

## 抗生剤の血液凝固能におよぼす影響について

重野芳輝・古賀宏延・渡辺謙一・福田義昭・田中 光  
藤田紀代・伊藤直美・原田孝司・山口恵三・泉川欣一  
広田正毅・斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科

中 富 昌 夫  
琉球大学医学部第1内科

那 須 勝・田 代 隆 良  
大分医科大学第2内科

(昭和 58 年 2 月 8 日受付)

1977 年より 1979 年の 3 年間に当科へ入院したすべての患者のうち、悪性腫瘍や肝疾患を有しない呼吸器感染症患者を中心に、retrospective にみて抗生剤が投与され、プロトロンビン時間（以下 PT）および部分トロンボプラスチン時間（以下 PTT）が測定されていた症例について、抗生剤投与と血液凝固能との関連について検討した。また人工透析中の腎不全例 3 例に対し、CBPC 1 回点滴静注後の血液凝固能の変化についても、併せて検討した。

抗生剤の経口投与群においては、血液凝固能に軽度の変化がみられたものの、抗生剤の使用期間や総投与量との間には有意の関連性は認められなかった。一方静注・筋注投与群においては、投与開始後 1～2 週目の比較的早期に、PT および PTT の両者がともに延長する症例がみられた。しかしこれらの症例は、いずれも投与中止によって次第に正常化していくことが判明した。

腎不全例においては、1 回投与のみで PT および PTT の著明な延長をみた例もあったが、これらは特別な処置を行なうことなくその後の経過で、改善がみられた。

近年、各種抗生剤の開発はめざましく、これら抗生剤の汎用によって、多くの副作用が報告されてきている。1973 年 PINO らにより抗生剤の使用と血液凝固能の関係が指摘され注目を浴びたが、私達も最近 3 年間に当科に入院した呼吸器感染症患者を中心に、PT、PTT が測定してあった症例について、retrospective に抗生剤の使用と PT、PTT の関係について検討を行なった。さらに人工透析中の 3 例の腎不全例に対しては、CBPC 1 回点滴静注後の PT、PTT の変化について検討した。

### I. PT・PTT の測定方法

PT の測定には、トロンボプラスチン・C（米国 Dade 社製）を使用し、検体としてクエン酸ナトリウム加血漿を用いた用手傾斜試験管法にて行なった。結果は、正常血漿の生理食塩水希釈液の種々濃度について得られたプロトロンビン時間を用いてプロトロンビン活性度曲線をつくり、被検血漿のプロトロンビン時間をあてはめたプロトロンビン活性度（%）で表わした。また PTT の測定は、血漿活性化剤を含む液状兔脳セファリ

ン製剤であるアクトン（米国 Dade 社製）を使用し、同じくクエン酸ナトリウム加血漿を用いた用手傾斜試験管法にて行なった。結果は、塩化カルシウム添加後の凝塊形成までの時間（秒）で表わした。なお、それぞれの正常値は、PT 80% 以上、PTT 40 秒以下の値であった。

### II. 検 討 成 績

#### 1. 抗生剤の投与期間・投与量と PT、PTT

対象および方法：1977 年から 1979 年までの 3 年間に当科へ入院した全患者のうち、PT と PTT が測定してあった患者（PT 62、PTT 51）について、抗生剤の投与期間、投与量と入院時の PT、PTT 値との関係をみた（Fig.1 および Fig.2）。これには経口・静注・筋注等のすべてが含まれている。

抗生剤使用の程度は、その量と期間を含めて、次の 4 段階に分類した。入院までにはほとんど抗生剤が使用されていなかった群を 0、5 年以上の長期にわたりかつ大量の抗生剤が使用されていたものを（卅）とし、入院まで時々抗生剤が使用されていたものを（+）、（+）と

