

## 泌尿器科術後症例における抗生物質の血液凝固系に及ぼす影響

津川 昌也・山田 大介・那須 良次・岸 幹雄  
水野 全裕・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室\*

(主任：大森 弘之教授)

(平成元年2月4日受付)

泌尿器科術後症例における抗生物質の血液凝固系におよぼす影響について検討した。latamoxef (LMOX) (A群, 91例), cefbuperazone (CBPZ) (B群, 48例), cefamandole (CMD) (C群, 29例), cefoxitin (CFX) (D群, 33例) をそれぞれ1日4g, 術後7日間点滴静注投与した。また, それぞれの群を vitamin K<sub>2</sub> (K<sub>2</sub>) 投与群, 非投与群に分け, K<sub>2</sub> 投与群には1日100mg, 術後7日間静注投与した。なお, 血液凝固系検査として prothrombin time (PT), hepaplastin test (HPT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombotest (TT), fibrinogen および thrombocyte を術前, 術後2日目, 4日目, 8日目に測定した。

A~D 群いずれの群でも PT, HPT, APTT, TT, fibrinogen, thrombocyte は術後2ないし4日目に軽度の変動が認められたが, K<sub>2</sub> 投与群, 非投与群間での差は認められなかった。したがって, これらの変動は, 抗生物質そのものというより, 手術による影響が主体であると考えられた。また, 血液凝固系異常の危険因子と考えられている高齢者について A群で検討したが, 70歳以上の高齢者群と70歳未満の群で差は認められなかった。また, 全症例を術当日より経口摂取可能な非開腹手術の群と, そうでない開腹手術の群に分けて検討したが, K<sub>2</sub> 投与群, 非投与群間での差は認められなかった。

**Key words:** 抗生物質, 血液凝固異常, 高齢者, ビタミン K<sub>2</sub>

泌尿器科を含む外科領域において, ほとんどの術後症例に対して創感染予防などの目的で抗生物質の投与が行なわれる。しかし, 最近セフェム系抗生物質投与後に発生する血液凝固系異常, ならびに出血傾向が注目されている<sup>1-4)</sup>。セフェム系抗生物質による出血傾向の発現機序として, ①腸内細菌叢の抑制による vitamin K 合成障害。②ある種の  $\beta$ -lactam 剤による vitamin K の異常消費により肝での prothrombin 合成障害。③ある種の抗生物質による血小板機能障害などの機序が考えられる<sup>5)</sup>。

今回我々は, 抗生物質の血液凝固系に及ぼす影響を泌尿器科術後症例において検討したので報告する。

### I. 対象と方法

対象は, 昭和60年10月から昭和62年4月までに岡山大学泌尿器科および関連病院で手術を施行された20歳以上の患者, 201例であった。

使用抗生物質は, latamoxef (LMOX), cefbuperazone

(CBPZ), cefamandole (CMD), cefoxitin (CFX) であり, 1回2gを1日2回, 術後7日間点滴静注投与した。また, それぞれの群を vitamin K<sub>2</sub> (以下, K<sub>2</sub>) 投与群, 非投与群に分け, 投与群には1回50mgを1日2回, 術後7日間点滴静注投与した。各群の内訳を Table 1 に示した。なお, CBPZ, CMD, CFX 群は70歳未満の患者のみを対象とした。

血液凝固系の検査としては, prothrombin time (以下, PT) (正常範囲: 13.5~15.0秒), hepaplastin test (以下, HPT) (正常範囲: 70~120%), activated partial thromboplastin time (以下, APTT) (正常範囲: 30.0~39.0秒), thrombotest (以下, TT) (正常範囲: 70%以上), fibrinogen (正常範囲: 130~450mg/dl) および thrombocyte (正常範囲: 15.0~40.0×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>) を Fig.1 に示すような schedule に従い測定した。また, 有意差検定はT検定にて行なった。

\* 岡山市鹿田町 2-5-1

Table 1. Distribution of patients

Drug	with Vit.K <sub>2</sub> (100mg/day)	without Vit.K <sub>2</sub>	Total
LMOX	45 (≥70yrs. 24, <70yrs. 21)	46 (≥70yrs. 23, <70yrs. 23)	91
CBPZ	23	25	48
CMD	18	11	29
CFX	17	16	33
Total	103	98	201

