

血液凝固系に対する Cefotaxime の影響についての検討

伊藤邦彦・和泉孝治・高木 博・近藤英明・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

早 崎 源 基

岐阜市民病院産婦人科

(昭和 62 年 8 月 31 日受付)

セフェム系抗生物質 Cefotaxime (CTX) について、出血傾向の出現、ビタミンKの異常消費の発現の有無を検討した。

子宮筋腫、卵巣腫瘍、子宮脱、腔欠損症などで手術を行なった症例 30 例に CTX 1 日 4 g を 7 日間投与し、その前後におけるプロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT)、ヘパプラスチンテスト (HPT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、PIVKA II、トロンボエラストグラフ (TEG) (r, k, ma 値)、フィブリノーゲン (I 因子)、プラスミノーゲン、FDP を測定した。

临床上、全例とも出血傾向は認めなかったが、PT のみ、正常範囲内の変動ではあったが軽微な延長がみられた。他には出血傾向にかかわる検査値の変化はみられなかった。

近年、抗生物質の進歩はめざましく、抗菌スペクトルはより広く、抗菌力はより強くなり、臨床上有用な薬剤が多数発売されるようになってきた。このうちでも、特にセフェム系では Fig. 1 に示す化学構造上、3 位と 7 位の側鎖をいろいろ変換することにより種々の誘導体がつくられ、それぞれ優れた抗菌スペクトルをもつようになった¹⁾。

一方、これらの薬剤が使用されるようになると、いまままでみられなかったような副作用も報告されるようになってきた。そのうちでも、特に欧米で報告された Lata-moxef (シオマリン[®]) (Fig. 2) による出血傾向²⁾は注目すべきものであり、この出血傾向の原因について NEU³⁾ は、3 位のチオメチルテトラゾール基によりビタミンKの異常消費によりプロトロンビン欠乏と 7 位のカルボキシル基の血小板凝集機能抑制によるとした。

前回私たちは、Fig. 3 に示す化学構造上 3 位にチオメチルテトラゾール基を有する Cefmenoxime (CMX) について出血傾向の出現、また、特にビタミンKの異常消費の発現、血小板凝集機能に対する影響について検討を行なった。その結果プロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT) の二者が軽微で正常範囲内であるが有意に延長した。しかし、その他の血液凝固、血小板、線溶系に対する影響はみられず、PT, TT 軽度延長もビタミンKの作用で防止できることがわかった⁴⁾。

今回私たちは、Fig. 4 に示すごとく、化学構造上 3 位にチオメチルテトラゾール基も、7 位にカルボキシル基

Fig. 1 Chemical structure of cephem compounds

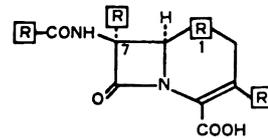


Fig. 2 Chemical structure of latamoxef

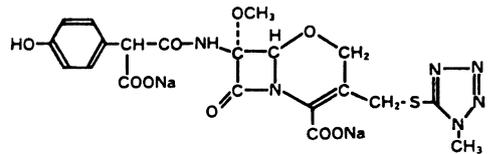


Fig. 3 Chemical structure of cefmenoxime

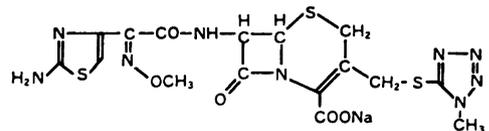


Fig. 4 Chemical structure of cefotaxime

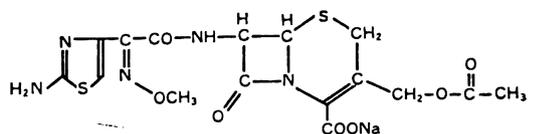
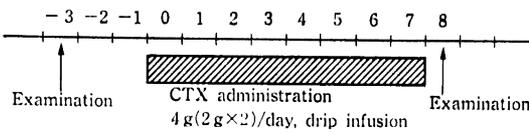


