

## 抗生物質の止血機構に及ぼす影響

## II. 臨床的検討

飯 田 夕

関西医科大学内科学第一講座(指導:安永幸二郎教授)

(昭和62年4月7日受付)

近年抗生物質投与時に出血傾向を生ずることが報告されている。特に3位にN-methyltetrahydrothiol (NMTT)をもつ抗生物質によるビタミンK欠乏が問題とされている。抗生物質の血小板および血液凝固に及ぼす影響を臨床例において検討した。抗生物質投与前後の血小板数, 血小板凝集能, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), hepaplastin test (HPT), thrombotest (TT), protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA-II)を測定した。一部の症例においては high-performance liquid chromatographic (HPLC) methodにてビタミンKも測定した。セフェム剤の常用量(2g~4g/day)を投与した15例中7例では抗生物質投与前に血小板凝集能はすでに感染症のために低下しており, 抗生物質を投与し感染症の軽快とともに, 血小板凝集能の回復がみられた。PIVKA-II陽性例はNMTTをもたない抗生物質では30例中0例, NMTTをもつ抗生物質では28例中6例(Latamoxef (LMOX) 3例, Cefmenoxime (CMX) 3例)であったが, いずれも経口摂取不良の症例であった。このうち一例でビタミンK投与後にepoxideの上昇がみられ, NMTTはepoxide reductaseを阻害すると考えられた。以上より経口摂取不良の患者に抗生物質を投与する際にはビタミンKの予防投与が必要と思われた。

抗生物質の副作用には種々のものが報告されているが<sup>1)</sup>, なかでも出血傾向は重大なものである<sup>2)</sup>。抗生物質による出血傾向の原因には血小板の障害, 血管の障害<sup>3,4)</sup>, ビタミンK依存性凝固因子の障害と大きく3つに分けられ, 血小板の障害にはさらに血小板数の減少<sup>5)</sup>と血小板機能の障害に分けられる。著者はこのうち抗生物質の血小板凝集能および血液凝固能に及ぼす影響を臨床例で検討した。

## I. 対象および方法

## 1. 血小板凝集能

1984年1月から1986年10月までに当科に入院し, 同一の抗生物質の投与を3日間以上受けた患者で抗生物質投与前1週間, および投与中に解熱剤の投与を受けなかった症例を対象にした。

呼吸器感染症 (respiratory tract infection: RTI) を中心に LMOX 10例を含むセフェム剤の常用量 (2g~4g/day) の投与された15例で, 抗生物質投与前後の血小板数, adenosine-diphosphate (ADP) 凝集 (4, 2, 1, 0.5 μM), collagen 凝集 (4, 2, 1, 0.5 μg/ml) を測定した。

## 2. 血液凝固能

1984年1月から1986年10月までに当内科および関連施設に入院し, 同一の抗生物質の投与を3日間以上受けた患者で, 抗生物質投与前1週間および投与中にビタミンKの投与を受けなかった症例を対象とした。また GPT 100 IU 以上の肝障害や, disseminated intravascular coagulation (DIC) などを合併する症例は省いた。

原則として抗生物質投与前後の PT, APTT, HPT, TT, PIVKA-II を測定した。測定は BAXTER TRAVENOL 社製の KC-4 を用いた。コントロールとしては, PT, APTT の場合には Ci-TROL Coagulation Control I (DATE 社) を用い, HPT, TT の場合には control plasma normal (Eisai) を用いた。

PT の測定は Thromboplastin-C (DATE 社) を使用し, プロトロンビン活性度 (%) で示した。APTT の測定には Actin (DATE 社) を用い, 塩化カルシウム添加後の凝固時間で示した。HPT, TT は血漿: 生食 (6:4) となるように希釈血漿を用いて測定し, ヘマトクリット値が異常の場合は補正した。HPT は Hepaplastin test (Eisai) を, TT は Thrombotest (Eisai) を用いて測定し % で表わした。PIVKA-II は目黒の Ap-Latex 法<sup>6)</sup> (帝國薬器) を用いてスクリーニングを行ない, 陽

