

第3世代セフェム系抗生物質における凝固能異常の検討

N-methyltetrazaolethiol 基の有無による差異について

安岡 彰・迎 寛^{*1}・木下 明敏・田中 光^{*2}・渡辺 講一
道津 安正・林 敏明・河野 茂・山口 恵三・原 耕平

長崎大学医学部第二内科*

^{*1}: 北松中央病院^{*2}: 千住病院

(平成元年1月21日受付)

第3世代セフェム系抗生物質の凝固能への影響を側鎖の N-methyltetrazaolethiol (NMTT) 基の有無により検討した。NMTT 基を持たない薬剤として cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ) を48例, NMTT 基を有する薬剤として cefmenoxime (CMX), latamoxef (LMOX) を46例に使用し、投与前後で、PT, APTT, トロンボテスト, ヘパプラスチンテスト, PIVKA-II を測定した。

投与前後での検査値の変化は、PT, APTT, トロンボテストでは認められなかった。ヘパプラスチンテストでは投与後に統計学的に有意の低下を見たが、NMTT 基を有さない群と有する群との間で差は認められなかった。各凝固能検査の悪化の程度は、CTX, CAZ 群で PT 2.1%, APTT 4.2%, トロンボテスト 2.1%, ヘパプラスチンテスト 4.2%, PIVKA-II 0% であったのに対し、CMX, LMOX 群ではそれぞれ 8.7%, 8.7%, 10.9%, 13.0%, 10.9% とより高率にみられた。

検査のほとんどで異常値を示した例は経口的な食事摂取ができない例に多かったが、両群間に有意な差は認められなかった。

これらの結果より、NMTT 基を有する抗生剤の投与では凝固能の異常が出現しやすいことが考えられ、特に経口的な食事摂取ができない患者や肝障害を有する者や高齢者へこれらの薬剤を投与する場合には、複数の凝固能検査を行ないながら厳重にチェックする必要があると考えられた。

Key words: 抗生物質, 凝固能異常, PIVKA, N-methyltetrazaolethiol, Vitamin K

セフェム系抗生剤は、一般に安全性が高いものとして近年頻用されている。しかしその使用中に出血傾向の副作用を認めた症例が報告され^{1~9)}、その原因として一部のセフェム剤が有する3位の側鎖 N-methyltetrazaolethiol 基との関連が指摘されている^{10~15)}。この基が vitamin K 依存性の凝固因子の合成を阻害するものとされているが¹⁶⁾、臨牀的にこの副作用がどの程度出現するのかについては明らかにされていない。

そこで今回我々は、第3世代セフェム系抗生剤の N-methyltetrazaolethiol 基の有無による血液凝固能異常の出現頻度の差異を明らかにするために、これら抗生剤が投与された患者において、vitamin K 依存性の凝固因子を反映する凝固能検査および vitamin K 欠乏時に出現する異常蛋白 PIVKA-II (protein induced

vitamin K absence or antagonist-II) の測定を行なった。

I. 対象および方法

1) 対象

長崎大学医学部第二内科関連2施設において昭和62年1月1日から昭和62年5月31日までの間に第3世代セフェム剤の投与が必要とされた患者のうち、開始時に明らかな肝障害を認めなかった94例を対象とした。

2) 投与薬剤

N-methyltetrazaolethiol 基を持たない薬剤として cefotaxime (CTX) と ceftazidime (CAZ) を、この基を持つ薬剤として latamoxef (LMOX) と cefmenoxime (CMX) を選んだ。

3) 投与方法

* 長崎市坂本町7番1号

Table 1-1. Cases treated with antibiotics without NM-TT base

No.	Drug	Age	Sex	Dose (g)	Duration (days)	Diagnosis	Intake	Severity of infection	Underlying disease
1	CTX	74	F	2	14	urinary tract infection	normal	moderate	senile dementia
2	CTX	94	F	2	4	acute bronchitis	poor	moderate	none
3	CTX	76	M	4	7	pyelonephritis	poor	moderate	old cerebral infarction
4	CTX	70	F	4	9	pleuritis	normal	moderate	breast cancer
5	CTX	81	M	2	16	chronic bronchitis	poor	moderate	chronic renal failure
6	CTX	74	M	2	6	acute bronchitis	normal	mild	old cerebral hemorrhage
7	CTX	79	F	2	9	acute bronchitis	normal	mild	old cerebral hemorrhage
8	CTX	73	M	4	7	pneumonia	poor	moderate	bronchial asthma
9	CTX	78	F	4	12	interstitial pneumonia	poor	severe	none
10	CTX	82	F	2	7	urinary tract infection	normal	mild	senile dementia
11	CTX	81	F	2	7	acute bronchitis	poor	mild	none
12	CTX	45	M	2	7	pneumonia	poor	mild	none
13	CTX	86	M	2	7	pneumonia	normal	moderate	cerebral arteriosclerosis
14	CTX	84	F	2	6	chronic bronchitis	normal	moderate	none
15	CTX	82	M	2	19	pneumonia	poor	moderate	lung cancer
16	CTX	87	M	2	9	bronchitis	normal	moderate	ischemic heart disease
17	CTX	86	M	2	7	pneumonia	poor	moderate	cerebral arteriosclerosis
18	CTX	87	F	2	5	acute cystitis	poor	moderate	old cerebral infarction
19	CTX	73	M	2	13	pneumonia	normal	moderate	lung cancer
20	CTX	76	M	2	15	pneumonia	impossible	moderate	old cerebral infarction
21	CTX	83	F	2	13	pneumonia	normal	moderate	old tuberculosis
22	CTX	72	F	2	19	acute bronchitis	poor	moderate	DM
23	CTX	69	M	2	7	urinary tract infection	normal	moderate	old cerebral hemorrhage
24	CTX	79	F	2	7	chronic bronchitis	normal	moderate	RA
25	CTX	76	M	2	6	urinary tract infection	poor	moderate	BPH
26	CTX	43	M	2	8	pleuritis	normal	moderate	none

