おこした慢性腎不全患者の1例

横須賀共済病院内科

木嶋 祥磨◇ 小沢 潔 桜井俊一朗
仲山 勲 東海林隆男 笹岡 拓雄A CHRONIC UREMIC PATIENT WITH COAGULOPATHY INDUCED
BY VITAMIN K DEFICIENCYYoshimaro KIJIMA, MD, Kiyoshi OZAWA, MD, Shun-ichiro SAKURAI, MD
Isao NAKAYAMA, MD, Takao SHOJI, MD, and Takuo SASAOKA, MD
Department of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka

概要 腎障害が進行すると血液凝固の異常が生じ、四肢に出血斑をみることがある。しかし、通常、致命的な出血素因になることはない。一方、尿毒症になると消化器症状のため食事摂取量が著しく減少するが、それだけでビタミンK欠乏性出血を併発する例はあまり知られていない。われわれは、慢性腎不全患者の加療中にビタミンK欠乏に伴う凝固異常を経験した。患者は71才で、10年来高血圧とたんぱく尿のため近医にて治療を受けていた。最近腎機能が悪化してきており、頑固な悪心・嘔吐、食欲不振がつづいていた。入院時、顔面浮腫、アンモニア臭、口唇の亀裂からの出血がみられ、検査の結果尿毒症と診断した。腹膜透析により著しく改善したが、内シャント手術後抗生物質を投与し6日後に黒色便、その翌日は術部からの再出血をみた。プロトロンビン時間・部分トロポプラスチン時間は延長しており、検査上DICや高度の肝障害は否定され、phytonadione投与にて改善したことから、ビタミンK欠乏性出血症と診断した。高令で腎障害のある患者では食事不足に陥りやすく、また抗生物質の投与も加わると比較的容易にビタミンK欠乏状態に陥ってしまうと考えられる。このような例の報告はいまだ少なく、腎不全患者を診るうえで充分留意されるべき合併症の一つであるといえる。

緒 言

腎機能障害が高度に進行すると、血液学的には貧血ばかりではなく、血小板機能や凝固能の異常が生じて凝固・線溶系の機能異常がおこることはすでによく知られている¹⁾。そのため末期腎不全患者ではしばしば皮膚の出血斑や鼻出血などの出血傾向がみられ、高血圧・動脈硬化症・消化性潰瘍があれば重要臓器での致命的な出血につながる危険性もある。しかし、多くの患者においては出血時間・全血凝固時間はほぼ正常であり、シャント手術や透析療法に際して支障となることはない。

最近われわれは、消化器症状のつづいていた尿毒症患者の加療中に突然の出血症状とともにプロトロンビン時間・部分トロポプラスチン時間の著明な延長がみられ、phytonadioneの投与後顕著な改善をみた例を経験したのでその経過を報告し、あわせて病因について若干の考察を加えた。

症 例

患者： 71才，主婦。

主訴： 頑固な悪心・嘔吐，食欲不振，高度の腎機能低下。

家族歴： 4人の子供は軽度の高血圧。

既往歴： 30年前に高血圧の指摘をうけた。10年前に腎疾患，心疾患といわれ，近医にて加療をつづけていたが，一昨年より血清尿素窒素(BUN)

〔昭和57年3月8日受稿〕

が上昇してきていた。

現病歴： 昭和56年7月初旬、全身倦怠感が出現した。中旬には頑固な悪心・嘔吐が出現して食欲は著しく減少し、労作時呼吸困難も出てきた。近医を受診したところBUNが60mg/dlに上昇しているといわれ、7月20日当内科に転院してきた。初診時浮腫はなかつたが、嘔吐反射がうまく喉結膜は貧血状で、BUN 108mg/dl、クレアチニン 11.9mg/dlで、血清カリウムは5.9mEq/lと高値であつた。食事摂取が不能となつたため7月25日に緊急入院した。

