

◆血栓止血の臨床—研修医のために I ◆

9. ビタミン K 欠乏症の臨床

Vitamin K deficiency in practice

白幡 聡*

Key words: vitamin K deficiency, haemorrhage, newborn infants, antibiotics, hepato-biliary disease

❖ Point ❖

- ① ビタミン K 欠乏性出血症は、主として新生児、幼若乳児、肝・胆道疾患患者、重症下痢が遷延している患者、抗生剤を長期間投与されている患者にみられる。
- ② 出血は消化管出血が多く、ついで皮下出血、鼻出血、血尿がみられる。注射・採血部位あるいは手術創の過剰出血で気づかれることもある。但し、幼若乳児のビタミン K 欠乏性出血症では、頭蓋内出血の頻度がきわめて高い。
- ③ 検査所見では、PT と APTT の著しい延長と PIVKA-II の増加が特徴的である。ビタミン K の投与 2~4 時間後に PT と APTT が短縮されれば、診断が確定する。
- ④ ビタミン K の投与により速やかに出血傾向は改善するが、新生児と幼若乳児のビタミン K 欠乏性出血症では、頭蓋内出血により予後不良のケースがあるので、予防が重要である。

1. はじめに

ビタミン K (以下、VK) の“K”はドイツ語で凝固を意味する Koagulation の頭文字に由来する。このことから想像されるように、VK は長い間、止血ビタミンと考えられてきた。しかしその後、VK を必要とする蛋白が血液凝固因子以外にも次々と発見され、近年、とくに老人や閉経期女性の骨粗鬆症との関連が注目を集めている。骨の代表的 VK 依存性蛋白であるオ

ステオカルシンの遺伝子をノックアウトしたマウスでは、骨の石灰化が抑制される。我が国では、世界に先駆けて VK 製剤が骨量減少改善薬として認可されたが、最近の研究では VK 製剤の服用によって閉経期女性の骨塩量が増加するだけでなく、骨質も強化されることが確かめられた。従って、VK 欠乏症は「十分量の VK 摂取によって改善しうる VK 依存性蛋白の減少」という新しい定義が広まりつつあるが、本誌は血栓止血領域の臨床と研究をテーマにしている

* 産業医科大学小児科学教室 [〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1]
Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan [1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu City, Fukuoka 807-8555, Japan]
Tel: 093-691-7254 Fax: 093-691-9338 e-mail: akira-s@med.uoeh-u.ac.jp

ことから、本稿ではVK欠乏性出血症に限定して話を進めることにする。

2. VKの作用機序

血液凝固因子の中で、VK依存性凝固因子と総称される第II因子（プロトロンビン）、第VII因子、第IX因子、第X因子は遺伝情報に基づき前駆体蛋白（protein induced by vitamin K absence or antagonists, PIVKA）が作られた後、そのN末端近傍にある特定のグルタミン酸（Glu）残基の γ 位にカルボキシル基が付与されて γ -carboxyglutamic acid（Gla）残基となり完成する。Gla残基はVK依存性蛋白の機能発現にきわめて重要である。例えば、プロトロンビンが効率的に活性化されて大量のトロンビンができるためには、プロトロンビンと活性化第X因子のGla残基が Ca^{2+} を介してリン脂質膜に結合し、リン脂質膜上に存在する第V因子とともにprothrombinase complexを形成することが必要である。もし、Gla残基が欠けていると、prothrombinase complexを形成することができないために、トロンビンの生成は著しく遅延する。

VKはGlu残基をGla残基に変換する酵素（ γ -glutamyl carboxylase）のcofactorとして働き、この過程で酸化されてVK-2, 3エポキシドとなる。VK-2, 3エポキシドはその還元酵素によりキノン型のVKとなる。キノン型VKはさらに還元されてヒドロキノン型に戻って、再びGlu残基をGla残基に変換する反応に参画する。ちなみに、代表的な経口抗凝血薬であるワルファリンは、この酸化還元サイクルを止めてVK欠乏状態を作り出すことによってその抗凝固作用を発揮する。