CTX : cefotaxime

Table 1-2. Cases treated with antibiotics without NMTT base

No.	Drug	Age	Sex	Dose (g)	Duration (days)	Diagnosis	Intake	Severity of infection	Underlying disease
27	CTX	77	M	2	5	urinary tract infection	poor	moderate	old cerebral infarction
28	CAZ	65	M	4	11	urinary tract infection	poor	mild	old cerebral hemorrhage
29	CAZ	78	F	4	8	chronic bronchitis	poor	moderate	none
30	CAZ	66	M	2	7	acute bronchitis	normal	mild	DM
31	CAZ	73	M	2	10	prophylactic administration	poor	moderate	old tuberculosis
32	CAZ	78	F	2	7	acute bronchitis	poor	moderate	bronchial asthma
33	CAZ	77	M	2	7	prophylactic administration	normal	moderate	old tuberculosis
34	CAZ	48	M	4	10	pneumonia	normal	moderate	none
35	CAZ	69	M	4	7	pneumonia	normal	moderate	old cerebral infarction
36	CAZ	81	F	4	8	pneumonia	poor	moderate	none
37	CAZ	30	M	4	12	pleuritis	normal	moderate	none
38	CAZ	79	F	2	7	pneumonia	poor	mild	DM
39	CAZ	82	F	2	5	urinary tract infection	poor	mild	angina pectoris
40	CAZ	78	M	2	8	pneumonia	normal	moderate	old cerebral infarction
41	CAZ	66	M	2	8	pneumonia	normal	moderate	old cerebral hemorrhage
42	CAZ	81	M	2	7	pneumonia	normal	moderate	old tuberculosis
43	CAZ	75	F	2	9	prophylactic administration	normal	moderate	SSS
44	CAZ	87	F	2	10	urinary tract infection	normal	mild	old cerebral hemorrhage
45	CAZ	81	M	2	7	pneumonia	poor	mild	ischemic heart disease
46	CAZ	79	F	2	7	chronic bronchitis	normal	moderate	RA
47	CAZ	79	M	4	11	chronic bronchitis	normal	moderate	old tuberculosis
48	CAZ	80	F	2	7	biliary tract infection	poor	moderate	none
mean		75.0		2.5	8.8				
SD		11.8		0.8	3.4				
maximum		94		4	19				
minimum		30		2	4				

CTX : cefotaxime, CAZ : ceftazidime

Table 2-1. Cases treated with antibiotics with NMTT base

No.	Drug	Age	Sex	Dose (g)	Duration (days)	Diagnosis	Intake	Severity of infection	Underlying disease
49	CMX	82	F	4	6	pneumonia	normal	moderate	senile dementia
50	CMX	71	F	2	7	urinary tract infection	poor	moderate	old cerebral hemorrhage
51	CMX	78	M	4	11	pneumonia	impossible	moderate	none
52	CMX	61	F	4	12	pleuritis	normal	moderate	lung cancer
53	CMX	94	F	2	7	acute bronchitis	poor	mild	none
54	CMX	79	M	4	6	pneumonia	poor	moderate	old cerebral infarction
55	CMX	71	F	2	7	acute bronchitis	poor	mild	none
56	CMX	72	F	2	6	urinary tract infection	normal	moderate	old cerebral hemorrhage
57	CMX	74	M	2	7	urinary tract infection	normal	mild	old cerebral hemorrhage
58	CMX	81	F	4	7	pneumonia	normal	severe	gastric cancer
59	CMX	77	M	4	7	pneumonia	impossible	moderate	colon cancer
60	CMX	76	F	4	14	pneumonia	normal	moderate	old tuberculosis
61	CMX	74	F	2	7	urinary tract infection	normal	moderate	old cerebral infarction
62	CMX	88	F	4	7	pneumonia	poor	moderate	chronic bronchitis
63	CMX	85	F	2	16	pneumonia	poor	moderate	none
64	CMX	73	M	2	7	urinary tract infection	normal	moderate	old cerebral infarction
65	CMX	68	F	2	7	bronchitis	normal	moderate	none
66	CMX	81	F	2	5	bronchiectasia	normal	moderate	none
67	CMX	84	F	2	5	bronchitis	normal	moderate	bronchial asthma
68	CMX	70	M	2	7	pneumonia	poor	mild	gastric cancer
69	LMOX	78	F	2	3	pneumonia	poor	moderate	lung cancer
70	LMOX	69	M	4	7	chronic bronchitis	normal	moderate	old cerebral infarction
71	LMOX	88	M	4	17	pneumonia	poor	severe	cerebral arteriosclerosis
72	LMOX	81	F	2	5	acute bronchitis	poor	mild	none
73	LMOX	80	F	4	10	pneumonia	poor	moderate	gastric ulcer
74	LMOX	79	M	4	5	pneumonia	poor	moderate	old cerebral infarction