Table 1 Platelet aggregation before and after treatment with cephems

Case	Age Sex	Diagnosis	Drug (Dose)	WBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		CRP		Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		ADP ( $2\mu\text{M}$ )		Collagen ( $2\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	60 F	RTI	LMOX (1g $\times$ 2/day)	70	50	5+	(-)	33.4	35	55	70	20	78
2	59 M	RTI	LMOX (1g $\times$ 2/day)	55	68	4+	(-)	21	39	79	56	79	72
3	72 F	Acute colitis	LMOX (2g $\times$ 2/day)	268	74	3+	(-)	33	38	26	20	68	77
4	75 F	Acute colitis	LMOX (1g $\times$ 2/day)	205	78	3+	( $\pm$ )	19	33	21	33	70	76
5	40 M	RTI	LMOX (1g $\times$ 2/day)	47	36	4+	(-)	13	13	26	19	51	68
6	80 M	RTI	LMOX (1g $\times$ 2/day)	140	74	6+	(-)	13	21	39	16	72	42
7	42 M	RTI	LMOX (2g $\times$ 2/day)	60	44	(-)	(-)	27.8	29.9	49	32	59	55
8	22 F	RTI	LMOX (1g $\times$ 2/day)	130	74	3+	(-)	19.8	33.6	41	54	65	80
9	72 F	Acute colitis	LMOX (1g $\times$ 2/day)	57	50	(-)	(-)	14.5	14.9	15	18	50	75
10	63 M	RTI	LMOX (2g $\times$ 2/day)	87	74	3+	2+	19.7	22.7	20	13	85	55
11	71 M	RTI	FMOX (1g $\times$ 2/day)	90	74	2+	( $\pm$ )	17.1	21.7	34	72	19	77
12	22 F	RTI	FMOX (1g $\times$ 2/day)	238	83	4+	(-)	21.8	29.3	31	72	6	73
13	55 F	RTI	CZON (1g $\times$ 2/day)	57	57	2+	1+	24.4	33.2	36	75	21	84
14	38 M	RTI	CZON (1g $\times$ 2/day)	95	109	(-)	(-)	22.4	31	80	40	82	77
15	71 M	RTI	CTM (1g $\times$ 2/day)	144	67	6+	(-)	31.8	42.1	41	73	48	83

RTI: Respiratory tract infection, B: Before, A: After

性例 ( $1\mu\text{g}/\text{ml}$  以上) については、バリウム吸着処理後血漿を蛇毒にて活性化し chromogenic substrate である s-2238 を発色させ、トロンビンをスタンダードとして比色定量する SUTTIE らの方法に準じて定量した<sup>7)</sup>。prothrombin 量はバリウム非吸着血漿を同様に測定し PI VKA-II の量を差し引いた量とした。一部の症例には coulometric reduction と HPLC を組合わせた平内ら<sup>8)</sup>の方法を用いてビタミンKを測定した。HPLC system としては、Waters M45 J pump を使い、カラムは Nucleosil  $\text{C}_{18}$  (4.6 mm i. d.  $\times$  15 cm) を使い、Environ-

mental Sciences Associates 5100 A coulochem で電気的に還元し、HITACHI Fluorescence Spectrophotometer で蛍光を検出し、記録は Waters Data Module で行なった。Vitamin K<sub>1</sub>, menaquinone 類は Eisai 社の製品を用いた。

## II. 結 果

### 1. 血小板凝集能

15 例中 7 例において抗生物質投与前に血小板凝集能はすでに感染症のために低下しており、抗生物質を投与し感染症の軽快につれて血小板凝集能の回復がみられ

た。  
Table 1, Fig. 1 に ADP  $2\mu\text{M}$  と collagen  $2\mu\text{g/ml}$  の成績を示したが、他の濃度でも同様の傾向が認められた。CRP と ADP, collagen 濃度の関係を検討した結果では、統計学的に有意な相関は認められなかった (Fig. 2)。

## 2. 血液凝固能

納豆を常食としない正常人 14 例における血中 vitamin  $\text{K}_1$  の濃度は  $0.6 \pm 0.49 \text{ ng/ml}$ , vitamin  $\text{K}_2$  (menaquinone: MK) の同族体では MK-7 のみ検出され、 $0.69 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$  であった。正常人 11 例における

