

—原 著—

乳児 V.K 欠乏性出血症の臨床的検討

界 武 男, 中 川 洋, 渡 辺 修 一
加 藤 義 明, 吳 繁 夫*, 阿 部 淳一郎*

はじめに

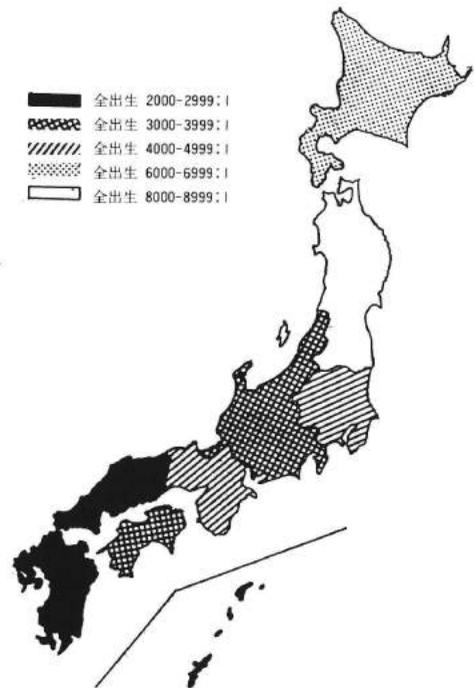
ビタミン K (以下 V.K) 欠乏による出血性疾患としては新生児メレナが有名であるが, 新生児期を過ぎたばかりの幼若乳児期にも別の形をとって見られ, 特にこれはその 80% に頭蓋内出血を伴なう為症状は極めて重篤であり, 最近の新生児—幼若乳児期を巡る重要疾患のひとつとして注目されている。

本疾患は, 1966 年 Goldman¹⁾ が最初に報告し, 本邦では 1975 年飯塚ら²⁾ が 8 例を報告したのが最初で, それ以降症例報告が相次ぎ, 決して少ない疾患ではないことが認識された。更に, 本疾患の原因が主要には Sutherland³⁾ の報告以降「母乳」, 特に「母乳の低 V.K 含量」にあると考えられ, その意味では母乳—母親にその責任が帰結し, 母乳運動, 母児関係, 母親の心理等へ与える影響も大である。

本疾患を重要視した厚生省は, 1980 年に研究班を結成し, 1978—1980 年の 3 年間に於ける本疾患の全国疫学調査を行なった⁴⁾。それにより本疾患は当面「乳児 V.K 欠乏性出血症」(以下本症)と呼称されることになり, 調査の結果, 症例数は 3 年間に全国 425 例で, 実数としてはこの 3 倍前後と考えられ, 全出生 4,000 に対して 1 例, 母乳児のみでは実に 1,700 に対して 1 例という高頻度の発生であった。死亡率は 15.3%, その他何らかの後遺症を残したものは 35.3% であり実に本症の半数が死亡又は神経学的後遺症を残していた。この数字に従えば宮城県では年間 7—8 例が発症する計算になるが, 本研究班の統計では 3 年間に東北

地方全体で 16 例であり, この 3 倍が実数としても全出生 9,000 に対して 1 例, 母乳児 4,000 に対して 1 例の発生となり宮城県でもせいぜい年 3 例位の数字となり少ない。(図 1)⁵⁾ この地域差について本研究班は, 本症の発生が全国的に冬に少なく, 従って寒冷地に少ないことが予想されること。又, 納豆が母乳中の V.K 含量を増加させることが良く知られており, 東北人の食生活がこれと巧く調和しているのではないかと推論しているが決定的ではない。

我々は, 1982 年第 147 回日本小児科学会宮城地方会に於て本症 4 例を報告し, 東北地方にも決して稀では無く, むしろ看過されている可能性があ



乳児特発性ビタミン K 欠乏性出血症の地域別発現頻度

図 1 文献⁵⁾より引用

仙台市立病院小児科

* 東北大学医学部小児科

ることを強調した。その後も症例を加え、現在は計7例を数えている。更に、1977年から本症が当科救急疾患のプログラムに入る1980年までの3年半のカルテを点検し、原因不明の頭蓋内出血、又は貧血ショックとして処理されていた症例のうち6例を本症と診断することが出来た。即ち1977年から1983年までの7年間に、少なくとも13例の本症を経験した。

今回、この13例について臨床的に検討し、併せて文献的考察を加えたので報告する。

症 例

厚生省研究班によれば、栄養法以外に本症の原因が認められないもの、つまり母乳のV.K低含量に原因が求められるものを1次性V.K欠乏性出血症とし、肝炎・先天性胆道閉鎖症(C.B.A)等の肝障害、長期の下痢又は長期抗生剤投与による腸内細菌叢の乱れ等の他の原因が考慮されるものを2次性の本症としているが、その発生頻度は425例中1次性334例、2次性91例で約4:1の割合と報告されている。

