

Flomoxef sodium の血小板機能・血液凝固機能に対する影響

秋澤 孝則・勝村 幸夫・清水 晋・大塚 英彦
 高木 啓・成島 道昭・田中 一正・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

(平成元年 10 月 5 日受付・平成元年 12 月 16 日受理)

最近、抗生物質投与中の出血傾向が注目されている。そこで我々は、新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質 flomoxef sodium (以下 FMOX と略す) の血小板機能・血液凝固機能に対する影響について検討したので報告する。

対象は 12 例の呼吸器感染症例である。FMOX 投与前と投与後 7 日目において血小板数、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、ヘパラスチンテスト、第 II・VII・IX・X 凝固因子、PIVKA-II を測定した。

FMOX は原則的に 1 日 2 g を朝夕の 2 回、生理食塩水 100 ml に溶解し 60 分かけて点滴静注した。

その結果、FMOX 投与後で検査成績が悪化した症例は認められず全例安全に使用しえた。

しかし、2 例に投与後で PIVKA-II が陽性となった。この 2 例における他の検査結果からは FMOX がビタミン K 代謝に何らかの影響を及ぼした可能性は明確にしえず、PIVKA-II については測定法などを含め今後検討の余地があると考えられた。

今回の検討で FMOX は 1 日 2 g 7 日間程度の投与では出血傾向をきたすことのない、安全な抗生物質であることが証明された。

Key words : FMOX, 出血傾向, 血小板機能, 血液凝固機能, PIVKA-II

最近、抗生物質投与中の出血傾向が報告されている¹⁻¹⁶⁾。この出血傾向の発生機序としては大きく分けると①ビタミン K 代謝に関連する血液凝固系の異常②血小板凝集能に関連する血小板機能の異常の 2 つが考えられているが明らかでないのが現状である。

今回我々は、オキサセフェム系抗生物質である flomoxef sodium (以下 FMOX と略す) の血小板機能・血液凝固機能に対する影響について検討したので報告する。

I. 対 象

対象は 1988 年 7 月より 1989 年 3 月までの 9 か月間入院した呼吸器感染症患者 12 例である。男性 9 例、女性 3 例で、年齢分布は 30 歳より 79 歳までで平均 62.3 歳であった。感染症の内訳は気管支炎 4 例、肺炎 8 例 (1 例は胸膜炎を合併) であった。12 症例中

10 症例に基礎疾患として陳旧性肺結核、気管支喘息など計 14 疾患を認めた (Table 1)。

II. 方 法

1. FMOX 投与方法

血小板機能・血液凝固系に影響のある薬剤の投与 (非ステロイド性消炎鎮痛薬や抗凝固剤など) がないことを確認し、また前投薬の抗生物質の wash out のため原則的に 24 時間は FMOX の投与は見合わせた。

FMOX は 1 日 2 g を朝夕の 2 回に分け、生理食塩水 100 ml に溶解し約 60 分かけて点滴静注した。

FMOX 投与中は原則的に基礎疾患に対する内服薬の処方内容を変えず、また非ステロイド性消炎鎮痛薬の投与は控えた。

2. 検査項目

*神奈川県横浜市緑区藤が丘 1-30

Table 1. Background of subjects

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease
1	68	M	Bronchitis	Pneumoconiosis
2	65	M	Bronchitis	Bronchial asthma Chronic pulmonary emphysema
3	44	M	Bronchitis	Bronchial asthma
4	58	M	Pneumonia	—
5	76	M	Pneumonia, Pleuritis	—
6	71	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis
7	30	M	Pneumonia	Bronchiectasis
8	56	F	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis Bronchial asthma
9	72	F	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis
10	79	F	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis
11	76	M	Bronchitis	Diffuse pan bronchiolitis
12	64	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis Bronchial asthma Chronic pulmonary emphysema

FMOX 投与前と投与後7日間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 (Fbg, mg/dl), フィブリン分解産物 (FDP, ng/ml), トロンボテスト (TT, %), ヘパプラスチンテスト (HPT, %), ビタミン K 依存凝固因子 II・VII・IX・X (II・VII・IX・X, %), Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist (PIVKA-II, $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

