

# ビタミン K に 関 する 研 究

## 1. プロトロンビンに及ぼす影響について

昭和34年5月12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

#### 1. Effect of Vitamin K upon Prothrombin

Kuniko Kodatai

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. M. Matsuoka)

#### 緒 言

1929年, Henrik Dam<sup>①</sup>が脂肪又は類脂肪体と出血性素質との間に何らかの関係があるものとして, 鳥類につき実験を続け1934年, Dam<sup>②</sup>等は脂溶性抗出血因子を発見し, これをビタミンK (以下V. Kと略す)と命名した。

次で Schønhayder<sup>③</sup>, Dam<sup>④</sup>, Quick<sup>⑤</sup>は脱脂食により起る出血傾向は血中プロトロンビンの減少によるものである事を確認した。

V. Kはその作用の中核をなすものは2-methyl-1, 4-naphthochinoneである事から, naphthochinoneの酸化還元反応により肝に於けるプロトロンビン生成のCoenzymeとして必要なものとされている<sup>⑥⑦</sup>。

V. Kは食餌より摂取されるのみならず腸内細菌からも生産されるが, これらの吸収には胆汁を必要とする。従つてプロトロンビンの減少は高度の閉塞性黄疸, 肝疾患及び2次の肝障害を来す疾患に於て認められる<sup>⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮</sup>。

プロトロンビンがV. Kに反応する事は諸家により報告されて来たが<sup>⑧⑩⑫⑬⑭⑮</sup>, 著者は肝疾患, 血液疾患及びその他疾患についてV. K 50mgを静注し, プロトロンビンに及ぼす影響を時間的経過に従つ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, 血液疾患及びその他疾患についてV. K (カチーフ, K<sub>3</sub> 亜硫酸ソーダ)の50mgを静注し注射前と注射後3, 5, 8, 10, 24, 48, 72, 96時間に採血し各々のプロトロンビン活性度(以下プロトロンビン値と略す)を測定しその変動を追求した。プロトロンビン値は松岡一段法<sup>⑲⑳㉑</sup>により測定した。

#### 実 験 成 績

##### 1. 肝疾患について

急性肝炎11例, 慢性肝炎4例, 肝硬変7例, 胆石症4例, 胆嚢炎2例, 胆管癌2例, 肝癌6例, 肝膿瘍, Gilbert氏病及び急性黄色肝萎縮症の計39例についての成績は表1(A)の(1)(2)に示した如く, これらの疾患において注射前のプロトロンビン値は最高105%, 最低22.5%で70%以下の値を示したものは22例で, V. Kが有効な場合は注射後3時間より上昇しはじめ5~24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3.5%で10~96時間で注射前値に戻った。但し急性肝炎の1例及び急性黄色肝萎縮症の計2例は各々7.0%及び4.0%の低下を示し無効で, 胆管癌及び肝癌の各1例計2例は不変であつた。全例中11例は注射後3~8時間で却つて1時的に低下し, その低下度(注射前値-経過時間中の最低値)は最高30.0%, 最低2.0%であつた。

V. Kが有効であつた場合のプロトロンビン値の上昇度を各疾患別にみると最高は肝膿瘍67.5%, 次でGilbert氏病62.5%, 胆石症35.0%(4例の平均), 急性肝炎31.5%(11例の平均), 慢性肝炎29.5%(4例の平均), 肝硬変25.5%(7例の平均), 胆嚢炎21.5%(2例の平均), 肝癌20.6%(6例の平均), 胆管癌10.0%(2例の平均)の順となり最低は急性黄色肝萎縮症の0であつた。全例の平均上昇度は30.3%であつた。

次に注射前プロトロンビン値と注射後の上昇度並に前プロトロンビン値に戻る時間との関係を例数別に分けると表1(B)に示した如く, 注射前のプロトロンビン値が30%以下の場合には1例でその上昇度は10%以下でもつとも悪く, 前値が31~70%の値を示した25例中22例は10~70%の上昇を示し, もつともよくV. K

表 1 (A) 肝疾患におけるビタミン K 50mg 投与の場合のプロトロンビン値の変化  
(1)

