

Imipenem/cilastatin sodium の血小板機能・出血凝固機能におよぼす影響

秋澤 孝則・中神 和清・鈴木 一・野口 英世

昭和大学藤が丘病院呼吸器内科*

寺 田 秀 夫

昭和大学藤が丘病院血液内科

(昭和 63 年 12 月 29 日受付)

最近抗生物質投与に伴う副作用として出血傾向が注目されている。そこで我々は、新しく開発されたカルバペネム系抗生物質イミペネム (IPM) と同剤の尿中回収率を高めるシラスタチンナトリウム (CS) との合剤であるチエナム[®] (以下 IPM/CS) の、血小板機能・出血凝固機能に対する影響について検討した。

対象は肺炎 10 例, 肺化膿症 1 例の計 11 例の呼吸器感染症である。IPM/CS は原則として 1 日 IPM 量として 1g を 7 日間点滴静注し, その前後で血小板数, 出血時間, 血小板粘着能, 血小板凝集能, 血小板 ATP 放出能, プロトロンビン時間, 活性部分トロンボプラスチン時間, 血漿フィブリノーゲン, フィブリン分解産物, トロンボテスト, 第Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ凝固因子を測定した。

各検査結果が IPM/CS 投与後で増悪した症例は認められず, このことより IPM/CS は, 1 日 1g 7 日間程度の投与では血小板機能, 出血凝固機能に影響を与えることの無い, 安全な抗生物質であると考えられた。

Key words : IPM/CS, 出血傾向, 血小板機能, 出血凝固機能

最近抗生物質に伴う副作用として, 出血傾向¹⁻¹⁴⁾が注目されるようになってきている。この出血傾向の原因としては現在までに, ①ビタミンK欠乏, ②プロトロンビン合成障害, ③血小板凝集能低下などが考えられている。

今回我々は, 新しく開発されたβ-ラクタム系抗生物質イミペネムと, 同剤の腎内代謝に関与するシラスタチンナトリウムとの合剤であるチエナム[®] (以下 IPM/CS と略す) の血小板機能・出血凝固機能への影響について検討したので, その結果を報告する。

I. 対 象

対象は昭和 62 年 10 月より昭和 63 年 4 月までの 7 か月間に当科に入院した呼吸器感染症患者 11 例である。感染症の内訳は肺炎 10 例, 肺化膿症 1 例であり, 男性 5 例, 女性 6 例であった。年齢分布は 22 歳から 74 歳までで平均 54.8 歳であった。経口食事摂取不能例は認めなかった。

基礎疾患は陳旧性肺結核 3 例, 気管支喘息 4 例, 糖尿病 1 例の計 8 疾患を認めた。前投薬は結核群で去痰剤, 喘息群で気管支拡張剤 (ステロイドを除く) が投与され

ていた。当科入院前に非ステロイド性消炎鎮痛剤 (以下 NSAID と略す) の服用が明かであったのは 1 例のみ (症例 5) であり, 入院後 NSAID は 1 例にも投与されなかった (Table 1)。

II. 方 法

1. IPM/CS 投与方法

IPM/CS は原則として 1 日 IPM 量として 1g を 2 回に分け, 各々生理食塩水 100 ml に溶解し約 60 分で点滴静注した。投与量の平均は 13.7g であった。

2. 検査項目

IPM/CS 投与前と投与後 7 日目に以下の検査を施行した (略語, 単位)。

血小板数 ($/\mu\text{l}$), 出血時間 (BT, 'min"sec), 血小板粘着能 (%), 血小板凝集能 (MAX. %), 血小板 ATP 放出能 (μM), プロトロンビン時間 (PT, %), 活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT, %), 血漿フィブリノーゲン値 (Fbg, mg/dl), フィブリン分解産物 (FDP, ng/ml), トロンボテスト (TT, %) 凝固因子Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ (Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ, %).