Fig. 1 Relationship between prothrombin time and grade of usage of antibiotics

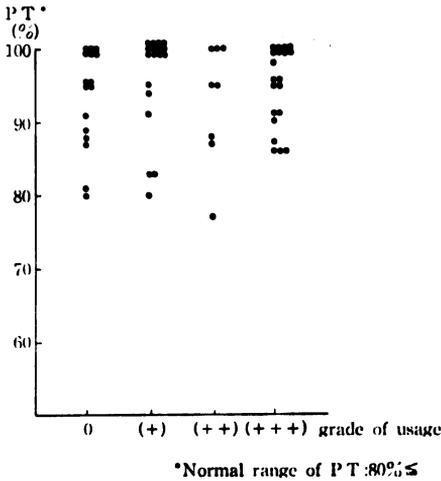


Fig. 3 Prothrombin time before and after administration of oral antibiotics

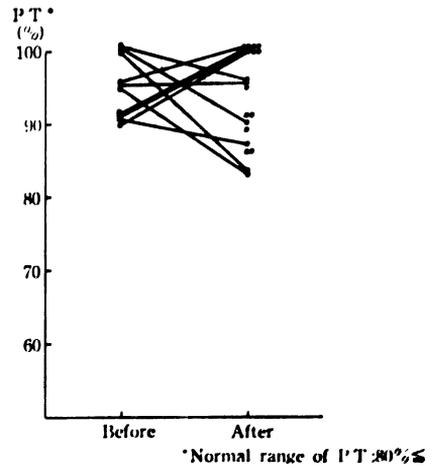


Fig. 2 Relationship between PTT and grade of usage of antibiotics

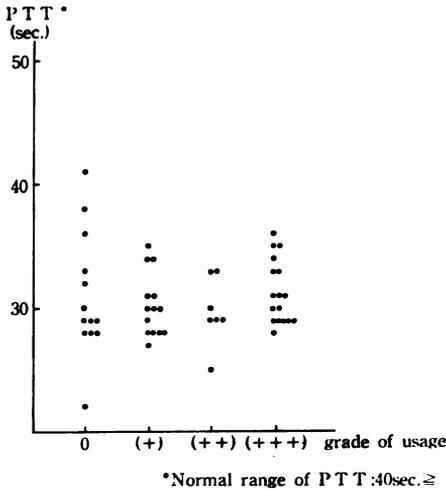
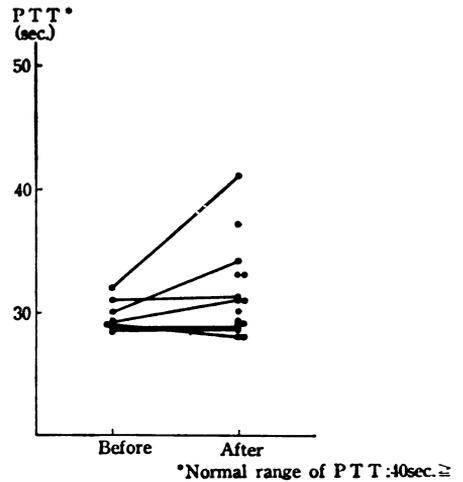


Fig. 4 PTT before and after administration of oral antibiotics



(卅)の中間を(++)とした。(++)群および(卅)群は、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎等の慢性気道感染症の例がほとんどで、0群は肺炎、肺化膿症などの急性呼吸器感染症例がほとんどであった。

結果：多少のばらつきはみられたが、PT, PTTともに4群の間で特に有意の差はみられず、ほとんどが正常範囲内であった。

2. 経口抗生剤における投与前後のPT, PTTの変化

対象および方法：同様に過去3年間の患者のうち、経

口抗生剤の投与を受けPT, PTTが測定してあった症例(PT 20, PTT 16)について、その投与前後におけるPT, PTTの推移について検討した(Fig. 3およびFig. 4)。投与期間は一般に1~3週間であった。

結果：1~3週間の経口抗生剤の投与において、PT, PTTはともにほとんど正常範囲内において変動した。1例でPTTが32秒から41秒へと延長し、PTは11秒(100%)から11.6秒(95%)と正常範囲内で変化したが、本例は肝機能をはじめとする生化学値は正常で気管支喘息に感染を併発した際にJosamycin 1日500mgを14日間投与されたものであった。