3. 検査方法

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¹⁾はまず 20 G 針付のディスプレイ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血漿 (PRP) を得た。血小板数が非常に多い例では同一人の乏血小板血漿 (PPP) で希釈・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 adenosin diphosphate (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 HEMA-TRACER V MODEL PAC-4S を用いて血小板凝集能を測定した。各物質の濃度は ADP $1 \times 10^{-6}\text{M}$, $2 \times 10^{-6}\text{M}$, $1 \times 10^{-6}\text{M}$, 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 $1 \times 10^{-6}\text{M}$, 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, 後述する ATP 放出反応惹起物質を加えることによって生じる反応をクロノログ社製 Lumiaggregometer Model

Table 2. Change in platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$), BT ($\text{min}' \text{sec}''$) and platelet adhesiveness (%)

	Platelet count (Impedance method)	BT (Ivy method)	Adhesiveness (Saltzman method with sl. mod.)
Before	34.9 \pm 13.8	6'5" \pm 2'25"	54.9 \pm 9.0
After	36.8 \pm 11.6	5'35" \pm 2'38"	48.6 \pm 7.7
	NS	NS	NS

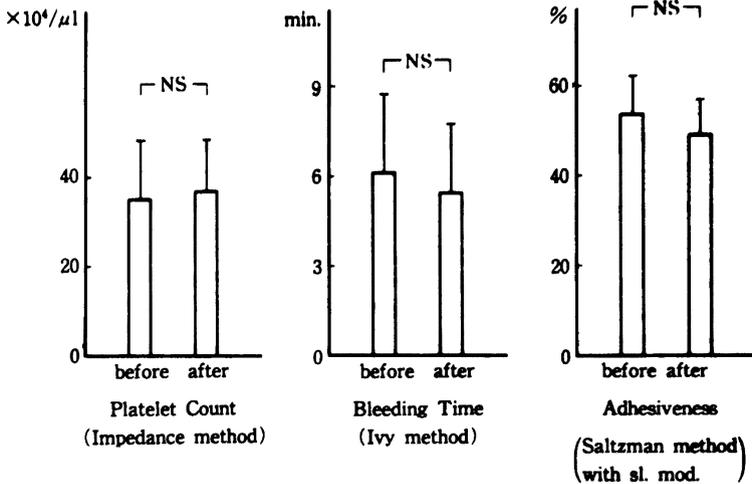


Fig. 1. Change in platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$), BT ($\text{min}' \text{sec}''$) and platelet adhesiveness (%)

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

	ADP			Collagen			Epinephrine	Ristocetin	
	$1 \times 10^{-5} \text{M}$	$2 \times 10^{-6} \text{M}$	$1 \times 10^{-6} \text{M}$	10 $\mu\text{g/ml}$	3 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	$1 \times 10^{-4} \text{M}$	1.2 mg/ml	1.5 mg/ml
Before	75.1 \pm 7.1	68.0 \pm 9.5	56.9 \pm 20.0	72.0 \pm 7.2	69.3 \pm 12.0	51.6 \pm 21.4	72.3 \pm 7.8	53.1 \pm 29.2	75.0 \pm 6.4
After	78.8 \pm 6.7	71.8 \pm 6.7	70.3 \pm 13.3	73.9 \pm 5.6	67.3 \pm 18.4	43.5 \pm 21.3	72.9 \pm 14.5	60.0 \pm 24.3	61.6 \pm 31.7
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

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 ADP $1 \times 10^{-6} \text{M}$, コラーゲン 10 $\mu\text{g/ml}$, エピネフリン $1 \times 10^{-5} \text{M}$, リストセチン 1.2 mg/ml を用いた。

PT は Quick 一段法, APTT は標準法, Fbg は トロンビン法, FDP はラテックス凝集法により E-分画を測定した。TT は Owren 法, HPT は標準法,

II・VII・IX・X は PT・APTT に準じて測定した。PIVKA-II はラテックス凝集法を用いた。

III. 成 績

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 $34.9 \pm 13.8 \times 10^4$, 6'5" \pm 2'25", 54.9 \pm 9.0 で、投与後では 36.8 ± 11.6 , 5'35" \pm 2'38", 48.6 \pm 7.7 と有意差を認めなかった。

