

ビタミンKに関する研究

3. 安定因子に及ぼす影響について

昭和34年7月18日 受付

信州大学医学部松岡内科教室 (指導: 松岡松三教授)

小田多井 邦子

Studies on Vitamin K

3. Effect of Vitamin K upon Stable Factor

Kuniko Kodatai

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. M. Matsuoka)

緒言

プロトロンビンがトロンビンに転化する際の血漿および血清中の転化促進因子の重要性は、最近特に注目せられて来た^{①②③④⑤}。

血清中のものを Seegers は血清 Ac globulin, Owren は Proconvertin, De Vries と Alexander は serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), Koller は VII 因子, Stefanini は stable component と称しているが、現在は同一のものと考えられ、不安定因子と異り安定であるため一般に安定因子または VII 因子の名称に統一せられている。

プロトロンビンと不安定因子に及ぼすビタミンK (以下V. Kと略す) の作用に関しては、前報^{⑥⑦}に述べた如くプロトロンビンは最もよく反応したが、不安定因子はプロトロンビンよりその反応の程度は弱い。一方、安定因子はプロトロンビンとほぼ同様にV. Kに反応すると云われている^{①②③④⑤}。

著者は肝疾患、血液疾患およびその他疾患についてV. K 50mg を静注し、安定因子に及ぼす影響を時間の経過に従って追求し作用発現時間、作用の持続時間等について検討したので報告する。

実験方法

肝疾患、血液疾患およびその他疾患についてV. K (カチーフ, K₂重硫酸ソーダ) の50mg を静注し、注射前と注射後3, 5, 8, 10, 24, 48, 72時間における各時間の安定因子を測定しその変動を追求した。

安定因子はすでに発表した教室の De Vries の変法^⑧により測定した。

実験成績

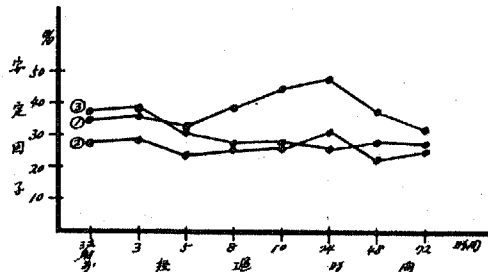
1. 肝疾患について

急性肝炎5例、慢性肝炎2例、肝硬変4例、胆石症、胆管癌3例、肝癌3例の計18例についての成績は表1、

表5および図1に示した如く、これらの疾患において注射前の安定因子は最高98.0%、最低2.1%、平均35.9%で30%以下の値を示したものは10例で、V. Kの有効例は全18例中15例でこれらは注射後3時間より上昇し始め、3~48時間で最高となりその上昇度(経過時間中の最高値-注射前値)は最高67.5%、最低2.8%、平均24.0%で5~72時間で注射前値に戻ったが、この15例中肝癌および肝硬変の各1例の計2例は正常値に復さなかつた。有効例15例中9例に注射後3~10時間に1過性に注射前値より低下を認め、その程度は最高29.1%、最低5.0%、平均11.5%であった。急性肝炎の2例と肝硬変の1例は全く無効であった。

V. Kの有効例の安定因子の上昇度を各疾患別にみると、最高は慢性肝炎52.8% (2例の平均) 次で胆石症47.0%、胆管癌37.3% (3例の平均)、肝癌33.8% (3例の平均)、肝硬変28.4% (4例の平均) となり、最低は急性肝炎10.6% (5例の平均) であった。

図1 各種疾患におけるビタミンK 50mg 静注の安定因子に及ぼす作用(平均値)



次に注射前の安定因子と注射後の上昇度および注射前値に戻る時間との関係を、例数別に分けると表4に示した如く、注射前の安定因子が30%以下の値を示した10例中7例は11~70%の上昇度を示し、最もよくV. Kに反応したが前値31%以上を示した8例中4例は10%以下の上昇度を示し、反応の程度は低下した。注射前値に戻る時間は前値にあまり関係せず大体24~72時間を示した。