そこでまず自験例のうち1次性と考えられる2例を示す。

Case 1: A.K, ♀, 1980.11.5生, 第2子。40週正常自然分娩, 3,700g。周産期異常無し, 完全母乳栄養。

日齢21: 不機嫌, よく泣くという。

日齢30: 嘔射状嘔吐, 37℃台の発熱。

日齢37: 不機嫌強まり, 顔面蒼白となる。

某医受診, 風邪として投薬される。可視黄疸出現。

日齢38: 嘔吐頻発, 右半身強直性痙攣出現, 某公立病院入院後当院脳外科紹介, CT施行。頭蓋内出血を確認するが(写真1)手術適応外として帰院。

日齢40: 帰院後も40~50回の痙攣あり当院脳外科へ転院。呼吸障害強く挿管, 酸素テント収容。

日齢41: 脳血管造影施行するが, 注射部位の止血困難あり本症の疑いとして当科紹介。結局, V.K静注前後のトロンボテストの変化と臨床所見から本症と診断された。

日齢90: 手術は施行せず退院。

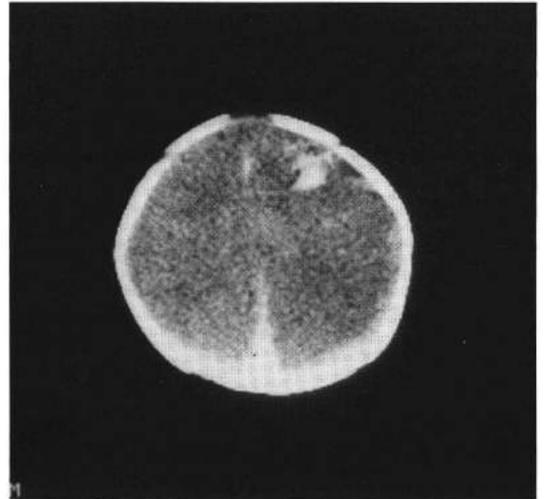


写真1



写真2

本症例は現在神奈川県在住であるが、軽度の言語発達遅延を認める他はほぼ正常発育である。

Case 3: T.T, ♂, 1982.2.20生, 第1子。43週正常分娩, 2,958g。周産期異常無し, 完全母乳栄養。

日齢30: 2回程鼻血が出た。37℃の発熱あり, 不機嫌でよく泣く。

日齢37: 顔色不良, 泣いてばかりいる。

日齢38: 某医受診し風邪と言われるが顔面蒼白, 目つき不穏となり家族が不安に思い某公立病

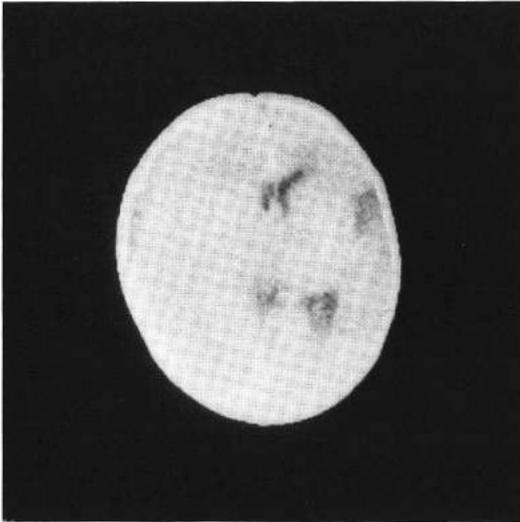


写真3

院受診。診察中呼吸障害増強，当科緊急紹介入院となる。初診時瞳孔不正を認め，呼吸不規則にて挿管，Bagging 開始。本症の疑いの下後述する手順で診断・治療を進めたが，CTにて多発性の頭蓋内出血を認め(写真2)手術適応外であった。痙攣頻発の為，Pentobarbital 下にて呼吸管理施行したが状態の回復無く日齢59，死亡した。

以上2例は完全母乳栄養児であり，何の前ぶれも無く突然頭蓋内出血に襲われたわけであるが，その原因としては母乳以外に求められなかったものである。

次に母乳以外に本症の原因を求め得る2次性V.K欠乏性出血症を1例示す。

Case 5: S. F, ♀, 1983.3.7生，第1子。40週正常自然分娩，3,060g。周産期異常無し，完全母乳栄養。

日齢24: 右鼻出血少量。

日齢27: 両側鼻出血，凝血塊が詰まっていた。

日齢31: 嘔吐8回，顔色不良となり痛がる様に泣く。1ヶ月検診を兼ねて出産した産院受診，黄疸を指摘され当科受診を勧められる。

日齢32: 嘔吐頻回となり当科外来受診，黄疸強度，顔色不良にてそのまま緊急入院。CTにて頭蓋内出血を認め(写真3)本症と診断した。検査成績にては凝固異常の他に肝機能異常，特に直接ビリ

表1. Case 5 検査成績

1. HPT	10% ↓	V.K _{2i} .V	52%
PT	20% ↓	⇩	82%
APTT	72.5sec		57.4sec
Fbg	230		250
2. RBC	255 × 10 ⁴		
Hb	7.8		
Ht	22.7		
WBC	12200		
PLT	13.3 × 10 ⁴		
3. T-B	9.8(Direct 8.54)		13.56(D.10.12)
GOT	138	1W後	282
GPT	66	⇩	168
γ-GTP	57		171
4. AFP	1646		

<CT-Scan> SDH. SAH.

