

日本小児科学会新生児委員会報告

新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の現状調査

日本小児科学会新生児委員会ビタミンK製剤投与ワーキンググループ¹⁾, 同 委員長²⁾,
名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター³⁾, 日本大学医学部小児科学系小児科学分野⁴⁾,
順天堂大学医学部小児科⁵⁾, 香川大学医学部小児科⁶⁾

早川 昌弘¹⁾³⁾ 森岡 一郎¹⁾⁴⁾ 東海林宏道¹⁾⁵⁾ 日下 隆²⁾⁶⁾

はじめに

新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症は、発症時期により臨床像が異なり、生後1週間をこえて発症する遅発型は頭蓋内出血をきたす症例が多く¹⁾, 生命予後および神経学的予後は不良である。

新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の発症予防のために我が国ではビタミン K₂シロップの内服が行われてきた。2010年に日本小児科学会新生児委員会ビタミン K 投与方法の見直し小委員会から「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン」が発表された²⁾。このガイドラインでは合併症をもたない正期産新生児への予防投与として生後3か月までビタミン K₂シロップを内服させる方法が記載された。しかし、関連委員会や他学会からこのガイドラインで推奨している投与方法について混乱を生じかねない懸念が指摘されたため、一部の修正を行い「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン(修正版)」(以下、修正版ガイドライン)を発表した³⁾。2010年の改訂ガイドラインの半年後に2011年の修正版ガイドラインが発表されたため、現在我が国では、出生後、生後1週間(産科退院時)、1か月健診時にビタミン K₂シロップを内服させる方法(以下、3回法)と生後3か月まで1週間毎にビタミン K₂シロップを内服させる方法(以下、3か月法)が混在している。本邦における現状を把握するために新生児委員会ではビタミン K₂シロップ投与とビタミン K 欠乏性出血症について調査を行った。

方 法

本調査は日本小児科学会倫理委員会の承認を得ておこなった(新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症予防のためのビタミン K 製剤投与方法に関する調査(受付番号:20)、新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症例に関する調査(受付番号:21))。

1. ビタミン K 製剤投与方法に関する全国調査

ビタミン K 製剤投与方法の実態を把握するために、日本産婦人科医会会員の分娩取扱施設を対象に調査期

間(2018年5月14日~2018年8月31日)におけるビタミン K 製剤予防投与方法について調査をした。

2. 乳児・新生児ビタミン K 欠乏性出血性症例に関する調査

一次調査として、日本小児科学会会員の小児科施設を対象に、2015年1月1日~2017年12月31日に出生した生後36週以上の児でビタミン K 欠乏症が原因と考えられる出血性疾患の症例数について調査をした。

一次調査で該当症例があった47施設中、二次調査への協力を承諾された43施設を対象とした。発症時期、出血部位、基礎疾患の有無、栄養方法、検査値、予後、ビタミン K 製剤予防投与方法などについて調査をした。

結 果

1. ビタミン K 製剤投与方法に関する全国調査

調査依頼を2,343施設に郵送したが、2施設が郵送不可であった。郵送可能であった2,341施設のうち1,175施設から回答があった(回答率:50.1%)。調査結果は、全例で3回法を行っている施設が653(55.6%)であり、全例で3か月法を行っている施設は262(22.3%)、母乳栄養児のみ3か月法を行っている施設は39(3.3%)であった(表1)。

2. 乳児・新生児ビタミン K 欠乏性出血性症例に関する調査

一次調査の依頼を2,517施設に郵送したが、32施設が郵送不可であった。郵送可能であった2,485施設のうち854施設から回答があった(回答率:34.4%)。調査結果は、47施設で78症例のビタミン K 欠乏が原因と考えられる出血性疾患があった。

一次調査で該当症例があった47施設中、二次調査への協力を承諾された43施設を対象とした。発症時期、出血部位、基礎疾患の有無、栄養方法、検査値、予後、ビタミン K 製剤予防投与方法などについて調査をした。二次調査対象43施設のうち31施設から回答があった(回答率:72.1%)。