Fig. 1 Platelet aggregation before and after treatment with cepheids

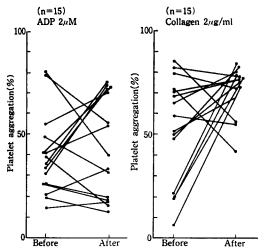
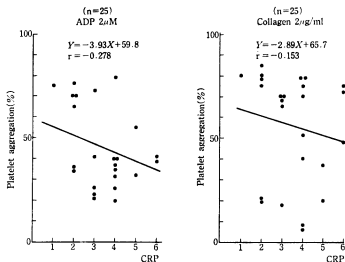


Fig. 2 Platelet aggregation and CRP



PIVKA-II は、Ap-Latex 法では陰性、SUTTIE 法の方法では  $2.30 \pm 0.08 \text{ U/ml}$  であった。また正常人 11 例にお

Table 2 PIVKA-II positive ratio in antibiotic therapy

NMTT⊕		NMTT⊖	
PIVKA-II⊕/total		PIVKA-II⊖/total	
LMOX	0/15	CZON	0/6
LMOX+SBPC	1/1	FMOX	0/2
LMOX+ABPC+CFS	1/1	CTM	0/5
LMOX+CLDM+CFS	1/1	CEZ	0/1
CMX	2/3	ABPC	0/3
CMX+TOB	1/1	TIPC	0/1
CPZ	0/3	PIPC	0/2
GTT	0/1	CRMN	0/4
CMD	0/1	IPM/CS	0/2
CMZ	0/1	LCM	0/1
		TOB	0/2
		HAPA-B	0/1
6/28 (21%)		0/30 (0%)	

Table 3 PIVKA-II positive ratio and underlying disease

Underlying disease	PIVKA-II⊕/total
Respiratory tract infection	3/33
Sepsis	2/3
Acute colitis	1/4
Pyelonephritis	0/8
Cholecystitis	0/4
Meningitis	0/3
Others	0/3
Total	6/58

Table 4 PIVKA-II positive cases

Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Antibiotics (days)	PIVKA-II		Plasma prothrombin (U/ml)	PT (%)	APTT (sec.)	HPT (%)	TT (%)	Vitamin K	Food
				( $\mu$ g/ml)	(U/ml)							
T.O.	16 M	Acute colitis	LMOX 1g $\times$ 2/day SBPC 5g/day (7 days)	2	6.3	112.2	54	27	22	45.2	/	Poor
Y.T.	77 M	Sepsis (Multiple myeloma)	LMOX 1g/day ABPC 1g/day CFS 1g/day (13 days)	4	14.6	62.9	8	83	36.3	32.7	/	None (IVH)
T.I.	51 M	Pneumonia (Rupture of kidney)	LMOX 2g $\times$ 2/day CLDM 1,200mg $\times$ 2/day CFS 1g $\times$ 2/day (11 days)	16<	44.0	130.5	10	66.9	/	/	K1: 0.1ng/ml MK-7: <0.05ng/ml	None (IVH)
T.N.	73 F	Pneumonia (Diabetes mellitus)	CMX 1g $\times$ 2/day (7 days)	1	4.6	110.2	51	28	40.8	33	/	None (IVH)
S.N.	65 F	Pneumonia (Hemangiosarcoma)	CMX 2g $\times$ 2/day (7 days)	2	6.2	64.2	46	27.2	22.8	26.2	/	None (IVH)
M.K.	18 M	Sepsis (Acute myelocytic leukemia)	CMX 2g $\times$ 2/day TOB 60mg $\times$ 2/day (11 days)	1	3.1	72.5	16	46.1	14	17.2	K1: 0.066ng/ml MK-7: 0.50ng/ml	None (IVH)

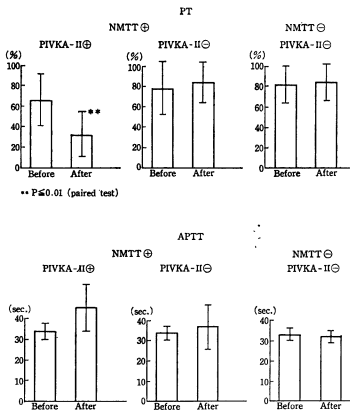
IVH: Intravenous hyperalimentation

Table 5 PT, APTT before and after treatment with antibiotics

		NMTT <sup>+</sup>		NMTT <sup>-</sup>
		PIVKA-II <sup>+</sup> (n=6)	PIVKA-II <sup>-</sup> (n=22)	PIVKA-II <sup>-</sup> (n=30)
PT (70% $\leq$ )	Before	67.8 $\pm$ 26.4	77.4 $\pm$ 27.6	81.7 $\pm$ 18.1
	After	31 $\pm$ 21.8**	84.7 $\pm$ 19.6	84.2 $\pm$ 18.9
APTT (26-40 sec.)	Before	33.5 $\pm$ 8.7	34.4 $\pm$ 7.1	32.6 $\pm$ 5.0
	After	46.4 $\pm$ 23.8	37.0 $\pm$ 10.8	31.9 $\pm$ 6.0