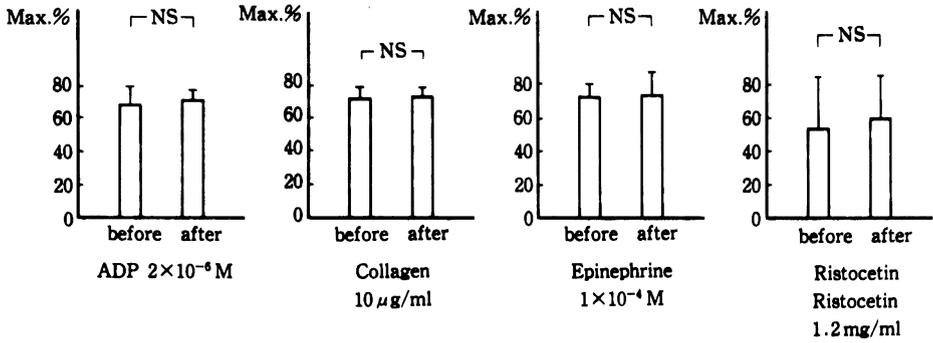


Fig. 2. Change in platelet aggregation activity (Max. %)

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

	ADP 1×10^{-6} M	Collagen 10 μ g/ml	Epinephrine 1×10^{-4} M	Ristocetin 1.2 mg/ml
Before	1.8 ± 1.3	2.1 ± 1.7	2.1 ± 1.2	1.7 ± 2.1
After	2.1 ± 1.6	1.8 ± 1.0	2.5 ± 1.2	1.6 ± 1.1
	NS	NS	NS	NS

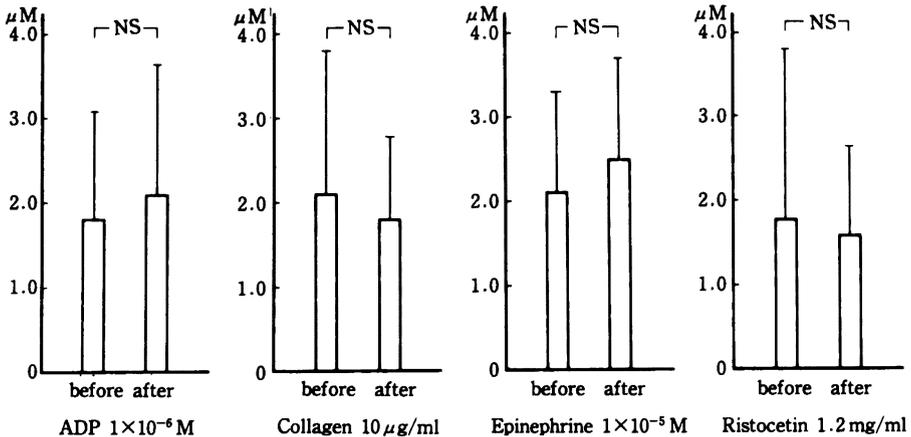


Fig. 3. Change in platelet ATP release activity (Max. %)

2. 血小板凝集能 (Table 3, Fig. 2)

A. ADP 1×10^{-6} M, 2×10^{-6} M, 1×10^{-6} M

投与前の最大凝集率の平均は各々 75.1 ± 7.1 , 68.0 ± 9.5 , 56.9 ± 20.0 , 投与後で 78.8 ± 6.7 , 71.8 ± 6.7 , 70.3 ± 13.3 であり, 投与前後で有意差を認めなかった。

B. コラーゲン 10 μ g/ml, 3 μ g/ml, 1 μ g/ml

投与前の最大凝集率の平均は各々 72.0 ± 7.2 , 69.3 ± 12.0 , 51.6 ± 21.4 , 投与後では 73.9 ± 5.6 , 67.3

± 18.4 , 43.5 ± 21.3 と有意差を認めなかった。

C. エピネフリン 1×10^{-4} M

投与前は 72.3 ± 7.8 , 投与後で 72.9 ± 14.5 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