CMX : cefmenoxime, LMOX : latamoxef

Table 2-2. Cases treated with antibiotics with NMTT base

No.	Drug	Age	Sex	Dose (g)	Duration (days)	Diagnosis	Intake	Severity of infection	Underlying disease
75	LMOX	81	F	4	9	chronic bronchitis	poor	mild	none
76	LMOX	83	F	4	7	cholecystitis	poor	mild	none
77	LMOX	57	M	2	7	urinary tract infection	poor	moderate	old cerebral hemorrhage
78	LMOX	78	M	4	7	urinary tract infection	impossible	moderate	old cerebral infarction
79	LMOX	76	F	2	6	urinary tract infection	poor	mild	Parkinson's disease
80	LMOX	54	F	2	6	acute bronchitis	poor	mild	none
81	LMOX	65	F	2	5	urinary tract infection	normal	mild	old cerebral hemorrhage
82	LMOX	82	F	2	7	pneumonia	normal	moderate	cerebral arteriosclerosis
83	LMOX	72	M	2	7	chronic bronchitis	normal	moderate	pneumoconiosis
84	LMOX	81	F	2	10	pneumonia	normal	moderate	none
85	LMOX	85	M	2	7	pneumonia	impossible	moderate	cerebral arteriosclerosis
86	LMOX	78	M	2	7	urinary tract infection	poor	severe	cerebral arteriosclerosis
87	LMOX	74	F	2	6	urinary tract infection	impossible	moderate	old subdural hemorrhage
88	LMOX	79	F	4	7	urinary tract infection	poor	moderate	senile dementia
89	LMOX	82	F	2	8	urinary tract infection	impossible	moderate	old subdural hemorrhage
90	LMOX	86	F	2	10	pneumonia	poor	moderate	old cerebral infarction
91	LMOX	73	F	2	9	urinary tract infection	normal	moderate	old cerebral infarction
92	LMOX	65	F	2	7	urinary tract infection	normal	moderate	cerebral vascular disorder
93	LMOX	86	F	2	8	urinary tract infection	normal	moderate	old tuberculosis
94	LMOX	81	F	4	6	prophylactic administration	normal	mild	old cerebral infarction
mean		76.8		2.7	7.6				
SD		8.0		1.0	2.7				
maximum		94		4	17				
minimum		54		2	3				

LMOX : latamoxef

Table 3-1. Results of coagulation test in the group treated with antibiotics without NMTT base

No.	Drug	PT (%)		APTT (sec)		Thrombo test (%)		Hepaplastin test (%)		PIVKA-II ($\mu\text{g/ml}$)	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	CTX	100.0	100.0	28.6	29.5	92.4	86.5	104.9	87.3	<1	<1
2	CTX	100.0	100.0	29.4	29.4	100.0	100.0	86.0	92.6	<1	<1
3	CTX	100.0	94.1	29.5	34.7	100.0	100.0	136.0	119.5	<1	<1
4	CTX	100.0	100.0	25.1	25.9	100.0	100.0	200.0	200.0	<1	<1
5	CTX	73.2	100.0	40.1	29.3	100.0	100.0	138.3	191.2	<1	<1
6	CTX	100.0	100.0	32.2	33.6	100.0	100.0	100.0	112.4	<1	<1
7	CTX	91.2	97.0	26.2	29.1	100.0	100.0	125.0	150.6	<1	<1
8	CTX	100.0	87.3	26.8	26.3	100.0	100.0	198.8	143.0	<1	<1
9	CTX	67.9	75.1	27.9	27.5	67.3	64.0	95.9	72.0	<1	<1
10	CTX	83.7	88.6	34.1	34.8	97.0	87.8	93.3	74.1	<1	<1
11	CTX	91.2	88.6	29.3	30.4	100.0	100.0	102.9	100.0	<1	<1
12	CTX	100.0	86.1	29.3	29.6	86.1	88.7	110.7	102.9	<1	<1
13	CTX	88.7	83.8	29.0	33.3	92.4	68.2	92.6	66.2	<1	<1
14	CTX	100.0	100.0	27.1	26.0	100.0	95.0	125.3	110.7	<1	<1
15	CTX	77.2	94.0	39.6	30.2	100.0	100.0	115.9	97.2	<1	<1
16	CTX	100.0	100.0	30.5	25.6	87.4	91.3	91.2	88.5	<1	<1
17	CTX	73.2	69.6	28.8	34.6	49.6	49.6	73.1	53.1	<1	<1
18	CTX	100.0	88.7	33.3	34.2	100.0	100.0	145.5	131.5	<1	<1
19	CTX	60.3	94.1	30.9	32.9	61.5	100.0	89.9	101.4	<1	<1
20	CTX	100.0	77.1	29.6	28.2	100.0	100.0	102.9	78.1	<1	<1
21	CTX	97.0	88.7	27.1	31.2	77.0	75.5	102.9	123.3	<1	<1
22	CTX	75.2	86.2	39.5	29.8	100.0	100.0	131.0	94.0	1	<1
23	CTX	100.0	100.0	35.3	37.5	100.0	100.0	124.2	96.9	<1	<1
24	CTX	100.0	100.0	34.0	29.6	100.0	100.0	114.1	76.3	<1	<1
25	CTX	100.0	100.0	35.1	35.3	72.4	75.4	78.0	78.0	<1	<1
26	CTX	100.0	93.7	36.4	45.0	100.0	100.0	101.4	110.7	<1	<1

CTX : cefotaxime

Table 3-2. Results of coagulation test in the group treated with antibiotics without NM-TT base