ルビンの上昇を認め(表1)その後の諸検査により本症例はCBAと診断され，日齢45東北大学小児外科にて手術となった。幸い吻合可能型であり，その後の経過は良好である。

本症例はCBAによる肝機能異常が本症の発症に大きく影響したと考えられるが，後に示す通り母乳中のV.K含量もかなり低く，2つの要因が相乗的に作用したものと推察され興味深い。厚生省研究班の集計では3年間に全国に19例の本症CBA合併例を認めており，それ程稀ではなく，逆にCBA例では常に本症を念頭に置く必要がある。

以上3例は頭蓋内出血を惹起した例であるが，我々は偶然にも他の原因で当科入院中に軽度の出血傾向を呈し，その段階で本症を発見，頭蓋内出血を予防し得たNear-miss 2例を経験している。

Case 6: M. F, ♂, 1982.11.7生。第1子。37週正常自然分娩2,400g。周産期異常無し，混合栄養。

日齢7: 大理石様皮膚あるが，他に異常無く産科退院。

日齢10: 大理石様皮膚増強，全身膿痂疹。

日齢12: 哺乳力低下。

日齢13: 全く哺乳せず，嘔吐数回，発熱，呼吸困難生じ更に粘血便あり，紹介入院。

本症例は入院後 Sepsis と診断されたが、同時に施行した凝固系検査でも著明な HPT の低下があり(表 2)本症の合併と考えられたが幸い頭蓋内出血に至る前に発見加療され後遺症も無く退院した。

Case 7: D.N, ♂, 1983.10.17 生, 第 2 子。正常自然分娩 2,800 g。Down 症候群, 人工栄養。

日齢 2: 早発黄疸(総ビ 12.7), 多血症(Ht. 79%)あり。

日齢 6: 総ビ 19.6 へ上昇, 哺乳力低下。当科紹介入院。

入院後補液, 光線療法で黄疸は軽減するが感染

表 2. Case 6,7 の入院時凝固系成績

Case	HPT	PT	APTT	Fbg	V.K ₂ .V	80%	100%	41.2sec	405
Case 6	10% ↓	54%	62.1sec	430	□				
Case 7	10% ↓	20% ↓	169.5sec		□	38%	91%	91%	52sec

表 3

Case	性	*発症日令	・初発症状	・初発～入院の日数	・入院時所見	・出血傾向	転帰	季節	栄養
Case 1	♀	35	・不機嫌 ・発熱 ・嘔吐	5 日	・大泉門膨隆 ・顔面蒼白 ・左共同偏視 ・全身ケイレン ・呼吸困難	・注射部位止血困難	言語障害	冬	母乳
Case 2	♂	44	・不機嫌 ・嘔吐	7 日	・大泉門膨隆 ・顔面蒼白 ・瞳孔不正 ・全身ケイレン ・呼吸困難	・注射部位止血困難 ・皮下出血 (22病日)	死亡	冬	母乳
Case 3	♂	30	・不機嫌 ・発熱 ・鼻出血	8 日	・大泉門膨隆 ・顔面蒼白 ・瞳孔不正 ・呼吸停止	・鼻出血	死亡 (21病日)	冬	母乳
Case 4	♂	29	・不機嫌 ・血便	8 日	・大泉門膨隆 ・顔面蒼白 ・下方偏視 ・四肢硬直	・皮下出血	正常	夏	母乳
Case 5	♀	24	・不機嫌 ・嘔吐 ・鼻出血	8 日	・大泉門膨隆 ・顔面蒼白 ・可視黄疸	・注射部位止血困難 ・鼻出血	正常 (CBA)	春	母乳
Case 6	♂	13	・不機嫌 ・血便 ・発熱	1 日	・全身膿痂疹	・注射部位止血困難 ・血便	正常	冬	混合
Case 7	♂	13	・鼻出血	入院中	・Down 症候群 (陥没呼吸 心雑音 etc)	・採血部位止血困難 ・鼻出血	正常	秋	人工

*初発症状が出たと考えられる日令。

症の疑いあり抗生剤 (CMZ) 投与。

日齢 13: 鼻出血, 採血部位の止血困難あり, 痙攣も認め本症を疑い精査。CT 上は頭蓋内出血は認めないが表 2 に示す検査結果であり, 抗生剤長期投与に起因する本症と診断した。

この 2 例を通じて言えることは, 鼻出血の如く出血傾向が軽微な段階でも V.K の欠乏は表 2 に示す如く既にかなり深刻であり, 頭蓋内出血発生以前の比較的早期から凝固異常は高度に進行しているということである。

以上紹介した 5 例を含む自験例 7 例についての臨床症状その他を表 3 に示す。初発症状としては血便, 鼻出血, 嘔吐等が重要と思われる。Case 1~5 までは頭蓋内出血例であるが, 初発症状から頭蓋内出血までは 7~8 日間を要しており, 病歴上, この間にどこかの医療機関を受診しており, この段階で発見されることが望ましい。

このほぼ共通した病歴を模式化したのが表 4 である。何となく不機嫌になってから 3~4 日で出血傾向が見られる様である。発熱もひとつの特徴である。Case 6, 7 は第一次症状から第二次症状の時

表 4. アナムネーゼの共通点

- | |
|------------------------|
| I. 第一次症状 |
| ● 入院10日前頃 |
| 1) 不機嫌 |
| 2) よく泣く |
| 3) 37℃程度の軽い発熱 |
| II. 第二次症状 |
| ● 入院5日前頃 |
| 1) 顔色不良 (貧血症状) |
| 2) 血便, 鼻出血など (軽度の出血傾向) |
| 3) 嘔吐ダラリ (軽度の脳圧亢進症状) |
| III. 第三次症状 |
| ● 入院時 |
| 1) 大泉門膨隆著明 |
| 2) 顔面蒼白 |
| 3) 瞳孔異常 |
| 4) 噴射状嘔吐 |
| 5) 全身ケイレン |
| 6) 呼吸障害 |

