新生児のヘパリン代謝, とくに antithrombin-Ⅲ 減少時のヘパリンの動態

白幡 聡* 中村外士雄* 朝倉 昭雄* 山田 兼雄**

Metabolism of heparin in the newborn infants, with special
reference to heparin clearance in the cases with decreased
antithrombin-Ⅲ levels

Akira SHIRAHATA*, Toshio NAKAMURA*, Akio ASAKURA*
and Kaneo YAMADA**

Key words: heparin, newborn infants, antithrombin-Ⅲ

The disappearance rate of heparin and the effect of heparin on activated partial thromboplastin time (APTT) were investigated in five newborn infants between one and four days of age. Plasma antithrombin-Ⅲ (AT-Ⅲ) levels of five infants were 12%, 22%, 5%, 116% and 56%, respectively. In comparison with plasma heparin half life ($T_{1/2}$) from four normal adults (mean ± 1 SD : 102 ± 10 min.), significantly shorter $T_{1/2}$ was observed in all newborn infants (mean ± 1 SD : 40 ± 5 min.), excluding one infant (97 min.) with normal AT-Ⅲ level. Prolongation of APTT was observed corresponding with increase of plasma heparin concentration, in the newborn infants with normal and decreased AT-Ⅲ level. In one infant, plasma concentration was reached to 0.8 unit/ml after 30 min. of one shot infusion of heparin by 100 units/kg. However, in the same cases, it was reached to 1.4 units/ml after 30 min. of one shot infusion of heparin by 100 units/kg and AT-Ⅲ concentrates by 30 units/kg.

These results indicate that shortening of plasma heparin $T_{1/2}$ in newborn infant may be related to decreased plasma AT-Ⅲ level.

* 産業医科大学小児科 [〒807 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1], Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine, Kitakyushu, Japan.

** 聖マリアンナ医科大学小児科, Department of Pediatrics, St. Marianna University, School of Medicine, Kawasaki, Japan.

緒 言

ヘパリンは DIC を始めとする血栓性疾患に頻用されている抗凝血薬であるが、その作用は antithrombin-III (以下、AT-III) の凝固阻止作用を加速するところにあるため、DIC やネフローゼに合併した血栓症のごとく、AT-III が減少した血栓症の治療には問題がある¹⁾。われわれは、新生児では生理的に AT-III が低値であり、新生病児では必ずしも DIC との関連なく AT-III がさらに低値を示すこと²⁾に着目し、AT-III 減少時のヘパリンの動態を検討した。

I. 対象ならびに方法

生後 1~4 日の新生児、5 例を対象として、ヘパリン (Heparin Na, Novo 社) 100単位/kg を one shot で静注後30分、60分、90分、120分、180分、240分に採血し、APTT、PT、フィブリノゲン、AT-III、ヘパリン活性を測定した。対象例の在胎週数の平均 $\pm$ 1SD は 34 ± 3 週、出生時体重のそれは 2228 ± 438 g であり、基礎疾患はそれぞれ、respiratory distress syndrome,

Fig. 1 Plasma heparin clearance in the five newborn infants and the four adults as determined by the PROTOPATH Fluorometer. Solid and broken lines indicate the data from newborn infants and adults respectively, and other line (---) indicates it from newborn infant with normal antithrombin-III level.

small for date infant, 未熟児, 仮死, 肺炎であった。また、それらの症例とは別に11例の新生児を対象として、4~30単位/kg/hrのヘパリンを持続点滴静注後、60~120分に採血して同様の測定を行った。

いずれの症例もわれわれの提唱したDICの判定基準からはDICに該当しなかった。測定はAPTT、PT、フィブリノゲンは京都第一科学社製のCoag-Statにより、AT-IIIの抗原量は一元免疫拡散法により、AT-III活性とヘパリン活性は蛍光合成基質を用いたDade社のPROTOPATH Systemにより行った。

II. 成 績

対象例の AT-III 活性 (抗原量) はそれぞれ、12% (5.0 mg/dl), 22% (8.6 mg/dl), 5% (4.0 mg/dl), 116% (23.0 mg/dl), 56% (14.4

Fig. 2 Correlation between plasma heparin concentration and activated partial thromboplastin time (APTT). Solid and broken lines indicate the data from newborn infants and adults respectively. Prolongation of APTT is observed in each case, corresponding with increase of heparin concentration.

Fig. 3 Correlation between infusion speed of heparin and percentage of activated partial thromboplastin time (APTT) during heparin infusion compared with APTT before infusion. Prolongation of APTT by more than 1.5 times was observed in the cases in whom more than 25 units/kg/hour of heparin were continuously infused.