No.	Drug	PT (%)		APTT (sec)		Thrombo test (%)		Hepaplastin test (%)		PIVKA-II (μg/ml)	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
27	CTX	100.0	100.0	34.8	31.9	100.0	100.0	121.4	88.5	<1	<1
28	CZ	83.8	88.7	36.7	38.2	75.4	80.2	88.5	94.0	<1	<1
29	CZ	88.7	81.5	36.3	56.4	86.4	100.0	91.2	117.9	<1	<1
30	CZ	100.0	100.0	26.6	25.4	100.0	100.0	91.2	112.4	<1	<1
31	CZ	83.8	94.1	31.7	33.1	100.0	100.0	89.7	101.4	<1	<1
32	CZ	100.0	100.0	27.7	27.2	100.0	100.0	143.0	142.5	<1	<1
33	CZ	100.0	100.0	34.2	32.9	100.0	100.0	119.5	125.3	<1	<1
34	CZ	97.0	83.7	32.4	29.1	100.0	100.0	158.8	136.0	<1	<1
35	CZ	100.0	96.9	37.5	29.8	100.0	100.0	92.1	114.1	<1	<1
36	CZ	86.1	100.0	28.9	28.9	82.1	100.0	69.7	138.3	<1	<1
37	CZ	67.9	77.1	34.6	35.2	57.6	87.0	82.0	100.0	<1	<1
38	CZ	100.0	100.0	25.7	24.9	100.0	100.0	123.3	133.7	<1	<1
39	CZ	100.0	94.1	33.2	32.8	100.0	100.0	121.4	94.6	<1	<1
40	CZ	100.0	100.0	35.5	34.5	100.0	100.0	121.4	153.3	2	<1
41	CZ	100.0	100.0	34.5	31.3	100.0	100.0	112.4	102.9	<1	<1
42	CZ	100.0	100.0	34.5	32.2	98.9	83.7	88.5	95.4	<1	<1
43	CZ	100.0	100.0	29.4	29.4	100.0	100.0	146.4	117.9	<1	<1
44	CZ	75.1	100.0	39.4	35.8	100.0	100.0	109.1	110.7	<1	<1
45	CZ	100.0	100.0	34.8	32.2	100.0	100.0	127.3	95.9	<1	<1
46	CZ	100.0	100.0	27.6	27.3	100.0	100.0	138.4	108.4	<1	<1
47	CZ	88.6	91.2	33.1	28.9	100.0	100.0	158.8	133.7	<1	<1
48	CZ	97.0	100.0	25.2	24.9	100.0	100.0	89.9	98.4	<1	<1
mean		92.64	93.75	31.85	31.58	93.41	94.44	113.83	109.73		
SD		10.97	8.02	4.13	5.33	12.65	11.14	28.19	28.49		

CTX : cefotaxime, CZ : ceftazidime

Table 4-1. Results of coagulation test in the group treated with antibiotics with NM/TT base

No.	Drug	PT (%)		APTT (sec)		Thrombo test (%)		Hepaplastin test (%)		PIVKA-II ($\mu\text{g/ml}$)	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
49	CMX	91.4	88.7	39.0	41.0	100.0	100.0	100.0	114.0	<1	<1
50	CMX	94.1	88.7	29.6	29.8	100.0	100.0	85.1	85.1	<1	<1
51	CMX	91.4	56.5	33.3	38.4	100.0	32.5	102.9	52.0	<1	1
52	CMX	100.0	100.0	31.4	25.0	100.0	100.0	170.8	153.3	<1	<1
53	CMX	100.0	100.0	28.3	31.8	100.0	100.0	133.7	114.0	<1	<1
54	CMX	97.0	100.0	30.4	31.4	100.0	100.0	138.3	177.2	<1	<1
55	CMX	91.4	94.1	25.3	28.4	100.0	100.0	167.7	187.6	<1	<1
56	CMX	94.1	86.1	32.5	31.2	100.0	100.0	127.3	115.9	<1	<1
57	CMX	100.0	100.0	36.7	36.6	100.0	100.0	101.4	89.7	<1	<1
58	CMX	91.2	100.0	31.2	28.6	100.0	100.0	90.9	125.3	<1	<1
59	CMX	100.0	100.0	31.9	31.4	86.1	94.1	107.5	92.1	<1	<1
60	CMX	100.0	100.0	32.6	30.4	100.0	100.0	89.9	76.0	1	1
61	CMX	100.0	100.0	28.1	29.8	100.0	100.0	85.1	125.3	<1	<1
62	CMX	100.0	100.0	43.2	37.7	100.0	100.0	100.0	89.7	<1	<1
63	CMX	100.0	100.0	31.7	28.7	100.0	100.0	143.0	125.3	<1	<1
64	CMX	73.2	100.0	37.5	36.2	100.0	100.0	95.9	115.9	<1	<1
65	CMX	100.0	94.1	46.0	32.4	100.0	88.4	91.2	81.3	<1	<1
66	CMX	100.0	100.0	31.9	33.3	100.0	100.0	127.3	121.4	<1	<1
67	CMX	100.0	100.0	30.9	29.8	100.0	100.0	140.6	143.0	<1	<1
68	CMX	100.0	100.0	27.0	24.0	100.0	100.0	86.0	94.0	<1	<1
69	LMOX	75.2	75.2	25.3	29.3	64.4	53.9	69.5	67.0	<1	<1
70	LMOX	100.0	100.0	33.4	33.8	100.0	97.7	91.2	87.3	<1	<1
71	LMOX	61.7	56.5	40.5	36.3	55.7	34.2	71.2	39.2	<1	2
72	LMOX	100.0	100.0	26.0	27.5	100.0	91.3	117.7	65.4	<1	<1
73	LMOX	88.7	100.0	24.3	22.3	100.0	100.0	102.9	117.7	<1	<1
74	LMOX	100.0	94.0	31.4	30.9	100.0	100.0	177.2	105.9	<1	<1

