生児期におけるVKの最小必要量は1日約 $2 \mu\text{g}$ と算出された。
8. 長崎県での調査によると1974-1987に、原因不明の急性頭蓋内出血、慢性硬膜下出血の乳児例がVK予防投与の普及と並行して減少した。これらの症例の発症にはVK欠乏も関わっていた可能性が考えられる。
9. 乳児死亡全体とその中に占める脳血管疾患死亡を年次別に調査した。それによると、4週-2カ月においては脳血管障害による死亡の全乳児死亡に占める割合が他の時期よりも高いが、昭和56年以降は

* 東邦大学第一小児科, First Department of Pediatrics

その減少が目立って来ている。

10. 神奈川県における昭和63年度の調査によると、回答を寄せた分娩取り扱い施設の89.9%が予防投与を実施していた。そして、県内全出生の92.2%が予防投与を受けていると推定された。

11. 東京都立病産院6施設では昭和59.9-63.9の4年間に、当研究班の暫定方式によるVK予防投与を実施した。その結果この間に正常成熟新生児23,740例では乳児VK出血症の発生はなく、新生児出血性疾患もその疑いを含めて7例(0.03%)を認めるだけであった。また特に副作用も認められなかった。

12. 第3回乳児VK欠乏性出血症全国調査成績：昭和60年7月1日より昭和63年6月30日までの3年間に特発性VK欠乏症129例、2次性28例、ニアミス例18が報告された。この内特発性の報告数は年間43例となったが、アンケートに対する回答率等を勘案し本症の罹患率は出生10万対4.3と算定された。これは昭和53-55年に比較して23.9%に減少した。このような減少はVK予防投与の普及によるものと考えられるが、報告例のなかにはVKの予防投与にもかかわらず発症している例があり、この点が注目される。

13. 乳児VK欠乏性出血症の予防として生後哺乳の確立したのを確認したのち、生後1週(産科退院時)及び生後1か月にそれぞれVK₂シロップ1ml(VK2mg)を経口投与する(但し第1回目の投与は蒸溜水で10倍にうすめる)ことが奨められる(詳細は別記報告書参照)。

14. 新生児出血性疾患(新生児メレナ)の予防には、上記の生後第1回目のVK投与が有効であると期待できる。ただし、これによって新生児出血症(新生児メレナ)が全て解決されたものではないし、VK投与の実際的方法等に関しては、今後関係の機関や団体との協議が必要である。

VK依存凝固因子

VK欠乏性出血症が母乳栄養児に多い原因の一つに母乳中に、VK依存凝固因子の合成あるいは肝細胞からの分泌抑制因子が含まれている可能性が考えられる。モルモット肝細胞を用いた実験によると、オレイン酸、リノール酸の酸化物はバゾプレッシンの肝細胞に対するプロトロンビン分泌作用を抑制した。

母乳中に多く含まれているこれら不飽和脂肪酸の過酸化物への変化がVK依存凝固因子の欠乏に関連していることが示唆される(浦山他)。

新しいVK依存凝固因子としてプロテインC(PC)、プロテインS(PS)が注目されている。生後VKを投与された新生児を対象にPC(全PC抗原量、 γ -carboxylated PC抗原量、PC活性)、PS(全PS抗原量、free PS抗原量)をそれぞれ測定した。その結果これらの因子は生後11日まで

日齢に応じての増加が見られず、全PC抗原量を除き、いずれも成人より低値であった。またVK欠乏の新生児においてはVKの投与によっても、その上昇は他のVK依存因子に比較して低かった(白幡他)。

新生児メレナにおける検討でPS活性は著しく低く、一方同抗原量はやや低い程度ではがって活性/抗原比は著明に低下していた。PSについても同様に活性/抗原比の著明な低下が見られた。VK欠乏の際出現するPIVKA-II、PIVKA-IXと同様にPC、PSにおいてもそれぞれ同様なPIVKAが存在しているものと考えられる(三上)。

母体へのVK投与と児のVK依存凝固因子

胎盤におけるVKの透過性の低いことは知られているが、分娩の1週間前からVKを服用させることで新生児のトロンボテスト値を上昇させることが出来る。しかし予定日に必ずしも分娩になる

とは限らない。そこで分娩当日陣痛が始ってからVKを内服させることを試みたが母体血中のVKの濃度を高めることは証明されたが新生児に対する効果は明らかでなかった(真木)。

