

氏 名	永江 彰子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第407号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成26年 9月10日
学位論文題目	Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities (重症心身障害者において経腸栄養と抗生剤の使用でビタミンK欠乏のリスクが上がる)
審査委員	主査 教授 村上 節 副査 教授 辻川 知之 副査 教授 寺田 智祐

論文内容要旨

*整理番号	411	氏名 <small>(ふりがな)</small>	ながえあきこ 永江彰子
学位論文題目	Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities (重症心身障害者において経腸栄養と抗生剤の使用でビタミン K 欠乏のリスクが上がる)		
<p>【研究の目的】</p> <p>重症心身障害児・者（以下、重症児者）とは、医学的診断名ではなく、児童福祉での措置を行うための行政上の定義である。具体的には、出生前、出生時および満 18 歳までに生じた様々な神経障害を原因とした重度の知的および身体障害児者を指し、身体機能は寝たきり又は座位が保てる程度まで、知的機能は IQ85 以下がこれに該当する。</p> <p>ビタミン K(以下 V.K)は食物由来と腸内細菌由来とがある脂溶性ビタミンであり、肝臓内凝固因子に関連する V.K 依存性蛋白の補酵素として働くため、V.K 欠乏は凝固障害を招く。近年この V.K 依存性蛋白が、肝臓以外の臓器においても存在していることに注目が集まっている。骨に存在する同蛋白であるオステオカルシン (osteocalcin : OC) は、骨芽細胞により産生される分子量約 6,000 の V.K 依存性蛋白で、骨形成に必須である。オステオカルシン分子内のグルタミン酸残基がγ-カルボキシグルタミン酸残基に変換されたものは、活性型オステオカルシンと呼ばれ、活性型のみがカルシウムを骨に蓄積することができる。骨の V.K が不足すると、グルタミン酸残基 (Glu) がγ-カルボキシグルタミン酸残基に変換 (Gla 化) されないため、骨基質に取り込まれず低カルボキシル化オステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin : ucOC) として血中に放出される。よって、血清 ucOC 高値は骨折のリスク因子である。</p> <p>重症児者は嚥下障害から経腸栄養を必要とする頻度が高い。低体重のため経腸栄養投与総量が少なくなり、様々な栄養素成分の不足が従来より指摘されている。V.K についても欠乏に陥る可能性があり、骨折は重症児者にとって頻度の高い合併症である。また、感染に対する抗生剤治療頻度が高いにもかかわらず、V.K の状態に関する論文は少ない。そこで、施設に入所している重症児者を対象に、V.K の状態を調査した。</p> <p>【方法】</p> <p>全入所者 102 名中、85 名より書面で同意を得た。V.K 製剤およびワーファリン内服を除外項目とし、該当した 3 名を除く 82 名の重症児者の V.K 摂取量、血清 PIVKA(protein induced by vitamin K absence)-II、ucOC および PT-INR を測定した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

対象者は男性 41 名女性 41 名であり、経腸栄養および抗生剤治療はそれぞれ 36 名と 19 名であった。PIVKA-II の基準上限 28mAU/mL(健康成人の 95%を含む基準範囲の上限+2SD)を上回ったのは 42 名(52%)、ucOC の基準上限 5.37(F), 5.47(M)ng/mL(同上)を上回ったのは、25 名(30%)であった。血液検査において明らかな凝固障害は見られなかった。

重回帰分析の結果から両データの上昇には経腸栄養と抗生剤治療が関与していた。抗生剤治療は対象者が経腸栄養か経口摂取かによって異なる影響を及ぼしていた。

抗生剤治療を行っていない対象者に限定して V.K 摂取量と両データとを散布図に示すと両データとも V.K 摂取量と有意な相関関係を示した。この散布図より PIVKA-II では V.K 摂取量が 2.5、ucOC では同量が 5.5 μ g/BW/day 以下の時に各々のデータが著しく上昇することが分かった。

【考察】

重症児者の V.K 欠乏について報告した論文は、重症児 21 名を対象とした「重症心身障害児におけるビタミン K 欠乏」(吉川ら)以外見当たらない。我々は、PIVKA-II および ucOC の両データにより重症児者は V.K 欠乏の状態にある割合が高く、この原因は経腸栄養と抗生剤治療にあることを重回帰分析により明らかにした。

経腸栄養者は経口摂取者に比し有意に V.K 摂取量が低く(V.K 摂取量平均全体 4.5、経口 5.7 および注入 2.0 μ g/BW/day)、これが一因となっている可能性がある。抗生剤治療による V.K 欠乏に関しては二つの機序が考えられる。一つは抗生剤による V.K サイクル内の V.K エポキシドレダクターゼ阻害、もう一つは腸内細菌への直接的影響である。

抗生剤治療を行っていない対象者に限定して行った解析の結果から、肝臓では V.K 摂取量が 2.5 μ g/BW/day 以下の場合に、骨では同量が 5.5 μ g/BW/day 以下の場合に、V.K が欠乏しデータが上昇することがわかった。この結果は、小腸から吸収された V.K は最初肝臓で利用され、その後肝外臓器で利用されるという「first pass effect」という概念に一致する。利用した解析法は、V.K 摂取量で 2 群に分け、2 群のデータ平均値差異が最も大きく、また p 値が最も小さくなる V.K 摂取量を変曲点とする方法で、津川らの論文を参考にした。重症児者の PIVKA-II や ucOC の基準値が不明であったが、この方法により両データが著しく上昇する V.K 摂取量を求めることができた。

【結論】

重症児者は、経腸栄養と抗生剤治療が行われている場合に、V.K 欠乏に陥る危険性がある。凝固関連で必要とされる量を上回る V.K 摂取が骨形成では必要であるため、骨折のリスクが高い重症児者にとって V.K を補うことは重要なことである。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	411	氏名	永江 彰子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>重度の肢体不自由(寝たきりまたは座位は可能)と重度の知的障害(IQ<35)を有する重症心身障害者においては、骨折や消化管出血などの報告がある。重症心身障害者では、嚥下障害から経腸栄養を必要とする頻度が高く、経腸栄養では栄養素が不足しがちになるほか、易感染性から抗生剤の使用頻度も高いことが知られており、ビタミン K (V.K.) 欠乏を引き起こしている可能性がある。申請者らは、重症心身障害者 82 名を対象に、V.K. 不足の肝臓における指標となる PIVKA-II ならびに骨における指標となる uc OC を測定し、V.K. の欠乏状態について解析し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 基準上限値を上回る PIVKA-II ならびに uc OC を呈したのは、各々 52%、30%であった。 2) 抗生剤治療が V.K. 不足の要因となる。 3) 経腸栄養者は経口摂取者よりも V.K. が不足しやすい。 4) 経腸栄養者に抗生剤が投与されると V.K. 欠乏に陥る危険性がある。 5) 体格が小さく摂取カロリーの少ない重症心身障害者においても、日本人の V.K. 摂取基準を満たす必要があり、骨作用を考慮するとその 3 倍量の摂取量を必要とする。 <p>本論文は、重症心身障害者において V.K. 欠乏について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 581 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 26 年 9 月 2 日)</p>			