\*\* P $\leq$ 0.01 (paired t test)

Fig. 3 PT, APTT before and after treatment with antibiotics

\*\* P $\leq$ 0.01 (paired test)

けるプロトロンビン量は 134.2 $\pm$ 12.5 U/ml であった。

NMTT をもたない抗生物質を投与した 30 例では PIVKA-II 陽性はみられなかったが、NMTT をもつ抗生物質では 28 例中 6 例 (21%) で陽性を示した (Table 2, Table 3)。内訳は LMOX 3 例、CMX 3 例であり、このうち 5 例は中心静脈栄養中 (intravenous hyperalimentation: IVH) で経口摂取不能の症例であった (Table 4)。

抗生物質投与前後の PT は PIVKA-II 陽性群では対

応のある t-検定で投与前 67.8 $\pm$ 26.4% から投与後 31 $\pm$ 21.8% と有意な減少を認めたが (P $<$ 0.01)、PIVKA-II 陰性群では投与前後で有意な差は認めなかった (Table 5, Fig. 3)。APTT は PIVKA-II 陽性群でやや延長を示したが有意差は認めなかった。PIVKA-II 陰性群では投与前後で差を認めなかった。PIVKA-II 陽性を示したのは 6 例であったが、このうち臨床的に著明な出血傾向を示した 2 例について述べる。

症例 1 77歳、男性 (Fig. 4)。1985 年 6 月 7 日骨髓腫

Fig. 4 Y. T. 77 y., Male, Sepsis (Multiple myeloma)

1985 June		20		July		10		17	
		LMOX 1g/day		ABPC 1g/day		CPS 1g/day		CZX 1g/day	
						Vit. K <sub>1</sub> 50mg/day		Vit. K <sub>2</sub> 50mg/day	
Hemodialysis ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓									
PIVKA-II (μg/ml)						4		(-)	
PT (%)	36	40	29			8	36	60	58
APTT (sec)	30	36	69			83	36	31	33
Fibrinogen (mg/ml)	422	437	487			464	418	506	523
FDP-E (ng/ml)						575	669	570	602
Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.7	17.4	19.6			21.5		23.1	21
WBC (×10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	55	96	71			128		60	41
Hb (mg/dl)	6.4	5.5	6.0			5.2		5.1	5.0
BUN (mg/ml)	46	84	96			96		45	41
CRTN (mg/ml)	2.9	4.9	6.1			8.2		6.3	7.1
Blood culture	<i>E. coli</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+)								

Fig. 5 I. T. 51 y., Male, Pneumonia (Rupture of kidney)

1986 MAR.		APR.		10		20		29	
		LMOX 2g×2/day		SBPC 5g×2/day		CMD 2g×2/day			
		CLDM 1200mg×2/day		CTX 2g×2/day		CZX 2g×2/day			
				CFS 1g×2/day					
						Vit. K <sub>1</sub> 30mg/day		Vit. K <sub>2</sub> 50mg/day	
Hemodialysis ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓									
PIVKA-II (μg/ml)				16<	8			(-)	
Vit. K <sub>1</sub> (ng/ml)				0.1	239.9			356.7	
MK-7 (ng/ml)				<0.05	<0.05			<0.05	
K <sub>1</sub> epoxide (ng/ml)				<0.05	51.9			7.7	
PT (%)	39	24	10	43		45		61	55
APTT (sec)	43	41	66.9	38.9		38		26.7	29
Fibrinogen (mg/ml)	470	531	516			445		416	401
FDP-E (ng/ml)						356		840	
Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	55.6	32	80			78		42	21.6
WBC (×10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	141	137	472			317		456	269
Hb (mg/dl)	12.1	11.2	10.5			7.0		8.1	8.3
BUN (mg/ml)	73	28	30			50		74	67
CRTN (mg/ml)	6.0	5.8	4.9			5.1		7.9	5.0

