

Cefminox sodium の呼吸器感染症に対する効果と血小板機能・血液凝固機能におよぼす影響

金子 教宏・秋澤 孝則・中神 和清
山田 峰彦・大塚 英彦・成島 道昭
田中 一正・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4年1月7日受付・平成4年7月2日受理)

Cefminox sodium (以下 CMNX) の呼吸器感染症に対する臨床効果と血小板機能・血液凝固機能に対する影響について検討した。対象は肺炎 14 例、気管支炎 4 例、胸膜炎 3 例、肺化膿症 1 例、の計 22 例の呼吸器感染症である。臨床効果は判定可能な 20 例に対して著効 7 例、有効 9 例、無効 4 例で有効率は 80% であった。細菌学的検討では、9 菌株検出されたが投与後すべて消失した。また、重篤な副作用は認めなかった。次に CMNX の血小板機能、血液凝固機能について検討した。対象は上記対象群のうち肺炎 8 例、気管支炎 2 例、胸膜炎 2 例である。投与前と投与後 7 日目に血小板数、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、ヘパプラスチンテスト、第 II・VII・IX・X 凝固因子、Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist (PIVKA-II) を測定した。各検査結果では、CMNX 投与で増悪した症例は認められず、CMNX 1 日 4 g 7 日間の投与では血小板機能、出血凝固機能にはまったく影響をおよぼすことはなかった。以上より CMNX は呼吸器感染症に対し高い有効性示し、出血傾向など重篤な副作用もなく有用な抗生物質であると考えられた。

Key words: CMNX, 呼吸器感染症, 出血傾向, 血小板機能, 血液凝固機能

Cefminox sodium (以下 CMNX) はセファマイシン系抗生物質に属し、その特徴は Dual action による Multi-bulge の形成に基づく溶菌作用により短時間に強い殺菌作用を発揮し、*in vitro* 効果から予想される以上に優れた *in vivo* 効果があると言われている。

1988 年にセフェム系抗生物質が関与したと思われる出血による 6 例の死亡が報告されて以来抗生物質に伴う副作用としての出血傾向¹⁾²⁾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①ビタミン K 代謝異常に基づく血液凝固機能異常、②血小板凝集能に関連する血小板機能異常などが考えられている。

CMNX はその構造上 N-methyltetrazolethiol 基を有し、出血傾向との関与が危惧されている。そこで今回我々は CMNX の呼吸器感染症に対する臨床効果と血小板機能・血液凝固機能に対する影響について検討したので、その結果を報告する。

その結果を報告する。

I. 対 象

対象は平成 1 年 1 月より平成 2 年 11 月までの間に当科に入院した呼吸器感染症 22 例である。感染症の内訳は肺炎 14 例、気管支炎 4 例、胸膜炎 3 例、肺化膿症 1 例であり、男性 16 名、女性 6 名であった。年齢分布は 26 歳から 82 歳までで平均年齢は 64.8 歳であった (Table 1)。また基礎疾患別にみると 22 症例中 18 症例に陳旧性肺結核・気管支喘息など呼吸器疾患 14 疾患、その他糖尿病・悪性疾患など計 21 疾患が認められた。

II. 方 法

1. CMNX 投与方法

* 横浜市緑区藤が丘 1-30

Table 1. Subject background

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease
1	80	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis
2	26	M	Pneumonia	—
3	70	F	Bronchitis	Old pulmonary tuberculosis
4	65	M	Bronchitis	Bronchial asthma
5	67	F	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis
6	82	M	Pneumonia	Diabetes mellitus
7	53	F	Pleurisy	Gastric cancer
8	64	F	Pneumonia	—
9	78	F	Pneumonia	Bronchial asthma
10	74	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis Pulmonary aspergillosis
11	55	M	Pneumonia	—
12	44	M	Pleurisy	—
13	76	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis Diabetes mellitus
14	67	M	Pneumonia	Lung cancer
15	46	M	Bronchitis	Bronchial asthma
16	82	M	Pneumonia	Lung cancer
17	79	M	Pleurisy	Diabetes mellitus
18	51	F	Bronchitis	Bronchial asthma
19	75	M	Pneumonia	Bronchial asthma
20	50	M	Pulmonary suppuration	Diabetes mellitus
21	68	M	Pneumonia	Bronchial asthma
22	74	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis Pulmonary aspergillosis