同様に分娩予定の約10日前より連日VKを投与した。その結果新生児の臍帯血中のVK濃度は、VK投与でも低値ではあるが非投与群よりも高く、VKはある程度まで胎盤を通過出来るものと考えられた。また血中VK濃度とPIVK-IIとの検討から、VK欠乏の評価はEIA法によるPIVKA-IIの測定のほうが信頼性が高いと考えられた(本原)。

母乳中のVK

母乳中のVKについてはすでに当班で報告したところであるが、今回は同じ母乳でその前乳と後乳とを比較しVK含量は後乳に高く従って哺乳量の少ない児ではVK不足に陥る可能性が高いことが示唆された(大西等)。このことは特発性VK欠乏症の患児は対象と比較して体重増加の不良である傾向がみとめられること(沢田等)と符号する。

母体へのVK投与がその母乳中のVK含量を増加させることはすでに本研究班の報告しているところである。今回は前記(本原)の検討で分娩前に服用させたVK(ケイワン錠)により分娩の5日後の母乳中VK含量が対照より高いことがみとめられた。一方産褥婦にVK₁またはVK₂(MK4カプセル)を服用させた比較によると後者の方が母乳中への移行が良好であった(寺尾)。

母乳中のVK含量を増やす方法として普通の食品によるほうが、より自然であると考えられる。VK含量の高い自然食品を多く摂取させた場合母体の血中VK濃度は明らかに上昇する。但し乳汁中への移行はMK-4に比較してMK-7は良好ではなかった(真木)。ただし他の実験(沢田他)によるとVK含量の多い納豆の摂取を3日連続して摂取すると、ややおくれ母乳中にMK-7の増量することが認められている。いずれにしても今後母乳栄養児の母親に対する食事指導の在り方が重要である。

早期新生児期のVK吸収能

新生児におけるVK投与後の血中濃度と体重とから、VKの腸管からの吸収能を、Indexとして算出し出生後日齢を追って比較検討した。それによると吸収能は出生当日は、それ以後に比較して著しく劣っていた。このことから生後VKの投与は哺乳の確立した後に開始することが適当であると考えられた(白木他)。また乳児VK欠乏症の血中各種遊離脂肪酸、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質はいずれも対象より高かった。その原因としては胆汁鬱滞に基づく血中への逆流によるものと考えられた。このことは特発性とされる乳児VK欠乏症の原因として胆汁鬱滞によるVKの吸収障害の関わっていることを更に示唆するものと考えられる。

疫学調査

今回長崎県の調査によると乳児で原因不明の急性頭蓋内出血症および慢性硬膜下出血症も近年減少していることが判明した。このうち前者については発症年齢が1か月にピークとなっていることやその殆どが母乳栄養児であることなどからVK欠乏であったと推定される。また、後者についてもVK欠乏が関与していたと推定される(松坂等)。VKの予防投与の普及によって潜在的VK欠乏(ニアミス)が減少し、そのために従来他の原因が加わって惹起された各種の出血症が同時に予防されるようになったとも考えられる。このことは、第3回全国調査で2次性のVK欠乏症も減少したこととあわせて興味深いところである。

厚生省人口動態統計(昭和50-61年)を用いて乳児期の脳血管疾患による死亡を検討した。乳児死亡に占める脳血管疾患の死亡は4週-2か月に目立っているが、昭和56年以降の減少が目される。

地域における予防投与

当研究班では、今まで静岡県、長崎県、神奈川県などにおける地域的VKの予防投与により乳児VK欠乏性出血症の減少していることを報告して

きた。

静岡県では、産科退院前と生後1カ月にヘパラスチンテストを行なってVK欠乏をスクリーニングし同検査値の少ない例にVKの投与を行なう方式をとっている。同県浜松医大の調査によると昭和57年2月より同62年12月の間にスクリーニングを55,513例に行い、この内3,068例はヘパラスチン値の低値のためVKが投与され、52,445例は投与不要と判定された。但し1か月の時点では前者の1.93%、後者0.52%がVK欠乏となった。

神奈川県では、分娩施設についてVK予防投与の実態をアンケートによる調査を行なった。その結果回答のあった分娩施設ではその89.8%が予防投与を行なっており、出生数からの推定では県内出生数の92.2%が予防投与を受けている推定となった(長尾)。