3. 検査方法

* 神奈川県横浜市緑区藤が丘 1-30

Table 1. Background of subjects

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease
1	71	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis
2	73	F	pneumonia	bronchial asthma
3	51	F	pneumonia	diabetes mellitus
4	22	F	pneumonia	—
5	40	M	pneumonia	—
6	49	F	pneumonia	bronchial asthma
7	69	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis
8	71	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis
9	67	F	pneumonia	bronchial asthma
10	27	F	pneumonia	bronchial asthma
11	63	M	pulmonary suppuration	—

血小板数は, Baker 810 を使用し電気的インピーダンス法により測定した。BT は template Ivy 法, 血小板粘着能は Salzman 変法を用いた。

血小板凝集能は¹⁵⁾まず 20 G 針付のディスポーザブル注射器で静脈血を採取し, 静脈血 9 ml に対し 3.8% クエン酸ナトリウムを 1 ml の割合で試験管内でよく混和後, 1,000 rpm 10 分間遠心して多血小板漿 (PRP) を得た。血小板が非常に多い例では, 同一人の乏血小板血漿 (PPP) で希釈して調節し, PRP の血小板数は $20 \sim 40 \times 10^4/\mu\text{l}$ とした。こうして得られた PRP に凝集惹起物質として adenosine diphosphate (以下 ADP)・コラーゲン・エピネフリン・リストセチンを加え, 二光バイオサイエンス社製 HEMATRACER V MODEL PAC-4 S を用いて血小板凝集能を測定した。各物質の濃度は ADP $1 \times 10^{-5}\text{M}$, $2 \times 10^{-6}\text{M}$, $1 \times 10^{-6}\text{M}$, コラーゲン $10 \mu\text{g}/\text{ml}$, $3 \mu\text{g}/\text{ml}$, $1 \mu\text{g}/\text{ml}$, エピネフリン $1 \times 10^{-4}\text{M}$, リストセチン $1.2 \text{ mg}/\text{ml}$, $1.5 \text{ mg}/\text{ml}$ とした。凝集能は最大凝集率により表した。

血小板の ATP 放出能は, あらかじめ PRP に luciferin-luciferase reagent を添加しておき, 上記凝集惹起物質を加えることに伴って生じる ATP 放出反応をクロノログ社製 Lumiaggregometer Model 400 により測定

した。放出能は photomultiplier tube を使用して luminescence を連続的に測定した。放出反応惹起物質は $1 \times 10^{-5}\text{M}$ ADP, $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ コラーゲン, $1 \times 10^{-4}\text{M}$ エピネフリン, $1.2 \text{ mg}/\text{ml}$ リストセチンを用いた。

PT は Quick 一段法, APTT は標準法, Fbg はトロロンビン法, FDP はラテックス凝集法により E-分画を測定した。TT はオーレン法を, II・VI・IX・X は PT, APTT に準じて測定した。

III. 成績

各検査結果を IPM/CS 投与前後で示す。

1. 血小板数・BT・血小板粘着能 (Table 2, Fig. 1)
投与前の平均は各々 29.4 ± 14.1 , $8' 14'' \pm 4' 34''$, 40.1 ± 24.0 で, 投与後では 34.2 ± 11.6 , $5' 35'' \pm 1' 26''$, 41.2 ± 15.2 であった。BT が投与後で正常範囲内ではあるが, 有意に短縮していた。その他には有意差を認めなかった。

2. 血小板凝集能 (Table 3, Fig. 2)

A. ADP $1 \times 10^{-5}\text{M}$, $2 \times 10^{-6}\text{M}$, $1 \times 10^{-6}\text{M}$

投与前の最大凝集率の平均は各々 66.5 ± 15.8 , 52.1 ± 25.9 , 45.0 ± 30.4 , 投与後では 76.8 ± 7.1 , 59.7 ± 17.1 , 28.0 ± 17.5 であった。 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ で投与後の方が有意に高値であった。他では有意差を認めなかった。

