

ビタミンK欠乏症により血尿を来たし 急性腎後性腎不全に至った1例

東郷 容和¹, 岡本 貴行², 梶尾 圭介¹, 近藤 宣幸¹

¹医療法人協和会協立病院泌尿器科, ²医療法人協和会協立病院腎臓内科

A CASE OF ACUTE POSTRENAL RENAL FAILURE CAUSED BY HEMATURIA DUE TO VITAMIN K DEFICIENCY

Yoshikazu TOGO¹, Takayuki OKAMOTO², Keisuke KAJIO¹ and Nobuyuki KONDOH¹

¹The Department of Urology, Kyowakai Medical Corporation Kyoritsu Hospital

²The Department of nephrology, Kyowakai Medical Corporation Kyoritsu Hospital

A 51-year-old male was hospitalized at another hospital for aspiration pneumonia during gastrostomy management due to sequelae related to a cerebral hemorrhage. The patient was referred to our hospital because of gross hematuria and renal dysfunction following fasting and antibiotic administration. Serum creatinine was 10.54 mg/dl. Prothrombin time (PT) and PT-international standard ratio (PT-INR) were beyond the measurement range, while activated partial thromboplastin time (APTT) was 125 seconds, and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) was 117,591 mAU/ml. Computed tomography (CT) imaging showed blood clots in both upper urinary tracts and urinary tract obstruction was considered to be the cause of renal dysfunction. Based on the findings following fasting and long-term administration of antibiotics, including the N-methyl tetrazole thiol (NMTT) group, we considered that the cause was vitamin K deficiency. The patient was immediately treated with menatetrenone (20 mg). Four days after beginning administration, PT, PT-INR, and APTT were improved, and gross hematuria had disappeared. Thereafter, urine volume was increased and renal function became normalized, while PIVKA-II was decreased to the normal range. When a fasting patient has a bleeding tendency during antibacterial administration, it is necessary to consider treatment with vitamin K deficiency.

(Hinyokika Kiyo 67 : 225-228, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_6_225)

Key words : Vitamin K deficiency, Acute postrenal renal failure, N-methyl tetrazole thiol group

緒 言

抗菌薬は細菌感染症治療に必須であるが、ビタミンK欠乏症により血尿を来たした症例報告もされている¹⁻⁵⁾。今回、絶食と抗菌薬投与によるビタミンK欠乏症から急性腎後性腎不全に至った症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 51歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 脳出血, 頭蓋形成術, 胃瘻造設

現病歴 : 脳出血後遺症による右半身麻痺あり, 他院にて胃瘻管理中に誤嚥性肺炎を発症し入院。絶食の上でcefmetazole (CMZ) を7日間投与され一旦軽快するも, その後尿路感染が疑われdoripenemが3日間, cefcapene pivoxil が2日間投与されていた。その経過中に肉眼的血尿と尿量減少があり, 腎機能障害 (Cr 9.92) を認めたために当院へ紹介となった。

入院時現症 : 身長 176 cm, 体重 41.8 kg, BMI

13.5, 血圧 101/71 mmHg, 心拍数 121 回, 体温 37.0°C, SpO2 97%.

血液検査 : WBC 10,400/ μ l, CRP 8.03 mg/dl. BUN 98 mg/dl, Cr 10.54 mg/dl と高度腎機能障害およびHb 10.2 g/dl と貧血を認めた。凝固機能として, Plt 19.3×10^4 / μ l と正常範囲であったが, PT および PT-INR は測定範囲を超えて延長, APTT も125秒と凝固能の異常亢進を認めた。電解質異常は認めなかった。

尿検査 : RBC ≥ 100 /HPF, 肉眼的血尿 (尿比色 5) と高度血尿を認めたが, WBC 1~4/HPF と膿尿は認めず, 尿培養および尿細胞診は陰性であった。

画像所見 : 腹部単純 CT にて両側水腎症と腎盂内を占拠するような高吸収領域があり, 膀胱内にも高吸収領域を認めた (Fig. 1)。

入院後経過 : 臨床経過および凝固検査所見から, ビタミンK欠乏症による凝固機能異常に伴い両側の上部尿路内にできた血塊にて尿路閉塞を来たしたことが腎機能障害の原因と考えられた。膀胱内の血腫は膀胱洗浄で回収したが, 両側上部尿路の出血源の精査および止血術は困難と判断し, ビタミンK補充と補液のみの



Fig. 1. Computed tomography image showing blood clots in both upper urinary tracts and bladder (white arrow). a, c: Axial view. b: Coronal view.

