

新生児期のプロテインCとプロテインSの動態

(分担研究： 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)

白 幡 聡*, 中 村 外士雄, 有 吉 宣 明
下 野 昌 幸, 椎 木 みどり

要 約

新生児期のプロテイン(PC)とプロテインS(PS)の動態を、主としてビタミンK(VK)投与に対する反応態度の面から検討した。まず、出生後12時間以内にVK₂ 2mgを経口投与されていた正期産正常新生児(n=32)のPC(全PC抗原量, γ -carboxylated PC抗原量, PC活性)とPS(全PS抗原量, free PS抗原量)を測定したところ、第0生日から第11生日までの間に日齢による変動は認められず、平均 ± 1 SD値は、全PC抗原量 75.6 \pm 13.2%, γ -carboxylated PC抗原量 15.0 \pm 0.28 μ g/ml, PC活性 42.4 \pm 10.6%, 全PS抗原量 32.7 \pm 11.5%, free PS抗原量 4.38 \pm 1.23 μ g/mlで、全PC抗原量を除きいずれも正常成人に比べて有意に低値であった。また、VK欠乏症の新生児のPC, PSは共に著しく低値で、VK投与によりすみやかに増加したものの、ヘパラスチンテストやトロンボテストが正常化した時点でも全例正常成人値の平均 -1 SD以下に留った。

見出し語： 新生児, ビタミンK, プロテインC, プロテインS

研究目的

VKは長い間止血に必要なビタミンと考えられてきたが、最近、血液凝固を阻害する血漿因子すなわちPCとPSの産生にも必要なことが明らかにされ、すでに正常新生児のPCとPSについてはいくつかの報告がある¹⁻⁶⁾しかし、これら凝固制御因子がVKの投与に対していかなる反応態度を示すかに関してほとんど報告がみられない⁷⁾そこでわれわれは、出生直後にVKを投与された正常新生児のPCとPSがいかなる経過を辿るかについてまず検討し、ついでVK欠乏症新生児におけるVK投与前後のPCとPSの変動を検討した。

対象および方法

当院関連施設にて出生し、出生後12時間以内にVK₂製剤(ケイツーシロップ[®], エーザイ) 2 mgを経口投与された正期産正常新生児32例を対象として第0生日から第11生日までの血漿PCおよびPS濃度を測定した。PCは全PC抗原量(total PC)をLaurell法により、 γ -carboxylated PC抗原量(Gla PC)をTD-82測定キットにより、また活性を蛇毒(Protac[®])とAPTTを組み合わせた方法により測定した。一方、PSは全PS抗原量(total PS)をLaurell法により、C₄bp結合蛋白と結合していないPS(free PS)をTD-84測定キットにより測定した。さらに第11生日までのVK欠乏性出血症(ヘパラスチンテストが10%未満,

* 産業医科大学小児科学教室

PIVKA-IIが $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、VK投与48時間以内に凝固異常が正常化の3条件を全て満たしたものの6例について、VK投与前後のGlaPCとfree PSの変動を測定した。

結 果

1) 正常新生児におけるPCとPS

出生後12時間以内のVKを投与されていた正常産正常新生児では第0生日から第11生日までのPCに明らかな日齢変動は認められなかった(図1~図3)。第0生日から第11生日までのPCの平均 $\pm 1\text{SD}$ はtotal PCが $75.6\pm 13.2\%$ 、Gla PCが $1.50\pm 0.28\mu\text{g}/\text{ml}$ 、PC活性が $42.4\pm 10.6\%$ で、Gla PCとPC活性は正常成人と比べて有意に低下していたが新生児のtotal PCには有意差が認められなかった。PSはPC同様、日齢変動が認められず(図4~5)、第0生日から第11生日までの平均 $\pm 1\text{SD}$ はtotal PSが $32.7\pm 11.5\%$ 、free PSが $4.38\pm 1.23\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。いずれも正常成人に比べて有意に低値であった。

測定方法間の比較では、GlaPCとPC活性の間に相関が認められたものの、total PCとGlaPC、total PCとPC活性の間には相関が得られなかった。total PSとfree PSの間には高い正相関が得られたが正常成人に対するパーセント値で比較するとtotal PSに比べてfree PSの方が高値を示す例が大多数であった(図6)。