期に発見されたことになる。

7 例の入院時検査成績を表 5 に示す。頭蓋内出

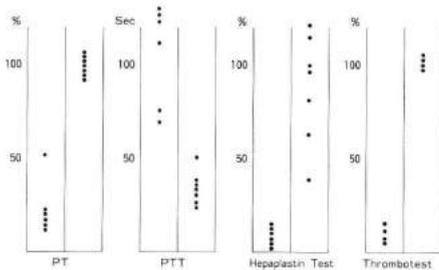
表 5 入院時検査成績

	RBC	Hb	Plat	* HPT (%)	PT (%)	APTT (sec)	** TT (%)	Fg	FDP	GOT	GPT	T-B	CT-Scan	Outcome
Case 1	347	10.6	32.3				15.5			26	16	1.94	SDH ICH	生
Case 2	203	5.8	28.8	10 ↓	20	132.4	5	300	320	60	48	1.40	SDH SAH ICH	死 (22病日)
Case 3	171	5.0	29.8	10 ↓	17	112.7	5	285		200	30	3.30	SDH EDH ICH	死 (21病日)
Case 4	318	10.1	41.6	10 ↓	20	128		260	80	30	18	2.91	SDH ICH	生
Case 5	255	7.8	13.3	10 ↓	20 ↓	72.5		230		138	66	9.8	SDH SAH	生 (CBA)
Case 6	562	15.5	8.6	10 ↓	54	62.1		430		35	10	2.45	WNL	生
Case 7	513	19.0	14.7	10 ↓	20 ↓	169.5		245	80	50	10	11.4	WNL	生

*Hepaplastin Test **Thrombo Test

表 6

	性	入院日令	RBC	Hb	Ht	ICH	予後
Case 8	♂	38	184	5.6	17.5	SDH (CT)	CP
Case 9	♀	37	153	5.4	17	SDH (CT)	CP
Case10	♀	37	137	5.5	14.5	SDH (VAG)	死
Case11	♂	39	196	7.0	16.5	?	死
Case12	♂	44	234	6.7	21.9	ICH (CT)	片麻痺
Case13	♀	38	213	6.8	19.0	ICH (CT)	死

図 2 V.K₂ 静注後の血液凝固検査の変化

血 5 例に強度の貧血を見出し、出血の凄まじさを示している。HPT は施行された 6 例全例が 10% 以下であり、同時に PT の低下、APTT の延長が見られる。

さて、本症の診断は前述した様な病歴上の特徴を知っているか、又は本症を経験した者にとっては比較的容易である。1ヶ月前後の母乳栄養児が、不機嫌、出血傾向、脳圧亢進症状等の病歴を持っていれば直ちに検査を進め、結果を待つことなく V.K の静注を行ない、改善があれば本症と診断しうる。CT-Scan は神経症状を欠いていても必須の検査である。図 2 に、この様にして診断・治療された症例について V.K 静注前後の血液凝固系の変化を示した。いずれも V.K の投与によって著明な改善を示している。

さて次に、1977 年から 1980 年 7 月までの間に当科又は当院脳外科に入院した原因不明の頭蓋内

出血又は貧血ショックと診断されていた症例のうち 6 例を本症と診断することが出来たので、これらについて併せて検討を加えた。

表 6 にこの 6 例についての概要を示す。予後については Case 12 の軽度片麻痺例を除いては極めて悪いが、これは確定診断がつかず対症療法のみが行なわれた時期の為であろうと考えられる。尚、Case 11 は原因不明の貧血ショックで入院したおり頭蓋内出血の確認もされないまま死亡しているが今回の調査で本症と診断した。Case 13 は、1983 年 11 月の入院で本症が予想されたが V.K 静注前の検査成績が得られておらず、このグループに入れたものである。

以上の 7 例と 6 例の計 13 例について表 7 に示した。頭蓋内出血は 10 例で 77%、死亡 5 例で 38% であり全国集計の 15% に比して悪いが、これは本症と診断しえなかった頃の成績の悪さが影響していると思われる。後遺症は 4 例、31% に認められ、CP 2 例、言語発達遅延 1 例、片麻痺 1 例であり結局 13 例中 10 例、70% が死亡又は何らかの後遺症を残していた。松坂⁶⁾は、長崎市の調査で、CP としてフォローされている症例のの原因の多数が本症に求められると指摘し、本症の持つすそ野はもっと広い可能性があるとしているが、仙台市一宮城県に於ても広範な調査、検討が必要であろう。

表 7

	性	入院 日令	同胞	栄 養	季 節	ICH	転 帰	予 後	地 区
Case 1	♀	40	第 2 子	母乳	冬	++	生	言語障害	村田町
2	♂	51	第 1 子	母乳	冬	+++	死		古川市
3	♂	38	第 1 子	母乳	冬	+++	死		大衡村
4	♂	37	第 1 子	母乳	夏	++	生	正常	仙台市
5	♀	32	第 1 子	母乳	春	+	生	正常	仙台市
6	♂	13	第 1 子	混合	冬	—	生	正常	名取市
7	♂	13(6)	第 2 子	人工	秋	—	生	ダウン 症候群	仙台市
8	♀	38	第 2 子	母乳	春	+++	生	CP	相馬市
9	♀	37	第 3 子	母乳	春	+++	生	CP	白石市
10	♀	37	第 3 子	母乳	秋	+++	死		古川市
11	♂	39	第 1 子	混合	冬	?	死		塩釜市
12	♂	44	第 1 子	母乳	夏	++	生	片麻痺	岩手県
13	♀	38	第 2 子	母乳	夏	+++	死		仙台市