Fig. 5 CTX administration and examination



もたない Cefotaxime (以下 CTX) について、出血傾向の出現、また、ビタミンKの異常消費の発現について検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 対象

昭和 60 年 10 月から 61 年 10 月の間に当院産婦人科を受診した子宮筋腫、卵巣腫瘍、子宮脱、膣欠損症などの婦人科疾患患者のうち、手術予定で入院し、術前検査では肝機能、腎機能などに異常なく、出血性素因をはじめとする合併症を有しないもの 30 例を対象とした。これらの年齢分布は 18 歳から 73 歳で、平均は 42.6 歳であった。

II. 方法

1. CTX の投与方法

CTX を 1 回 2g、1 日 2 回それぞれ 1 時間点滴静注にて術日より 7 日間投与した。

2. 検査項目

Fig. 5 に示すように、CTX 投与開始 3 日前および投与終了の翌日に Table 1 に示した以下の検査を実施した。

血小板数；プロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT)、ヘパラスチンテスト (HPT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の各凝固時間；PIVKA II；トロンボエラストグラフ (r, k, ma 値)；凝固因子のうちフィブリノーゲン (I 因子) の定量；プラスミノーゲン、FDP の各線溶活性。

3. 検査方法

トロンボエラストグラフは Hellige 社製トロンボエラストグラフ D 形器械を使用して、全血法を採用し、21 G 注射針付プラスチック製ディスプレイ注射器を用

い、最初 3 ml を採取したところで注射器を替えて約 1 ml を採血し、これをセルに注入し、流動パラフィン液で充分に被覆し、約 2 時間ずつ行なった。その他の各検査項目は当院中央検査室などに依頼した。

4. 有意差検査法

平均値の差の t 検定を行なった。

5. 食餌および補液

CTX 投与中の栄養状態による影響も考え、前回の CMX の時と同様で同一の食餌および Table 2 に示した同一の補液を用いた。

III. 成績

症例の一覧表を Table 3 に示した。各種検査項目の CTX 投与前後における成績を Table 4 (血小板数)、Table 5 (PT, TT, HPT, APTT)、Table 6 (PIVKA II)、Table 7 (TEG)、Table 8 (フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、FDP) に示した。

1. 血小板数

CTX 投与前 $26.67 \pm 6.05 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、投与後 $28.04 \pm 5.56 \times 10^4 / \text{mm}^3$ とやや増加しているが有意な差は認められなかった。

2. 凝固時間

PT では $96.3 \pm 9.87\%$ から $88.8 \pm 11.71\%$ へと延長がみられた。これは、 $P < 0.01$ で有意であった。TT では $96.9 \pm 7.55\%$ から $92.5 \pm 12.8\%$ へ、HPT では $118.9 \pm 24.9\%$ から $121.3 \pm 24.5\%$ へ、APTT は $35.03 \pm 4.09 \text{ sec}$ から $34.97 \pm 5.96 \text{ sec}$ へとほとんど変化がみられなかった。

3. PIVKA II

症例 27 で CTX 投与前のみに PIVKA II が検出されたが、他の症例で投与前後でいずれも検出されなかった。

4. トロンボエラストグラフ

r 値は $25.97 \pm 4.80 \text{ mm}$ から $26.00 \pm 3.64 \text{ mm}$ と、ほとんど変化がなかったが、k 値は $11.33 \pm 2.59 \text{ mm}$ から

Table 1 Examination items

Platelets	Platelet count
Coagulation time	Prothrombin time(PT) Thrombotest(TT) Hepaplastin test (HPT) Activated partial thromboplastin time (APTT)
Abnormal prothrombin	PIVKA II
Thromboelastogram	r, k, ma value
Coagulation factor	Fibrinogen
Fibrinolytic activity	Plasminogen FDP