保存的加療とした。補充開始前に測定していた protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) は 11,7591 mAU/ml (~ 40 mAU/ml) と異常高値を示した。補充直後は尿量が確保できず腎機能のさらなる悪化を認めたが、ビタミンK投与4日目には PT 70%, PT-INR 1.21, APTT 36秒と凝固能の

改善傾向を認め、肉眼的血尿も消失した。その後、血塊溶解によると考える上部尿路閉塞解除にて、尿量が増加し Cr 値の低下傾向を認め、2週間かけて基準値以下にまで低下した (Fig. 2)。その後に撮影したCTでは両側上部尿路内の血種は消失し (Fig. 3)、2カ月後には PIVKA-II も 18 mAU/ml と正常化、現在血尿再発なく経過中である。

考 察

ビタミンKが欠乏すると易出血性となることは広く知られているが、成人においてはビタミンK欠乏症が臨床問題となることは稀とされている⁶⁾。

ビタミンK欠乏症を引き起こす原因として、以下の4つがあげられている。①ビタミンK摂取量の著しい低下、②腸内のビタミンK産生菌減少による産生能低下、③胆汁の流出障害や吸収不良症候群によるビタミンK吸収障害、④ビタミンK還元サイクルの障害である。通常、単一の要因ではビタミンK欠乏が引き起こされることはきわめて稀であり、複数の要因が関与していることが多いとされる⁷⁾。ビタミンKが欠乏すると、ビタミンK依存性凝固因子である第II、VII、IX、X因子の活性型凝固因子への合成が阻害されることでPTやAPTTが延長し、第II因子の未成熟な凝固因子であるPIVKA-IIが増加する。そのため、PIVKA-II値はビタミンK欠乏症の診断に有用とされている。本症例は、誤嚥性肺炎により長期間の絶食状態であったこと、様々な抗菌薬治療が行われていたことからビタミンK欠乏症に至り出血傾向となったと推測し、経験的治療としてビタミンK補充を開始した。前医で行われていた抗菌薬の中でビタミンK還元サイクルの抑制を引き起こす薬剤が使用されていたこと、後に判明したPIVKA-IIが異常高値であることなどがビタミンK欠乏症の診断確定の後押しとなった。

ビタミンK欠乏症により肉眼的血尿を引き起こした症例報告はいくつかある。膀胱内に凝血塊を認めた症例報告^{2,5)}はあるものの、上部尿路に出来た血塊による尿路閉塞が腎後性腎不全を引き起こした報告はわれわれが調べた限り本症例が初である。ビタミンK欠乏による出血は消化管出血が最も多いとされ、次いで血尿や鼻出血があげられているが⁷⁾、脳出血を来した症例⁸⁾や出血性ショックを来した重篤例⁹⁾も報告されている。抗菌剤投与によるビタミンK欠乏症が肉眼的血尿の原因と考えられた過去の報告^{2,5)}では、抗菌薬が7日間を超えて投与された後に血尿が出現しており、本症例においても長期にわたる抗菌薬投与が要因となった。しかし最近、腓頭十二指腸切除術後2日目からPT活性低下により硬膜外カテーテルの抜去に難渋した症例¹⁰⁾や骨盤内臓全摘術後4日目に腹腔内出血を来した症例¹¹⁾なども報告されている。いず