考 按

I. 母乳と V.K 欠乏症

——本症の病因としての母乳——

元来、母乳は人工乳に比して V.K 含量が低いとされ、この母乳の低 V.K 含量が本症の主因であると考えられている。しかし、本症の研究が進むにつれそれのみでは説明しえない面も明らかになってきた。

1942 年 Dam⁷⁾ は Chicken Bioassay 法によって母乳と牛乳の V.K を測定し含量比は 1:4 であると報告した。その後この方面の研究は仲々進まず 1969 年になって Goldman⁸⁾ が V.K 含量は牛乳 60 $\mu\text{g/L}$ 、Skimmed cow's milk 35 $\mu\text{g/L}$ 、母乳 15 $\mu\text{g/L}$ と報告して以降ほぼこの値が正常値として用いられてきた。近年、本症への検索が進み同時に高速液体クロマトグラフィー法により V.K 含量の測定が比較的容易になるにつれて、これまで不鮮明にされていた多くの問題点が浮き彫りにされてきた。

■ 死亡例 □ 生存例

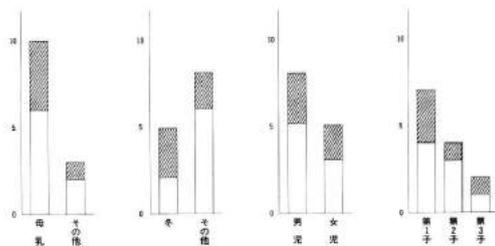


図 3 自験例 13 例の疫学的比較

次に、この 13 例について疫学的な側面を検討し図 3 に示した。栄養は母乳児 10 例、77% で圧倒的に多かった。発症の季節は研究班報告の如く冬に有意に少ない傾向は見られず、むしろ単一の季節にすれば冬に一番多い傾向があった。性差は男児が 60% で多く、研究班の集計に一致した。又、第 1 子に多い傾向があると言われているが、自験例でも第 1 子 8 例、61% であった。

以上自験例 13 例について種々の面から検討を加えた。

表8 母乳中のV.K含量 ($\mu\text{g/l}$)

	Vit.K ₁	Vit.K ₂	Vit.(K ₁ +K ₂)
正常母乳*	8.5±5.4	2.0±2.0	10.6±6.1
人工乳*	15.5±4.2	1.3±0.1	16.8±4.1
症例 4	3.16±0.3	0.36	3.52±0.3
症例 5	3.71±0.16	0.67	4.38±0.2
症例 13	4.25	1.31	5.56

(*宮地ら、周医、12:1107、1982)

第1に白幡⁹⁾、宮地^{10),11)}、米久保¹²⁾はHPT 40%以上の正常母乳児の母乳中V.K含量について検索し表8の様に報告している。一方人工乳についても同様に検索し表8に示す如くであった。この結果からは母乳と人工乳のV.K含量比は1:1.5からせいぜい1:2であり、これ迄言われていた程差のあるものではないことが判明した。

第2に本症に罹患した児の母乳についてであるが、まず自験例についてCase 4, 5, 13の3例についてV.K含量を測定しえた。結果は表8に示す通りであり3例とも低値を示している。Case 4, 5はIntact Survival, Case 5はCBA例であるが母乳中V.K含量も低値であり一次性、二次性の双方が組み合わされたものであろう。Case 13は比較的高値を保っているが早期死亡例である。この様に自験例からは母乳のV.K低含量が本症の原因の主たる部分を占めている様に考えられるが、宮地^{10),11)}らはこれに反論して、正常母乳児のスクリーニングに於てもかなりのV.K低値を示す母乳例が散在しているにも拘らず発症しておらず、V.K低含量のみを原因とするのは無理があるとし、白幡⁹⁾は母乳中V.K含量のむしろ増加している本症2例を報告しており、母乳中のV.K低含量が唯一の原因とは考えられないと明言している。

以上からは、本症の原因として確かにV.K低含量が何らかの位置を占めるとしてもかなり複雑な機構の組み合わせが存在することが予想しうる。

最近梁^{13),14)}らは、納豆菌のV.K産生能が高い

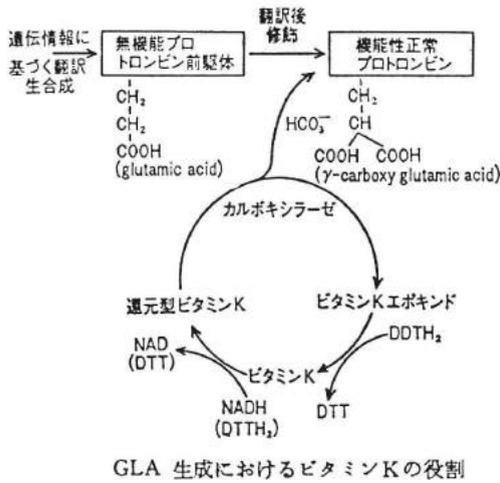
ことに着目し、母親に納豆を与えることで母乳中のV.K含量を上げ、それによって児のHPT値が上昇することを報告し、大友¹⁵⁾らはその本態として γ -carboxylationが促進されることを報告している。しかし本症の問題点とは、母乳のV.K含量を正常値に保つだけでは解決し得ない何らかの要因が児側に存在するか(High Responder?)児のV.K産生・吸収能に障害が存在するのか、ということにあり、現実にV.K含量の高い大豆乳からの本症例も報告されており¹⁶⁾、児側への対策がより重要であろうと考えられる。