Table 2 Nutritional fluids

Day 0			Day 2~Day 3		
1. Solita T4	500 ml	1	morning Fructlact	500ml	1
Pyrolase	50 mg	1	Pyrolase	50mg	1
Adelavin 9		1	Adelavin 9		1
Pydoxal	10 mg	1	Pydoxal	10 mg	1
Vitacimin	500 mg	1	Vitacimin	500mg	1
2. Sorbit Hartmann	500 ml	1	evening Solita T3	500 ml	1
Prostarmon F	1 mg	1	Adelavin 9		1
3. 5% TZ	500 ml	1	Pydoxal.	10 mg	1
Adelavin 9		1	Vitacimin	500 mg	1
Pydoxal	10 mg	1	Day 4~Day 5		
Vitacimin	500 mg	1	morning Fructlact	500 ml	1
Pantol	500 mg	1	Pyrolase	50 mg	1
4. Sorbit Hartmann	500 ml	1	Adelavin 9		1
Prostarmon F	1 mg	1	Pydoxal	10 mg	1
Day 1			Vitacimin	500 mg	1
1. Fructlact	500 mg	1	Day 4~Day 5		
Pyrolase	50 mg	1	morning Fructlact	500 ml	1
Adelavin 9		1	Pyrolase	50 mg	1
Pydoxal	10 mg	1	Adelavin 9		1
Vitacimin	500 mg	1	Pydoxal	10 mg	1
2. Sorbit Hartmann	500 ml	1	Vitacimin	500 mg	1
Prostarmon F	1 mg	1	Day 4~Day 5		
3. Fructlact	500 ml	1	morning Fructlact	500 ml	1
Adelavin 9		1	Pyrolase	50 mg	1
Pydoxal	10 mg	1	Adelavin 9		1
Vitacimin	500 mg	1	Pydoxal	10 mg	1
Pantol	500 mg	1	Vitacimin	500 mg	1
4. Sorbit Hartmann	500 ml	1	Day 4~Day 5		
Prostarmon F	1 mg	1	morning Fructlact	500 ml	1

Table 3 Clinical cases treated with CTX

No.	Age	Diagnosis	Dosage (g/day ×days)	Side-effects	No.	Age	Diagnosis	Dosage (g/day ×days)	Side-effects
1	40	Ovarian cystoma	4×7	—	16	53	Uterine prolapse	4×7	—
2	34	Ovarian cystoma	4×7	—	17	61	Uterine prolapse	4×7	—
3	36	Ovarian cystoma	4×7	—	18	64	Uterine prolapse	4×7	—
4	34	Ovarian cystoma	4×7	—	19	66	Uterine prolapse	4×7	—
5	32	Ovarian cystoma	4×7	—	20	53	Uterine prolapse	4×7	—
6	43	Ovarian cystoma	4×7	—	21	47	Uterine prolapse	4×7	—
7	26	Ovarian cystoma	4×7	—	22	39	Uterine prolapse	4×7	—
8	35	Ovarian cystoma	4×7	—	23	73	Uterine prolapse	4×7	—
9	28	Ovarian cystoma	4×7	—	24	49	Delivery myoma	4×7	—
10	33	Ovarian cystoma	4×7	—	25	32	Delivery myoma	4×7	—
11	32	Uterine prolapse	4×7	—	26	23	Defect vaginae	4×7	—
12	59	Uterine prolapse	4×7	—	27	18	Defect vaginae	4×7	—
13	59	Uterine prolapse	4×7	—	28	24	Vaginal atresia	4×7	—
14	64	Uterine prolapse	4×7	—	29	30	Recto-vaginal fistula	4×7	—
15	71	Uterine prolapse	4×7	—	30	19	Hymen occlusus	4×7	—

Table 4 Laboratory findings (1)
Platelets ($\times 10^4/\text{ml}$)

No.	Before	After	No.	Before	After
1	24.5	38.9	16	39.3	36.6
2	24.9	25.5	17	25.5	24.9
3	24.5	29.3	18	28.7	25.8
4	33.1	37.6	19	26.4	24.0
5	28.2	27.4	20	24.2	24.4
6	15.6	24.5	21	21.7	26.7
7	24.1	25.2	22	40.3	28.8
8	23.1	25.6	23	21.9	19.4
9	23.8	31.7	24	20.9	19.6
10	38.1	34.3	25	26.0	22.7
11	32.3	34.6	26	35.0	24.4
12	27.5	33.6	27	32.0	38.6
13	21.7	22.8	28	27.9	30.9
14	18.1	23.6	29	27.8	31.9
15	20.3	25.5	30	22.8	22.5
			Mean	26.67	28.04
			\pm S.D.	6.05	5.56