Table 2. Change in platelet count ($/\mu\text{l}$), BT ($\text{min}' \text{sec}''$) and platelet adhesiveness (%)

	Platelet count	BT	Platelet adhesiveness
Before	29.4 \pm 14.1	8' 14" \pm 4' 34"	40.1 \pm 23.9
After	34.2 \pm 11.6	5' 35" \pm 1' 26"	41.2 \pm 15.2
	NS	p<0.05	NS

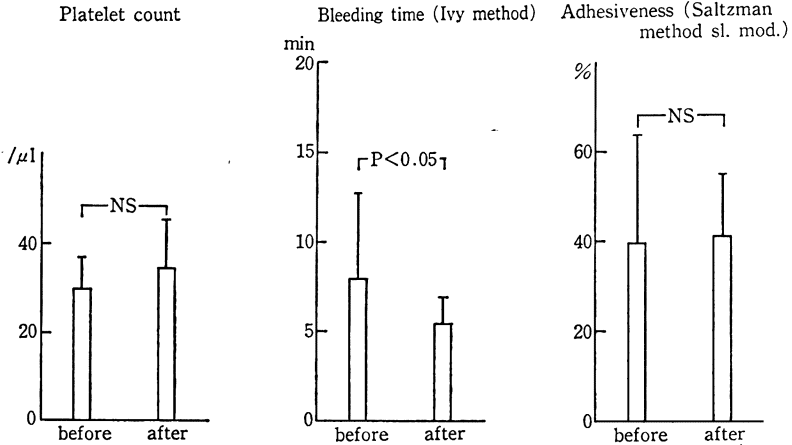
Fig. 1. Change in platelet count ($/\mu\text{l}$), BT ($\text{min}' \text{sec}''$) and platelet adhesiveness (%)

Table 3. Change in platelet aggregation activity (MAX. %)

	ADP			Collagen			Epinephrine	Ristocetin	
	1 \times 10 ⁻⁵ M	2 \times 10 ⁻⁶ M	1 \times 10 ⁻⁶ M	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1 \times 10 ⁻⁴ M	1.2 mg/ml	1.5 mg/ml
Before	66.5 \pm 15.8	52.1 \pm 25.9	45.0 \pm 30.4	66.4 \pm 16.7	42.0 \pm 32.0	44.3 \pm 34.7	50.9 \pm 30.7	38.0 \pm 36.1	45.4 \pm 29.2
After	76.8 \pm 7.1	59.7 \pm 17.1	28.0 \pm 17.5	73.5 \pm 19.2	53.8 \pm 27.2	21.8 \pm 25.7	62.4 \pm 29.4	23.2 \pm 29.4	54.9 \pm 35.0
	p<0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

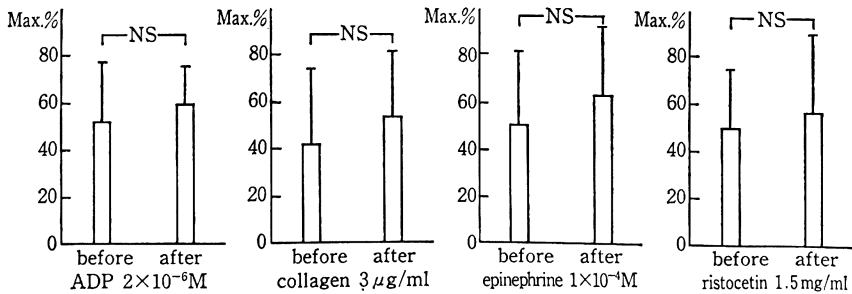


Fig. 2. Change in platelet aggregation activity (MAX. %)

Table 4. Change in platelet ATP release activity (MAX %)