II. V.Kと凝固系

—その役割と産生・吸収—

Hemker¹⁷⁾は、ワーファリン服用中の患者の血漿中には2つの型のプロトロンビンが存在することを見出し、その1つは活性を全く示さず、V.Kの存在下で始めて活性化されもうひとつの活性を有するプロトロンビンとなることを明らかにした。この活性を有しない前駆物質こそPIVKA (Protein Induced Vitamin K Antagonist or Absence)であり、V.K欠乏下では不活性である。従ってV.K欠乏状態では凝固因子はこの不活性のPIVKAのまま血中に放出されることになる。飯塚^{18),19)}らは、V.K欠乏状態でV.K依存性凝固因子を電気泳動にかけると異常ピークを正常ピークの隣に認め、V.Kの投与によってこの異常ピークは正常側に一致してくることを見出している。この異常ピークこそPIVKAであり、V.KはこのPIVKAを活性化する役割を担っている。即ちPIVKAは、V.Kの存在下でカルボキシル化され、 γ -カルボキシルグルタミン酸となり活性化される。(図4²⁰⁾)この様にV.Kの役割はV.K依存性凝固因子活性化に必要なグルタミン酸残基のカルボキシル化にあるのである。

このV.Kは自然界にはV.K₁ (Phylloquinone)、V.K₂ (Menaquinone)の2つの形で存在している。V.K₁は外因性V.Kであり食物、特に植物油、緑葉植物に多く含まれ(表9²¹⁾)経口摂取により小腸上部でエネルギー依存性に吸収され肝に至る。V.K₂は内因性V.Kであり、小腸下部で腸内細菌により合成され、小腸下部と大腸で拡散によって

図4 文献²⁰⁾より引用

吸収される²²⁾。脂溶性ビタミンであるV.Kの吸収には胆汁酸の存在が必要であり、従ってCBAの児などは当然不利であり、脾機能、十二指腸・空腸粘膜の状態も当然問題となる。実験によればこれらに異常が認められる場合は下部消化管で代償的に吸収されると考えられている²³⁾。

V.K₂産生能は菌の種類によって異なるが母乳児の腸内細菌叢の殆んどを占めるBifidobacteriumはV.K産生能が低く、これが母乳の低V.K含量と相まってV.K欠乏状態を惹起すると考えられている。又、K含有の高い人工乳児ではE. Coli, Proteusなどが優位となっているが、これらはV.K産生能が高く、生物界の調節作用に反して低い所は更に低く、高い所は更に高くという現象が存在している。ところが沢田ら²⁴⁾は、本症に罹患した母乳児の腸内細菌叢を調べ、Bifidobacteriumが低下又は欠落し、逆に人工乳児に多いBacteroidaceae, Enterobacteriaceaeの増加を認め、母乳児としては完全に混乱していたと報告している。これは低V.K状態に対する何らかの調節現象とも考えられるが不明である。いずれにせよ、本症の発症には、通常の欠乏症の如く単に供給不足という量的な問題のみならず、産生・吸収という質的な問題が加味されていることは間違いない。

各種乾燥植物1g中のビタミンK量
(Dam, Glavind 単位)

植物名	単位
ムラサキウマゴヤシ	200~400
キャベツ(白)	400
ホウレンソウ	500
草	200
花キャベツ	400
海藻	130~170
トマト(赤)	50
トマト(緑)	100
大豆	25
燕麦	>10
小麦	>5
ジャガイモ	>10
トウモロコシ	5
茸	10

表9. 文献²¹⁾より引用

III. 新生児メレナと本症の相違点

新生児早期に発症する出血性疾患としては、いわゆる新生児メレナが有名である。これは新生児早期におけるV.K依存性凝固因子の活性低下によって惹起される出血性疾患であり、吐血・下血を主徴とするが、V.Kの補充によって容易に軽快する疾患であり本症と同じくV.K欠乏症である。しかしながら本症と新生児メレナとは①発症日齢：メレナは2~3生日、本症は1ヶ月にピーク。②出血部位：メレナは消化管、本症は頭蓋内、という決定的相違点を持っている。この様に同じV.K欠乏症で差異を持つ理由について以下に考察する。

新生児期の凝固因子活性は出生直後から低下し日齢3に最低値を示し、ほぼ1週で正常値へ近づく。これは次の2つの理由による。

① 肝の未熟性により出生後約7日間は抗原蛋白の生合成が少なく、凝固因子の絶対量が不足している。② 母乳、又は腸内細菌叢の未熟性の為にV.K欠乏が生じ、V.K依存性凝固因子がPIVKAのまま血中に放出され、活性低下に拍車がかかる。

