

Norfloxacin の血液凝固系に及ぼす影響

砂川 慶介・横田 隆夫

国立東京第二病院小児科*

秋田 博 伸

大和市立病院小児科

岩 田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

佐藤 吉 壮

総合太田病院小児科

(平成元年9月16日受付・平成元年9月25日受理)

抗生剤の副現象としての出血傾向が注目されて久しいが、その検討は新しく開発されたβ-ラクタム剤が中心である。

今回ニューキノロン剤の norfloxacin (NFLX) の小児への安全性の検討を行なう機会があったので NFLX の血液凝固能、血小板機能に及ぼす影響を検討した。

6か月～10歳の7例の小児に治療の目的で NFLX を投与し ADP による血小板凝集能を測定したところ凝集能は投与前 $51.0 \pm 13.1\%$ から投与中 $63.8 \pm 17.2\%$ と、他の経口剤が投与された例に比べ改善が認められた。

同時に血液凝固能、PIVKA II を測定したが本剤による血液凝固能への影響は認められなかった。

NFLX を小児に投与した場合、血液止血・凝固機能への影響は少ないと考えられた。

Key words : Norfloxacin, 血液凝固能, 血小板凝集能

抗生剤は感染症の治療に欠くことができない薬剤であるが、その使用が増加するとともに種々の副作用が問題になってきた。抗生剤の抗菌スペクトラムの増大、抗菌力の増強に伴い近年では抗生剤投与に伴う菌交代、出血傾向の関係が注目され多くの検討がなされている。

我々も抗生剤投与に伴う出血傾向について、ビタミン K 欠乏の面からはビタミン K 補充の手段である経口摂取、腸内細菌叢との関係、構造中の N-methyltetrahydrothiol 基 (MTT) との関わりについて検討する一方、止血機構に重要な役割を果たしている血小板機能の面からも検討を加え、ビタミン K 欠乏は経口摂取の低下、腸内細菌叢の減少、加えて MTT の存在が重なりあった場合におこりやすいこと、血小板の機能は感染症入院時には多くの例で低下しており、抗生剤による治療によって症状が軽快するとともに機能も回復するが、MTT を持つ抗生剤の投与中は改善が遅れたり、時には抑制が認められるとの結果を得た¹⁻⁴⁾。

これらの出血傾向に関する検討は主に最近開発の盛んであるセフェム剤が中心であり、その他の薬剤についてはほとんどなされておらず経験的に議論がなされているのが現状である。

今回、ニューキノロン剤である norfloxacin (NFLX) の小児に対する安全性について検討する機会を得たので、臨床効果、安全性に加えて NFLX と血小板機能、ビタミン K 欠乏の関係について検討を加えることにした。

I. 対象及び方法

昭和60年12月から平成元年4月の間に当院小児科に受診した感染症の小児のうち NFLX が適応と考えられた7例を対象とし、NFLX 投与開始前・投与中の血小板機能、凝固能およびビタミン K 欠乏時に出現する異常プロトロンビン (PIVKA II) を測定した。薬剤による血小板の機能への影響を比較する目的で同時期に経口抗生剤 (β-ラクタム剤、マクラロイド剤)

*目黒区東ヶ丘2-5-1

が投与された例についても血小板機能を測定した。

血小板機能は血沈用クエン酸が10%となるように採血した後、800回転10分間の遠沈で得た多血小板浮遊液に、最終濃度が $2\mu\text{M}$ となるように1/10量のADP液を加えた後、NKK社製ヘマトレーサーを用いて凝集後の透過性の変化を測定し凝集能とすることにした。

Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), heparin test (HPT)はAMELUNG[®]血液凝固自動測定装置を用い、PIVKA IIはピブカルテスト[®]を用いて測定した。

II. 結 果

NFLX投与症例の詳細をTable 1に示す。疾患は他剤無効のMRSAによる髄膜炎、上気道炎各1例、

Table 1. Clinical details of cases treated with norfloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Body weight (kg)	Daily dose (mg)	Duration (days)	Side effect
1	0.06	F	Meningitis	7	75	14	—
2	8.04	M	URI	20	300	7	—
3	10.00	F	UTI	35	300	7	—
4	6.11	M	UTI	17	150	12	—
5	5.01	M	UTI	20	200	7	—
6	7.08	F	enteritis	30	300	7	—
7	8.00	M	enteritis	30	300	7	—

