Vitamin K prophylaxis to prevent neonatal vitamin K deficient intracranial haemorrhage in Shizuoka prefecture

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西口, 富三 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1574

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　２９７号	学位授与年月日	平成１１年　３月　９日
氏　　名	西　口　富　三		
論文題目	Vitamin K prophylaxis to prevent neonatal vitamin K deficient intracranial haemorrhage in Shizuoka prefecture (乳児ビタミンＫ欠乏性頭蓋内出血症に対するビタミンＫの予防的投与 - 静岡県における成績 -)		

博士(医学)　西口富三

論文題目

Vitamin K prophylaxis to prevent neonatal vitamim K deficient intracranial haemorrhage in Shizuoka prefecture

(乳児ビタミンK欠乏性頭蓋内出血症に対するビタミンKの予防的投与－静岡県における成績－)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

新生児期から乳児期にかけてはビタミンKの欠乏にともなう出血症を発症する。その出血症は、発症時期によって、生後一週以内の早期新生児期に発症する出血症（いわゆる新生児メレナ）と、後期新生児期から幼若乳児期にかけて発症する出血症に分類される。後者は、その大部分が原因が同定されない特発性の出血症で、晩発型ビタミンK欠乏性出血症（LHD）もしくは乳児ビタミンK欠乏性頭蓋内出血症（NICH）と呼ばれる。本症は、健康乳児（その大多数が母乳栄養児）に突然の頭蓋内出血で発症し、その予防が極めて不良であることから、まさに予防すべき疾患である。

予防にあたり、欧米では全新生児を対象にビタミンKの筋肉内投与が施行されているが、本邦では予防としての筋肉内投与は後障害の問題から受け入れられていない。本論文は、ビタミンKの予防的投与に関し、三種の投与法における成績を比較検討したものである。

〔患者ならびに方法〕

対象は、母体合併症を有さない健康正期産児66,076例である。ビタミンKの予防的投与は以下の三種の投与法で実施した。一法は、ヘパプラスチンテスト（HPT）によるスクリーニングを行い、一定の基準値を下回る児に対してビタミンKを投与する、いわゆる選択的（治療的）投与法である。本法は1982年より静岡全県下で実施し（マススクリーニング）、各施設の成績を回収し解析した。他の二法は全新生児を対象とするルーチン投与法で、一法は新生児への一回ないしは二回の経口投与（生後一週以内）、他法は生後二回の経口投与に加え、産褥第14日目から２週間授乳婦にビタミンKを投与するものである。これらの予防法の有用性は、生後一ヶ月の時点におけるHPT値で評価した。

〔結果〕

各法の対象例数は、マススクリーニング群が55,513例、新生児へのルーチン経口投与群が8,707例（一回投与7,101例、二回投与1,606例）、そして授乳婦へのビタミンK投与群が1,856例であった。

マススクリーニング群の3,068例がビタミンKの投与を受けたが、そのうち生後一ヶ月の時点で56例（1.83％）が40％未満の低値を呈した。一方、ビタミンKの投与を受けなかった52,445例のうち240例（0.46％）が40％未満の低値を呈し、さらに20％末満の極めて低値を呈した児（ニアミス例）は各々３例（0.10％）および34例（0.06％）存在した。ビタミンK投与後のHPT値の推移をみると、一部の児（56例）においては、一旦上昇するもその後低下したり、また投与後も低値のまま推移することが観察された。尚、本システムのもとで静岡県におけるNICH発症例は1985年には０例となった。

一方、ルーチン投与群においては、ビタミンKの一回投与群で111例（1.56％）が40％未満の低値を呈したものの、二回投与群では４例（0.19％）が低値を呈するに留まった。さらに授乳婦へのビタミンK投与を行った児、特に完全母乳栄養児においては低値例の出現は一例もみられなかった。

〔考察〕

マススクリーニング群のうち、ビタミンKが投与されていない群で多数のニアミス例がみられたことは、ビタミンKの予防的投与がNICHの発症リスクを低下させることを示す。しかし、たとえビタミンKを投与しても一部には反応不良な児が存在することは、ビタミンKを経口投与しただけでは必ずしも完全な予防効果が得られないことを示唆している。HPT を用いたスクリーニングシステムは、ハイリスク児の追跡の意味合いからも有用な予防法といえる。現在、本邦では生後3回（生後一週以内に二回および生後一ヶ月）のルーチン経口投与が推奨されているが、生後一ヶ月未満の発症例が少数例ながらみられるなど、完全な予防は得られてはいない。母乳中へのビタミンKの濃縮移行に着目した授乳婦への投与は、継続的なビタミンK供給の意味合いから有用と考えられる。

