

新生児・乳児のビタミンK依存性 蛋白質の動態

長崎大学小児科

吉永宗義, 辻 芳郎

緒 言

新生児出血症(Hemorrhagic Disease of the Newborn, HDN)および乳児ビタミンK(VK)欠乏性出血症は、体内のVK欠乏状態によりVK依存性凝固因子の γ -カルボキシル化反応がおこらず凝固活性が低下して生じる疾患である。VK欠乏状態を生じる誘因は、VK供給不足(母乳栄養、抗生物質投与など)、VK吸収障害(下痢、胆汁流出障害)、VK利用障害(肝機能異常)などが考えられている。しかし、HDN、乳児VK欠乏症の好発時期は、それぞれ生後2~3日、生後1カ月頃というように発症年令に特徴があることから、発症機序を考える上でVK依存性蛋白質の生理的な年令的推移を考慮する必要がある。両疾患とも出血症という臨床像を示すことから、凝固因子や活性の年令推移に関しての報告は多い。一方、好発時期の新生児期から乳児期早期は、骨成長の最も著しい時期であり、VK依存性蛋白質のうち骨に存在し骨形成の調節因子と考えられているOsteocalcin(Bone Gla Protein, BGP)の動態は、この時期のVK代謝にとって重要であると考えられる。

われわれは、VK依存性蛋白質の最終的な代謝産物であるGlaの尿中排泄量の年令的推移を検討し、生後1カ月時が最もVK依存性蛋白質の代謝が亢進している時期であり¹⁾、それはBGPの代謝亢進に由来していると考えている²⁾。今回、HDNの2例の血中BGPを測定し得たので、乳児VK欠乏症の発症機序と比較し考察した。

対象と方法

正常成熟新生児、1カ月児、3カ月児を、VK非投与群(対照群)と投与群に分け、計1092人の

尿中Gla量、525人の凝固活性(ヘパプラスチンテスト値, HPT)、232人の血中および尿中BGPを測定し、正常児の年令的推移曲線を作成した。また凝固学的にHDNと診断した2例について血中BGPとnon- γ -carboxylated BGPの割合を測定した。尿中Gla量はKuwadaらの方法³⁾に従い高速液体クロマトグラフィーにて、BGPはPriceら⁴⁾の方法に従いラジオイムノアッセイにて測定した。血中BGPのうちnon- γ -carboxylated BGPはPriceらの方法⁵⁾に従いハイドロオキシアパタイトへのBGPの吸着実験をおこない測定した。

結 果

図1に尿中Gla量の年令推移とVKによる影響を示した。VK投与群は対照群に比べて日令3~5、1カ月時に有意に高値であり、両群間の差は1カ月時に最も大きかった。

図2には、HPT値の年令的推移とVK投与の影響を示した。両群とも同様に年令に従い直線的に活性が上昇していた。1カ月時に投与群のほうが有意に高値を示したが、年令に伴う増加曲線の傾きには有意差がなく、1カ月時の両群間の値の有意差は、他の日令にくらべて例数が多いことも影響していると考えられた。

図3は、血中BGPの年令的推移とVK投与の影響を示したものである。対照群の血中BGPは、新生児期には直線的に上昇し、1カ月時には有意に低下した。投与群は、2日令より1カ月時まで対照群に比べ有意に低値を示した。一方、尿中BGPは新生児期には対照群のほうが高値を示す傾向がみられたが、1カ月時には逆に投与群が有意に高値を示した(図4)。

HDNの2症例はともにVK投与の既応がなく、入院間の血中BGPはそれぞれ25.8ng/ml(1日令)、51.7ng/ml(2日令)であった。これは対照群の血中BGPと同じレベルである。また、Gla残基をもたずハイドロオキシapatiteへ吸着できないnon- γ -carboxylated BGPの血中total BGPに対する割合は、前者が27.6%、後者が82.4%であり、対照群の2日令児の12%より明らかに高い割合であった。