症 例	病 名	注射前 の プロ ト ロ ン ビ ン 値	注射後の経過時間におけるプロトロンビン値								上 昇 度	注 射 に 時 間 戻 る
			3	5	8	10	24	48	72	96時間		
1 西○ 40 ♀	急性肝炎	70.0	75.0	76.0	76.0	84.0	70.0	70.5	71.0	72.0	14.0	24
2 宮○ 54 ♂	〃	60.0	60.0	72.0	72.0	86.0	60.0	61.0	61.5	62.0	26.0	24
3 松○ 31 ♂	〃	68.5	100	65.0	65.0	107.5	130.0	69.0	69.5	65.5	61.5	48
4 鶴○ 25 ♂	〃	70.0	85.0	45.0	80.0	100	130.0	71.5	71.0	72.0	60.0	48
5 丸○ 64 ♀	〃	75.0	67.5	52.5	57.5	105.0	90.0	100	72.5	73.0	30.0	72
6 古○ 24 ♀	〃	95.0	100	65.0	90.0	130.0	130.0	93.5	93.0	94.0	35.0	48
7 桜○ 33 ♂	〃	65.0	58.0	58.0	58.0	58.0	59.0	58.5	59.5	63.0	0	0
8 中○ 28 ♀	〃	60.0	75.0	100	100	55.0	60.0	60.0	63.0	61.0	40.0	10
9 上○ 21 ♀	〃	60.0	60.0	70.0	70.0	80.0	90.0	61.5	60.0	60.0	30.0	48
10 大○ 30 ♂	〃	50.0	70.0	70.0	69.0	65.0	62.5	51.0	67.5	65.0	20.0	48
11 大○ 29 ♂	〃	70.0	100	95.0	100	100	100	72.5	70.0	71.0	30.0	72
12 山○ 57 ♀	慢性肝炎	85.0	81.0	95.0	93.0	71.5	75.0	80.0	80.0	81.5	10.0	10
13 石○ 35 ♂	〃	78.0	78.0	81.0	82.0	80.0	77.0	78.0	75.0	76.0	4.0	24
14 永○ 78 ♀	〃	81.0	82.0	83.0	89.0	85.0	80.0	81.0	82.0	83.0	8.0	24
15 山○ 55 ♀	〃	38.0	62.5	60.0	50.0	75.0	35.8	37.5	37.0	38.0	37.0	24
16 大○ 46 ♂	肝硬変	75.0	105.0	100	110.0	105.0	85.0	76.0	75.5	74.5	35.0	48
17 小○ 59 ♀	〃	61.0	63.0	83.0	85.0	82.0	65.0	61.0	61.5	62.0	24.0	48
18 金○ 14 ♂	〃	70.0	70.0	65.0	80.0	80.0	80.0	80.5	80.0	70.0	10.5	96
19 宮○ 14 ♂	〃	50.0	67.5	67.5	82.0	50.0	60.0	50.5	63.5	61.5	32.0	48

に反応するが前値が71%以上を示した12例中6例は10%以下の上昇を示し、却つて反応の程度は低下した。同様に注射前プロトロンビン値に戻る時間も上昇度と略々平行し、注射前のプロトロンビン値が30%以下は10時間以内で短く30~70%のものは24~96時間で長いに対し、70%以上のものは24時間以内であった。

## 2. 血液疾患について

慢性骨髄性白血病4例、急性赤白血病、慢性赤白血病、形質細胞腫の各1例、家族性溶血性黄疸2例、再生不良性貧血2例、血小板減少性紫斑病、PTA 欠乏症の各1例、脾性貧血の3例の計16例についての成績は表2(A)に示した如く、注射前プロトロンビン値をみると肝疾患より低値を示すものが多く最高75.0%、最低43.0%で70%以下の値を示したものは13例で V. K が有効な場合は注射后3時間より上昇しはじめ、5~10時間で最高となり上昇度は最高55.0%、最低2.5%で10~96時間で注射前プロトロンビン値に戻つた。但し慢性骨髄性白血病の1例及び形質細胞腫の上昇度は著明な低値を示し、各々1.0%及び0.5%であった。この2例は無効とみなした。不変例はなかつた。全例中3例は注射后3~8時間で1時的に却つて低下し、その低下度は最高22.5%、最低2.0%であ