入院時現症： 悪心はやや落ちついたが、全身倦怠感・両上肢のしびれ感はつづいていた。体格・栄養とも中等で、意識は清明。体幹・四肢に浮腫はなかつたが、顔面は浮腫状であつた。口唇は乾燥して亀裂があり、出血塊が付着していた。両上肢には多数の斑状出血斑が認められた。臥位で頸静脈が怒張しており、血圧は190/80mmHg、脈拍は71/分で不整なし。聴診では駆出性心雑音が聴取され、呼吸音では両下肺野に小水泡性ラ音が聴取された。腹部平坦で腹壁静脈の怒張はなく、触診では肝・腎・脾はいずれも触知せず、腹水も陰性であつた。神経学的には異常はみられなかつた。

入院時検査成績(表1)： 末梢血では高度の正球性正色素性貧血があり、白血球は好中球増加を

伴つて16800/mm³と増加していた。血液生化学では、血清総たんぱくは正常下限で α_2 -グロブリンの増加がみられた。GOT, GPTは正常で、コリンエステラーゼは低値であつた。血清電解質ではカリウムは軽度低く、カルシウムは著明な低値かつ無機リンは著明な高値であり、BUNは113mg/dl、クレアチニンは12.9mg/dlとさらに上昇していた。血液凝固系検査では出血時間・全血凝固時間ともに正常で、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)・カオリン添加部分トロンボプラスチン時間(KPTT)はいずれも正常域内にあつたものの、プロトロンビン時間(PT)は16.2秒と延長していた(正常11~13秒)。また血中フィブリノーゲンは660mg/dlと高値であつた。動脈血ガスはpH 7.227, Po₂ 90.1mmHg, Pco₂ 22.8mmHg, base excess -16.7mEq/l, [HCO₃]⁻ 9.1mM/lであり、高度の代謝性アシドーシスを呈していた。anion gapは26.1mEq/lと高値であつたが、血糖は正常上限、尿ケトン体は陰性であつたことより、尿毒症性アシドーシスと考えた。胸部X線像では両下肺野のうつ血像と両側胸腔内の胸水貯留がみられ、心胸比は70%で心陰影は著しく拡大していた。また肘静脈圧は110mmH₂Oと上昇しており、うつ血性心不全と診断した。

入院後の経過(図1)： 入院後ただちにジギタ

表1. 入院時一般検査結果

(1)末梢血液像		β -グロブリン	8.2%	尿素窒素	113mg/dl
赤血球数	202×10 ⁴ /mm ³	γ -グロブリン	13.6%	クレアチニン	12.9mg/dl
Hb	6.2g/dl	LDH	390IU/l	空腹時血糖	122mg/dl
Hct	17.7%	γ -GTP	10IU/l	(3)尿検査	
MCV	87.9 μ m ³	GOT	18IU/l	たんぱく	(卅)
MCH	30.7 μ g	GPT	1IU/l	糖	(-)
白血球数	16800/mm ³	Alk-P-ase	243IU/l	ウロビリノーゲン	(±)
骨髄球	2%	総ビリルビン	0.4mg/dl	ケトン体	(-)
好中球・桿状球	13%	TTT	0.4単位	沈渣：赤血球	8~9/HPF
分葉球	70%	ZTT	2.9単位	白血球	3/HPF
好酸球	0	コリン・エステラーゼ	4301IU/l	上皮細胞	30/HPF
好塩基球	0	アミラーゼ	456IU/l	(4)検便	
単球	6%	総コレステロール	159mg/dl	潜血	(±)
リンパ球	9%	中性脂肪	100mg/dl	寄生虫卵	(-)
血小板数	23.3×10 ⁴ /mm ³	リン脂質	170mg/dl	(5)血液凝固系検査	
網赤血球数	67%	Na	136mEq/l	出血時間	2分30秒
(2)血液生化学		K	3.1mEq/l	全血凝固時間	10分30秒
血清たんぱく	6.6g/dl	Cl	101mEq/l	PT	16.2秒
A/G	1.21	Mg	1.1mEq/l	APTT	25.8秒
アルブミン	54.9%	Ca	1.9mEq/l	KPTT	80.0秒
α_1 -グロブリン	5.9%	無機リン	12.0mg/dl	フィブリノーゲン	660mg/dl
α_2 -グロブリン	17.2%	尿酸	10mg/dl

