

乳児ビタミンK欠乏性出血症発症例の血清脂質分析

(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)

白木和夫,* 新沢毅*

要 約

我々はこれまで、乳児ビタミンK欠乏性出血症において、発症時に、直接ビリルビンの上昇、胆汁酸分泌障害を伴う胆汁うっ滞を示し、経過を追って検査すると、GOT、GPTの上昇を示す症例が、かなりの割合で存在することを明らかにしてきた。胆汁うっ滞が存在すれば、腸管内でのミセル形成能は低下し、脂溶性ビタミンであるビタミンKの腸管からの吸収は低下することが考えられ、ビタミンKの代謝を明らかにするには、脂質代謝の検討も必要である。そこで乳児ビタミンK欠乏性出血症の発症例において、血清脂質の分析を行った。7種類の血清遊離脂肪酸を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定したが、対照とした児に比し、本症の発症例では、測定した脂肪酸全てにおいて高値であった。更に血清総コレステロール、リン脂質、総遊離脂肪酸についても、本症発症例では、対照より高値を示していた。乳児ビタミンK欠乏性出血症における脂肪成分の全体的な上昇は、主として胆汁うっ滞に基づく血中への逆流によると考えられ、本症の発症要因としての胆汁うっ滞性肝機能障害の存在が、脂質代謝の面からも確認された。

見出し語： 乳児ビタミンK欠乏性出血症、脂質代謝

対象および方法

対象は、当院および関連病院で扱った乳児ビタミンK欠乏性出血症発症例4例と、age, sex matched control 10例である。発症例の内訳は、頭蓋内出血2例、吐下血1例、皮下出血1例で、発症時のHpt値は、5%以下2例、10%、16%各1例。全例母乳栄養児で、発症時の直接ビリルビン、胆汁酸はいずれも高値を示した。2群の児の血清について、高速液体クロマトグラフィーを用い、7種類の遊離脂肪酸を、また、和光純薬の測定キットを用いて、中性脂肪、リン脂質、総遊離脂肪酸を測定した。これとは別に院内のビタミン

K欠乏性出血症6例の発症時の生化学検査における総コレステロール値を調べ、control 30例と比較した。

結 果

表1に両群の血清遊離脂肪酸パターンの測定結果を示した。C14:0, C16:0, C16:1, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3の、代表的な7種類の遊離型長鎖脂肪酸について測定を行ったが、特に本症発症例に特徴的なパターンはなく、測定した7種の脂肪酸全てについて、ビタミンK欠乏症発症例の方が、対照より高値を示す測定結果が得られた。この内、不飽和脂肪酸より、飽和型の

* 鳥取大学医学部小児科学教室

脂肪酸の方が比較的高い傾向も認められた。その他の脂肪では、表2に示すように、総コレステロール 158.5 ± 45.8 vs 126.1 ± 27.2 (mg/dl), 中性脂肪 110.8 ± 22.1 vs 93.3 ± 17.9 (mg/dl), リン脂質 229.3 ± 78.3 vs 192.4 ± 54.4 (mg/dl), 総遊離脂肪酸 479.3 ± 134.0 vs 310.1 ± 133.0 ($\mu\text{Eq/L}$)と、測定した脂質全てにおいて、ビタミンK欠乏症例の方が高値を示したが、検討症例数が未だ少ないため、統計学的な有意差は、リン脂質において、2%の危険率で認められたのみであった。

考 案

ビタミンKの腸管からの吸収には、胆汁酸、脂肪酸とミセルを形成することが必要である。本症においては、胆汁酸分析で胆汁うっ滞を示す児が相当数存在することを報告しているが、今回の脂質の分析では、特徴的なパターンは得られず、脂質が全体に上昇しているという結果が得られた。肝機能異常における血清脂質は、肝細胞障害、胆汁うっ滞どちらの場合も上昇するとされるが、今回の検討対象症例では、発症時にGOT, GPTの上昇を認めた症例はなく、脂質が全体に上昇していること、コレステロールの上昇に比して、リン脂質の上昇が著しい点などからみて、本症において見られた脂質代謝の変化は、特異的なものではなく、胆汁うっ滞に基づく血中への逆流による二次的な変化であることが強く示唆される。本症に