	ADP $1 \times 10^{-5}M$	Collagen $10 \mu g/ml$	Epinephrine $1 \times 10^{-4}M$	Ristocetin $1.2 mg/ml$
Before	1.1 ± 1.3	1.8 ± 1.5	1.8 ± 2.0	1.3 ± 1.6
After	1.7 ± 0.8	2.4 ± 0.6	1.7 ± 1.3	1.8 ± 0.6
	NS	NS	NS	NS

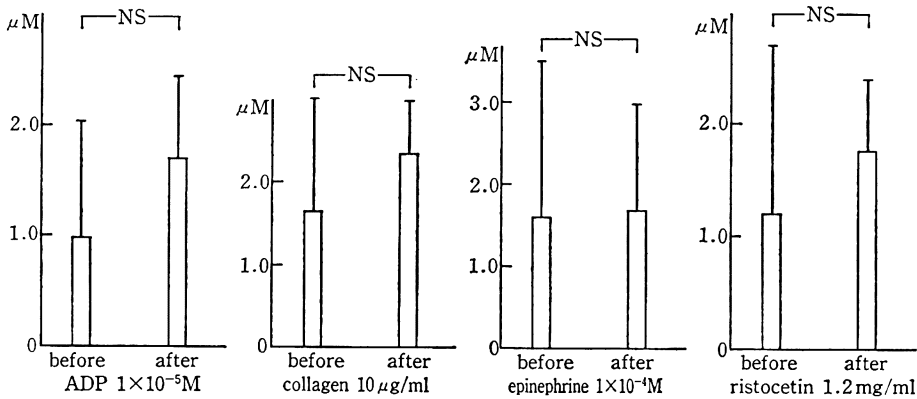


Fig. 3. Change in platelet ATP release activity (MAX %)

Table 5. Change in PT (%), APTT (%), Fbg (mg/dl), FDP (ng/ml) and TT (%)

	PT	APTT	Fbg	FDP	TT
Before	104.0 ± 34.7	104.2 ± 19.1	458.8 ± 163.0	79.2 ± 37.3	84.7 ± 19.1
After	115.2 ± 27.2	105.1 ± 17.4	381.9 ± 121.2	83.0 ± 39.1	91.2 ± 12.7
	NS	NS	NS	NS	NS

B. コラーゲン $10 \mu g/ml$, $3 \mu g/ml$, $1 \mu g/ml$

投与前の最大凝集率の平均は各々 66.4 ± 16.7 , 42.0 ± 32.0 , 44.3 ± 34.7 , 投与後で 73.5 ± 19.2 , 53.8 ± 27.2 , 21.8 ± 25.7 と有意差を認めなかった。

C. エピネフリン $1 \times 10^{-4}M$

投与前は 50.9 ± 30.7 , 投与後で 62.4 ± 29.4 と有意差を認めなかった。

D. リストセチン $1.2 mg/ml$, $1.5 mg/ml$

投与前の平均は各々 38.0 ± 36.1 , 45.4 ± 29.2 , 投与後では 23.2 ± 29.4 , 54.9 ± 35.0 と有意差を認めなかった。

3. 血小板 ATP 放出能 (Table 4, Fig. 3)

A. ADP $1 \times 10^{-5}M$

投与前の平均は 1.1 ± 1.3 , 投与後で 1.7 ± 0.8 と有意

差を認めなかった。

B. コラーゲン $10 \mu g/ml$

投与前の平均は 1.8 ± 1.5 , 投与後で 2.4 ± 0.6 と有意差を認めなかった。

C. エピネフリン $1 \times 10^{-4}M$

投与前の平均は 1.8 ± 2.0 , 投与後で 1.7 ± 1.3 と有意差を認めなかった。

D. リストセチン $1.2 mg/ml$

投与前の平均は 1.3 ± 1.6 , 投与後で 1.8 ± 0.6 と有意差を認めなかった。

4. PT, APTT, Fbg, FDP, TT (Table 5, Fig. 4)

投与前の平均は各々 104.0 ± 34.7 , 104.2 ± 19.1 , 458.8 ± 163.0 , 79.2 ± 37.3 , 84.7 ± 19.1 , 投与後で