投与前は各々 53.1 ± 29.2 , 75.0 ± 6.4 , 投与後で 60.0 ± 24.3 , 61.6 ± 31.7 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 1×10^{-6} M

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

	Before	After	
Prothrombin time (%) (quick 1 step method)	101.6 ± 25.9	95.0 ± 20.9	NS
Active partial thromboplastin time (%) (standard method)	104.9 ± 14.5	100.6 ± 14.0	NS
s-Fibrinogen (mg/dl) (thrombin method)	425.2 ± 148.0	372.7 ± 112.3	NS
FDP-E (ng/ml) (latex agglutination method)	74.8 ± 40.6	77.3 ± 41.1	NS
Thrombo test (Owren method)	83.5 ± 20.1	80.7 ± 19.2	NS
Hepaplastin test (standard method)	122.7 ± 27.7	116.8 ± 22.8	NS

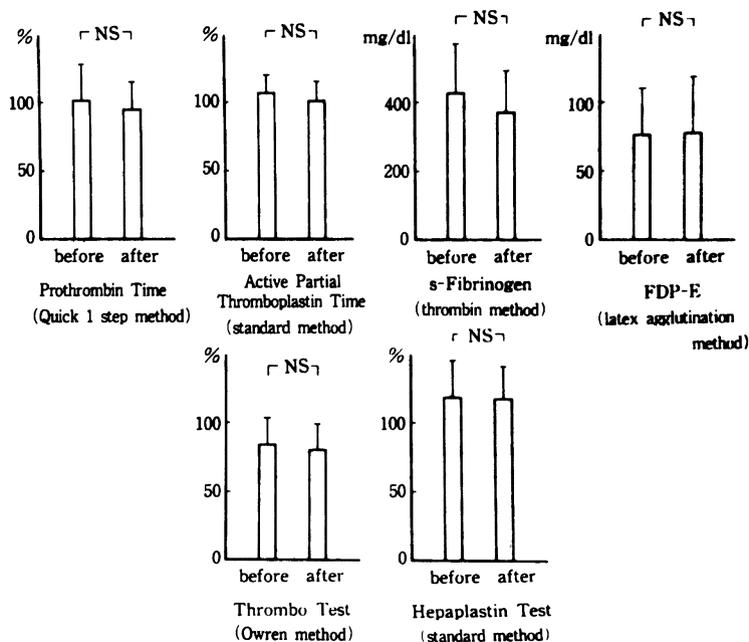


Fig. 4. Change in PT (%), APTT (%), Fbg (mg/dl), FDP (ng/ml), TT (%) and HPT (%)

投与前の平均は 1.8 ± 1.3 , 投与後で 2.1 ± 1.6 と有意差を認めなかった。

B. コラーゲン $10 \mu\text{g/ml}$

投与前の平均は 2.1 ± 1.7 , 投与後で 1.8 ± 1.0 と有意差を認めなかった。

C. エピネフリン $1 \times 10^{-4}\text{M}$

投与前の平均は 2.1 ± 1.2 , 投与後で 2.5 ± 1.2 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 1.7 ± 2.1 , 投与後で 1.6 ± 1.1 と

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

	II	VII	IX	X
Before	96.8 ± 13.3	87.2 ± 30.4	153.3 ± 39.9	108.9 ± 19.8
After	103.6 ± 13.9	103.4 ± 29.2	146.3 ± 42.7	119.3 ± 19.3
	NS	NS	NS	NS

