

新生児早期 Vitamin K 欠乏症の予防 —母体への予防的 VK 経口投与—

神戸市立中央市民病院産婦人科

*神戸市立中央市民病院小児科

**神戸市立中央市民病院臨床病理科

島田 逸人 姫野 清子 道本 知子 棚田 省三
池内 正憲 諏訪 美鳥 小野 吉行 星野 達二
高島 英世 大倉 完悦* 相馬 正幸** 前田 義久**
笠倉 新平**

Prevention of Vitamin K Deficiency in the Early Neonatal Period —Prophylactic Oral Administration of VK to the Mother—

Hayato SHIMADA, Kiyoko HIMENO, Tomoko MICHIMOTO,
Syohzoh TANADA, Masanori IKEUCHI, Midori SUWA,
Yoshiyuki ONO, Tatsuji HOSHINO, Eise TAKASHIMA,
Kan-etsu OHKURA*, Masayuki SOHMA**, Yoshihisa MAEDA**
and Shinpei KASAKURA**

Department of Obstetrics and Gynecology,

*Department of Pediatrics,

**Department of Clinical Laboratory,

Kobe City General Hospital, Kobe

概要 乳児 VK 欠乏症の予防対策として、VK の新生児への経口・筋注投与法・褥婦への投与により授乳を介する方法等が試みられている。今回われわれは、分娩前の妊婦へ VK を経口的に投与することにより、VK の経胎盤移行による新生児早期 VK 欠乏症予防の可能性を検討した。

妊娠37～39週の妊婦183例にケイソーカプセル 4錠(20mg)/日を、1～7日間投与し、妊娠37週以後に出産となった非投与例757例と新生児メレナ発症率を比較した。50例にて、母体血、臍帯血中の VK 依存性凝固因子(II, VII, X, HPT)、肝機能(T-Bil, GOT, GPT, γ -GTP, LDH)を測定し、VK 投与による凝固因子の変動、母児の肝機能への影響を検討した。68例にて母体血、臍帯血中の VK₂(MK-4)を測定し、VK₂の胎盤通過性を検討した。34例にて、出産時、産褥3、5日目に母体血を採取し、VK₂の同一母体における変動を測定した。

凝固因子および肝機能には、母体血、臍帯血とも投与群、非投与群間に有意差を認めなかつた。臍帯血中の MK-4 値は、非投与群では21例中17例が測定感度(0.1ng/ml)未満であつたが、投与群では47例中30例で測定可能となり、投与日数が長いほど高値を示した。しかし1日だけの投与では8例中6例までが測定感度未満であつた。母体血中の MK-4 値は、非投与群では21例中12例が測定感度未満であり、投与群では全例が測定可能となつた(0.19～92.6ng/ml)。母体血中値が2.0ng/ml 以上の症例では、すべて臍帯血中で測定感度以上の値をとつた。測定可能な34例の臍帯血中濃度は、これに対応する母体血中濃度の平均17.9%であつた。臨床的には、投与例に新生児メレナはみられず、非投与例には9例(1.2%)の出現をみた。

VK₂の経胎盤移行が証明され、臨床的にも VK₂の母体経口投与は有効でかつ安全であつた。

Synopsis We studied the effect of vitamin K(MK-4) on the prevention of vitamin K deficiency in the early neonatal period.

MK-4(20mg/day) was given orally for 1~7 days to 183 pregnant women at 37~39 weeks gestation. In the MK-4 treated group, there were no cases of melena neonatorum but there were 9 cases in the untreated group (9/757, 1.2%).

To investigate the influence of MK-4 administration on liver function and the VK dependent coagulation system, maternal and umbilical venous blood were taken to measure T-Bil, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, and II, VII, X activity and HPT. There was no significant difference between these values in MK-treated and untreated groups.

MK-4 concentrations were measured in the maternal and umbilical venous blood of 68 subjects. The level of MK-4 in umbilical venous blood was less than 0.1ng/ml in 17 of 21 subjects not treated with MK-4 but it was over 0.1ng/ml in 30 of 47 MK-4 treated subjects. However, no MK-4 was detected in 6 of 8 subjects who were treated for 1 day.