Table 2. Changes of prothrombin time

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
LMOX	With K <sub>2</sub> (n=45)	13.7±0.5	14.2±0.9 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.7±0.5 NS <sup>1)</sup>	13.8±0.4 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub> (n=46)	13.6±0.4	14.0±0.7 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.9±0.6 P<0.01 <sup>1)</sup>	13.9±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CBPZ	With K <sub>2</sub> (n=23)	13.6±0.5	13.9±0.6 P<0.01 <sup>1)</sup>	13.6±0.5 NS <sup>1)</sup>	13.8±0.4 P<0.05 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub> (n=25)	13.8±0.9	14.1±1.1 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.4 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.5 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CMD	With K <sub>2</sub> (n=18)	13.5±0.4	13.9±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.6±0.4 P<0.05 <sup>1)</sup>	13.7±0.6 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub> (n=11)	13.6±0.3	14.1±0.7 P<0.05 <sup>1)</sup>	13.6±0.3 NS <sup>1)</sup>	13.8±0.4 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CFX	With K <sub>2</sub> (n=17)	13.7±0.5	14.1±0.7 P<0.05 <sup>1)</sup>	13.8±0.7 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.5 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub> (n=16)	13.4±0.3	14.1±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.9±0.6 P<0.01 <sup>1)</sup>	13.9±0.8 P<0.05 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS : not significant

## II. 結 果

各薬剤群における血液凝固系の各種パラメーターの変動を Tables 2~7 に示す。

PT では、いずれの群でも術後2日目で最大の延長が認められるが、次第に短縮しており、しかも、これらの変動は、いずれも正常範囲内のものであり、K<sub>2</sub>投与群、

非投与群間での有意差は認められなかった。

HPT については、いずれの群でも術後2日目で最も低下しているが、それ以降次第に増加しており、これらの変動も、正常範囲内のものであり、K<sub>2</sub>投与群、非投与群間での有意差は認められなかった。

APTT についても同様の傾向が認められるが、いず

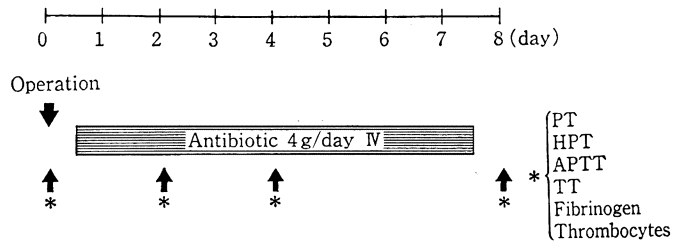


Fig. 1. Trial plan

Table 3. Changes of hepaplastin test

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
LMOX	With K <sub>2</sub>	96.9±20.1	87.8±26.3 P<0.05 <sup>1)</sup>	93.0±16.7 P<0.05 <sup>1)</sup>	93.2±18.9 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	97.2±16.1 NS <sup>2)</sup>	84.1±15.8 NS <sup>2)</sup>	91.2±17.2 NS <sup>2)</sup>	94.1±18.5 NS <sup>2)</sup>
CBPZ	With K <sub>2</sub>	96.4±20.5	85.1±22.5 P<0.05 <sup>1)</sup>	103.7±17.4 NS <sup>1)</sup>	98.7±13.5 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	96.3±24.5 NS <sup>2)</sup>	79.3±18.2 NS <sup>2)</sup>	89.9±17.3 NS <sup>2)</sup>	90.6±17.1 NS <sup>2)</sup>
CMD	With K <sub>2</sub>	105.4±14.4	90.7±18.5 P<0.001 <sup>1)</sup>	102.3±21.4 NS <sup>1)</sup>	103.3±15.6 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	112.2±16.7 NS <sup>2)</sup>	87.2±23.2 NS <sup>2)</sup>	101.7±17.8 NS <sup>2)</sup>	97.7±11.1 P<0.01 <sup>1)</sup> NS <sup>2)</sup>
CFX	With K <sub>2</sub>	98.8±18.7	88.9±21.5 P<0.05 <sup>1)</sup>	104.2±23.9 NS <sup>1)</sup>	100.0±19.9 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	108.3±16.0 NS <sup>2)</sup>	91.5±16.9 NS <sup>2)</sup>	102.6±16.9 P<0.05 <sup>1)</sup> NS <sup>2)</sup>	103.1±21.5 NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS : not significant

れの薬剤群でも、正常範囲内の変動であり、K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間での有意差は認められなかった。

TT については、CBPZ 群の K<sub>2</sub> 非投与群の術後 2 日目のデータは 68.9±16.6 (mean±SD) % とごくわずかであるが正常以下を示した。しかし、K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間での有意差は認められなかった。