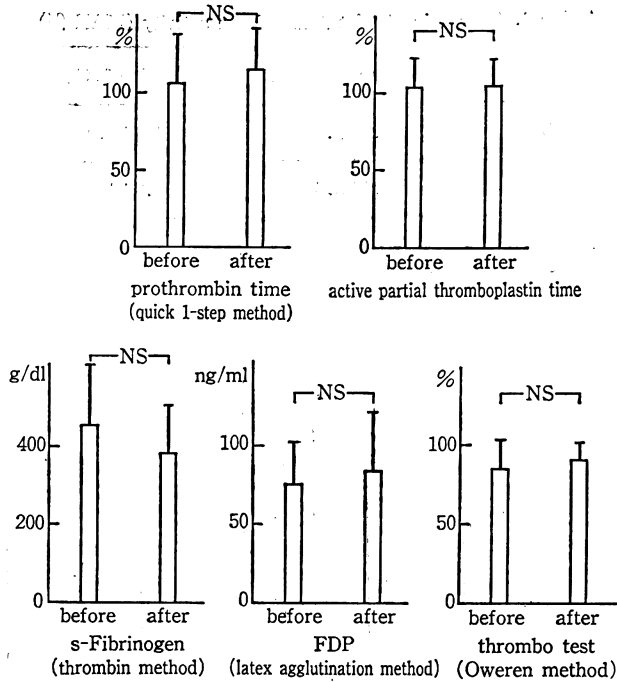


Fig. 4. Change in PT (%), APTT (%), Fbg (mg/dl), FDP (ng/ml) and TT (%)

Table 6. Change in II (%), VII (%), IX (%) and X (%)

	II	VII	IX	X
Before	117.5±36.5	93.8±32.9	173.5±50.9	132.3±45.1
After	121.0±34.2	117.0±31.6	145.2±25.6	132.3±21.2
	NS	p<0.05	NS	NS

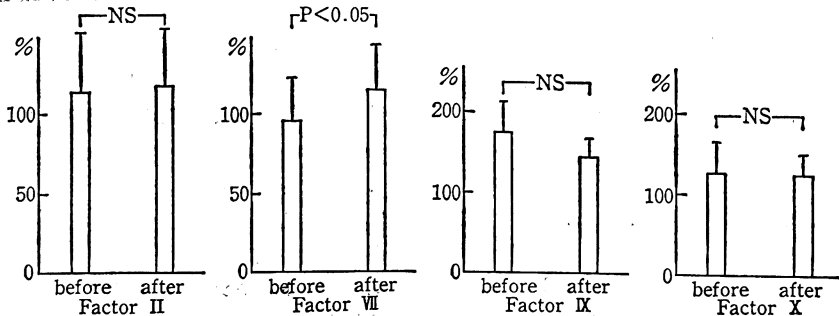


Fig. 5. Change in II (%), VII (%), IX (%) and X (%)

115.2±27.2, 105.1±17.4, 381.9±121.2, 83.0±39.1, 91.2±12.7 と有意差を認めなかった。

5. II, VII, IX, X (Table 6, Fig. 5)

投与前の平均は各々 117.5±36.5, 93.8±32.9,

173.5±50.9, 132.3±45.1, 投与後で 121.0±34.2, 117.0±31.6, 145.2±25.6, 132.3±21.2 であった。VII が投与後の方が有意に高値であったが、他では有意差を求めなかった。

