

2022年9月20日放送

新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症予防

大阪母子医療センター 新生児科
主任部長 和田 和子

ビタミンKは、肝臓で合成される脂溶性ビタミンであり、凝固因子であるプロトロンビン,第II,第VII,第IX,第X因子や抗凝固プロテインC,プロテインS,プロテインZ,の合成に必要な補因子として作用しています。新生児や乳児は、胎盤通過性が低いこと、母乳中のビタミンKの含有量は低いこと、腸内細菌叢が未熟であること、消化管吸収能が低いことなどから、ビタミンKが欠乏しやすくなります。新生児期に適切なビタミンK 補充がなされないとビタミンK 欠乏性出血症のリスクが上昇することになります。さらに肝炎や胆道閉鎖症など胆汁分泌を低下させる疾患や、吸収障害をきたす病態が加わるとさらに欠乏のリスクが高まります。

新生児・乳児のビタミンK欠乏要因

- ▶胎盤通過性が低い
- ▶母乳中のビタミンKの含有量が低い
- ▶腸内細菌叢が未熟
- ▶消化吸収能が低い
- さらに。。
- ▶肝炎や胆道閉鎖症など胆汁分泌を低下させる疾患
- ▶吸収障害をきたす病態

新生児・乳児期のビタミンK 欠乏

新生児・乳児期にビタミンK 欠乏によって発症する出血症は、特徴的な臨床症状として、皮下、消化管、臍部など粘膜表面からの出血や頭蓋内出血が挙げられます。生後24時間以内にみられる早発型では、母

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症

- ▶皮下、消化管、臍部の粘膜出血、**頭蓋内出血**
 - ✓早発型 生後24時間内 母体投与の薬剤の影響も
 - ✓遅発型 生後3～8週 消化器肝臓疾患、抗菌薬の関連
- ▶検査
 - ✓PT APTT 延長 ヘパラスチン延長 PIVKA-II 高値
- ▶予防にはシロップ製剤 個包装
- ▶内服が困難な場合、治療には、K₂注射用製剤

体へのビタミンK反応をブロックする薬剤(抗けいれん剤、ワーファリンやクマリン様抗凝固剤、セファロスポリンなどの抗菌薬、抗結核薬)の投与が関連することがあります。遅発型のビタミンK欠乏性出血症は通常生後3~8週の間で発症し、頭蓋内出血の頻度が高く、胆道閉鎖症など脂肪吸収障害を伴う消化器肝臓疾患や、抗菌薬使用が関連することもあります。特に頭蓋内出血は生命予後、発達予後が不良であるため、注意が必要です。

ビタミンK欠乏時の検査としては、プロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の両者が延長します。第II、III、X因子活性を反映するヘパプラスチンテストも延長します。また、ビタミンK欠乏時に出現するプロトロンビンであるPIVKA-IIが高値を示します。

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症は、予防することが重要です。

2021年11月に日本小児科学会、日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会など16の学会、研究会などから合同で、「新生児と乳児のビタミンK欠乏性出血症発症予防に関する提言」が出されました。これは小児科学会HPに公開されています。



要旨の部分を読み上げます。

新生児と乳児期早期はビタミンK欠乏性出血症を発症しやすく、その中でも肝胆道系疾患を有する児はビタミンK欠乏による頭蓋内出血のハイリスクです。頭蓋内出血を起こすと生命予後および神経学的予後は不良となるため、新生児に関わるすべての医療者が、以下の2項目に留意するよう提言します。

- 1、「肝胆道系疾患の早期発見のため、母子手帳の便カラーカードの意義を医療者は理解し、この活用方法を保護者に指導すること」、
- 2、「哺乳確立時、生後1週または産科退院時のいずれか早い時期、その後は生後3か月まで週1回、ビタミンK2を投与すること」の2項目です。

新生児と乳児のビタミンK欠乏性出血症発症予防に関する提言

要旨

新生児と乳児期早期はビタミンK欠乏性出血症を発症しやすく、その中でも肝胆道系疾患を有する児はビタミンK欠乏による**頭蓋内出血**のハイリスクです。**頭蓋内出血**を起こすと生命予後および神経学的予後は不良となるため、新生児に関わるすべての医療者が、以下の2項目に留意するよう提言します。

1. 肝胆道系疾患の早期発見のため、母子手帳の**便カラーカード**の意義を医療者は理解し、この活用方法を保護者に指導すること
2. **哺乳確立時**、**生後1週間**または**産科退院時**のいずれか早い方、その後は**生後3ヶ月**まで**週1回**、**ビタミンK₂**を投与すること