図1. 入院経過

リス療法と腹膜透析 (PD) を開始したところ、3日目には食事が摂れるようになり、第5病日に左前腕内シャントをつくつた。術後感染予防のため4日間CMZ 2g (50mg/kg) の静注を行なつた。手術の3日後、縫合部から少量の出血をみたが、圧迫にて止血できた。翌日口唇の出血がやや増し、黒色便も始まつた。さらに3日後 (第13病日) の朝、縫合部からふたたびにじみ出るような出血が始まり、圧迫止血を試みたが止血できなかつた。出血部位検索のため術部を開き細静脈からの出血は縫合できたが、毛細血管からの出血は凝固することなくつづき、スポンゼル、酸化セルロースを用いてもなお止らず、止血剤 (トロスチン、レプチラーゼS、アドレノクローム) の投与も無効であつた。ただ創部にトロンビンを滴下すると、わずかながら凝血するのが認められた。第14病日の検査では血沈は著しく亢進しており、血小板数は正常で、ADP・ウシフィブリノーゲン・リストセチン・コラーゲンの添加による血小板凝集能は正常であつた。血中フィブリノーゲンは高値で、PT・APTT・KPTTは著明に延長していた (表

2)。これらの所見から播種性血管内症候群(DIC)は否定され、凝固因子活性の異常による血液凝固障害と推定した。その原因としてunder dialysisが考えられたので、1回のPD量をふやし連日実施した。4日後の再検査でもPT・APTT・KPTTはいぜん延長しており、さらにトロンボテスト、ヘパラスチン時間の著明な延長と凝固系II, VII, X因子活性の著しい低下、IX因子活性の軽度低下がみられた (表2)。一方、この間GOT・GPTは正常で、ICG停滞率は5.1%、血中アンモニアは測定感度以下、肝シンチグラムは正常像であり、肝機能異常は否定された。またphytonadione投与後、凝固学的異常はすみやかに改善した (表2)。以上の所見から、本例の出血素因はビタミンK欠乏によると診断した。

検査所見において、8月10日の第II因子の活性は3%と著明な低値であつたものの、抗原量は6mg/dl (正常値9~12mg/dl) で正常の約60%もあり、活性値と抗原量にはdiscrepancyがみられた。第II因子抗体を用いウクタローニー法と免疫電気泳動法による免疫学的方法にて検索したところ、前

表2. phytonadione投与前後の検査結果の推移

経 過	入院時	Aug/7	10	13	18	31	Nov /17
phytonadione							
血 沈 (1h)	120	78		89			
血小板数($\times 10^4$)	22.3	29.3	33.3	40.6	24.9		
PT (秒)	16.2	>45	>45	16.2	14.2	14.7	13.0
APTT (秒)	25.8	64.9	90.6	20.9	21.9	24.6	25.2
KPTT (秒)	80.0	>200	>200	47.6	44.6	55.2	40.1
トロンボテスト(%)			< 5		68.5	>100	100
ノルモテスト (%)			<10		107.3	90.0	122.5
FDP ($\mu\text{g/ml}$)			32		16		
HMWFC($\mu\text{g/ml}$)		0.14					
フィブリノーゲン(mg/dl)	600	530	476			445	470
凝固因子活性(%)	II		3		100	82	115
	V		110		120	115	110
	VII		3		170	120	155
	VIII		260		260	180	340
	IX		64		300	165	210
	X		<2		125	68	96
	XI		84		100	110	125
	XII		200		250	200	320
	XIII		100		120	100	140
II-A抗原量(mg/dl)			6.0		11.4	9.6	12.6

図2. 抗第II因子抗体との沈降線。治療前のもの(8月10日)では正常の沈降線のほかspur形成もみられる。

者では治療前(8月10日)の沈降線は移動度の異なる2本がみられ、治療後(8月18日, 31日の分)は健康人とまったく同一であった(図2)。また後者では、治療前の“第II因子”の移動度は治療後のものおよび健康人のものと異なり速く泳動されていた(図3)。これはビタミンK欠乏に伴って物理