CMX : cefmenoxime,

LMOX : latamoxef

Table 4-2. Results of coagulation test in the group treated with antibiotics with NMTT base

No.	Drug	PT (%)		APTT (sec)		Thrombo test (%)		Hepaplastin test (%)		PIVKA-II (μg/ml)	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
75	LMOX	100.0	96.9	29.0	30.5	100.0	96.0	174.0	110.7	<1	<1
76	LMOX	73.1	67.9	28.3	27.7	62.4	74.8	70.5	57.7	<1	<1
77	LMOX	77.1	83.7	29.7	29.7	97.0	100.0	123.3	127.3	<1	<1
78	LMOX	88.6	81.4	35.0	31.8	74.8	98.0	85.1	95.9	<1	<1
79	LMOX	100.0	75.1	29.0	36.5	100.0	100.0	117.7	105.9	<1	<1
80	LMOX	100.0	100.0	25.9	25.1	100.0	100.0	136.0	131.5	<1	<1
81	LMOX	71.8	73.8	36.4	33.8	51.9	54.2	67.5	62.2	<1	<1
82	LMOX	71.4	97.0	42.6	34.1	100.0	100.0	161.7	140.6	<1	<1
83	LMOX	79.3	100.0	39.5	34.1	100.0	100.0	125.3	127.3	<1	<1
84	LMOX	86.2	81.5	31.0	31.0	100.0	100.0	89.9	89.9	<1	<1
85	LMOX	83.8	97.0	35.6	32.6	72.5	100.0	75.4	75.4	<1	1
86	LMOX	100.0	100.0	34.8	34.6	100.0	73.2	121.4	85.1	<1	<1
87	LMOX	100.0	50.0	35.5	40.6	100.0	29.0	125.3	34.6	1	4
88	LMOX	71.3	86.1	31.4	27.2	100.0	100.0	97.2	78.1	<1	2
89	LMOX	83.8	55.3	33.2	48.9	100.0	29.5	129.4	53.3	<1	<1
90	LMOX	100.0	100.0	41.8	35.0	100.0	100.0	123.3	136.0	1	<1
91	LMOX	100.0	88.7	29.1	25.4	100.0	88.4	128.7	98.4	<1	<1
92	LMOX	100.0	100.0	32.2	33.0	100.0	100.0	180.6	145.5	1	1
93	LMOX	94.1	100.0	28.8	30.5	100.0	94.5	114.1	101.4	<1	<1
94	LMOX	79.3	97.0	34.7	27.1	82.8	88.4	106.6	110.2	<1	<1
mean		91.26	90.68	32.52	31.67	94.51	89.52	112.89	103.03		
SD		10.77	14.04	5.16	5.05	12.74	20.85	28.63	33.16		

LMOX : latamoxef

1日2gから4gを3日から19日間投与した。CTX, CAZ 投与群は48例(男性27例, 女性21例)で, 年齢は30歳から94歳(平均74.9歳, SD 11.8)に分布した。投与期間は平均8.8日(SD 3.37), 総投与量は平均21.02g(SD 11.32)であった。CMX, LMOX 投与群は46例(男性14例, 女性32例)で, 年齢は54歳から94歳(平均76.7歳, SD 8.0)に分布し, 投与期間は平均7.6日(SD 2.68)で, 総投与量は平均20.97g(SD 12.45)であった(Tables 1, 2)。

4) 凝固能測定

投与前および投与期間終了後に prothronbin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombotest (TT), hepaplastin test (HPT), および prothrombin 合成過程で vitamin K 欠乏のためにカルボキシル化を受けないまま出現する凝固能を持たない異常蛋白 PIVKA-II を測定した。いずれの検査も Biomedical Laboratories (BML) 社に依頼した。

II. 結 果

1) 測定成績

CTX, CAZ 群, および CMX, LMOX 群の凝固能の測定結果を Table 3 および Table 4 に示した。

PT: 両群の平均値は投与前で92.1%, 投与後は92.2%であった。CTX, CAZ 群では投与前で92.6%, 投与後は93.8%, CMX, LMOX 群ではそれぞれ91.3%, 90.7%であり, 投与前後での有意な低下は認められなかった。投与後, 活性値が80%を下回り, 投与前値より10%以上低下したものを悪化と判定した場合, 全体で5例(5.3%) (CTX, CAZ 群で1例(2.1%), CMX, LMOX 群で4例(8.7%))の悪化例がみられた。

APTT: 両群の平均は, 投与前で32.2秒, 投与後で31.7秒であった。CTX, CAZ 群では投与前で31.9秒, 投与後で31.6秒, CMX, LMOX 群ではそれぞれ32.5秒と31.7秒であり, 投与前後での有意な低下は認められなかった。投与後反応時間が35秒以上となり, 投与前値より5秒以上延長したものを悪化と判定した場合, 全体で6例(6.4%) (CTX, CAZ 群で2例(4.2%), CMX, LMOX 群で4例(8.7%))の悪化例がみられた。

TT: 両群の平均は投与前で94.0%, 投与後で92.0%であった。CTX, CAZ 群では投与前で93.4%, 投与後は94.4%, CMX, LMOX 群ではそれぞれ94.5%と89.5%であり, 投与前後での有意な低下は認められなかった。投与後70%以下となり, 投与前値より10%以上低下したものを悪化と判定した場合, 全体で