以上の如く新生児メレナには因子の絶対量不足とV.K不足の2つの側面があるが、これまでは後者のみが強調され、メレナはV.Kの投与で軽快す

るとされていた。しかし一方、V.Kの投与のみでは軽快せず、何回かの輸血を要する、いわゆる重症メレナが存在することは事実であり、臨床の場でも時折遭遇する。これは恐らく①の要素がかなり強く、凝固因子抗原量の絶対的不足が存在し、V.K投与のみでは効果が認められない為であろう。吉岡ら^{25),16)}、三村ら²⁷⁾は、この現象は肝障害を持つ児、又は未熟児に多く見られ、同時にV因子の低下も見られ、前駆蛋白の産生も無く従ってPIVKAも検出されないTypeで「凝固蛋白産生不全型」と称している。

さて、この様に見てくると本症は時期的に凝固因子「抗原量」としては正常なわけであり、それに比して「活性」が零に近いという純粹V.K欠乏症である点が新生児メレナとの根本的差異であると言える。

又、新生児メレナと本症の出血部位の相違は予後について極めて重要であるが決定的知見は無い。本症の出血部位が致命的な頭蓋内出血である点については、1ヶ月児の脳は血管及び支持組織の急速な増生発達によって最も出血しやすい部位である為とされているが⁴⁾、これも推論の域を出ず、今後の研究を待つことになる。

IV. 本症の予防対策

——早期V.K投与と1ヶ月検診HPTスクリーニングの確立——

本症は発症すれば予後不良であるが、児側へのV.K予防投与によっては十分に予防可能である為、以前より「治療する疾患ではなく予防する疾患である」とされてきた。そこで、本症予防の目的でV.K欠乏児をスクリーニングする為に多くの方法が検討されていたが、近年PIVKAの影響を受けず且つ簡便であることからHepaplastin test (HPT)が普及し、多くの施設で新生児—幼若乳児のスクリーニングが行なわれている。それらの報告を要約してみると、おおよそ下記の如くである。即ち出生後のHPTの推移は日齢0~1で20~30%であり、日齢2で最低値となり6割の児がHPT10%以下の状態となるが1週目には40%程度まで再上昇してくる。1ヶ月検診時ではHPTは60%前後となっているが²⁸⁾、完全母乳児

では0.3%にHPT20%以下という異常低値が見られるという²⁹⁾。一方これらの児に出生直後にV.Kを投与すると日齢4~5のHPTは、投与群で32%、非投与群で19%と有意の差があり、1ヶ月検診でも各々69%、62%と有意の差が見られ、従って出生直後のV.K投与は本症の予防へかなりの効果が期待しうる³⁰⁾。しかし、児の中には何らかの個体差によって1回のV.K投与のみではHPTの上昇の悪い例があり、出生直後のみならずその後いずれかの時期に再(々)投与する2(3)回投与の方がより確実にHPTの上昇をもたらすと考えられ多くの方法が試みられている。又、松坂ら³¹⁾はV.K1回投与群と2回投与群とにHPTの有意差を見ておらず、1回投与群にもHPT10%以下の例が存在する事実から、出生直後V.K投与後更に一定時期のスクリーニングの必要性を強調している。このスクリーニング時期については、本症の発症時期が、早い例では日齢20前後であり、1ヶ月検診時では遅きに失する可能性もあり、生後3週目頃が適当であると考えられる。

しかしながら、新生児期からいたずらにV.Kを投与し、産科退院後も医療施設に頻回に通わせることは母親の不安を助長し母乳運動を後退させ、母子関係のマイナス面が増大されるきらいがあり、これらの面を考慮した上での行政も含めた確実な予防体制の確立が必要である。

以上まとめると、①V.Kを出生直後に「経口的に」投与すること。(筋注は望ましくない。)②1ヶ月検診、又はそれ以前にHPTスクリーニングの機会を設け、20%以下のHigh Risk Babyには入院を含む嚴重な看視の下、V.Kの再(々)投与が必要である。

これらに鑑み厚生省研究班は当面の指針として次の様に設定している³²⁾。「すべての正常新生児においてV.K剤の2mgを出生時、生後1週、4週に内服させる。生後1ヶ月においてHPTを測定し、50%以上の時は1ヶ月時のV.K内服をやめてもよい。」我々は現在1984.10月より遅ればせながら日齢5のV.K投与と1ヶ月時のHPT測定を開始した。この方法によりデータの集積を行なう考えである。

結 語

患者の母親の一人は、母乳栄養を勧める産科医、小児科医、保健婦等に会う度に怒りを禁じ得なかったと述べており、又第1子を本症で失なった別の母親は第2子を人工乳のみで育てている等、本症が母親の心理、その後の母児関係に与える影響は大であると思われる。

山内は本症について「どのように母親の理解を取りつけて行くかが問題となる。重大な後遺症につながるこの病態が母乳栄養児に見られ、人工栄養児にはない。それでもなおかつ母乳栄養を奨めるには『なぜ母乳でなくてはならないか』を明快に説明し、強力に指導し、あわせて本症を予防しうる確実な手段を指示しなくてはなるまい。」と述べている³³⁾が、我々もまた同感である。

このように本症の克服は、母乳運動、母子相互関係という大きな流れの中の避けられない一石として位置付けられなければならないと考えている。

(本稿の要旨は1984年3月、第4回宮城県未熟児新生児懇話会にて口演した。)