図3. 電気泳動による移動をみると、治療前のもの(8月10日)ではほかのものに比べ速く移動している。

図4 尿毒症患者との比較でみた血液凝固学的検査の結果

化学的に性状の異なるプロトロンビン分子が血中に増加したものと推定した。

考 案

腎障害が進行すると代謝産物が蓄積し、血小板機能や凝固因子活性に影響して血液の凝固異常が生ずる。そのため鼻出血や皮膚の出血斑をみることがある。しかし、大量出血につながるような出血傾向に陥ることはない。また尿毒症状態になると消化器症状のために食事摂取量が減少したり、食事制限に伴う栄養素のアンバランスがおこるが、ビタミンK不足による出血素因になることはない。

われわれの症例は高令で、長期間の加療ののち腎機能が低下し尿毒症に陥った例である。入院前の数日間、食事量は減少していた。入院時口唇からの軽微な出血をみたが、それ以外出血症状がなく、検査ではPTが延長していたものの出血時間・全血凝固時間・APTT・KPTTはまったく正常域内にあった。腹膜透析法により症状が改善したところで内シャントをつくり、抗生物質を投与した。

本例にみられた出血素因の原因として第一に挙げられるのは、尿毒症症状としての出血傾向である。PDは順調に行なわれてBUN、クレアチニンは低下し、臨床症状も著しく好転していた(図1)。しかしunder dialysisの可能性は否定できず透析

量をふやしたが、通常尿毒症状態にあつても本例のごとき凝固因子活性の著明な低下をみることはない。第2に挙げられるのは急性肝不全である。本例では凝固因子活性の異常とともに血清コリン・エステラーゼ活性も低値であつた。しかしトランスアミナーゼ活性やビリルビン、アンモニアはすべて正常範囲内にあり、またフィブリノーゲンはむしろ高値でICG停滞率や肝シンチグラムにも異常はみられなかつた。第3に挙げられるのはDICである。FDPは軽度上昇していたものの血小板数は正常で、血沈は亢進しており、血中フィブリノーゲンはむしろやや高値であつたことからDICは否定できる。第4に挙げられるのはビタミンK欠乏症である。protein induced by vitamin K absence (PIVKA)と総称されているプロトロンビン、第VII、IX、X因子の前駆体分子は、肝においてつくられている。これらが分子構造上の変化をおこす過程で、この脂溶性ビタミンが重要であることは以前より知られていたことであるが、最近とくにプロトロンビンの代謝過程の研究において詳細な作用機序が解明された²⁾。本例では血中フィブリノーゲン抗原量が高値で第V、VIII因子活性は正常ないし高値でありながら、ビタミンK依存性因子だけは著しい活性低下を示していた。そしてこれらの異常はphytonadione投与3日後

には顕著な改善をみ、出血症状も消退した。一般的に尿毒症期にはPTはやや延長しているもののAPTT, KPTTは正常で(図4), 第VII, VIII, IX因子活性は高値であるといわれており³⁾, 本例の場合は著しく異なっていた。以上のことから, 本患者にみられた血液凝固障害はビタミンKの欠乏に起因すると診断した。

乳児にみられるビタミンK欠乏性出血は1966年の報告以来よく知られており, 本邦でもすでに38~100例の報告例がある⁴⁾⁵⁾。ビタミンKの主たる供給源は乳児と成人とではかなり異なっている。乳児では腸内細菌である大腸菌から大量のビタミンK₂が供給されるに比し, 成人では食物からK₁を摂っている⁶⁾⁷⁾。成人におけるビタミンK不足は希で, 長期間の食事量不足やアンバランスな食事摂取, 高度の肝・胆道疾患, 慢性下痢・脂肪性下痢, 手術後などに発症することが知られている。また広域性抗生物質の投与に関連しておこることもあり, おそらく腸内細菌叢の変化, ビタミンK合成障害, 肝障害の惹起などに伴うものと考えられる。ビタミンK欠乏に伴ってプロトロンビンだけが低値を示すような低プロトロンビン血症だけでは, 出血症状を呈するまでには至らないといわれ, 低栄養, 下痢, 抗生物質の投与の悪条件のうち二つ以上が重複し, 第II因子以外のPIVKA系因子の異常も加わったとき, 出血傾向に陥つてしまうといわれている。