考 察

今回の研究でまず興味深いのは、1カ月時における尿中Gla、血中および尿中BGPの変化である。尿中Gla量は、投与により1カ月時に最も著明に増加する。これは、十分なVKが供給されていれば、 γ -カルボキシル化反応に関与する蛋白質の代謝が1カ月時に最も亢進していることを示唆している。この反応に関与すると考えられるものに凝固因子とBGPがあげられるが、凝固因子はVK投与により1カ月時有意に活性が上昇するものの、対照群の生理的な上昇傾向と差はなく、尿中Glaの著明な増加に大きく関与してはいないと思われる。一方、1カ月時のBGPの動態をみると、対照群の血中BGPは新生児期に比べ有意に低下し、尿中へのGla、BGPの排泄増がないことから、 γ -カルボキシル化されたBGPが血中から骨へ移動し沈着したと考えられる。投与群では、血中BGPは低下し、新生児期には尿中へのBGPの排泄増もないことから、VK投与により血中から骨へ移動沈着すると考えられ、1カ月時に尿中BGP量が急増加するのは、骨に沈着できなくなったBGPが排泄されるためと推察される。以上の血中、尿中BGPの両群の変動を総合してみると、1カ月時において骨のBGP需要が高まる状態にあり、BGPの γ -カルボキシル化を促進される必要が出てくると考えられる。そのために生体では1カ月時にVKの需要が増し、もしVKの供給や吸収が十分でないと出血症に陥ることになるのであろう。BGPは、骨の石灰化の調節因子と考えられており、骨

形成の最もさかんなこの時期に、正常の骨形成をおこなう上で生理的に上記のような変動を表わしてくると考えれば、VK欠乏症が1カ月時に好発するという事実も理解できる。

これに対し、HDNは生後2~3日目に好発する疾患であり、この時に凝固活性が最も低値になり、PIVKAの出現率も高くなることが知られている。しかし、GlaやBGPには生理的な変動は乏しく、今回のHDNの症例での血中BGPも正常範囲内にあり、乳児VK欠乏症の発症時間とはVK依存性蛋白質の動態は異なっている。すなわち、乳児VK欠乏症では、BGPの代謝の亢進に伴う γ -カルボキシル化の必要性の増加、そのためのVKの生体での需要増加が生理的に存在し、VK供給不足などのリスク因子が加わることによって出血症が顕性化してくると考えられるのに対し、HDNは、BGP代謝とは関係なく、まず出生時のVKの貯蔵や供給不足が存在することによりVK欠乏状態を生じ、それに伴ない凝固活性の低下およびBGPの γ -カルボキシル化の低下を生ずると考えられる。以上のように、HDNと乳児VK欠乏症の発症機序は異なると考えられるが、両疾患ともVK欠乏状態が生じるために発症するのであり、何らかの方法によってVKの供給が生体の需要を満足する程度であれば予防可能であると思われる。

文 献

- 1) 吉永宗義, 他: ビタミンKと尿中 γ -カルボキシングルタミン酸, 産婦人科・新生児血液, 10; 271, 1986.
- 2) Yoshinaga, M., et al: Possible of Bone γ -Carboxyglutamic Acid Containing Protein for the Pathogenesis of Vitamin K Deficiency in Early Infancy. 投稿中
- 3) Kuwada, M., et al: A High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of γ -Carboxyglutamic Acid and Glutamic Acid in Protein, Bone, and Urine. Anal. Biochem.,

4) Price, P.A., et al : Radioimmunoassay for the Vitamin K-Dependent Protein of Bone and Its Discovery in Plasma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 77 : 2234, 1980.

5) Price, P.A., et al : Origin of the Vitamin K-Dependent Bone Protein Found in Plasma and Its Clearance by Kidney and Bone. J. Biol. Chem., 256 : 12760, 1981.