おいて、発症時の直接ビリルビンが高値を示すことは、前回中山班の統計から、すでに言われていたことであり、むしろ現在まで、病因論的に注目されていなかったことが不思議に思われる。直接ビリルビンの測定には、各病院検査室の測定精度に差があること、特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症において、胆汁うっ滞を来す原因が明らかでないことなどがその理由かと考えられる。いずれにせよ、本症の胆汁酸、脂肪酸分析の結果から、特発性とされてきた本症の、かなりの割合の児において、胆汁うっ滞に基づくビタミンKの吸収障害が、病因として重要であると考えられる。こうした児においては、経口的なビタミンKの投与に対しては他の児より反応が劣ることも当然考えられ、Hptの軽度の低下を示す症例に対して行うビタミンKの経口的な投与が、必ずしもHpt値の改善を招かないのうなずける。今後、こうした症例は、特発性のビタミンK欠乏症や、新生児肝炎症候群に基づく二次性のビタミンK欠乏症などに分類されるべきものではなく、late HDNに特徴的な肝障害(発症時の胆汁うっ滞と、経過中の肝細胞障害)を示す症例として、特発性とは別に扱うべきであろう。今後は、この、本症に“特徴的な”肝障害の成因について検討を進めることが、ビタミンK欠乏症の病因を解明していく上で、重要と考えられる。

表1 乳児ビタミンK欠乏性出血症発症例およびage, sex matched controlの血清脂肪酸パターン

	C 14:0 Myristic	C 16:0 Palmitic	C 16:1 Palmitoleic	C 18:0 Stearic	C 18:1 Oleic	C 18:2 Linoleic	C 18:3 Linolenic
Control (n=10)	2.9 ± 1.9	17.2 ± 5.4	3.1 ± 1.8	3.7 ± 1.7	25.5 ± 6.7	6.2 ± 1.9	1.3 ± 0.5
VK deficiency (n=4)	6.9 ± 6.5	27.0 ± 11.4	5.6 ± 3.8	5.6 ± 1.6	31.3 ± 28.7	8.3 ± 3.5	1.7 ± 1.0

単位はいずれも $\mu\text{g}/\text{ml}$

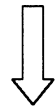
表2 乳児ビタミンK欠乏性出血症発症例のその他の脂質

総コレステロール (mg/dl)	Control (n=30) VK deficiency (n=6)	126.1 ± 27.2 158.5 ± 45.8	p < 0.10
中性脂肪 TG (mg/dl)	Control (n=10) VK deficiency (n=4)	93.3 ± 17.9 110.8 ± 22.1	N. S.
リン脂質 PL (mg/dl)	Control (n=10) VK deficiency (n=4)	192.4 ± 54.4 299.3 ± 78.3	p < 0.02
遊離脂肪酸 NEFA ($\mu\text{Eq}/\text{L}$)	Control (n=10) VK deficiency (n=4)	310.1 ± 133.0 479.3 ± 134.0	p < 0.10



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

我々はこれまで、乳児ビタミン K 欠乏性出血症において、発症時に、直接ビリルビンの上昇、胆汁酸分泌障害を伴う胆汁うっ滞を示し、経過を追って検査すると、GOT、GPT の上昇を示す症例が、かなりの割合で存在することを明らかにしてきた。胆汁うっ滞が存在すれば、腸管内でのミセル形成能は低下し、脂溶性ビタミンであるビタミン K の腸管からの吸収は低下することが考えられ、ビタミン K の代謝を明らかにするには、脂質代謝の検討も必要である。そこで乳児ビタミン K 欠乏性出血症の発症例において、血清脂質の分析を行った。7 種類の血清遊離脂肪酸を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定したが、対照とした児に比し、本症の発症例では、測定した脂肪酸全てにおいて高値であった。更に血清総コレステロール、リン脂質、総遊離脂肪酸についても、本症発症例では、対照より高値を示していた。乳児ビタミン K 欠乏性出血症における脂肪成分の全体的な上昇は、主として胆汁うっ滞に基づく血中への逆流によると考えられ、本症の発症要因としての胆汁うっ滞性肝機能障害の存在が、脂質代謝の面からも確認された。