出血性疾患は48例であり、頭蓋内出血14例、消化管出血29例、その他5例であった。出血性疾患の発症時期については、頭蓋内出血では生後21日から生後4

表1 ビタミン K 製剤の予防投与方法

投与方法	施設数	割合
全例で3回法	653	55.6%
全例で3か月法	262	22.3%
母乳栄養児は3か月法, その他の児は3回法	39	3.3%
出生直後と退院前		
1か月時はヘパプラスチンテスト値を参考に投与を決定	6	0.5%
その他	215	18.3%
3回法: 出生後, 生後1週間(産科退院時), 1か月健診時にビタミン K ₂ シロップを内服		
3か月法: 生後3か月まで1週間毎にビタミン K ₂ シロップを内服		

表2 頭蓋内出血症例の概要

	性	基礎疾患の有無	栄養方法	T-bil (mg/dL)	D-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	予後	予防投与方法	発症時期
1	男	新生児肝内胆汁うっ滞	母乳	8.4	4.6	81	56	正常	生後2~3日に1回, 1か月時に1回	1か月
2	男	胆道閉鎖症	母乳	7.8	5.9	217	100	不明	不明	1か月
3	男	不明	母乳	8.9	6.5	254	215	死亡	3回法	3か月
4	男	胆汁うっ滞性肝障害	不明	8.8	6.2	209	190	死亡	3回法	3か月
5	男	胆道閉鎖症	母乳	9.3	5.9	208	113	正常	3回法	3か月
6	女	サイトメガロウイルス肝炎	母乳	4.9	2.6	132	85	正常	3回法	4か月
7	男	胆道閉鎖症	人工	8.4	6.4	126	111	異常	3回法	2か月
8	男	胆道閉鎖症	不明	11.0	6.8	274	139	異常	3回法	2か月
9	女	なし	母乳	2.7		68	64	正常	3回法	2か月
10	女	胆道閉鎖症	母乳	12.2	7.7	132	102	正常	3回法	2か月
11	男	新生児肝炎	母乳	6.1	3.9	177	163	異常	3回法	2か月
12	女	先天性胆道閉鎖	母乳	10.3	5.3	169	145	正常	3回法	2か月
13	女	胆道閉鎖症	母乳	5.2	3.3	115	63	異常	3回法	2か月

3回法: 出生後, 生後1週間(産科退院時), 1か月健診時にビタミン K₂ シロップを内服

か月, 消化管出血では日齢0から日齢3, その他の出血は日齢0から生後5か月であった。

頭蓋内出血をきたした14例中1例はPIVKA-IIが正常であり, ビタミン K 欠乏性出血は否定的であった。その1例を除いた症例でも血液凝固検査所見からビタミン K 欠乏が出血の原因と断定するには疑問が残る症例があるもののビタミン K 欠乏による頭蓋内出血例と報告された13例中, 肝胆道系の基礎疾患を認めたのは11例, 認めなかったものは1例, 不明が1例であった(表2)。不明例(症例3)については肝機能異常, 直接ビリルビン高値などから何らかの基礎疾患があった可能性があると考えられた。13例の予防投与方法については, 3回法11例, その他1例, 不明1例であった。

予後については, 死亡が2例, 神経学的後障害が4

例, 正常が6例, 不明が1例であった。

肝胆道系の基礎疾患がなく頭蓋内出血をきたした1例(症例9)については, 栄養方法は母乳, ビタミン K 製剤予防投与方法は3回法であった。今回の調査では3か月法の乳児からビタミン K 欠乏が原因と考えられる頭蓋内出血はなかった。

考 察

ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤の予防投与方法についてはビタミン K₁ の筋注投与の有効性が示されている⁴⁾。一方, 我が国ではビタミン K₂ シロップの経口投与がされている。投与方法については, 今回の全国調査の結果では, 我が国の分娩取扱施設の55.6%は3回法で行われており, 全例で3か月法を行っている施設と母乳栄養児のみに3か月法を行って