Fig. 5 Prothrombin time before and after administration of parenteral antibiotics

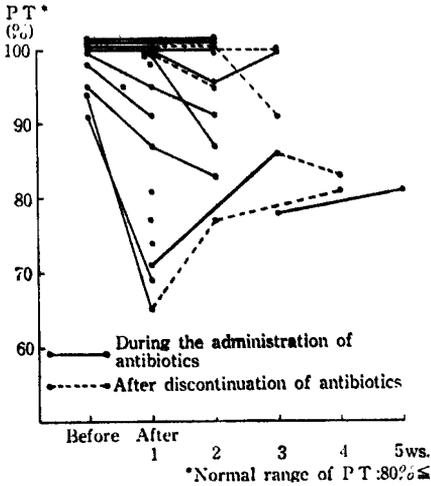
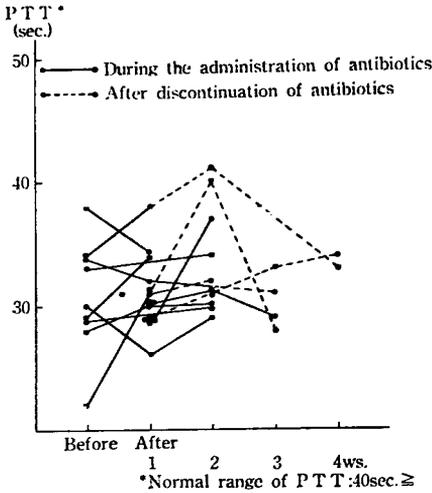


Fig. 6 PTT before and after administration of parenteral antibiotics



3. 抗生剤の静注・筋注使用後における PT, PTT の変化

対象および方法：同様に3年間の当科における抗生剤の静注、点滴静注、筋注投与例において、PT, PTT が経時的に測定されていたもの (PT 23, PTT 17) について、1週ごとの値を Fig. 5 および Fig. 6 にプロットして示した。抗生剤投与中に測定したものは実線で、投与中止後に測定したものの推移は点線で示し、投与後のみが測定してあった例については投与後の値をプロットした。

結果：投与前は PT, PTT とともに正常範囲内の値を

Fig. 7 Transaminase before and after administration of oral antibiotics

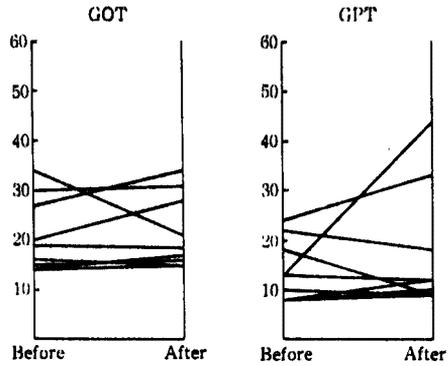
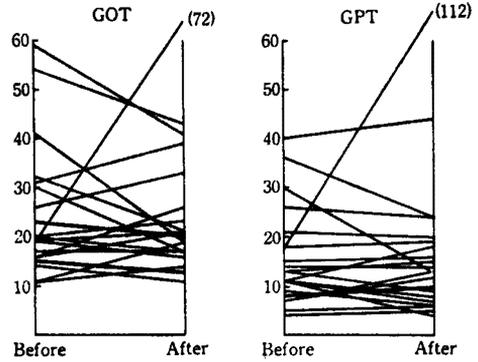


Fig. 8 Transaminase before and after administration of parenteral antibiotics



示した。PT についてみると、抗生剤投与後1週目に94%から65%へと延長した症例および91%から69%へと延長した症例が各1例ずつみられた。前者では、1週間にて抗生剤を中止したが、投与開始後2週目(中止後1週目)で77%、4週目(中止後3週目)で81%と改善をみた。後者ではその後の測定がなされていなかった。その他、投与前の測定がなされておらず、投与後約1週目の測定に80%以下の値を示したものが4例みられ、また、正常範囲内ではあるが抗生剤投与によって1~2週目に延長をみたものが数例あった。

