

健康乳児における PIVKA-II, -K, -X, -プロテインCの推移

奈良医大新生児病室 三上貞昭

目 的

乳児期におけるビタミンK依存凝固因子(プロトロンビン, 第VII, K, X因子およびプロテインC)の推移に関して凝固活性, 抗原量から観察してきた。この結果1ヶ月児では因子により若干の差異は認められるも健康成人の40~65%の間にあり, 以後経月的に漸増し, 6~8ヶ月にて成人正常域に達することが明らかとなった。今回はこれら健康乳児血漿を用いて乳児ビタミンK欠乏性出血症の好発期である1ヶ月児を中心に, ビタミンK投与, 非投与群, 母乳栄養, 人工+混合栄養群のPIVKA-II, -K, -X, -プロテインCの検索を行うことを目的とした。

対 象

出血症状を呈しない正期産, 正常児1ヶ月, 3ヶ月, 6ヶ月, 9ヶ月, 12ヶ月児よりクエン酸血漿を得た。1ヶ月児はビタミンK投与群(過去1度でも投与された群)と非投与群に分け, 更に1, 3ヶ月児は母乳栄養群と人工+混合栄養群に分類した。

検 索 方 法

①凝固活性/抗原比の観察: 生物学的凝固活性と抗原量(プロトロンビンおよびプロテインCはELISA, 第K, X因子はLaurell, 第VII因子はRIA)の比を求めた。②PIVKA-II, -K, -X, -プロテインCの観察: 全て乳酸カルシウム存在下の2次元交叉免疫電気泳動(CIEP)にて沈降像の観察を行った。即ち血漿の一次元泳動を乳酸カルシウム存在下に行い, 二次元泳動を抗プロトロンビン, 抗K, 抗X, 抗プロテインC家兎血清の存在下に行った。各々成人のワーファリン投与血漿にて正常因子のアーキの他に陽極側に易動するPIKVAが観察される条件を前もって設定した。

成 績 (表)

①乳児期のPIVKA-II: 1ヶ月児をビタミンK₂投与群(日齢0~7日の間にK₂シロップ1ml×1投与例が多い)と非投与群に分け, 更に母乳栄養群, 混合+人工栄養群に分類し各々活性, 抗原量を測定すれば, 全ての群において活性, 抗原量ともに平均50~55%にあり, 経月的に増加した。生後6ヶ月児にて成人正常域(80%)に達した。検索した限りにおいて全期間を通じて活性/抗原比は1.0前後を示し, 0.8以下を示す例は認められなかった。PIVKA-IIの検索を目的としたCIEPではK非投与の母乳栄養群にのみごく軽度のPIVKA-IIを示す例(Type I)が5/40(13%)に認められるのみで, Type II以上の高度出現例は認められなかった。②乳児期のPIVKA-K: 1ヶ月児の第K因子活性, 抗原量の平均はプロトロンビンより低く33~42%の間であったが, 経月的増加傾向はプロトロンビンと同様であった。活性/抗原比も全期間1.0前後を示し, 0.8以下を示す例は認められなかった。CIEPによるPIVKA-Kの観察では検索しえた限りにおいて全例Type 0の正常像を呈し, 上記のPIVKA-IIが軽度出現した同一サンプルにおいてもPIVKA-Kは観察されなかった。③乳児期のPIVKA-X: 1ヶ月児の第X因子活性, 抗原はプロトロンビン, 第K因子よりやや高値を示し, 65~70%間にありその経月的増加も早かった。活性/抗原0.8以下を示す例は認められず, CIEPにおいても全例Type 0でPIVKA-Xは同定されなかった。④PIVKA-プロテインC: ビタミンK依存因子の一つで第V, VIII因子のnatural inhibitorであるプロテインCは抗原の推移のみの検索であるが, 1ヶ月児の平均値は第K因子に似て平均40%と低く, 以後の経過も同様であった。PIKVA-プロテインCの検索を目的としたCIEP像では1ヶ月児~12ヶ月児まで全例正常のType 0を示し, PIVKAの出現例は観察

されなかった。

考案およびまとめ

ビタミンK依存凝固因子(プロトロンビン, 第Ⅶ, K, X因子およびプロテインC)の乳児期における経月的推移は因子により若干の高低は認められるも, 全体的な増加傾向に差異はない。ビタミンK非投与の1ヶ月母乳栄養児群は乳児特発性ビタミンK欠乏性出血症の好発対象群であるが, 5/40(13%)に軽度(Type I)のPIVKA-IIの出現を認めるのみで, 出血症状のない正期産, 正常児を対象とした場合Type II以下の中等度~高度のPIVKA-IIを有する例は観察出来なかった。検索例が少ないかも知れないが, 日齢1~3

日の新生児メレナ好発期のビタミンK非投与群ではType 0 73%, Type Iは1ヶ月母乳栄養群同様13%を示し, Type IIも8%の高率に認められ, Type IIIでは減少し(4%), 発症を含めたType IV以下は2%と逆ピラミッドを示すのと対照的である。