の診断にて関連施設に入院した。6月22日38.5℃の発熱を認め、血液培養にて *E. coli* 続いて *Enterococcus* を検出した。LMOX 1g/day, ABPC 1g/day, CFS 1g/day の投与を開始したが、BUN 134 mg/dl, CRTN 6.5 mg/dl であり、このため週3回の透析も開始した。患者は経口摂取不能の症例であり、中心静脈栄養が行なわれていたが、ビタミンKは投与されていなかった。抗生物質は13日間投与され、採血部位の止血困難など出

血傾向を生じた。PT 8%, APTT 83 sec, PIVKA-II 4 μg/ml (14.6 U/ml) と異常を示したが、血小板数は 21.5×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Fibrinogen 464 mg/ml, FDP-E 575 ng/ml であり、DIC は否定されビタミンK欠乏と診断された。患者は K<sub>1</sub> 50 mg/day, K<sub>2</sub> 50 mg/day の投与がなされ、出血傾向は改善し PIVKA-II, PT も回復した。

症例2 51歳, 男性 (Fig. 5)。1986年3月27日交通

事故にて関連施設に入院。腎破裂による急性腎不全、腹膜炎、肺炎と診断され、透析療法とともに LMOX 2g × 2/day, CLDM 1,200 mg × 2/day, CFS 1g × 2/day が投与された。患者は経口摂取不能であり、中心静脈栄養が行なわれていたが、ビタミン K の投与はなされていなかった。抗生物質は 11 日間投与され、採血部位の止血困難など出血傾向を示した。PT 10%, APTT 66.9 sec, PIVKA-II 16 μg/ml 以上 (44 U/ml), vitamin K<sub>1</sub> 0.1 ng/ml, MK-7 は測定限界以下 (0.05 ng/ml 以下) を示し、ビタミン K 欠乏と診断された。Fibrinogen 516 mg/ml, FDP-E 373 ng/ml, 血小板数 60.3 × 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> を示し、DIC は否定された。ビタミン K 投与前 K-epoxide は測定限界以下 (0.05 ng/ml 以下) であったが、ビタミン K 投与約 24 時間後に 51.9 ng/ml と上昇した。患者は K<sub>1</sub> 30 mg/day, K<sub>2</sub> 50 mg/day の投与がなされ、出血傾向は改善し、PIVKA-II, PT も回復した。

### III. 考 察

抗生物質の大量投与が血小板凝集を抑制するという報告は多いが、これらの報告は通常 normal volunteer や正常の動物において検討されていた。そして、一般に感染症では血小板凝集能は亢進し、抗生物質の投与により抑制するとされている。しかし本研究では常用量の抗生物質の投与では血小板凝集能の抑制はみられなかった。抗生物質の投与前にすでに感染症のために血小板凝集能は低下しており、抗生物質の治療により感染症が軽快するにつれて血小板凝集能の回復する症例が 15 例中 7 例みられた。Table 1 に示したごとく、血小板凝集能が回復した症例は白血球数や CRP など炎症所見の改善のみられた症例であり、したがって血小板凝集能の回復は感染症の軽快によると考えられた。臨床例においては抗生物質投与中の血小板凝集能は原疾患、個体の他の因子の影響を考慮する必要がある<sup>9)</sup>、本研究と同様に抗生物質投与前に凝集能が低下しており、抗生物質投与後に凝集能が回復したという報告もある<sup>10)</sup>。また CMX (2g~4g/day) の投与患者で出血時間やトロンボエラストグラムを測定したところ、抗生物質投与により凝集亢進の結果を得たという報告もされている<sup>11)</sup>。in vitro では CRP が血小板凝集能を抑制するという報告があり<sup>12)</sup>、著者も両者の相関を検討したが、負の傾向を認めるもの統計学的に有意な相関はみられなかった。感染症における血小板機能は prostaglandin や platelet activating factor (PAF) など種々の影響が考えられ今後の研究に興味がもたれる。