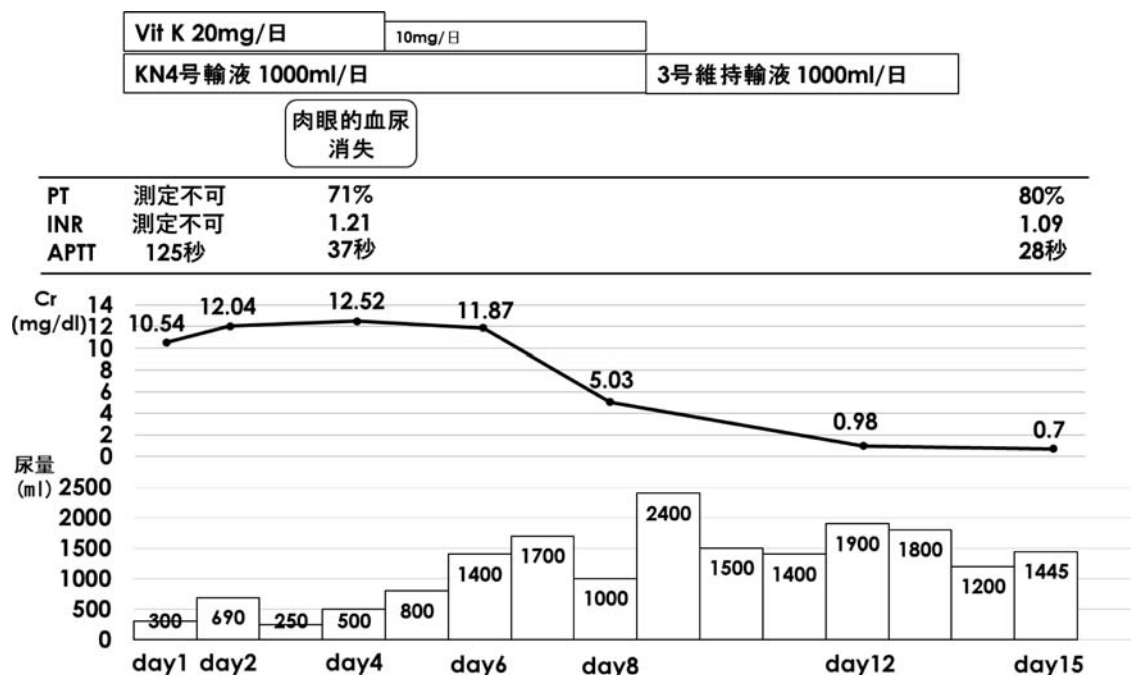


Fig. 2. Clinical course following admission.



Fig. 3. Computed tomography image showing blood clots in both upper urinary tracts and disappearance of hydronephrosis (white arrow).

れも術後の絶食と抗菌薬投与が原因と考えられており、複数要因が重なると術後早期においてもビタミンK欠乏を起こしうるのは念頭に置く必要がある。泌尿器科領域においても術後数日間の絶食や比較的長めに抗菌薬投与が行われる消化管利用手術などでは、ビタミンK欠乏症に伴う出血傾向のハイリスク症例であると言えることから、その併発にも注意を払うべきである。

抗菌薬投与によりビタミンKが欠乏する原因として、ビタミンKを産生する *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis* などの腸内細菌が減少することやビタミンK還元サイクルの障害を引き起こす N-methyl tetrazole thiol 基 (NMTT 基) を有する抗菌薬の使用がある⁷⁾。NMTT 基はセ

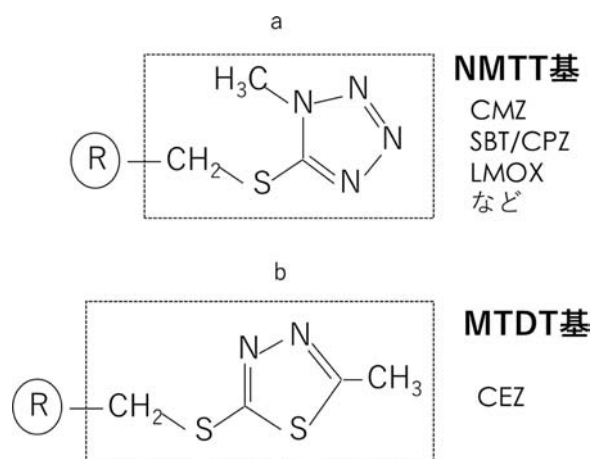


Fig. 4. Cephem antibacterial agents that inhibit the vitamin K cycle. a: N-methyl tetrazole thiol (NMTT) group. b: methylthiadiazolethiol (MTDT) group.

フェム環の3位側鎖に組み込まれており、代表薬剤はCMZ, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), latamoxef (LMOX) などがあげられる (Fig. 4a)。このようにセフェム系薬剤を中心に添付文書上において、稀ではあるがビタミンK欠乏症の副作用があることが記載されている。しかし、通常は抗菌薬投与のみではビタミンK欠乏を引き起こすことは稀であり、本症例のように絶食状態の患者においてCMZを含む抗菌薬の長期投与が行われていたことなど、複数の要因が重なったことからビタミンK欠乏症を引き起こしたものと考えている。さらに、NMTT基同様にビタミンKの再利用を阻害する methylthiadiazolethiol (MTDT) 基を側鎖にもつ cefazolin (CEZ) の長期投与が出血傾向の原因