The level of MK-4 in maternal blood was less than 0.1ng/ml in 12 of 21 untreated subjects but it was 0.19~92.6ng/ml in all of the 47 MK-4 treated subjects. The mean MK-4 concentration in cord blood as a percentage of that in maternal blood was 17.9%.

These findings indicate that MK-4 is effectively transported from maternal to fetal blood through the placenta and its administration to pregnant women is useful in preventing melena neonatorum.

Key words: Vitamin K deficiency • Newbone • Hemorrhage

緒 言

乳児 Vitamin K (VK) 欠乏性出血症は、本邦では1975年に飯塚らにより初めて報告されたもので²⁾、生後2~3週から3カ月に好発し、頭蓋内出血を合併することが多く、その予後は悪い³⁾⁸⁾。この疾患に対し1980年には、厚生省研究班が結成され、新生児へのVKの予防投与が勧められるようになり、その発症頻度は、1978~1980年には6,600例に1例であつたものが、年々減少し1988年には23,340例に1例にまで減少した⁹⁾。これに対して新生児出血性疾患は大部分のものでVK欠乏が病因となつてはいるが、その病態は少し異なり、生後1週間以内に主に消化管出血の症状として発症し、新生児メレナとも言われている。軽症なものが多いものの、その発症頻度は、0.35~1.7%と乳児VK欠乏性出血症の約100倍にも達している⁴⁾⁶⁾¹⁵⁾。新生児早期に発症するこの新生児メレナの予防には、出生直後より新生児へのVK投与が必要とされる。しかしVKの筋注投与は筋拘縮症発症の危険があり、ケイツーシロップの経口投与は壊死性腸炎発症の危険と、VK吸収不良の問題を有している⁷⁾。また昨今、褥婦に投与されたVKの母乳への移行をねらい授乳を介する予防策も検討されているが¹⁰⁾¹²⁾、これとて良好な母乳分泌には分娩後数日を要するという盲点がある。そこでわれわれは、妊婦へVKを経口的に投与することにより、VKの経胎盤的移行による新生児早期VK欠乏性出血症予防の可能性を検討した。

研究対象および方法

1988年9月より1989年9月の期間において、妊娠37~39週の妊婦183例にケイツーカプセル4錠(20mg)/日(朝・夕食後)を7日間投与し、

- (1) 投与しなかつたもの
- (2) 投与されたが服用せず出産となつたもの
- (3) 1~7日間の服用期間中に出産となつたもの
- (4) 7日間の服用終了後1~10日間経過して出産となつたもの
- (5) 7日間の服用終了後10日以上経過して出産となつたもの

以上の5群に分け(1)(2)を非投与群とし、(3)(4)を投与群として(5)は研究対象より除外した。(2)(3)の症例においては、分娩後も含め7日間の服用は完了させた。(1)~(4)の症例において出産時に母体血、臍帯血を採取し、このうち50例においては、総ビリルビン値(T-Bil)、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、凝固因子II、VII、X、ヘパプラスチンテスト(HPT)値を測定し、VK₂の母児の肝機能に及ぼす影響、凝固因子に及ぼす影響を検討した。また68例においてVK₂(MK-4)を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定しVK₂の胎盤通過性に関する検討を行つた。さらに服用例34例において、出産時、産褥3、5日目にも母体血を採取し、同一母体におけるVK₂の血中濃度の変動を観察した。また投与例183例と非投与例757例において新生児メレナの発症率を比較した。

研究結果

1. VK_2 の母児の肝機能に及ぼす影響

非投与群(16例)の母体血は, T-Bil 0.38 ± 0.15 mg/dl, GOT 16.0 ± 2.9 I.U/l, GPT 8.7 ± 3.1 I.U/l, LDH 393 ± 58 I.U/l, γ -GTP 11.1 ± 11.3 I.U/l で, 投与群(34例)の母体血は, T-Bil 0.36 ± 0.16 mg/dl, GOT 16.7 ± 6.9 I.U/l, GPT 8.7 ± 3.4 I.U/l, LDH 392 ± 102 I.U/l, γ -GTP 8.9 ± 3.1 I.U/l であつた. また臍帯血では, 非投与群の T-Bil 2.18 ± 0.46 mg/dl, GOT 26.8 ± 8.1 I.U/l, GPT