8.77 \pm 2.36 mm へと短縮しており、ma 値も 51.67 \pm 5.52 mm から、58.07 \pm 5.18 mm へと拡大していた。k 値、ma 値はいずれも $P < 0.01$ で有意な変化であった。

5. 凝固因子

フィブリノーゲン量は 247.1 \pm 49.6 mg/dl から 329.4 \pm 60.3 mg/dl と増加した。これは $P < 0.01$ で有意であった。

6. 線溶活性

プラスミノノーゲンは 88.8 \pm 12.9% から 105.9 \pm 23.0% へと増加した。これは $P < 0.01$ で有意であった。

FDP も投与前および投与後でそれぞれ 1 例ずつ検出された。

以上の結果を総括すると PT の軽微な延長が認められた。

Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10 に CTX 投与前後の平均値を t 検定の結果とともに示した。

IV. 臨床効果

今回の検討において、30 例に CTX を術後感染予防抗生剤として使用したが、感染の出現を思わせる症状、所見は認めなかった。

V. 副作用

30 例全例に副作用と思われる自覚的症状は出血傾向を含め皆無であり、その他の検査値異常も認めなかつ

Fig. 6 Changes in various laboratory findings (platelet counts)

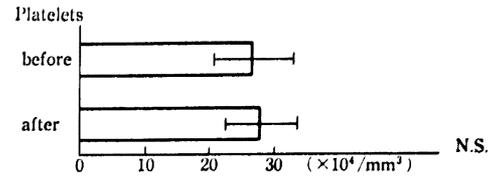
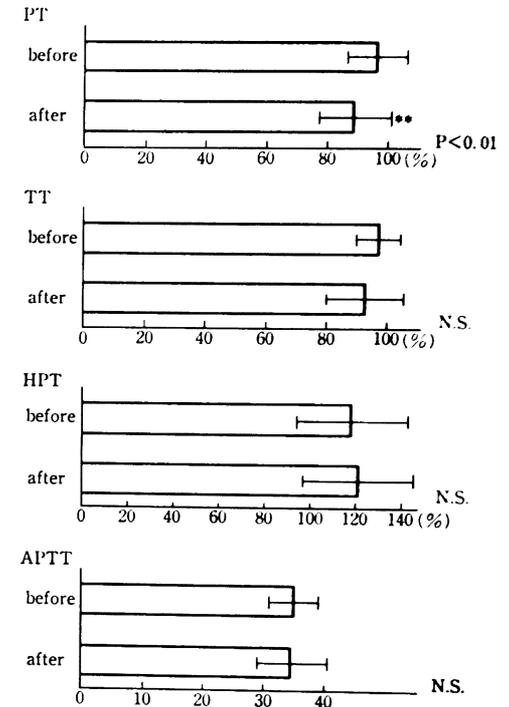


Fig. 7 Changes in various laboratory findings (PT, TT, HPT, APTT)

PT: prothrombin time (%)
TT: thrombotest (%)
HPT: hepaplastin test (%)
APTT: activated partial thromboplastin time (sec)



た。

VI. 考察

セフェム系抗生剤による副作用のうち出血傾向に関するものが種々報告されている^{2,5-12)}が、その原因としては、①腸内細菌の減少によるビタミンK合成障害、②チオメチルテトラゾール基によるビタミンKの再利用障害、③血小板凝集能の障害、の3つが挙げられている^{2,18)}。①は絶食などにてビタミンK摂取不足のため、あるいは使用抗生剤が胆汁を介し腸管内に排泄され、腸内細菌叢を抑制し、ビタミンK不足が起こるといふものであり、PIENO ら¹²⁾が報告を行なっている。②はビタミン