Fibrinogen はいずれの薬剤群でも、術後 4 日目まで

は増加し、その後低下しているが、K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間での有意差は認められなかった。

Thrombocyte は HPT と同様の変動が認められた。LMOX、CFX 投与群で K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間での有意差の認められるところもあるが、いずれも、正常範囲内の変動であった。

次に、血液凝固系異常をきたしやすい危険因子と

Table 4. Changes of activated partial thromboplastin time

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
LMOX	With K <sub>2</sub>	33.8±4.9	35.5±4.1 NS <sup>1)</sup>	33.0±3.2 NS <sup>1)</sup>	31.9±3.1 P<0.05 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	32.8±3.0	35.2±4.5 P<0.01 <sup>1)</sup>	34.4±3.1 P<0.01 <sup>1)</sup>	33.1±3.0 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CBPZ	With K <sub>2</sub>	33.5±3.2	38.0±5.7 P<0.01 <sup>1)</sup>	36.6±5.5 P<0.05 <sup>1)</sup>	33.1±2.9 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	34.2±2.8	36.5±5.2 NS <sup>1)</sup>	34.3±3.8 NS <sup>1)</sup>	34.6±3.6 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CMD	With K <sub>2</sub>	32.3±3.4	34.7±3.0 P<0.01 <sup>1)</sup>	33.3±3.0 NS <sup>1)</sup>	33.4±4.8 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	33.4±2.3	33.6±2.9 NS <sup>1)</sup>	34.2±2.2 NS <sup>1)</sup>	33.0±2.8 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CFX	With K <sub>2</sub>	33.1±3.3	35.7±5.6 P<0.01 <sup>1)</sup>	34.1±4.6 NS <sup>1)</sup>	33.3±2.8 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	32.8±2.9	36.5±5.1 P<0.05 <sup>1)</sup>	36.3±5.6 P<0.05 <sup>1)</sup>	33.7±1.7 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS : not significant

られている高齢者についての検討を行なった。LMOXのK<sub>2</sub>非投与群を70歳以上と70歳未満の群に分けて血液凝固系検査を比較した。PTの2日目のデータで70歳未満の群が有意に延長していた。また、thrombocyteの2, 4, 8日目のデータで70歳以上の群が有意に低下していた。しかし、いずれも正常範囲内の変動であり、その他の項目では、両群間に差は認められなかった(Table 8)。さらに、LMOXのK<sub>2</sub>投与群についても同様の検討を行なった。PTの術後2日目のデータとHPTの術後2日目のデータで70歳未満の群が有意に延長あるいは低下しており、また、TTでは70歳未満の群の術後2日目のデータは66.2±16.3%と、わずかではあるが正常以下を示していた。しかし、その他の項目では、両群間に差は認められなかった(Table 9)。

最後に、血液凝固系に対する術式による影響を検討するため、全症例を術当日より経口摂取の可能な非開腹手

術の群と、そうでない開腹手術の群に分け血液凝固系検査結果を比較検討した。なお、非開腹手術の群とは主に経尿道的前立腺切除術、経尿道的膀胱腫瘍切除術、経直腸的前立腺針生検、経皮的腎・尿管切石術、経尿道的尿管切石術であり、開腹手術の群とはそれ以外のものである。非開腹手術の群においてfibrinogenの術後4, 8日目また、thrombocyteの術後2, 4, 8日目のデータでK<sub>2</sub>非投与群の有意の低下が認められるが、いずれも正常範囲内の変動であった(Table 10)。開腹手術の群ではいずれのパラメーターもK<sub>2</sub>投与群、非投与群間での有意差は認められなかった(Table 11)。