3. 疫学と臨床病態

VK欠乏性出血症は、主として新生児、幼若乳児、肝・胆道疾患患者、重症下痢が遷延し

ている患者、特殊な側鎖を持つ抗生剤を長期間投与されている患者にみられる。とくに早期新生児期（出生後7日までの期間）に出現するVK欠乏性出血症が有名で、VK欠乏に起因する新生児の出血は、長い間、新生児出血症 haemorrhagic disease of the newborn と呼ばれてきた。その後、早期新生児期を過ぎた幼若乳児にもVK欠乏性出血症がみられることが明らかになり、欧米ではvitamin K deficiency bleeding（VKDB）in infancy という病名のもと、(1) 出生後24時間以内に発症するearly（onset）form, (2) 出生後24時間を過ぎて7日までに発症するclassical form, (3) 出生後2週から6ヵ月までの間に発症するlate（onset）formに分類されている。

(1) 新生児VK欠乏性出血症

欧米の分類では、VKDB in infancy のearly form とclassical formに該当するもので、かつてはVK欠乏性出血症の花形的存在であったが、出生時にルーチンにVKの予防投与が行われるようになって激減した。我々が1998年から2001年にかけて実施した前方視的定点観測で、報告があったのは6例のみであり、これらの全てでVKの予防投与がなされていなかった。出血はほとんどが4生日までに起こり、部位は消化管が多い。

(2) 乳児VK欠乏性出血症

主として、生後3週から2ヵ月までの母乳哺育児に発症するVK欠乏性出血症で、肝・胆道疾患、遷延性下痢、長期間の抗生剤投与などVK欠乏に対するリスクをもつ二次性（続発性）と、母乳哺育以外に明らかな誘因が認められない特発性に大別される。本症も、出生時、産科退院時、1ヵ月健診時のVK予防投与の普及により減少したが、1999年から2004年までの6年間を対象とした第5回の調査では71例の報告があった。本症は、早期新生児期のVK欠乏性出血症と異なり、8割以上に頭蓋内出血がみられるのが際立った特徴で、予後不良である。季節的には初夏から晩秋にかけて多く、地域的

表1 ビタミンK欠乏に関する要因

| | |
|------------------------|--|
| 新生児ビタミンK欠乏性出血症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. ビタミンKは経胎盤移行性が悪く、出生時の備蓄が少ない 2. 腸内細菌叢が形成されていない 3. 母乳中のビタミンK含量は少なく、しかも個人差が大きい 4. 母親の泌乳量、新生児の哺乳力は個人差が大きい 5. ビタミンKの吸収能が低い 6. ビタミンKエポキシド還元酵素活性が低い 7. ビタミンK依存性凝固因子の血中濃度が生理的に低い |
| 特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 新生児ほどではないが成人と比べてビタミンK欠乏状態にある 2. ビタミンKエポキシド還元酵素活性が低い 3. 主力腸内細菌であるBifidobacteriumはビタミンKを産生しない 4. 一部の母親の乳汁中ビタミンK含量は極めて少ない 5. 哺乳量が少ない乳児がいる 6. 明らかな肝・胆道系の異常がなくてもビタミンKの吸収が悪い乳児がいる |
| 抗生剤投与時のビタミンK欠乏性出血症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗生剤が腸内細菌叢を抑制する 2. 抗生剤に組み込まれているNMTT基*, TDT基**, MTDT基***がビタミンKエポキシド還元酵素を抑制する 3. ビタミンK摂取量が著減している患者だけが発症する 4. その他の危険因子(肝障害, 腎不全, 老齢など)を伴うことが多い |
| 肝・胆道疾患に合併するビタミンK欠乏性出血症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. γ-カルボキシラーゼ活性の低下によるGla蛋白の産生不全 2. 胆汁分泌不全によるビタミンK吸収能の低下 3. 肝組織におけるビタミンK貯蔵スペースの減少 4. ビタミンK還元酵素ならびにビタミンKエポキシド還元酵素活性の低下によるビタミンK(再)利用能の障害 |
| ワルファリン投与時のビタミンK欠乏性出血症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. ビタミンK還元酵素ならびにビタミンKエポキシド還元酵素活性の低下によるビタミンK(再)利用能の障害 |

