

「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 (産業医科大学小児科)、伊藤 進 (香川大学小児科)、高橋幸博 (奈良県立医科大学周産期医療センター)、西口富三 (静岡県立こども病院周産期センター)、松田義雄 (東京女子医科大学母子総合医療センター)

【修正の経緯・必要性】

本誌 2010 年 8 号に掲載された「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 製剤投与の改訂ガイドライン」については、投与方法につき混乱を生じかねない点に関連委員会や他学会等より指摘があり、再度協議を重ね「合併症を持たない正期産新生児への予防投与」についての部分を修正しました。

1. 定義と分類¹⁾

新生児のビタミンK欠乏性出血症は、欧米では長い間、新生児出血症 (hemorrhagic disease of the newborn: HDN) と呼ばれてきた。しかし、新生児期の出血性疾患はビタミンKの欠乏によるものだけではないことから、最近では vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy という呼称が一般的になっている。本症はさらに出生後 24 時間以内に発症する early (onset) form、24 時間を過ぎて 7 日までに発症する classical form、出生後 2 週から 6 か月までの間に発症する late (onset) form に大別される。一方、我が国では、出生後 7 日までに発症する新生児ビタミンK欠乏性出血症と、それ以降の乳児期に発症する乳児ビタミンK欠乏性出血症に分けるのが一般的である。後者はさらに、母乳栄養以外に誘因が認められない特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症と、胆汁分泌障害、遷延する下痢や抗生剤の投与など母乳栄養の他にも誘因がみられる二次性乳児ビタミンK欠乏性出血症に分類される。なお、ヘパプラスチンテストや PIVKA-II などのスクリーニング検査で、発症前にビタミンK欠乏症と診断されるケースを、ニアミス例と呼ぶことがある。

2. 病因²⁾

合併症をもたない新生児と幼若乳児がビタミン K 欠乏に陥りやすい理由は、十分に解明されているとはいえないが、複数の要因が症例ごとに様々な程度に関与して発症に至ると考えられる。すなわち、新生児では

- 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、新生児の哺乳量は個人差が大きい。

- 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。
- などの理由があげられる。

早産児の場合は、在胎期間が短いほど、これらの要因がさらに大きな影響を及ぼす。
一方、幼若乳児では

- ① ビタミン K エポキシド還元酵素活性が低い。
 - ② 主力腸内細菌のひとつである *Bifidobacterium* はビタミン K を産生しない。
 - ③ 一部の母親の乳汁中のビタミン K 含量は極めて少ない。
 - ④ 哺乳量が少ない乳児がいる。
 - ⑤ 明らかな肝・胆道系の異常がないのにビタミン K の吸収が悪い乳児がいる。
- などの要因の関与が考えられる。

乳児肝炎や胆道閉鎖など、胆汁分泌を低下させる疾患や、遷延性下痢などの病態がこれに加わると、さらにビタミン K の欠乏が助長される。

3. 臨床病態³⁾

新生児ビタミン K 欠乏性出血症は、第 2～4 生日に起こることが多いが、合併症をもつ新生児、ビタミン K 吸収障害をもつ母親から生まれた新生児、妊娠中にワルファリンや抗てんかん薬などの薬剤を服用していた母親から生まれた新生児では、出生後 24 時間以内に発症することもある(early onset form)。出血部位は皮膚と消化管が多く、出血斑、注射・採血など皮膚穿刺部位の止血困難、吐血、下血が高頻度にみられる。

乳児ビタミン K 欠乏性出血症は、主として生後 3 週から 2 か月までの母乳栄養児に発症し、特発性は男児が女児の 2 倍多い、初夏から晩秋にかけて多い、などの疫学的特徴がある。本症は 8 割以上に頭蓋内出血がみられて予後不良なため、とくに予防が重要な疾患である。

4. 国内外における予防投与方式

新生児ビタミン K 欠乏性出血症と乳児ビタミン K 欠乏性出血症のほとんど全てはビタミン K 製剤の適切な投与により予防できる。予防投与方式として、我が国では、ビタミン K₂ シロップ 1 ml (2mg) を出生時 (数回の哺乳確立後)、産科退院時、1 か月健診時の合計 3 回、経口投与するやり方が健常正期産児に対する標準的方式として定着している (表 1)⁴⁾。一方、欧米諸国ではドイツを除いて我が国とは異なるガイドライン (あるいは勧告) が提示されているので、代表的なものを紹介する。