CMNX は原則として1日CMNX量として4gを2回に分け、各々生理食塩水100mlに溶解し約60分で点滴静注した。

2. 検査項目

CMNX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(PLT, $\times 10^4/\mu\text{l}$), 出血時間(BT, min'sec"), 血小板粘着能(Platelet adhesiveness, %), 血小板凝集能(Aggregation activity, MAX%), 血小板ATP放出能(ATP release activity, 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/dl), トロンボテスト(TT, %), ヘパラスチンテスト(HPT, %), 凝固因子II・VII・IX・X(II・VII・IX・X, %), Protein Induced by Vitamin K Absence or

agonist(PIVKA II, $\mu\text{g/ml}$)

副作用については自覚症状の他、投与前後の臨床検査値の変動を検討した。

3. 効果判定

臨床効果判定は発熱、喀痰量などの臨床症状・起炎菌の消失・血沈、CRP、白血球数などの検査所見の改善などから総合的に判断し著効・有効・無効の3段階に分け、有効以上をもって有効率を計算した。また、細菌学的には起炎菌の消失をもって判定した。

4. 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⁹⁾はまず20G針付きのディスプレイプル注射器で静脈血を採取し、静脈血9mlに対し3.8%クエン酸ナトリウムを1mlの割合で試験管内で

Table 2. Clinical efficacy

	Excellent	Good	Fair	Unevaluable	Efficacy rate (%)
Bronchitis	1	1	1	1	66.7
Pneumonia	5	7	2		83.3
Pleurisy	1		1	1	50.0
Pulmonary suppuration		1			100.0
Total	7	9	4	2	80.0

よく混和後、1,000回転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症例では、同一人の乏血小板血漿 (PPP) で希釈して PRP 中の血小板数を常に $20\sim 40 \times 10^4/\mu\text{l}$ に調整した。ついで PRP に凝集惹起物質として 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 HEMATORACER 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 1×10^{-5} M, 2×10^{-6} M, 1×10^{-6} M, コラーゲン $10 \mu\text{g/ml}$, $3 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$, エピネフリン 1×10^{-4} M, リストセチン 1.2 mg/ml , 1.5 mg/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 放出能をクロノログ社製 Lumiagregometer 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。放出惹起物質は 1×10^{-5} M ADP, $5 \mu\text{g/ml}$ コラーゲン, 1×10^{-4} M エピネフリン, 1.2 mg/ml リストセチンを用いた。PT は Quick 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 (latex agglutination method) を用いた。

すべてのデータは Mean \pm SD で表し、統計学的解析は対応のある t 検定を用いて危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。

III. 成績

1. 臨床効果 (Table 2)

臨床効果の判定可能であった 20 例に対して、著効 7 例、有効 9 例、無効 4 例で有効率は 80% であった。

Table 3. Bacteriological efficacy

(8 Cases, 9 Strains)

	Eradicated	Replaced
<i>S. pneumoniae</i>	1	1
<i>H. influenzae</i>	2	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	
<i>M. catarrhalis</i>	2	
<i>P. maltophilia</i>	1	
	7	2

無効 4 例のうち 1 例は肺癌症例、2 例は本薬剤投与前に imipenem/cilastatin sodium を投与され無効であった症例である。

2. 細菌学的検討 (Table 3)

起炎菌は 8 症例 9 菌株検出され検出率は 40% であった。そのうち菌消失は 7 菌株、菌交替は 2 菌株であった。

3. 血小板機能・血液凝固機能検査

各検査結果を CMNX 投与前後で示す。

A. 血小板数・出血時間・血小板粘着能 (Fig. 1)

投与前の平均は血小板数 32.3 ± 14.4 , 出血時間 $5' 32'' \pm 1' 90''$, 血小板粘着能 51.9 ± 15.7 で、投与後では 40.2 ± 13.4 , $6' 09'' \pm 1' 81''$, 49.1 ± 20.5 で有意差を認めなかった。

B. 血小板凝集能

a. ADP 1×10^{-5} M, 2×10^{-6} M, 1×10^{-6} M (Fig. 2)

投与前の最大凝集率の平均は各々 79.4 ± 7.3 , 69.5 ± 8.5 , 68.8 ± 19.5 で、投与後では 78.8 ± 6.4 , 69.8 ± 4.8 , 60.0 ± 25.1 で有意差を認めなかった。

b. コラーゲン $10 \mu\text{g/ml}$, $3 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$

