

## 〔 研究 〕

## 総胆管拡張症に起因して 著しい凝固異常をきたした8ヶ月乳児の ビタミンK欠乏性出血症について

京都第一赤十字病院 検査部 \*小児科 \*\*血液内科

播磨喜代美 細見 博子 本間由香里 中島百合子

河崎 瑞枝 向井登司子 梅田 裕子 酒井 美佳

峠岡 健司 細川 洋平 \*生田 治康 \*\*藤井 浩

**Key words :** ビタミンK, ビタミンK欠乏性出血症, 凝固異常,  
PIVKA, 総胆管拡張症

### 【 は じ め に 】

ビタミンK (以下VK) は、肝臓で合成される蛋白質の中で、プロトロンビンファミリーと称される凝固系因子の第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子や、凝固抑制系因子であるプロテインC (PC)、プロテインS (PS) などのVK依存性セリンプロテアーゼの生合成に重要な役割を担っている<sup>1) 2)</sup>。したがって、VK欠乏状態では、未修飾で不活性なVK依存性凝固因子前駆蛋白 PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence) は、凝固カスケードにおいて凝固因子として機能し得ず、結果として著しい凝固異常が引き起こされる<sup>3)</sup>。私たちは、VK欠乏により頭蓋内出血をきたした生後2か月までの幼若乳児3症例について検討し、早期診断のための凝固機能検査の重要性を報告した<sup>4)</sup> が、今回、鼻出血、黒色下痢便、採血部位の止血困難などから近医にて血液疾患が疑われ、急遽当院に紹介された生後8ヶ月の乳児について精査したところ、総胆管に嚢腫を認め総胆管拡張症である

ことが明らかとなり、VK吸収障害によるVK欠乏性出血症であった症例を経験したので報告する。

### 【 症 例 】

患 者 : 8ヶ月、男児

既往歴 : なし

主 訴 : 鼻出血、採血部位の止血困難など出血傾向

家族歴 : 父、母、兄2人 (5才、2才) に出血傾向なし

周産期 : 37週、2,768g

発 育 : 正常

### 【 現 病 歴 】

平成9年2月末、咳、鼻汁、下痢が続き、発熱はなかったが近医を受診した。感冒と診断され投薬を受けていたが、活気があり、食思良好であった。3月7日朝、下歯肉部粘膜下に3mm程度の血腫を認め、夕方に右鼻出血をみた。一旦は止血したが、午後7時30分に再度同側から鼻出血があった。翌8日の午前3時



と4時の2回、両側から鼻出血があり、また黒色の下痢便を認めた。同日朝に近医を受診して血液検査のため採血されたが、採血部位の止血に約1時間を要したため、白血病か血友病など血液疾患が疑われ当院に紹介入院となった。

### 【入院時所見】

体温；36.8℃、脈拍；120／分、呼吸；56／分、体重；8,100g、身長；68.5cm、意識；清明、皮膚；両側肘部に溢血斑、下肢に皮下出血斑散在、黄疸、貧血はなし。胸部；心音に異常なく、呼吸音；清。腹部；肝肋弓下3cm触知、脾触れず、下前歯肉部粘膜下血腫；3mm。

### 【入院時臨床検査成績】(表)

生化学検査では、GOT 129IU／ℓ、GPT 85IU／ℓ、γ-GTP 247IU／ℓ、T-Bil 2.3mg／dℓ、D-Bil 1.8mg／dℓと軽度の肝機能障害と閉塞型黄疸を示した。凝固検査では、フィブリノーゲン、FDPには異常はなかったが、PTが167.2秒(対照11.3)、APTTは648.0秒(対照32.1)と著明な延長を示した。凝固因子活性測定では、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子がともに100％以上、第Ⅺ因子53.1％、第Ⅻ因子67.9％と異常はなかったが、一方、ビタミンK依存性凝固因子では、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子が、ともに1.5％以下、第Ⅹ因子1.9％、第Ⅱ因子2.0％と著