(1) アメリカ合衆国⁵⁾

- ① ビタミン K₁ 製剤 0.5～1mg を全ての新生児に 1 回筋注する。
- ② 経口ビタミン K 製剤については、その有効性、安全性、薬物動態をさらに検討し、乳

児ビタミン K 欠乏性出血症の予防のための至適投与方法を検討する必要がある。

- ③ ヘルスケアにかかわる関係者はとくに完全母乳栄養児の場合、最近行われている経口投与方法による不適切なビタミン K 欠乏症予防対策と関連した乳児ビタミン K 欠乏性出血症の危険性について家族に注意を喚起すべきである。

(2) 英国⁶⁾

健常正期産児に対する予防投与方法として、

- ① ビタミン K 製剤 1 mg を全ての新生児に筋注あるいは経口で投与する。
- ② 母乳栄養児には 3 か月間、ビタミン K 製剤 25 μ g/日を経口投与する。25 μ g/日の連日投与の代わりに 2mg を出生時に経口投与し、以後、1 mg を週 1 回、3 か月間経口投与してもよい。
- ③ 抗てんかん薬を服用している妊婦には、分娩予定日の 4 週間前からビタミン K 製剤 20mg/日を連日経口投与するとともに、新生児には出生後ただちにビタミン K 製剤 1 mg を筋注する。ただし、妊婦が出産前にビタミン K 製剤の投与を受けていた場合には、臍帯血の PIVKA-II を測定して、その結果でビタミン K 製剤の投与方法を決めてもよい。

(3) フランス⁷⁾

- ①人工栄養児にはビタミン K 製剤 2mg を出生時に経口投与したあと、2 生日と 7 生日の間に同量を追加する。
- ② 母乳栄養児には①にならって 2 回投与したあと、母乳のみの哺育が終わるまで 2 mg を週 1 回（あるいは 25 μ g/日を連日）経口投与する。
- ③ ビタミン K 欠乏をきたすリスクが高い新生児には初回はビタミン K 製剤を筋注あるいは緩徐に静注する。その後の投与は新生児の状態に応じて個別に判断する。
- ④ 妊婦がビタミン K を阻害する薬剤を服用中の場合は、出産予定の 15～30 日前から 10～20mg/日のビタミン K 製剤を経口投与する。

(4) デンマーク⁸⁾

出生時に 2mg を経口投与し、以後 3 か月間は週 1 回 1 mg を経口投与する。

(5) オランダ

出生時に 1 mg を経口もしくは筋肉内に投与し、以後 3 か月まで 1 mg/週あるいは 25 μ g/日（連日）を経口投与する。

(6) ドイツ⁹⁾

出生時、7 生日前後、30 生日前後の 3 回、2mg を経口投与する。

これら EU 諸国での乳児ビタミン K 欠乏性出血症の罹患頻度をビタミン K 投与方法別にまとめた（表 2）¹⁰⁾。なお、欧州では特発性よりも先天性 α_1 -アンチトリプシン欠乏症などを基礎疾患とする二次性乳児ビタミン K 欠乏性出血症が多いが、表 2 は二次性も含めた発症頻度である。表 2 に示したごとく、連日もしくは週 1 回予防投与を受けた乳児からは、二次性も含めてビタミン K 欠乏性出血症が発症していない。

5. 予防投与方式をめぐる問題点

(1) 筋注と経口投与の有効性に差はあるか？

Cochrane Database に登録されている比較対照試験の成績をもとに、①出生後1回のビタミン K 製剤の投与で新生児と乳児のビタミン K 欠乏性出血症を減らせるか、②経口投与と筋注の間で有効性に差があるか、③複数回のビタミン K 製剤経口投与は有効か、について検討した結果、①ビタミン K 製剤 1 mg の出生時の筋注は新生児のビタミン K 欠乏性出血症の予防に有効である、②出生時のビタミン K の投与は筋注でも経口でも1～7生日の血液凝固所見を改善させることが、明らかにされた¹¹⁾。しかし、出生時1回の筋注の効果と複数回の経口投与のどちらが乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防に有効かを示す比較対照試験はなかった。比較試験ではないが、世界の文献の中に報告された65例の乳児ビタミン K 欠乏性出血症のビタミン K 製剤の投与歴を調査したところ、出生時に筋注されていたのは4例のみで、残りの61例は経口か投与歴のない症例であった¹²⁾。これらの調査結果をもとに乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対する出生時単回投与の予防効果は筋注あるいは皮下注の場合 96.7%、経口投与の場合 80%と推定された。一方、38例の乳児ビタミン K 欠乏性出血症について、ビタミン K 製剤の投与歴を調査した他の報告^{13,14)}では、21例では投与歴がなく、7例は出生時1回のみ、6例は出生時と2週齢、4例は出生時、2週齢、4～6週齢の3回経口投与歴があった。20例の乳児ビタミン K 欠乏性出血症の中で、13例はビタミン K 製剤を3回経口投与されていたという報告もある。このように、観察研究では少なくとも出生時の単回投与では筋注の方が経口投与よりも乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防効果が高い。逆に、臨床的エンドポイントを用いた評価ではないが、165例の母乳栄養児にビタミン K 製剤を出生時1回のみ筋注あるいは経口投与した比較対照試験で、2か月の時点でも筋注の方が血中ビタミン K 濃度は高値であったが、凝固因子のレベルと PIVKA-II の異常値出現頻度に差はみられなかったという報告もある¹⁵⁾。