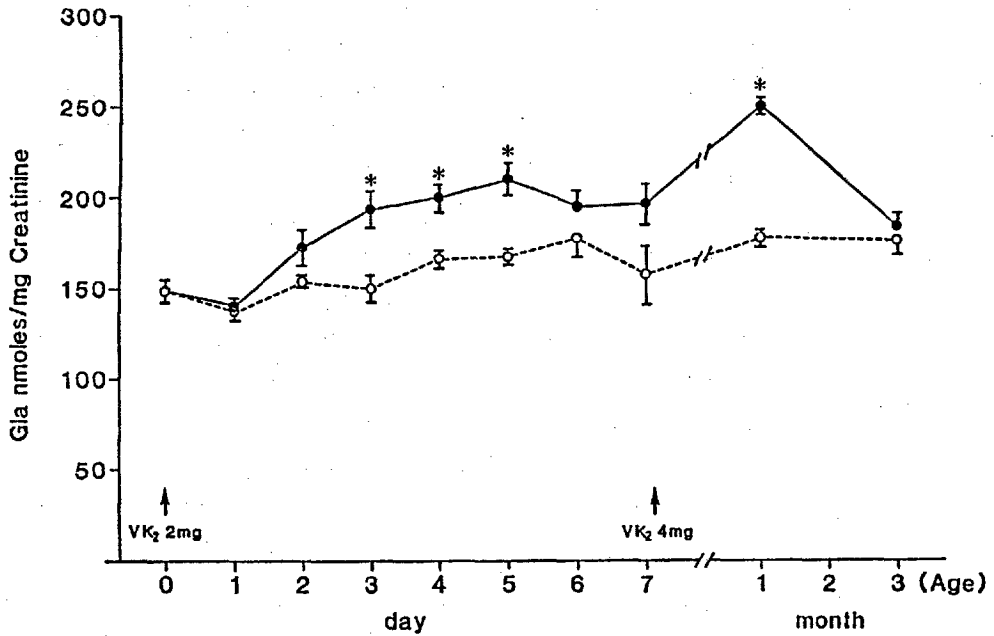


図1. 尿中Gla量の年令的推移とビタミンK投与の影響 (文献2)より引用
 ○--○対照群, ●--●投与群, *P : < 0.01

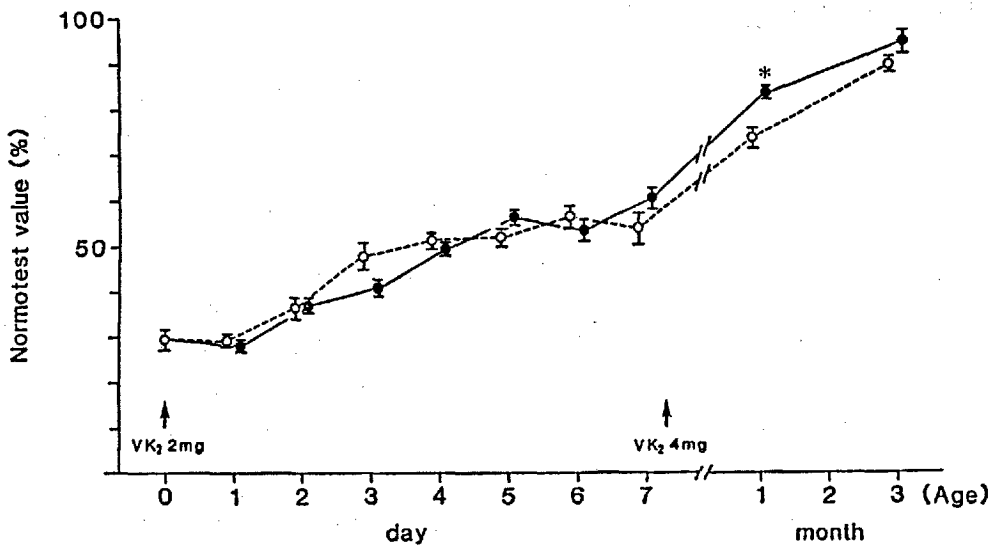


図2. ヘパラスチン活性値の年令的推移とビタミンK投与の影響 (文献2)より引用
 ○--○対照群, ●--●投与群, * : P < 0.01

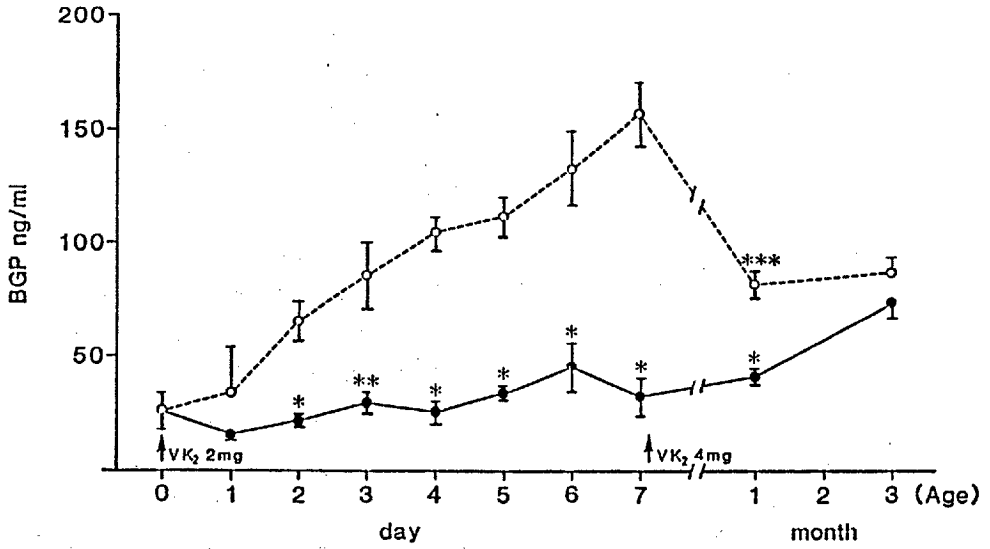


図3. 血中BGPの年令的推移とビタミンK投与の影響 (文献2)より引用
 ○---○対照群, ●---●投与群, *: $P < 0.01$ **: $P < 0.05$
 ***: $P < 0.01$ (日令71: 比べて)