Table 5 Laboratory findings (2)

No.	PT (% (sec))		TT (%)		HPT (%)		APTT (sec)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	100 (10.6)	85 (11.6)	100	80	142	108	33.4	40.1
2	100 (10.8)	100 (11.0)	84	100	96	119	40.1	40.7
3	100 (11.0)	81 (11.0)	100	100	114	116	37.8	33.9
4	100 (9.6)	100 (10.6)	100	100	150	150	31.6	32.9
5	100 (10.6)	67 (12.3)	100	89	120	90	38.7	36.5
6	100 (9.9)	100 (9.9)	100	100	119	150	36.0	32.5
7	96 (10.9)	86 (11.2)	100	100	81	97	41.2	40.8
8	100 (10.2)	84 (11.3)	100	100	150	150	31.1	32.4
9	100 (10.7)	100 (11.0)	100	100	96	112	34.2	36.7
10	100 (11.1)	100 (11.5)	100	100	88	124	42.3	55.5
11	100 (10.3)	90 (11.4)	100	100	150	150	35.7	33.3
12	92 (11.3)	100 (11.0)	88	100	112	150	37.1	32.2
13	100 (10.2)	100 (10.8)	100	91	150	124	33.2	32.5
14	95 (11.2)	100 (10.8)	100	100	144	150	29.7	30.1
15	100 (10.9)	92 (11.3)	84	79	83	98	30.1	27.8
16	100 (10.7)	90 (11.4)	100	81	130	112	31.9	34.9
17	54 (13.8)	95 (13.3)	100	100	103	114	30.5	28.1
18	71 (12.4)	71 (12.4)	68	68	84	84	34.3	33.3
19	100 (11.0)	83 (11.7)	100	100	134	132	27.9	30.3
20	100 (11.0)	100 (10.7)	84	70	87	118	38.2	35.2
21	100 (10.8)	93 (11.2)	100	72	100	72	39.4	39.4
22	100 (10.4)	100 (10.6)	100	100	150	113	30.2	31.8
23	100 (10.3)	96 (11.1)	100	94	150	136	32.8	29.9
24	100 (10.6)	87 (11.5)	100	100	120	132	30.9	31.5
25	92 (11.3)	80 (11.4)	100	100	99	100	42.6	43.6
26	90 (11.4)	66 (12.7)	100	100	109	119	31.3	31.9
27	100 (11.0)	74 (12.2)	100	100	109	150	39.1	39.1
28	100 (10.7)	63 (12.3)	100	52	97	70	36.7	36.7
29	100 (10.1)	100 (9.9)	100	100	150	150	35.2	27.4
30	100 (10.5)	81 (11.6)	100	100	150	150	37.7	38.0
Mean	96.3 (%)	88.8 (%)	96.9	92.5	118.9	121.3	35.03	34.97
±S.D.	9.87	11.71	7.55	12.8	24.9	24.5	4.09	5.69

Fig. 8 Changes in various laboratory findings (TEG)

TEG : thromboelastogram

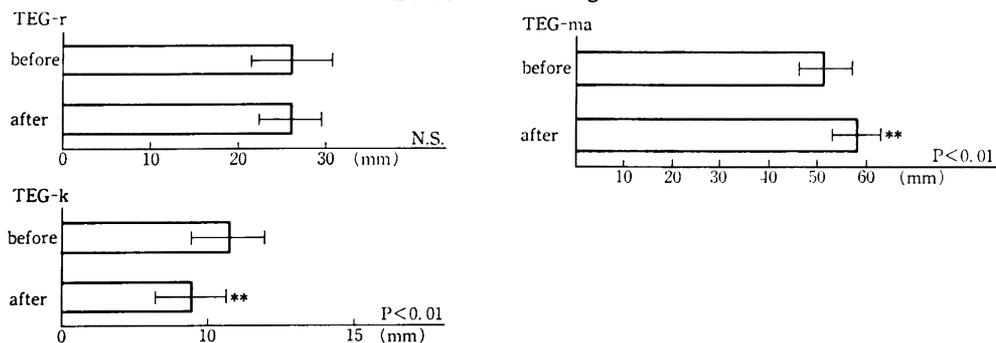


Table 6 Laboratory findings (3)