(2) ビタミン K 製剤の筋注は小児癌の発生を増加させるのか？

EU 諸国でビタミン K 製剤の経口投与が主流となっているのは 1992 年に Golding ら¹⁶⁾が「新生児期にビタミン K₁ 製剤を筋注された群の小児癌の罹患率（オッズ比）は、非投与および経口投与群の 1.97 倍（小児白血病に限ると 2.65 倍）と有意に高く、一方、経口投与群と非投与群の間には有意差がみられなかった」と報告したことが大きな理由である。このセンセーショナルな報告に対して多くの追試が行われ、多くの成績は否定的な結果であった¹⁷⁾。そこで、Roman ら¹⁸⁾は英国とドイツでなされた質の高い6つの case-control study のデータを解析したところ、白血病については僅かであるが（修正オッズ比が 1.21）、筋注群の発生率が優位に高値であった（ただし、この有意差には前述した Golding らの成績の寄与が大きく、Golding らの報告を解析から除くと有意差は消失する）。

以上の成績からビタミン K 製剤の筋注が小児白血病のリスクファクターである可能性がなお残されている。

(3) ミセル化製剤は有効か？

ビタミン K 製剤の経口投与の問題は、胆汁酸の分泌が低下している場合に吸収が低下することである。ドイツではビタミン K をミセル化し、胆汁酸の分泌低下時でも吸収されやすくした製剤が開発され、1990 年代の後半から使用されている。そこで von Kries ら¹⁹⁾はこの改良型製剤の導入により乳児ビタミン K 欠乏性出血症が減少したかどうか検証したところ、その他の製剤を投与された乳児と比べて若干、罹患率が低いものの、有意差を見出すことはできなかった。

(4) 分娩前の母体へのビタミン K 投与は必要か？

出生後 24 時間以内に発症する early (onset) form は classical form と比べて重篤な出血をきたしやすいことが知られているが、数回の哺乳により、その確立後にビタミン K を投与したのでは遅きに失する危険がある。従って、出生後 24 時間以内に発症する危険因子(妊婦が抗てんかん薬あるいは抗結核薬を服用している場合など)が認められる場合には、分娩前からの母体へのビタミン K 予防投与は胎児や出生後 24 時間以内に発症する early(onset) form の出血予防の目的にかなっている。母体投与により、臍帯血中のビタミン K 濃度が上昇することやビタミン K 動態の指標である PIVKA-II 濃度、ヘパプラスチンテストなどによる評価でもその有用性が実証されており、英国やフランスのガイドラインでは、リスクを有する妊婦へのビタミン K 分娩前投与が推奨されている。ただし、抗てんかん薬がビタミン K 欠乏を助長することに否定的な成績²⁰⁾もあり、抗てんかん薬服用中の妊婦に積極的にビタミン K 製剤を投与すべきとする十分な証左がある訳ではない。