なお、全症例において出血傾向を含め重篤な副作用は認められなかった。

### III. 考 察

最近、抗生物質投与後に発生する出血傾向が注目されている<sup>1-4,6)</sup>。その発現機序として①腸内細菌叢の抑制に

Table 5. Changes of thrombotest

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
LMOX	With K <sub>2</sub>	86.5±12.8	72.6±17.8 P<0.001 <sup>1)</sup>	81.9±15.3 P<0.05 <sup>1)</sup>	76.3±14.6 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	88.2±11.9 NS <sup>2)</sup>	76.5±14.4 NS <sup>2)</sup>	77.9±17.9 NS <sup>2)</sup>	79.1±14.9 NS <sup>2)</sup>
CBPZ	With K <sub>2</sub>	80.0±15.7	75.2±16.4 NS <sup>1)</sup>	80.3±13.8 NS <sup>1)</sup>	80.1±13.3 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	81.5±19.4 NS <sup>2)</sup>	68.9±16.6 NS <sup>2)</sup>	73.9±14.4 NS <sup>2)</sup>	70.4±14.5 NS <sup>2)</sup>
CMD	With K <sub>2</sub>	94.8±9.2	79.8±16.7 P<0.001 <sup>1)</sup>	80.8±18.9 P<0.01 <sup>1)</sup>	86.9±11.1 P<0.01 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	95.4±5.9 NS <sup>2)</sup>	78.4±16.2 NS <sup>2)</sup>	83.3±16.1 NS <sup>2)</sup>	78.7±9.7 NS <sup>2)</sup>
CFX	With K <sub>2</sub>	89.8±12.7	75.9±14.0 P<0.01 <sup>1)</sup>	80.9±18.5 P<0.05 <sup>1)</sup>	84.3±21.5 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	94.9±10.1 NS <sup>2)</sup>	82.3±11.9 NS <sup>2)</sup>	87.1±12.1 NS <sup>2)</sup>	88.5±12.1 NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS: not significant

よる vitamin K 合成障害。②ある種の  $\beta$ -lactam 剤による vitamin K の異常消費により肝での prothrombin 合成障害。③ある種の抗生物質による血小板機能障害などの機序が考えられる。②は肝で行なわれる prothrombin 合成に必要な vitamin K が  $\beta$ -lactam 剤の 3 位側鎖に存在するチオメチオテトラゾール基に消費され prothrombin 合成障害が起こり、③は  $\beta$ -lactam 剤の 7 位側鎖に存在するカルボキシル基が ADP により誘導される血小板凝集機能を障害すると言われている<sup>5)</sup>。今回選択した LMOX, CBPZ, CMD, CFX の 4 薬剤すべて①を引き起こす可能性はある。また、LMOX はその化学構造式上②、③を引き起こす可能性があり、CBPZ, CMD は②を引き起こす可能性がある。なお、CFX はその化学構造式上②、③を引き起こす可能性はないものと考えられる。また、②に対しては、vitamin K の投与が有効である<sup>6-8)</sup>。

そこで、今回我々はこれら 4 薬剤の血液凝固系に及ぼす影響、ならびに vitamin K の抗生物質投与時の併用効果を検討した。

結果のところでも示したように (Table 2~5)、各薬剤群において PT, HPT, APTT, TT は術後 2 日目に最大値の延長ないし低下が認められたが、その後次第に改善が認められ、その変動も正常範囲内のものであった。また、これらの血液凝固系検査は肝での vitamin K 依存性の凝固因子を反映しているが、各薬剤群の K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間での有意差は認められなかった。一般には術後は凝固能亢進状態にあると言われているが、今回の結果から考えると森ら<sup>9)</sup>の言うように、手術侵襲による一過性の肝機能低下による変化と考えた方が妥当と思われる。しかし、fibrinogen の変動については他の凝固因子とは異なった変化を示していた。血小板数の測定は前述の③を検討するのではなく、各薬剤の骨髄への<sup>10)</sup>

Table 6. Changes of fibrinogen

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
LMOX	With K <sub>2</sub>	358±123	458±103 P<0.001 <sup>1)</sup>	518±119 P<0.001 <sup>1)</sup>	460±119 P<0.01 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	340±110	467±123 P<0.001 <sup>1)</sup>	473±126 P<0.001 <sup>1)</sup>	425±121 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CBPZ	With K <sub>2</sub>	320±149	526±114 P<0.001 <sup>1)</sup>	546±132 P<0.001 <sup>1)</sup>	491±134 P<0.01 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	313±146	473±138 P<0.001 <sup>1)</sup>	526±148 P<0.001 <sup>1)</sup>	433±134 P<0.05 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CMD	With K <sub>2</sub>	277±124	467±142 P<0.001 <sup>1)</sup>	516±137 P<0.001 <sup>1)</sup>	450±133 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	316±98	432±150 P<0.05 <sup>1)</sup>	432±180 NS <sup>1)</sup>	384±105 P<0.05 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
CFX	With K <sub>2</sub>	280±90	474±116 P<0.001 <sup>1)</sup>	496±99 P<0.001 <sup>1)</sup>	428±84 P<0.01 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	316±71	461±130 P<0.001 <sup>1)</sup>	505±145 P<0.001 <sup>1)</sup>	434±91 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS : not significant

icity を検討したのである。いずれの薬剤群でも術後2日目に最大の低下が認められたが、いずれも正常範囲内の変動であった。

諸家の報告<sup>6,10)</sup>によれば、vitamin K 欠乏性の血液凝固系異常をきたしやすい危険因子として高齢者、重篤な基礎疾患・合併症、経口摂取不能が言われている。そこで、LMOX 投与群を70歳未満、70歳以上の群にわけ検討したが (Table 8, 9)、70歳以上という背景因子のみが血液凝固系異常をきたしやすいものであるとは必ずしも考えられなかった。