ビタミン K は食餌性のもの、ある種の腸内細菌によ

り合成されるものがある<sup>13)</sup>。生体のビタミン K の必要量は少量であって<sup>14)</sup>、通常の食事をしていれば不足することはまずないが、経口摂取不良と抗生物質の投与が重なるると低プロトロンビン血症が発症すると考えられている<sup>15-21)</sup>。ビタミン K 依存性の凝固因子である II, VII, IX, X 因子は肝臓で合成されるが、ビタミン K 欠乏下では N-末端がγ-カルボキシル化されず、このため凝固活性をもたない PIVKA が作られる。抗生物質によるビタミン K 欠乏は腸内細菌の抑制が主な原因とする報告が多いが<sup>19,20)</sup>、腸内細菌の産生するビタミン K の利用については十分に利用されていないのではないかという意見もあり<sup>21)</sup>、この点については今後の検討が必要であろう。

1983 年 Neu<sup>22)</sup> が LMOX による 6 例の死亡例を報告したことにより、抗生物質による出血傾向は大きな問題となった。Neu は同じ第 3 世代のなかでも LMOX, CMX, Cefoperazone (CPZ) など NMTT をもつ抗生物質 (Fig. 6) に出血傾向の症例が多いことに注目し、NMTT がビタミン K 欠乏下では肝臓での凝固因子の合成を阻害するのではないかと述べ、この説はその後動物実験にても支持された<sup>24,25)</sup>。

NMTT をもつ抗生物質のビタミン K サイクルにおける阻害部位については、Bechtold<sup>26)</sup> はビタミン K 欠乏下で LMOX を投与中の患者にビタミン K を投与すると、K-epoxide が上昇することを報告し、Suttie<sup>27)</sup> は in vitro にて NMTT は肝臓における epoxide reductase を阻害すると報告した (Fig. 7)。著者の症例でもビタミン K 投与後に K-epoxide の上昇がみられこれらの報告と一致するものであった。本研究でも PIVKA-II 陽性例はすべて NMTT をもつ抗生物質を投与した患者であったが、いずれも経口摂取不良の症例であった。NMTT をもつ抗生物質を投与した症例でも経口摂取の充分な症例は PIVKA-II 陽性を示さず、PIVKA-II の発現に関しては NMTT の存在のみならず、ビタミン K 欠乏が大きな要素を占めていると思われた。本研究では NMTT をもたない抗生物質を投与した症例より、NMTT をもつ抗生物質を投与した症例に経口摂取不良の重症例が多く認められたが、これは重症感染症に対しては抗菌力の強い NMTT をもつ抗生物質が用いられる機会が多かったためと思われた。重症感染症のため抗生物質の併用が多く、また使用期間が比較的長期に及ぶことなども、PIVKA-II の発現に影響を与えていると考えられた。PIVKA-II 陽性を示した 6 例中著明な出血傾向をきたした 2 例は腎不全の症例であった。腎不全では抗生物質の血中濃度が上昇するため、抗生物質投与時には

Fig. 6 Antibiotics with NMTT

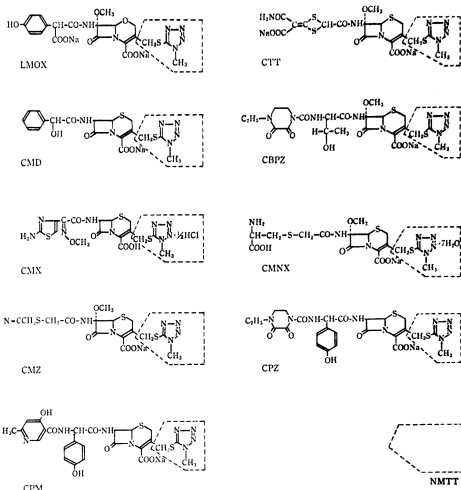
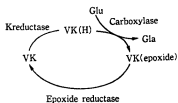


Fig. 7 Vitamin K cycle



出血傾向が生じやすいことが報告されており<sup>20)</sup>、投与量を減量するなどの配慮が必要であったと思われる。

はじめに述べたように、抗生物質による出血傾向の原因は大きく3つに分けられるが、これらは互いに影響し

あって作用するものであり、感染症、基礎疾患自身が血小板凝集能、血液凝固系に影響を与えることも考慮すべきである。また、ビタミンK欠乏をきたす症例は重症例が多く、このためDICとの鑑別も必要となる。このように感染症の治療中の患者に出血傾向が出現すると、その原因は複雑である。血小板減少や血管の障害に関しては多分に患者の素因が関与しており、血小板機能障害についても抗生物質大量投与に際してはある程度不可避のものといえる。これに対してビタミンK依存性凝固因子の障害は抗生物質の投与だけではほとんど発現せず、経口摂取不良が重なって発症する点が特徴的である。したがって、経口摂取不良な症例に抗生物質特にNMTTを