(5) 静脈内投与は安全か？

新生児医療連絡会に加入している医師が勤務している施設を対象とした 1995 年の調査によると、ビタミン K 製剤の投与方法は低出生体重児では静注が 78.6%、経口あるいは静注が 8.5%で、筋注(静注あるいは筋注を含む)と回答した施設は 6.8%に過ぎなかった。合併症をもつ正常産児への投与も基本的には低出生体重児の場合と同様で、静注が 84.5%、経口あるいは静注が 5.2%、静注併施を含めても筋注している施設は 6%のみであった²¹⁾。一方、欧米で静注を勧めているのはフランスのガイドラインの中に「ビタミン K 欠乏をきたすリスクが高い新生児には初回は筋注あるいは緩徐に静注する」という記載をみるのみである。欧米で静注が嫌われるのは、手技上の煩雑さに加えてビタミン K 製剤の静注でショックが誘発される危険があることによる。ビタミン K 製剤の静注でアナフィラキシー反応が起こる機序として可溶化剤に用いられているポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のヒスタミン遊離作用が考えられているが、幸いわが国ではレシチンを可溶化剤に用いた静注製剤が開発されており、成人領域での 20 年近くの経験で本剤によるショックの報告はない(但し、疑い例が 1 例のみ報告されている)。症例数は十分とは言えないが、新生児での市販後調査でもその安全性が示唆された²²⁾。以上の成績からレシチン含有ビタミン K 製剤の静注はきわめて安全性が高いと考えられる。

(6) その他の副作用

高浸透圧であるビタミン E 製剤を低出生体重児に経口投与したところ、壊死性腸炎を起こした例がみられた。ビタミン K のシロップ剤も浸透圧が高いので、我が国のガイドラインでは1回目と2回目は10倍に薄めて投与するように指示されているが、EU諸国のガイドラインには薄めて与えるという指示はない。ビタミン K シロップの投与前後で胃内容物の浸透圧を測定した結果、差がなかったとの報告もあり、希釈の必要性があるか否かは明確ではなく、希釈を行っていない EU 諸国においてもビタミン K 製剤の経口投与に起因すると考えられる壊死性腸炎の報告はない。

壊死性腸炎以外の副作用について、我が国ならびに、毎日もしくは週1回ビタミン K 製剤を3生月まで経口投与している EU 諸国からも報告はない。ただし、ビタミン K 製剤の経口投与後に発症した嚥下性肺炎の報告が3例ある²³⁾。それぞれ14生日、14生日、28生日の新生児で、いずれも正期産児であった。

(7) 低出生体重児および合併症をもつ新生児への投与方法

ビタミン K 製剤を1mg筋注すると凝固因子のレベルは上昇し、5～7日後でも正期産児では安定しているが早産児では低下する²⁴⁾。在胎33週の早産児に2mgのビタミン K 製剤を経口投与あるいは筋注すると血漿ビタミン K 濃度は増加するが、1週間後には非投与群と差がなくなる²⁵⁾。以上のように低出生体重児や新生児へビタミン K 製剤を投与した時の特徴について laboratory endpoint を用いた評価は散見されるものの臨床的エンドポイントを用いてその有効性を比較検討した報告はない。なお、米小児科学会の栄養委員会は、低出生体重児には0.5～1.0mg(超低出生体重児は0.3mg/kg)を出生時に筋注後、6～9μg/kg/日のビタミン K 製剤を連日経口投与することを勧めている。また、アイルランドでの早産児へのビタミン K 製剤投与の実態調査²⁶⁾では1mgの筋注が22%、0.5mgの筋注が65%、0.4mg/kgの筋注が13%であった。

6. 治療的投与方法

新生児ビタミン K 欠乏性出血症と乳児ビタミン K 欠乏性出血症はいずれもビタミン K 製剤の投与により出血傾向は改善する。しかし、ビタミン K は凝固因子そのものではなく、ビタミン K 依存性凝固因子の産生に必要な補助因子なので、止血効果が発現するまでに数十分から数時間の time lag を要する。ビタミン K 製剤の治療的投与については、英国のガイドライン⁶⁾があり、それによると

- ① ビタミン K 欠乏性出血症が疑われた時には(診断が確定していなくても)ビタミン K 製剤1mgを静注する。但し、ビタミン K 製剤の静注はアナフィラキシー反応を惹起することがあるのでゆっくりと静注する(筋注は禁忌)。
- ② 重症例には新鮮凍結血漿10～15ml/kgの輸注を併用する。
- ③ 最重症例には第IX因子複合体濃縮製剤の併用を考慮する。
となっている。

7. 新生児希有疾患（病態）前方視的サーベイランス調査成績²⁷⁾

日本未熟児新生児学会新生児希有疾患（病態）前方視的サーベイランス事業の一環として、我々はビタミン K 欠乏性出血症の調査を実施した。1998 年 7 月から 2001 年 6 月までの間に 31 例の報告があったが、二次調査の成績をもとにビタミン K 欠乏性出血症と診断されたのは 15 例（早期新生児 6 例、乳児 9 例）であった。新生児ビタミン K 欠乏性出血症(6 例)は、全例が出生体重 3000g 以上のビタミン K 投与歴がない院外出生児であった。今回の調査で、ビタミン K 予防投与歴のある新生児では、ビタミン K 欠乏性出血症発症例の報告がなかったことから、本症は出生時のビタミン K 製剤の予防投与の徹底により発症を零に近づけることが可能と考えられる。