次に、経口摂取の血液凝固系に及ぼす影響を見る目的で、全症例を術当日より経口摂取の可能な非開腹手術の群と、そうでない開腹手術の群に分け検討したが、肝での vitamin K 依存性の凝固因子を反映する PT, HPT, APTT, TT では、どちらの群でも K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間で有意差は認められなかった。これは、泌尿器科領

域では非開腹手術はもとより、開腹手術時でも術後比較的早期より経口摂取が可能のため、K<sub>2</sub> 非投与群でも vitamin K 欠乏に至らなかったためと考えられる。

したがって、血液凝固系異常をきたしやすい危険因子として言われている高齢者、重篤な基礎疾患・合併症、経口摂取不能という因子は単独では血液凝固異常あるいは出血傾向を引き起こすものではなく、複数の因子を持つ患者に抗生物質が投与されてはじめて起こり得るものではなからうかと考えられる。

今回の検討では、泌尿器科術後症例において抗生物質投与に起因する血液凝固異常、出血傾向は vitamin K の投与いかんにかかわらず認められなかった。しかし、抗生物質投与時に副作用として血液凝固異常、出血傾向もあり得ることを銘記し、また、高齢者、重篤な基礎疾患・合併症、経口摂取不能という危険因子が存在する場合は vitamin K の併用、あるいは薬剤の変更も考慮し

Table 7. Changes of thrombocyte count

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
LMOX	With K <sub>2</sub>	24.1±7.2	20.0±6.9 P<0.001 <sup>1)</sup>	23.5±6.3 NS <sup>1)</sup>	29.5±9.2 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	21.0±5.0 P<0.05 <sup>2)</sup>	19.9±5.3 NS <sup>2)</sup>	22.6±6.1 NS <sup>2)</sup>	26.2±6.9 P<0.001 <sup>1)</sup> P<0.05 <sup>2)</sup>
CBPZ	With K <sub>2</sub>	19.6±6.4	17.5±5.2 P<0.01 <sup>1)</sup>	20.8±6.1 P<0.05 <sup>1)</sup>	25.2±9.3 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	19.0±4.5 NS <sup>2)</sup>	17.7±5.4 NS <sup>2)</sup>	20.7±6.5 NS <sup>2)</sup>	26.4±7.3 P<0.001 <sup>1)</sup> NS <sup>2)</sup>
CMD	With K <sub>2</sub>	21.4±4.4	18.1±4.9 P<0.001 <sup>1)</sup>	22.1±4.1 NS <sup>1)</sup>	28.0±5.2 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	23.6±6.0 NS <sup>2)</sup>	21.5±6.5 NS <sup>2)</sup>	23.2±7.1 NS <sup>2)</sup>	25.2±6.1 NS <sup>1)</sup> NS <sup>2)</sup>
CFX	With K <sub>2</sub>	24.4±5.0	22.1±5.7 P<0.05 <sup>1)</sup>	26.2±6.4 NS <sup>1)</sup>	29.4±5.9 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	23.2±6.1 NS <sup>2)</sup>	17.1±5.6 P<0.01 <sup>1)</sup> P<0.05 <sup>2)</sup>	21.6±4.7 NS <sup>1)</sup> P<0.05 <sup>2)</sup>	27.9±6.4 P<0.05 <sup>1)</sup> NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>: Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup>: Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS: not significant

なければならぬだろう。

#### IV. 結 語

泌尿器科術後症例における抗生物質の血液凝固系におよぼす影響を K<sub>2</sub> 投与群と非投与群に分けて比較検討した。

1. 各薬剤群で血液凝固系検査は術後2ないし4日目に軽度の変動が認められ、K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間で有意差の認められたところもあったが、いずれも正常範囲内の変動であった。