2. 血液疾患について

急性および慢性骨髄性白血病の各1例、急性および慢性赤白血病の各1例、急性形質細胞腫、家族性溶血性黄疸2例、PTA欠乏症、脾性貧血2例の計10例についての成績は表2、表5および図1に示した如く、これらの疾患において注射前の安定因子は最高80.0%、最低7.6%、平均28.7%で30%以下の値を示したものは7例で、V. Kの有効例は10例中8例でこれらは注射後3時間より上昇し始め、3~24時間で最高

表 1 肝疾患におけるビタミンK50mg投与の場合の安定因子の変化

症 例	病 名	注安量 射定 前因 の子	注射後の経過時間における安定因子量							上 昇 度	注に間 射戻 る前 値時 時間
			3	5	8	10	24	48	72 時間		
1 大 ○ 29♂	急性肝炎	17.0	35.8	20.0	36.9	38.2	42.0	41.0	15.0	25.0	72
2 鶴 ○ 25♂	"	50.0	16.8	25.0	23.4	13.9	16.4	10.5	25.0	0	0
3 松 ○ 31♂	"	33.3	25.0	22.2	12.6	12.8	20.5	23.0	25.0	0	0
4 西 ○ 40♀	"	98.0	69.0	81.0	79.0	74.0	104.0	88.0	92.0	6.0	48
5 宮 ○ 54♂	"	80.0	87.0	64.0	84.0	91.0	102.0	78.0	89.0	22.0	48
6 山 ○ 55♀	慢性肝炎	10.6	53.1	42.8	72.8	67.6	65.1	43.0	11.0	62.2	72
7 宮 ○ 38♂	"	12.0	15.3	16.8	20.4	55.4	12.1	13.2	10.8	43.4	24
8 若 ○ 56♂	肝硬変	48.9	46.7	27.3	48.1	87.5	64.2	68.2	49.1	38.6	72
9 中 ○ 58♂	"	21.7	5.8	25.0	15.0	11.5	22.0	21.0	25.0	3.3	8
10 金 ○ 14♂	"	22.3	15.7	15.6	15.1	16.1	17.2	16.3	20.9	0	0
11 大 ○ 46♂	"	20.8	30.4	20.9	10.8	4.3	11.1	10.2	18.5	9.6	5
12 古 ○ 65♂	胆石症	73.0	80.0	91.0	91.0	110.0	120.0	71.5	78.0	47.0	48
13 高 ○ 68♀	胆管癌	20.5	18.8	16.0	26.1	14.1	38.0	41.6	21.3	21.1	72
14 三 ○ 65♂	"	43.6	35.0	14.5	36.7	34.4	93.6	61.0	40.8	50.0	72
15 小 ○ 72♀	"	41.2	36.6	14.5	36.7	44.0	40.2	41.8	39.2	2.8	24
16 一 ○ 66♂	肝 癌	27.2	41.5	76.4	42.8	94.7	27.5	22.2	26.5	67.5	24
17 長 ○ 48♂	"	25.0	36.9	20.0	42.3	41.8	19.6	18.5	21.0	17.3	24
18 峯 ○ 37♂	"	2.1	3.5	18.7	12.5	10.5	12.7	14.0	1.2	16.6	72

表 2 血液疾患におけるビタミンK50mg投与の場合の安定因子の変化

症 例	病 名	注安量 射定 前因 の子	注射後の経過時間における安定因子量							上 昇 度	注に間 射戻 る前 値時 時間
			3	5	8	10	24	48	72 時間		
1 中 ○ 13♂	急性骨髄性白血病	17.8	11.1	16.6	13.7	31.8	10.2	11.8	16.2	14.0	24
2 大 ○ 22♀	慢性 "	45.4	22.5	31.0	23.5	22.1	14.4	18.6	30.5	0	0
3 横 ○ 22♀	急性赤白血病	35.7	18.7	6.2	5.8	7.1	19.2	19.6	23.5	0	0
4 #	慢性 "	19.5	30.0	20.0	20.0	10.0	50.0	31.0	17.1	30.5	72
5 坂 ○ 42♂	急性形質細胞腫	28.5	21.3	28.0	28.5	28.5	55.3	18.4	20.2	26.8	48
6 塩 ○ 46♂	家族性溶血性黄疸	10.5	16.6	11.5	17.5	12.5	18.2	10.6	21.0	7.7	48
7 塩 ○ 16♀	"	22.5	25.0	30.2	45.2	31.2	24.2	26.2	19.5	22.7	72
8 小 ○ 20♂	P T A 欠乏症	19.6	34.4	20.6	10.8	4.1	9.2	15.6	18.0	14.8	8
9 小 ○ 43♀	脾 性 貧 血	80.0	98.0	74.0	77.0	104.0	99.5	78.5	81.0	24.0	48
10 西 ○ 28♂	"	7.6	14.2	7.0	6.8	7.5	7.8	7.5	7.1	6.6	5