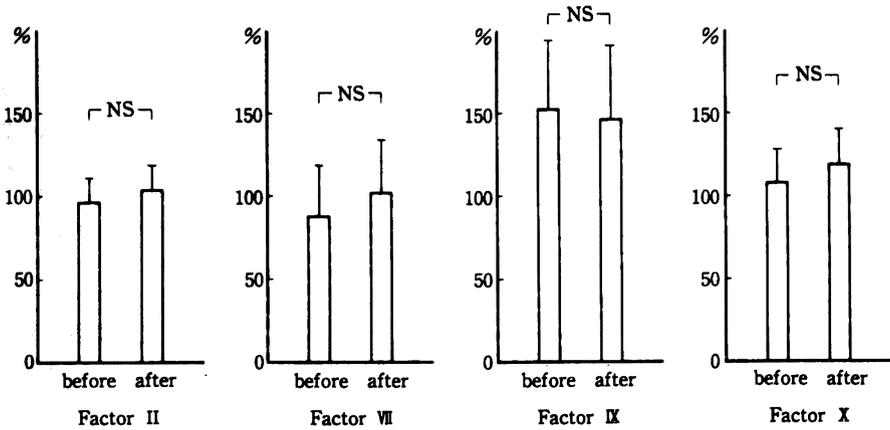


Fig. 5. Change in II (%), VII (%), IX (%), and X (%)

Table 7. Change in PIVKA-II ($\mu\text{g/ml}$)
(latex agglutination method)

Case no.	Before	After
1	<1	<1
2	<1	<1
3	2	<1
4	<1	<1
5	<1	<1
6	<1	<1
7	<1	<1
8	<1	<1
9	<1	<1
10	8	<1
11	1	2
12	<1	4

($\mu\text{g/ml}$)

有意差を認めなかった。

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

血液凝固系スクリーニングとしてPT・APTT・Fbg・FDP・TT・HPTを行なった。投与前の平均はそれぞれ101.6±25.9, 104.9±14.5, 425.2±148.0, 74.8±40.6, 83.5±20.1, 122.7±27.7, 投与後で95.0±20.9, 100.6±14.0, 372.7±112.3, 77.3±41.1, 80.7±19.2, 116.8±22.8であり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96.8±13.3, 87.2±30.4, 153.3±39.9, 108.9±19.8, 投与後で103.6±13.9, 103.4±29.2, 146.3±42.7, 119.3±19.3であった。統計的に有意差を認めなかった。

6. PIVKA-II (Table 7)

投与前で3例が陽性であった。この理由としては処方薬・臨床経過などを検討した結果、経口摂取が充分でなかったためにビタミンK欠乏状態が存在していたためではないかと考えられたが、他の検査項目からは明確には指摘しえなかった。

しかし、症例11と症例12は微量ではあるが投与後に陽性であった。

IV. 考 案

1980年代は種々のいわゆる第3世代の抗生物質が

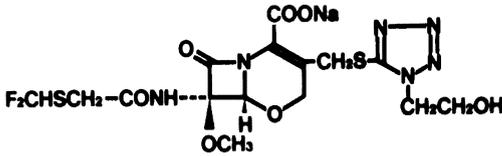


Fig. 6. Chemical structure of flomoxef sodium

開発、使用されかなりの好成績を収めた。しかし最近では抗生物質投与中の出血傾向¹⁻¹⁰⁾や耐性菌の出現などが問題となっている。高齢化社会、大気汚染などが進み呼吸器感染症が難治化していく現在、安全で有用な抗生物質の出現は我々臨床医にとって望ましい限りである。

FMOXは²⁴⁾ latamoxef sodium (以下 LMOX と略す) と同じ oxacephem 骨格を持つ抗生物質である。緑膿菌を除きグラム陰性菌に対して LMOX とほぼ同等の抗菌力を持ち、さらに LMOX などの第 3 世代セフェム抗生物質の弱点とされるグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている。その化学構造式 (Fig. 6) は β -ラクタム環とオキサセフェム環を基本骨格に持ち、3 位の側鎖に hydroxyethyltetrazolethiol (以下 HTT と略す) 基、7 位に methoxy 基と difluoromethylthiomethyl 基を有している。FMOX の基本骨格は LMOX と変わらないが、側鎖が methoxy 基以外は異なり出血傾向に関しての報告は我々が調べた限りでは見あたらない。そこで我々はバランスの取れた抗菌力を持つ FMOX の投与前後における血小板機能・血液凝固機能について調べてみた。