2. LMOX 投与群を70歳以上の群、70歳未満の群に分けて比較検討したが、両群間に差は認められなかった。

3. 全症例を非開腹手術、開腹手術の群に分けて比較検討したが、K<sub>2</sub> 投与群、非投与群間での差は認められなかった。

#### 文 献

- 1) NEU H C: Adverse effects of new cephalosporins. *Ann. Int. Med.* 98: 415~416, 1983
- 2) 島田 馨, 稲松孝思: CS-1170 の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-5): 215~221, 1980
- 3) 田伏克博, 森 一成, 小林康人ほか: 腸閉塞をおこし、抗生物質投与により血液凝固機能障害をきたした1例—hepaplantin test と menatetrenon の有用性一. *Chemotherapy* 31: 300~303, 1983
- 4) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefoperazone (T-1551)に関する検討. *Chemotherapy* 28: 425~430, 1980
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 砂川慶介, 秋田博伸, 岩田 敏, 佐藤吉壮: 抗生

Table 8. Changes of blood coagulation parameters in a vitamin K<sub>2</sub> untreated LMOX group

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
PT	≥70 yrs. (n=23)	13.6±0.3	13.8±0.5 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.4 NS <sup>1)</sup>	13.8±0.6 P<0.05 <sup>1)</sup>
	<70 yrs. (n=23)	13.7±0.5	14.3±0.8 P<0.001 <sup>1)</sup>	14.0±0.7 P<0.01 <sup>1)</sup>	14.1±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	P<0.05 <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
HPT	≥70 yrs.	92.7±15.0	85.8±15.7 P<0.05 <sup>1)</sup>	91.2±17.3 NS <sup>1)</sup>	91.7±17.7 NS <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	101.8±16.3	82.3±16.0 P<0.001 <sup>1)</sup>	91.3±17.5 NS <sup>1)</sup>	96.8±19.5 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
APTT	≥70 yrs.	33.5±3.6	35.1±4.2 P<0.05 <sup>1)</sup>	35.2±3.3 NS <sup>1)</sup>	33.9±3.6 NS <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	32.0±1.9	35.3±4.9 P<0.05 <sup>1)</sup>	33.6±2.9 P<0.05 <sup>1)</sup>	32.3±1.9 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
TT	≥70 yrs.	83.7±12.3	73.0±11.3 P<0.001 <sup>1)</sup>	73.5±19.3 NS <sup>1)</sup>	77.4±13.9 P<0.05 <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	93.0±9.6	80.2±16.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	82.8±15.3 P<0.05 <sup>1)</sup>	80.9±16.0 P<0.01 <sup>1)</sup>
		P<0.05 <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Fibrinogen	≥70 yrs.	321±93	453±117 P<0.001 <sup>1)</sup>	451±108 P<0.001 <sup>1)</sup>	434±138 P<0.05 <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	360±126	481±131 P<0.001 <sup>1)</sup>	494±141 P<0.001 <sup>1)</sup>	415±104 P<0.05 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Thrombocyte	≥70 yrs.	19.2±3.9	18.1±3.9 NS <sup>1)</sup>	20.0±4.1 NS <sup>1)</sup>	23.6±4.8 P<0.001 <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	23.0±5.5	21.7±6.1 NS <sup>1)</sup>	25.0±6.7 P<0.05 <sup>1)</sup>	29.0±7.7 P<0.001 <sup>1)</sup>
		P<0.05 <sup>2)</sup>	P<0.05 <sup>2)</sup>	P<0.01 <sup>2)</sup>	P<0.01 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; ≥70 yrs. and <70 yrs.

NS : not significant



Table 9. Changes of blood coagulation parameters in a vitamin K<sub>2</sub> treated LMOX group