一方、乳児ビタミン K 欠乏性出血症例は、投与法は様々であるが全例にビタミン K 製剤の投与歴があった。なかには標準的投与方式である、出生時、産科退院時、生後 1 か月後の 3 回ビタミン K を経口投与されていたケースが 2 例（基礎疾患なし）含まれていた。また、超低出生体重児として出生し、出生時にビタミン K 製剤を静注されたが、それぞれ 38 生日と 99 生日に乳児ビタミン K 欠乏性出血症を発症した 2 例の報告が含まれていた。

8. 第 5 回全国調査成績²⁸⁾

新生児希有疾患（病態）前方視的サーベイランス調査は、限られた施設での定点観測であり、必ずしも日本全国の状態を反映していない可能性があるため、日本小児科学会新生児委員会では、1999 年 1 月から 2004 年 12 月までの 6 年間を対象とした全国調査を実施した。その結果、以下の成績が得られた。

(1)小児科学会会員の所属する医療機関に一次調査用紙を 2,161 通送付したところ、1,373 施設から回答があった（回収率 63.5%）。未回答の施設の中には 17 大学病院（本院）を含めて大規模な病院が相当数含まれていた。

(2)一次調査でビタミン K 欠乏性出血症の経験があると回答した 58 施設を対象として二次調査用紙を送付したところ、51 施設から回答があった（回収率 87.9%）。

(3)一次調査で 58 施設から 98 例の報告があったが、2 次調査でこのうちの 91 例について詳細の把握ができた。その結果、1999 年 1 月から 2004 年 12 月までの 6 年間に 1,373 施設において経験された 91 例中 20 例は発症日齢から新生児ビタミン K 欠乏性出血症と判定され、1999 年 1 月から 2004 年 12 月までの 6 年間に 1,373 施設において経験された乳児ビタミン K 欠乏性出血症は少なくとも 71 例であった。

(4)これら 71 症例の発症前のビタミン K 製剤の投与歴は、投与歴なしが 8 例、投与歴 1 回が 27 例、2 回が 15 例、3 回が 11 例、不明が 10 例であった。但し、3 回投与歴ありの中の 1 例は、ビタミン K 欠乏かどうか疑わしいケースであったが、残りの 10 例中、胆道閉鎖/肝炎が 7 例を占めた。

(5)71 例中、基礎疾患について記載のあった 37 例中で、基礎疾患なし（いわゆる特発性）が 21 例（57%）、胆道閉鎖が 9 例、肝炎が 4 例、その他 3 例であった。

(6)出血部位について記載があった41例の中で、頭蓋内出血が26例(63.4%)、消化管出血が10例、臍出血が2例、その他3例であった。

(7)栄養法は母乳栄養が大多数であったが、混合栄養も4例にみられた。

1988年7月から1990年12月までの2年半を対象とした第4回全国調査では、71例(うち特発性が35例)の報告があり、調査対象期間が今回の第5回全国調査は6年間であったことから一出生数、調査用紙の回収状況などを考慮する必要があるものの単純に比較すると、1999年1月から2004年12月では1/2弱の報告数であった。前述したように、ビタミンK製剤3回投与の現行予防方式が提唱されたのが1989年であり、今回の調査で半減していたのは予防投与の普及を反映していると考えてよかろう。報告された症例の臨床病態は、特発性が57%と過半数を占めていた。ビタミンK予防投与が普及するに従い、ビタミンKが効きにくい二次性ビタミンK欠乏性出血症が増加するという従来予測とは異なる結果であった。出血部位は頭蓋内が63.4%を占め、母乳栄養児に多いことと併せて、これまでの報告と同様であった。乳児のビタミンK欠乏性出血症の発症頻度は、過去の調査で西高東低の傾向にあったが、今回の調査でもその傾向が認められた。

9. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の改訂ガイドライン(表3)

以上、厚生省心身障害研究、新生児管理における諸問題の総合的研究、研究班による「乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策」の発表(1989年)以降に得られた国内外の資料をもとに新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防と治療のための改訂ガイドラインを策定した。