PTT については、抗生剤を1週間投与した後、投与開始より2週目の PTT が22秒から40秒へと延長したものと34秒から41秒へと延長した2症例がみられた。しかし、いずれも投与開始後3~4週目(中止後2~3週目)には、それぞれ28秒と33秒へと正常化した。

臨床的には、いずれの症例においても、出血傾向や凝固異常を思わせる症状を呈したものはなかった。

4. S-GOT, S-GPT の変動

## コアグララーゼ陰性ブドウ球菌に関する検討

上 田 泰

東京慈恵会医科大学第二内科

清 水 喜 八 郎

東京女子医科大学内科

大 井 好 忠

鹿児島大学泌尿器科

嶋 津 良 一・加 藤 直 樹

岐阜大学泌尿器科

熊 沢 淨 一

佐賀医科大学泌尿器科

石 引 久 弥

慶応義塾大学外科

坂崎 利一・田村 和満・島田 俊雄

国立予防衛生研究所

小 林 章 男

千葉大学検査部

齋 藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

黒 坂 公 生

東京慈恵会医科大学青戸分院中央検査部

熊 田 徹 平

東京女子医科大学内科

水 岡 慶 二

東京大学中央検査部

島 田 馨

東京都養育院病院内科

五 島 瑳 智 子

東邦大学微生物学

原 耕 平

長崎大学第二内科

品 川 長 夫

名古屋市立大学第一外科

小 林 寛 伊

東京大学中央手術部

(昭和53年2月25日受付)

経口投与を10日間受けるも改善せず、4月11日当科入院となった。入院時はPT 94%, PTT 34秒と正常であったが、入院後 Sulbenicillin(SBPC) 1日6gの点滴静注と Gentamicin(GM) 1日80mgの筋注を受けた。投与開始後1週目にはPT 65%, PTT 38秒と延長した。臨床的に効果が認められなかったため SBPC, GM ともに中止し、その後 Minocycline(MINO) 1日200mgの投与に切り換えたが、これも無効のため5日間で中止した。4月25日の検査ではPT 77%, PTT 41秒となった。本例はその後の胸膜生検にて結核性病変が証明されたため、RFP, EB, INHに変更して良好な経過をとった。その後の検査でPT 81%, PTT 33秒、さらに、PT 83%, PTT 39秒となって、PT, PTT ともにはほぼ正常化した。

本例では軽度の GOT, GPT の上昇がみられ、 $\gamma$ -GTP の上昇、アルコール歴、肝シンチなどより脂肪肝の疑いがもたれたが、この時期の肝機能はほとんど安定しており、PT, PTT の異常は、抗生剤の使用と関連あるものと考えられた。

症例2：症例は19歳女性。幼児期に重篤な肺炎の既往があり、その後も重篤な感染をくりかえしている気管

支拡張症の例で (Fig. 10), 大量の抗生剤投与を受けていた。今回当科転院までも、前医にて数か月にわたり抗生剤の投与を受けていた。しかし、発熱、咳嗽、喀痰、胸背部痛が著明なため、精査と治療の目的で当科に転院してきた。転院直前には Cephalexin(CEX), Cefazolin(CEZ), Ampicillin (ABPC), Dicloxacillin (MDIPC), Lincomycin (LCM) の投与を受けていた。投与前のPT, PTT の測定はなされていないが、当科入院時にはPT 78%, PTT 56秒とともに延長していた。臨床的には、激しい咳嗽とともに多量の膿性血性痰がみられた。肝機能、血小板その他には全く異常を認めなかった。入院後 LMOX 点滴静注にて症状は著明に改善し、軽快退院した。現在は経口抗生剤を中心として外来で治療を行っているが、PT, PTT ともほぼ正常の値を示している。