となったことも報告されている^{12,13)} (Fig. 4b). いずれの症例もビタミンK摂取量の著しい低下とMTDT基を有するCEZの使用に加えて、高齢であることや腎機能障害があることからCEZの血中濃度が上昇したことが一因であった可能性を示唆している。予防抗菌薬としても、治療抗菌薬としてもその使用頻度が多いセフェム系薬剤であるCMZやCEZの投与のみならず、近年 tazobactam/piperacillin や trimethoprim/sulfamethoxazole の投与がビタミンK欠乏の一因となり出血を引き起こした症例報告^{14,15)}もされている。

ビタミンK欠乏症に対する治療は、ビタミンK製剤の補充である。ビタミンK製剤の静脈内投与後1時間以内で凝固能は改善傾向を示し、止血効果が得られるとされている⁷⁾。また、ビタミンK補充後5日目で肉眼的血尿が消失した症例報告²⁾もあり、本症例においても静脈内投与4日目には肉眼的血尿は消失した。このようにビタミンKを補充することにより凝固機能は速やかに改善することから、臨床経過からビタミンK欠乏症を疑う症例で出血傾向を認める際には速やかにビタミンKを投与することが重要である。ビタミンK欠乏を予防するためにも術後早期からの経口摂取再開や不必要な抗菌薬の長期投与を控えるようにも努めなければならない。

結 語

絶食中の患者で抗菌薬投与中に出血傾向が認められた際には、ビタミンK欠乏症を念頭に置いて速やかに補充治療を行う必要がある。

本論文の要旨は、第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会合同開催において発表した。

文 献

- 1) Lubel JS, Burrell LM and Levidiotis V: An unexpected cause of macroscopic hematuria. *Med J Aust* **183**: 321-323, 2005
- 2) 奥野 博, 岡本圭生, 福山拓夫, ほか: セフェム系抗生物質により血尿を来たと推察された1症例. *泌尿紀要* **38**: 213-217, 1992
- 3) Duetz C, Houtenbos I and de Roij van Zijldewijn CLM: Macroscopic hematuria as presenting symptom of celiac disease. *Neth J Med* **77**: 84-85, 2019
- 4) 井崎博文, 山下利幸, 香川賢一, ほか: 血尿を主訴としたビタミンK欠乏性低プロトロンビン血症の臨床的検討. *西日泌尿* **61**: 822-825, 1999
- 5) 新谷晃理, 木内慎一郎, 笠井利則, ほか: ビタミンK欠乏症により膀胱タンポナーデを来した1例. *徳島赤十字病医誌* **18**: 52-55, 2013
- 6) 小宮山 純: ビタミンK欠乏症. 領域別症候群シリーズ No 29 神経症候群IV. pp 112-115, 日本臨牀社, 大阪, 2000
- 7) 白幡 聡: ビタミンK欠乏症の臨床. *血栓止血誌* **18**: 584-587, 2007
- 8) 菊井祥二, 西脇知永, 島田京子, ほか: 長期間の中心静脈栄養によるビタミンK欠乏に伴う凝固機能低下で脳出血を来した1例. *神経内科* **63**: 378-382, 2005
- 9) Itagaki H and Hagino T: Vitamin K deficiency-induced hemorrhagic shock after thoracentesis: a case report. *BMC Gastroenterol* **19**: 58, 2019
- 10) 平田友里, 三好寛二, 中村隆治, ほか: 抗生剤によるビタミンK欠乏性凝固異常のために硬膜外カテーテル抜去に難渋した3症例. *麻と蘇生* **55**: 45-47, 2019
- 11) 菱川秀彦, 徳原克治, 吉田明史, ほか: 進行直腸癌に対し腹腔鏡下骨盤内臓全摘術後ビタミンK欠乏症による腹腔内出血を来した1例. *癌と化療* **47**: 352-354, 2020
- 12) 井上啓司, 加藤周司, 計良夏哉, ほか: 慢性血液透析中に Cefazolin 投与により発症したビタミンK欠乏症の1症例. *透析会誌* **28**: 1565-1569, 1995
- 13) 古見嘉之, 清水聡一郎, 小川裕介, ほか: 絶食・抗菌薬投与により凝固能異常が疑われた1例. *日老医誌* **56**: 204-208, 2019
- 14) Yu Z and Chen H: Piperacillin/tazobactam-induced coagulopathy in a patient through a vitamin K-dependent mechanism. *Eur J Hosp Pharm* doi:10.1136/ejhpharm-2019-002182, 2020 Online ahead of print
- 15) Fotouhie A, Desai H, Parsa NA, et al.: Gastrointestinal bleeding secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vitamin K deficiency. *BMJ Case Rep* doi:10.1136/bcr-2016-214437, 2016

(Received on January 6, 2021)

(Accepted on February 19, 2021)