

母体へのビタミンK投与による新生児ビタミンK 欠乏症の予防効果

(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)

本原 邦彦*

要 約

妊娠末期の母体へのビタミンKの投与が新生児VK欠乏症の予防に有効であるか否かを検討する目的で、母体にVKを経口投与して、母体血(分娩時)、臍帯血、生後5生日の乳児血、母乳についてVKおよびPIVKA-IIの測定を行った。

その結果、生後早期のVK欠乏状態の予防に、母体(妊娠末期)へのVK₁の投与は生後早期の児へ経口投与を行った従来の成績よりもさらに有効であることが示唆された。また新生児において、VK欠乏状態の評価には、血中のVK₁値よりもPIVKA-IIの方がより適当であることが結論された。

見出し語： PIVKA-II, ビタミンK, 新生児, HPLC

はじめに

新生児ビタミンK(VK)欠乏性出血症に対して、児へのVK予防投薬が普及されつつある。しかし、生後早期にVKの経口的予防投薬を行なうことによって、本症の発症頻度は減少するものの完全ではない。

このようにVKの経口的予防投与を受けたにもかかわらず本症の発症をみる原因としては、VK服用後の嘔吐や消化管からのVKの吸収の問題なども考えられるが、生後早期に発症するケースに対しては生下時の経口的予防投与では遅すぎる感がある。このような児に対しては分娩前から胎児のVK不足を改善しておく必要がある。

このような考えに基づいて、真木は分娩前の母体へVKを投与することを試み、その結果、新生児メレナに対して母体へのVKの投与が有効であ

ることを報告した¹⁾。そこで今回は、妊娠末期の母体にVK₁の投与を行い、母体血、臍帯血、乳児血および母乳について、VK₁濃度とPIVKA-IIの測定を行い、真木の研究結果を追試した。

方 法

①対象ならびに採血、採乳方法

妊娠分娩経過に異常のなかった21例を対象とした。全例経膈頭位分娩であり、正常成熟新生児である。これらの母児について、分娩終了時の母体血、また5生日の乳児血、母乳の採取を行った。尚、児は5生日までは全例完全母乳栄養児であった。

②K₁の投与方法

対象群をアトランダムに2群に分けて11名の褥婦にはVK₁(ケイワン錠, エーザイ)(以下VK₁群と略)を投与した。投与方法は分娩予定10日間前

* 熊本大学小児科(現上天草総合病院)

より20 mg/日連日投与を行った。平均投与日数は9日(7-10日)であった。また残り10名はコントロール群(以下VK(-)群と略)とし、母児共にVKの投与は行なわなかった。

③ VK₁の測定

エーザイ筑波研究所へ依頼し、篠の方法によって、HPLCを用いた蛍光検出法によって測定された。測定感度は0.1ng/ml血漿であるが、感度をやや上回る値以下でも実測が困難であったいくつかのケースは、便宜上、今回は測定感度以下として取り扱った。

④ PIVKA-IIの測定方法²⁾

抗PIVKA-IIモノクローナル抗体を用いたEIA法(E-1023)によって測定した。測定感度は0.13 AU/mlであり、この値以上のものをPIVKA-II陽性者とした。

結果および考察

表1に各サンプルのVK₁およびPIVKA-IIの実測値を示した。VK(-)群における生理的狀態下においては、臍帯血中のVK₁レベルは母体血レベルよりも有意に低く、VK₁の胎盤移行率が極めて低い結果は諸家の報告と一致した。またVK₁においても同様に胎盤の移行度が低いことが認められたが、VK₁群の臍帯血中のレベルは対応するコントロール群の値よりは有意に高値であった(P<0.05)。このことから、母体に投与されたVK₁は胎盤の移行は低いものの、ある程度まで臍帯血中のレベルを上昇させることが示された。また母体に投与されたVK₁は母乳中へはよく移行することが示された。しかしVK₁群において、臍帯血、児血中のVK₁レベルはVK(-)群の値と比較して、平均値では有意に高いものの、VK₁群においても、測定感度以下や測定限界値に近い低値のものが観察され、これらの値はVK(-)群の値と一部にオーバーラップが認められた。これらの値とPIVKA-IIの結果を対応させてみると、VK₁値が高ければPIVKA-II値も陰性であるという全般的な傾向は認められるが、VK₁値が低値のものに関して

は、PIVKA-II陽性者と陰性者の間でVK₁値にオーバーラップが認められる。つまり血中のVK₁レベルからPIVKA-II陽性者の有無を正確には識別することはできなかった。これらのdescrepancyに関しては、今回の測定感度の問題もあるが、血中のVK₁レベルが低値である者においては、それは必ずしも生体内(例えば肝)のVK₁蓄積量を反映しないのかもしれない。これらの結果から、現在の測定感度でみる限り、血中のVK₁レベルは必ずしもVK依存性凝固因子欠乏状態を反映しないことが示された。VK欠乏状態の評価には、EIA法による高感度なPIVKA-II測定の方がより信頼度が高いものと思われた。