東京では都立病産院での共同研究の結果、昭和59.9-63.9の間に正常成熟新生児23,740例中22,187例について、厚生省研究班の方法で3回のVK予防投与が行なわれた。その結果、乳児VK欠乏症の発症は1例もなかった。同時に新生児出血症も、その疑いものを含めてわずか7例(0.03%)に過ぎず、VK予防投与の始まる以前より減少していた。またVK投与に伴う副作用はとくに見られていない。

第3回全国調査成績

乳児VK欠乏性出血症の全国における発生状況については、第1回の調査が、中山等(昭53.1-55.12)、第2回が埴等(昭56.1-60.6)によって行なわれている。今回は、その後の発生状況を知るため第3回目の調査を行なった。調査対象は生後2週間以降の乳児でVK欠乏性出血病と診断された症例で、特発性、2次性およびニアミス例とした。調査期間は昭和60年7月より同63年6月までの3年間とした。その結果、特発性129例、2次性28例およびニアミス18例が把握された。特発性の年間発生数は平均43例となり、前回の調査で年平均が94.5例であったので、45.5

%に減ったことになる。ただしアンケートに対する回答率が今回58.9%で、前回は39.7%であったことを勘案すると、実際の発生率の差は、さらに大きいと想像される。2次性の報告数も前回の年間12.6例に対し今回は9.3例と低下していた。ただし、特発性に分類された症例について、今回の調査によると新生児期よりのVK予防投与にもかかわらず、発症した症例が16例あり、これは投与不明例3をのぞく126例中の12.7%となった。これは、前回の2.8%に比べてかなり大きくなっている。このことは特発性とされる病型には種々のものが含まれており、単なるVKの欠乏だけに依らないものが残ったものと考えられる。

むすび

乳児VK欠乏性出血症はVKの予防投与により、大部分の発症が防げるものであり、その普及の推進にさらに努力すべきである。

その予防のためのVK投与方法の指針としては別に示す如く、児に対し出生後哺乳の確立したとき、産科退院時及び1か月のそれぞれにVKシロップを各1ml(2mg)服用させることを奨める。ただし市販のVKシロップ剤の高浸透圧に鑑み、出生後初回の服用はシロップを蒸留水等で10倍に薄めることが望まれる。また予防方法は上記だけに限定されるものではないし、授乳中の母親がVKの豊富な食事を摂取することが奨められる。

なお、VKを新生児期より飲ませることにより新生児出血性疾患(新生児メレナ)の予防にも役立つと考えられるが、この疾患の予防法については、その本体の解明とともにさらに検討が必要である。

乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策

新生児期を過ぎた幼若乳児で、とくに生後1カ月に発生のピークの見られるビタミンK欠乏性出血症は、肝・胆道系の基礎疾患や下痢、抗生剤の長期投与などで発生するものの他、原因の不明なものがある。これら特発性とされるものの本体は必ずしも明確にはなっていないが、新生児期から

のビタミンKの補給により、その大部分は発症が防ぎうるものと考えられる。

本文は、成熟新生児を対象とした場合の予防対策を示すものである。

- 1) 出生後：数回の哺乳により、その確立したことを確かめてビタミンK₂シロップ1ml (2mg)を滅菌水10mlに薄めて、経口的に1回与える。
- 2) 生後1週間(産科退院時)：ビタミンK₂シロップ1ml (2mg)を前回と同様に与える。但し、K₂シロップは人工栄養の場合は、ミルクに混ぜて与えても良い。
- 3) 生後1か月：ビタミンK₂シロップ1ml (2mg)を経口的に与える。

◎低出生体重児や疾患のある場合は、別に考える。

◎ヘパプラスチン・テストなどによりビタミンK

欠乏の有無をスクリーニングして、欠乏のある児にのみ、与える方法もある。

◎ビタミンKの、剤形は、必ずしもビタミンK₂シロップに限定するものではない。また、非経口的投与を否定するものでもない。

◎上記の、投与法は、一つのモデルであって、他のスケジュールによるものもあり得る。

◎母乳栄養では、母親がビタミンKの豊富な食事をとることが奨められる。

◎乳児ビタミンK欠乏性出血症の本態は、多様であって、ビタミンKの補給だけでは、完全には防ぐことの出来ない場合もある。

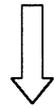
◎上記の方法で、新生児メレナに対する予防効果も期待されるが、さらに有効な方法について、今後の検討が必要である。