便カラーカードは、平成23年よ

り母子保健法より母子手帳に掲載することが義務付けられました。印刷方法も厳しく決められています。

生後2週間、生後1ヶ月、生後1～4ヶ月に保護者が実際に便の色を確認し番号を記入できるようになっており、1～3の白色便の場合は受診をするように書かれています。

便カラーカード

- 平成23年、母子保健法施行規則を一部改正する省令により、母子健康手帳に掲載することが義務付けられました。
- 印刷方法等も厳しく決められています。

さて、ビタミンKの予防投与方法について、これまでの歴史を振り返ってみます。

1970～80年頃全国調査により、新生児乳児期にビタミンK欠乏による出血症の実態が判明し、1989年に3回投与方法、即ち、出生後、一週間か産科を退院時のどちらか早い方、1ヶ月検診時の投与方法が提唱されました。

1999～2004年全国調査では、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血の発症は、提言前の10分の1まで減少した一方、3回法でも発症が防げないことも判明しました。

そこで、2011年小児科学会の改訂ガイドライン提言の中で、3ヶ月法、すなわち、3ヶ月まで週一回投与方法もあることを提案し、以降、3回法と3ヶ月法が混在することとなりました。その後、2018年に日本小児科学会新生児委員会が現状把握のために調査を行いました。

調査は、日本小児科学会新生児委員会によって、2018.5.15～2018.8.31.に行われました。

1つは、ビタミンK製剤の投与方法に関する全国調査です。対象は日本産婦人科医会の分娩取り扱い施設 2,343施設 回答率: 1,175施設 50.1% でした。

2つ目は、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症例に関する調査です。対象は、日本小児科学会会員の小児科施設 在胎36週以上の児でビタミンK欠乏による出血疾患の

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製剤投与のこれまで

- 1970～80年頃全国調査により、1989年に3回投与方法が提唱された。
- 1999～2004年全国調査では、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血の発症は、提言前の10分の1まで減少した一方、3回法でも発症が防げないことも判明した。
- 2011年 小児科学会の改訂ガイドライン提言 3ヶ月法のやり方を提案し、以降、3回法と3ヶ月法が混在することとなった。
- 2018年 日本小児科学会新生児委員会が現状把握のために調査を行った。

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による調査 2018.5.15～2018.8.31.

ビタミンK製剤の投与方法に関する全国調査

- ✓ 対象：日本産婦人科医会分娩取り扱い施設 2,343施設
- ✓ 回答率：1,175施設 50.1%

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症例に関する調査

- ✓ 対象：日本小児科学会会員の小児科施設
- ✓ 在胎36週以上の児でビタミンK欠乏による出血疾患の症例数
- ✓ 回答率：2,485施設 34.4%

日本小児科学会新生児委員会報告 日児誌 125巻1号 99-101 2021年

症例数 回答率: 2,485 施設 34.4% でした。

結果のその1

投与方法ですが、全例3回法が653施設、55.6%、全例3ヶ月法が、262施設、22.3%であり、過半数が3回法でした。母乳栄養児は3ヶ月法、その他は3回法、また、ヘパプラスチンテスト値を参考にする施設も見られました。

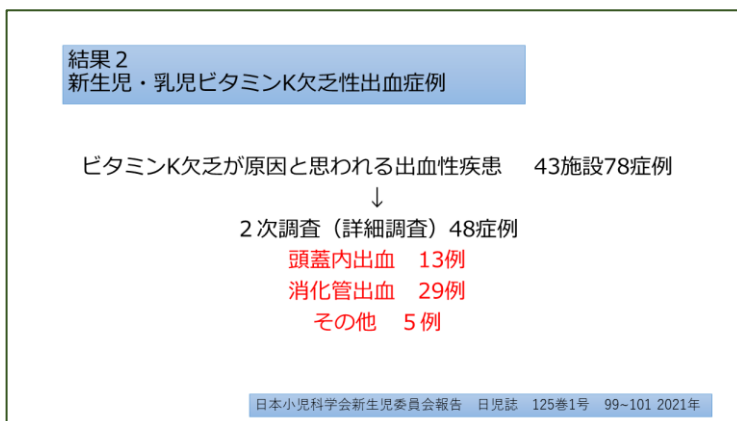
結果1
ビタミンK製剤の投与方法に関する全国調査

投与方法	施設数	割合
全例 3回法 出生後、生後1週間(退院時)、1ヶ月健診	653	55.6%
全例 3ヶ月法 生後3ヶ月まで、1週間ごと	262	22.3%
母乳栄養児は3ヶ月法、 その他は3回法	39	3.3%
出生直後と退院前 1ヶ月時はヘパプラスチン テスト値を参考に投与	6	0.5%
その他	215	18.3%

日本小児科学会新生児委員会報告 日児誌 125巻1号 99-101 2021年

結果その2

ビタミンK欠乏が原因と考えられる出血症は43施設78症例から報告があり、詳細調査にご協力いただいた48例中、頭蓋内出血が13例、消化管出血が29例、その他が5例でした。