表 入院時検査成績

| 血液一般               |                            | 凝固因子活性定量 |            | 生化学      |           |
|--------------------|----------------------------|----------|------------|----------|-----------|
| RBC                | 4.56 × 10 <sup>6</sup> ／μℓ | 第Ⅱ因子     | 2.0 %      | TP       | 5.6 g／dℓ  |
| Hb                 | 11.9 g／μℓ                  | 第Ⅴ因子     | >100 %     | Alb      | 3.4 g／dℓ  |
| Ht                 | 36.2 %                     | 第Ⅶ因子     | <1.5 %     | AST(GOT) | 129 IU／ℓ  |
| PLT                | 647 × 10 <sup>3</sup> ／μℓ  | 第Ⅷ因子     | >100 %     | ALT(GPT) | 85 IU／ℓ   |
| WBC                | 21.2 × 10 <sup>3</sup> ／μℓ | 第Ⅸ因子     | <1.5 %     | LDH      | 761 IU／ℓ  |
| St.                | 0.5 %                      | 第Ⅹ因子     | 1.9 %      | ALP      | 1100 IU／ℓ |
| Seg.               | 34.5 %                     | 第Ⅺ因子     | 53.1 %     | γ-GTP    | 247 IU／ℓ  |
| Ly.                | 53.5 %                     | 第Ⅻ因子     | 67.9 %     | Ch-E     | 213 IU／ℓ  |
| Mo.                | 5.5 %                      | 免疫その他    |            | T-Bil    | 2.3 mg／dℓ |
| Eos.               | 4.0 %                      |          |            | D-Bil    | 1.8 mg／dℓ |
| Bas.               | 0.5 %                      | CRP      | 0 mg／dℓ    | CPK      | 109 U／ℓ   |
| Aty.Ly.            | 1.5 %                      | IgG      | 252 mg／dℓ  | AMY      | 80 U／ℓ    |
| 凝固検査               |                            | IgA      | 31 mg／dℓ   | T-Cho    | 267 mg／dℓ |
| PT                 | 167.2 sec.(対照11.3)         | IgM      | 136 mg／dℓ  | BUN      | 8 mg／dℓ   |
| APTT               | 648.0 sec.(対照32.1)         | C3       | 177 mg／dℓ  | Cre      | 0.2 mg／dℓ |
| FBG                | 303 mg／dℓ                  | C4       | 34.6 mg／dℓ | Ca       | 9.1 mg／dℓ |
| AT-Ⅲ               | 214 %                      | HCV-Ab   | 陰性         | Na       | 134 mEq／ℓ |
| FDP                | < 0.5 μg／mℓ                | HBs-Ag   | 陰性         | K        | 4.1 mEq／ℓ |
| Protein C          | 15 %                       |          |            | Cl       | 103 mEq／ℓ |
| PLG                | 154 %                      |          |            | Glu      | 85 mg／dℓ  |
| α <sub>2</sub> -PI | 149 %                      |          |            |          |           |
| PIVKA-II           | 8 μg／mℓ                    |          |            |          |           |



しい活性低下が認められた。同様に、アミド活性測定によるPCも15%と著明な低下を示した。逆にPIVKA-IIは、 $8\mu\text{g}/\text{ml}$ と著しく高値であった。

### 【臨床経過】

凝固精査の結果から、本症は、ビタミンK欠乏性出血症と診断され、ケーツー®5mgが静注

された。翌日には、PT 10.4秒（対照 11.4）、APTT 33.4秒（対照 32.0）、PC活性 77%とそれぞれ完全に正常化し出血傾向も改善された。しかし、肝腫大が6.0cmとなり、また軽度黄疸が出現したため腹部エコーが実施され、総胆管の一部が39mm×85mmと嚢腫状に拡張し、総胆管拡張症と診断された（図）。患者は、入院4日目に手術目的で転院となった。