*: N-メチルテトラゾールチオール基 ** : チアジアゾールチオール基 *** : メチルチアジアゾールチオール基

には南高北低の傾向がある。

(3) その他のVK欠乏性出血症

VKは胆汁酸と腓液の存在下に小腸上部から吸収されるので、先天性胆道閉鎖症、総胆管嚢腫などにVK欠乏性出血症が合併することがある。また、抗生剤投与中にVK欠乏による出血が発現することがあるが、その頻度は抗生剤の種類、投与量、投与期間をはじめとして、後述する様々な要因の影響を受けるため推定が難しい。抗生剤投与時のVK欠乏性出血症を助長する因子として、VK摂取量の著減、男性、老齢、腎不全、悪性腫瘍、肝疾患、手術などがあるが、特にVK摂取量の著減は必須条件である。

出血は、消化管出血がもっとも多く、次いで血尿や鼻出血がみられる。注射、採血など皮膚穿刺部位の止血困難で気づかれることも多い。

4. 成 因

VK欠乏をきたす原因として、(1) VK摂取量の著しい減少、(2) 腸内細菌叢の減少あるいはVK非産生菌への移行、(3) 胆汁流出障害や吸収不全症候群によるVK吸収能の低下、(4) VK還元サイクルの障害の4つが考えられる。しかし、上記のいずれか1つの原因でVK欠乏が引き起こされることは極めてまれであり、複

数の要因が関与していることが多い。

表1に代表的なVK欠乏性出血症である新生児VK欠乏性出血症、特発性乳児VK欠乏性出血症、抗生剤を投与されている患者にみられるVK欠乏性出血症、肝・胆道疾患に合併するVK欠乏性出血症について、VK欠乏に関与する因子をまとめた。

5. 検査所見

スクリーニング検査では、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、ヘパプラスチンテスト (HPT)、トロンボテスト (TTO) の著しい延長がみられる。出血時間とトロンビン時間は正常である。個々の因子を測定すると、第II, VII, IX, X因子活性の低下が認められる。また、第II因子の前駆体であるPIVKA-IIの血中濃度が増加している。PT, APTT, HPT, TTOはいずれもVK製剤の非経口的投与の2~4時間後に正常化もしくは著しく短縮するので、治療的診断に用いることができる。

6. 治療, 予防, 予後

VK製剤 0.5~1.0mg/kg (成人では10~20

mg) を静脈内投与すると、1時間以内に止血効果が発現する。静脈ルートが確保できないときには筋注を避けて皮下に注射する。通常1回の投与で十分であるが、VK欠乏をひき起こす病態がなお続いている場合には、VK製剤の静脈内投与を週1~2回継続する。なお、臨床病態からVK欠乏症が疑われる症例で出血が重篤な場合には、凝固検査の結果を待つことなく、速やかにVK製剤を投与する。

VK欠乏性出血症の予後は、随伴疾患が重篤でない限り一般に良好である。しかし、乳児のVK欠乏性出血症は、高率に頭蓋内出血を起こすため予後が悪く、過半数が死亡するか後遺症を残す。また、新生児VK欠乏性出血症もまれに頭蓋内出血を起こす。そこで、新生児と乳児のVK欠乏性出血症を予防するために、我が国では出生直後、生後1週間 (産科退院時)、生後1か月の3回、VK₂シロップ1ml (2mg) をすべての合併症のない成熟新生児に投与する方式が普及している。

文 献

- 1) 白幡 聡：ビタミンK依存凝固因子異常 三輪血液病学, 浅野茂雄, 池田康夫, 内山 卓, 監修. 東京, 文光堂, 2006, 1730-1735.
- 2) Greenbaum LA : Vitamin K deficiency. Nelson Textbook of Pediatrics in Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Saunders, Philadelphia, 2007, 264-265.