6.9 ± 2.5 I.U/l, LDH 689 ± 235 I.U/l, γ -GTP 155 ± 91 I.U/l で, 投与群の T-Bil 2.09 ± 0.42 mg/dl, GOT 34.6 ± 1.78 I.U/l, GPT 7.3 ± 2.7 I.U/l, LDH 799 ± 452 I.U/l, γ -GTP 129 ± 63 I.U/l であり, 母体血, 臍帯血いずれにおいても, すべての項目で投与群, 非投与群間に有意差がなかつた(図1).

2. VK_2 の母児の凝固因子に及ぼす影響

母体血の II, VII, X 因子活性値および HPT 値は, 非投与群でそれぞれ $121 \pm 13\%$, $260 \pm 176\%$,

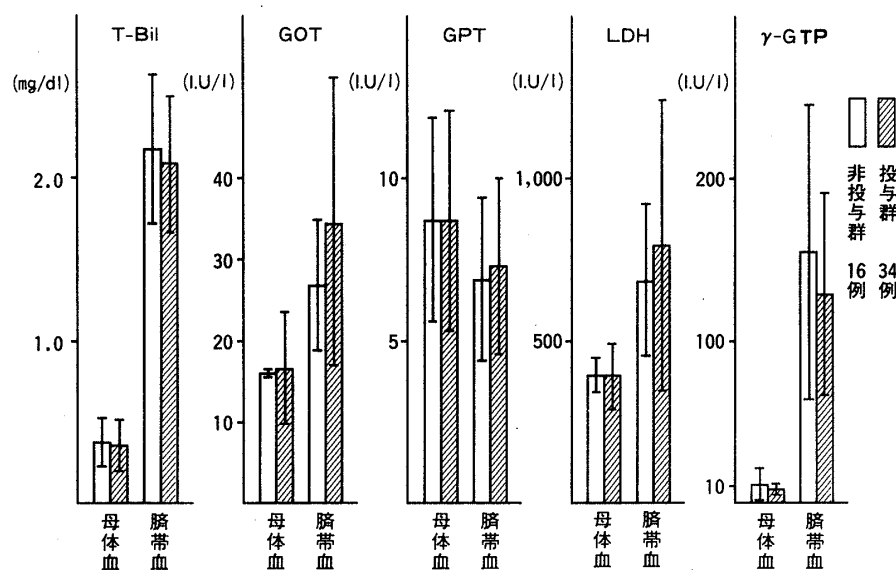


図1 Vitamin K_2 (MK-4) の母児の肝機能に及ぼす影響 (M $\pm$ SD)