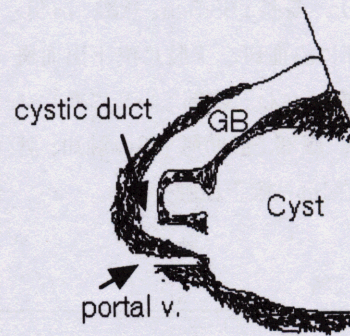
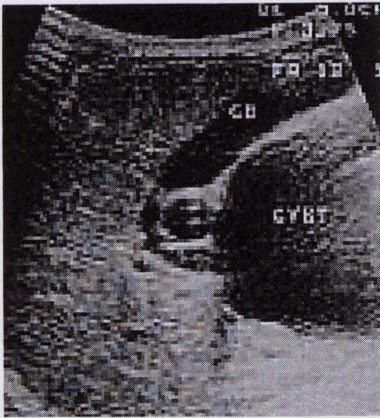


図 総胆管拡張症における超音波像

### 【考察】

経口的に摂取された脂溶性VKは、胆汁酸や膵液のリパーゼの存在下に、主として小腸上部から吸収されたのち諸臓器に運ばれてプロトロンビンファミリーの血液凝固因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）、2種類の血液凝固制御因子（PC、PS）、2種類の骨蛋白（オステオカルシン、matrix Gla protein）その他のVK依存性蛋白群の生合成最終段階で、分子構造中のN末端から40番目までにあるグルタミン酸残基（Glu）が $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸残基（Gla：因に正常ではGlaは1分子中に、Ⅱ；10個、Ⅶ；9個、Ⅸ；12個、Ⅹ；12個、PC；9個が存在する）に変換される際に必要なビタミンである<sup>3)</sup>。VKの欠乏状態の程度により、生

合成はGlaを欠いたままあるいはGla含量の少ない前駆蛋白の状態で停止する。すなわちGlaの数は異なってくる。したがって、 $\text{Ca}^{2+}$ を介したGlaと血小板第3因子との結合による凝固因子局在化濃縮ができず、一連の凝固反応速度は停止またはきわめて遅延する結果、著しい凝固異常が引き起こされる<sup>5) 6)</sup>。

VK欠乏の原因として、

- 1) 摂取不足、
- 2) 抗生物質投与によって起こる腸内細菌の死滅によるVK合成障害、
- 3) 胆道閉塞や下痢による吸収障害、
- 4) 肝炎、肝硬変など肝実質障害によるVK利用障害

などが挙げられている。

VKは、たとえ摂取量が低下しても腸内細菌



によるVK産生によって代償され、大部分は凝固異常を呈しない。しかし、抗生物質の投与および下痢が加わるとVKの合成および吸収が障害され、VK欠乏症になり易い<sup>4)</sup>。

血清VK濃度の測定については、今日でも直接測ることは難しく、また感度、迅速性などからもVK欠乏症のスクリーニング法として有用でないため、通常、PT、APTT、ヘパプラスチンテスト(HPT)、トロンボテスト(TT)などによる間接的証明がなされているが、確定診断が困難なことがある。一般に、VK欠乏時の凝固検査所見には、血小板数、フィブリノーゲン、FDP、凝固第Ⅴ、Ⅷ因子活性には異常が認められないが、PT、APTTいずれもが著明に延長し、またTT、HPTの有意な低下、凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子およびPCの活性低下、PIVKAの検出などが挙げられる<sup>1) 5)</sup>。しかし、もっとも簡便でかつ確定診断法として、白幡<sup>7)</sup>は、VK投与前後のPT、HPTまたはTTを測定するもので、もしVK欠乏による出血であればVKの非経口投与2時間以内にPTなどの異常所見が著しく改善されると報告している。当検査室でも、PT、APTT、PC、血小板数、フィブリノーゲン、FDPのVK基本6項目から判断し、さらにVK投与後の異常値の改善にて最終的に確認している。

VK欠乏症の臨床症状は、いずれも出血傾向であり、出血部位は消化管、皮膚、粘膜が多いが、乳児VK欠乏性出血症だけは例外で8割以上に頭蓋内出血が認められる<sup>3)</sup>。本症例では、歯肉粘膜部の血腫、反復する鼻出血、黒色下痢便、全身に散在する紫斑、採血部位の止血に約1時間の圧迫を要するなど止血困難から、当初血友病か白血病が疑われたが、精査の結果からVK欠乏性出血症と診断され速やかにVKが投与された。翌日の検査所見では、PT、