7. 腎不全例における抗生剤と PT, PTT

次に慢性腎不全例に CBPC 5g を静注し、投与前および投与後の PT, PTT の値の推移をみた。

対象症例：週2回の人工透析中の3例の慢性腎不全例に対し、透析後 CBPC 5g を1回静注し、投与前および投与後1日、3日、10日目に、PT, PTT 値の推移をみ

Fig. 10 Case M. ISHIBASHI, 19 y. o., F., Clinical diagnosis: Bronchiectasis

		Nov. 1		10		20		30, Dec.		10		20		30	
Antibiotics		CEX 1.5g		ABPC.MDIPC 1.5g		LMOX 4g		CEP 4g		LCM 1.2g		SBPC 8g		Admission	
Prothrombin time (%)		78		81											
PTT (sec.)		56													
Thrombocyte ( $\times 10^4$ )		33.2		15.4		26.2		20.4							
GOT (13~36KU)	16	11		18		19		21							
GPT (11~35KU)	15	9		4		6		8							
Al-Pase (50~245U)		297		295		362		346							
CRP	2(+)	6(+)		2(+)		(+) 2(+)									
ESR (hr.)		140		155		143		162							
WBC	9200	17600		28200		5900		6200		4700					
%Neutro		87		54		49		65							

Table 2 PT and PTT before and after single injection of CBPC to three patients with chronic renal failure

Case	Diagnosis (BUN, Creatine)		Jun. 3				
			Before	4	6	10	13
1. F.NANCHI	chronic renal failure (94, 12)	PT(%)	87	87	83	95	
		PTT(sec.)	35	34	31	34	
2. K.NAKASHIMA	chronic renal failure (71, 9.3)	PT(%)	100	91	100	76	
		PTT(sec.)	27	26	27	90	
3. H.MIYAGAMI	chronic renal failure (90, 8.7)	PT(%)		100	95	79	
		PTT(sec.)		29	27	98	

た。

結果：3例の PT, PTT 値の推移を Table 2 に示した。症例1では PT, PTT ともに不変で、正常範囲内での変化であった。症例2では、投与前の PT, PTT 値はいずれも正常であったが、静注後 10 日目の検査では PT 76%, PTT 90 秒と著明に延長した。しかし、臨床的には特に変化はなく、その後徐々に正常化した。症例3では、前値を測定していないが、静注後1日目に PT 100%, PTT 29 秒と正常であったのに対し、10 日目には PT 79%, PTT 98 秒と著明な延長がみられた。その後の検査では PT, PTT とも正常化した。3例ともに肝機能をはじめとする生化学的検査では著変を認めなかった。

### III. 考 察

ビタミンKは植物、細菌、動物界に広く存在しているが、人間の腸内でも細菌によってかなりのビタミンKが合成されることが知られている。ALMQUIST & STOKSTAD<sup>1)</sup> は早くから細菌界でのビタミンK合成に注目し、ALMQUIST & PENTLER<sup>2)</sup> は細菌がビタミンK欠乏培養基中でビタミンKを合成することを発見し、さらに ALMQUIST<sup>3)</sup> は諸種細菌のビタミン合成能を比較した成績を報告している。

一方、セフェム系や合成ペニシリン系をはじめとする各種抗生剤の開発と、その汎用に関連して、耐性菌の出現や菌交代症などが、臨床的には大きな問題として取り上げられている。抗生剤の投与に伴う常在菌叢の破壊は、抗生剤の副作用となって現われ、昨今問題となっている偽膜性腸炎も、これら抗生剤の使用による腸内細菌叢の変化によるものとされている<sup>4)</sup>。