<合併症をもたない正期産新生児への予防投与>

わが国で推奨されている3回投与は以下のとおりである。

- ① 第1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を経口的に1回投与する。なお、ビタミンK₂シロップは高浸透圧のため、滅菌水で10倍に薄めて投与するのほひとつの方法である。
- ② 第2回目：生後1週または産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミンK₂シロップを前回と同様に投与する。
- ③ 第3回目：1か月健診時にビタミンK₂シロップを前回と同様に投与する。
- ④ 留意点等
 - (1) 1か月健診の時点で人工栄養が主体(おおむね半分以上)の場合には、それ以降のビタミンK₂シロップの投与を中止してよい。
 - (2) 前文で述べたように、出生時、生後1週間(産科退院時)および1か月健診時の3回投与では、我が国およびEU諸国の調査で乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告がある。この様な症例の発生を予防するため、出生後3か月までビタミンK₂シロップを週1回投与する方法もある。
 - (3) ビタミンKを豊富に含有する食品(納豆、緑葉野菜など)を摂取すると乳汁中のビ

タミ_ン K 含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミン K 製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨するに足る十分な証左はない。

- (4) 助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミン K₂シロップの予防投与が遵守されなければならない。

<早産児および合併症をもつ新生児への予防投与>

- ① 全身状態が比較的良好で経口投与が可能な場合は、合併症をもたない正期産新生児への投与方式に準じて行う。ただし、投与量は体重に応じて減量する。
- ② 呼吸障害などにより内服が難しい新生児には、ビタミン K₂注射用製剤（レシチン含有製剤）0.5～1.0mg（超低出生体重児は 0.3mg）を緩徐に静注する。その後の追加投与のやり方はそれぞれの新生児の状態・検査値に応じて個別に判断する。
- ③ 全身状態が良好でも、母親が妊娠中にビタミンK阻害作用のある薬剤（表 4）を服用していた場合、あるいは celiac sprue などの吸収障害を有する場合は、出生後すぐにビタミン K₂注射用製剤 0.5～1.0mg を静注することが望ましい。
- ④ 上記③の状況（母親がワルファリンを服用中の場合を除く）においては、妊娠 36～38 週以降の母親に 1 日 15～20mg（分 2 または分 3）のビタミン K 製剤を陣痛発来日まで経口投与し、出生後に新生児のビタミンK動態を評価する方法でも構わない。なお、母体へのビタミンK投与は少なくとも 1 週間以上の投与が可能な状況であることを考慮する。

（注記）長期にわたる経静脈栄養管理下にある場合には、妊娠経過中に随時ビタミンKの補充を行うことが望ましい。

<治療的投与>

- ① ビタミン K 欠乏性出血症の疑いがあれば凝固検査用の血液を採取後、検査結果を待つことなく、ビタミン K₂製剤（レシチン含有製剤）0.5～1mg を緩徐に静注する。もし血管確保ができない場合には筋注が可能なビタミン K 製剤を皮下注する（筋注はできるだけ避ける）。
- ② 最重症例ならびに超低出生体重児では、新鮮凍結血漿 10～15ml/kg あるいは第IX因子複合体製剤 50～100 単位/kg（第IX因子量として）の静注の併用を考慮する。

文献

- 1) Sutor AH. Vitamin K deficiency bleeding in infancy: a status report. In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. Vitamin K in Infancy Stuttgart : Schattner, 1995 : 3-18
- 2) 白幡 聡. 新生児および乳児のビタミン K 欠乏症. 岩永貞昭、斉藤英彦、松田道生監修. ビタミン K—医学・生物学領域における新展開—. 東京 : メディカルジャーナル社. 1994 : 336-349.
- 3) 白幡 聡. 乳児ビタミン K 欠乏性出血症. 血液フロンティア 2003 : 13 : 1547-1560.
- 4) 埜 嘉之. 新生児・乳児のビタミン K 欠乏性出血症の予防に関する研究. 総括報告 厚生省心身障害研究 (主任研究者 奥山和男) 昭和 63 年度研究報告書. 1989 : 23-27,
- 5) Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn—Policy statement, American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2003 : 112 : 191-192.
- 6) Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. Guideline. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Brit J Haematol 2002 : 119 : 295-309
- 7) Autret-Leca E, Joville-Béra AP. Vitamin K in neonates. How to administer, when and to whom. Pediatric Drugs 2001 : 3 : 1-8
- 8) Norgaard-Hansen K, Ebbesen F. Neonatal vitamin K prophylaxis in Denmark: three years experience with oral administration during the first three months of life compared with one oral administration at birth. Acta Paediatr 1996 : 85 : 1137-1139.
- 9) Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Pediatr 1997 : 156 : 126-130.
- 10) Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis, Semin Thromb Hemost 2003 : 29 : 273-276.
- 11) Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. The Cochrane database of systemic reviews 4 2000.
- 12) von Kries R, Shearer MJ, Gövel U. Vitamin K in infancy. Eur J Pediatr 1988 : 147 : 106-112.
- 13) Barton JS, McNinch AW, Tripp JH. Oral vitamin K prophylaxis and frequency of late vitamin K deficiency bleeding. Lancet 1994 : 343 : 1168.
- 14) Joubert PH, Stoeckel K. Oral vitamin K in breast-fed infants to prevent late haemorrhagic disease of the newborn. Lancet 1994 : 344 : 484-485.
- 15) Cornelissen EAM, Kollée LAA, De Abrew RA et al. Effect of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K₁, PIVKA-II and clotting factors in breast fed infants. Arch Dis Child 1992 : 67 : 1250-1254.

