

(77)

氏名(生年月日)	石 井 史
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1805号
学位授与の日付	平成9年11月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	抗結核剤によるビタミンK欠乏症に関する研究
論文審査委員	(主査)教授 林 直諒 (副査)教授 村木 篁, 扇内 秀樹

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

抗結核剤がビタミンK (VK) 欠乏状態を助長していると考えられる症例に遭遇したので、VK代謝に及ぼす抗結核剤の影響について検討した。

#### 〔対象および方法〕

1. 臨床例の検討；対象は1992年1月～1995年8月までに東京女子医科大学消化器病センターにて治療を受けたクローン病の患者、短腸症候群の患者、および関連施設で治療を受けた結核患者であり、VK摂取不足の有無、吸収障害すなわち小腸障害の有無、抗結核剤服用の有無別に対象を分類し、VK欠乏の指標となる血中 PIVKA-II 値を測定した。

2. 実験動物による検討；VK欠乏飼料 (VK含量30～50ng/g)飼育ラットに抗結核剤 (RFP, EB, INH, PAS) をそれぞれ単独で10日間連日経口投与後、採血し、プロトロンビン時間 (PT), プロトロンビン値 (F-II), PIVKA-II を測定した。抗結核剤の投与量はヒトの常用量に準じ、①抗結核剤投与後のPTの変化、②RFP投与量とPTとの関係、③RFP投与時のPT, F-IIおよびPIVKA-IIの経日変化、④RFP投与によるPT延長に対するVK投与の効果、について検討した。

#### 〔結果〕

1. 臨床例における結果；小腸障害のある群において PIVKA-II 陽性者を認め、更に抗結核剤を投与した場合に著しい血中 PIVKA-II の増加およびトロンボテスト値の低下が観察された。この変化は薬剤の投与中止、あるいは薬剤の投与を継続していても VK 投与

で速やかに改善された。

2. 実験動物における結果；RFP投与群VK欠乏飼料飼育ラットにのみ、著しいPTの延長が認められた。RFPはヒトの常用量に相当する投与量でもPTの延長が認められ、その程度はRFP投与量および投与日数に依存していた。PTの延長と共にF-IIの減少、PIVKA-IIの増加が観察されたが、VK投与24時間後にはすべて正常化した。

#### 〔考察〕

VKはVKサイクルを形成し、再利用されている。VKは食事として摂取されるフィロキノン (VK<sub>1</sub>) と腸内細菌の産生するメナキノン (VK<sub>2</sub>) により供給されると考えられている。実験的にはVK<sub>1</sub>が重要といわれており、今回の臨床例からも裏付けられる。N-MTT基をもつセフェム系抗生物質はVKサイクルにおいてVKエポキシド還元酵素を阻害する結果、VKサイクルを遮断するのでVKの再利用が阻害され、その欠乏を助長すると報告されており、これらの機序は今回のRFPの場合ときわめて類似している。RFPはVK不足時に投与すると低プロトロンビン血症を招来するが、これは通常食餌飼育ラットでは発症しないこと、およびVK製剤で速やかに回復することより凝固因子の生合成に薬剤が直接関係するのではなく、VKの代謝に関連したものであることが推察された。すなわちRFPはVKエポキシド還元酵素を阻害する結果、VKサイクルによるVKの再利用を障害し低プロトロンビン血症あるいは血中PIVKA-IIの増加を招来したものと考えられる。一方、VK投与により速やかに改

善されることから VK の活性化に關与する VK 還元酵素および凝固因子合成に關与する  $\gamma$ -glutamylcarboxylase は阻害を受けていないと推測された。

〔結論〕

RFP を投与している症例では定期的に凝固系の検査, さらに血中 PIVKA-II の測定を行い, VK 欠乏を予知することが肝要である。

## 論文審査の要旨

本研究は小腸機能障害症例に抗結核薬投与すると血液凝固障害を示すことがあるという臨床観察から, 抗結核薬と VK との関連を検討したものである。VK 代謝異常の指標として PT 時間と PIVKA-II を測定した。ラットの実験では, VK 欠乏食投与群で抗結核薬のうち rifampicin (RFP) 投与例でのみ PT の延長がみられた。臨床例では小腸機能障害 (VK 吸収障害) があり RFP 投与してない 58 例中 4 例に PIVKA-II 軽度上昇例を認めたが, RFP 投与 2 例いずれも PIVKA-II は著明高値を示した。これは VK 補給により急速に改善された。一方 RFP 投与例でも小腸障害がない例では PIVKA-II の上昇はみられなかった。以上からビタミン K (VK) 欠乏と RFP による VK 代謝障害がその原因であり, 現在までに出血傾向の副作用が報告されている N-MTT 基セフェム系抗生物剤と同様の経過が確認され VK エポキシド還元酵素の障害が機序と推定した。

本論文は医学的意義の高い論文と判断した。

### 主論文公表誌

抗結核剤によるビタミン K 欠乏症に関する研究

日本消化器病学会雑誌 第94巻 第6号  
389-397頁 (平成9年6月5日発行) 石井 史,  
飯塚文瑛, 中西敏己, 長廻 紘, 林 直諒

### 副論文公表誌

- 1) 炎症性腸疾患における消化吸収障害. Mod Physician 12(11):1624-1628 (1992) 屋代庫人, 石井 史
- 2) 炎症性腸疾患の進展とその診断. 消外 16(4):429-439 (1993) 石井 史, 飯塚文瑛, 佐藤秀一, 長廻 紘
- 3) 過敏性腸症候群に対する TJ-10柴胡桂枝湯と TJ-60桂枝加芍薬湯の治療効果の比較ならびに潰瘍性大腸炎に対する TJ-114柴苓湯の治療効果の検討.

Prog Med 13(12):2893-2900 (1993) 石井 史,  
飯塚文瑛, 長廻 紘, 小幡 裕

- 4) 消化管憩室. Mod Physician 14(1):91-95 (1994) 石井 史, 中村真一, 光永 篤
- 5) 炎症性腸疾患と脾病変. 胆と脾 15(3):233-239 (1994) 石井 史, 長廻 紘, 鈴木麻子, 元 鐘聲, 飯塚文瑛, 白鳥敬子, 竹内 正
- 6) 小腸腫瘍, 悪性リンパ腫. 臨消内科 10(2):237-248 (1995) 石井 史, 元 鐘聲, 鈴木麻子, 長廻 紘
- 7) アメーバ性肝膿瘍の1例. Clin Parasitol 7(1):37-39 (1996) 石井 史, 山崎瑞樹, 中村 靖, 伊藤直人, 秋久理真, 荒木一夫, 他4名
- 8) 過敏性腸症候群. 臨と研 73(5):1064-1068 (1996) 石井 史, 飯塚文瑛