腸内細菌叢におけるビタミンK合成を行なっている諸種細菌に対しての抗生剤の影響も、無視することはできない<sup>5)</sup>。1973年カナダの PINEO<sup>6)</sup> は、入院中の患者で突然ビタミンK欠乏をおこし出血した27名中22名までが抗生物質によって治療を受けており、19名が絶食期間中で、残りは僅かしか食物をとっていなかったと報告した。このことから、出血の原因は僅かな食物の摂取と多種の抗生剤の使用が原因であったとし、これらの患者では PT が著しく延長し、その程度と出血量とは相関したとしている。その他、Nalidixic acid<sup>7)</sup> や Neomycin<sup>8)</sup> が抗凝固剤の作用を増強させるという報告や、PC-G<sup>9)</sup>、CBPC<sup>10,11)</sup> やその他の PC 剤<sup>12,13)</sup> やセフェム系抗生剤<sup>14)</sup> の使用により凝固能の異常を来し、重篤な出血傾向の出現がみられた症例も報告されている。

本邦における抗生剤と血液凝固能の報告は、腎不全患者におけるペニシリン製剤の投与により、血液凝固能が延長した報告が上田・大森<sup>15)</sup>によりなされ、またセフ

マイシン系抗生剤 Cefmetazole (CMZ) 投与中に著明な PT の延長を認め、ビタミン K<sub>1</sub> 剤の投与にて改善をみた報告が島田<sup>16)</sup>によりなされている。

今回の私達の検討成績は、過去にさかのぼって、抗生剤が投与され PT, PTT が測定してあった症例について検討したものであった。対象とした例には慢性疾患が多く、経口抗生剤を中心とした投与群が多かったが、経口抗生剤投与後の経過を追ってみても、PT, PTT 値には大きな変化はみられなかった。しかし、筋注、静注群においては、症例数は少なかったが投与後1~2週間目において明らかに PT, PTT 値の延長をみたものがあり、これらの例では投与を中止することにより正常化していく傾向がみられた。しかも、これらはいずれも臨床的には症状が現われなかったため、副作用として取り上げられず、この PT, PTT の延長が認識されていなかったものがほとんどであった。

使用抗生剤についてみると、筋注、静注投与群は、起炎菌不明の例に用いられていて、腸内細菌をはじめとするグラム陰性桿菌群に強くかつ広域な抗菌力を有する新しい形のセフェム系抗生剤が、強力に用いられていたが、これらの例において PT, PTT 値の延長をみたものが多かったことは注目に値する。また、この種の抗生剤はいずれも比較的胆汁中への排泄も良好であるところから、胆道系を介して腸管内へ排泄され、腸内細菌叢を抑制して、ビタミン K<sub>1</sub> 不足が招来されるものと推測しているものもある<sup>10)</sup>。

腎不全例における検討では、すでに LERNER<sup>17,18)</sup> は CEZ を使用し、上田、大森<sup>15)</sup> は合成ペニシリン剤を使用して、血液凝固能に異常を来したことを報告しているが、私達も3例と少数ながら人工透析中の腎不全例に、CBPC 5g の1回静注を行ない、3例中2例に著明な PT, PTT 値の延長を認めた。

以上のように、抗生剤使用による凝固能の異常は、それら使用抗生剤の強力かつ広域スペクトラムの抗菌力やその使用量、血中濃度、食事摂取の状態などの種々の因子が関与するものと考えられる。そのいずれが最も PT, PTT 値の延長に関連しているかは明らかでないが、抗生剤投与後に凝固能に異常を示す症例がみられたことは、今後抗生剤を使用する上で充分注意すべきことと考えられた。

### 文 献

- 1) ALMQUIST, H. J. & E. L. R. STOKSTAD: J. Nutrit. 22: 329, 1936. (松岡松三: 出血性素因と血栓症, 金原出版, 1974 より引用)
- 2) ALMQUIST, H. J.; C. F. PENTLER & E. MECHE: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 38: 336, 1928.