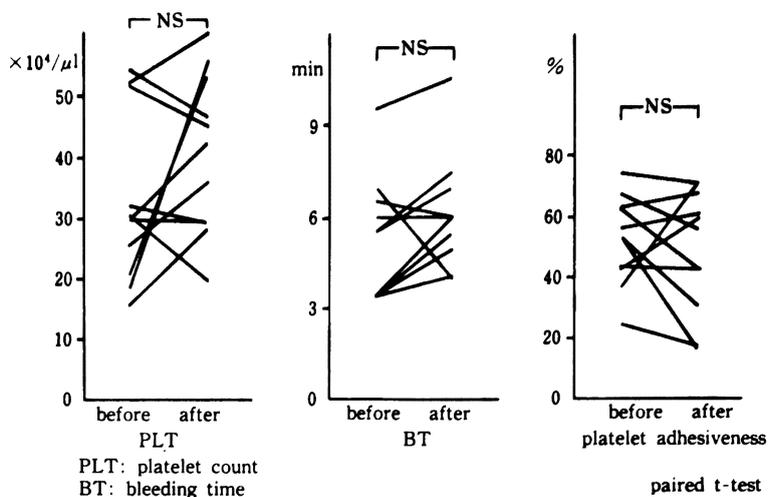


Fig. 1. Changes in PLT, BT and platelet adhesiveness.

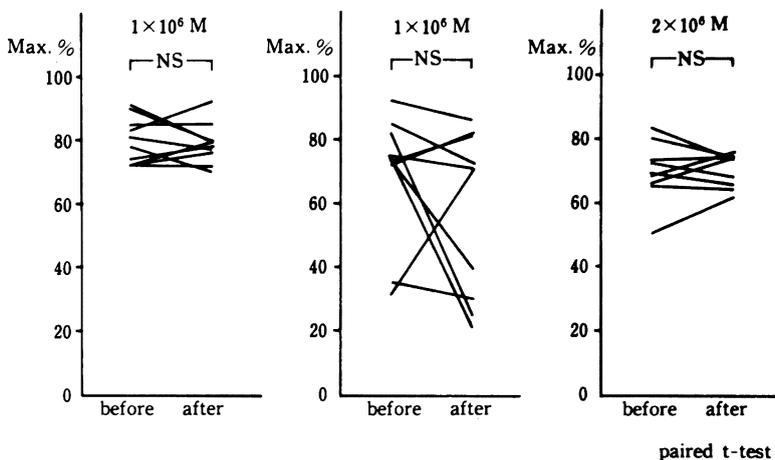


Fig. 2. Changes in ADP aggregating activity.

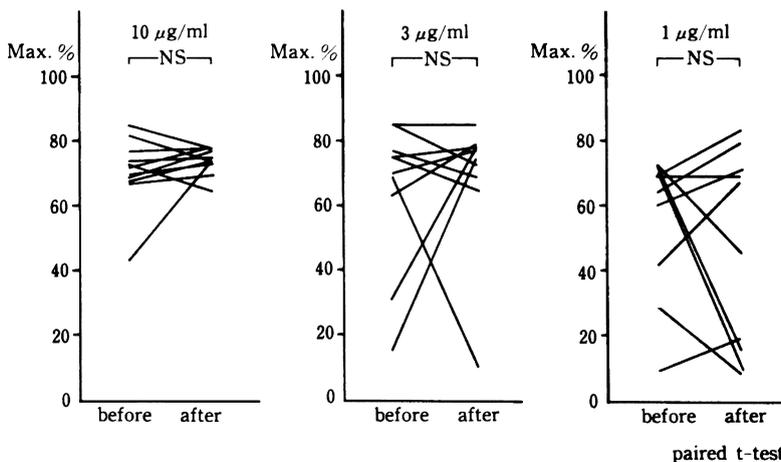


Fig. 3. Changes in collagen aggregation activity.