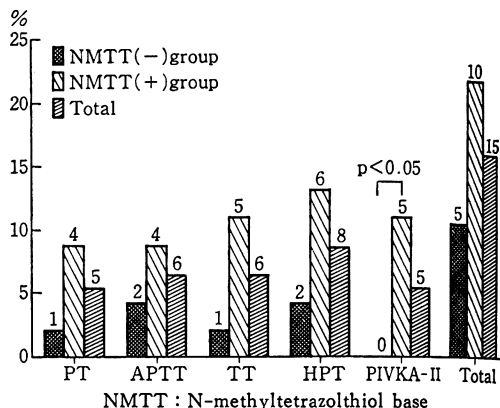


Fig. 1. Rate of abnormal coagulability in NMTT present and absent groups

6例(6.4%) (CTX, CAZ 群で1例(2.1%), CMX, LMOX 群で5例(10.9%))の悪化例がみられた。

HPT: 両群の平均は, 投与前で113.8%, 投与後で106.3%であった。CTX, CAZ 群では投与前で113.8%, 投与後で109.7%, CMX, LMOX 群ではそれぞれ112.9%と103.0%であった。これは5%以下の危険率で投与後に有意の低下がみられると判定されたが, 両群間には有意の差は認められなかった。投与後70%以下で, 投与前値より10%以上低下したものを悪化と判定した場合, 全体で8例(8.5%) (CTX, CAZ 群で2例(4.2%), CMX, LMOX 群で6例(13.0%))の悪化例がみられた。

PIVKA-II: ほとんどが検出限界以下の1μg/ml以下であった。投与前に比べ上昇を見た例は全体で5例で, 全例CMXまたはLMOX投与例であった。この群での出現率は10.9%で, CTX, CAZ 群とCMX, LMOX 群の出現率には5%以下の危険率で有意差が認められた (Fig. 1)。

2) 凝固能異常出現例の検討

a) 両群における出現頻度: Table 5 に上記の基準によりなんらかの凝固能異常を示した症例を示した。CMX, LMOX 群に複数の凝固能異常を示す例が多い傾向が見られた。

b) 食餌摂取と凝固能異常: 経口的な食事摂取の状態と凝固能異常の関連性を検討したところ, 食事の摂取が障害されている例ほど凝固能異常が出現しやすい傾向が認められたが, しかし両群間に有意の差は認められなかった (Fig. 2)。

c) その他の要因との関連: この他の要因として, 抗生剤の投与量 (Fig. 3), 投与期間 (Fig. 4), 年齢 (Fig. 5), 性別, 基礎疾患 (Fig. 6) との関連を追求したが, これらの間には明らかな関連は見出せなかった。

Table 5. Cases with abnormal coagulability and its frequency

No.	Drug	PT	APTT	TT	HPT	PIVKA-II	Total
13	CTX			○	○		2
17	CTX				○		1
20	CTX	○					1
26	CTX		○				1
29	CAZ		○				1
51	CMX	○	○	○	○	○	5
69	LMOX			○			1
71	LMOX			○	○	○	3
72	LMOX				○		1
76	LMOX				○		1
79	LMOX	○	○				2
85	LMOX					○	1
87	LMOX	○	○	○	○	○	5
88	LMOX					○	1
89	LMOX	○	○	○	○		4
		5	6	6	8	5	15
		33.3%	40.0%	40.0%	53.3%	33.3%	

CTX : cefotaxime, CAZ : ceftazidime, CMX : cefmenoxime, LMOX : latamoxef

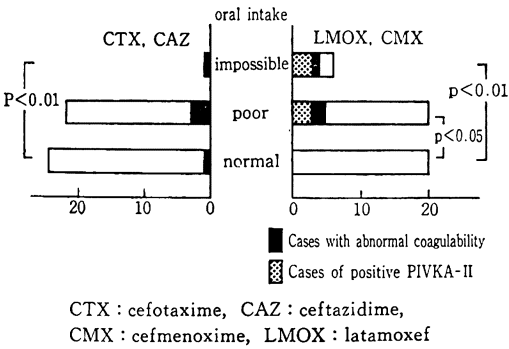


Fig. 2. Oral intake and abnormal coagulability

III. 考 案

セフェム系抗生剤は安全性が高いこととその抗菌力の強さから使用量が飛躍的に増加し、特に第3世代セフェム系抗生剤は、その適応が広いことから老人における感染症や末期感染症に対しても汎用されている。しかしその使用中に vitamin K 欠乏性の出血傾向を示す例が報告され、その原因として一部の抗生剤 (cefamandole, cefoperazone, cefmenoxime, latamoxef, cefbuperozone など) が有する N-methyltetrahydrothiol 基が、凝固因子Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, X 合成の最終段階で vitamin K を補酵素とする γ -glutamylcarboxyl 化反応を受けるのを阻害するためとされている¹⁶⁻²⁰⁾。臨床上的この副作用は、

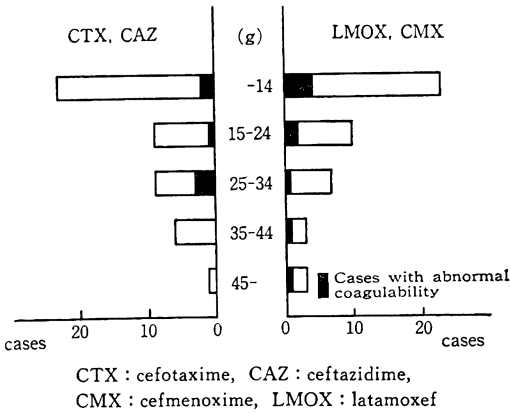


Fig. 3. Total dose of antibiotics and abnormal coagulability

DIC などとの鑑別の必要性も含め、また場合によっては致命的とさえなりうる²⁾ことから、これを未然に防止する意味でも重要な問題となっている。

今回の我々の検討では、臨床上明らかな出血傾向を認めた例は1例もみられなかった。しかし、凝固能検査では PT, PTT, thrombotest, hepaplastin test および PIVKA-II のいずれかに異常を認めたものは全体の 16.0% を占めた。このうち、NMTT 基を有する群では