つた。

V. K が有効であつた場合のプロトロンビン値の上昇度を各疾患別にみると最高は PTA 欠乏症の55.0%、次で急性赤白血病32.5%、再生不良性貧血26.7% (2例の平均)、家族性溶血性黄疸22.5% (2例の平均)、脾性貧血17.8% (3例の平均)、慢性骨髄性白血病11.5% (4例の平均)、慢性赤白血病10.0%、血小板減少性紫斑病7.0%の順となり最低は形質細胞腫の0.5%であつた。全例の平均上昇度は18.9%であつた。

次に注射前プロトロンビン値と注射後の上昇度並に前プロトロンビン値に戻る時間との関係を例数別に分けると表2(B)に示した如く、肝疾患と異り注射前のプロトロンビン値が51~70%を示した11例中6例はその上昇度が10%以下であり、前値が71%以上を示した2例は30~70%の上昇を示した。注射前プロトロンビン値に戻る時間は前プロトロンビン値にあまり関係せず大体24~48時間であつた。

## 3. その他疾患について

急性関節リウマチ2例、慢性関節リウマチ、胃肉腫、胃癌の各1例計3例、癌性腹膜炎2例、胃潰瘍3例、腎腫瘍、腎結石、糖尿病、急性気管枝肺炎の各

表 1 (A) 肝疾患におけるビタミン K 50mg 投与の場合のプロトロンビン値の変化 (2)

症 例	病 名	注射前 プロト ロンの 値	注射後の経過時間におけるプロトロンビン値								上 昇 度	注値る 射に時 前戻間
			3	5	8	10	24	48	72	96時間		
20 塚○ 52 ♂	肝 硬 変	70.0	77.5	77.5	100	70.0	70.0	70.5	67.5	71.0	30.0	10
21 中○ 58 ♂	〃	67.5	75.0	75.0	90.0	82.0	77.5	68.0	70.0	59.5	22.5	48
22 若○ 56 ♂	〃	75.0	70.0	67.5	66.0	100	72.5	80.0	73.0	74.0	25.0	24
23 古○ 65 ♂	胆 石 症	105.0	96.0	120.0	115.0	96.0	95.0	98.0	97.5	96.0	15.0	10
24 百○ 56 ♂	〃	67.5	90.0	90.0	100	100	80.0	67.5	68.0	67.0	32.5	48
25 宮○ 32 ♂	〃	65.0	88.0	90.0	115.0	110.0	64.5	65.5	65.0	65.0	50.0	24
26 宮○ 38 ♀	〃	62.5	95.0	95.0	105.0	105.0	64.0	63.0	61.0	62.5	42.5	24
27 齊○ 30 ♀	胆 囊 炎	45.0	52.5	42.5	34.0	80.0	57.5	46.0	45.5	44.0	35.0	48
28 太○ 66 ♀	〃	50.0	53.0	58.0	58.0	57.0	50.0	51.0	50.5	51.0	8.0	24
29 高○ 68 ♀	胆 管 癌	60.0	67.5	67.5	70.0	80.0	65.0	60.0	60.5	61.0	20.0	48
30 三○ 65 ♂	〃	100	100	100	100	100	100	95.0	95.5	98.0	0	0
31 中○ 52 ♂	肝 癌	55.0	107.5	110.0	112.5	117.5	87.5	100	85.0	47.5	62.5	96
32 乾○ 17 ♀	〃	60.0	62.0	65.0	70.0	71.0	61.0	60.0	60.0	61.0	11.0	24
33 長○ 48 ♂	〃	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0
34 上○ 41 ♂	〃	63.0	55.0	67.5	100	77.5	100	100	100	60.0	37.0	96
35 一○ 66 ♂	〃	90.0	81.0	95.0	100	100	70.0	63.5	65.0	64.0	10.0	24
36 峯○ 37 ♂	〃	44.0	42.0	45.0	47.5	43.5	45.0	44.5	45.0	46.0	3.5	10
37 金○ 57 ♂	肝 膿 瘍	45.0	67.5	85.0	75.0	112.5	62.5	63.0	100	47.5	67.5	96
38 恩○ 30 ♀	Gilbert氏病	77.5	112.5	140.0	102.5	130.0	102.5	81.0	107.5	67.5	62.5	96
39 上○ 54 ♂	急性黄色肝萎縮症	22.5	20.5	22.5	21.0	21.0	18.5	死亡				

