

## 論文内容の要旨

氏名	中川 隆志
Anticoagulant effects of protein C, protein S, and antithrombin levels on the protein C pathway in young children  (和訳)  新生児、乳幼児における PC 経路でのプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの抗凝固作用	

### 論文内容の要旨

プロテイン C (PC) 経路には、トロンビン/トロンボモジュリン 複合体によって活性化される PC に加えて、生理的抗凝固因子[プロテイン S (PS)、凝固第 V 因子]が関与し、アンチトロンビン(AT)経路とともに、成人における主要な抗凝固機能を果たす。新生児期から幼児期にかけて血栓症が発生する頻度は、成人期より低いものの、近年増加傾向にある。しかし、新生児期から幼児期にかけての PC および PS のダイナミックな変化による PC 経路機能全体の変動については、あまり理解されていない。本研究の目的は、プロタク(PC 活性化作用を有する蛇毒)を被検血漿に投与し、投与前後の血漿トロンビン生成(TG)の変化を測定することにより、新生児期から幼児期における PC 経路機能が果たす役割を評価することである。

凝固/抗凝固関連一般検査(プロトロンビン時間国際正規化比[PT-INR]、PC、PS、アンチトロンビン[AT])とプロタク誘発性凝固阻害率(PiCi%)との相関を評価した。プロタク添加前の新生児 (n=35)、乳児 (n=42)、幼児 (n=35)、成人 (n=20) の TG は、順に 525±74、720±96、785±53、802±64mOD/min、プロタク添加後の TG は 300.5±51.4、210.5±62.2、133.3±33.8、105.0±29.6mOD/min、PiCi% は 42.1±9.9、69.8±11.0、82.9±4.4、86.9±3.4%であった。PiCi% は年齢とともに連続的に変化し、プロタク添加前後 TG の 2 軸図において、新生児期から成人期までの健常血漿の分布は、ワルファリン治療血漿や先天性血栓症とは異なるパターンを示した。PiCi%は乳児期に著明な増加を示したが、新生児期においては PS レベルと、乳児・幼児期においては PC レベルと、それぞれ有意な相関を示した。AT も新生児期から幼児期に PiCi%との相関を示したが、交絡因子(PC、PS)の影響と考えられた。

PC 欠乏血漿に PC を添加すると、PiCi% の濃度依存的な改善が観察された。PC 欠乏血漿中の約 25% PC 活性に相当する PC または新鮮凍結血漿の増加により、PiCi% が改善された。そのため、新鮮凍結血漿を新生児に投与すると、PC およびその他の関連因子の相加または相乗効果が期待できた。

以上の結果から、PC 経路機能は幼児期までに成人レベルに近づき、新生児期から乳児期早期にかけてダイナミックに変動した。少量のサンプル血漿を用い自動測定が可能な本法は、小児発達過程における止血機能(developmental hemostasis)の理解に役立つと考えられる。