PIVKA II ($\mu\text{g/ml}$)					
No.	Before	After	No.	Before	After
1	<1	<1	16	<1	<1
2	<1	<1	17	<1	<1
3	<1	<1	18	<1	<1
4	<1	<1	19	<1	<1
5	<1	<1	20	<1	<1
6	<1	<1	21	<1	<1
7	1	<1	22	<1	<1
8	<1	<1	23	<1	<1
9	<1	<1	24	<1	<1
10	<1	<1	25	<1	<1
11	<1	<1	26	<1	<1
12	<1	<1	27	<1	<1
13	<1	<1	28	<1	<1
14	<1	<1	29	<1	<1
15	<1	<1	30	<1	<1

Fig. 9 Changes in laboratory findings (fibrinogen)

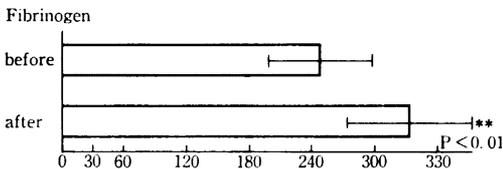
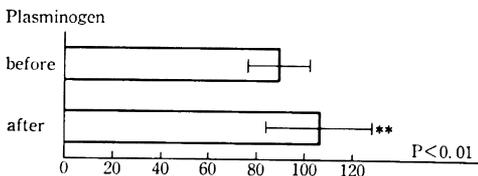


Fig. 10 Changes in laboratory findings (plasminogen)



Kがチオメチルテトラゾール基に作用し、異常消費され肝臓におけるプロトロンビン合成の際ビタミンK不足となり正常なプロトロンビンが合成されないため¹⁴⁾、とされている。このビタミンK異常消費は3位のチオメチルテトラゾール基を有するCMD, CPZ, CMX, CPM, CMZ, LMOX, CTTに共通であり、その報告もなされている^{9,10,15)}。

また、この作用機序はチオメチルテトラゾール基がビタミンK cycling中のK-epoxide reductaseを阻害す

る結果、ビタミンKの再利用が阻害されその欠乏を助長するものとの報告¹⁶⁾もある。③は7位アシル基側鎖のカルボキシル基がADPによる血小板の凝集を阻害し、出血時間を延長させるというものであり、このカルボキシル基を有するCBPC, TIPC, LMOXに共通であり、その報告もなされている^{2,18,19)}。

今回私たちが検討を行なったCTXは3位にチオメチルテトラゾール基を有しないため、凝固時間は正常範囲に入ると予想された。結果は、PTのみが軽微で正常範囲内であるが有意に延長していたが、TT, HPT, APTTには変化がみられなかった。PTの延長は、①正常値の範囲であること、②PTの値が%表示のため有意の差が出たものと考えられ、秒表示とすればほとんど差が生じないということから凝固時間にはほとんど影響がないと考えた。またPIVKA IIの出現する症例も認めなかった。

今回の検討ではトロンボエラストグラフのk, ma値、フィブリノーゲン出血傾向とは逆、つまり凝固亢進の結果が認められたが、これらはいずれも手術例を対象としたため、手術の影響と思われた。

以上のことからCTXは検査値としては、PTに若干の影響を与えるが、正常範囲内であり、臨床、出血傾向として問題となる程度とは考えられなかった。

臨床本剤を用いる場合、経口摂取可能な症例では、1日4g 1週間程度の投与では出血傾向を示すような変化は認めず、安全な薬剤であると思われた。

VII. ま と め

CTXを1日4g 7日間投与し、その前後に血小板数、PT, TT, HPT, APTT, PIVKA II, TEG(r, k, ma), フィブリノーゲン, プラスミノーゲン, FDPを検査した。