IV. 考 案

最近 β -ラクタム系抗生物質の開発が盛んに行なわれており、これらは主として母核である 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の 3 位または 7 位の側鎖を修飾して作られている¹⁸⁾。しかしながら、3 位の側鎖に N-メチルチオテトラゾール (NMTT) 基を有する抗生物質にはジスルフィラム作用や出血傾向などの副作用が報告されている。また、7 位にカルボキシル基を有している場合にも出血傾向が認められている¹⁻¹⁴⁾。この出血傾向の発生機序として、①経口的なビタミン K 摂取不足②使用した抗生物質が胆汁を介して腸管内へ排泄される結果、腸内細菌叢を抑制して生じるビタミン K 合成障害③肝臓でのプロトロンビン合成に必要なビタミン K が 3 位の側鎖である NMTT 基によりカルボキシル化反応の抑制を受け、カルシウム結合能を持たない異常蛋白 (PIVKA) が産生される④側鎖であるカルボキシル基が血小板膜に非特異的に結合し、ADP に作用して ADP により惹起される血小板凝集を抑制するなどが考えられている。しかし、NMTT の濃度が高くない場合にはカルボキシル化反応は抑制されないし、NMTT 基を有さない薬剤でも高濃度であれば抑制されるなどの問題²⁾があり依然として明確にはされていない。

IPM/CS¹⁷⁾ はカルバペネム系抗生物質チエナマイシンの誘導体イミベネムと、同剤の尿中回収率を高めるシラスタチンナトリウムを配合した新しい薬剤である。IPM は β -ラクタム環とカルバペネム環を基本構造に持ち、側鎖にはアルキルチオ基とヒドロキシエチル基を有しており、側鎖の構造からは出血傾向の発生に関与する可能性は少ないものと考えられる。我々が調べた限りでは IPM/CS の出血傾向に関する報告は見あたらず、IPM/CS 投与前後における血小板機能・出血凝固機能について検討を行なった。

一般に薬剤による出血傾向は、血小板の寿命の間はその影響が残ると言われており¹⁵⁾、投与後の検査は血小板寿命や各蛋白半減期および過去の報告例などを考慮し、投与後 7 日目で行なった。

また、今回の検討はすべて感染症の急性期に行なっており、急性感染症そのものや前医での投薬内容 (NSAID など) が投与前の検査に影響していると考えられた。BT^{18,19)} は今回行なった検査項目の中では唯一の *in vivo* の検査であり、血小板機能異常の診断のスクリーニングとしては不可欠である。投与前で正常上限を越えていたものがあったが、この症例は問診にて NSAID の服用が明かであり上記理由より NSAID の影響が示唆された。

ADP 凝集能が投与後で有意に高かったが、これは他

の物質による血小板凝集能から判断すると、病状の変化や検査法の影響によると考えられた。

VII も投与後で有意に高値であった。今回測定した凝固因子はすべてビタミン K 依存凝固因子であり、VII のみに有意差を認めるような病態は考えにくい。しかしながら VII は今回測定した凝固因子のうち半減期が最も短く²⁰⁾、このことが関係している可能性が示唆されたが結論には至らなかった。

今回の各測定結果において当院正常値とかけ離れた値を示したものもあったが、全結果より総合的に判断すると IPM/CS 投与によりデータが増悪した症例は認められなかった。感染症の程度、基礎疾患、前投薬の有無、*in vitro* の検査法などの影響はあったが、今回の検討で IPM/CS は、1 日 1g 7 日間程度の使用では出血傾向をきたすこと無く安全に使用できる抗生物質であると考えられた。

