高齢者における aztreonam の血小板凝集能・血液凝固能におよぼす影響

浅田　高広・曽我　哲司・柳原　太・山野　雅弘
山中　吉隆・吉岡　宗・間瀬　勘史・安永幸二郎
関西医科大学第一内科*

(平成2年11月5日受付・平成2年12月27日受理)

近年，抗生物質の副作用として出血傾向が報告されている。今回，我々は初のモノバクタム系抗生物質である aztreonam (AZT) の血小板凝集能と血液凝固能におよぼす影響を，高齢者を中心に投与して検討したので報告する。対象は肺炎4例，気管支炎1例，尿路感染症2例，褥瘡感染症2例の65～85歳の患者9例で，1日2gまたは4gのAZTを朝夕の2回に分け5日から10日間点滴静注した。治療投与前および投与終了後に血小板数，血小板凝集能，prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fbg), thrombotest (TT), protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) を測定した。AZT 投与にて血小板数や血液凝固指標(PT, APTT, fibrinogen, TT, PIVKA-II)には変化を認めず，血小板凝集に関してもADP凝集で軽度の抑制が見られたものの臨床上特に問題となるほどではなく，出血傾向を示した症例もなかった。しかし腎機能低下の存在する症例ではAZTの投与後に血中尿素窒素とクレアチニンがさらに上昇し，血小板凝集の抑制も軽度増強し，AZTの血清濃度半減期の延長による血中濃度の上昇が疑われた。以上より高齢者におけるAZTの血小板凝集能と血液凝固能に対する影響は常用量使用範囲内ではほとんどないと考えられるが，高齢者では腎機能低下による血中濃度の上昇や経口摂取低下によるビタミンK不足により出血傾向をきたしやすいことを考慮し慎重な投与が必要と思われる。

Key words： 高齢者，aztreonam，血小板凝集能，血液凝固能，ビタミンK

近年抗生物質の開発，進歩は目覚ましく，抗菌力のみでなく安全性に関しても研究が進んでおり，副作用として出血傾向を示す例が報告されている。その主な原因として，1)経口摂取不良によるビタミンK不足，2)多くのcephem系薬剤が有する3位側鎖のN-methyltetrazolethiol (NMTT)基によるビタミンK依存性凝固因子の合成抑制[1~5]，3)抗生物質の腸内細菌叢の抑制によるビタミンK合成障害[6,7]，4)一部のβ-lactam剤が有する7位側鎖のカルボキシル基による血小板凝集抑制[1,8~13]などが考えられている。さらに高齢者の場合はこれらの影響をより受けやすいと考えられ，抗生物質の投与には充分注意する必要がある。

今回我々は，従来のpenicillin, cephem系抗生物質とはまったく異なり，β-lactam環の単環構造からなる初のモノバクタム系抗生物質であるaztreonam (AZT) の血小板凝集能と血液凝固能におよぼす影響を，高齢者に中心に投与して検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対　象

1988年12月から1989年3月までの間に本院および関連病院に入院していた9例(男性7例，女性2例)の感染症患者で，その内訳は肺炎4例，気管支炎1例，尿路感染症2例，褥瘡感染2例で，年齢は65～85歳(平均73.9歳)であった。基礎疾患としては，高血圧，陳旧性脳梗塞，肺癌などを認めた (Table 1)。

2. 投与方法

1日2gまたは4gのAZTを朝夕の2回に分け，生理食塩水100mlに溶解し，約60分で点滴静注した。投与期間は5日から10日間で，平均6.8日であった (Table 1)。なおAZT投与中に非ステロイド性消炎鎮痛剤などの血小板機能を抑制する薬剤の投与は行わなかった。

3. 検査項目

AZT治療投与前および治療投与終了後で血小板数，血小板凝集能，prothrombin time (PT), activated

*大阪府守口市文園町1番地

Table 1. Background of subjects and dose of aztreonam

Case	Age	Sex	Dose	Diagnosis	Underlying disease
1	73	M	1 g × 2 (6 days)	pneumonia	hypertension chronic renal failure
2	74	M	2 g × 2 (10 days)	pneumonia	( )
3	70	M	1 g × 2 (6 days)	bronchitis	hypertension
4	75	M	2 g × 2 (6 days)	pneumonia	hypertension old cerebral infarction
5	85	F	2 g × 2 (15 days)	pneumonia	lung cancer
6	69	M	1 g × 2 (9 days)	urinary tract infection	hypertension Multiple renal cysts
7	80	M	1 g × 2 (5 days)	urinary tract infection	old cerebral infarction
8	65	M	2 g × 2 (7 days)	infected decubitus	old cerebral infarction
9	74	F	1 g × 2 (8 days)	infected decubitus	hypertension old cerebral infarction

partialthromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fbg), thrombotest (TT), protein induced by vitamin K absence II (PIVKA-II) を測定した。