(Fig. 3)

投与前の最大凝集率の平均は各々 70.9 ± 10.9 , 64.4 ± 22 , 55.5 ± 22.3 で投与後では 74.1 ± 4.0 , 69.7 ± 19.9 , 47.2 ± 30.2 で有意差を認めなかった。

c. エピネフリン 1×10^{-4} m (Fig. 4)

投与前は 66.4 ± 19.6 , 投与後で 74.5 ± 5.9 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 (Fig. 4)

投与前の平均は各々 53.6 ± 33.1 , 66.2 ± 23.8 で投与後では 50.0 ± 32.1 , 68.3 ± 14.3 と有意差を認めなかった。

C. 血小板 ATP 放出能 (Fig. 5)

a. ADP 1×10^{-5} M

投与前の平均は 1.3 ± 1.1 , 投与後では 1.4 ± 1.1 で

有意差を認めなかった。

b. コラーゲン $5 \mu\text{g/ml}$

投与前の平均は 2.5 ± 1.6 , 投与後では 2.5 ± 1.7 で有意差を認めなかった。

c. エピネフリン 1×10^{-4} M

投与前の平均は 2.1 ± 1.8 , 投与後では 2.1 ± 1.8 で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 1.6 ± 1.8 , 投与後では 1.3 ± 1.1 で有意差を認めなかった。

D. PT・APTT・Fbg・FDP・TT・HPT (Fig. 6, 7)

PT・APTT・Fbg・FDP・TT・HPT の平均値はそれぞれ、投与前は 93.9 ± 19.1 , 91.6 ± 14.6 , 516.4 ± 137.6 , 249.6 ± 395.1 , 83.3 ± 17.6 , 109.5 ± 23.5 で

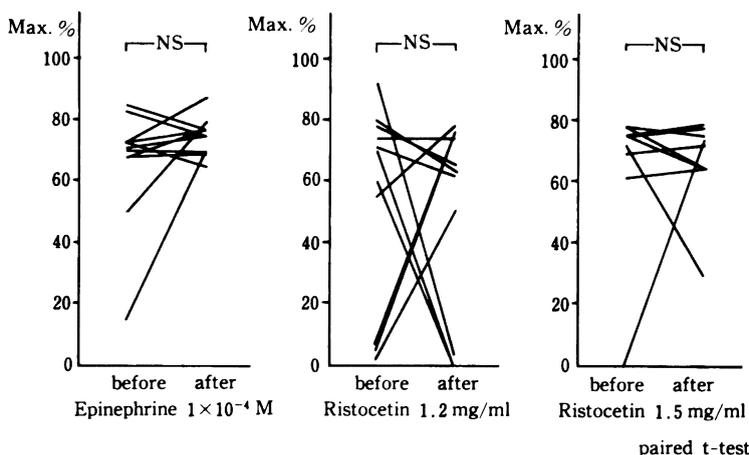


Fig. 4. Changes in epinephrine and ristocetin aggregation activity.

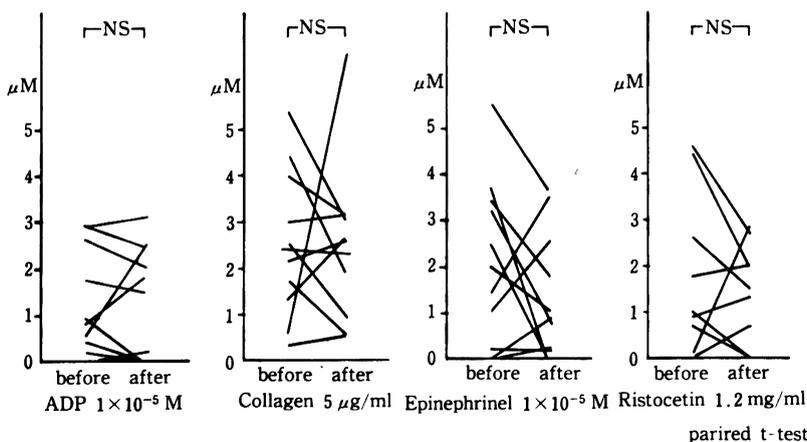


Fig. 5. Changes in platelet ATP releasing activity.