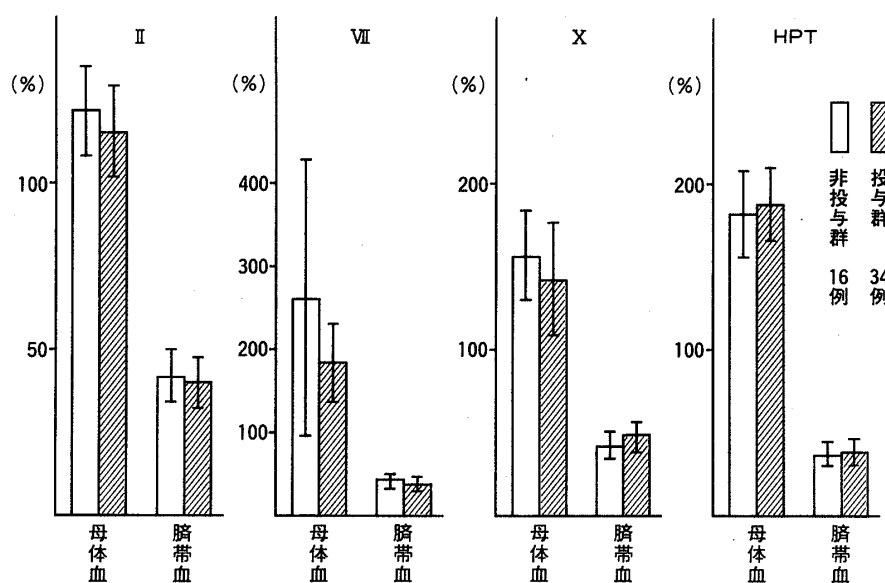


図2 Vitamin K_2 (MK-4) の母児の凝固因子に及ぼす影響 (M $\pm$ SD)

157±28%, 182±26%であり, 投与群では115±14%, 183±47%, 142±34%, 188±22%であつた。ただし, HPT 値に関しては, 投与群, 非投与群とも200%以上は200%として平均値を出した。臍帯血のII, VII, X 因子活性値およびHPT 値は, 非投与群でそれぞれ41.8±7.3%, 65.0±17.5%, 41.9±9.1%, 37.4±7.2%で, 投与群では39.8±7.6%, 62.2±11.7%, 48.4±10.0%, 39.0±8.0%であつた。母体血, 臍帯血いずれにおいても, すべての項目において投与群, 非投与群間に有意差を認めなかつた(図2)。

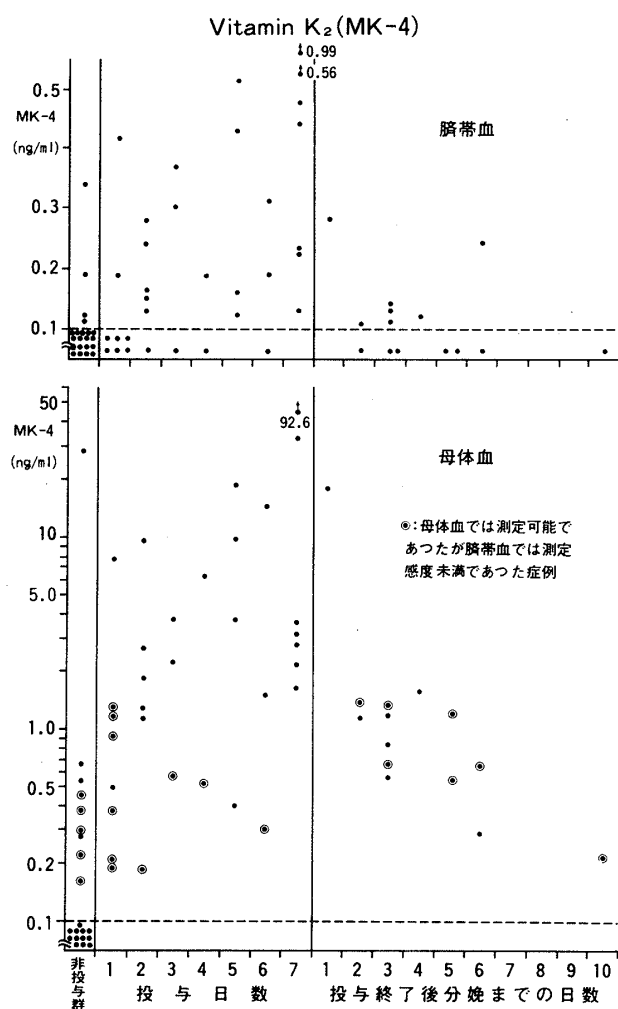


図3 Vitamin K₂ (MK-4) の胎盤通過性

縦軸は, 対数スケールで, MK-4 の血中濃度を, 横軸はケイツーカプセルの投与日数および投与終了後分娩までの日数を示す。上段の図は臍帯血中濃度を, 下段の図は母体血中濃度を示したもので, MK-4 の母体血中濃度が臍帯血中濃度にいかに反映されているか, さらに投与日数といかなる関係にあるかを示す。