抗生物質投与に伴う出血傾向はその発生機序について①ビタミン K 代謝に関連するもの②血小板機能に関連するものの 2 つに大別されている。①の原因としては低栄養状態による経口ビタミン K 摂取の不足¹⁹⁾や抗生物質投与によるビタミン K 産生腸内細菌 (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium septicum* など) の死滅²⁰⁻²²⁾、抗生物質側鎖 (N-methyltetrazolethiol 基、以下 NMTT と略す) によるビタミン K 依存凝固因子の合成抑制^{13-15,19)}などが考えられている。また、LIPSKY¹⁴⁾は NMTT がプロトロンビン合成に必要な γ -carboxylation を抑制すると報告している。②の原因としては^{11,23)}主に血小板凝集能の抑制によるものと考えられている。この機序として 1) prostaglandin 生合成の抑制、2) 血小板に含まれる cyclic AMP の増加、3) ADP と血小板レセプターの結合阻害などが報告されている。しかし、動物実験では NMTT の濃度がかかなりの高濃度でなければ出血傾向に及ばない²⁵⁾とされており、また血小板凝集能

構そのものについても十分に解明されておらず抗生物質投与に伴う出血傾向の発生機序はいまだに明らかでなく、今後の研究が待たれるところである。

内田ら²⁶⁾はビタミン K 欠乏ラットにおいて FMOX や HTT は NMTT 単独もしくは NMTT を含む抗生物質と同様にプロトロンビン時間を延長させたが、通常のラットでは延長しなかったと報告している。また、血小板凝集能に関しても FMOX は非生理的な高濃度 (2,700 $\mu\text{g/ml}$, 8,100 $\mu\text{g/ml}$) 以外では抑制しなかったと述べている。

薬剤による血小板機能抑制はその半減期の間は影響が持続する¹⁷⁾と言われている。また、今回測定した各パラメータは炎症急性期における反応物質である一面を持っており、FMOX 投与後 7 日目において血小板機能・血液凝固機能を再検した。今回の検討において FMOX 投与前後で血小板機能・血液凝固機能には統計学的上有意差を示さなかった。しかし、投与後 2 例において PIVKA-II が陽性となった。一般に PIVKA-II は²⁶⁻²⁹⁾ビタミン K 代謝異常や肝障害時に陽性となると言われている。この 2 症例は投与後における PT の延長や凝固因子の低下は認められず、また肝機能障害もきたしていなかった。FMOX が PIVKA-II 産成に関与したかどうかは明確にはできなかったが、今後は PIVKA-II に関しての sensitivity, specificity や測定方法、ビタミン K 投与による推移などを考慮する必要性が示唆された。

今回 12 例の呼吸器感染症患者に 1 日 2 g、7 日間 FMOX を投与しその前後における血小板機能・血液凝固機能を比較・検討した結果、FMOX は出血傾向をきたすことの無い安全な抗生物質であることが証明された。