URI: upper respiratory infection

UTI: urinary tract infection

Table 2. Effects of norfloxacin on platelet aggregation by ADP

Case no.	Before administration		During administration		
	CRP	aggregation	day	CRP	aggregation
1	6+	70%	11	+	72%
2	3+	55	7	—	80
3	+	ND	7	—	35
4	5+	35	5	+	65
5	3+	50	7	—	75
6	2+	38	4	—	45
7	+	58	7	—	75
Mean±SD	51.0±13.1		63.8±17.2		

T-test * <0.05

Table 3. Changes of Platelet aggregation during antibiotics treatment

	before treatment	during treatment	statistic
norfloxacin group	51.0±13.1% n=6	63.8±17.2% n=7	t: p<0.05
control group	41.5±17.8% n=31	49.9±21.2% n=36	NS

尿路感染症 3 例, 腸管感染症 2 例であった。

NFLX 投与前および投与中の血小板凝集能は Table 2 に示した。NFLX 投与前開始前の血小板凝集能は測定できた 6 例の平均が $51.0 \pm 13.1\%$ であった。NFLX 投与中の血小板凝集能は全例平均 $63.8 \pm 17.2\%$ で CRP とともに投与前に比べ改善が認められ

た (T test $P < 0.05$)。

この結果を同時期に感染症治療で経口抗生剤 (β -ラクタム剤, マクロライド剤) が投与された症例の血小板凝集能と比較してみると Table 3, Fig. 1 のように, 本剤の投与群では血小板凝集能はより改善しており, 一部の薬剤に認められるような血小板凝集抑制作

Table 4. Results of coagulation and PIVKA II tests

Case		before	4	5	6	7	8	9	10	11
1	PT sec	16.3								11.6
	APTT sec	36.8								37.4
	TT %	55								
	HPT %									
	PIVKA II	—								—
2	PT sec	13.0				12.1				
	APTT sec	42.5				32.4				
	TT %	52				82				
	HPT %	86				67				
	PIVKA II	—				—				
3	PT sec					11.8				
	APTT sec					35.1				
	TT %					38				
	HPT %					71				
	PIVKA II					—				
4	PT sec	11.3		12.2						
	APTT sec	33.3		34.2						
	TT %									
	HPT %	90		95						
	PIVKA II	—		1 mcg						
5	PT sec	9.6				14.2				
	APTT sec	31.8				34.4				
	TT %									
	HPT %	75				83				
	PIVKA II	—				—				
6	PT sec	12.6	11.8					12.1		
	APTT sec	36.2	35.1					35.5		
	TT %	49	38					47		
	HPT %	66	71					77		
	PIVKA II	—	—					—		
7	PT sec	13.8				12.8				
	APTT sec	32.6				31.9				
	TT %	43				67				
	HPT %	48				66				
	PIVKA II	—				—				

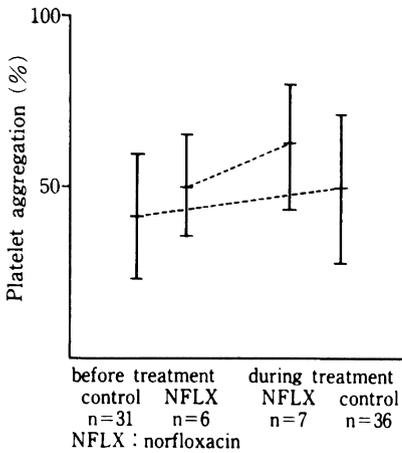


Fig. 1. Effect of norfloxacin on platelet aggregation

用は見られなかった。

凝固系の検査の結果を Table 4 に示した。本剤投与による PT, APTT, TT, HPT, PIVKA II など凝固機能への影響は認められなかった。

III. 考 察

抗生剤による血液凝固系への影響についての検討は最近開発が盛んなセフェムが中心であり、キノロン系薬剤についての報告は現在までのところ認められない。

我々の検討では一般に細菌感染の小児では ADP による血小板凝集能は低下しており、治療による臨床症状、検査所見の改善とともに血小板凝集能も改善するが²⁾、テトラゾール基を有するセフェム系薬剤、例数は少ないがマクロライド剤の erythromycin (EM) やテトラサイクリン系の minocycline (MINO) の投与で血小板機能が抑制される傾向を認めている。