2) VK欠乏症新生児におけるPCとPS

VK欠乏症新生児のPCとPSはいずれも出生時にVKを投与された正常新生児に比べて有意に低値であった。VK投与後PC、PSはすみやかに増加したが、ヘパラスチンテストやトロンボテストが正常化する24~48時間後でも6例のPC、PSは正常成人の平均 -1SD 値以下であった(図7)。

考 察

わが国でも遅ればせながら出生直後のVK予防投与が普及しつつあり、近い将来、ほとんど全ての新生児が出生直後にVKを投与されることにな

ろう。このことは、抗止血蛋白であるPCとPSがどのような影響を受けるかという問題とは別に、最も一般的な方法でVKを投与された新生児のPCとPSの正常値を明らかにする必要性を生じさせた。そこでわれわれは現在、確立されているいくつかの方法でPCとPSを測定したが結果はすでに示したごとく、第11生日までの日齢変動は認められず、この間のPCとPSはtotal PCを除くと成人に比べて有意に低値であった。VKの投与にもかわらず成人より低値であったことは肝の合成能力の限界を示すものであろう。同様なことは、VK欠乏症に対するVK投与時の動態においても観察された。すなわちVKの投与後PCとPSはすみやかに増加したものの、VKが十分な効果を発揮すると考えられる24~48時間後でもなお、成人の平均 -1SD まで達しなかった。今後、さらにプロトロンビンファミリーのVK投与に対する反能態度を詳細に検討し、止血剤としてのVKの至適投与量を明らかにしてゆきたい。

文 献

- 1) von Kries R. et al.: Protein C in healthy newborns. *Haemostasis*. 15:42, 1985
- 2) 三上貞昭, 他: 新生児および乳児におけるビタミンK関連因子の推移. *産婦血液*. 10:283, 1986.
- 3) Widdershoven J. et al.: Protein C levels in infancy and early childhood. *Acta Paediatr. Scand*. 76:7, 1987.
- 4) Andrew M. et al.: Development of the human coagulation system in the fullterm infant. *Blood*. 70:165, 1987.
- 5) Malm J. et al.: Low plasma concentrations of C₄b-binding protein and vitamin K-dependent protein S in preterm infants with decreased formation of protein S C₄b-binding protein complex. *Thrombos Haemostas*. 58:400,

1987.

6) 白幡 聡: ビタミンKのトピックス. 小児医学. 21:813, 1988.

7) 白幡 聡, 他: ビタミンK₂(Menaquinone-4)

製剤投与前後のヘパラスチンテスト, Protein C, Protein S, Osteocalcin ならびに血清 Menaquinone-4 濃度の変動, 日本小児栄養消化器病学会誌. 1:47, 1987.