4. 検査方法

血小板数, PT, APTT, Fbg, TT, PIVKA-II は, 日本医学臨床検査研究所に依頼した。

血小板凝集能は, 患者静脈より 3.8％クエン酸ナトリウム1容に対し血液9容の割合で採血し, 700 g にて8分遠沈し, 多血小板血漿 (PRP) を作製後 BORN らの方法[14]に従い HEMATRACER 1 (二光バイオサイエンス) を用いて測定した。凝集惹起物質は終濃度が adenosine diphosphate (ADP) (Sigma) 2, 4 μM, collagen (二光バイオサイエンス) 2, 4 μg/ml となるように調整して5分間測定し, 最大凝集率 maximal aggregation (MA) にて検討した。

II. 結 果

1. 血小板数 ($\times 10^4/\mu l$) (Fig. 1)

投与前後の血小板数はそれぞれ 25.8±6.1, 27.1±5.9 で, 変化は認められなかった。(正常値は 12～34)

2. 血小板凝集能 (%) (Table 2, Fig. 2)

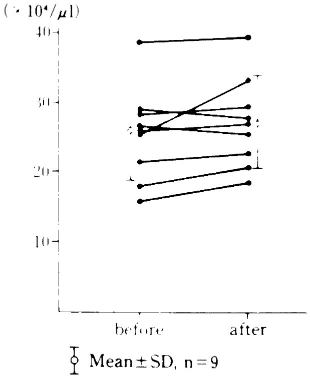


Fig. 1. Change in platelet count

a) ADP 凝集

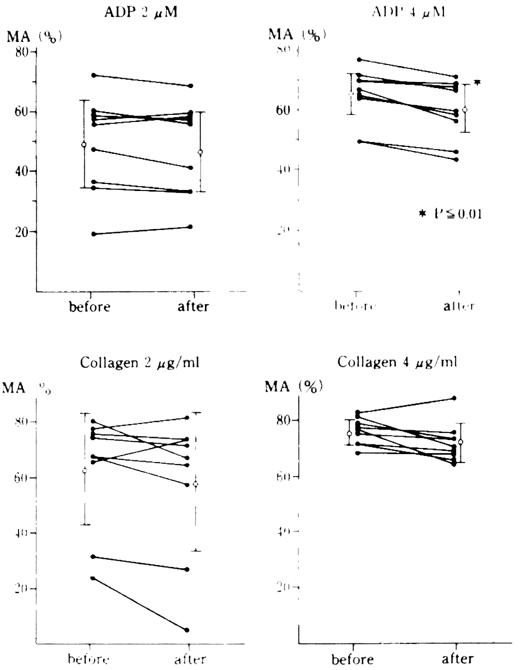
2 μM および 4 μM における投与前後の凝集率はそれぞれ 49.2±15.3, 47.6±14.7 および 65.0±8.8, 60.3±9.3 で, ADP 4 μM にて軽度ながら有意な低下を認めた。

b) collagen 凝集

Table 2. Changes in platelet aggregation
(Mean ± SD, n = 9)

	ADP		Collagen	
	2 μM	4 μM	2 μg/ml	4 μg/ml
Before (%)	49.2 ± 15.3	65.0 ± 8.8	62.9 ± 19.4	76.0 ± 4.4
After (%)	47.6 ± 14.7	60.3 ± 9.3	58.2 ± 24.1	72.4 ± 6.5
	NS	P ≦ 0.01	NS	NS