表 1 (B) 肝疾患における注射前プロトロンビン値と注射後の上昇度並に注射前プロトロンビン値に戻る時間との関係

注射前のプロトロンビン値(%)	上 昇 度 (%)				注射前のプロトロンビン値に戻る時間(時間)				
	<10	11~30	31~50	51~70	<10	24	48	72	96
<30	1例	例	例	例	1例	例	例	例	例
31~50	2	1	3	1	1	2	3		1
51~70	1	10	5	3	3	5	8	1	3
<71	6	3	2	1	4	4	1	1	1

1例計4例、肺結核3例、僧帽瓣閉鎖不全症の計18例についての成績は表3(A)に示した如く、注射前プロトロンビン値をみると最高100%、最低32.5%で70%以下は6例で前二疾患より少数であった。V.Kが有効な場合は注射後3時間より上昇し始め5~24時間で最高となり、10~96時間で注射前プロトロンビン値に戻った。上昇度は最高50.0%、最低3.5%であったが癌性腹膜炎の1例は低下度22.5%を示し無効で、胃癌は不変であった。全例中6例は3~24時間で1時的に低下しその低下度は最高37.5%、最低2.0%であった。

次に V.K が有効であった場合のプロトロンビンの上昇度を各疾患別にみると、最高は胃肉腫の50.0%で次で急性気管枝肺炎の47.5%、急性関節リウマチ30.0% (2例の平均)、慢性関節リウマチ20.0%、胃潰瘍17.0%、糖尿病16.0%、肺結核10.8% (3例の平均)、癌性腹膜炎6.2% (2例の平均)、腎腫瘍5.0%、僧帽瓣閉鎖不全症4.0%、腎結石の3.5%の順となり最低は胃癌の0であった。全例の平均上昇度は16.7%であった。

注射前プロトロンビン値と注射後の上昇度並に前プロトロンビン値に戻る時間との関係を例数別に分ける

表 2 (A) 血液疾患におけるビタミン K 50mg 投与の場合のプロトロンビン値の変化

症 例	病 名	注射前 の %値	注射後の経過時間におけるプロトロンビン値									上 昇 度 %	注 射 時 間 前 戻 間 時間
			3	5	8	10	24	48	72	96時間			
1 百○ 65 ♀	慢性骨髄性 白血 病	62.5	50.0	52.5	40.0	80.0	57.5	60.0	61.5	62.0	17.5	24	
2 小○ 33 ♂	"	52.5	53.0	53.5	55.0	52.5	52.5	52.5	53.0	53.5	2.5	10	
3 中○ 13 ♂	"	55.0	63.0	57.5	75.5	80.0	55.0	55.0	54.5	53.0	25.0	24	
4 大○ 22 ♀	"	51.5	51.5	52.5	51.5	47.5	45.0	50.5	52.0	51.0	1.0	8	
5 横○ 22 ♀	急性赤白血病	67.5	70.0	75.0	100	100	67.5	66.0	66.5	67.0	32.5	24	
6 横○ 22 ♀	慢性赤白血病	43.0	54.5	53.0	50.5	53.0	39.5	50.0	51.5	51.0	10.0	24	
7 坂○ 42 ♂	形質細胞腫	69.5	67.5	65.0	57.5	70.0	58.5	44.0	48.0	46.0	0.5	24	
8 塩○ 46 ♂	家 族 性 溶血性黄疸	47.0	60.0	45.0	62.0	56.0	52.5	45.0	47.5	45.0	15.0	48	
9 塩○ 16 ♀	"	70.0	60.0	100	100	72.5	82.0	71.5	72.0	73.0	30.0	48	
10 佐○ 48 ♀	再生不良性 貧 血	52.5	85.0	87.5	70.0	88.0	70.0	61.0	90.0	54.0	35.5	96	
11 志○ 17 ♂	"	50.0	51.5	52.0	68.0	50.0	50.0	50.5	51.0	51.0	18.0	10	
12 片○ 16 ♀	血小板減少 性紫斑病	55.0	62.0	56.0	53.0	62.0	55.0	56.0	55.5	53.0	7.0	24	
13 小○ 20 ♂	PTA欠乏症	75.0	130.0	100	120.0	120.0	85.0	74.0	73.0	73.5	55.0	48	
14 小○ 43 ♀	脾性貧血	74.0	90.0	100	100	110.0	75.5	76.0	75.5	75.0	36.0	24	
15 西○ 28 ♂	"	62.5	65.0	72.5	72.5	70.0	70.0	72.5	66.5	62.5	10.0	96	
16 藤○ 32 ♀	"	57.5	54.5	57.5	65.0	65.0	57.5	58.0	57.0	58.5	7.5	24	