正常新生児の total Protein C

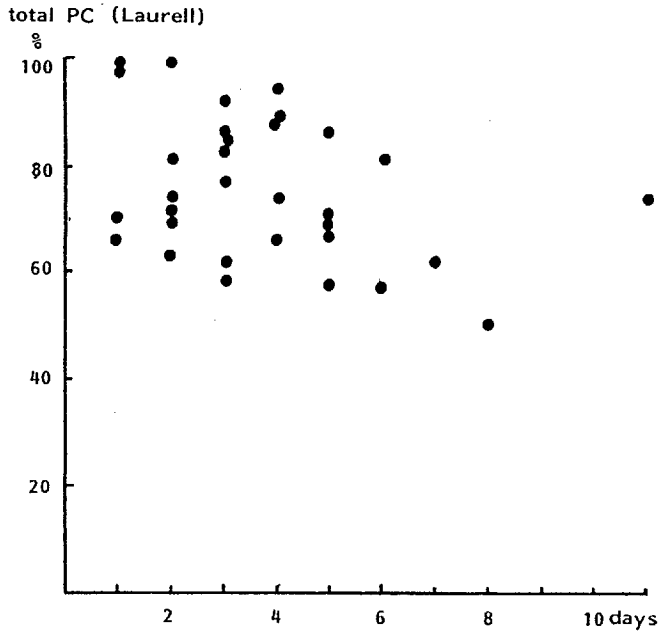


図 1

正常新生児の Gla rich Protein C

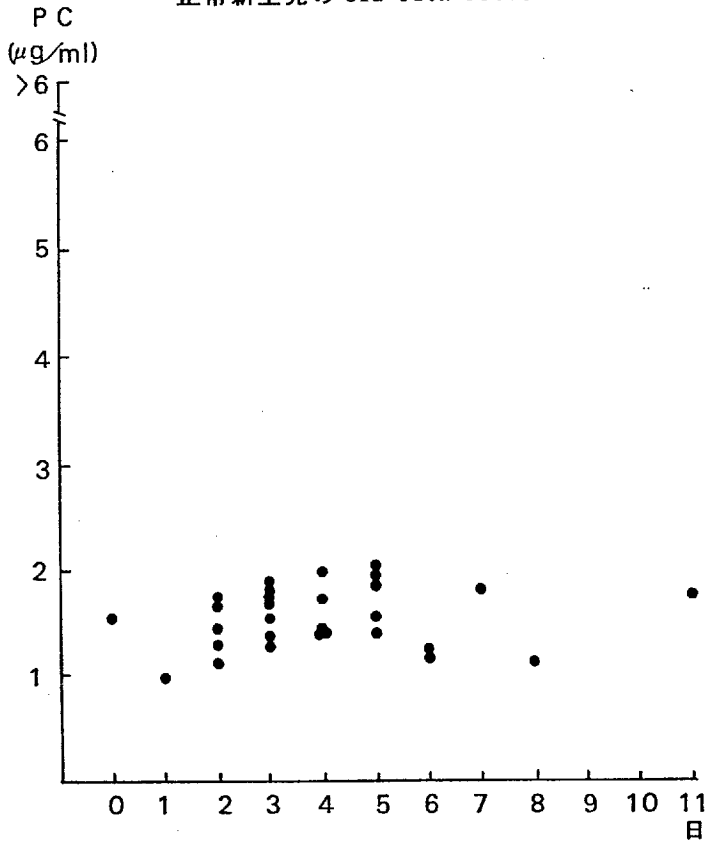


図2.

