

乳児期における第Ⅱ，Ⅸ因子および プロテインCの推移

奈良県立医科大学小児科学教室

高瀬俊夫

国立大阪病院臨床検査部

高宮脩

緒言

新生児期は第Ⅱ，Ⅶ，ⅨおよびⅩ因子等のビタミンK依存性凝固因子の活性が生理的に低下し，新生児出血症の一因となっている。一方，これらの新生児出血症とは別に，生後1ヵ月前後の一見正常な幼若乳児において，突然遅発型ビタミンK欠乏症に基づく重篤出血傾向が出現することが数多く報告されるようになった。¹⁾²⁾ この遅発型ビタミンK欠乏症は基礎疾患のない生後1～2ヵ月の母乳栄養児に好発するので乳児特異性ビタミンK欠乏症と呼称されている。本疾患の不顕性状態（潜在患者）は正常乳児にも当然存在することが予期され，今回，著者らはこれら出血症の発現予防に寄与する目的で生後1ヵ月～12ヵ月までの母乳栄養児と人工又は混合栄養児を対象にビタミンK依存因子のうち第Ⅱ因子（257例），第Ⅸ因子（257例）およびプロテイン（126例）を測定し，検討した。

検索対象および方法

乳児検診の目的で来院した正常乳児1ヵ月，3ヵ月，6ヵ月，9ヵ月，12ヵ月の257例より静脈血を得た。うち母乳栄養児は1ヵ月40例，3ヵ月26例，合計66例，混合又は人工栄養児は1ヵ月52例，3ヵ月31例，6ヵ月41例，9ヵ月24例，12ヵ月43例，合計191例であった。

1. 第Ⅱ因子凝固活性（Ⅱ：C）およびⅨ因子凝固活性（Ⅸ：C）：それぞれDate社製欠乏血漿を用いた一段法にて測定した。
2. 第Ⅱ因子抗原量（Ⅱ：AG）および第Ⅸ因子凝固量（Ⅸ：AG）：自家性抗ヒト第Ⅱ又は第Ⅸ因子家兔血清を用い，Laurell法によるロケット免疫電気泳動法で測定した。

3. プロテインC抗原量（PC：AG）：自家性抗ヒトPC家兔血清に β -D-galactosidaseを結合させ，サンドイッチ法による酵素抗体法（ELISA）によった。

4. 第Ⅱ因子二次交叉免疫電気泳動法（Ⅱ-CIE）：一次元泳動は1mM Ca^{++} 存在下に行い，二次元泳動はLaurell法に準拠した。

成績

1. Ⅱ：C：1ヵ月母乳栄養児35～79%（ $56.6 \pm 7.8\%$ ），人工又は混合栄養児38～71%（ $54.0 \pm 9.7\%$ ）1ヵ月児全体では35～79%（ $54.7 \pm 11.0\%$ ），3ヵ月母乳栄養児51～89%（ $75.8 \pm 10.4\%$ ），人工又は混合栄養児55～92%（ $71.2 \pm 9.2\%$ ），3ヵ月児全体では51～92%（ $73.4 \pm 10.0\%$ ）。6ヵ月児，9ヵ月児，12ヵ月児ではそれぞれ60～108%（ $80.3 \pm 11.6\%$ ），72～103%（ $84.5 \pm 8.2\%$ ），72～105%（ $87.3 \pm 9.9\%$ ）と月令とともに正常値に近づく傾向がみられた。
2. Ⅱ：AG：1ヵ月母乳栄養児35～80%（ $54.7 \pm 8.3\%$ ），人工又は混合栄養児は38～72%（ $50.1 \pm 11.7\%$ ），1ヵ月児全体では35～80%（ $52.9 \pm 8.3\%$ ），3ヵ月母乳栄養児は49～90%（ $75.7 \pm 10.6\%$ ），人工又は混合栄養児は51～96%（ $68.7 \pm 9.8\%$ ），3ヵ月児全体では49～96%（ $72.7 \pm 10.9\%$ ），6ヵ月児，9ヵ月児，12ヵ月児ではそれぞれ63～101%（ $77.8 \pm 9.7\%$ ），73～98%（ $82.5 \pm 5.6\%$ ），70～103%（ $84.4 \pm 9.2\%$ ）と月令とともに正常値に近づく傾向がみられた。