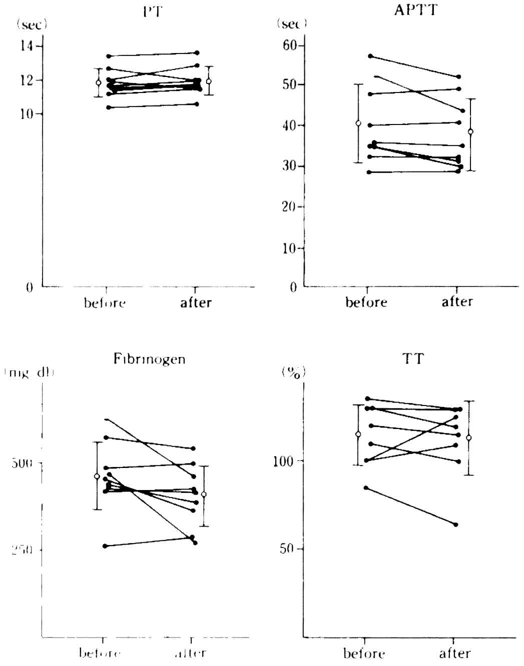
ADP: adenosine diphosphate



MA: maximal aggregation
ADP: adenosine diphosphate

Mean±SD, n=9

Fig. 2. Changes in platelet aggregation



PT: prothrombin time
APTT: activated partial thromboplastin time
TT: thrombotest

Mean±SD, n=9

Fig. 3. Changes in PT, APTT, fibrinogen, TT

2 μg/ml および 4 μg/ml における投与前後の凝集率はそれぞれ 62.9±19.4, 58.2±24.1 および 76.0±4.4, 72.4±6.5 で，いずれも，有意な差を認めなかった。

3) PT (sec), APTT (sec), Fbg (mg/dl), TT (%) (Table 3, Fig. 3)

投与前後の PT は 11.8±0.8, 11.9±0.8, APTT は 40.5 ± 9.2, 38.2 ± 8.1, Fbg は 464.2 ± 96.2, 410.1 ± 84.5, TT は 115.6±16.6, 113.8±20.1 で，いずれも有意な差を認めなかった。(正常値は PT：10～12, APTT：25～45, Fbg：180～400, TT：70～130)

4. PIVKA-II (μg/ml)

投与前後ともすべて1.0未満であった。(正常値は 1.0 未満)

III. 考　　察

β-Lactam 系抗生物質は，毒性が比較的低く，広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌力を有するため広く使用されているが，その使用中に出血傾向をきたした症例が報告されている[15~20]。その主な原因としては，1) 経口摂取不良によるビタミン K 不足，2) 多くの ce-

Table 3. Changes in PT, APTT, fibroginogen, TT
(Mean ± SD, n = 9)

	PT (sec)	APTT (sec)	Fbg (mg/dl)	TT (%)
Before (%)	11.8 ± 0.8	40.5 ± 9.2	464.2 ± 96.2	115.6 ± 16.6
After (%)	11.9 ± 0.8	38.2 ± 8.1	410.1 ± 84.5	113.8 ± 20.1
	NS	NS	NS	NS

PT: prothrombin time
APTT: activated partial thromboplastin time
Fbg: fibrinogen
TT: thrombotest

phem 系薬剤が有する3位側鎖のN-methyltetrazolethiol (NMTT) 基によるビタミンK依存性凝固因子の合成抑制，3)抗生物質の腸内細菌叢の抑制によるビタミンK合成障害，4)一部のβ-lactam剤が有する7位側鎖のカルボキシル基による血小板凝集抑制などが考えられている。このうち2)の機序に関してはビタミンKがNMTT基に作用し，異常消費されるためビタミンK不足となり凝固因子の合成が抑制されるという説[1]や，ビタミンK依存性凝固因子生合成の過程で，前駆体蛋白のグルタミン酸残基(Glu)をγ-carboxyglutamic acid (Gla) に変換するγ-glutamylcarboxyl化反応をNMTT基が阻害するという説[2,3]などが報告されてきたが，現在ではNMTT基のγ-glutamylcarboxylaseに対する阻害作用は認められず，NMTT基がビタミンKサイクルのvitamin K epoxide reductaseを阻害するため，ビタミンK欠乏状態においてNMTT基がビタミンK欠乏を助長して凝固因子の生合成を抑制する[4,5]と考えられている。3)に関しては，腸内細菌が産生するビタミンKは生理的必要量以下で，主な原因とはなり難いとの報告があり[5,21]，腸内細菌が産生するビタミンKだけでは正常の血液凝固活性を維持することはできないと考えられる。4)の機序に関しては，7位側鎖のカルボキシル基が血小板膜に非特異的に結合してADP-recepterなどをブロックすることにより血小板凝集を抑制すると考えられているが[10,12,13]，側鎖にカルボキシル基を有さない抗生物質でも血小板凝集抑制を認めることがあり[22]，血小板代謝など他の機序の存在も考えられる。