われわれの患者がビタミンKの欠乏症を併発した理由として, 高令であること, 高度の腎障害があること, そしてそのため栄養状態が悪化していたことが重要であると考えられる。このため体内に貯蔵されていたビタミンKも枯渇し, 入院時にすでにPTだけは延長していたものと思われる。通常ビタミンKの欠乏症に陥るのは, 3~4週間の食事摂取不能がつづいていた時とされている⁹⁾。しかし, 食事摂取にのみ障害のある患者に, ビタミンK剤の投与を行なうことなく数カ月間高カロリー輸液だけをつづけていても, 出血症状をみることは少ない。一方, Pineoら¹⁰⁾, Rymerら¹¹⁾の患者や本例では, 1週間という比較的短期間で発症

していることは注意せねばならない。したがって, 低栄養状態や抗生物質の投与をうけている患者においては, きわめて短時日のうちにビタミンK不足に陥つてしまうと考えられる。

ビタミンKの欠乏状態ではPTやPTTが著しく延長し, トロンボテストやヘパプラスチン・テストも極端な低値となる。とくにPTが25秒以上になる例では, 大出血をおこす危険性がある¹⁰⁾。ビタミンK不足による出血傾向を予知するには, PTの測定が簡便かつ有用であるといわれ¹¹⁾, PTやPTTの測定が今日では自動化されて広く普及していることから実用性が高い。本例ではPTが45秒以上であり, シェント手術部からの出血・口唇からの出血・タール便があつたが, phytonadioneが著効した。したがって悪条件の重なる患者においてはときどきPT, PTTを調べ, ビタミンK剤投与を念頭においておけばビタミンK欠乏性出血症を予防できる。

ビタミンK欠乏症を併発した患者の基礎疾患を文献的に調べてみると, 急性および慢性腎不全, 糸球体腎炎などの腎障害例¹⁰⁾¹²⁾が散見されることから, 高度の腎疾患患者ではとくに注意を要する。腎障害が進行すると薬物の半減期が延長し, 副作用の頻度も高くなる。胆道系への排泄が多い抗生物質では腸肝循環によつて副作用が増強される可能性があり, とくに注意されるべきである¹³⁾。今回使用したCMZは, 従来より使用されているCEZより胆汁への移行性が高いといわれており¹⁴⁾, 腎不全患者においては腸内細菌への影響も大きいと考えられる。

ビタミンK欠乏時やwarfarin投与時にはビタミンK依存性carboxylaseが阻害されるため, プロトロンビンの前駆体分子(descarboxyprothrombin)がふえ¹⁵⁾¹⁶⁾, 凝固因子活性がみられないといわれている。Blanchardら¹⁷⁾の測定結果によると, プロトロンビン前駆体分子は健康人の血中にはまったく検出できなかつたが, 肝硬変患者, ビタミンK欠乏患者, warfarin投与患者では増加していたと述べている。われわれの例においては第II因子活性が3%と著明な低値であつた。これ

は第II因子の半減期が4時間であることから、すでに正常プロトロンビン分子は著しく減少していたものと考えられる。ところが免疫学的方法で第II因子の抗原量を測定すると軽度の低下にとどまっております(表2)、活性値と抗原量に解離がみられた。phytonadione投与の前後において第II因子の免疫学的性状を調べたところ、治療前のもものでは治療後や健康人のものとは異なる速い移動度をもつ沈降線がみられた(図3)。ビタミンK欠乏により γ -carboxylaseが阻害されてdescarboxy-prothrombinから正常プロトロンビン分子への転換が障害され、第II因子の活性が極度に低下したものと推定される。