今回の検討では経口剤が投与される疾患が対象であったため他の経口剤が投与された症例を対象に比較検討した。しかし対象群の投与前の凝集能の平均値はすでに報告した²⁾ 90 例の注射剤投与例の投与前値 $40.3 \pm 16.2\%$ と類似した値であり、疾患の重症度と凝集能は必ずしも一致するものではないとの結果であった。本剤投与例の投与前の凝集能は対象群に比べやや良い成績であったが対象群に比べ本剤投与での血小板凝集能は有意に改善しており、NFLX の血小板機能抑制は認められないとの結果であった。

抗生剤投与による出血傾向出現の機序としては抗生剤の構造中のテトラゾールによるビタミン K 再利用

障害、抗生剤の作用による腸内細菌叢の抑制に伴う腸内細菌産生のビタミン K の減少、抗生剤が投与される重症感染での経口摂取不足によるビタミン K 補給の低下などが考えられる^{3, 6-9)}。

今回の検討では経口摂取の低下を伴った 2 例の腸炎の症例を含め凝固能、PIVKA II への影響は認められなかった。また本剤は現在までのところ構造上ビタミン K 代謝に影響を及ぼすとは考えられず、腸内細菌叢の検討は行なっていないが、出血傾向、ビタミン K 欠乏をおこしやすい小児に対してこの面での安全性は高い薬剤であると考えられた。

しかし症例が少ないため充分な検討とは言えず、今後症例数を増し、他剤との比較や腸内細菌叢への影響を含めた検討が必要であろう。

文 献

- 1) SUNAKAWA K, IWATA S, SATO Y, SHIRO H, KUSUMOTO Y, OIKAWA T, ICHIHASHI Y: Antibiotic chemotherapy and the hemorrhagic tendency. *Acta. Pediatr. Jpn.* 28: 562 ~ 570, 1986
- 2) SUNAKAWA K, AKITA H, IWATA S, SATO Y, OIKAWA T, ICHIHASHI Y: Effects of antibiotics on platelet aggregation (short communication) *Drugs.* 35 (Suppl. 2): S205 ~ S207, 1988
- 3) 岩田 敏, 砂川慶介: 抗生物質とビタミン K 欠乏症。小児科 MOOK 54: 184 ~ 196, 1988
- 4) 砂川慶介, 秋田博伸, 岩田 敏, 佐藤吉壮: 化学療法—基礎から応用まで—薬物の構造・代謝の面から。小児科臨床 42: 25 ~ 34, 1989
- 5) HOOPER C A, HANEY B B, STONE H H: Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandol. *Lancet*, 19 ~ 40, 1980
- 6) BENTLEY R, MEGANATHAN R: Biosynthesis of vitamin K in bacteria. *Microbiol. Rev.* 46: 241 ~ 280, 1982
- 7) NEU H C: Adverse reaction to cephalosporin antibiotics. *Prog. Med.* 3: 606 ~ 613, 1983
- 8) SUNAKAWA K, AKITA H, IWATA S, SATO Y: The influence of cefotaxime on intestinal flora and bleeding diathesis in infants and neonates, compared with other β -lactams. *J. Antimicrob. Chemother.* 14 (S): 317 ~ 324, 1984
- 9) SUNAKAWA K, AKITA H, IWATA S, SATO Y: Clinical superinfection and its attendant symptomatic changes in pediatrics. *Infection.* 13 (S): 103 ~ 111, 1985

INFLUENCE OF NORFLOXACIN ON BLOOD COAGULATION IN CHILDREN

KEISUKE SUNAKAWA and TAKAO YOKOTA

Department of Pediatrics, Second Tokyo National Hospital 2-5-1, Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152, Japan

HIRONOBU AKITA

Department of Pediatrics, Yamato City Hospital

SATOSHI IWATA

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

YOSHITAKE SATO

Department of Pediatrics, Ohta General Hospital

There have been reports of hemorrhagic manifestations associated with the administration of antibiotics, mainly beta-lactams recently introduced into the market.

During the course of a clinical study to assess the safety of a new quinolone, norfloxacin (NFLX) in children, we investigated the drug's influence on blood coagulation and platelet functions.

ADP-induced platelet aggregation was measured in seven pediatric patients from 6 months' to 10 years' old being treated with NFLX. The mean values were $51.0 \pm 13.1\%$ before administration and $63.8 \pm 17.2\%$ during the treatment, showing an improvement in platelet function differing from cases commonly treated with other oral antibacterials.

In parallel, tests on blood coagulation and PIVKA II were performed, and no abnormalities caused by NFLX were observed.

Our results suggest that NFLX in children has less adverse effect on the normal function of hemostasis and blood coagulation.