正常新生児の Protein C 活性

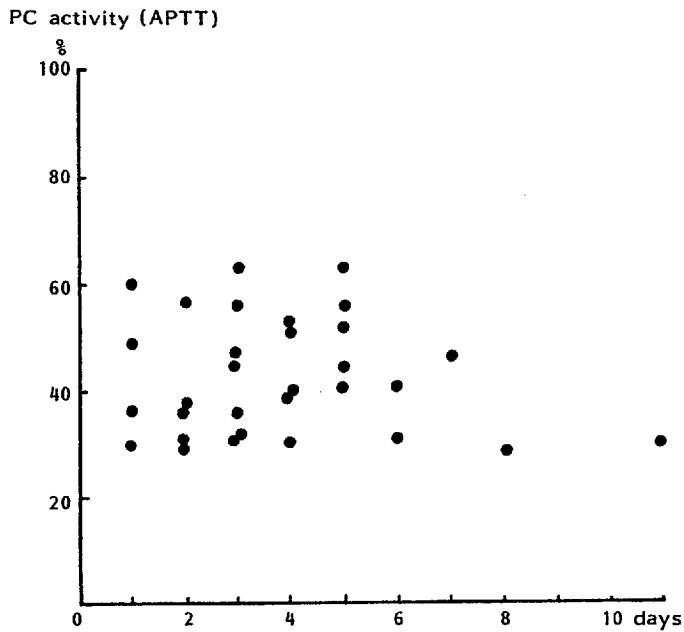


図3

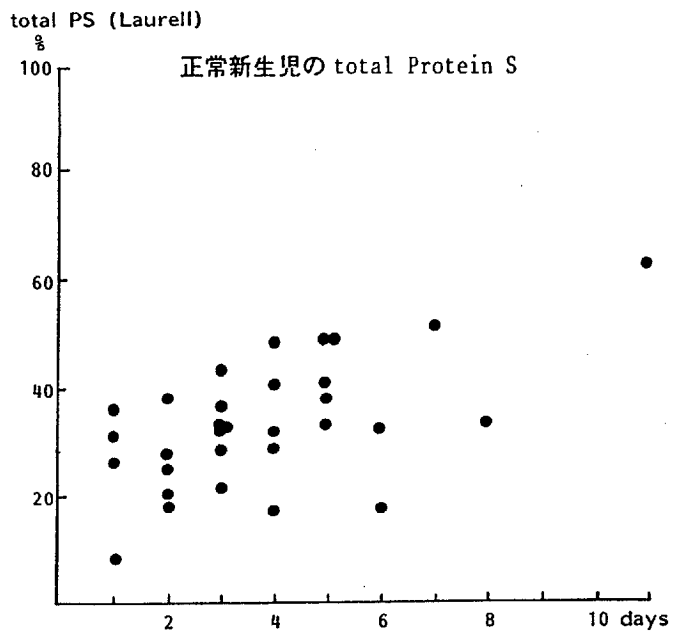


図 4

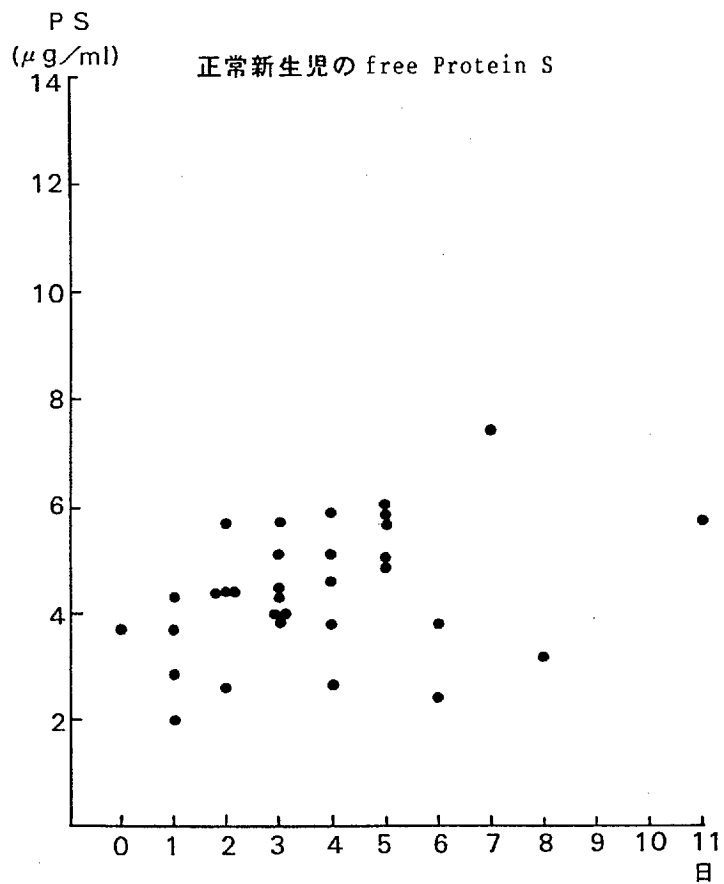
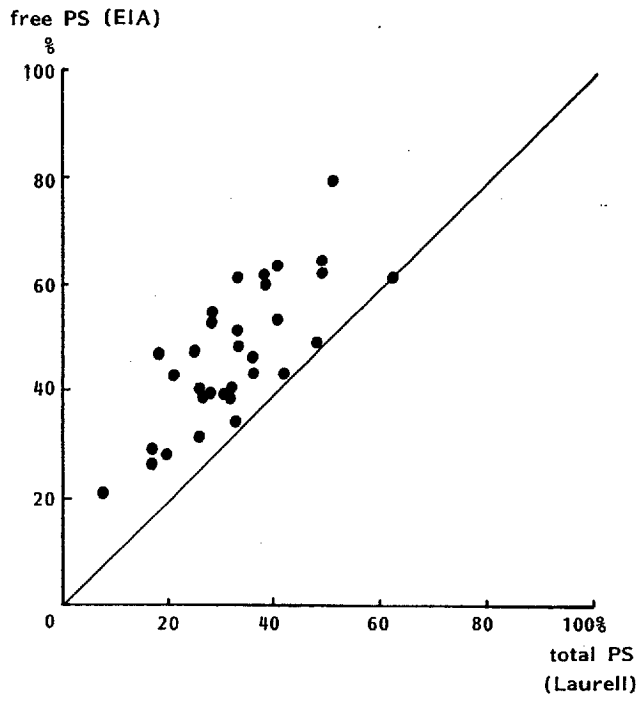