今日のところビタミンKの1日必要量はまだ明らかにされておらず、また欠乏時の最低投与量も決まっていない¹⁸⁾。患者は現在、毎月1回40mgのphytonadioneの投与を受けながら通院透析をつづけている。この間、連日つづく発熱に対してCMZの投与を行なつたが、凝固検査の異常はみられなかった。したがって本例にみられたビタミンK欠乏症は、ビタミンK合成においてCMZが直接的な阻害効果を示したものではないと考えられる。

結 語

出血傾向を示すいくつかの疾患のうち、成人においてはビタミンK欠乏性出血症をみることはまれとされている。しかし、高齢者でとくに腎障害があつて摂食量も減少している状態では、ビタミンKが欠乏しやすいと思われる。さらに抗生物質の投与や下痢がつづく場合には腸内細菌からのビタミンKの補給が断れるため、容易に欠乏してしまふ。ビタミンK欠乏症が予期される患者ではPT, PTTのチェックが簡便で有用である。

謝辞 最後に、当院六病棟内科の諸先生の御協力・御教示に深謝します。

文 献

- 1) Rabiner SF: Bleeding abnormalities. Massry SG and Sellers AL, ed. Clinical Aspects of Uremia and Dialysis, Charles C Thomas, Illinois, 1976, p179.
- 2) Esmon CT, et al: A new carboxylation reac-

- tion. The vitamin K-dependent incorporation of $H^{14}CO_2$ into prothrombin. J Biol Chem 250: 4744, 1975.
- 3) 武内重五郎, 中川成之輔: 慢性腎不全, 血液凝固異常, 武内重五郎編, 臨床腎臓病学セミナー [3] 腎不全, 南江堂, 東京, 1979, p116.
- 4) 中山健太郎, 他: 乳児ビタミンK欠乏性出血症, 日本医事新報, No. 2996, p22, 1981.
- 5) 若林 修, 他: ビタミンK欠乏症にもとづく出血死の1剖検例, 最新医学 35: 839, 1980.
- 6) Dam H and Sndergaard E: Fat-soluble vitamins—Vitamin K. Beaton and McHenry, ed. Nutrition, Vol. II, Academic Press, 1964, p60.
- 7) International microflora, injury and vitamin K deficiency. Nutrition Review 38: 341, 1980.
- 8) 白井鎮夫, 他: ビタミンK欠乏症に基づく乳児頭蓋内出血—自発性脳内および硬膜下血腫の1治験例—, 脳と神経 28: 1359, 1976.
- 9) Ham JM: Hypoprothrombinemia in patients undergoing prolonged intensive care. Med J Aust 2: 716, 1971.
- 10) Pineo GF, et al: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. Canad Med Assoc J 109: 880, 1973.
- 11) Rymer W and Freenlaw CW: Hypoprothrombinemia associated with cefamandole. Drug Intell Clin Pharm 14: 780, 1980.
- 12) Lerner PI and Lubin A: Coagulopathy with cefazolin in uremia. New Engl J Med 290: 1324, 1974.
- 13) Hooper CA, Haney BB and Stone HH: Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. Lancet I: 39, 1980.
- 14) 二之宮晃光: CS-1170にかんする基礎的, 臨床的研究—特に胆汁中排泄を中心に—, 外科診療 20: 1639, 1978.
- 15) Ganrot PO and Hiln J-E: Plasma prothrombin during treatment with dicumarol. II. Demonstration of an abnormal prothrombin fraction. Scand J Clin Lab Invest 22: 23, 1968.
- 16) 伊藤 雄, 他: 抗生物質と経口摂取不足により vitamin K dependent factor deficiency をきたし, 出血傾向と異常第II因子の出現をみた2症例, 日血会誌 40: 178, 1977.
- 17) Blanchard RA, et al: Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. New Engl J Med 305: 242, 1981.
- 18) Mandel HG and Cohn VH: Fat-soluble vitamins. Gilman AG, Goodman LS and Gilman A, ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Inc, New York, 1980.