頭蓋内出血症症例 13例の概要です。13例中11例に、胆道閉鎖症や新生児肝炎等の合併症がありました。母乳栄養が10例、予後としては、死亡2例、異常が4例、と約半数が予後不良で、正常が6例でした。ビタミンKの投与は3回法が11例で、3ヶ月法はありませんでした。発症時期は、1~4ヶ月であり、2ヶ月が7例で最多でした。

結果2
頭蓋内出血症例の概要

日児誌 125(1) 99-101, 2021 一部改編

症例	性別	基礎疾患の有無	栄養法	予後	投与方法	発症時期
1	男	新生児肝内胆汁うっ滞	母乳	正常	2回のみ	1ヶ月
2	男	胆道閉鎖症	母乳	不明	不明	1ヶ月
3	男	不明	母乳	死亡	3回法	3ヶ月
4	男	胆汁うっ滞性肝障害	不明	死亡	3回法	3ヶ月
5	男	胆道閉鎖症	母乳	正常	3回法	3ヶ月
6	女	サイトメガロウイルス肝炎	母乳	正常	3回法	4ヶ月
7	男	胆道閉鎖症	人口	異常	3回法	2ヶ月
8	男	胆道閉鎖症	不明	異常	3回法	2ヶ月
9	女	なし	母乳	正常	3回法	2ヶ月
10	女	胆道閉鎖症	母乳	正常	3回法	2ヶ月
11	男	新生児肝炎	母乳	異常	3回法	2ヶ月
12	女	胆道閉鎖症	母乳	正常	3回法	2ヶ月
13	女	胆道閉鎖症	母乳	異常	3回法	2ヶ月

3ヶ月法の施設では、頭蓋内出血は報告がなかったこと、また、頭蓋内出血の13例中、11例は、肝胆道疾患を合併していたこと、これらの結果から、重大な合併症である頭蓋内出血を予防するため、便カラーカードを活用し、肝胆道系の疾患を早期発見し、3ヶ月法で確実に頭蓋内出血を予防することが重要である、という結論に至りました。

→→ 提言

1. 肝胆道系疾患の早期発見のため、母子手帳の便カラーカードの意義を医療者は理解し、この活用方法を保護者に指導すること

2. 哺乳確立時、生後 1 週間または産科退院時のいずれか早い方、その後は生後 3 ヶ月まで週 1 回、ビタミン K₂を投与すること

今後の課題

ようやく国内のビタミン K 投与方法について統一した方向性が示され、ビタミン K 欠乏性出血症の子どもをゼロにする体制が整ったと言えます。

しかし、いくつかの課題が残されています。まず、保護者に投与していただく点で、こぼした場合、忘れた場合、間違って毎日投与した場合、などのマイナーなトラブルが発生する懸念があります。この点の対応の参考のため、小児科学会 HP に保護者向け、医療者向けに Q&A を掲載されています。

次に費用の問題ですが、「ケイツーシロップ 0.2%」の添付文書には、使用上の注意として「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防投与においては国内のガイドライン等、最新の情報を参考にすること」とあるが、「本剤を新生児・

乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防の目的で使用した場合には、保険給付の対象とはなりません」と記載されています。つまり、3 か月法での使用に問題はないと解釈できるが、保険診療で処方することはできないことになっています。各施設での処方や料金の取り扱い等がまちまちであるという問題があり、現在、小児科学会に「ビタミン K 製剤適正使用ワーキンググループ」が設置され、検討を継続することとなっております。

最後に、海外ではビタミン K 内服による頭蓋内出血予防は主流ではなく、たとえばアメリカ小児科学会では 2003 年以降現在も生後の筋注を推奨しています。今後も 3 か月法の有効性や安全性についてのデータ集積を継続し、今の方法で十分なのかどうか検討していく必要があると思われます。

これらの結果から、、、

3 ヶ月法の施設では、頭蓋内出血は報告がなかった。
頭蓋内出血の13例中、11例は、肝胆道疾患を合併していた。

→→ 提言

1. 肝胆道系疾患の早期発見のため、母子手帳の便力ラーカードの意義を医療者は理解し、この活用方法を保護者に指導すること
2. 哺乳確立時、生後 1 週間または産科退院時のいずれか早い方、その後は生後 3 ヶ月まで週 1 回、ビタミン K₂を投与すること

新生児と乳児のビタミンK欠乏性出血症 発症予防の課題

▶保護者が投与するため、トラブルは発生する

→→ 日本小児科学会HP にQ&A

http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=135

▶保険診療でないため、各施設での取り扱いに取り扱いがまちまち

→→ 小児科学会内にワーキンググループ設置

▶筋注という方法もあり、検討が必要か。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>