APTT、PCのそれぞれが正常値を示し、臨床所見でも新たな出血斑はみられず、また血腫の吸収も認められ、出血傾向は著しい改善をみた。しかし、入院翌日からT-Bil 4.6mg/dl、D-Bil 3.3mg/dlとさらに上昇し、また黒緑色血液混入の水様泥状便を多量認め、眼球、皮膚に黄疸が出現し、腹満、肝腫大も6cmと増強した。腹部エコー所見では、胆嚢-胆嚢胆管に続く総胆管の一部が39mm×85mm大の嚢腫状に拡張し、胆管嚢腫による閉塞性黄疸が示唆された。続いて実施された腹部CTにより、総胆管嚢腫による総胆管拡張症<sup>8) 9)</sup>と診断された。

以上の結果から、本症例におけるVK欠乏の原因は、胆道閉塞による吸収障害に起因すると思われるが、さらに2月末、感冒にて近医に受診した頃から持続する下痢がVK欠乏状態を急激に悪化させたとも推測された。本患者は、4月7日、転院先の病院にて嚢腫切除術(胆管空腸吻合術)による根治手術が行われ、術後経過も良好で術前に認められた黄疸は消失し肝機能障害も認められず5月2日退院し、現在経過観察中である。

一般に、乳児のVK欠乏性出血症では高率に頭蓋内出血が起こり重篤となるケースが多いと言われているが、幸いにも本症例は頭蓋内出血は見られず重篤には至らなかった。

## 【ま と め】

生後8ヶ月の乳児で、歯肉部粘膜下血腫、鼻出血、採血部位の止血困難をきたしたVK欠乏性出血症について報告した。

1. 血小板数、フィブリノーゲン、FDPに異常なく、PT、APTTはともに著しく延長、PCは活性著減していた。凝固因子活性測定では、第Ⅴ、Ⅷ因子はむしろ増加し、一



方、VK依存性凝固因子の第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子すべてが著減していた。これらの病態はVK欠乏性出血症によるものと診断された。

2. 直ちにVKが投与され、翌日には検査所見および臨床所見に著しい改善が認められたが、その後、肝腫大、閉塞型黄疸が増強し、腹部エコー、腹部CTにて総胆管拡張症と診断された。
3. したがって、本症例におけるVK欠乏の原因は、胆道閉塞による吸収障害に起因するものと判断し得たが、持続する下痢がVK欠乏状態を急激に悪化させたとも推測された。幸いにも本症例は頭蓋内出血は見られず重篤には至らなかった。

### 【参 考 文 献】

- 1) 白幡 聡：ビタミンK欠乏症. 小児内科 28増刊号：1065～1068, 1996
- 2) A. V. Hoffbrand, J. E. Pettit : Essential Haematology. 3rd ed. Coagulation Disorders, pp332 ~ 349, Blackwell Scientific Publications, London, 1993
- 3) 白幡 聡、宮川隆之：綜説ビタミンK補充療法—効果と限界—. 小児科診療 12 (35) : 2091～2098, 1995
- 4) 杉村明美ほか：ビタミンK欠乏により頭蓋内出血をきたした乳児3症例の臨床経過と凝固検査. 京臨技会誌 16 : 73～81, 1979
- 5) 長尾 大：新生児の出血. 小林 登ほか編集 新小児医学大系 23B 小児血液病学Ⅱ, 初版：196～205, 中山書店, 東京, 1982
- 6) 大塚博光ほか：ビタミンK欠乏性出血症. 諏訪庸夫編集 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ 21 血液症候群Ⅱ, 初版：525～528, 日本臨床社, 大阪, 1998
- 7) 白幡 聡：特発性乳児ビタミンK欠乏症. 諏訪庸夫編集 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ 21 血液症候群Ⅱ, 初版：521～524, 日本臨床社, 大阪, 1998
- 8) 土田嘉昭：特発性総胆管拡張症. 小林 登ほか編集 新小児医学大系 11D 小児消化器病学Ⅳ, 初版：87～99, 中山書店, 東京, 1983
- 9) 戸谷拓二：先天性胆管拡張症 脾・胆管合流異常 先天性肝線維症. 小児内科 29増刊号：214～217, 1997