表 3

その他疾患におけるビタミンK50mg投与の場合の安定因子の変化

症 例	病 名	注 射 量 前 因 子	注射後の経過時間における安定因子量							上 昇 度	注 射 前 値 時 間
			3	5	8	10	24	48	72 時間		
1 林 ○ 41 ♀	胃 肉 腫	29.0	62.3	20.2	28.2	18.1	20.0	19.2	23.0	33.3	5
2 中 ○ 66 ♂	胃 癌	78.8	47.3	42.1	25.0	31.5	26.3	22.8	38.5	0	0
3 下 ○ 56 ♂	癌 性 腹 膜 炎	86.6	46.6	55.7	50.6	40.4	62.3	72.3	61.5	0	0
4 百 ○ 72 ♀	〃	29.4	/	28.5	29.4	29.0	19.0	28.9	29.0	0	0
5 笹 ○ 54 ♂	胃 潰 瘍	7.5	8.2	9.5	13.5	21.8	21.5	21.0	7.0	14.3	72
6 西 ○ 50 ♂	腎 腫 瘍	50.0	44.4	57.8	44.1	33.3	28.8	30.1	48.0	7.8	8
7 山 ○ 19 ♂	急性気管枝肺炎	10.0	30.0	36.0	34.0	34.0	22.0	21.0	9.8	26.0	72
8 平 ○ 34 ♀	僧 帽 弁 膜 症	11.1	19.8	8.8	5.2	6.2	5.8	18.0	10.8	8.7	5

表 4 各種疾患における注射前の安定因子と注射後の上昇度ならびに注射前値に戻る時間との関係

疾患名	注 射 量 前 因 子 (%)	上 昇 度 (%)			注 射 前 値 に 戻 る 時 間 (時間)			
		<10	11~50	51~70	<10	24	48	72
肝疾患	<10	例	例	例	例	例	例	例
	11~30	3	4	2	3	3		1
	>31	4	4		2	1	3	2
血液疾患	<10	1			1			
	11~30	1	5		1	1	2	2
	>31	2	1		2		1	
その他疾患	<10		2					2
	11~30	2	1		3			
	>31	3			3			

表 5 各種疾患におけるビタミンK50mg投与の場合の経過時間中の平均安定因子の変化

疾患名	注 射 前 値	注射後の経過時間における値							上 昇 度	
		3	5	8	10	24	48	72 時間		
①肝疾患	%	35.9	36.2	33.9	39.2	45.6	48.1	38.3	33.8	24.0
②血液疾患	%	28.7	29.2	24.5	24.9	25.9	30.8	23.8	25.4	14.7
③その他疾患	%	37.8	36.9	32.3	28.7	26.7	25.7	29.1	28.4	11.2

となりその上昇度は最高30.5%、最低6.6%、平均14.7%で5~48時間で注射前値に戻ったがこの8例中家族性溶血性黄疸、脾性貧血の各1例の計2例は正常値に復しなかつた。有効例8例中4例に注射後3~10時間に1過性に注射前値より低下しその程度は最高

9.5%、最低6.0%、平均4.2%であつた。慢性骨髄性白血病と急性赤白血病の計2例は無効であつた。

V. Kの有効例の安定因子の上昇度を各疾患別にみると、最高は慢性赤白血病30.5%次で急性形質細胞腫26.8%、家族性溶血性黄疸および脾性貧血15.2% (各々2例の平均)、PTA 欠乏症14.8%となり最低は急性骨髄性白血病14.0%であつた。

次に注射前の安定因子と注射後の上昇度および注射前値に戻る時間との関係を、例数別に分けると表4に示した如く、注射前の安定因子が30%以下の値を示した7例中5例は11~50%の上昇度を示し、比較的よくV. Kに反応したが前値が31%以上を示した3例中2例は10%以下の上昇度を示し、反応の程度は弱かつた。注射前値に戻る時間は前値10%以下を示したものが10時間以内で短かつたのに対し、前値11%以上を示したものは大体24~72時間であつた。