いる施設の割合は合わせて25.6%であった。

胆道閉鎖症の新生児・乳児においては、ビタミンK製剤の経口投与では頭蓋内出血は予防できず、ビタミンK製剤の筋注投与が必要である⁵⁾。今回の調査結果では、頭蓋内出血をきたした13症例中11例で肝胆道系疾患があった。肝胆道系疾患が診断されていない段階では正期産新生児として管理されるため、我が国では肝胆道系疾患の未診断の新生児・乳児に対してビタミンK製剤の経口投与が行われている。今回の調査結果では、肝胆道系疾患がある11例中10例が3回法で投与されていた一方、3か月法で投与されていた乳児からの発症は報告されなかったことから3か月法によるビタミンK予防投与が肝胆道系疾患の乳児の頭蓋内出血を抑制しうる可能性が示唆された。しかし、今回の調査内容では、3か月法による投与で、ビタミンK欠乏による頭蓋内出血を十分に予防できるという証明は困難である。

我が国では母子保健法施行規則の一部を改正する省令(平成23年12月28日厚生労働省令第158号)により、胆道閉鎖症等の早期発見のための便色カードを母子保健手帳に掲載することが義務付けられている。便色カードによる胆道閉鎖症のスクリーニングは非侵襲的かつ効果的な方法であるため⁶⁾、便色カード等を用いて肝胆道系疾患を早期診断して、適切な管理を行うことが頭蓋内出血の発症予防には重要と思われる。

Löwensteynらは生後3か月までの予防内服について日々の投与量を25 μ g/日を150 μ g/日に6倍増量することで頭蓋内出血の頻度が減少したことを報告している⁷⁾。我が国では欧米諸国と違いビタミンK₂製剤が使用されていること、我が国で行われている3回法あるいは週1回3か月まで投与する方法はいずれも異なる投与方法であることなどから単純に比較することは難しい。

今回の調査の限界として、回答率が低いことがあげられる。「ビタミンK欠乏性出血症予防のためのビタミンK製剤投与方法に関する調査」は日本産婦人科医会の協力をえて50%以上の回答率であったが、「乳児・新生児ビタミンK欠乏性出血性症例に関する調査」の一次調査では回答率は34.4%であった。入院患者を扱っていない施設、重症患者を扱っていない施設からの回答が得られなかった可能性が考えられた。また、今回の調査対象をビタミンK欠乏症が原因と考えられる出血性疾患としたため、肝胆道系疾患の新生児・乳児のビタミンK製剤の予防投与方法の実態が明らかにはなっていない。今後は、それらの児において、

予防投与方法の違いと頭蓋内出血の発症頻度との関連を検討する必要があると思われる。

まとめ

今回の調査ではビタミンK欠乏が原因と考えられる頭蓋内出血例の85%(11例/13例)が肝胆道系疾患を合併した二次性乳児ビタミンK欠乏性出血であった。予防方法については、3回法が11例、その他および不明が各1例であり3か月法で予防投与された症例はなかった。3か月法は、特に二次性乳児ビタミンK欠乏性の発症を抑制しうる可能性が考えられたが、今回の調査結果を根拠に3か月法が本症を完全に予防できるとするには限界がある。二次性乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防には、その主たる基礎疾患である肝胆道系疾患の早期診断および適切な管理が重要であり、そのため出生後から1か月健診にかけて養育者に対して肝胆道系疾患の早期診断に関する情報の提供に努める必要性が強調される。

文 献

- 1) Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 456-461.
- 2) 日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与方法の見直し小委員会, 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博, 他. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン. *日児誌* 2010; 114: 1263-1270.
- 3) 日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与方法の見直し小委員会, 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博, 他. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン(修正版). *日児誌* 2011; 115: 705-712.
- 4) Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, et al. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol* 2016; 36 Suppl 1: S29-35.
- 5) Witt M, Kvist N, Jorgensen MH, et al. Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding. *Pediatrics* 2016; 137: e20154222.
- 6) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr* 2015; 166: 897-902 e1.
- 7) Löwensteyn YN, Jansen NJG, van Heerde M, et al. Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 1033-1042.