もつ抗生物質を投与する際には、ビタミンKの予防的投与が必要であることを強調したいと思う。

本論文の要旨は第32回日本化学療法学会総会(1984年)、第33回日本化学療法学会総会(1985年)、第34回日本化学療法学会西日本支部総会(1986年)および14th International Congress of Chemotherapy(1985年)において発表した。

稿を終るにあたりご指導を賜りました恩師安永幸二郎教授、故 西本鏡子助教授に深甚なる謝意を表するとともに、本研究に際してご協力をいただきました前原敬悟博士、関瀬勲史講師をはじめ医局員各員に感謝いたします。

### 文 献

- 1) OKUBO, H.; Y. UEDA, H. HATA, Y. OKAMOTO, Y. FUJII, K. MAEHARA, Y. IIDA & K. YASUNAGA, edited by JOJI ISHIGAMI: Hypersensitivity reaction against antimicrobial chemotherapeutics in Japan. Recent advances in chemotherapy, antimicrobial section 3, pp. 2574~2575, University of Tokyo press, 1985
- 2) DUDA, D. H. & C. WENSKE: Antibiotika-induzierte Hamostasestörungen und Blutungsneigungen. Dtsch. med. Wochenschr. 109: 388~392, 1984
- 3) 西本鏡子: 皮膚細血管脆弱性に関する研究—肺結核患者を中心として—. 関西医大誌 11: 350~374, 1959
- 4) 右馬文彦: 各種抗生剤の血管透過性におよぼす影響, 第1編 各種抗生物質の血管内残留色素量におよぼす影響について。関西医大誌 30: 192~208, 1978
- 5) 関瀬勲史, 他: PC系による血小板減少症の一症例。日血会誌 42: 788, 1979
- 6) MEGURO, T. & K. YAMADA: A simple and rapid test for PIVKA-II in plasma. Thromb. Res. 25: 109~114, 1982
- 7) HARAUCHI, T.; K. TAKANO, M. MATSUURA & T. YOSHIZAKI: Liver and plasma levels of descarboxyprothrombin(PIVKA II) in vitamin K deficiency in rats. Japan J. Pharmacol. 40: 491~499, 1986
- 8) HIRAUCHI, K.; T. SAKANO & A. MORIMOTO: Measurement of K vitamins in human and animal plasma by high-performance liquid chromatography with fluorometric detection. Chem. Pharm. Bull. 34: 845~849, 1986
- 9) 関瀬勲史, 他: 各種抗生剤の *in vivo* における血小板凝集に及ぼす影響。Chemotherapy 30: 586~587, 1982
- 10) BERMAN, M. L.; R. D. MILLER, H. E. BRANSON, P. R. KUCERA, J. P. MICHA, L. D. THRUPP & D. BOUTRY: Prospective evaluation of coagulation profiles of patients treated with cefotetan or moxalactam. Current Therapeutic Research. 36: 893~901, 1984
- 11) 伊藤邦彦, 他: 血液凝固, 血小板, 線溶系に対する Cefmenoxime (CMX) の影響についての検討。Chemotherapy 34: 511~521, 1986
- 12) FIEDL, B. A. & H. GEWURZ: Effect of C-reactive protein on platelet function II. Inhibition by CRP of platelet reactivities stimulated by poly-L-lysine, ADP, epinephrine, and collagen. J. Immunology 117: 1073~1078, 1976
- 13) BENTLEY, R. & R. MGANATHAN: Biosynthesis of vitamin K(menaquinone) in bacteria. Microbio. Rev. 46: 241~280, 1982
- 14) FRICK, P. G.; G. REIDLER & H. BROGLI: Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. J. Appl. Physiol. 23: 387~389, 1967
- 15) PINO, G. F.; A. S. GALLUS & J. HIRSH: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. Can. Med. Assoc. J. 109: 880~883, 1973
- 16) PAKTER, R. J.; T. R. RUSSELL, C. M. MIELKE & D. WEST: Coagulopathy associated with the use of moxalactam. JAMA 248: 1100, 1982
- 17) PANWALKER, A. P. & J. ROSENFELD: Hemorrhage, diarrhea, and super infection associated with the use of moxalactam. J. Infect. Dis. 147: 171~172, 1983
- 18) SHIMADA, T.; T. MATSUDA & K. URAYAMA: Bleeding secondary to vitamin K in patients receiving parenteral cephem antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 14(Suppl B): 325~330, 1984
- 19) 岩田 敏: 抗生剤投与中の腸内細菌叢及び血液凝固系の変動に関する検討。感染症誌 58: 903~920, 1984
- 20) CONLY, J. M.; K. RAMOTAR & E. J. BOW: Hypoprothrombinemia in febrile, neutropenic patients with cancer: Association with antimicrobial suppression of intestinal microflora. J. Infect. Dis. 150: 202~212, 1984
- 21) AL-FALLOUJI, M. A. R. & N. K. S. AL-QUISI: Fatal retroperitoneal bleeding following lammoxef(moxalactam) use. Br. J. Clin. Pract. 39: 249, 1985
- 22) UDALL, J. A.: Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. JAMA 194: 107~109, 1965
- 23) NEU, H. C.: Adverse effects of new cephalosporins. Ann. Intern. Med. 98: 415~416, 1983
- 24) LIPSKY, J. J.; J. C. LEWIS & W. J. NOVICK JR.:

- Production of hypoprothrombinemia by moxalactam and 1-Methyl-5-Thiotetrazole in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 380-381, 1984
- 25) UCHIDA, K.; T. SHIKE, H. KAKUSI & H. TAKASE: Effect of sex hormones on hypoprothrombinemia induced by N-Methyltetrahydrolethiol in rat. *Thromb. Res.* 39: 741-750, 1985
- 26) BECHTOLD, H.; K. ANDRASSAY, E. JAHNCHEN, J. KODERISCH, H. KODERISCH, L. S. WEILEMANN, H. G. SONNTAG & E. RITZ.: Evidence for impaired hepatic vitamin K<sub>1</sub> metabolism in patients treated with N-methyl-thiotetrazole cephalosporins. *Thromb. Haemostas* 51: 358-361, 1984
- 27) CREEDON, K. A. & J. W. SUTTIE: Effect on N-methyl-thiotetrazole on vitamin K epoxide reductase. *Thromb. Res.* 44: 147-153, 1986
- 28) REDDY, J. & R. R. BAILEY: Vitamin K deficiency developing in patients with renal failure treated with cephalosporin antibiotics. *New Zealand Med. J.* 92: 378-379, 1980

## EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON HEMOSTATIC MECHANISMS

### II. CLINICAL STUDIES

YUBE IIDA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Recently there have been many reports of bleeding tendencies in patients receiving antibiotics. These are considered to be caused by the influence of antibiotics on platelets, blood vessels and vitamin K-dependent clotting factors. Hypoprothrombinemia was observed in patients treated with antibiotics, especially with N-methyltetrahydrolethiol (NMTT) drugs such as latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX) and cefoperazone (CPZ). We studied the effect of antibiotics on platelet function and blood coagulation in clinical cases.

1) Platelet aggregation was studied in 15 patients treated with cephems (2-4 g/day). In 7 patients in whom platelet aggregation was suppressed before antibiotic administration, it recovered after successful treatment.

2) Blood coagulation was studied in 58 patients treated with antibiotics. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin test (APTT), heparin test (HPT), thrombotest (TT), and protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II) were measured before and after treatment with antibiotics.

The patients were divided into two groups. Antibiotics without NMTT were administered to 30 patients, and antibiotics with NMTT were administered to 28 patients. No PIVKA-II positive patients were found in the group given drugs not containing NMTT, but six in the group given NMTT drugs. Three patients were given LMOX, and three CMX. Two patients showed bleeding tendencies. In one patient treated with LMOX, vitamin K epoxide appeared after administration of vitamin K. Antibiotics containing NMTT induce vitamin K absence because they inhibit epoxide reductase. So in the case of antibiotic treatment for patients with poor oral intake, vitamin K should be administered prophylactically.