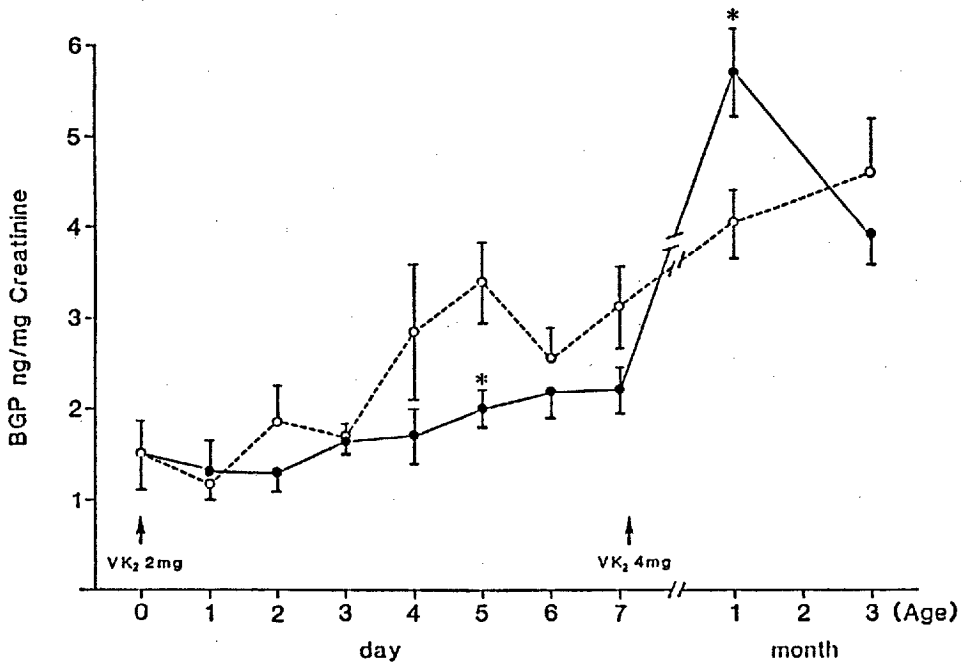
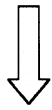


図4. 尿中のBGPの年令的推移とビタミンK投与の影響 (文献2)より引用
 ○---○対照群, ●---●投与群, *: $P < 0.01$



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



緒言

新生児出血症(Hemorrhagic Disease of the Newborn, HDN)および乳児ビタミン K(VK)欠乏性出血症は、体内のVK欠乏状態によりVK依存性凝固因子の γ -カルボキシル化反応がおこらず凝固活性が低下して生じる疾患である。VK欠乏状態を生じる誘因は、VK供給不足(母乳栄養, 抗生物質投与など), VK吸収障害(下痢, 胆汁流出障害), VK利用障害(肝機能異常)などが考えられている。しかし, HDN, 乳児VK欠乏症の好発時期は, それぞれ生後2~3日, 生後1ヵ月頃というように発症年令に特徴があることから, 発症機序を考える上でVK依存性蛋白質の生理的な年令的推移を考慮する必要がある。両疾患とも出血症という臨床像を示すことから, 凝固因子や活性の年令推移についての報告は多い。一方, 好発時期の新生児期から乳児期早期は, 骨成長の最も著しい時期であり, VK依存性蛋白質のうち骨に存在し骨形成の調節因子と考えられているOsteocalcin(Bone Gla Protein, BGP)の動態は, この時期のVK代謝にとって重要であると考えられる。

われわれは, VK依存性蛋白質の最終的な代謝産物であるGlaの尿中排泄量の年令的推移を検討し, 生後1ヵ月時が最もVK依存性蛋白質の代謝が亢進している時期であり, それはBGPの代謝亢進に由来していると考えている。今回, HDNの2例の血中BGPを測定し得たので, 乳児VK欠乏症の発症機序と比較し考察した。