PIVKA-K, -X, -プロテインCは今回の検索では観察されなかった。PIVKA-IIが微量含まれるサンプルを用いてPIVKA-K, -X, -プロテインCを検索しても同定されなかった理由としては, これらのPIVKAsが存在しないと考えるより, 抗血清の感度の問題があり微量では沈降線を描かないものとする方が妥当であろう。

表 1

MONTHS OF AGE	1 M			3 M			6 M	9 M	12 M	
	B	M+A	B	M+A	B	M+A	B	M+A	B	M+A
VITAMIN K FEEDING										
IIC (mean)	54.8+11.4	55.1+9.9	55.6+7.8	54.2+9.7	75.8+10.4	71.2+9.1	80.3+11.6	85.5+8.2	87.3+9.9	
IIAG (mean)	55.0+9.2	54.7+10.0	54.7+8.7	50.1+11.7	75.7+12.2	68.7+10.3	77.8+9.7	82.5+5.6	84.4+9.2	
IIC/IIAG (Mean)	0.99	1.00	0.97	0.99	1.01	1.02	1.03	1.02	1.04	
< 0.8	0/50	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
Type 0	50/50	40/40	35/40	52/52	26/26	30/31	41/41	24/24	43/43	
I	0/50	0/40	5/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
II	0/50	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
III	0/50	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
IV	0/50	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
V	0/50	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
IXC	37.1+8.3	42.7+8.4	33.8+8.0	42.0+6.4	55.6+6.4	63.1+9.5	70.1+13.7	79.0+10.8	83.7+8.6	
IXAG	38.0+9.1	41.0+6.4	39.2+8.2	42.3+6.9	54.5+6.7	61.7+9.8	69.9+13.4	78.1+10.5	85.6+8.1	
IXC/IXAG	0.98	1.02	0.97	0.99	1.00	1.02	1.00	1.01	0.99	
< 0.8	0/40	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
Type 0	40/40	40/40	40/40	52/52	26/26	31/31	41/41	24/24	43/43	
I	0/40	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
II	0/40	0/40	0/40	0/52	0/26	0/31	0/41	0/24	0/43	
XC	68.4+11.0	66.0+15.8	67.2+12.6	69.5+15.1	85.7+11.1	84.9+10.5	95.1+14.4	95.7+12.9	101.3+17.5	
XAG	65.6+13.3	64.8+10.5	66.7+12.2	67.1+11.9	83.2+12.0	81.0+14.7	89.8+14.6	95.2+17.3	100.9+14.4	
XC/XAG	1.02	1.02	1.00	1.01	1.01	1.02	1.03	1.00	1.01	
< 0.8	0/40	0/40	0/40	0/40	0/20	0/25	0/50	0/50	0/50	
Type 0	40/40	40/40	40/40	40/40	20/20	25/25	50/50	50/50	50/50	
I	0/40	0/40	0/40	0/40	0/20	0/25	0/50	0/50	0/50	
II	0/40	0/40	0/40	0/40	0/20	0/25	0/50	0/50	0/50	
VIIC	64.3+13.0	65.6+12.0	67.0+11.8	65.3+13.3	79.3+14.8	77.7+11.4	81.8+14.2	88.8+14.1	85.6+12.0	
VIICG	63.8+9.7	65.3+12.8	64.1+14.6	62.4+12.9	74.5+13.1	73.0+10.9	83.8+17.1	90.5+10.7	91.9+15.5	
VIIC/VIICG	1.00	1.00	1.02	1.01	1.02	1.02	0.99	0.99	0.98	
< 0.8	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	
Protein C AG	41.2+10.1	40.8+11.6	40.1+12.6	39.3+11.3	55.1+11.2	56.2+15.9	68.6+17.3	69.7+13.1	78.5+16.1	
Type 0	30/30	30/30	30/30	30/30	25/25	30/30	30/30	30/30	30/30	
I	0/30	0/30	0/30	0/30	0/25	0/30	0/30	0/30	0/30	
II	0/30	0/30	0/30	0/30	0/25	0/30	0/30	0/30	0/30	

↓ 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

目的

乳児期におけるビタミンK依存凝固因子(プロトロンビン,第Ⅱ,Ⅶ因子およびプロテインC)の推移に関して凝固活性,抗原量から観察してきた。この結果1ヶ月児では因子により若干の差異は認められるも健康成人の40~65%の間にあり,以後経月的に漸増し,6~8ヶ月にて成人正常域に達することが明らかとなった。今回はこれら健康乳児血漿を用いて乳児ビタミンK欠乏性出血症の好発期である1ヶ月児を中心に,ビタミンK投与,非投与群,母乳栄養,人工+混合栄養群のPIVKA-II,PIVKA-III,-PIVKA-IV,-プロテインCの検索を行うことを目的とした。