3. VK₂の胎盤通過性

臍帯血中のMK-4 値は, 非投与群では21例中17例が測定感度(0.1ng/ml)未満であつたが, 投与群では47例中30例で測定可能(0.11~0.99ng/ml)であつた。しかし1日だけの投与では, 8例中6例までが測定感度未満であつた。母体血中のMK-4 値は非投与群では21例中12例が測定感度未満であつたが, 投与群では全例が測定可能で, 0.19~92.6ng/ml の値を示した。また母体血中値が1.0ng/ml 未満の症例では, 25例中17例までが臍帯血中で測定感度未満の値をとり, 母体血中値が2.0ng/ml 以上の症例ではすべて臍帯血中で測定感度以上の値をとつた(図3)。臍帯血中で測定可能であつた34例の血中濃度は, これに対応する母体血濃度の0.5~82.8%, 平均17.9±17.9%であつた(表1)。

4. VK₂服用例における母体血中MK-4 値の変動

図4に示したごとく, 血中MK-4 値は投与日数の増加とともに大部分の症例において増加傾向を

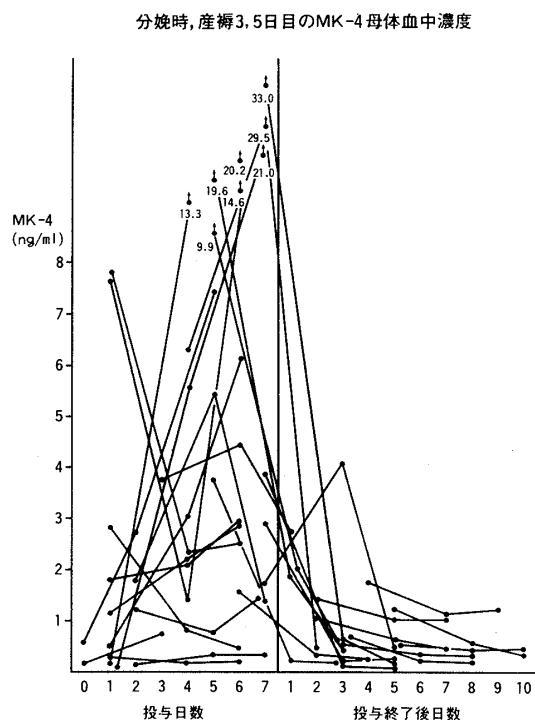


図4 ケイツーカプセル投与日数と母体血中Vitamin K₂ (MK-4) 濃度の関係。分娩時, 産褥3, 5日目のMK-4 母体血中濃度を同一症例において測定し実線で結んだ。

表 1 Vitamin K₂ (MK-4) の胎盤移行率

	臍帯血中 MK-4 濃度 (測定感度以上の値を 示したもの) (ng/ml)	母体血中 MK-4 濃度 (測定感度以上の値を 示した臍帯血に対応 する母体血) (ng/ml)	$\frac{\text{臍帯血中 MK-4 濃度}}{\text{母体血中 MK-4 濃度}} \times 100$ (%)
最高値	0.99	92.6	82.8
最低値	0.11	0.28	0.5
M±SD	0.27±0.18	8.04±16.9	17.9±17.9

表 2 新生児メレナ発症頻度

ケイソーカプセル 投与の有無	1988. 9～1989. 9 における 妊娠37週以後の分娩数	新生児メレナ 発 症 数	新生児メレナ 発症頻度
投 与	183	0	0 %
非 投 与	757	9	1.2%

示し、投与終了とともに急激に下降した。

5. 新生児メレナ発症頻度

臨床的には投与群183例には新生児メレナはみられず、非投与群757例では9例(1.2%)の発症をみた(表2)。

考 察

妊婦への VK 投与により、経胎盤的に新生児早期 VK 欠乏性出血症を予防しようとする試みには四つの問題点があげられる。

(1) 妊婦への投与による母体、胎児への副作用はないか

(2) 経胎盤的に VK が有効量移行するか

(3) VK の投与量、投与時期、投与期間

(4) VK の投与が臨床的に新生児メレナの発症を予防しうるかである。

投与方法では、筋注、静注より経口投与が一般的に安全であるのは言うまでもない。浮田らは、今まで行われていた新生児への VK 筋注効果が、ケイソーシロップ経口投与で充分代用できることを示した¹¹⁾。しかし新生児への経口投与には、シロップの高浸透圧に由来する壊死性腸炎の問題がある¹⁶⁾。そこでわれわれは、ケイソーカプセル(MK-4)を妊婦へ経口的に投与し MK-4 の経胎盤的移行による新生児への間接的投与を試みた。