本稿を終えるに当たり、当院血液検査室および血液センターの御協力に深謝致します。

文 献

- 1) 重野芳輝, 斉藤 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
- 2) 内田清久, 石神豊一: 血液凝固異常. β -ラクタム系薬。南江堂: 124~132, 1987
- 3) 古泉秀夫: 抗生物質の副作用プロトロンビン時間延長。THPA 35: 196~201, 1986
- 4) 島田 馨: β -ラクタム剤使用時の出血傾向。臨床検査 29: 1117~1118, 1985
- 5) NEU H C: Adverse effects of new cephalosporins. Ann. Intern. Med. 98: 415~416, 1983
- 6) SATTler F R, WEITEKAMP M R, SAYEGH A, BALLARD J O: Impaired hemostasis caused by beta-lactam antibiotics. Am. J. Surg. 155: 30~39, 1988
- 7) BANG N U, TESSLER S S, HEIDENREICH R O, MARKS C A and MATTLER L E: Effect of moxalactam on blood coagulation and platelet function. Rev. Infect. Dis. 4: S 546~S 554, 1982
- 8) BROWN C H, NATELSON E A, BRADSHAW M W, ALFREY C P, WILLIAMS T W: Study on the effects of ticarcillin on blood coagulation and platelet function. Antimicrob. Agent. Chemother. 7: 652~657, 1975
- 9) 竹田治土, 橋本正人, 田辺達三: Cefotaxime, (Claforan[®]) 投与後の凝固線溶系の変動。外科診療 26: 1077~1082, 1984
- 10) 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

- 11) 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
- 12) 大塚 薫: Cefotaxime の血液凝固系 (特にビタミンK依存凝固因子) に及ぼす影響に対する検討. *診療と新薬* 23: 2255~2259, 1986
- 13) 丸山宗治, 水島 豊, 本 敦文, 山下直宏, 杉山英二, 星野 清, 横山彰仁, 矢野三郎: セフェム系抗生物質が原因として疑われたびまん性肺出血の1例. *日胸疾会誌* 24: 316~319, 1986
- 14) 伊藤邦彦, 和泉孝治, 高木 博, 近藤英明, 玉舎輝彦, 早崎源基: 血液凝固系に対する cefotaxime の影響についての検討. *Chemotherapy* 36: 1~9, 1988
- 15) 寺田秀夫: 血小板凝集能. 臨床病理臨時増刊特集第71号(2)血小板編: 151~156, 1987
- 16) NEU H C: The new beta-lactamase stable cephalosporins. *Ann. Intern. Med.* 97: 408~419, 1982
- 17) BIRNBAUM J, KAHAN F M, KROOP H, MACDONALD J: Carbapenems, A New Class of Beta-Lactam Antibiotics. Discovery and development of Imipenem/Cilastatin. *Am. J. Med.* 78(S-6 A): 3~21, 1985
- 18) 池田康夫: 血小板機能の検査. *診断と治療* 3: 657~661, 1987
- 19) 山本 學: 血小板機能検査とその臨床的意義. *臨床成人病* 13: 2385~2390, 1983
- 20) 寺田秀夫: 組織因子, 第Ⅶ因子. 臨床病理臨時増刊特集第71号(1)血液凝固編: 167~172, 1987

CLINICAL STUDY OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM PART II THE EFFECT OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM ON PLATELET FUNCTION AND BLOOD COAGULATION

TAKANORI AKIZAWA, KAZUKIYO NAKAGAMI, HAJIME SUZUKI
and EISEI NOGUCHI

Division of Respiratory Diseases, School of Medicine,
Showa University, Fujigaoka Hospital,
1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama 227, Japan

HIDEO TERADA

Division of Hematology, School of Medicine, Showa University, Fujigaoka Hospital

Recently, a tendency to bleed as a side effect of antibiotics has been given attention.

We studied the effect of imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), a carbapenem antibiotic which belongs to a new class of beta-lactam agents, on platelet function and blood coagulation.

The subjects were 11 patients with respiratory infections: 10 with pneumonia and 1 with pulmonary suppuration.

IPM/CS was administered by i. v. drip at a dose of 1 g/day for 7 days, and the following parameters measured before and after treatment: platelet count, bleeding time, platelet adhesiveness, platelet aggregation, platelet ATP release, prothrombin time, active partial thromboplastin time, serum fibrinogen, fibrin degradation products, thrombo test and clotting factors II·VII·IV·V.

There was no deterioration in the platelet function or blood coagulation tests after administrations of IPM/CS.

We therefore concluded that IPM/CS is a safe antibiotic in regard to platelet function and blood coagulation.