その結果は、PTのみ正常範囲内ではあったが軽微な延長がみられた。他には出血傾向にかかわる変化はなかった。

このためCTXは臨床、出血傾向として問題となる異常は認めなかった。

文 献

- 1) NEU, H. C.: The new beta-lactamase-stable cephalosporins. *Ann. Intern. Med.* 97: 408~419, 1982
- 2) WEITEKAMP, M. R. & C. A. ROBERT: Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA* 249: 69~71, 1983
- 3) MEU, H. C.: Adverse reactions to cephalosporin antibiotics. *Prog. Med.* 3: 606~613, 1983

Table 7 Laboratory findings (4)

TEG (mm)							
No.		Before	After	No.		Before	After
1	r	17	20	16	r	20	28
	k	8	4		k	8	8
	ma	56	68		ma	60	58
2	r	32	28	17	r	21	25
	k	14	12		k	11	9
	ma	50	57		ma	49	56
3	r	28	26	18	r	21	21
	k	14	8		k	9	8
	ma	43	64		ma	64	58
4	r	24	24	19	r	23	24
	k	8	11		k	9	8
	ma	56	60		ma	59	65
5	r	27	33	20	r	25	22
	k	10	11		k	17	7
	ma	50	54		ma	45	61
6	r	31	25	21	r	31	30
	k	13	9		k	13	7
	ma	48	62		ma	49	63
7	r	24	24	22	r	25	26
	k	11	9		k	10	10
	ma	55	59		ma	60	56
8	r	28	26	23	r	22	26
	k	13	9		k	12	8
	ma	50	53		ma	54	58
9	r	33	34	24	r	28	21
	k	12	13		k	12	6
	ma	50	52		ma	47	62
10	r	25	32	25	r	34	31
	k	12	14		k	16	14
	ma	52	47		ma	40	46
11	r	19	25	26	r	25	21
	k	8	8		k	10	8
	ma	56	62		ma	51	50
12	r	20	26	27	r	24	28
	k	8	6		k	11	8
	ma	53	63		ma	54	59
13	r	32	29	28	r	30	25
	k	10	5		k	10	9
	ma	56	59		ma	50	56
14	r	33	27	29	r	32	28
	k	13	8		k	17	10
	ma	49	60		ma	42	52
15	r	23	23	30	r	22	22
	k	9	8		k	12	8
	ma	54	62		ma	48	60

		Before	After
r	Mean	25.97	26.00
	±S.D.	4.80	3.64
k	Mean	11.33	8.77
	±S.D.	2.59	2.36
ma	Mean	51.67	58.07
	±S.D.	5.52	5.18

Table 8 Laboratory findings (5)

No.	Fibrinogen		Plasminogen		FDP	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	235	409	110	129	-	-
2	256	422	81	102	-	-
3	195	345	84	102	-	-
4	233	267	104	104	-	-
5	222	236	85	195	-	-
6	318	355	72	106	-	-
7	201	315	88	95	-	±
8	223	358	99	108	-	±
9	228	298	94	114	-	-
10	199	226	79	86	-	-
11	216	292	91	104	-	-
12	226	306	90	100	-	-
13	306	411	91	105	-	-
14	292	352	89	109	+	-
15	262	373	93	107	-	-
16	288	292	105	107	-	-
17	191	288	94	108	-	-
18	379	379		105	-	-
19	321	357	107	111	-	+
20	233	313	89	109	-	-
21	248	331	91	106	-	-
22	248	275	76	83	±	-
23	316	387	92	108	-	-
24	317	368	99	93	-	-
25	188	208	76	86	-	-
26	235	352	82	86	-	-
27	249	437	94	136	-	-
28	220	286	43	54	-	-
29	184	392	92	109	-	-
30	183	251	102	110	-	-
Mean	247.1	329.4	88.8	105.9		
±S.D.	49.6	60.3	12.9	23.0		