AZTは，基本骨格として3-aminomonobactamic acid (3-AMA) をもつβ-lactam抗生物質であるが，従来のpenicillin，cephem系抗生物質とは異なりβ-lactam環に隣接する部分に環状構造を持たないことよりモノバクタムと呼ばれ，好気性グラム陰性菌に優れた抗菌力を示す一方，好気性グラム陽性菌や嫌気性菌に対する抗菌力は弱いという特色を持ち，体内ではほとんど代謝されず未変化体のまま尿中に排泄される。また，3位側鎖中にはaminothiazolyl-carboxypropyloxyimino基を持つため各種β-lactamaseにきわめて安定で，緑膿菌に対しても優れた抗菌力を示すとされているが，AZTの出血傾向に関して臨床上明らかな出血傾向は認められないもののPTの延長や血小板のADP凝集を抑制したという報告[23,24]が見られることから，この基が血小板凝集を抑制する可能性も考えられ今後の検討が必要と思われる。

今回の検討では，血小板数や血液凝固指標 (PT，APTT，fibrinogen，TT，PIVKA-II) には著明な変化を認めず，血小板凝集に関しては4 μMのADP凝集においてのみ軽度ながら有意な抑制が見られAZTによる影響が考えられたが，平均凝集率の差は約5%しかなく，低濃度の2 μMでは有意な差を認めなかったことより臨床上特に問題となるほどの差ではないと考えられ，実際出血傾向を示した症例もなかった。

AZTは*in vitro*においては，*in vivo*で得られる血中濃度の10倍以上の著明な高濃度 (10 mg/ml) で初めてADP凝集を抑制するが，*in vivo*における常用量の投与では血小板凝集や血液凝固指標に影響をおよぼさないという報告がある[25]。しかし，この場合の対象は健常人であり，高齢者の場合は腎機能低下を伴うことも多く抗生物質の血中濃度が上昇しやすいことが考えられる。水野ら[26]はAZTの腎機能障害者における薬動力学的検討を行っているが，24時間内因性クレアチニン・クリアランスの低下にともないAZTの血清濃度半減期は延長し，尿中回収率も減少すると報告しており，今回の検討でもAZTの治療投与前の24時間内因性クレアチニン・クリアランスが32.8 ml/minと著明に低下していた症例では，治療投与終了後に血中尿素窒素とクレアチニンの悪化が見られ，4 μMのADP凝集も投与前と比較して約10%低下しておりAZT

の血清濃度半減期の延長による血中濃度の上昇が考えられた。さらに感染症に罹患した場合高齢者では重症化しやすく，経口摂取不足によるビタミン K 不足をきたして凝固因子の生合成が抑制され出血傾向を呈することがあるが，今回ビタミン K 不足をきたすほど経口摂取不良となった症例はなかった。

以上より高齢者における AZT の血小板凝集能と血液凝固能に対する影響は常用量使用範囲内ではほとんどないと考えられるが，高齢者では腎機能低下による血中濃度の上昇や経口摂取低下によるビタミン K 不足により出血傾向をきたしやすいことを考慮し慎重な投与が必要と思われる。