文 献

- Goldman, H.I. & Deposito, F.: Hypoprothrombinemic bleeding in young infants, *Amer. J. Dis. Child.*, **111**, 430, 1966.
- 飯塚敦夫, 長尾 大, 三門屋純一: 幼若乳児におけるプロトロンビン複合体欠乏による重篤出血傾向—ビタミンK欠乏症—, *小児科診療*, **38**, 1482, 1975.
- Sutherland, J.M., Glueck, H.I. & Gleser, G.,: Hemorrhagic disease of the newborn. *Amer. J. Dis. Child.*, **113**, 524, 1969.
- 中山健太郎, 池田稲穂, 白幡 聡他: 乳児ビタミンK欠乏性出血症, *日本医事新報*, **2996**, 22, 1981.
- 白幡 聡, 中村外士雄, 朝倉昭雄他: 幼若乳児の頭蓋内出血, *産婦人科・新生児血液*, **6**, 14, 1982.
- 松坂哲應: 幼児ビタミンK欠乏症—第1報, ビタミンK欠乏による乳児頭蓋内血の臨床的検討—, *日本小児科学会雑誌*, **85**, 66, 1981.
- Dam, H., Glavind, J., Larsen, E.H. & Plum, L.: Investigation into the cause of the physiological hypoprothrombinemia in newborn children. *Acta. Med. Scand.*, **112**, 210, 1942.
- Goldman, H.I. & Anadio, P.: Vitamin K deficiency after the newborn period. *Pediatrics*, **44**, 745, 1969.
- 白幡 聡, 野尻外士雄, 宮地良和: 母乳ならびに調整粉乳中のビタミンK含量, *医学のあゆみ*, **118**, 857, 1981.
- 宮地良和: 乳児特発性ビタミンK欠乏症の成因に関する研究, 第1報: 母乳および調整粉乳中のビタミンK含量, **86**, 1320, 1982.
- 宮地良和, 森 直行, 目黒 嵩他: 母乳中のビタミンK, *周産期医学*, **12**, 1107, 1982.
- 米久保明得, 一丸 泉, 山本良郎他: 母乳中のビタミンK含量, *医学のあゆみ*, **126**, 1037, 1983.
- 梁 茂雄, 馬場一雄: 母体の納豆摂取がビタミンK量を増加させる作用に関する検討, *周産期医学*, **11**, 1191, 1981.
- 梁 茂雄: 食事と母乳中のビタミンK, *周産期医学*, **12**, 1101, 1982.
- 大友公一, 真木正博: 母体の食事内容(納豆)と新生児プロトロンビン活性, *産婦人科・新生児血液*, **6**, 29, 1982.
- 阿部知子: 大豆乳とビタミンK欠乏症, *小児科*, **22**, 125, 1981.
- Hemker, H.C., Muller, A.D. & Loeliger, E.A.: Two types of prothrombin in Vitamin K deficiency. *Thromb. Diath. Hemorrh.*, **26**, 633, 1970.
- 飯塚敦夫, 長尾 大: 乳児特発性ビタミンK欠乏症における異常prothrombin, *医学のあゆみ*, **105**, 946, 1978.
- 飯塚敦夫, 長尾 大: 乳児特発性ビタミンK欠乏症における異常プロトロンビン—新生児メレナとの比較—, *血液と脈管*, **10**, 649, 1979.
- 真木正博: ビタミンKの機能に関する最近の知見, *産婦人科・新生児血液*, **4**, 1, 1980.
- 松岡松三: 出血性素因と血栓症, p. 293 金原出版, 東京・京都, 1974.
- 駒沢 勝: 消化管とビタミンK—ビタミンK₁の吸収—, *小児内科*, **6**, 867, 1984.
- 埴 嘉之, 月本一郎, 沢田 健他: 母乳栄養とビタミンK欠乏症, *周産期医学*, **14**, 583, 1984.
- 沢田 健, 月本一郎, 中山健太郎他: 乳児の腸内菌叢とビタミンK—乳児VK欠乏性出血症との関連において—, *周産期医学*, **12**, 1091, 1982.
- 吉岡慶一郎, 木下清二, 嶋 裕子: 新生児メレナ—小児科側から—, *産婦人科新生児血液*, **4**, 19, 1980.

- 26) 吉岡慶一郎, 木下清二, 高宮 脩: 新生児出血性疾患の血液学的検討, 周産期医学, **12**, 1051, 1982.
- 27) 三村良明, 市川正裕, 嶋 裕子他: 新生児出血症におけるプロトロンビンの凝血・免疫学的研究, 奈良県立医大雑誌, **32**, 355, 1981.
- 28) 鈴木千鶴子, 山崎俊夫, 堀沢勢津子他: 特発性乳児ビタミンK欠乏症のスクリーニングとその予防, 小児科臨床, **34**, 2277, 1981.
- 29) 白幡 聡, 中村外士雄, 朝倉昭雄: 乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防, 周産期医学, **12**, 1059, 1982.
- 30) 鈴木千鶴子, 山崎俊夫: 乳児ビタミンK欠乏症のスクリーニングとビタミンK投与の実際, 周産期医学, **12**, 1083, 1982.
- 31) 松坂哲應, 前田秀典, 松田静宗他: 乳児ビタミンK欠乏症のスクリーニングとビタミンK投与の実際, 周産期医学, **12**, 1077, 1982.
- 32) 中山健太郎, 長尾 大, 池田稲穂他: 乳児V.K欠乏性出血症のV.K₂剤内服による予防, 日本医事新報, **3086**, 19, 1983.
- 33) 山内逸郎: 特発性ビタミンK欠乏症—乳児におけるKに関わるもうひとつの問題—, 産婦人科・新生児血液, **4**, 51, 1980.

(昭和59年9月28日 受理)