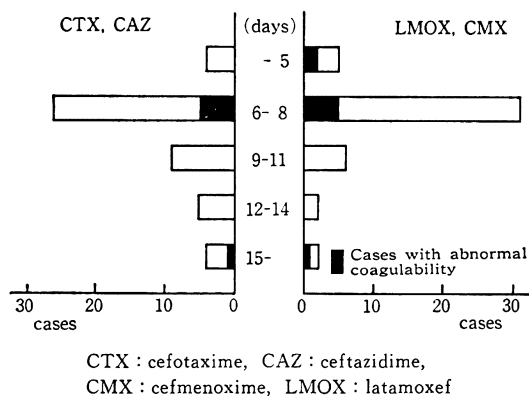


Fig. 4. Duration of antibiotic administration and coagulability

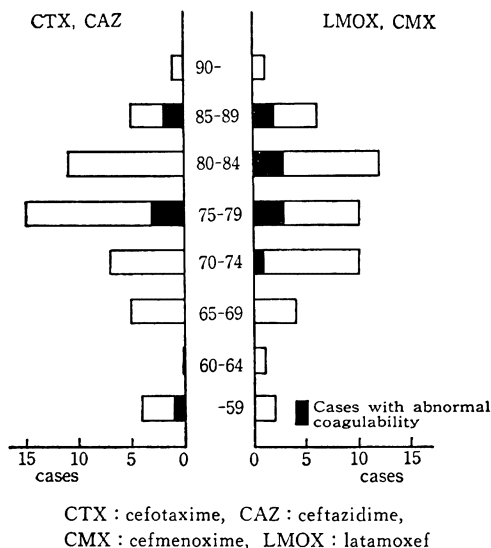


Fig. 5. Age distribution and abnormal coagulability

23.9% の出現率で、NMTT 基を有さない群での 8.3% より高く、全体的に高齢者など以前より high risk group とされている患者が多かったことを差し引いてもかなりの出現率であった。両群間の比較を詳細に検討したところ、PT は NMTT 基を持たない群での 1 例 (2.1%) に対し NMTT 基を持つ群では 4 例 (8.7%), APTT では 2 例 (4.2%) に対し 4 例 (8.7%), TT では 1 例 (2.1%) に対し 5 例 (10.9%), HPT では 2 例 (4.2%) に対し 6 例 (13.0%) であった。特に PIVKA-II の上昇した 5 例は全例 NMTT を有する群であり、統計学的にも有意であるという結果が得られた。また複数の凝固能検査に異常がみられた例はほとんどが NMTT 基を有する群で、個々の薬剤でみると lata-

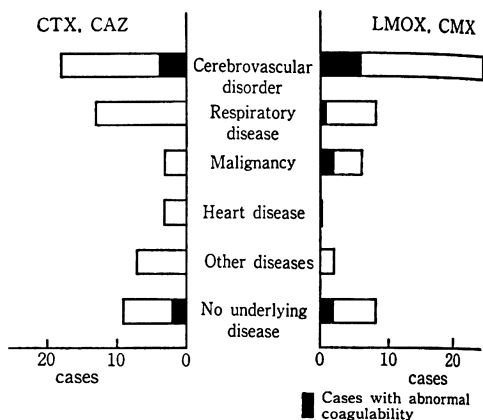


Fig. 6. Underlying disease and abnormal coagulability

moxef 投与例が 9 例 (30.8%) と多かった。これらは従来の NMTT 基に原因を推定する説を裏付けるもので、単に腸内細菌の減少のみとする説や、LMOX に多い理由を国内での使用量に求める説に対し否定的な結果と考えられた。

今回の検討で臨床的に明らかな出血傾向が認められなかったことは、日常の臨床において通常の使用であれば問題は少ないとも言える。しかし、従来から言われているように、経口摂取ができない患者や、高齢者および肝機能障害例などの潜在的な vitamin K 欠乏状態が疑われる患者では、これらの薬剤を使用する場合、凝固能検査によるモニタリングが必要と考えられた。この異常は vitamin K の投与により改善することが報告されていることから^{2-8,13,15)}、もしこれらの検査に異常が認められたときは速やかな対策が必要であろう。

モニタリングにいずれの検査を用いるのが適切であるかは、今回行なった 5 種の検査では優劣は指摘しがたかった。Thrombotest や heptaplastin test は vitamin K 依存性凝固因子を測定するために行なわれる検査であり適切と思われるが、誤差を生じやすいのが難点である。Prothrombin の異常蛋白である PIVKA-II^{21,22)} もすでに臨床的に応用されており、vitamin K 欠乏に対し特異性が高く、特に臨床の場で問題となる DIC との鑑別にも有用とされている。したがって特に NMTT 基を有する第 3 世代セフェム系抗生物質の使用に当たっては PT, TT, PIVKA-II などの、複数の検査を組み合わせて凝固能の異常を判定するのが、現段階では最も適切と思われる。