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

文 献

- 1) BROWN C H, NATELSON E A, BRADSHAW M W, ALEREY Jr. C P, WILLIAMS Jr. T W: Study on the effects of ticarcillin on blood coagulation and platelet function *Antimicrob. Agents Chemother.* 7: 652 ~ 657, 1975
- 2) 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
- 3) 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
- 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) 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
- 6) 武田治土, 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
- 7) 大塚 薫 : Cefotaxime の血液凝固系 (とくにビタミン K 依存性凝固因子) に及ぼす影響に対する検討。診療と新薬 23 : 2255 ~ 2259, 1986
- 8) 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, 1987
- 9) 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, 1985
- 10) 丸山宗治, 水島 豊, 本 敦文, 山下直去, 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
- 11) BANG N U, TESSLER S S, HEIDENREICH R O, MARKS C A, MATTLER L E : Effects of moxalactam on blood coagulation and platelet function. Rev. Infect. Dis. 4 : S 546 ~ S 554, 1982
- 12) NEU H C : Adverse effects of new cephalosporins. Ann. Intern. Med. 98 : 415 ~ 416, 1983
- 13) SATTLER F R, WEITEKAMP M R, SAYEGH A, BALLARD J : Impaired hemostasis caused by beta-lactam antibiotics. Am. J. Surg. 155 : 30 ~ 39, 1988
- 14) LIPSKY J J : Mechanism of the inhibition of the γ -carboxylation of glutamic acid by N-methylthiotetrazole-containing antibiotics. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 : 2893 ~ 2897, 1984
- 15) UCHIDA K, ISHIGAMI T, KOMENO T : Effects of latamoxef and methytetrazolethiol on gamma-glutamylcarboxylase activity. Jpn. J. Pharmacol. 35 : 330 ~ 333, 1984
- 16) 秋澤孝則, 中神和清, 鈴木 一, 野口英世, 寺田秀夫 : Imipenem/cilastatin sodium の血小板機能・出血凝固機能におよぼす影響。Chemotherapy 37 : 896 ~ 902, 1989
- 17) 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
- 18) PIENO G F, GALLUS A S, HIRSH J : Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. Canad. Med. Assoc. J. 109 : 880 ~ 883, 1973
- 19) SMITH G F, SUNDBOOM J L : The effects of 1-methyl-5-thiotetrazole in a rat liver vitamin K-dependent carboxylase assay. Thromb. Res. 33 : 633 ~ 644, 1984
- 20) HOLLANDER D, RIM E, RUBLE Jr. P E : Vitamin K₂ colonic and ileal in vivo absorption : bile, fatty acids, and pH effects on transport. Am. J. Physiol. 233 : E 124 ~ E 129, 1977
- 21) HOLLANDER D, MURALIDHARA K S, RIN E : Colonic absorption of bacterially synthesized vitamin K₂ in the rat. Am. J. Physiol. 230 : 251 ~ 255, 1976
- 22) RAMOTAR K, CONLY J M, CHUBB H, LOUIE T J : Production of menaquinones by intestinal anaerobes. J. Infect. Dis. 150 : 213 ~ 218, 1984
- 23) BANG N U, KAMMER R B : Hematologic complications associated with β -lactam antibiotics. Rev. Infect. Dis. 5 : S380 ~ S393, 1983
- 24) TSUJI T, SATOH H, NARISADA M, HAMASHIMA Y, YOSIDA T : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. J. Antibiot. 38 (4) : 466 ~ 476, 1985
- 25) 内田清久, 高瀬治登, 野村泰治, 嘉久志寿人, 四谷 勉, 岡林 直, 三原伸一 : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の血液凝固系および血小板凝集能に対する作用についての実験的研究。Chemotherapy 35 (S-1) : 470 ~ 493, 1987
- 26) 山田兼雄 : PIVKA。SRL 宝函 10 : 7 ~ 10, 1986
- 27) 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
- 28) 藤山重俊 : 肝細胞癌と異常プロトロンビン。消化器科 5 : 55 ~ 64, 1986
- 29) 大和田滋, 小嶋茂利, 金沢 司, 富田 均, 佐藤武夫, 石田尚志 : セフェム系抗生剤の血液凝固因子におよぼす影響。新薬と臨床 36 : 549 ~ 561, 1987

THE EFFECTS OF FLOMOXEF SODIUM ON PLATELET FUNCTION AND BLOOD COAGULATION

TAKANORI ARIZAWA, YUKIO KATSUMURA, SUSUMU SHIMIZU, HIDEHIKO OHTSUKA,
HAJIME TAKAGI, MICHIAKI NARUSHIMA, KAZUMASA TANAKA, 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 bleeding tendency during the administration of antibiotics has been given attention. We studied the effects of flomoxef sodium (FMOX), a new class of oxacephem antibiotic, on platelet function and blood coagulation.

The subjects were 12 cases of respiratory tract infections.

FMOX was administered by drip infusion at a dose of 2 g/day for 7 days. And the following parameters were measured before and after the administration: platelet count, bleeding time, platelet adhesiveness, platelet aggregation activity, platelet ATP release activity, prothrombin time, active partial thromboplastin time, serum fibrinogen, fibrin degradation products, thrombo test, hepaplastin test, clotting factors II · VII · IX · X, PIVKA-II.

As a result of this study, there was no deterioration in the platelet function and blood coagulation tests. In 2 cases, however, PIVKA-II was positive. We could not prove any vitamin K deficiency in other parameters and the patients had, normal prothrombin values. We thought on this study that the significance of PIVKA-II is a feature issue.

We concluded that FMOX is a safe antibiotic regarding platelet function and blood coagulation at a dose of 2 g/day for 7 days.