3. IX:C: 1ヵ月母乳栄養児22~62% (38.8±8.0%), 人工又は混合栄養児27~55% (42.0±6.4%), 1ヵ月児全体では22~62% (40.6±7.3%)。3ヵ月母乳栄養児44~65% (55.6±6.4%), 人工又は混合栄養児49~80% (63.1±9.5%) 3ヵ月児全体では44~80% (59.7±9.0%), 6ヵ月, 9ヵ月, 12ヵ月児はそれぞれ47~98% (70.3±13.1%), 60~110% (79.0±10.8%), 70~100% (83.7±8.6%)と月令とともに正常値に近づく傾向がみられた。

4. IX:AG: 1ヵ月母乳栄養児23~63% (39.2±8.2%), 人工又は混合栄養児27~56% (42.3±6.9%), 1ヵ月児全体では23~63% (41.0±7.7%), 3ヵ月母乳栄養児43~68% (54.5±6.7%), 人工又は混合栄養児48~80% (61.7±9.7%), 3ヵ月児全体では43~80% (58.4±9.2%), 6ヵ月児, 9ヵ月児, 12ヵ月児はそれぞれ47~100% (69.9±13.4%), 63~108% (78.1±10.5%), 70~100% (85.6±8.1%)と月令とともに正常値に近づく傾向がみられた。

5. PC:AG: 1ヵ月児全体では24~74% (40.6±11.2%), 3ヵ月児全体では34~85% (57.4±15.2%), 6ヵ月児44~100% (68.6±17.3%), 9ヵ月児53~100% (70.8±13.3%), 12ヵ月児60~130% (77.3±30.7%)と月令とともに正常値に近づく傾向にあった。(表1)

6. II-CIE: 潜在的に存在するPIVKA-IIを検索する目的で全例にCa²⁺存在下でII-CIEを行った。PIVKA-IIの存在を示す二峰性arcを呈するものは5例(1.9%)のみで、この5例とも1ヵ月母乳栄養児であった。これは1ヵ月母乳栄養児40例中12.5%にあたる。1ヵ月人工又は混合栄養児, 3ヵ月母乳栄養児および人工又は混合栄養児, 6ヵ月児, 9ヵ月児, 12ヵ月児ではすべて一峰性のみであった。又、この5例中3例に母乳黄疸をみとめ、さらにヘパラスチンテスト値が60%以下という特徴を呈していた。II:C/II:AG(比)は各月令それぞれ0.99, 0.91, 0.95, 0.96, 0.96で

descrepancy はなかった。

7. IX-CIE: 全例一峰で、二峰性を呈するものはなかった。IX:C/IX:AG(比)は各月令それぞれ0.99, 1.02, 0.98, 0.97, 1.00でdescrepancy はなかった。

考 案

乳児期1ヵ月より12ヵ月までの第II, IX因子およびプロテインCの推移について検討した。1ヵ月児と3ヵ月児において、II:C, II:AG, IX:CおよびIX:AGは母乳栄養児と人工又は混合栄養児との間にそれぞれ差はなかった。II:CおよびII:AGは1ヵ月児54.7±11.0%と52.9±8.3%と低値であったが漸次増加し、9ヵ月頃に成人域に達した。IX:CおよびIX:AGは1ヵ月児では40.6±7.3%と41.0±7.7%であったが12ヵ月頃に成人域に達した。PC:AGは1ヵ月児40.6±11.2%, 12ヵ月児でも77.3±30.7%と11:AGおよびIX:AGよりも低値であった。

これら正常乳児においても出血症状の発現レベルに至らない程度のPIVKA-IIの有無を検索する目的で257例についてII-CIEを行った。5例にプロトロンビンの正常なarcの他に、陽極側にfast moving arcが僅かに出現していた。この5例はヘパラスチンテストでやや低値を示すが、II-C48~79%, II:AG52~80%と1ヵ月児の平均値と比し著しい差異は認めなかった。又、II:C/II:AGは0.91~0.99で正常域であった。これら5例の陽極側に出現するarcは極めて微小であるが、ワーファリン投与患者血漿および既知重症ビタミンK欠乏症患者血漿に出現するPIVKA-IIのarcの位置と同位置でありPIVKA-IIと同定した。しかし、この5例の乳児は出血症状もなくPIVKA-IIも極めて微量であることより、乳児遅発型ビタミンK欠乏症にいたらない潜在性の状態と考えられる。(Fig.1)

IX-CIEを257例に行ったが、全例正常パターンであり、PIVKA-IIを呈した5例でもPIVKA-IXを示唆する像はなかった。これは、II-CIEではIX-CIEよりも第2峰が著明にあらわれるとする教室の阪井の報告と一