文 献

- 1) 小池和夫, 小林 裕, 村松 学, 真弓克彦, 北原克之, 藤沢弘芳, 松岡松三: 抗生物質投与後にみられた出血傾向の8例。診療と新薬 22: 1365~1378, 1985
- 2) 貴田岡博史, 柏葉光利, 鈴木孝輝, 石川 健, 高橋 暁: 抗生物質使用が原因と推測される著明な出血傾向を呈した1例。岩手県立病院学会雑誌 16: 113~115, 1977
- 3) 小夏祐子, 本原邦彦: ビタミンK吸収障害を伴う抗生物質長期投与後のビタミンK欠乏症の1例。小児科臨床 37: 1105~1108, 1984
- 4) 山脇洋子, 浜元 隆, 西村敦子: 当院で経験した抗生剤によるビタミンK欠乏症。医薬ジャーナル 21: 521~529, 1985
- 5) 古郡菜穂子, 岩根 覚, 木戸 章, 高木伸也, 相沢道郎: 抗生剤によるビタミンK欠乏性出血傾向の2症例。新薬と臨床 35: 2163~2166, 1986
- 6) 森川利則, 高橋直喜, 鈴山洋司, 千代田 晨, 迎英明, 倉田須和子: N-methyltetrazole-thiolを3位側鎖に有する cephem 系抗生物質投与中にビタミンK欠乏による出血を来した三例。臨床と研究 63: 2954~2956, 1986
- 7) 宮崎三弘, 永瀬宗重, 小林正貴, 渡辺孝太郎, 成田光陽, 東條静夫: 腎不全における抗生物質の副作用。腎と透析 16: 313~322, 1984
- 8) LERNER P I, LUBIN A: Coagulopathy with cefazolin in uremia. New Engl J Med 290: 1324~1325, 1974
- 9) HOOPER C A, HANEY B B, STONE H H: Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. Lancet 1: 39~40, 1980
- 10) 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
- 11) 大和田 滋, 小嶋茂利, 金沢 司, 富田 均, 佐藤武夫, 石田尚志: セフェム系抗生物質の血液凝固因子に及ぼす影響。新薬と臨床 36: 549~561, 1987
- 12) 永井忠之, 他: 第三世代セフェム系抗生剤の血液凝固能に及ぼす影響。新薬と臨床 36: 154~166, 1987
- 13) 新谷憲治, 他: 成人に発症したビタミンK依存性血液凝固因子欠乏に関する臨床的解析。臨床血液 25: 37~44, 1984
- 14) 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。感染症学雑誌 58: 903~919, 1984
- 15) 稲松孝思, 島田 馨: (追加発言) 抗生剤とビタミン欠乏。日本老年医学会雑誌 20: 133~137, 1983
- 16) 内田清久: 抗生剤とビタミンK代謝。感染症 15: (5) 161~168, 1985
- 17) UCHIDA K, ISHIGAMI T et. al.: Effects of lata-moxef and methyltetrazolethiolon gamma-glutamylcarboxylase activity. Japan J Pharmacol. 35: 330~333, 1984
- 18) UOTILA L, SUTTIE J W: Inhibition of Vitamin K-dependent carboxylase *in vitro* by cefamandole and its structural analogs. J Infect Dis 148: 572~578, 1983
- 19) LIPSKY J J: N-methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic associated hypoprothrombinaemia. Lancet ii: 192~193, 1983
- 20) 白幡 聡, 朝倉昭雄, 中村外士雄: ビタミンK欠乏症。Medicina 23: 242~244, 1986
- 21) 山下 勉, 竹元久美子, 古川好美, 永野貞明, 三村幸一, 松岡 瑛: 各種疾患における血中PIVKA-II 測定の意義。臨床検査 30: 895~899, 1986
- 22) 溝渕詔子, 山崎満智子, 二沢 勇, 岩田克美, 新谷憲治: 肝障害時の PIVKA-II について。臨床病理 34: 95~99, 1986

INFLUENCE OF THIRD-GENERATION CEPHEMS ON COAGULABILITY : DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUPS TREATED WITH OR WITHOUT N-METHYLTETRAZOLETHIOL

AKIRA YASUOKA, HIROSHI MUKAE, AKITOSHI KINOSHITA,
HIKARU TANAKA, KOUICHI WATANABE, YASUMASA DOUTSU,
TOSHIAKI HAYASHI, SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI
and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Nagasaki University,
7-1 Sakamotocho, Nagasaki 852, Japan

We compared the effect on coagulability of third-generation cepheems with and without a N-methyl-tetrazolethiol base (NMTT). Cefotaxime (CTX) and ceftazidime (CAZ) were selected as the drugs without NMTT and administered in 48 cases. Cefmenoxime (CMX) and latamoxef (LMOX) were selected as the drugs with NMTT and administered in 46 cases. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombotest, hepaplastin test and PIVKA-II were examined before and after treatment.

No definite change in PT, APTT and thrombotest before and after treatment was observed. Although a significant decrease in hepaplastin test after treatment was observed, no significant difference in hepaplastin time was shown between the groups with and without NMTT base. The coagulability of each group changed after treatment as follows: In the CTX and CAZ groups, PT decreased by 2.1%, APTT 4.2%, thrombotest 2.1%, hepaplastin test 4.2%, and PIVKA-II 0%. In the CMX and LMOX groups, PT decreased by 8.7%, APTT 8.7%, thrombotest 10.9%, hepaplastin test 13.0% and PIVKA-II 10.9%. The CMX and LMOX groups showed a higher incidence of abnormal coagulability.

Most cases showing abnormal coagulability were accompanied by malnutrition.

These results suggest that antibiotics which have an NMTT base show a higher tendency to abnormal coagulability, especially in patients with malnutrition. Accordingly, when administered to such patients, careful observation with frequent measurement of coagulatory function is necessary.