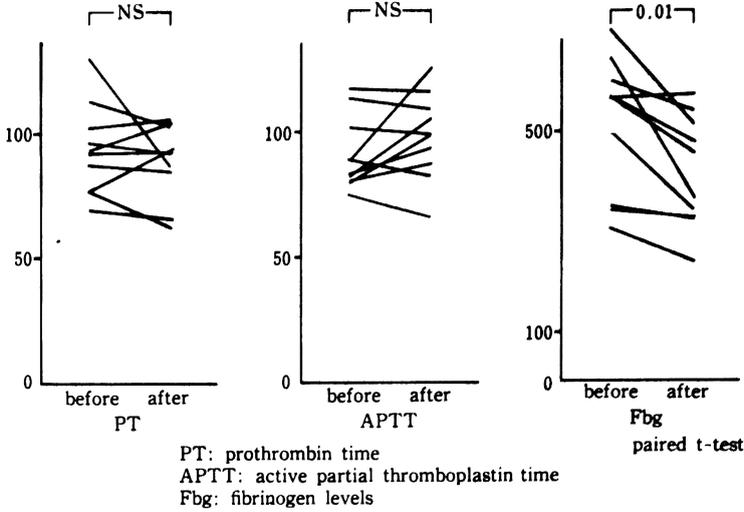


Fig. 6. Changes in PT, APTT and Fbg.

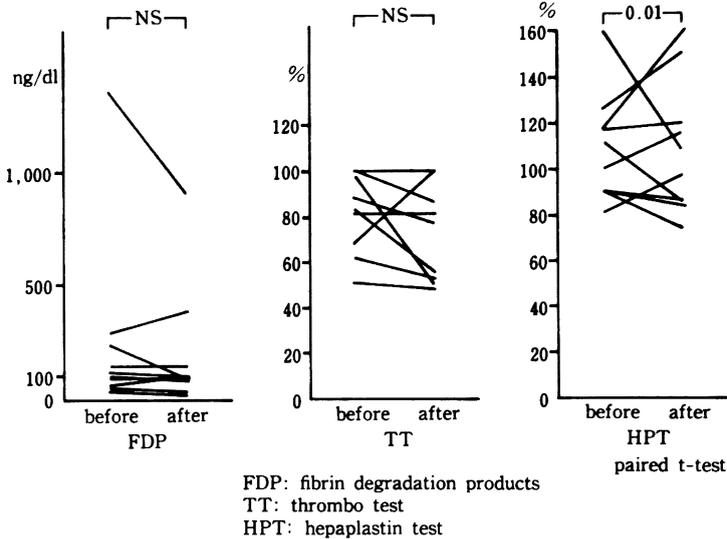


Fig. 7. Changes in FDP, TT and HPT.

投与後は 89.1 ± 15.7 , 99.4 ± 17.4 , 422.4 ± 112.6 , 198.4 ± 266.6 , 75.1 ± 21.5 , 110.1 ± 28.7 であり Fbg のみ投与後で有意に低下したが、その他は投与前後の値に有意差は認められなかった。

E. II・VII・IX・X (Fig. 8)

投与前の平均は各々 105.8 ± 29.0 , 94.1 ± 37.6 , 140.9 ± 53.5 , 99.8 ± 29.4 , 投与後は各々 115.5 ± 30.9 , 102.8 ± 39.5 , 168.9 ± 83.9 , 132.1 ± 66.7 で有意差を認めなかった。

F. PIVKA-II (Table 4)

投与前後で全例陰性であった。

4. 副作用

CMNX 投与 22 例中 3 例にトランスアミナーゼの上昇を認めたが、いずれも軽度で投与後すみやかに軽快した。

IV. 考 察

1980 年代はいろいろな第 3 世代の抗生物質が開発、使用され好成績を収めていた。しかし、その反面メチ

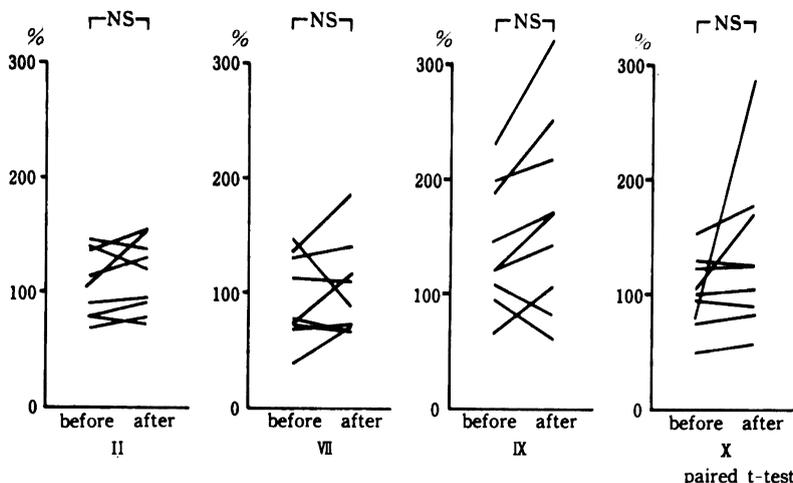


Fig. 8. Changes in coagulation factor levels.