経口的に投与された VK の吸収後の副作用として水溶性 VK 剤の過剰投与群にみられた新生

児核黄疸の危険¹³⁾を考慮し母体血、臍帯血の T-Bil を測定したが、投与群、非投与群で何ら差を認めなかつた。また今回投与された MK-4 は脂溶性であるため肝への蓄積による肝機能障害が心配される。この点に関しても、GOT, GPT, LDH, γ -GTP には両群で差を認めず肝機能への影響もないように思われる。今回は、ケイソーカプセル服用前後での比較は行っていないが、妊娠後期の血液一般検査では、投与群、非投与群間の GOT, GPT, LDH には有意差がなかつた。

次に妊娠時の凝固因子の増加に伴う凝固亢進状態が、VK 投与によりさらに進むおそれがある。しかし VK 依存性凝固因子 II, VII, X 活性は、母体血で投与群、非投与群間に差がなかつた。この場合も、肝機能への影響と同じくケイソーカプセル服用前後での比較も必要であると思われるが、今回の研究では、それは行えなかつた。

VK の胎盤通過性に関して、Shearer et al. は分娩直前の母体への VK₁ 1mg の静注により、分娩時母体の血中濃度は72～93ng/ml と著しく増加するのに対し、臍帯血では0～0.14ng/ml しか検出できないという成績から VK₁ の胎盤通過性はきわめて少ないと結論した¹⁴⁾。鈴木⁹⁾の成績にても、VK₂ 60mg 静注での母体からの経胎盤的な胎児への移行は、母体血中濃度の約 1/100 であり決して多くない⁹⁾。われわれは、母体へ経口的に VK₂ (MK-4) を投与したが、非投与例では臍帯血中で

MK-4 が測定可能であつたものが21例中4例にすぎなかつたのに対し、投与例では47例中30例で測定感度(0.1ng/ml)以上に上昇し、母体に経口的に投与されたMK-4が明らかに胎児へ移行することが確かめられた。臍帯血中でMK-4が測定された34例の血中濃度とその母体血との濃度比は、0.5~82.8%と幅広く、その平均は $17.9 \pm 17.9\%$ であつた。また母体血中値が2.0ng/ml以上であると、すべて臍帯血中で0.1ng/ml以上の値をとることも判明した。

次に投与量、投与時期、投与期間の問題であるが、今回は真木らにより一応安全性が検討された20mg 7日間投与⁵⁾を試み、投与開始時期は、妊娠37~39週の間で任意とした。7日間投与では、投与終了後に分娩となる例も数多く出現したが、投与終了後は母体血中MK-4濃度が急激に減少し、臍帯血中で測定感度未満となる症例の割合が増加した。また1日だけの投与で分娩となつた場合も臍帯血中では測定感度未満の症例が多く、陣痛が開始してからの投与では、十分な経胎盤的移行効果は期待し難い。また1日量20mgを2日以上投与した例においても臍帯血中濃度が測定感度未満の症例が存在するが、これらの症例をなくすため1日の投与量を増やす必要があるかどうかは、今後の課題である。さらに投与終了後も分娩とならない場合の問題がある。この際、分娩まで投与を続けるか、投与期間を2週間に延長するかなど、その対応策は目下検討中である。

臨床的に症例は少ないが、VK投与例(183例)には新生児メレナの発症はなく、非投与例(757例)に9例(1.2%)の発症をみた。

以上より、妊婦へのVK₂の経口投与は新生児メレナの予防に安全かつ有効な方法であることが示唆された。

結 論

母体に経口投与されたVK₂が、経胎盤的に胎児に移行することが証明され、かつその安全性が確かめられた。臨床的にも、ケイツーカプセル20mg/日7日間投与で新生児メレナ発症が予防された。