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
PT	≥70 yrs. (n=24)	13.6±0.5	13.8±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.6±0.5 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.4 NS <sup>1)</sup>
	<70 yrs. (n=21)	13.9±0.5	14.7±0.9 P<0.01 <sup>1)</sup>	13.9±0.5 NS <sup>1)</sup>	13.9±0.4 NS <sup>1)</sup>
		P<0.05 <sup>2)</sup>	P<0.01 <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
HPT	≥70 yrs.	98.7±22.9	97.6±27.6 NS <sup>1)</sup>	92.6±17.8 P<0.05 <sup>1)</sup>	92.6±22.2 NS <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	94.8±16.6	76.3±20.0 P<0.01 <sup>1)</sup>	93.4±15.9 NS <sup>1)</sup>	94.0±15.4 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	P<0.05 <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
APTT	≥70 yrs.	32.3±3.0	35.6±4.0 P<0.01 <sup>1)</sup>	33.4±2.9 NS <sup>1)</sup>	31.5±2.1 NS <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	35.7±6.2	35.4±4.4 NS <sup>1)</sup>	32.5±3.8 NS <sup>1)</sup>	32.4±4.0 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
TT	≥70 yrs.	86.5±14.8	77.9±17.6 P<0.05 <sup>1)</sup>	83.1±14.9 NS <sup>1)</sup>	74.7±14.9 P<0.01 <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	86.6±10.3	66.2±16.3 P<0.001 <sup>1)</sup>	80.4±16.0 NS <sup>1)</sup>	78.1±14.4 P<0.01 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Fibrinogen	≥70 yrs.	369±124	447±99 P<0.01 <sup>1)</sup>	478±94 P<0.05 <sup>1)</sup>	456±126 NS <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	339±128	476±112 P<0.01 <sup>1)</sup>	594±128 P<0.01 <sup>1)</sup>	468±114 P<0.05 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	P<0.05 <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Thrombocyte	≥70 yrs.	24.6±6.1	20.9±7.2 P<0.05 <sup>1)</sup>	24.2±6.0 NS <sup>1)</sup>	29.9±9.8 P<0.01 <sup>1)</sup>
	<70 yrs.	23.5±8.5	18.9±6.4 P<0.01 <sup>1)</sup>	22.7±6.6 NS <sup>1)</sup>	29.2±8.6 P<0.01 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; ≥70 yrs. and <70 yrs.

NS : not significant

Table 10. Changes of blood coagulation parameters in a nonlaparotomy group

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
PT	With K <sub>2</sub> (n=40)	13.6±0.5	13.9±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.6±0.4 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.4 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub> (n=45)	13.7±0.7	14.0±0.9 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.6 NS <sup>1)</sup>	13.7±0.5 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
HPT	With K <sub>2</sub>	99.1±21.4	91.0±21.0 P<0.01 <sup>1)</sup>	99.1±19.9 NS <sup>1)</sup>	97.3±18.5 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	97.8±16.9	88.4±15.9 P<0.001 <sup>1)</sup>	93.3±18.4 NS <sup>1)</sup>	96.8±19.2 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
APTT	With K <sub>2</sub>	33.2±4.2	33.8±3.8 NS <sup>1)</sup>	33.1±2.7 NS <sup>1)</sup>	32.0±2.3 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	32.3±2.5	32.5±2.6 NS <sup>1)</sup>	33.3±2.8 NS <sup>1)</sup>	32.7±2.4 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
TT	With K <sub>2</sub>	86.3±15.1	77.8±17.0 P<0.001 <sup>1)</sup>	81.1±17.6 P<0.05 <sup>1)</sup>	82.2±13.2 P<0.05 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	88.4±12.9	78.1±12.9 P<0.001 <sup>1)</sup>	82.4±14.9 P<0.05 <sup>1)</sup>	81.4±12.7 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Fibrinogen	With K <sub>2</sub>	302±95	429±98 P<0.001 <sup>1)</sup>	478±108 P<0.001 <sup>1)</sup>	428±105 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	293±86	387±93 P<0.001 <sup>1)</sup>	393±94 P<0.001 <sup>1)</sup>	366±85 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	P<0.01 <sup>2)</sup>	P<0.05 <sup>2)</sup>
Thrombocyte	With K <sub>2</sub>	24.2±6.0	22.0±5.8 P<0.001 <sup>1)</sup>	24.7±5.6 NS <sup>1)</sup>	27.0±6.3 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	20.0±4.4	18.5±4.8 P<0.01 <sup>1)</sup>	20.8±4.0 P<0.05 <sup>1)</sup>	23.7±5.9 P<0.001 <sup>1)</sup>
		P<0.01 <sup>2)</sup>	P<0.01 <sup>2)</sup>	P<0.001 <sup>2)</sup>	P<0.05 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS : not significant