Table 4. Changes in PIVKA-II ($\mu\text{g/ml}$)
(latex agglutination method)

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

* 6 g/day

PIVKA-II: Protein induced by Vitamin K Absence or Antagonist

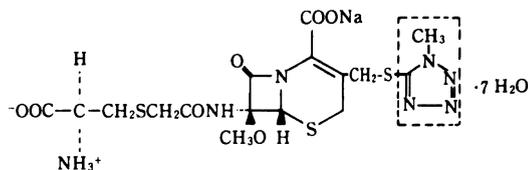


Fig. 9. Chemical structure of cefminox sodium.

シリン耐性黄色ブドウ球菌を代表とする耐性菌の出現や抗生物質投与中の出血傾向¹⁻⁷⁾などが問題となってきた。今後も高齢化社会、大気汚染などが進み呼吸器感染症が複雑化・難治化していくことが予想され、さらに安全で有用な抗生物質の開発は臨床医にとって望ましいことである。

CMNX⁹⁾はFig. 9に示したごとくセファロsporin骨格の7位側鎖にアミノ酸を有する半合成セファマイシン系抗生物質で、その特徴はDual actionによるMulti-bulgeの形成に基づく溶菌作用、すなわち従来

のβ-ラクタム系抗生物質の特徴である細菌のペニシリン結合蛋白に結合して細菌壁の合成阻害に加え、細胞壁ペプチドグリカンと細胞外膜のリポ蛋白との結合を阻害することにより速やかに強い殺菌作用を示し、主としてグラム陰性菌および嫌気性菌に対して広く使用されている。今回の検討でもCMNXの有効率は80%であった。安永ら¹⁰⁾は、1,137例の各種感染症に対して総有効率82%であったと述べている。また、副作用に関しても重篤なものなく安全性を考慮しても有用性の高い抗生物質であることが示唆された。

さらに、1988年にセフェム系抗生物質が関与したと思われる出血による6例の死亡報告を契機にセフェム系抗生物質と出血傾向・血液凝固異常との関係が注目されつつある。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摂取不足¹¹⁾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)の発育抑制¹²⁻¹⁴⁾、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

子の生合成抑制^{5,15)}などが考えられている。それに関して、Lipsky は^{5,16)} NMTT がビタミン K 依存凝固因子の生合成過程における γ -Glutamylcarboxyl 化反応を抑制し、 γ -Carboxylglutamic acid を含まない前駆体の PIVKA が生成され、正常な凝固因子の欠乏をきたすことを報告した。また、内田ら¹⁷⁾はその原因としてビタミン K cycle のビタミン K epoxide reductase の阻害によるため述べている。②の原因としては主に血小板凝集能の抑制によるものと考えられている¹⁸⁾。その機序としては、1) prostaglandin 生合成の抑制、2) 血小板に含まれている 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。山中ら¹⁹⁾は CMNX の止血機構におよぼす影響について検討し、ウサギに CMNX を 40 mg/kg/日 を 1 日 1 回投与した群では ADP 凝集能、コラーゲン凝集能に影響はなく、さらに血液凝固検査にも影響を認めなかったことを報告している。しかし、血小板凝集機構そのものについてはいまだ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も不明な点が多く今後の研究が待たれるところである。

一般に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⁷⁾と言われており、今回著者らは CMNX 投与後 7 日目に血小板機能を再検した。今回測定した血液凝固機能検査には炎症急性期における反応物質も含まれており、今回 Fbg が CMNX 投与後で有意な低下を示したが同時に臨床症状や白血球数・CRP など検査所見が改善しており、これは炎症の鎮静化の影響を反映していると考えられた。また、急性感染症そのものや前医での投薬内容（非ステロイド系消炎解熱剤など）が検査に影響している可能性も否定できない。