文　献

1) Neu H C: Adverse effect of new cephalosporins. Ann Intern Med 98: 415～416, 1983
2) Lipsky J J: N-Methyl-thiotetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. Lancet ii: 192～193, 1983
3) Lipsky J J: Mechanism of the inhibition of the γ-carboxylation of glutamic acid by N-methylthiotetrazolecontaining antibiotics. Proc Natl Acad Sci USA 81: 2893～2897, 1984
4) Uchida K, Ishigami T, Komeno T: Effects of latamoxef and methyltetrazolethiol on gamma-glutamylcarboxylase activity. Jpn J Pharmacol 35: 330～333, 1984
5) 内田清久，他：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: 470～493, 1987
6) Conly J M, Ramotar K, Bow E J: Hypoprothrombinemia in febrile, neutropenic patients with cancer: Association with antimicrobial suppression of intestinal microflora. J Infect Dis 150: 202～212, 1984
7) Pieno G F, Gallus A S, Hirsh J: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. Canad Med Assoc J 109: 880～883 1973
8) Andrassey K, Kodersch J, Fritz S, Ritz E: New beta-lactam antibiotics and hemorrhagic diathesis: Comparison of moxalactam and cefotaxime. Clin Ther 6: 34～41, 1983
9) Weitekamp M R, Aber R C: Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. JAMA 249: 69～71, 1983
10) Brown C H, Natelson E A, Bradshaw M W: The hemostatic defect produced by carbenicillin. N Engl J Med 291: 265～270, 1984
11) Jonson G J, Rao G H R, White J G: Platelet dysfunction induced by parenteral carbenicillin and ticarcillin. Am J Path 91: 85～106, 1978
12) Sattil S J, Bennet J S, Mcdonough M, Turnbull J: Carbenicillin and Penicillin G inhibit platelet function *in vitro* by impairing the interaction of agonists with the platelet surface. J Clin Invest 65: 329～337, 1980
13) Bang N U, Tessler S S, Heinreich R O, Marks C A, Mattler L E: Effect of moxalactam on blood coagulation and platelet function. Rev Infect Dis 4: S546～554, 1982
14) Born G V R: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and reversal. Nature 194: 927～929, 1962
15) Reddy I, Bailey R R: Vitamin K deficiency developping in patients with renal failure treated with cephalosporin antibiotics. New Zealand Med J 92: 378～379, 1980
16) Andrassy K, Bechtold H, Ritz E: Hypoprothrombinemia caused by cephalosporins. J Antimicrob Chemother 15: 133～136, 1985
17) Bang N U, Kammer R B: Hematologic complications associated with β-lactam antibiotics. Rev Infect Dis 5: S380～S393, 1983
18) 宮崎三弘，永瀬宗重，小林正貴，渡辺孝太郎，成田光陽，東条静夫：腎不全における抗生物質の副作用。腎と透析 16: 313～322 1984
19) 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：抗生物質投与後に見られた出血傾向の 8 例診療と新薬 22: 1365～1378, 1985
20) 森川利則，高橋直彦，鈴山洋司，千代田晨，迎　英明，倉田須和子：N-methytetrazolethiol 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
21) Uchida K, Nomura Y, Takase H, Harauchi T, Yoshizaki T, Nakao H: Effects of vitamin K-deficient diets and fasting on blood coagulation facters in conventional and germ-free rats. Jpn J Pharmacol 40: 115～122, 1986
22) 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
23) Tartaglione T A, Duma R J, Qureshi G D: *In vitro* and *in vivo* studies of the effect of aztreonam on platelet function and coagulation in normal volunteers. Antimicrob Age Chemother 30: 73～77, 1986
24) Rusconi F, Assael B M, Boccazzi A, Colombo R, Crossignani R M, Garlaschi L, Rancilio L: Aztreonam in the treatment of severe urinary tract infections in pediatric patients. Antimicrob Age Chemother 30: 301～314, 1986
25) Agnelli G, Guerciolini R, Grasselli S, Menichetti F, Pauluzzi S, Nenci G G, Delfavero A: Effects of the monobactam antibiotic aztreonam on platelet function and blood coagulation. Chemo-

therapy 33: 9～14 1987

26) 水野全裕, 他：Azthreonam (SQ 26, 776) の健康成人ならびに腎機能障害者における薬動力学的研究。Chemotherapy 33: 126～131, 1985

EFFECT OF AZTREONAM ON PLATELET AGGREGATION AND BLOOD COAGULATION IN ELDERLY PATIENTS

Takahiro Asada, Tetsuji Soga, Futoshi Yanagihara,
Masahiro Yamano, Yoshitaka Yamanaka, Muneto Yoshioka,
Kanshi Mase and Kojiro Yasunaga

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University,
1 Fumizonocho, Moriguchi 570, Japan

In recent years, there have been reports of hemorrhagic manifestations as a side effect of antibiotics. In this connection, we evaluated the effects of the first monobactam antibiotic, aztreonam, (AZT) on platelet aggregation and blood coagulation in elderly patients. The subjects were 9 patients: 4 with pneumonia, 1 with bronchitis, 2 with urinary tract infection and 2 with infected decubitus, aged from 65 to 85 years. AZT was administered by drip infusion at a dose of 2 or 4 g/day for 5 to 10 days. The following parameters were measured before and after administration: platelet count, platelet aggregation, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fbg), thrombotest (TT), and protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II). There was no significant change in the platelet count or the blood coagulational parameters (PT, APTT, Fbg, TT and PIVKA-II) after AZT administration. AZT slightly suppressed ADP-induced platelet aggregation, but the suppression was clinically not problematic and there were no hemorrhagic manifestations. However, an increase in AZT concentration in plasma was suspected in a case of renal hypofunction in which blood urea nitrogen and creatinine had deteriorated and suppression of platelet aggregation had increased after AZT administration. We concluded that AZT hardly affects platelet aggregation and blood coagulation in therapeutic doses in elderly patients. Nevertheless, AZT must administered with care to elderly patients because they are liable to have hemorrhagic manifestations if AZT concentration in plasma increases because of renal hypofunction and because they tend to lack vitamin K because of decreased food intake.