Table 11. Changes of blood coagulation parameters in a laparotomy group

		before surgery	2 days after surgery	4 days after surgery	8 days after surgery
PT	With K <sub>2</sub> (n=60)	13.6±0.5	14.2±0.8 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.7±0.6 NS <sup>1)</sup>	13.9±0.5 P<0.01 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub> (n=56)	13.6±0.4	14.1±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	13.9±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	14.0±0.6 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
HPT	With K <sub>2</sub>	98.3±17.4	85.8±24.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	98.4±19.5 NS <sup>1)</sup>	97.2±17.3 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	102.2±20.6	81.3±18.3 P<0.001 <sup>1)</sup>	94.2±17.6 P<0.05 <sup>1)</sup>	93.7±17.9 P<0.01 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
APTT	With K <sub>2</sub>	33.3±3.7	37.3±4.7 P<0.001 <sup>1)</sup>	34.7±4.9 P<0.01 <sup>1)</sup>	33.4±4.0 NS <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	33.8±2.9	37.6±4.6 P<0.001 <sup>1)</sup>	35.8±4.1 P<0.01 <sup>1)</sup>	34.2±3.1 NS <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
TT	With K <sub>2</sub>	87.8±12.5	73.2±16.4 P<0.001 <sup>1)</sup>	81.3±15.0 P<0.01 <sup>1)</sup>	79.1±16.9 P<0.01 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	88.5±15.0	74.6±16.4 P<0.001 <sup>1)</sup>	76.2±17.1 P<0.001 <sup>1)</sup>	76.5±16.0 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Fibrinogen	With K <sub>2</sub>	323±141	509±120 P<0.001 <sup>1)</sup>	545±121 P<0.001 <sup>1)</sup>	477±123 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	351±119	518±123 P<0.001 <sup>1)</sup>	559±130 P<0.001 <sup>1)</sup>	469±115 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>
Thrombocyte	With K <sub>2</sub>	21.8±6.7	18.0±5.9 P<0.001 <sup>1)</sup>	22.2±6.3 NS <sup>1)</sup>	29.0±9.4 P<0.001 <sup>1)</sup>
	Without K <sub>2</sub>	22.1±5.9	19.4±6.2 P<0.001 <sup>1)</sup>	23.0±7.3 NS <sup>1)</sup>	28.8±6.5 P<0.001 <sup>1)</sup>
		NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>	NS <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Statistical analysis by t-test; before and after surgery

<sup>2)</sup> : Statistical analysis by t-test; vitamin K<sub>2</sub> treated and untreated groups

NS : not significant

- 剤療法と出血傾向。Information Roussel 35: 7  
~10, 1985
- 8) 内田清久: 抗生剤とビタミンK代謝。感染症 15:  
161~168, 1985
- 9) 森 一成, 小林康人, 田伏克惇, 山上裕機, 東  
芳典, 勝見正治: 抗生物質の血液凝固能に及ぼす  
影響と menatetreton の併用効果。新薬と臨床  
32: 303~308, 1983
- 10) 塩野義製薬: ラタモキシフ・ナトリウムの臨床第  
4 相試験。1984

## THE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON THE BLOOD COAGULATION SYSTEM AFTER UROLOGICAL SURGERY

MASAYA TSUGAWA, DAISUKE YAMADA, YOSHITSUGU NASU,  
MIKIO KISHI, AKIHIRO MIZUNO, HIROMI KUMON  
and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director: Prof. H. OHMORI),  
Okayama University Medical School, Okayama, Japan

We investigated the effects of various antibiotics on the blood coagulation system in patients who had received surgical treatment for urological disease. Latamoxef (LMOX) (group A, 91 cases), cefbuperazone (CBPZ) (group B, 48 cases), cefamandole (CMD) (group C, 29 cases) or cefoxitin (CFX) (group D, 33 cases) was administered intravenously at a dose of 4g/day for 7 consecutive days after surgery. Each group was subdivided into a vitamin K<sub>2</sub> (K<sub>2</sub>) treatment group and a non-treatment group; the patients in the K<sub>2</sub> group received K<sub>2</sub> intravenously at a dose of 100 mg/day for 7 consecutive days after surgery. The blood coagulation parameters determined were: prothrombin time (PT), hepaplastin test (HPT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombotest (TT), fibrinogen, and thrombocyte count. All these parameters were measured before and 2, 4, and 8 days after surgery.

In all groups (A, B, C, D), a slight change occurred in PT, HPT, APTT, TT, fibrinogen, and thrombocyte count 2 or 4 days after surgery. At this time, there was no difference between the K<sub>2</sub> treatment and nontreatment groups. These changes were attributed mainly to the effects of surgery rather than to the antibiotics themselves.

The effect of aging, a potential risk factor of the blood coagulation system, was also investigated in group A; there was no difference between the elderly patient group ( $\geq 70$  years) and the counterpart group ( $< 70$  years). All patients were further divided into 2 groups: the nonlaparotomy group (ingestion possible even on the day of surgery), and the laparotomy group (ingestion not possible on the day of surgery). No difference was observed between the K<sub>2</sub> treatment and nontreatment groups.