図 5

free Protein S vs total Protein S



⊠ 6

V K 欠乏症新生児における PC と PS

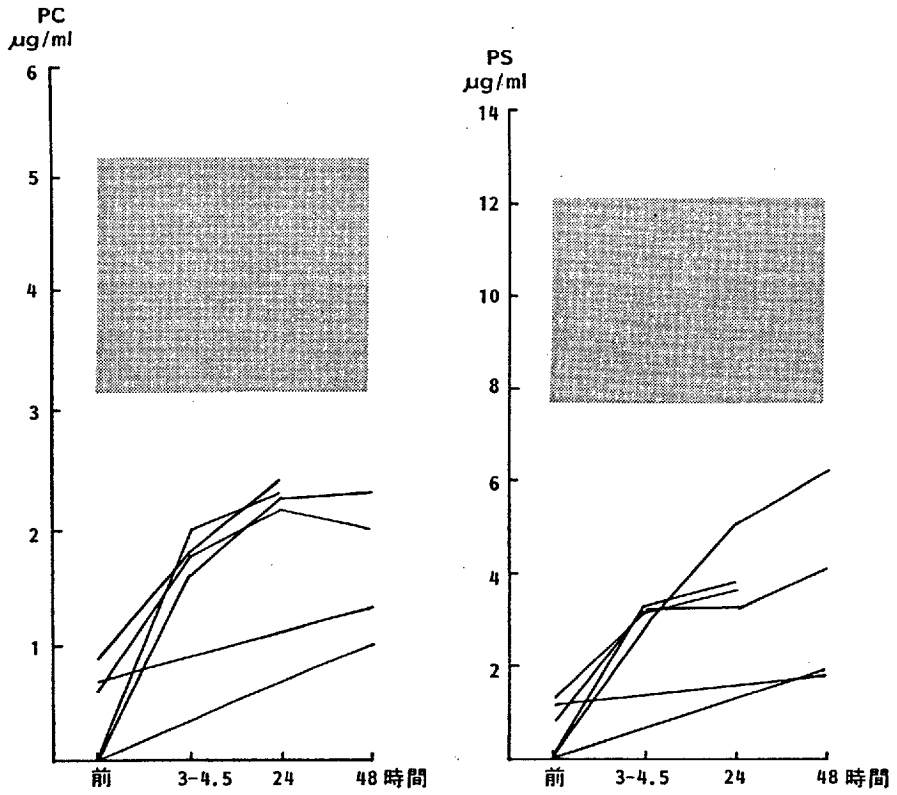
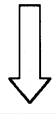
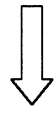


図 7



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



要約

新生児期のプロテイン(PC)とプロテイン S(PS)の動態を、主としてビタミン K(VK)投与に対する反応態度の面から検討した。まず、出生後 12 時間以内に VK2 2 mg を経口投与されていた正期産正常新生児(n=32)の PC(全 PC 抗原量 - carboxylated PC 抗原量, PC 活性)と PS(全 PS 抗原量, free PS 抗原量)を測定したところ、第 0 生日から第 11 生日までの間に日齢による変動は認められず、平均 $\pm 1SD$ 値は、全 PC 抗原量 $75.6 \pm 13.2\%$ 、-carboxylated PC 抗原量 $15.0 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ 、PC 活性 $42.4 \pm 10.6\%$ 、全 PS 抗原量 $32.7 \pm 11.5\%$ 、freePS 抗原量 $4.38 \pm 1.23 \mu\text{g/ml}$ で、全 PC 抗原量を除きいずれも正常成人に比べて有意に低値であった。また、VK 欠乏症の新生児の PC, PS は共に著しく低値で、VK 投与によりすみやかに増加したものの、ヘパラスチンテストやトロンボテストが正常化した時点でも全例正常成人値の平均 $-1SD$ 以下に留った。