3. その他疾患について

胃肉腫、胃癌、癌性腹膜炎2例、胃潰瘍、腎腫瘍、急性気管枝肺炎、僧帽弁膜症の計8例についての成績は表3、表5および図1に示した如くこれらの疾患において注射前の安定因子は最高86.6%、最低7.5%、平均37.8%で30%以下の値を示したものは5例で、V. Kの有効例は全8例中5例でこれらは注射後3時間より上昇し始め、3~10時間で最高となりその上昇度は最高33.3%、最低7.8%、平均11.2%で5~72時間で注射前値に戻つたが、この5例中胃潰瘍と僧帽弁膜症の計2例は正常値に復しなかつた。有効例5例中1例は注射後3時間において注射前値より5.6%の低下を示した。V. Kの有効例は胃癌と癌性腹膜炎2例の計3例であつた。

V. Kの有効例の安定因子の上昇度を各疾患別にみると最高は胃肉腫33.3%次で急性気管枝肺炎26.0%、

胃潰瘍 14.3%, 僧帽弁膜症 8.7% となり最低は腎腫瘍 7.8% であつた。

次に注射前の安定因子と注射後の上昇度および注射前値に戻る時間との関係を、例数別に分けると表 4 に示した如く、注射前の安定因子が 30% 以下を示した 5 例中 3 例は 11~50% の上昇度を示したが、前値 31% 以上を示した 3 例は全部 10% 以下の上昇度を示し、却つて反応の程度は悪かつた。注射前に戻る時間は注射前値 10% 以下を示したものは 72 時間で長いのに対し、前値 11% 以上を示したものは 10 時間以内で短かつた。

考按ならびに総括

De Nicola (1953) および諸家^{①②④⑤⑬}によれば、安定因子はプロトロンビンや不安定因子と同様肝障害時に減少し、V. K によく反応した肝機能と密接な関係を有する点より、安定因子の生成には肝が本質的役割をなすものと考えられている。一方、Seegers^⑩によれば安定因子や PTC はプロトロンビンより生成されるといふ、諸家^{⑪⑫⑭}によれば肝以外の網内系や骨髄でも生成されるのではないかと想像されている。著者の成績では注射前の安定因子をみると 30% 以下の低値を示したものは肝疾患 18 例中 10 例、血液疾患 10 例中 7 例、その他疾患 8 例中 5 例で肝以外の疾患においても多数認め安定因子の生成は、肝以外でも行われるのではないかという見解を強力に支持するものと考えられる。

H. Pestalozzi^⑯によれば肝炎の軽症および肝障害のない閉塞性黄疸においては、安定因子は正常値を示し低値を示しても V. K により正常化するが、中等度の肝炎においては V. K を投与しても正常化する事は少く、重症の肝炎および高度の肝障害では V. K には無反応であるという。著者の成績は閉塞性黄疸を示した胆石症、胆管癌の計 4 例において上記と一致した成績をみ胆管癌 3 例は比較的肝障害は軽度であつた。無効例は急性肝炎の 2 例、肝硬変の 1 例の計 3 例に認め非正常化例は肝硬変と肝癌の各 1 例の計 2 例に認め、これらはいずれも肝障害が高度であつた。

H. Pestalozzi^⑯によれば安定因子は肝硬変では大部分が強い低値を示し、例外のみが正常値を示し V. K 20mg 投与後 24 時間の上昇率は大部分が 15% 以下であつたという。著者の成績は肝硬変 4 例中 1 例に正常値をみ、V. K の投与量は 50mg であつたが注射後 24 時間以内に、肝硬変 4 例中無効例 1 例を除きいずれも上昇率は 15% 以上を示した。