- 4) 伊藤邦彦, 早崎源基, 野田克己, 小池茂文, 松本興治: 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
- 5) 島田 馨, 稻松孝思, 佐藤京子: Cefoperazone (T-1551) に関する検討。Chemotherapy 28 (S-6): 425~430, 1980
- 6) 島田 馨, 稻松孝思, 浦山京子, 安達桂子: 6059-S の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7): 435~442, 1980
- 7) 伊藤 雄, 他: 抗生物質と経口摂取不足により Vitamin K Dependent factor deficiency をきたし, 出血傾向と異常第 2 因子の出現をみた 2 症例。日本血液学会雑誌 40: 178, 1977
- 8) 横内正利, 関 俊子, 小河原 緑, 三浦玲子, 松田保, 谷岡達男, 関 増爾: 抗生物質投与中に Vitamin K 依存性凝固因子の減少により著しい出血傾向をきたした症例。臨床血液 21: 1840, 1980
- 9) REDDY, J. & R. R. BAILEY: Vitamin K deficiency developing in patients with renal failure treated with cephalosporin antibiotics. N. Zealand Med. J. 92: 378~379, 1980
- 10) HOOPER, C. A.; B. B. HANEY & A. H. STONE: Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. Lancet 1: 39~40, 1980
- 11) CLANCY, C. M. et al.: Hypoprothrombinemia and bleeding associated with cefamandole. Lancet 1: 250~251, 1983
- 12) PIENO, G. F.; A. S. GALLUS & J. HIRSH: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. Canad. Med. Assoc. J. 109: 880~883, 1973
- 13) 重野芳輝, 斎藤 厚: セフェム系抗生物質と出血性素因。医薬ジャーナル 20: 663~669, 1984

- 14) NEU, H. C.: Adverse effects of new cephalosporins. *Ann. Intern. Med.* 98: 415~416, 1983
- 15) KAMMER, R. B.: Moxalactam, clinical summary of efficacy and safety. *Rev. Infect. D. S. 4 (Supp.)*: 712~719, 1982
- 16) 内田清久: 抗生物質とビタミンK代謝: 感染症 15: 161~167, 1985
- 17) MCCLURE, P. D.; J. G. CASSERLY & C. MONSIEUR: Carbenicillin-induced bleeding disorder. *Lancet* 2: 1307~1308, 1970
- 18) BROWN, C. H.; E. A. NATELSON & M. W. BRADSHAW: The hemostatic defect produced by carbenicillin. *N. Engl. J. Med.* 291: 265~270, 1984
- 19) BANG, N. U.; S. S. TESSLER, R. O. HEIDENRICH, C. A. MARKS & L. E. MATTLER: Effect of moxalactam on blood coagulation and platelet function. *Rev. Infect. Dis.* 4: S 546~S 554, 1982

EFFECT OF CEFOTAXIME ON BLOOD COAGULATION

KUNIHICO ITO, KOJI IZUMI, HIROSHI TAKAGI, HIDEAKI KONDO
and TERUHIKO TAMAYA

Department of Gynecology and Obstetrics, Gifu University, Gifu

MOTOKI HAYASAKI

Department of Gynecology and Obstetrics, Gifu Municipal Hospital, Gifu

We conducted a study to determine whether a hemorrhagic tendency and/or abnormal consumption of vitamin K occur after administration of cefotaxime (CTX), a cephem antibiotic.

CTX was administered for 7 days at a dose of 4 g/day by intravenous drip infusion over 60 min to 30 patients who had undergone surgery for uterine myoma, ovarian tumors, prolapse of the uterus, defects of the vagina, etc. The following parameters were measured before and after CTX therapy: prothrombin time (PT), thrombotest (TT), hepaplastin test (HPT), activated partial thromboplastin time (APTT), PIVKA II, thromboelastogram (TEG) (r, k and ma values), fibrinogen (factor I), plasminogen and FDP.

Clinically, none of the patients showed evidence of a hemorrhagic tendency. The value of PT was slightly prolonged, although it remained within the normal range. No other parameters related to the development of a hemorrhagic tendency showed any changes as a result of the CTX therapy.