mg/dl)であった。ヘパリンの one shot の静注後、APTT は著しく延長し、全例で投与30分後後は 200 秒以上となったが 90~180 分後には投与前値に復した。同時に測定したヘパリン濃度の経時的変動から求めたその半減期は、35, 36, 42, 48, 97分であり、対照として測定した正常成人値に比し、1 例を除いて著しい短縮を認めた。97分の症例は、AT-III が116% (23.0 mg/dl) の例であった (図 1)。血中ヘパリン濃度と APTT 値の間には個々の症例についてみるとヘパリン濃度の増加に応じた APTT の延長が認められたが、同一のヘパリン濃度でも症例間の APTT 値には大きな差がみられた (図 2)。ヘパリン投与後、AT-III の活性と抗原量には有意の変動は認められなかった。1 症例にヘパリン 100 単位/kg のみを投与して 3 時間観察後、次に AT-III 濃縮製剤 30 単位/kg とヘパリン 100 単位/kg を併用投与したところ、静注 30 分後のヘパリン濃度が、単独投与時は 0.80 単位/ml であったのが、併用投与時は 1.4 単位/

ml と増加をみた。次にヘパリンを 4~30 単位/kg/hr の速度で持続点滴静注し、静注時の APTT 値を測定した。投与前に比して 1.5 倍以上の APTT の延長を示した例は 15 単位/kg/hr 以下の投与量では 8 例中 1 例も認められなかったのに対して、20 単位/kg/hr 以上の投与では 9 例中 8 例 (89%) に認められた (図 3)。

III. 考 按

ヘパリンの抗凝血効果は AT-III の血中濃度に依存しており、AT-III が著減している場合にはヘパリンの効果が十分期待できない、と考えられている。小熊らは *in vivo* および *in vitro* の成績からヘパリンが有効であるための AT-III の critical level は 40% であり、それ以下に減少していた症例では、ヘパリンの有効濃度が保持されていたにもかかわらず APTT は延長しなかったと報告している。一方、上林⁴⁾は *in vitro* の成績から DIC のごとく AT-III のみならず他の凝固因子も減少している場合には、AT-III が低下していてもヘパリンは有効であろうと報告している。われわれが対象とした新生児の中の 3 例は AT-III が 22% (8.6 mg/dl) 以下の著減例であったが、少なくとも APTT で判定した限りでは十分な凝固阻止効果が認められた。one shot の静注後の経時的な観察においてもヘパリンの血中濃度と APTT は parallel に変動した。ただし、同一のヘパリン濃度でも APTT の延長の程度には症例間に差が認められた。以上の成績から、ヘパリンの凝固阻止効果は AT-III の血中濃度により決定的に規定されるわけではなく、AT-III が 5% と著しく低下していても、他の凝固因子が低下していて、血管内で産生される活性化凝固因子量が少なければ十分に効果が期待できると考えられる。

新生児のヘパリン代謝が成人に比して亢進していることは McDonald ら⁵⁾も最近、報告している。McDonald らは成人と新生児の体液バランスに差があることからヘパリンの distribution にその原因を求めているが、AT-III の正常な新生児では成人と半減期が同一であったことと、AT-III の輸注によりヘパリンの体内動態が変化したというわれわれの成績から、新生

児に生理的にみられる AT-III の低値が、ヘパリン代謝の亢進に関与しているとも考えられる。いずれにせよ新生児にヘパリンを投与する場合、その半減期が短いことから間欠的静注法よりは持続点滴静注法が望ましい。

文 献

- 1) Rosenberg, R.D.: Biologic actions of heparin. Semin. Hematol., **14**; 427~440, 1977.
- 2) 山田兼雄, 他: 新生児の血管内凝固症候群.

小児科臨床, **28**; 402~412, 1975.

- 3) 小熊 豊, 他: ヘパリン・ATIII・PF-4 の測定とその臨床的意義について. 血液と脈管, **12**; 106~110, 1981.
- 4) 上林純一, 他: ヘパリンとアンチトロンビン III. 臨床血液, **22**; 1010~1015, 1981.
- 5) McDonald, M. M., et al.: Heparin clearance in the newborn. Pediatr. Res., **15**; 1015~1018, 1981.

●わが国唯一の葉酸補酵素研究の完全な集大成!

葉 酸 — 基礎と臨床 —

葉酸というものを通じての造血機能の研究は、臨床医のみでなく、また、医学部の基礎のみにとどまらず、生化学領域の基礎学者から、栄養学の領域まで拡大される。そして、この時点でのわが国の研究は、このような範囲にわたる広範な領域で行なわれてきており、そこで葉酸研究史をみるときに、わが国での研究の拡がりや深さを感じる。(序より)

【主要内容】

●わが国における葉酸研究の歴史 ●葉酸の基礎 (葉酸の定量法/葉酸補酵素の形態/葉酸の含量/葉酸補酵素の作用機序/葉酸補酵素の酵素的生成と相互転換) ●葉酸の臨床化学 (生体内運命/食品の葉酸測定と摂取量/食品中の葉酸のavailability/放射性同位元素を用いる葉酸測定法/正常血液葉酸値) 葉酸欠乏症 (欠乏症/シロネズミの葉酸欠乏飼料の調製法とその応用「血液学的所見」/無菌動物の葉酸代謝—葉酸代謝に対する腸内細菌の関与面—/核酸代謝からみた葉酸欠乏症) ●葉酸の臨床 (臨床応用とその展望/葉酸代謝異常症/わが国における葉酸欠乏症/葉酸利用障害/再生不良性貧血における葉酸療法に対する一考察/再生不良性貧血に対する葉酸の効果)