全疾患を通じ V. K の有効例において多数に注射後の最高値に達する迄の経過時間中に、1 時的に注射前

値より低下をみた。これは注射前値、上昇度等には関係なくいかなる原因によるものか不明であり今後究明さるべき問題と考える。

最後に著者の成績を肝疾患、血液疾患、その他疾患を一括しこれらにおけるプロトロンビン、不安定因子、安定因子におよぼす V. K の影響を前報^{⑥⑦}も合わせ総括すると、上昇度は最高は不安定因子 26.2% (肝疾患 23.2%, 血液疾患 26.3%, その他疾患 29.2%), 次でプロトロンビン 21.9% (肝疾患 30.3%, 血液疾患 18.9%, その他疾患 16.7%) で最低は安定因子 16.6% (肝疾患 24.0%, 血液疾患 14.7%, その他疾患 11.2%) であり、注射後の非正常化率は最少はプロトロンビン 16.4% (全 73 例中 12 例)、次で安定因子 16.6% (全 36 例中 6 例) で最多は不安定因子 (全 55 例中 15 例) であり、無効率は最少はプロトロンビン 6.8% (全 73 例中 5 例)、次で不安定因子 12.7% (全 55 例中 7 例)、最多は安定因子 22.2% (全 36 例中 8 例) であり、注射後の最高値に達する時間は 3 因子とも同様であつたが、V. K の作用時間は不安定因子、安定因子が注射後 5~72 時間であつたのに対し、プロトロンビンは 8~96 時間で前二因子よりやや遅れて反応したが作用時間は長かつた。すなわち不安定因子において上昇度は最高を示したが非正常化率も最高を示したのに対し、安定因子は上昇度と非正常化率は共にプロトロンビンに準じたが無効例は最高であつた。

結 論

肝疾患、血液疾患およびその他疾患に V. K 50mg を静注し、安定因子に及ぼす作用を時間的に追求し次の結論を得た。

- 1) 肝疾患 18 例では注射後 3~48 時間で最高となりその上昇度は最高 67.5%, 最低 2.8%, 平均 24.0% で 5~72 時間で注射前値に戻り非正常化例 2 例、無効例 3 例で注射前値 30% 以下のものは 30% 以上のものより上昇度高く、注射前値に戻る時間は前値に関係せず 24~72 時間であつた。
- 2) 血液疾患 10 例では注射後 3~24 時間で最高となりその上昇度は最高 30.5%, 最低 6.6%, 平均 14.7% で 5~48 時間で注射前値に戻り非正常化例 2 例、無効例 2 例で注射前値 30% 以下のものは 30% 以上のものより上昇度高く、注射前値に戻る時間も大体 24~72 時間であつた。
- 3) その他疾患 8 例では注射後 3~10 時間で最高となりその上昇度は最高 33.3%, 最低 7.8%, 平均 11.2% で 5~72 時間で注射前値に戻り非正常化例 2 例、無効例 3 例で注射前値 30% 以下のものは 30% 以上のものより上昇度高く、注射前値に戻る時間は前値 10%

以下のものは10%以上のものより長かつた。

稿を終るに当り御指導と御校閲を頂いた恩師松岡松三教授に深甚の謝意を捧げます。

尚本論文の要旨は第43回日本消化機病学会総会において発表した。

文 献

- ①松岡松三：実験治療，第295号，昭31。 ②松岡松三：日新医学，43：531，昭31。 ③松岡松三：診療，10：455，昭32。 ④山中学：診療，10：470，昭32。 ⑤加藤勝治・他：診療，10：489，昭32。 ⑥小田多井邦子：信州医誌，8：1033，昭34。 ⑦小田多井邦子：信州医誌，8：1282，昭34。 ⑧松岡松三：綜合医学，13：1129，昭31。 ⑨松岡松三・他：

- 内科の領域，5：1-1，昭32。 ⑩Seegers, W. H., Fohnson, S. A. & Alkjaersig, N.: Fed. Proc., 15: 351, 1956。 ⑪Witte, S. & Dirnberger, P.: Klin. Wchschr., 31: 936, 1953。 ⑫Jürgens, S.: Schweiz. med. Wchschr., 1119, 1952。 ⑬Schmid, J.: Die Blutgerinnung, Wien, Willhelm, Mandrich, 1951。 ⑭Heppich, E. & Schmid, J.: Wien. Z. inn. Med., 197: 438, 1948。 ⑮松岡松三・栗田広志：日血会誌，20巻3号（補冊）300，昭32，7。 ⑯H. pestalozzi: Schweiz. med. Wchschr., 17: 402, 1958。