表 2 (B) 血液疾患における注射前プロトロンビン値と注射後の上昇度  
並に注射前プロトロンビン値に戻る時間との関係

注射前のプロト ロンビン値(%)	上 昇 度 (%)				注射前のプロトロンビン値に戻る時間(時間)				
	<10	11~30	31~50	51~70	<10	24	48	72	96
<30	例	例	例	例	例	例	例	例	例
31~50	1	2			1	1	1		
51~70	6	3	2		2	6	1		2
>71			1	1		1	1		

と表 3 (B) に示した如く、上昇度は肝疾患と略々同様で注射前プロトロンビン値31~50%を示したものの上昇度が高いのに対し、51~70%のものは低くなり、71%以上のものは約半数が10%以下となるが、前プロトロンビン値に戻る時間は肝疾患と異り注射前プロトロンビン値の低いもの程長時間きき、高くなるにつれて短時間となつた。

総括並に考按

血液凝固因子の中、プロトロンビンは肝実質細胞で生成されると云われているがこれは Dam<sup>①</sup>, Quick<sup>②</sup> が黄疸のある患者にプロトロンビン時間の延長を認め Warner<sup>③</sup> が犬でクロロホルム、磷中毒の際プロトロンビンの減少を報じ最近 Lasch<sup>④</sup> によれば動物の肝のミトコンドリアを用いた実験で、酸素の供給下でプ

ロトロンビンが生成されるという証明及び既に諸家により<sup>⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯</sup>、肝実質細胞障害時に低プロトロンビン血症のおこるという事実によるものである。著者もこの点肝疾患、血液疾患、その他疾患の注射前プロトロンビン値についてみると70%以下は肝疾患全39例中22例、血液疾患全16例中13例、その他疾患全18例中6例で肝疾患は多数を示すが血液疾患に於ては更に肝疾患以上の多数を示した。この事は最近 Witte<sup>⑰</sup> が骨髓血中のプロトロンビン、不安定因子、安定因子測定を行つた結果及び網内系<sup>⑱⑲</sup>や骨髓<sup>⑳</sup>でも、これら諸因子の生成が行われるのではないかと想像されて来ている点より、血液疾患に於ける2次的肝障害のみによるものでなく、これら諸説を関連させて考えるべきものと思われる。