前回までの著者の研究によれば、VKが投与されなかった場合、正常成熟児では、臍帯血中では21%にPIVKA-IIの出現が認められ、母乳栄養児においては、5生日ではその陽性率は53%に上昇した。これに対して、生下時にVKを経口投与することによって、5生日のPIVKA-II陽性率は11%に減少した³⁾。これらの値に対して、今回の母体へVKを投与した結果をみると臍帯血、5生日共にPIVKA-IIは全例に検出されず、上記の陽性率をさらに改善することができた。これは母体に投与されたVK₁が直接胎盤を通して胎児に供給されたことによって、妊娠末期の胎児のVK欠乏状態が改善されたことと、またVK₁が母乳を通して児へ供給されたことの2つのVKの供給ルートによるものと思われる。

このように、PIVKA-IIを指標として評価した場合、妊娠末期の母体へのVK₁の投与は早期新生児期のVK欠乏状態の改善に有効であり、さらに本法は生後早期の新生児へVKを経口投与した場合の従来の成績よりも効果的である可能性が示された。しかし今回の研究は、投与対象群全例にVK₁を7-10日間にわたり連日投与した場合の成績である。このような連日投与をルーチンに実施することは現実的には困難であり、妊婦への最小必要投与量、必要投与期間に関して、更に今後の

検討が必要である。

文 献

- 1) 真木正博, 他: 二重盲検, Placebo 比較によるビタミンK₂およびビタミンK₁の妊娠分娩時出血量および新生児凝固障害に対する効果について. 医学のあゆみ, 76:819, 1981.
- 2) Motohara K, et al: Detection of Vitamin K deficiency by use of an enzyme-linked immunosorbent assay for circulating abnormal prothrombin. *Pediatr Res*, 19: 354-357, 1985.
- 3) Motohara K, et al: Effect of Vitamin K administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns, *Lancet*, ii: 242-244, 1985.

表1 母体, 臍帯, 児血漿, および母乳中におけるVK₁濃度 (ng/ml)と PIVKA-II値 (VU/ml)の実測値

case	母 体 血 漿		臍 体 血 漿		児 (5生日)血漿		母 乳 VK ₁
	VK ₁	PIVKA-II	VK ₁	PIVKA-II	VK ₁	PIVKA-II	
1	2.50	n. d.	n. d.	n. d.	0.29	n. d.	0.91
2	1.94	n. d.	n. d.	n. d.	0.28	2.24	0.70
3	1.25	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	8.2	1.57
4	1.18	n. d.	n. d.	n. d.	0.30	0.58	1.45
5	1.01	n. d.	n. d.	0.62	n. d.	1.84	1.78
6	0.99	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.44	0.87
7	0.98	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.92	1.06
8	0.54	n. d.	n. d.	0.31	n. d.	1.80	1.17
9	0.53	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.21	1.20
10	0.17	n. d.	0.17	n. d.	0.47	0.69	1.31
Mean	1.1		0.02		0.1		1.2
(range)	(0.17~2.50)		(nd~0.17)		(nd~0.47)		(0.70~1.78)
11	41.4	n. d.	0.91	n. d.	0.65	n. d.	4.81
12	30.6	n. d.	0.62	n. d.	0.89	n. d.	5.29
13	17.0	n. d.	0.46	n. d.	1.75	n. d.	0.39
14	15.7	n. d.	0.35	n. d.	0.45	n. d.	2.00
15	6.61	n. d.	0.66	n. d.	0.66	n. d.	6.39
16	5.01	n. d.	n. d.	n. d.	0.76	n. d.	1.74
17	2.29	n. d.	n. d.	n. d.	5.57	n. d.	3.50
18	1.96	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	3.20
19	1.82	n. d.	n. d.	n. d.	1.14	n. d.	4.39
20	1.34	n. d.	0.35	n. d.	0.35	n. d.	n. d.
21	1.15	n. d.	n. d.	n. d.	0.95	n. d.	4.75
Mean	11.4		0.30		1.20		3.31
(range)	(1.15~41.4)		(nd~0.91)		(nd~5.57)		(nd~6.39)

n. d. = not detected



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

妊娠末期の母体へのビタミンKの投与が新生児VK欠乏症の予防に有効であるか否かを検討する目的で、母体にVKを経口投与して、母体血(分娩時)、臍帯血、生後5生日の乳児血、母乳についてVKおよびPIVKA-₁の測定を行った。

その結果、生後早期のVK欠乏状態の予防に、母体(妊娠末期)へのVK₁の投与は生後早期の児へ経口投与を行った従来の成績よりもさらに有効であることが示唆された。また新生児において、VK欠乏状態の評価には、血中のVK₁値よりもPIVKA-₁の方がより適当であることが結論された。