安永ら¹⁰⁾は、CMNX の出血・凝固系におよぼす影響について全国調査を行い 1,374 例のうち 10 例 (0.74%) に血液凝固検査に異常を認めたが、それらは基礎疾患・合併症を有している例が多く臨床問題になった症例はなかったと述べている。今回の検討でも CMNX は 1 日 4g、7 日間投与では血小板機能・血液凝固機能に統計学上有意に悪化をきたした症例はなく安全に使用できる抗生物質であると証明されたが、その使用には患者の状態も考慮し、十分な注意が必要である。

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を深謝致します。

文 献

1) 小池和夫, 小林 裕, 村松 学, 眞弓克彦, 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
- 2) 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
 - 3) 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
 - 4) Neu H C: Adverse effects of new cephalosporins. Ann Intern Med 98: 415~416, 1983
 - 5) Lipsky J J: Mechanism of the inhibition of the γ -carboxylation of glutamic acid by N-methylthio-tetrazole-containing antibiotics. Proc Natl Acad Sci USA 81: 2893~2897, 1984
 - 6) 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
 - 7) 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, 寺田秀夫: Flomoxef sodium の血小板機能・血液凝固機能に対する影響。Chemotherapy 38: 354~362, 1990
 - 8) 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
 - 9) 谷村 弘: セフミノクスナトリウム。現代医療 22: 343~347
 - 10) 安永幸二郎, 中川雅夫, 垣下榮三: セフミノクスナトリウムの血液凝固系に及ぼす影響の検討。The Japanese Journal of Antibiotics 43: 1588~1602, 1990
 - 11) Pieno G F, Gallus A S, Hirsh J: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. Canad Med Assoc J 109: 880~883, 1973
 - 12) Hollander D, Rin E, Ruble Jr. P E: Vitamin K 2 colonic and ideal in vivo absorption: bile, fatty acids, and pH effects on transport. Am J Physiol 233: E 124~E 129, 1977
 - 13) Hollander D, Muralidhara K S, Rin E: Colonic absorption of bacterially synthesized vitamin K 2 in the rat. Am J Physiol 230: 251~255, 1976
 - 14) Ramotar K, Conly J M, Chubb H, Louie T J: Production of menaquinones by intestinal anaerobes. J Infect Dis 150: 213~218, 1984
 - 15) 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
 - 16) Lipsky J J: N-Methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: Possible mechanism for antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. Lancet 1983-2: 192~193, 1983
 - 17) 内田清久: 抗生剤とビタミン K 代謝。感染症 15: 161~168, 1985
 - 18) Bang N U, Kammer R B: Hematologic complications associated β -lactam antibiotics. Rev Infect Dis 5: S 380~S 393, 1983

19) 山中吉隆, 柳原 太, 山野雅弘, 浅田高広, 山中幸子, 吉岡 宗, 安永幸二郎: Cefminox の止血機構に

及ぼす影響。Prog Med 8: 1949~1958, 1988

Clinical evaluation of cefminox sodium and investigation of its effects on platelet function and blood coagulation

Norihiro Kaneko, Takanori Akizawa, Kazukyo Nakagami, Minehiko Yamada, Hidehiko Ohtsuka, Michiaki Narushima, Kazumasa Tanaka, 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

The efficacy of cefminox sodium (CMNX) in the treatment of respiratory tract infection and its effect on platelet function and blood coagulation were investigated. The subjects were 22 patients with respiratory tract infections, 14 with pneumonia, 4 with bronchitis, 3 with pleurisy, and 1 with pulmonary suppuration. CMNX was administered by drip infusion in a dose of 4 g/day. Clinical efficacy in 20 patients with respiratory tract infections was as follows: excellent in 7 cases, moderate in 9 cases, and poor in 4 cases. The over-all efficacy rate was 80%. Bacteriologically, a total of 9 strains were eradicated. No objective or subjective side effects of CMNX were detected, although slight transaminase elevation was observed in three patients. The effects of CMNX on platelet function and blood coagulation were investigated, i. e., before administration of CMNX, and again after 7 days of administration the following parameters were measured: platelet count, bleeding time, platelet adhesiveness, platelet aggregation, platelet ATP release activity, prothrombin time, active partial thromboplastin time, serum fibrinogen, fibrin degradation products, thrombo test, hepaplastin test, coagulation factors II, VII, IX, X, and PIVKA-II. The results failed to reveal any effect on platelet function or blood coagulation. Thus it was concluded that CMNX is highly efficacious in the treatment of respiratory tract infection and that it is a safe antibiotic in terms of platelet function and blood coagulation.