表 3 (A) その他疾患におけるビタミン K 50mg 投与の場合のプロトロンビン値の変化

症 例	病 名	注 射 前 の 値	注射後の経過時間におけるプロトロンビン値									上 昇 度	注 射 に 時 間
			3	5	8	10	24	48	72	96時間			
1 竹○ 16 ♀	急性関節 リウマチ	57.5%	45.0%	57.5%	35.0%	75.0%	75.0%	75.0%	75.0%	55.0%	54.5%	17.5%	72
2 森○ 30 ♂	〃	32.5	33.5	47.5	37.5	65.0	75.0	60.0	31.0	30.5	42.5	72	
3 青○ 51 ♀	慢性関節 リウマチ	80.0	88.0	80.0	100	100	77.5	80.0	75.0	75.0	20.0	24	
4 林○ 41 ♀	胃 肉 腫	100	150.0	140.0	150.0	145.0	140.0	135.0	100	100	50.0	72	
5 中○ 66 ♂	胃 癌	100	100	100	100	100	100	100	100	95.0	0	0	
6 下○ 56 ♀	癌性腹膜炎	100	77.5	100	100	100	90.0	100	90.0	98.0	0	0	
7 百○ 72 ♀	〃	55.0		52.5	43.0	41.0	67.5	67.5	52.0	53.0	12.5	72	
8 小○ 54 ♂	胃 潰 瘍	78.0	82.0	89.0	85.0	86.0	77.0	77.5	78.0	79.0	11.0	24	
9 中○ 21 ♂	〃	72.5	72.5	69.0	69.0	77.5	76.0	76.0	73.0	72.0	5.0	72	
10 笹○ 54 ♂	〃	65.0	100	76.0	69.0	27.5	38.5	41.5	63.5	64.0	35.0	10	
11 西○ 50 ♂	腎 腫 瘍	85.0	77.5	90.0	77.5	77.5	76.0	78.0	78.5	74.0	5.0	8	
12 永○ 21 ♂	腎 結 石	70.0	70.0	72.0	73.5	72.0	70.0	71.0	72.0	70.5	3.5	24	
13 松○ 23 ♂	糖 尿 病	70.0	75.0	85.0	85.0	86.0	71.0	73.0	71.0	72.5	16.0	24	
14 山○ 19 ♂	急性気管 支炎	47.5	57.5	47.5	95.0	76.0	57.5	60.0	67.5	45.0	47.5	96	
15 鎌○ 23 ♂	肺 結 核	70.0	75.0	76.0	78.0	75.0	70.0	70.0	70.0	71.5	8.0	24	
16 齊○ 38 ♂	〃	79.0	82.0	83.5	81.5	82.0	79.0	78.0	77.5	73.0	4.5	24	
17 村○ 24 ♂	〃	80.0	100	90.0	90.0	100	90.0	80.0	80.0	85.5	20.0	48	
18 平○ 34 ♀	僧 帽 瓣 閉鎖不全症	62.0	60.0	56.0	61.0	66.0	65.0	61.0	60.5	61.0	4.0	48	

表 3 (B) その他疾患における注射前プロトロンビン値と注射後の上昇度  
並に注射前プロトロンビン値に戻る時間との関係

注射前のプロ トロンビン値(%)	上 昇 度 (%)				注射前のプロトロンビン値に戻る時間(時間)				
	<10	11~30	31~50	51~70	<10	24	48	72	96
<30	例	例	例	例	例	例	例	例	例
31~50			2					1	1
51~70	3	3	1		1	3	1	2	
>71	5	3	1		3	3	1	2	

H. Pestalozzi<sup>⑩</sup>によれば軽度の肝炎及び閉塞性黄疸の初期に於てはプロトロンビン値は大体正常値を示し、低下しても極く僅少であるという。著者は注射前プロトロンビン値70%以下についてみると急性肝炎全11例中9例、慢性肝炎4例中1例及び胆石症4例中3例で正常値以下が多数であつたが、この点に関しては疾患の時期判定が問題となると思われる。

V. K がプロトロンビン値を上昇させる事は以前より報告されているが<sup>⑥⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯</sup>、G. Odenwald<sup>⑰</sup>及び Pestalozzi<sup>⑱</sup>及び山中<sup>⑲</sup>によれば、閉塞性黄疸の初期又はこれに準ずる肝実質細胞障害の少い肝疾患及びその他諸種の疾患では、プロトロンビン値は V.