*本指針は、現状における当研究班の考え方を示したものであってこれをひろく一般に普及させるためには、さらに関係者との協議が必要である。



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. 母乳中に多量に含まれるオレイン酸など不飽和脂肪酸の過酸化物へ変化が亢進し、これが肝細胞からのプロトロンビン分泌を阻害する可能性が示唆された。
2. ビタミン K(VK)投与を受けた正常新生児でもプロテイン C, プロテイン S は成人に比較して低値であった。また VK 欠乏性新生児に於いて, VK の投与によるプロテイン C や同 S の上昇は少なかった。これら新しい VK 依存凝固因子と VK の供給について今後更に検討を続ける必要がある。
3. VK の胎盤通過は不良であるが, 分娩予定前 7-10 日間連日 VK を母体に与えれば新生児の凝固能は対照に比べて上昇した。ただし陣痛発来後入院してからの服用では母体血中の VK 濃度は上昇するが新生児に対しての効果は不確実であった。
4. 分娩前から母体に VK を経口的に与えて分娩後の母乳中の VK 含量を増加させることが出来る。産褥婦に VK を与えた場合も同じであったが VK1 よりも VK2(MK4)のほうがその上昇がより著明であった。
母体に対する VK の補給を, より自然な形で行うとの目的で, 母親に VK 含量の高い納豆の摂取をすすめその乳中含量を測定したところ明らかに, その増量を認めた。
5. 新生児は腸管からの VK の吸収の不良なことが知られているが, 特に出生当日は劣っている事が明らかとなった。
6. VK 欠乏症では血中の各種遊離脂肪酸, その他脂質が対照より高く, この原因は本症における胆汁の鬱滞によるものと考えられた。
7. 正常新生児の検討から日齢 5 日までに母乳主体の栄養児で $10.4 \pm 1.7 \mu\text{g}$, 人工主体の栄養児で $18.4 \pm 3.1 \mu\text{g}$ の VK を摂取しているものと算定され, 早期新生児期における VK の最小必要量は 1 日約 $2 \mu\text{g}$ と算出された。
8. 長崎県での調査によると 1974-1987 に, 原因不明の急性頭蓋内出血, 慢性硬膜下出血の乳児例が VK 予防投与の普及と並行して減少した。これらの症例の発症には VK 欠乏も関わっていた可能性が考えられる。
9. 乳児死亡全体とその中に占める脳血管疾患死亡を年次別に調査した。それによると, 4 週 - 2 ヶ月においては脳血管障害による死亡の全乳児死亡に占める割合が他の時期よりも高いが, 昭和 56 年以降はその減少が目立って来ている。
10. 神奈川県における昭和 63 年度の調査によると, 回答を寄せた分娩取り扱い施設の 89.9% が予防投与を実施していた。そして, 県内全出生の 92.2% が予防投与を受けていると推定された。
11. 東京都立病産院 6 施設では昭和 59.9-63.9 の 4 年間に, 当研究班の暫定方式による VK

予防投与を実施した。その結果この間に正常成熟新生児 23,740 例では乳児 VK 出血症の発生はなく、新生児出血性疾患もその疑いを含めて 7 例(0.03%)を認めるだけであった。また特に副作用も認められなかった。

12. 第 3 回乳児 VK 欠乏性出血症全国調査成績:昭和 60 年 7 月 1 日より昭和 63 年 6 月 30 日までの 3 年間に特発性 VK 欠乏症 129 例, 2 次性 28 例, ニアミス例 18 が報告された。この内特発性の報告数は年間 43 例となったが, アンケートに対する回答率等を勘案し本症の罹患率は出生 10 万対 4.3 と算定された。これは昭和 53-55 年に比較して 23.9%に減少した。このような減少はVK予防投与の普及によるものと考えられるが, 報告例のなかにはVKの予防投与にもかかわらず発症している例があり, この点が注目される。

13. 乳児 VK 欠乏性出血症の予防として生後哺乳の確立したのを確認したのち, 生後 1 週(産科退院時)及び生後 1 か月にそれぞれ VK2 シロップ 1ml (VK2 mg) を経口投与する(但し第 1 回目の投与は蒸溜水で 10 倍にうすめる)ことが奨められる(詳細は別記報告書参照)。

14. 新生児出血性疾患(新生児メレナ)の予防には, 上記の生後第 1 回目のVK投与が有効であると期待できる。ただし, これによって新生児出血症(新生児メレナ)が全て解決されたものではないし, VK 投与の実際的方法等に関しては, 今後関係の機関や団体との協議が必要である。