最後にビタミンK測定にあたり御協力戴いたエーザイ株式会社へ感謝申し上げます。

文 献

1. 埴 嘉之, 真木正博, 松山栄吉, 多田 裕, 浦山功, 母里啓子, 山田兼雄, 長尾 大, 寺尾俊彦, 三上貞昭, 白木和夫, 大西鐘壽, 白幡 聡, 辻 芳郎, 本原邦彦, 月本一郎, 沢田 健: 乳児ビタミンK欠乏性出血症の現状—第3回全国調査成績—. 日本医事新報, 3397: 43, 1989.
2. 飯塚敦夫, 長尾 大, 三間屋純一: 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. 小児科診療, 38: 1482, 1975.
3. 石黒源之, 藤本純一郎, 寺沢総介, 金原主幸, 田中 浩: 頭蓋内出血を併発した乳児期ビタミンK欠乏症—文献的考察を中心に—. 小児科, 21: 859, 1980.
4. 真木正博, 大友公一: ビタミンK—新生児メレナ—小児栄養におけるビタミン. 小児科Mook, 46(美濃 真編), 159, 金原出版, 東京, 1986.
5. 真木正博, 白取田鶴子, 工藤直彦, 黒川 元, 寺尾俊彦, 竹内忠倫, 寺嶋寿一, 白川光一, 百武毅, 宮崎好信, 中原和彦: 二重盲検 Placebo 比較によるビタミンK₂およびビタミンK₁の妊婦分娩時出血量および新生児血液凝固障害に対する効果について. 医学のあゆみ, 76: 818, 1972.
6. 嶋 裕子, 木下清二, 山崎麻美, 中村元美, 北脇達雄, 吉岡慶一郎: ビタミンK₂内服による新生児出血症の予防効果. 小児科臨床, 33: 2322, 1980.
7. 白幡 聡: ビタミンK—新生児および乳児のビタミンK欠乏症—. ビタミンK(岩永貞昭ら編), 204, メディカル・ジャーナル社, 東京, 1988.
8. 白幡 聡, 野尻外士雄, 山田兼雄, 堀内 勤, 宝樹真理, 宮地良和: 乳児ビタミンK欠乏症—特に母乳栄養児にみられる頭蓋内出血を中心として—. 産婦血液, 4: 6, 1980.
9. 鈴木重統: ヒトの生涯と凝血—胎児—. 臨床血液, 28: 1058, 1987.
10. 田村俊郎, 高崎克哲, 矢内原巧, 丸山正義, 中山徹也: 乳児特発性ビタミンK欠乏症の予防—特に母体側ビタミンK投与による効果について—. 日産婦誌, 38: 880, 1986.
11. 浮田昌彦, 橘 洋一, 高橋良樹, 小西郁生, 西沢啓: 新生児出血に対するケイツーシロップの止血効果について. 産と婦, 51: 1367, 1984.
12. 梅沢幸子, 埴 嘉之, 山本良郎, 米久保明得: 母親へ経口投与されたビタミンK₂の乳中移行に関する研究. 医学のあゆみ, 135: 1105, 1985.
13. Allison, A.C.: Danger of vitamin K to newborns. Lancet, 1: 669, 1955.
14. Shearer, M.J., Rahim, S., Barkham, P. and Stimmler, L.: Plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies. Lancet, 28: 460, 1982.
15. Sutherland, J.K., Glueck, H.I. and Gleser, G.: Hemorrhagic disease of the newborn: Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. Am. J. Dis. Child., 113: 524, 1967.
16. Torma, M.J., Delemos, L.A., Rogers, C.R. Jr. and Diserens, H.W.: Necrotizing enterocolitis in infants—Analysis of forty-five consecutive cases. Am. J. Surg., 126: 758, 1973.

(No. 6783 平2・4・9受付)