K に迅速に反応し正常値に上昇せしめるが、諸種疾患特に肝疾患に於て肝実質細胞障害の強い場合は V. K に全く反応しないか、反応しても注射後反応迄の時間はかなり遅延し決して正常値にもどらないという。著者の実験では V. K 注射後の非正常化例は肝疾患では急性肝炎、胆嚢炎、肝癌の各1例計3例で血液疾患では慢性骨髓性白血病の2例、慢性赤白血病、血小板減少性紫斑病と家族性溶血性黄疸、再生不良性貧血、脾性貧血の各1例計7例でその他疾患では癌性腹膜炎の1例、僧帽瓣閉鎖不全症の計2例で血液疾患に於て最も多く、これら非正常化例は注射後反応迄の時間も比較的遅延し肝障害も高度であつた。

H. Pestalozzi<sup>⑩</sup>は閉塞性黄疸と肝実質細胞障害性黄疸との鑑別のために V. K-Test の重要性を強調し、前者の場合には Test により注射前プロトロンビン値は70%以上に達し正常化するのに対し、後者に於ては70%に到らぬという。著者の実験に於ても一致し胆石症全4例による閉塞性黄疸は全例とも正常値に達した。

又、H. Pestalozzi<sup>⑩</sup>は肝硬変に於て低プロトロンビン血症を起す事を典型的所見としているが、著者に於ても同様肝硬変全7例中5例に70%以下の低プロトロンビン血症を認めた。

又、H. Pestalozzi<sup>⑩</sup>によると肝硬変の初期では V. K 注射後10%以上の上昇率を示すが、末期に向うに従い10%以下となるという。この点著者に於ては全例とも正常化したの上昇率は最高35.0%、最低10.5%で比較的高かつた。この事は全例とも初期であつたためと考えられる。

V. K 注射後のプロトロンビン値をみると肝疾患の中急性肝炎の5例、肝硬変の2例、胆石症の1例、胆嚢炎の1例、肝癌の3例の計12例に注射後3~10時間で2.0~30.0%の1時的低下をみ、血液疾患の中慢性骨髓性白血病の1例、形質細胞腫、家族性溶血性黄疸の1例、血小板減少性紫斑病、脾性貧血の1例の計5例に注射後3~8時間で2.0~22.5%の1時的低下をみ、その他疾患の中急性関節リウマチの1例、癌性腹膜炎2例、胃潰瘍の2例、腎腫瘍、僧帽瓣閉鎖不全症の計7例に注射後3~10時間に3.5~37.5%の1時的低下をみた。以上1時的低下は何れも注射前プロトロンビン値、注射後の上昇度並に前プロトロンビン値に戻る時間との間に相関々係みられず、如何なる原因によるものか不明であり今後究明されるべき問題と考えられる。

最後に無効例及び不変例についてみると、肝疾患に於ては急性肝炎の1例及び急性黄色肝萎縮症の計2例は各々低下度7.0%、4.0%を示し無効で胆管癌及び肝癌の各1例計2例は不変であつた。血液疾患では慢性骨髓性白血病の1例及び形質細胞腫の計2例は上昇度は著明な低値を示し、各々1.0%、0.5%を示したため無効とみなした。不変例はなかつた。その他疾患では癌性腹膜炎の1例は低下度22.5%を示し無効で胃癌は不変であつた。以上の如く悪性腫瘍に於て無効並に不変例の多い事は、渡辺<sup>⑨</sup>が悪性腫瘍は悪液質に平行し V. K の効果は軽度であるという事と一致する。

#### 結 論

肝疾患、血液疾患及びその他疾患に於て V. K 50 mg を静注しプロトロンビン値の時間的経過を観察

し、次の結論を得た。

1) 肝疾患39例のプロトロンビン値は注射前最高105%、最低22.5%で注射後5~24時間で最高となり上昇度は最高67.5%、最低3.5%、平均30.3%で10~96時間で前プロトロンビン値に戻り、注射前プロトロンビン値(31~70%)のものが最も上昇度高く10~70%で前プロトロンビン値に戻る時間も最も長く24~96時間を示すのに対し、注射前プロトロンビン値(30%以下及び71%以上のものは)上昇度10%前後で10~24時間で前プロトロンビン値に戻つた。

2) 血液疾患16例のプロトロンビン値は注射前最高75.0%、最低43.0%で注射後5~10時間で最高となり上昇度は最高55.0%、最低2.5%、平均18.9%で10~96時間で前プロトロンビン値に戻り注射前プロトロンビン値70%以下は上昇度低く10%前後であるのに対し、71%以上は30~70%の高値を示し、前プロトロンビン値に戻る時間は注射前プロトロンビン値にあまり関係せず大体24~48時間であつた。