致する。³⁾

プロテインC (PC) について、PC活性の測定方法が今た確立されておらず、PC:AGのみ検索した。PC:AGは他のビタミンK依存因子同様に低下し、月齢とともに増加した。このPC:AGの低下が乳児出血症に如何に関与しているかは、今後検討してゆきたい。

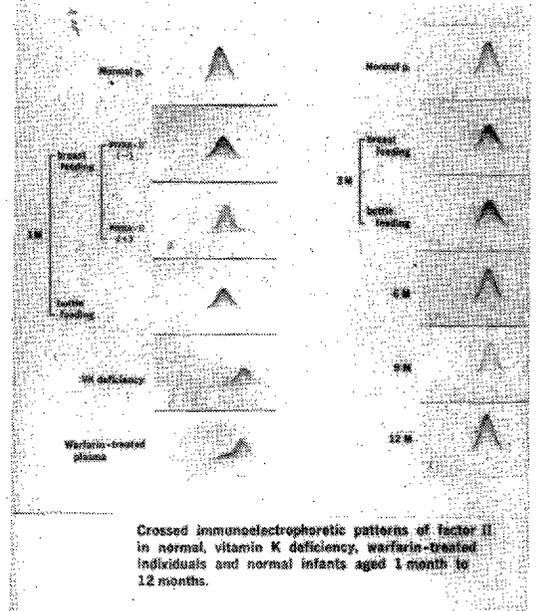
結 語

- (1) 1ヵ月より12ヵ月の正常乳児について第II、IX因子およびPCの推移を検索したところ、低下しているものが多いが、月令と共に増加し、少くとも1才までには成人域に達した。
- (2) II-CIEで257例中5例に微量のPIVKA-IIが存在した。

文 献

- 1) Goldman, H. I. and Deposito, F.: Hypoprothrombinemic bleeding in young infants. Am. J. Dis. Child. 111: 430-432, 1966.
- 2) Jaj - Eldin, S., Al - Nouri, L. and Fakri, O.: Haemorrhagic diathesis in children associated with vitamin K deficiency. J. Clin. Path. 20: 252-256. 1967.
- 3) 阪井利幸: 新生児期の第IX因子に関する研究. II. 新生児期における第IX因子凝固活性および第IX因子抗原について, 奈医誌, 32: 99-107, 1982.

Fig 1



Crossed immunoelectrophoretic patterns of factor II in normal, vitamin K deficiency, warfarin-treated individuals and normal infants aged 1 month to 12 months.

表1 Normal range of II:C, II:AGN, IX:C, IX:AGN and PC:AGN in normal infants aged 1 month to 12 months ($\bar{X} \pm S D$ %)

Month	N	II:C	II:AGN	IX:C	IX:AGN	N	PC:AGN
1	92	54.7±11.0	52.9± 8.3	40.6± 7.3	41.0± 7.7	57	40.6±11.2
3	57	73.4±10.0	72.7±10.9	59.7± 9.0	58.4± 9.2	26	57.4±15.2
6	41	80.3±11.6	77.8± 9.7	70.2±13.1	69.9±13.4	27	68.6±17.3
9	24	84.5±8.2	82.5± 5.6	79.0±10.8	78.1±10.5	8	70.8±13.3
12	43	87.3±9.9	84.4± 9.2	83.7± 8.6	85.6± 8.1	8	77.3±30.7



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



緒言

新生児期は第Ⅰ、Ⅱ、ⅢおよびⅣ因子等のビタミンK依存性凝固因子の活性が生理的に低下し、新生児出血症の一因となっている。一方、これらの新生児出血症とは別に、生後1ヵ月前後の一見正常な幼若乳児において、突然遅発型ビタミンK欠乏症に基づく重篤出血傾向が出現することが数多く報告されるようになった。この遅発型ビタミンK欠乏症は基礎疾患のない生後1~2ヵ月の母乳栄養児に好発するので乳児特発性ビタミンK欠乏症と呼称されている。本疾患の不顕性状態(潜在患者)は正常乳児にも当然存在することが予期され、今回、著者らはこれら出血症の発現予防に寄与する目的で生後1ヵ月~12ヵ月までの母乳栄養児と人工又は混合栄養児を対象にビタミンK依存因子のうち第Ⅰ因子(257例)、第Ⅱ因子(257例)およびプロテイン(126例)を測定し、検討した。