- (同上)
- 3) ALMQUIST, H. J.: *Physiological Rev.* 21 : 194, 1941. (同上)
  - 4) BARTLETT, J. G.; T. W. CHANG, et al.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New Eng. J. Med.* 298 : 531, 1978
  - 5) 上野一恵, 他: 偽膜性腸炎と *Clostridium difficile*. *モダンメディア* 25 : 7, 1979
  - 6) 真下啓明: 化学療法の副現象——とくに非特異的腸障害について。第 16 回日本医学会学術講演集 II : 480, 1963
  - 7) PINEO, F. G.; A. S. GALLUS & J. HIRSH: Unexpected Vitamin K deficiency in hospitalized patients. *Canad. Med. Assoc. J.* 109 : 880, 1973
  - 8) POTASMAN, I. & H. BASSAN: Nicoumalone and Nalidixic acid interaction. *Ann. Intern. Med.* 92 : 571, 1980
  - 9) CAZENAVE, J. P.; et al.: Effect of Penicillin G on platelet aggregation, release and adherence to collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142 : 152, 1973
  - 10) WAISBREN, B. A.; et al.: Carbenicillin and bleeding. *J. A. M. A.* 217 : 1243, 1971
  - 11) LURIE, A.; et al.: Carbenicillin-induced coagulopathy. *S. Afr. J.* 48 : 457, 1974
  - 12) BROWN, C. H. III, et al.: A study of the effects of Ticarcillin on blood coagulation and platelet function. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 7 : 652, 1975
  - 13) BROWN, C. H. III, et al.: Defective platelet function following the administration of penicillin compound. *Blood* 47 : 949, 1976
  - 14) KHALEELI, H. & A. GIORGIO: Defective platelet function after Cephalosporin administration. *Blood* 48 : 791, 1976
  - 15) 上田 泰, 大森雅久, 他: 抗生剤の副作用に関する研究——広域合成ペニシリン剤の血液凝固能におよぼす影響について——。 *Chemotherapy* 27 : 149, 1979
  - 16) 島田 馨, 稻松孝思: CS-1170 の基礎的臨床的研究。 *Chemotherapy* 26 (S-5) : 215, 1980
  - 17) LERNER, P. I.; et al.: Coagulopathy with Cefazolin in uremia. *Lancet* 1 : 1324, 1974
  - 18) LERNER, P. I. & A. LUBIN: Coagulopathy with Cefazolin in uremia. *New Eng. J. Med.* 290 : 23, 1974

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF ANTIBIOTICS ON THE CASCADE OF COAGULATION

YOSHITERU SHIGENO, HIRONOBU KOGA, KOICHI WATANABE,  
YOSHIKI FUKUDA, HIKARU TANAKA, KIYO FUJITA,  
NAOMI ITO, TAKASHI HARADA, KEIZO YAMAGUCHI,  
KINICHI IZUMIKAWA, MASAKI HIROTA, ATSUSHI SAITO, and KOHEI HARA  
2nd Department of Internal Medicine  
Nagasaki University School of Medicine

MASAO NAKATOMI  
1st Department of Internal Medicine  
Ryu-kyu University School of Medicine

MASARU NASU, TAKAYOSHI TASHIRO  
Internal Medicine, Oita Medical College

Prothrombin time (PT) and partial thromboplastine time (PTT) were analysed retrospectively in 62 patients with respiratory infections treated with antibiotics through 1977 to 1979, and three other cases receiving hemodialysis were also observed on their cascade of coagulation after intravenous administration of carbenicillin (CBPC). Although slight abnormality of coagulant activity was observed in some cases after treatment with oral antibiotics, no relationship was found between the abnormality and the doses of antibiotics.

On the other hand, distinct prolongation of both PT and PTT was observed within one to two weeks in some of the cases receiving intramuscular (i. m.) or intravenous (i. v.) injection of antibiotics, PT and PTT of these cases recovered to normal range after discontinuation of the antibiotics.

Although severe prolongation of PT and PTT was observed in two of the renal failure cases after single dose of 5 g CBPC, no treatment was needed for that.

None of the cases showed clinical symptoms and signs of blood coagulopathy. However, the influence of antibiotics on the coagulation cascade, sometimes found as abnormal changes of PT or PTT, especially in patients receiving i. m. or i. v. antibiotic administration, calls our attention to the blood coagulability of the patients during antibiotic therapy.