〔結論〕

ビタミンKの選択的投与法は、健康乳児への投与にともなう副障害を避ける意味合いからは合理的な予防法といえるが、本法を全新生児に実施することは困難である。ルーチン投与法は実施が容易であり、その普及とともにNICH発症例は著明に減少したが、産科施設退院以降一ヶ月健診までの空白期間のリスクを有する。母乳栄養が一要因となるNICHの発症予防法として、授乳婦へのビタミンK投与による母乳を介したビタミンK供給スタイルは、生理的かつ有用な予防法と考えられる。

論文審査の結果の要旨

ビタミンK欠乏は新生児期・乳児期の凝固障害の原因として重要であり、生後24時間以内に発症する早発型、日令2から生後1週以内に認められる古典型、それ以降に出現する晩発型に分類される。特に母乳栄養児において晩発型として発症する乳児ビタミンK欠乏性頭蓋内出血症は、重症化することも多く臨床上も注意すべき疾患となっている。それに加え近年の如く母乳栄養が広く提唱される現状からも、より重要となって来ているといえる。これに対してはビタミンK投与による予防が行われてきたが、投与法やその効果については未だ完全には明確にされていなかった。申請者はこの様な背景をふまえ、静岡県において6万人以上の多数の新生児を対象とし、ビタミンKの投与と凝固能の検査を行い、治療効果を比較することにより、より適切な治療法を確立することを目的として研究を行った。

ビタミンK依存性の凝固能の指標としてヘパプラスチンテスト（HPT）を行い、ビタミンKをHPT低値群のみに投与する方法と、全例に投与する方法とを比較した。ビタミンKとしては主としてビタミンK2シロップ（2mg）を生後1週までに1回ないし2回経口的に与え、その効果を比較した。あわせて産褥3・4週の母乳を与えている母親にビタミン K2（15mg）を14日間経口投与し、児の凝固能に与える影響につき検討した。

HPT低下例にたいしてのみ生後1週にビタミンKを、1回投与する方法では、生後1ヵ月にHPTが低値を示す例が1.85%に認められた。生後1週の HPT が正常であっても、1ヵ月に異常となった例もあった。、新生児全例にビタミンKを1回投与する方法では、生後1ヵ月のHPT低値例の割合は1.56%であった。しかしながら生後1週以内にビタミンKを2回投与することにより、HPT低値例を0.19%に減少させることが出来た。これに加え生後3・4週の母乳栄養児の母親に対するビタミンKの投与は、HPT 低値例の出現をより減少させた。HPT が著明低値をとる例（ニアミス例）はビタミン K の1回投与群にのみ認められ、2回投与群には出現しなかった。。

以上の結果から、生後1週の HPT によるスクリーニングだけでは、必ずしも凝固障害を有する児を

すべては発見できないことが示唆された。ビタミンKの生後1週以内の2回投与は、生後1ヵ月のHPT低下を防止することが明らかとなり、母親へのビタミンK投与も有効であることが示された。

この研究は、乳児ビタミンK欠乏性出血症の発症予防の方策を確立する上で意義があると判断された。本研究は多数例についての解析であり、投与対象の選択法や投与法の差異、および母親への投与による治療法などについての検討がなされていることなどが評価された。

この発表に際して申請者に対して次のような質問がなされた。

1）ビタミンK欠乏症の治療法を検討する意義
2）対象者の選択とその背景
3）凝固能の検査法としてヘパプラスチンテスト（HPT）を選択した理由と測定の安定性
4）ビタミンK製剤の種類とその選択
5）HPTの測定値の生理的変動と正常範囲の設定法
6）ビタミンK欠乏性出血症の発症頻度の変動
7）母親への投与および母乳移行度とその問題点
8）母体と臍帯血のHPTなどの相関
9）新生児に対するビタミンK投与による副作用
10）PIVKA－Ⅱ、ビタミンK血中濃度の測定について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　主査　教授　大関武彦
副査　教授　植村研一　副査　教授　高田明和