- 16)Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *Br Med J* 1992 : 305 : 341–346.
- 17)Parker L, Cole M, Craft AW, et al. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study. *Br Med J* 1998 : 316 : 189–193.
- 18)Roman E, Fear NT, Ansell P et al. Vitamin K and childhood cancer : analysis of individual patient data from six case-control studies . *Brit J Cancer* 2002 : 86 : 63–69.
- 19)von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 : 88 : F109–112.
- 20)Kaaja E, Kaaja R, Matila R, et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002 : 58 : 549–553
- 21)白幡 聡、有吉宣明、白川嘉継、未熟児・新生児へのビタミン K 投与の現状. *日産婦新生児血会誌* 1995 : 5 : 67–73.
- 22)白幡 聡、千田勝一、田村正徳、他. 新生児低プロトロンビン血症に対するケイツーN 注の有効性および安全性に関する検討. *未熟児新生児誌* 2004 : 16 : 53–62.
- 23)Bhandari V, Tin NO, Ahmed SR. Aspiration pneumonia in association with oral vitamin K. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 : 97 : F232.
- 24) Goldschmidt B, Bors S, Szabo A. Vitamin K dependent clotting factors during long term total parenteral nutrition in full-term and preterm infants. *J Pediatr* 1988 : 112 : 108–111.
- 25)Sann L, Leclercq M, Guillaumont M et al. Serum vitamin K₁ concentrations after oral administration of vitamin K₁ in low birth weight infants . *J Pediatr* 1985 : 107 : 608–611.
- 26)Philip RK, Gul R, Dunworth M. et al. Ireland lacks consensus on neonatal vitamin K prophylaxis. *Br Med J* 2001 : 323 : 1068.
- 27)白幡 聡、白川嘉継. 我が国における新生児ならびに乳児ビタミン K 欠乏性出血症の現状 日本未熟児新生児学会新生児希有疾患（病態）前方視的サーベイランス事業報告. *未熟児新生児学会誌* 2002 : 14 : 213–219.
- 28)白幡 聡、伊藤 進、高橋幸博、他. 乳児ビタミン K 欠乏性出血症全国調査成績(1999～2004 年). *日産婦新生児血会誌* 2006 : 16 : S55–56.

表1 乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策

本文は、成熟新生児を対象とした場合の予防対策を示すものである。

- 1) 出生後: 数回の哺乳により、その確立したことを確かめてビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を滅菌水10mlの薄めて、経口的に1回与える。
- 2) 生後1週間(産科退院時): ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を前回と同様に与える。但し、K₂シロップは人工栄養の場合は、ミルクに混ぜて与えてもよい。
- 3) 生後1か月: ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を経口的に与える。

- * 低出生体重児や疾患のある場合は、別に考える。
- * ヘパプラスチン・テストなどによりビタミンK欠乏症の有無をスクリーニングして、欠乏のある児にのみ、与える方法もある。
- * ビタミンKの剤形は、必ずしもビタミンK₂シロップに限定するものではない。また、非経口的投与を否定するものでもない。
- * 上記の投与方法は一つのモデルであって、他のスケジュールによるものもあり得る。
- * 母乳栄養では、母親がビタミンKの豊富な食事をとることが奨められる。
- * 乳児ビタミンK欠乏性出血症の本態は多様であって、ビタミンKの補給だけでは完全に防ぐことのできない場合もある。
- * 上記の方法で新生児メレナに対する予防効果も期待されるが、さらに有効な方法について今後の検討が必要である。