3) その他疾患18例のプロトロンビン値は注射前最高100%、最低32.5%で注射後5~24時間で最高となり上昇度は最高50.0%、最低3.5%、平均16.7%で10~96時間で前プロトロンビン値に戻り注射前プロトロンビン値31~50%が最も上昇度高いのにに対し、51%以上の高値になるにつれて上昇度減じ、前プロトロンビン値に戻る時間は注射前プロトロンビン値の低いもの程長時間で、高くなるにつれて短時間となつた。

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

尚本論文の要旨は昭和32年3月第43回日本消化機病学会に於て発表した。

#### 文 献

- ①Dam, H.: Biochem, Ztschr. 215, 475, (1929); Biochem. Ztschr. 220, 158, (1930); Nature 133, 909 (1934); Nature 135, 652 (1935); Biochem. J. 29, 1273 (1935). ②Dam, H. & Schønheyder, F.: Biochem. J. 28, 1335 (1934). ③Schønheyder, F.: Biochem. J. 30, 890 (1936). ④Dam, H., Schønheyder F. & Tage-Hansen, E.: Biochem. J. 31, 22 (1936). ⑤Quick, A. J.: Am. J. Physiol. 118, 260 (1937). ⑥Quick, A. J., Collenstine, G. E.: Am. J. Physiol., 176, 239 (1954). ⑦Armand J. Quick and George E. Collentine: Am. J. Physiol., 164: 716, 1951. ⑧松岡松三: 実験治療, 第295号, 昭31. ⑨Alexander, B., Goldstein, R.: J. Clin. Invest, 29: 795, 1950. ⑩Koller, F.: Das Vitamin K u.

seine Klinische Bedeutung, Thieme, Leipzig, 1941. ①De Nicola, P.: *Neue Med. Welt.*, 20: 735, 1951. ②De Nicola, P.: *Texas Rep. Biol. & Med.*, 1: 3, 1953. ③Owren, P. A.: *Scand. J. Clin. Lab. & Invest.*, 1: 151, 1949. ④H. G. Lasch u. L. Roka: *Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. Physiol. Chemie*, 294: 30, 1953. ⑤松岡松三・他: *日消誌*, 54: 208, 昭32. ⑥G. Odenwald: *Dtsch. med. Wchschr.*, 24: 980, 1957. ⑦H. Pestalozzi: *Schweiz. med. Wchschr.*, 17: 402, 1958. ⑧荻原洋三: *信州医誌*, 6: 485, 昭32. ⑨松岡松三: *日内会誌*, 37: 195, 昭24. ⑩松岡松三: *日本医事新報*, 1314: 37, 昭24. ⑪松岡松三・他: *内科の領域*, 5: 1-1, 昭32. ⑫Quick, A. J.: *The hemorrhagic disease and the Physiology of*

*hemostasis*, Chares C. Thomas, Springfield 111. 1942. ⑬Warner, E. D., Brinkhouse, K. M. & Smith, H. P.: *Amer. J. Physiol.*, 114: 667, 1936. ⑭Lasch, H. G. & Roka, L.: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 294: 30, 1953. ⑮Witte, S. & Dirnberger, P.: *Klin. Wchschr.*, 31: 936, 1953. ⑯Jürgens, S.: *Schweiz. med. Wchschr.*, 1119, 1952. ⑰Schmid, J.: *Die Blutgerinnung*, Wien, Wilhelm, Mandricn 1951. ⑱Heppich, E. & Schmid, J.: *Wien. Z. inn. Med.*, 197: 438, 1948. ⑲松岡松三: *日新医学*, 43, 531, 昭31. ⑳松岡松三: *臨床の日本*, 4: 87, 昭33. ㉑松岡松三: *治療*, 40: 1087, 昭33. ㉒山中学: *診療*, 10: 470, 昭32. ㉓渡辺章三: *岡山医学会雑誌*, 64: 193, 昭27.