表2 ビタミンK製剤の予防投与方法別にみた乳児ビタミンK欠乏性出血症の罹患頻度¹⁰⁾

ビタミンK投与方法	筋注	経口投与					非投与
		1回 (1~2mg)	3回 (各1mg)	3回 (各2mg)	毎日* (各25 μ g)	週1回* (各1mg)	
対象乳児数 (X10 ³ 人)	325	140	1400	3200	439	396	139
罹患頻度 (出生10万対)	0	1.42	1.29	0.44	0	0	10

* 少なくとも3か月間

表3. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の改訂ガイドライン

I. 合併症をもたない正期産新生児への予防投与

わが国で推奨されている3回投与は以下のとおりである。

- ①第1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンK₂シロップ1ml(2 mg)を経口的に1回投与する。なお、ビタミンK₂シロップは高浸透圧のため、滅菌水で10倍に薄めて投与するのもひとつの方法である。
- ②第2回目：生後1週または産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミンK₂シロップを前回と同様に投与する。
- ③第3回目：1か月健診時にビタミンK₂シロップを前回と同様に投与する。
- ④留意点等
 - (1)1か月健診の時点で人工栄養が主体(おおむね半分以上)の場合には、それ以降のビタミンK₂シロップの投与を中止してよい。
 - (2)前文で述べたように、出生時、生後1週間(産科退院時)および1か月健診時の3回投与では、我が国およびEU諸国の調査で乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告がある。この様な症例の発生を予防するため、出生後3か月までビタミンK₂シロップを週1回投与する方法もある。
 - (3)ビタミンKを豊富に含有する食品(納豆、緑葉野菜など)を摂取すると乳汁中のビタミンK含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミンK製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨するに十分な証左はない。
 - (4)助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミンK₂シロップの予防投与が遵守されなければならない。

II. 早産児および合併症をもつ正期産新生児への予防投与

- ①全身状態が比較的良好で経口投与が可能な場合は、合併症をもたない正期産新生児への投与方式に準じて行う。ただし、投与量は体重に応じて減量する。
- ②呼吸障害などにより内服が難しい新生児には、ビタミンK₂注射用製剤(レシチン含有製剤)0.5~1.0mg(超低出生体重児は0.3mg)を緩徐に静注する。その後の追加投与のやり方はそれぞれの新生児の状態に応じて個別に判断する。
- ③全身状態が良好でも、母親が妊娠中にビタミンK阻害作用のある薬剤を服用していた場合、あるいはceliac sprueなどの吸収障害を有する場合は、出生後すぐにビタミンK₂注射用製剤0.5~1.0mgを静注することが望ましい。
- ④上記③の状況(母親がワルファリンを服用中の場合を除く)においては、妊娠36~38週以降の母親に1日15~20mg(分2または分3)のビタミンK製剤を陣痛発来日まで経口投与し、出生後に新生児のビタミンK動態を評価する方法でも構わない。なお、母体へのビタミンK投与は少なくとも1週間以上の投与が可能な状況であることを考慮する。

(注記)長期にわたる経静脈栄養管理下にある場合には、妊娠経過中に随時ビタミンKの補充を行うことが望ましい。

III. 治療的投与

- ①ビタミンK欠乏性出血症の疑いがあれば凝固検査用の血液を採取後、検査結果を待つことなく、ビタミンK₂製剤(レシチン含有製剤)0.5~1mgを緩徐に静注する。もし血管確保ができない場合には筋注が可能なビタミンK製剤を皮下注する(筋注はできるだけ避ける)。
- ②最重症例ならびに超低出生体重児では、新鮮凍結血漿10~15ml/kgあるいは第Ⅸ因子複合体製剤50~100単位/kg(第Ⅸ因子量として)の静注の併用を考慮する。

厚生省心身障害研究、新生児管理における諸問題の総合的研究、研究班による「乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策」の発表(1989年)以降に得られた国内外の資料をもとにガイドラインを改訂した。

表4 ビタミンK阻害作用のある薬剤

抗凝血薬

ワルファリン warfarin

抗てんかん薬

カルマバゼピン carbamazepine

フェニトイン phenytoin

フェノバルビタール phenobarbital

プリミドン primidone

抗結核薬

リファンピシン rifampicin

イソニアジド isoniazid
